



## 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 45, Especial Congreso 2, Mayo 2022**

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022



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

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



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## La colangitis biliar primaria es una enfermedad en riesgo de progresión en la mayoría de pacientes.<sup>1</sup>

OCALIVA®, en combinación con el AUDC, es el **único tratamiento indicado para el tratamiento de la CBP en adultos** que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC.<sup>2</sup>

En estos pacientes, OCALIVA® ha demostrado mejoras mantenidas de los marcadores de colestasis y enzimas hepáticas<sup>3</sup>, asociándose con un beneficio significativo en la proyección de la supervivencia.<sup>4</sup>

**AUDC:** ácido ursodesoxicólico; **CBP:** colangitis biliar primaria.

1. Hirschfield G M, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018;67(9):1568-1594.
2. Ficha técnica OCALIVA®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161139001/FT\\_1161139001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161139001/FT_1161139001.html). Último acceso: abril 2022.
3. Trauner M, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(6):445-453.
4. Carbone M, et al. Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Commun. 2018;2(6):683-692.

▼ 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 8 mm × 7 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 (CBP) (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 paciente con CBP.**

Estadificación/Clasificación	No cirróticos o Child-Pugh A	Child-Pugh B o C o cirróticos descompensados
<b>Inicio de dosis</b>	5 mg una vez al día	5 mg una vez a la semana
<b>Ajuste de dosis</b>	Para pacientes que no han logrado una reducción adecuada en la fosfatasa alcalina (FA) y/o bilirrubina total después de 6 meses de tratamiento y el paciente tolera el ácido obeticólico, la dosis se debe ajustar aumentando a 10 mg una vez al día	Para pacientes que no han logrado una reducción adecuada en la FA y/o bilirrubina total después de 3 meses de tratamiento y el paciente tolera el ácido obeticólico, la dosis se debe ajustar aumentando a 5 mg dos veces a la semana (con al menos 3 días de diferencia) y a posteriori a 10 mg dos veces a la semana (con al menos 3 días de diferencia) basado en la respuesta y tolerabilidad
<b>Dosis máxima</b>	10 mg una vez al día	10 mg dos veces a la semana (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 experimentan intolerancia grave debida al prurito, se deben considerar una o más de las siguientes alternativas: **Para pacientes no cirróticos o Child-Pugh A.** • La dosis de ácido obeticólico se puede reducir 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. • La dosis de ácido obeticólico se puede interrumpir de forma temporal durante un máximo de 2 semanas y luego reiniciar con una dosis reducida. • Se puede aumentar 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.** • La dosis de ácido obeticólico se puede reducir 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. • La dosis de ácido obeticólico se puede interrumpir de forma temporal durante un máximo de 2 semanas y luego reiniciar con una dosis reducida si procede. • Se puede aumentar la dosis a 10 mg dos veces a la semana, dependiendo de la tolerabilidad observada, para lograr una respuesta óptima. Se puede considerar interrumpir el tratamiento con ácido obeticólico si el paciente sigue presentando un prurito persistente e intolerable. **Resinas secuestradoras de ácidos biliares.** Los pacientes tratados con resinas secuestradoras de ácidos biliares deben tomar el ácido obeticólico al menos de 4 a 6 horas antes o de 4 a 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). **Dosis olvidada.** Si se olvida una dosis, se debe omitir la dosis olvidada y reanudar la programación normal en la siguiente dosis. No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. **Poblaciones especiales.** **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). **Población pediátrica.** El uso de ácido obeticólico en la población pediátrica para el tratamiento de CBP no es apropiado. **Forma de administración.** Se debe tomar el comprimido por vía oral, acompañado o no de alimento. **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 inclusive 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 grupo de ácido obeticólico 10 mg, en el 19 % de los pacientes del grupo con ajuste de la dosis de ácido obeticólico y en el 7 % de los del grupo 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 ácido obeticólico, una dosis ajustada de ácido obeticólico 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). **Excipientes.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente, «exento de sodio». **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Efecto de otros medicamentos sobre el 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 de 4 a 6 horas antes o de 4 a 6 horas después de la resina o dejando un intervalo de tiempo lo más amplio posible. **Efecto del ácido obeticólico sobre otros medicamentos.** **Warfarina.** El cociente internacional normalizado (INR) disminuye después de administrar de forma conjunta warfarina y ácido obeticólico. Habrá 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 (p. ej., teofilia y tizanidina).** **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 Ocaliva 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 (ver sección 5.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Ocaliva tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **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 de Ocaliva 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 %). La reacción adversa más frecuente que motivó la interrupción del tratamiento fue el prurito. La mayoría de 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 ácido obeticólico 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), 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		Mareo
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo
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

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Interrupción del tratamiento.** Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron el 1 % (prurito) en el del grupo de ajuste de la dosis de ácido obeticólico y el 11 % (prurito y cansancio) en el grupo tratado con 10 mg de ácido obeticólico. **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 ácido obeticólico una vez al día, los pacientes del grupo con ajuste de la dosis de ácido obeticólico experimentaron una menor incidencia de prurito (70 % y 56 %, respectivamente) y una tasa más baja de interrupción del tratamiento debido 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 ácido obeticólico, el 34 % del grupo con ajuste de la dosis de ácido obeticólico 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: [www.notificaRAM.es](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 ácido obeticólico 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 farnesoide (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, fibróticas 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 coleresis, con lo que se reduce la exposición del hígado a los ácidos biliares. **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 del ácido obeticólico en 216 pacientes con CBP que llevaban tomando AUDC durante al menos 12 meses (dosis estable durante  $\geq$  3 meses) o que no toleraban el AUDC y no habían recibido AUDC por un período  $\geq$  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 ácido obeticólico o una dosis ajustada de ácido obeticólico (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, ácido obeticólico (10 mg) o bien ácido obeticólico 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 grupos de tratamiento; los valores del 92 % de los pacientes se situaban dentro del rango de normalidad. El tratamiento con 10 mg de ácido obeticólico o con una dosis ajustada de ácido obeticólico (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). Las respuestas se produjeron incluso ya en las 2 primeras semanas y dependieron de la dosis (comparación de la dosis de 5 mg de ácido obeticólico con la de 10 mg al cabo de 6 meses,  $p = 0,0358$ ).

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>

	Ácido obeticólico 10 mg <sup>c</sup> (N = 73)	Ácido obeticólico Ajuste de la dosis <sup>c</sup> (N = 70)	Placebo (N = 73)
<b>Mes 6</b>			
Pacientes que responden, n (%)	37 (51) IC 95 % correspondiente 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) IC 95 % correspondiente 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 ácido obeticólico 10 mg, 5 pacientes (7 %) del grupo con ajuste de dosis de ácido obeticólico 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 ácido obeticólico una vez al día durante los 12 meses que duró el ensayo, o bien una dosis ajustada de ácido obeticólico (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 ácido obeticólico 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 ácido obeticólico y tratamiento con ácido obeticólico 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 ácido obeticólico, ajuste de la dosis de ácido obeticólico 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. 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 ácido obeticólico en el que la dosis de ácido obeticólico 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 ácido obeticólico, 138 (102, 174) U/L en el grupo de ajuste de la dosis de ácido obeticólico y 8 (-32, 48) 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 al ácido obeticólico en monoterapia (24 pacientes recibieron 10 mg de ácido obeticólico 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 ácido obeticólico 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 ácido obeticólico 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 Ocaliva 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 del 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 actividad farmacológica *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.** En un estudio farmacocinético específico de dosis única con 25 mg de ácido obeticólico, la exposición plasmática al ácido obeticólico y a sus conjugados aumentó aproximadamente entre 1,4 y 1,6 veces en los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe mediante modificación de la dieta en enfermedad renal [MDER]  $\geq$  60 y < 90 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (TFGe mediante MDER  $\geq$  30 y < 60 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) y grave (TFGe mediante MDER  $\geq$  15 y < 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con pacientes con función renal normal. Este modesto aumento no se consideró clínicamente significativo. **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 de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno 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 revertieron 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 posnatal 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 (E 460). Glicolato sodico de almidón (tipo A). Esterato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado (E 1203). Dióxido de titanio (E 171). Macrogol (3350) (E 1521). Talco (E 553b). Óxido de hierro amarillo (E 172). **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. Tamaños de envases: 30 o 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 International Ltd. Ormond Building, 31 – 36 Ormond Quay Upper, Dublin 7, Irlanda. **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 de diciembre de 2016. Fecha de la última renovación: 12 de enero de 2022. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 01/2022. **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>.

# **47º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado**

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

## **JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH**

<i>Presidente:</i>	Dr. José Luis Calleja
<i>Vicepresidente:</i>	Dr. Manuel Romero
<i>Secretaria:</i>	Dra. Sabela Lens
<i>Vicesecretaria:</i>	Dra. Rocío Aller
<i>Tesorera:</i>	Dra. Inmaculada Fernández
<i>Vocales:</i>	Dr. Jesús Bañales Dra. Beatriz Mínguez Dra. María Teresa Arias Dr. Jordi Gracia-Sancho Dra. Rosa Martín Mateos

## **COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH**

Dra. Mercedes Iñarrairaegui
Dra. María Reig
Dr. Edilmar Alvarado Tapias
Dr. Luis Téllez
Dra. Macarena Simón Talero
Dr. Miguel Ángel Rodríguez Gandía
Dra. Mar Riveiro
Dra. Zoe Mariño
Dr. Javier Ampuero
Dra. Meritxell Ventura
Dra. María Londoño
Dr. Álvaro Díaz
Dr. Pau Sancho
Dra. María Jesús Perugorría
Dra. Carmen Vinaixa Aunés
Dra. Isabel Campos

# GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

## SUMARIO

Volumen 45, Especial Congreso 2, Mayo 2022

### 47º Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

##### Comunicaciones orales

Sesión General N.º 1

1

Sesión General N.º 2

6

Sesión General N.º 3

11

Sesión General N.º 4

17

Sesión General N.º 5

22

Sesión General N.º 6

28

##### Pósteres

Cáncer de hígado “Básica”

32

Cáncer de hígado “Clínica”

42

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

46

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

50

Enfermedades Vasculares Hepáticas, Genéticas, Inmunología  
y DILI “Básica”

60

Enfermedades Vasculares Hepáticas, Genéticas, Inmunología  
y DILI “Clínica”

60

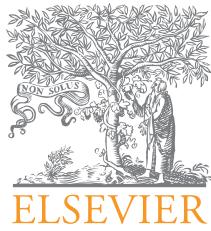
Hepatitis virales “Básica”

62

Hepatitis virales “Clínica”

67

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”	
	84
Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”	
	96
Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”	
	107
Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”	
	110
Trasplante hepático “Básica”	
	114
Trasplante hepático “Clínica”	
	115
<b>Índice de autores</b>	
	118



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## COMUNICACIONES ORALES

### 47.<sup>º</sup> Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Sesión General 1

##### Moderadores:

Carmen Vinaixa (Valencia)

Javier Vaquero (Madrid)

#### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

##### EL TIPS REDUCE EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL: META-ANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES DE 3.949 PACIENTES CON CIRROSIS

P. Olivas Alberch<sup>1</sup>, H. Larrue<sup>2</sup>, Y. Lv<sup>3</sup>, G. Han<sup>3</sup>, T. Bucsics<sup>4</sup>, T. Reiberger<sup>4</sup>, T. Sauerbruch<sup>5</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1</sup>, D. Thabut<sup>6</sup>, M. Rudler<sup>7</sup>, J. Marie Péron<sup>8</sup>, G. d'Amico<sup>9</sup>, J.C. García-Pagán<sup>1</sup> y C. Buerau<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona; Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona; Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España. <sup>2</sup>Department of Hepato-gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, Inserm U858, University of Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, Francia. <sup>3</sup>Department of Liver Diseases and Digestive Interventional Radiology, National Clinical Research Center for Digestive Diseases and Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an, China. <sup>4</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine I, University Hospital of Bonn, Bonn, Alemania. <sup>6</sup>Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, Francia. <sup>7</sup>Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Sorbonne University, Paris, Francia. <sup>8</sup>Service d'hépato-gastroentérologie, Hôpital Purpan Centre Hospitalier Universitaire Toulouse, Toulouse Cedex, France; Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse Cedex, Francia. <sup>9</sup>Gastroenterology Unit, Ospedale V. Cervello, Palermo, Italia. <sup>10</sup>Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM U858, University of Toulouse, Francia.

**Introducción:** La eficacia del TIPS para prevenir la recurrencia de la hemorragia digestiva por hipertensión portal y en el tratamiento de la ascitis recurrente/refractaria está bien establecida. Sin embargo, la mejoría en la supervivencia es inconsistente y tampoco se ha estudiado su efecto sobre la aparición de otras descompensaciones hepáticas distintas al motivo de su indicación. El objetivo de este metanálisis de datos individuales es valorar la incidencia de nuevas descompensaciones de la cirrosis en pacientes tratados con TIPS en comparación a pacientes que recibieron tratamiento médico convencional (TMC).

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura sobre el uso del TIPS en la ascitis refractaria y en la hemorragia por varices (TIPS-preventivo o profilaxis secundaria o hemorragia refractaria). Solo se seleccionaron estudios controlados con uso de prótesis recubiertas y se contactó con los autores del estudio para obtener los datos individuales de los pacientes. La variable principal del estudio fue la variable compuesta de aparición de cualquier descompensación (ascitis, hemorragia o encefalopatía) durante el primer año de seguimiento. El análisis de supervivencia y la incidencia de cada descompensación individual fueron variables secundarias. Se analizó la incidencia acumulada de estos eventos durante un período de un año mediante curvas de Kaplan Meier y se compararon las mismas mediante análisis de Cox.

**Resultados:** Se identificaron un total de 14 estudios elegibles, dos estudios se excluyeron por datos individuales no disponibles. Así, finalmente se incluyeron 12 estudios (5 ensayos aleatorizados y 7 estudios observacionales) y 3.949 pacientes de los cuales 852 habían sido tratados con TIPS (503 TIPS-preventivo, 131 TIPS para profilaxis secundaria de la hemorragia por varices, 49 TIPS por hemorragia refractaria y 169 TIPS por ascitis refractaria). Las características basales de los pacientes incluidos fueron: edad  $55 \pm 12$  años), 69% hombres, Child-Pugh score  $8 \pm 2$ , MELD score  $16 \pm 7$  y etiología 44% enol, 35% viral, 21% otros. La probabilidad al año de estar libre de cualquier descompensación fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con TIPS en comparación al grupo de TMC (55 vs. 40%;  $p < 0,0001$ ). La supervivencia al año fue significativamente mejor en el grupo TIPS (78 vs. 73%;  $p = 0,0003$ ). La probabilidad al año de no sufrir más eventos hemorrágicos y de estar libre de ascitis fue superior en el grupo TIPS (91 vs. 69% y 89 vs. 78% ambas  $p = 0,00001$ ). Por lo contrario, la probabili-

dad al año de estar libre de encefalopatía hepática fue inferior en el grupo TIPS. (65 vs. 71% p = 0,004).

**Conclusiones:** Este metanálisis de datos individuales muestra que el tratamiento con TIPS en pacientes seleccionados reduce el riesgo de descompensación ascítica y hemorrágica, aumenta el riesgo de encefalopatía hepática, pero mejora la supervivencia.

## Cáncer de hígado “Básica”

### NUEVA ESTRATEGIA DE REPROGRAMACIÓN DE MACRÓFAGOS MEDIANTE ANTICUERPOS PARA SU APLICACIÓN EN INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

C. Martori<sup>1</sup>, L. Sánchez-Moral<sup>1</sup>, T. Paul<sup>1</sup>, J. Font<sup>2</sup>, L. Sanjurjo<sup>1</sup>, G. Aran<sup>1</sup>, É. Tellez<sup>1</sup>, M. Barcena-Varela<sup>3</sup>, I. Valera<sup>4</sup>, M. García-Gallo<sup>5</sup>, J. Blanco<sup>6</sup>, A. Lujambio<sup>3</sup>, J. Carrillo<sup>7</sup>, M. Ito<sup>8</sup>, M. Sala<sup>9,10</sup>, C. Armengol<sup>10,11</sup>, A. F. Valledor<sup>2</sup>, L. Kremer<sup>5</sup> y M.R. Sarrias<sup>12,13</sup>

<sup>1</sup>Innate Immunity Group, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol, Badalona (IGTP), España. <sup>2</sup>Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, School of Biology, University of Barcelona and Institute of Biomedicine of the University of Barcelona (IBUB), Barcelona, España. <sup>3</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, EE.UU. <sup>4</sup>Virology and cellular Immunology (VIC), IrsiCaixa, Badalona, España. <sup>5</sup>Protein Tools Unit and Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid, España. <sup>6</sup>Virology and cellular Immunology (VIC), IrsiCaixa, Badalona, España.

<sup>7</sup>Immunology Group (IgG), IrsiCaixa, Badalona, España.

<sup>8</sup>Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japón. <sup>9</sup>Dept of Gastroenterology Josep Trueta Hospital, Girona, España. <sup>10</sup>Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), España. <sup>11</sup>Childhood Liver Oncology Group, Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPCC), IGTP, España. <sup>12</sup>Innate Immunity Group, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol, Badalona (IGTP), España. <sup>13</sup>Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), España.

**Introducción:** Los macrófagos asociados a tumores (TAM) pueden adquirir un fenotipo M2, inmunsupresor, promoviendo así el crecimiento tumoral y protegiéndolo de la quimioterapia o inmunoterapia. Dado que los TAMs son células plásticas, su reprogramación selectiva presenta una estrategia terapéutica atractiva en cáncer. CD5L es una glicoproteína de macrófagos que controla mecanismos clave en las respuestas inflamatorias y promueve la polarización hacia M2.

**Métodos:** Se produjeron anticuerpos monoclonales (mAb) contra CD5L recombinante mediante inmunización subcutánea de ratones BALB/c. Se aislaron monocitos de sangre periférica de donantes sanos y se polarizaron con diversos estímulos (IFN/LPS para M1, IL4 e IL10 para M2 y medio condicionado (CM) de diferentes líneas celulares cancerosas) en presencia de mAb anti-CD5L (RlmAb) o control. Posteriormente, los marcadores fenotípicos, incluido el CD5L, se cuantificaron mediante citometría de flujo, IF y RT-qPCR y la respuesta inflamatoria a LPS se midió mediante ELISA. La tinción IHC de CD5L se realizó en n = 60 muestras de carcinoma hepatocelular (CHC) y en n = 55 muestras de tumor de adenocarcinoma de pulmón. Se administraron intraperitonealmente RlmAb o control de isótipo en dos modelos murinos singénicos de cáncer de hígado y pulmón, y se determinó el crecimiento tumoral, el perfil de células inmunitarias intratumorales, el componente inflamatorio y la

abundancia de vasos sanguíneos mediante citometría de flujo, IHC y RT-qPCR.

**Resultados:** Nuestros resultados muestran que los CM de células cancerosas inducen la polarización M2 del macrófago y aumentan la expresión de CD5L. Hemos generado un nuevo mAb (RlmAb) que se une específicamente a CD5L humano y de ratón y bloquea su actividad polarizante M2. Además, la expresión de CD5L en TAM en el CHC y el adenocarcinoma de pulmón se correlaciona con un mal pronóstico. La administración de RlmAb previno el crecimiento tumoral en modelos singénicos subcutáneos de ratón de cáncer de hígado y pulmón. Además, el tratamiento con RlmAb alteró el perfil de la población de células inmunes intratumorales (incluido el fenotipo TAM) y disminuyó la abundancia de vasos sanguíneos, al tiempo que aumentó el entorno inflamatorio del microambiente tumoral.

**Conclusiones:** Nuestro estudio revela un enfoque novedoso contra el microambiente tumoral inmunsupresor basado en CD5L como diana de un mAb. Esta estrategia consigue reprogramar los TAM, lo que representaría una inmunoterapia prometedora contra el cáncer.

## Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

### LA DISFUNCIÓN RENAL OCULTA EN CIRRÓTICOS CON SARCOPENIA: RIESGO DE FUTURO REINGRESO

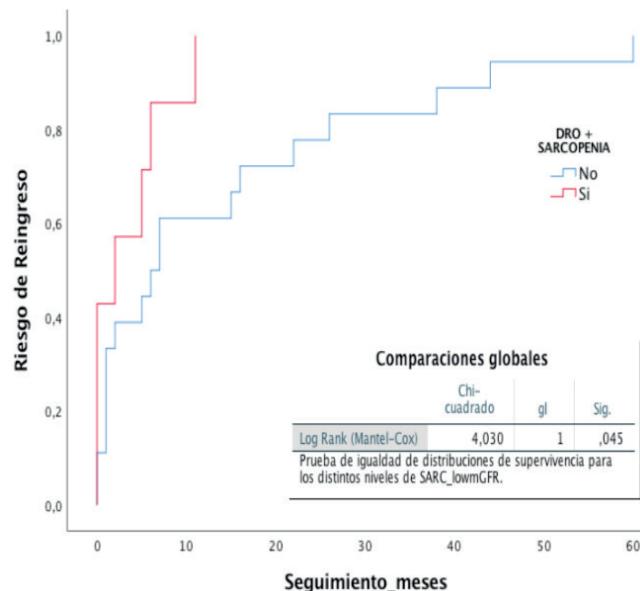
C. González-Alayón<sup>1</sup>, A. Santana Delgado<sup>2</sup>, C. Díaz Mesa<sup>2</sup>, L. Díaz<sup>3</sup>, S.L. Lima<sup>3</sup>, E. Porrini<sup>3</sup> y M. Hernández-Guerra<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>2</sup>Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. <sup>3</sup>Laboratorio de Función Renal (UCICEC). Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

**Introducción y objetivos:** La pérdida de masa muscular (sarcopenia) como factor de riesgo de eventos graves, incluida mortalidad, en cohortes fuera del ámbito de candidatos a trasplante hepático no está clara. Sin embargo, la disfunción renal oculta (DRO) o no detectada por métodos de estimación habituales (creatinina y fórmulas), en cirróticos con creatinina normal predice eventos graves. Nuestro objetivo es evaluar si la DRO asociada a pacientes con sarcopenia ayuda a predecir futuros reingresos y/o mortalidad.

**Métodos:** Desde mayo/2016-agosto/2021 se incluyeron pacientes cirróticos, con valor normal de creatinina (< 1,4 mg/dL) con medición de aclaramiento plasmático de iohexol (mGFR) y evaluación de masa muscular en TAC (L3SMI). Los pacientes se agruparon según criterios de sarcopenia (varones: < 53 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; mujeres: < 41 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) y en función de la presencia de DRO (< 60 mL/min). Se registraron como eventos: reingresos de causa hepática y mortalidad.

**Resultados:** se incluyeron 105 pacientes (edad 64 ± 8 años, varones 82%), con etiología alcohólica (76%), ChildA: 47%, B: 42%, C: 11%, MELD: 13 ± 6. La función renal medida estaba disminuida de forma grave (< 60 mL/min) en el 23% del total de pacientes. La prevalencia de sarcopenia global fue del 36% (n = 38) con un mayor porcentaje de varones frente a mujeres (95%, n = 36 vs. 79%, n = 53; p = 0,032) y por etiología alcohólica (frente a otras causas: 84% vs. 70%; p = 0,049). No hubo diferencias entre el grupo sarcopénico (n = 38, 40 ± 8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) vs. No-sarcopénico (n = 63; 67 ± 14 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>); (L3SMI: p < 0,001) en mortalidad (58% vs. 49%; p = 0,287) y reingresos (61% vs. 52%; p = 0,291). Sin embargo, entre los pacientes con sarcopenia la presencia de DRO se asoció a un mayor riesgo de reingreso (100% vs. 58%; p = 0,038, fig.).



**Conclusiones:** La existencia de disfunción renal oculta en cirróticos con sarcopenia, fuera de la lista de trasplante hepático, identifica pacientes en riesgo de reingreso hospitalario.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### EL SILENCIAMIENTO DE LA METIONINA ADENOSILTRANSFERASA 1A REVIERTE LA OBESIDAD Y LA HEPATOESTATOSIS ASOCIADA EN UN PROCESO MEDIADO POR FGF21

X. Buqué<sup>1</sup>, D. Sáenz-de-Urturi<sup>1</sup>, B. Porteiro<sup>2,3</sup>, C. Folgueira<sup>4</sup>, A. Mora<sup>4</sup>, T.C. Delgado<sup>5,6</sup>, E. Prieto-Fernández<sup>7</sup>, P. Olaizola<sup>6,8,9</sup>, B. Gómez-Santos<sup>1</sup>, M. Apodaka-Biguri<sup>1</sup>, F. González-Romero<sup>1</sup>, A. Nieva-Zuluaga<sup>1</sup>, M. Ruiz-de-Gauna<sup>1</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>5,6</sup>, J.L. García-Rodríguez<sup>1</sup>, V. Gutiérrez de Juan<sup>5,6</sup>, I. Aurrekoetxea<sup>1,10</sup>, V. Montalvo-Romera<sup>4</sup>, E.M. Novoa<sup>2,3</sup>, I. Martín-Guerrero<sup>7</sup>, M. Varela-Rey<sup>5,6,11</sup>, S. Bhanot<sup>12</sup>, R. Lee<sup>12</sup>, J.M. Banales<sup>6,8,9,13</sup>, W.-K. Syn<sup>1,14,15</sup>, G. Sabio<sup>4</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>5,6</sup>, R. Nogueiras<sup>2,3</sup> y P. Aspichuela<sup>1,6,10</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, España. <sup>2</sup>Departamento de Fisiología, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, España. <sup>3</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), España. <sup>4</sup>Patofisiología del Miocardio, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), España. <sup>5</sup>Laboratorio de Enfermedad hepática, CIC bioGUNE-BRTA (Alianza Vasca de Investigación y tecnología), España. <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

<sup>7</sup>Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología y Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, España.

<sup>8</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, España. <sup>9</sup>Ikerbasque, Fundación Vasca de la Ciencia, España.

<sup>10</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, España.

<sup>11</sup>Control Regulador de Genes en la Enfermedad, CIMUS, Instituto

de Investigación Sanitaria-Universidad de Santiago de Compostela, España. <sup>12</sup>IONIS Pharmaceuticals, España.

<sup>13</sup>Departamento de Bioquímica y Genética, Escuela de Ciencias Universidad de Navarra, España. <sup>14</sup>Sección de Gastroenterología, Ralph H Johnson, VAM, EE.UU. <sup>15</sup>División of Gastroenterología y Hepatología, Universidad Médica de Carolina del Sur, EE.UU.

En obesidad, los niveles séricos de metionina y S-adenosilmetionina (SAMe) aumentan. Además, niveles hepáticos crónicamente elevados o disminuidos de SAMe favorecen el desarrollo de la estatosis hepática metabólica (EHmet) con la edad. La restricción de metionina en la dieta y la deficiencia en algunos enzimas del ciclo de la metionina confieren resistencia al desarrollo de la obesidad. Por ello, aquí se investigó: i) si el silenciamiento farmacológico (KD) del gen de la metionina adenosiltransferasa (Mat1a) -expresado exclusivamente en el hígado y cuyo producto sintetiza SAMe- proporciona resultados beneficiosos en la obesidad y sus comorbilidades. ii) El mecanismo y los agentes moleculares implicados en estos efectos. Se silenció Mat1a en el hígado de ratones alimentados con dieta rica en grasa (HFD) y en ratones genéticamente obesos (ob/ob) utilizando oligonucleótidos antisentido (ASO). Se utilizaron ratones knockout (KO) hepato-específicos para el factor de crecimiento de fibroblastos (Fgf) 21 y se realizó el KD de  $\beta$ -klotho y de Ucp-1 en el tejido adiposo marrón (BAT). Se analizó el cambio del peso corporal, la gestión de la glucosa y la grasa de la dieta y el gasto energético, junto con las histologías del hígado y del BAT y los flujos metabólicos. Además, se utilizaron cultivos primarios de hepatocitos procedentes de ratones tratados con ASO y alimentados con HFD (HFD ASO). En ratones alimentados con HFD y ob/ob, el silenciamiento de Mat1a con ASOs provocó una pronunciada pérdida de peso, la reversión de la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, y el incremento de la termogénesis. A nivel hepático, los ratones HFD ASO-Mat 1 mostraron menos hepatostatosis y una reducción en la lipogénesis *de novo*, sin ver modificadas la oxidación de ácidos grasos ni la secreción de triglicéridos. Las transaminasas séricas y los marcadores de fibrosis e inflamación hepática permanecieron inalterados en estos ratones, mientras que el FGF21 sérico aumentó. Los experimentos *in vitro* con hepatocitos de ratones HFD ASO-Mat1a y los experimentos *in vivo* con ratones Fgf21-KO hepato-específicos mostraron que el FGF21 hepático impulsaba la mejoría en el fenotipo obeso. El silenciamiento de Mat1a en ratones  $\beta$ -Klotho- y Ucp1-KD para BAT alimentados con HFD mostró la implicación de la termogénesis en dicho fenotipo. El factor nuclear eritroide 2 (NRF2) -un mediador clave de la respuesta antioxidante- inducía la secreción de FGF21 por los hepatocitos de ratones HFD ASO-Mat1a al unirse directamente al promotor del gen Fgf21. Este incremento en la secreción de FGF21 por los hepatocitos se revirtió al tratarlos con siRNA para Nrf2, el inhibidor de NRF2, ML385, SAMe y los antioxidantes glutatión y N-acetilcisteína. La inhibición de Mat1a revierte la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la hepatostatosis a través del incremento en la secreción de FGF21 por parte de los hepatocitos en un mecanismo dirigido por activación de NRF2.

### IMPACTO DEL GÉNERO Y LA RECURRENCIA EN EL PRONÓSTICO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HEPATITIS ALCOHÓLICA (REHALC)

J. Gratacós-Ginès<sup>1</sup>, P. Ruz-Zafra<sup>2</sup>, M. Celada<sup>3</sup>, J. Cabezas<sup>4</sup>, M. Barreales<sup>5</sup>, A. Martí-Carretero<sup>6</sup>, D. Horta<sup>7</sup>, L.E. Frisancho<sup>8</sup>, S. Acosta<sup>9</sup>, D. Martí<sup>10</sup>, T. Artaza<sup>11</sup>, J. Tejedor<sup>12</sup>, R. Martín<sup>13</sup>, D. Riado<sup>14</sup>, V. Bernal<sup>15</sup>, S. García-García<sup>16</sup>, N. Cañete<sup>17</sup>, A. Clemente<sup>18</sup>, M. Valenzuela<sup>19</sup>, J. Pinazo<sup>20</sup>, E. Badia<sup>21</sup>, C. Fernández<sup>14</sup>, V. Aguilera<sup>16</sup>, M. Ventura-Cots<sup>6</sup>, S. Tomé<sup>22</sup>, J. Caballería<sup>1</sup> y E. Pose<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España,

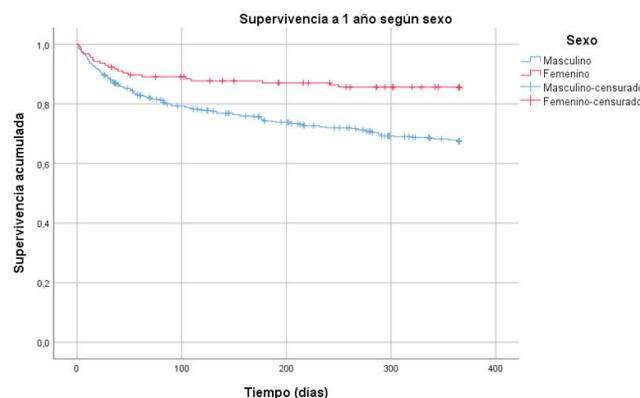
<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España, <sup>3</sup>Hospital

*Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>7</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. <sup>8</sup>Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>10</sup>Hospital Clínico de Valencia, España. <sup>11</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. <sup>15</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>18</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>19</sup>Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>21</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>22</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.*

**Objetivos:** Estudios recientes en hepatitis alcohólica (HA) indican que las mujeres tienen peor pronóstico. Además, existe poca información acerca de la HA recurrente. Los objetivos de este registro fueron conocer la epidemiología, presentación clínica y mortalidad de la HA en España, poniendo atención en la influencia del género y en la HA recurrente.

**Métodos:** Registro retrospectivo y multicéntrico de HA entre 2014 y 2020, en 22 centros españoles. El criterio de inclusión fue cumplir los criterios de "HA probable" del NIAAA. Se recogió información clínica, alcohológica, demográfica y pronóstica.

**Resultados:** Se incluyeron 622 pacientes. La mayoría fueron hombres (75%) sin hepatopatía conocida (48%). Una alta proporción se diagnosticó con descompensación de una cirrosis establecida (64%) y con deterioro importante de la función hepática (MELD 22). Se realizó biopsia en 137 casos (20%) y el estudio patológico mostró esteatohepatitis en la mayoría (79%). Se incluyeron 441 casos (63%) de HA grave (MELD > 20): el 62% recibió corticoides y el 27% no recibió tratamiento específico. La mortalidad al año fue del 27%. El género masculino, mayor edad, MELD y fracaso en conseguir la abstinencia, se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Sorprendentemente, la supervivencia a 1 año en mujeres fue mayor (86% vs. 69%,  $p < 0,05$ ). No hubo diferencias entre sexos en función hepática, proporción de abstinencia o uso de corticoides. Cincuenta y cuatro pacientes (8,7%) presentaron HA recurrente. Estos pacientes, comparados con aquéllos sin recurrencia, fueron hombres en mayor proporción (89% vs. 75%,  $p < 0,05$ ); la supervivencia de los episodios recurrentes a 1 año fue menor (59% vs. 72%,  $p < 0,05$ ).



**Conclusiones:** La HA recurrente no es excepcional y se asocia a peor pronóstico. Esto refuerza la importancia de la abstinencia al-

cohólica y del seguimiento. En nuestra serie, las mujeres presentaron mayor supervivencia; este hallazgo cuestiona los resultados de los últimos estudios en este campo.

## PAPEL DE P21/CDKN1A EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA/NASH)

A. Lamas-Paz<sup>1,2</sup>, F. Guo<sup>1,3</sup>, F. Hao<sup>1,4</sup>, O. Estévez-Vázquez<sup>1</sup>, R. Benedé-Ubieta<sup>1,5</sup>, E. Vázquez-Ogando<sup>6,7,8</sup>, E. Blázquez-López<sup>6,7,8</sup>, I. Asensi<sup>6,7,8</sup>, J. Vaquero<sup>6,7,8</sup>, R. Bañares<sup>6,7,8</sup>, C. Sanz-García<sup>1</sup>, E. Martínez-Naves<sup>1,2</sup>, T. C. Delgado<sup>9</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>7,9</sup>, P. Puigserver<sup>10,11</sup>, Y. A. Nevzorova<sup>1,7,8,12</sup> y F.J. Cubero<sup>1,7,8</sup>

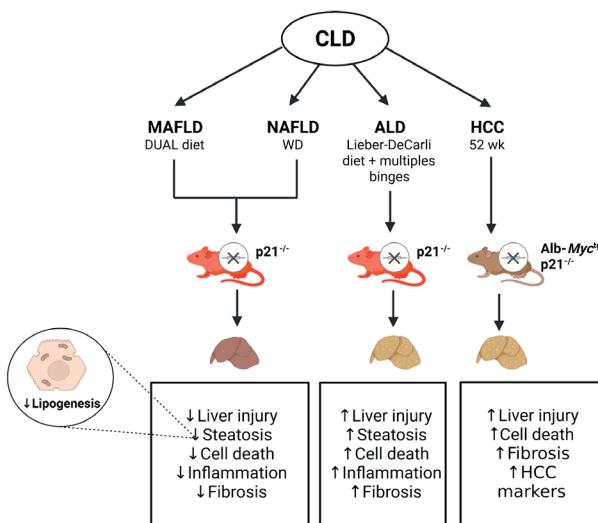
<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, España.

<sup>2</sup>12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, España. <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China. <sup>4</sup>Department of General Surgery, Hepatobiliary Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China. <sup>5</sup>Department of Physiology, Genetics and Microbiology Faculty of Biology Complutense University Madrid, Spain. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>7</sup>Health Research Institute Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. <sup>8</sup>Centre for Biomedical Research, Network on Liver and Digestive Diseases (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>9</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Bizkaia, España. <sup>10</sup>Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EE.UU. <sup>11</sup>Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, MA, EE.UU. <sup>12</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Alemania.

**Introducción y objetivos:** La creciente incidencia de la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA/NASH) representa una seria amenaza para la salud mundial. El gen p21/CDKN1A, regulador del ciclo celular, juega un papel crítico en la inflamación hepática y la carcinogénesis. El objetivo de nuestro estudio fue determinar el papel específico de p21/CDKN1A en la EHGNA/NASH.

**Métodos:** Ratones B6;129S/J p21+/+ y p21-/- fueron alimentados con dieta occidental (WD) durante 14 semanas, dieta Lieber-DeCarli (LdC) con múltiples binges durante 8 semanas o dieta DUAL, durante 18 semanas. Además, se generaron ratones Alb-Myctg/p21-/- y se evaluó la progresión de la enfermedad hepática a las 52 semanas. Finalmente, se aislaron hepatocitos primarios de ratones mutantes y silvestres, y se realizaron estudios funcionales con sip21.

**Resultados:** Los mutantes p21-/- mostraron una disminución significativa en: (a) marcadores de daño hepático (ALT, AST), (b) muerte celular (TUNEL, CC3/8, pRIPK1/3, pMLKL), (c) esteatosis hepática (triglicéridos, Oil Red O y aumento en la oxidación de lípidos - Ppara, Fxr1 - y reducción en la captación de ácidos grasos y lipogénesis de novo - Ppary, Cd36 y Fas, (d) inflamación (CD45, CD11b, IL-6 y Tnf-α) y (e) marcadores de fibrosis (rojo de Sirio, vimentina, α-SMA) comparados con ratones silvestres p21+/+ tras las dietas DUAL y WD. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre p21+/+ y p21-/- tras dieta LdC. Así mismo, la delección de p21 en un modelo de CHC, no atenuó la progresión de la tumorigénesis. Ensayos de lipogénesis y oxidación de ácidos grasos con <sup>14</sup>C en hepatocitos primarios transfectados con sip21 indicaron que p21 tiene un efecto muy significativo en la captación de lípidos en hepatocitos.



**Conclusiones:** Nuestros resultados indican la modulación de p21 en un modelo DUAL mediante la regulación de la lipogénesis, siendo una potencial diana terapéutica en el tratamiento de la EHGNA/NASH.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB ES UNA OPCIÓN EFICAZ Y SEGURA PARA LOS PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE: RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

A. Barreira-Díaz<sup>1,2</sup>, M.C. Londoño<sup>2,3</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>4</sup>, C. Ferre-Aracil<sup>5</sup>, I. Pérez-Medrano<sup>6</sup>, J. Turnes<sup>6</sup>, D. Horta<sup>7</sup>, Á. Díaz-González<sup>8</sup>, F. Díaz-Fontenla<sup>9</sup>, M. Salcedo<sup>9</sup> y M. Riveiro- Barciela<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

<sup>2</sup>CIBERehd. <sup>3</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España.

<sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, Santander, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La evidencia sobre los tratamientos de segunda línea para la hepatitis autoinmune (HAI) es escasa, sobre todo en caso de terapia biológica como Rituximab (RTX). El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia y seguridad de RTX para pacientes con HAI.

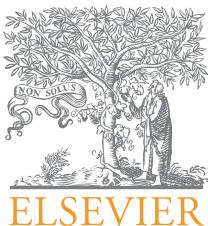
**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico de todos los sujetos con HAI del registro ColHai que recibieron RTX de enero/2015 a septiembre/2021. La eficacia se valoró mediante la mejoría de las transaminasas y niveles de IgG o normalización de ambos (respuesta bioquímica), y desarrollo posterior de flares; la seguridad por la tasa de reacciones infusionales y infecciones.

**Resultados:** 2.763 pacientes con HAI del registro ColHai fueron incluidos. De ellos 13 recibieron RTX en 8 centros diferentes. La mayoría eran mujeres (10/13), mediana 43 años, 2 con cirrosis. Tiempo del diagnóstico a RTX: 20 meses, y al último seguimiento 5 años. Razones para RTX: 4 HAI refractarias y 9 indicación por otra enfermedad autoinmune: 4 esclerosis múltiple, 3 vasculitis y 2 artritis reumatoide. La mayoría (11/13) recibieron 2 dosis de inducción seguida de dosis semestral. Al mes de RTX, se observó una mejoría de la IgG ( $p = 0,018$ ) y una tendencia a menores AST/ALT. A los 6 meses, la disminución de AST y ALT fue significativa ( $p = 0,012$  y  $p = 0,008$ ). 8/13 presentaban al inicio de RTX niveles elevados de transaminasas e IgG, de los cuales 5/8 alcanzaron respuesta bioquímica. RTX fue bien tolerado, sin reacciones infusionales, aunque 3 presentaron infecciones no graves. Todos los pacientes menos 1 recibían corticoides previos a RTX y en 8/12 se pudieron disminuir o suspender. Además, en 5 se pudieron suspender otros inmunosupresores (fig.). A pesar de la mejoría inicial, 4 sujetos presentaron flares que respondieron a nuevas dosis de RTX.

Tratamiento individual al inicio de rituximab (gris) incluyendo fármacos que se redujeron o suspendieron tras el tratamiento (rayas)

	Corticoides	Azatioprina	MMF	Tacrolimus	Everolimus
Paciente 1					
Paciente 2					
Paciente 3					
Paciente 4					
Paciente 5					
Paciente 6					
Paciente 7					
Paciente 8					
Paciente 9					
Paciente 10					
Paciente 11					
Paciente 12					
Paciente 13					

**Conclusiones:** RTX es una opción segura y eficaz para la HAI, con mejoría de los niveles de transaminasas e IgG y reducción e incluso suspensión de otros inmunosupresores.



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Sesión General 2

##### Moderadores:

Edilmar Alvarado (Barcelona)  
Álvaro Santos (Santander)

#### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

##### ESTUDIO ALEATORIZADO MULTICÉNTRICO EN FASE 2 PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA TERAPÉUTICA DEL DISPOSITIVO DIALIVE EN PACIENTES CON ACLF FREnte AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR

R. Bañares<sup>1</sup>, B. Agarwal<sup>2</sup>, F. Saliba<sup>3</sup>, D. Rodica Tomescu<sup>4</sup>, D. Martin<sup>5</sup>, V. Stadlbauer<sup>6</sup>, G. Wright<sup>7</sup>, M. Sheikh<sup>8</sup>, C. Morgan<sup>9</sup>, F. Andreola<sup>8</sup>, K. Oettl<sup>10</sup>, K. Waterstradt<sup>11</sup>, S.M. Bode-Böger<sup>12</sup>, R. Kumar<sup>13</sup>, S.C. Sacleux<sup>14</sup>, G. Schilcher<sup>6</sup>, S. Koball<sup>15</sup>, A. Tudor<sup>4</sup>, L. Ibañez<sup>16</sup>, J. Minten<sup>17</sup>, G. Domenech<sup>18</sup>, J.J. Aragones<sup>18</sup>, A. Gander<sup>2</sup>, M. Sánchez<sup>19</sup>, R.P. Mookerjee<sup>8</sup>, A. Davenport<sup>8</sup>, D. Green<sup>9</sup>, M. Pavesi<sup>20</sup>, J. Stange<sup>15</sup>, N. Davies<sup>8</sup>, V. Arroyo<sup>20</sup>, J. Fernandez<sup>21</sup>, S. Mitzner<sup>15</sup> y R. Jalan<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, CIBEREHD, Madrid, España. <sup>2</sup>Royal Free Hospital, London, Reino Unido. <sup>3</sup>AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, INSERM unit N° 1193, Université Paris-Saclay, Villejuif, Francia. <sup>4</sup>Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest Romania, Fundeni Clinical Institute Bucharest, Rumanía. <sup>5</sup>Peninsula Medical School, University of Plymouth, John Bull Building, Plymouth Science Park, Plymouth, Devon, EE.UU.. <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology und Hepatology, Medical University of Graz, Austria. <sup>7</sup>Basildon & T. University Hospital, Mid & South Essex NHS Foundation Trust, Basildon, Essex, Hon. Royal Free Hospital King College London University College London, Reino Unido. <sup>8</sup>ILDH-UCL, Reino Unido. <sup>9</sup>Yaqrit Ltd, Reino Unido. <sup>10</sup>Division of Physiological Chemistry, Otto Loewi Research Center, Medical University of Graz, Austria. <sup>11</sup>MedInnovation GmbH, Austria. <sup>12</sup>Institut für Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum Otto-von-Guericke-Universität Leipziger, Magdeburg, Alemania. <sup>13</sup>Changi General Hospital, Singapur. <sup>14</sup>AP-HP Hôpital Paul Brousse,

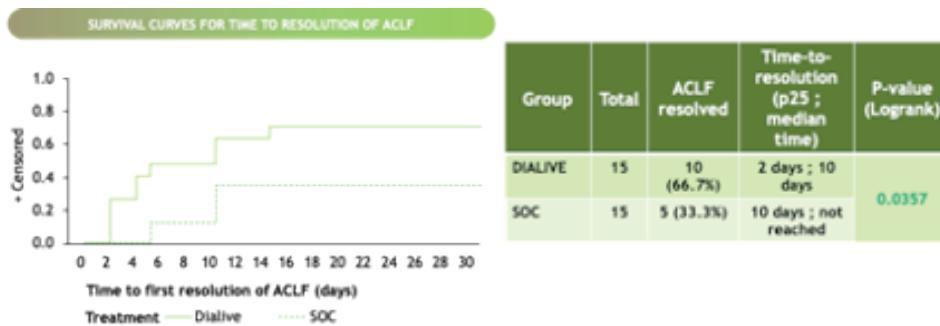
Centre Hépato-Biliaire, INSERM unit N° 1193, Université Paris-Saclay, Villejuif, Francia. <sup>15</sup>University Hospital Rostock Fraunhofer IZI, Alemania. <sup>16</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid, España. <sup>17</sup>FAKKEL. <sup>18</sup>Medical Statistics Core Facility IDIBAPS-Hospital Clinic Barcelona, España. <sup>19</sup>IBM Ireland, Irlanda. <sup>20</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif), Barcelona, España. <sup>21</sup>Liver ICU, Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona. EF-Clif, España.

**Introducción:** El tratamiento del ACLF es una necesidad no cubierta. DIALIVE es un sistema de soporte hepático artificial que reemplaza la albúmina disfuncional y elimina PAMP y DAMP. El objetivo fue analizar la seguridad, la capacidad funcional del dispositivo y su eficacia

**Métodos:** Se aleatorizaron pacientes con ACLF grado 1-3A a recibir tratamiento con DIALIVE o tratamiento estándar (TE). Se definieron dos poblaciones: De seguridad (PS), (pacientes que habían recibido al menos una sesión de DIALIVE) y de seguridad modificada (PSM) (3 o más sesiones). Para analizar las diferencias se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas.

**Resultados:** Se aleatorizaron 32 pacientes a DIALIVE [N = 17; 13 hombres; Edad: 49 (12,4); CLIF-OFs: 10,3 (1,6); CLIF-C ACLFs: 48,6 (7,3)] o tratamiento estándar [n = 15; 13 hombres; edad: 49,1 (10,2); CLIF-OFs: 9,9 (1,2); CLIF-C ACLFs: 47 (6,5)]. 30 pacientes formaron la PSM. DIALIVE se administró una mediana de 3 sesiones (rango: 1-5) con una duración media de 8 horas (rango 7-12). Seguridad: murieron 5 y 4 pacientes en DIALIVE y en TE respectivamente (NS). Aparecieron efectos adversos graves en el 64,7% y 53,3%, respectivamente (NS). Eficacia: CLIF-OF score. Los pacientes DIALIVE mejoraron significativamente en los sub-scores hepático ( $p = 0,045$ ) y cerebral ( $p < 0,001$ ). El score pulmonar empeoró en el grupo de TE ( $p = 0,002$ ) en el día 10. Los pacientes DIALIVE presentaron una mejora del CLIF-OFs ( $p = 0,043$ ). La proporción de pacientes que lograron ACLF grado 0 fue superior en DIALIVE (66,7% vs. 33,3%; log-rank  $p = 0,0357$ ) con un acortamiento del tiempo hasta la recuperación (Wald test  $p = 0,059$ ). La puntuación CLIF-C ACLF disminuyó en los pacientes DIALIVE [diferencia de medias -5,4 (2,9);  $p = 0,064$ ]. La puntuación MELD disminuyó significativamente en los pacientes tratados con DIALIVE al día 5 ( $p = 0,049$ ) y 10 ( $p = 0,028$ ) con respecto al TE.

**Conclusiones:** El dispositivo DIALIVE es seguro, incrementa la proporción de resolución de ACLF y acorta el tiempo hasta la misma.



## Complicaciones de la cirrosis “Básica”

### LA PRESIÓN SINUSOIDAL MODULA EL FENOTIPO ENDOTELIAL HEPÁTICO A TRAVÉS DE VÍAS DE SEÑALIZACIÓN MECANOSENSORAS, DESVELANDO BIOMARCADORES DE HIPERTENSIÓN PORTAL

M. Ortega-Ribera<sup>1</sup>, A. Gibert-Ramos<sup>1</sup>, L. Abad-Jordà<sup>1</sup>, M. Magaz<sup>2</sup>, L. Muñoz<sup>3</sup>, B. de Souza Basso<sup>4</sup>, P. Olivas<sup>2</sup>, L. Orts<sup>5</sup>, J.J. Lozano<sup>5</sup>, R. Villa<sup>6</sup>, J. Bosch<sup>1</sup>, A. Albillos<sup>3,7</sup>, J.C. García- Pagán<sup>2</sup> y J. Gracia-Sancho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS & CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>2</sup>Hepatic Hemodynamic Unit, Hospital Clínic de Barcelona & CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá & CIBEREHD, Madrid, España. <sup>4</sup>PUCRS, Porto Alegre, Brasil.

<sup>5</sup>CIBEREHD. <sup>6</sup>CNM-CSIC & CIBERBBN, Bellaterra, España. <sup>7</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La hipertensión portal (HP) es el síndrome clínico más frecuente y grave asociado a la enfermedad hepática crónica (EHC), con importantes complicaciones como son el sangrado por varices gastroesofágicas o la ascitis. Actualmente, el método más fiable para diagnosticar la HP es la estimación del gradiente de presión venosa hepática (HVPG), siendo éste un procedimiento invasivo no disponible en todos los centros del sistema nacional de salud. Teniendo en cuenta que las células endoteliales son sensibles a la presión hidrostática y a la tensión de corte, también llamada “shear stress”, planteamos la hipótesis que la HP podría no ser solo una consecuencia de la EHC, sino también un factor que influenciaría per se el fenotipo de las células endoteliales del sinusoides hepáticos (CESH) durante la progresión de la enfermedad, induciendo la secreción de factores endoteliales que serían representativos de la presión portal del paciente. El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la presión hidrodinámica patológica en las CESH e identificar biomarcadores endoteliales de HP.

**Métodos:** Se cultivaron CESH bajo condiciones de presión normal (1 mmHg) o patológica (12 mmHg) en un dispositivo “liver-on-a-chip” con microfluídica. Se usó RNAseq para identificar cambios en el transcriptoma debidos a presión patológica, que fueron validados en biopsias de hígado de dos cohortes independientes de pacientes con HP (n = 13, n = 30) y pacientes sin HP (n = 12, n = 11). El estudio de biomarcadores endoteliales se realizó en plasma de una tercera cohorte independiente de 64 pacientes (18 sin HP y 46 con HP).

**Resultados:** El análisis transcriptómico mostró como la presión patológica ejerce un efecto perjudicial sobre las CESH alterando vías moleculares claves en el mantenimiento del fenotipo endotelial como la síntesis de óxido nítrico o vías de fibrosis hepática, e identificó chromobox 7 (CBX7) como factor de transcripción marcadamente alterado en este proceso. La desregulación de CBX7 fue confirmada en pacientes con HP y correlacionó inversa y significa-

tivamente con el HVPG. El microRNA 181a-5p fue identificado como regulador upstream de CBX7, inducido por cambios en la presión y la capilarización de las CESH, aumentando los niveles de CBX7 al ser inhibido in vitro. Dos de las dianas transcripcionales de CBX7, ECAD y SPINK1, se encontraron aumentadas en el plasma de pacientes con HP, y su combinación mostró una alta capacidad predictiva de HP y HP clínicamente significativa, con una sensibilidad del 91,3% y 91,4% respectivamente.

**Conclusiones:** Describimos por primera vez los efectos perjudiciales del aumento de la presión hidrodinámica en el endotelio sinusoidal, identificamos CBX7 como factor de transcripción sensible a presión y su vía de regulación a través de miR181a, y proponemos la combinación de dos de sus dianas transcripcionales, ECAD y SPINK1, como posibles biomarcadores plasmáticos de HP.

## Cáncer de hígado “Clínica”

### IMPACTO DE UNA MODERADA EXPANSIÓN DE LOS CRITERIOS DE MILÁN EN LA LISTA DE ESPERA ACTIVA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Aparicio Serrano<sup>1,2</sup>, J. Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, V. Amado Torres<sup>1,2</sup>, A. Poyato González<sup>1,2,3</sup>, J.L. Montero Álvarez<sup>1,2,3</sup>, P. Barrera Baena<sup>1,2,3</sup>, M. Sánchez Frías<sup>2,4</sup>, R. Ciria Bru<sup>2,5</sup>, J. Briceño Delgado<sup>2,5</sup>, M. de la Mata García<sup>1,2,3</sup> y M. Rodríguez Perálvarez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). <sup>4</sup>Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>5</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliaria y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

**Objetivos:** Evaluar el impacto en las listas de espera de la expansión de los criterios de Milán hasta los llamados criterios ‘up-to-seven’ para trasplante hepático (TH) por hepatocarcinoma (CHC) en nuestro medio tras la adopción del documento de consenso (PMID: 32345868).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que incluye a los pacientes presentados en la comisión de TH de un solo centro. Se comparó a los pacientes incluidos para trasplante entre enero-2016 y diciembre-2018 (periodo preexpansión) con los pacientes incluidos entre enero-2019 hasta agosto- 2021 (periodo posexpansión).

**Resultados:** Un total de 284 pacientes fueron incluidos para TH en el periodo del estudio, de los cuales 167 pertenecían a la cohorte preexpansión y 117 a la cohorte posexpansión, con un porcentaje similar de CHC en ambos grupos (42,5 vs. 39,3%; p = 0,59). La etiología más frecuente fue la infección crónica por el virus de la hepatitis C (59,4%) seguida de la hepatopatía alcohólica (51,6%). En

la cohorte preexpansión, el 90,1% de los pacientes con CHC recibió un TH, frente al 84,8% en la cohorte postexpansión. La aplicación de un tratamiento locorregional previo al TH fue comparable en ambos grupos (89,7 vs. 82,2%; p = 0,25). La prevalencia de superación de los criterios de Milán mediante técnicas de imagen en el momento de la inclusión en lista fue similar en ambos grupos (14,3 vs. 15,6%; p = 0,85), al igual que las cifras basales de alfa-fetoproteína (mediana 4,9 vs. 5,4 µg/ml; p = 0,99). No se identificaron diferencias relevantes en la mediana de tiempo en lista activa de los pacientes incluidos por insuficiencia hepática o indicaciones especiales tras la ampliación de criterios (84 vs. 99 días; p = 0,50). El tiempo en lista de espera para pacientes con CHC fue significativamente inferior en la cohorte post-expansión en comparación con la cohorte pre-expansión (181 vs. 121 días; p = 0,03). La tasa de exclusión de lista por progresión tumoral fue comparable en ambos períodos (9,9 vs. 15,2%; p = 0,383). En el hígado explantado, no se evidenciaron signos de CHC más avanzado en la cohorte post-expansión: no existieron diferencias en las tasas de microinvasión vascular (37,8 vs. 38,7%; p = 0,93), número de nódulos ( $1,54 \pm 0,75$  vs.  $1,48 \pm 0,81$ ; p = 0,70), ni diámetro del nódulo mayor ( $28,2 \pm 12,7$  vs.  $28,3 \pm 11,2$  mm; p = 0,97). Sin embargo, sí se observó un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje tumores que sobrepasaban los criterios de Milán en la pieza de explante (20% vs. 43%; p = 0,023).

**Conclusiones:** La ampliación de los criterios de CHC para TH desde Milán a ‘up-to-seven’ no ha tenido un impacto significativo en la composición de la lista de espera de trasplante en nuestro medio, por lo que una expansión más liberal podría beneficiar a una proporción significativa de pacientes con esta enfermedad.

## Enfermedades Vasculares Hepáticas, Genéticas, Inmunología y DILI “Básica”

### RNF41 DICTAMINA EL ROL QUE LOS MACRÓFAGOS DESEMPEÑAN EN LA RESOLUCIÓN DE LA FIBROSIS Y EN LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

A. Moreno-Lanceta<sup>1,2</sup>, M. Medrano-Bosch<sup>1</sup>, Y. Fundora<sup>2,3</sup>, M. Perramón<sup>2,4</sup>, J. Aspas<sup>3</sup>, M. Parra-Robert<sup>4</sup>, S. Baena<sup>3</sup>, C. Fondevila<sup>2,3</sup>, E.R. Edelman<sup>5,6</sup>, W. Jiménez<sup>1,2,4</sup> y P. Melgar-Lesmes<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad de trasplante hepático. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>5</sup>Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, EE.UU. <sup>6</sup>Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, EE.UU.

**Introducción:** Los macrófagos ejercen un papel esencial durante la progresión de la enfermedad hepática crónica. Participan activamente en la respuesta al daño hepático y en la regulación del balance entre fibrogénesis y regresión. De hecho, su activación es un parámetro predictivo de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática. RNF41 es una E3 ubiquitina ligasa que ha sido relacionada con la regulación negativa de varias citocinas y receptores proinflamatorios; sin embargo, se desconoce si RNF41 está involucrado en la regulación del comportamiento de los macrófagos en la fibrosis hepática.

**Métodos:** Se aislaron macrófagos CD11b+ del hígado de pacientes cirróticos y de sujetos sanos, así como del hígado de ratones

con fibrosis hepática inducida por inyecciones i.p. con CCL4, para cuantificar la expresión de RNF41 mediante PCR en tiempo real. Se sintetizaron nanopartículas de dendrímero-grafito (NDG) para terapia génica selectiva a macrófagos en modelos animales de fibrosis hepática, hepatectomía parcial del 70% (HP70), y del 40% (HP40) en ratones fibróticos. Estos ratones fueron tratados con NDG unidas a plásmidos que restauraban (pRNF41) o inhibían (pshRNF41) la expresión de RNF41 en los macrófagos hepáticos. Se analizó la biodistribución de las NDG, los efectos de la restauración o inhibición de RNF41 sobre la inflamación, fibrosis, función hepática y regeneración mediante técnicas de histología y PCR en tiempo real. Se llevaron a cabo estudios *in vitro* en macrófagos para analizar el mecanismo de acción de RNF41 sobre la fibrosis y la regeneración.

**Resultados:** La expresión de RNF41 fue significativamente menor en macrófagos aislados de hígado de pacientes cirróticos, independientemente de la etiología de la cirrosis, y en macrófagos hepáticos de ratones fibróticos. La inducción de la expresión de RNF41 en macrófagos de ratones fibróticos mediante NDG-pRNF41 produjo una regresión histológica completa de la fibrosis ( $11,1 \pm 0,6$  vs.  $1,5 \pm 0,3$  % de área de fibrosis, p < 0,01), una mejoría notable en la función hepática y una menor expresión de genes proinflamatorios y profibrogénicos. Asimismo, las NDG-pRNF41 también indujeron una estimulación significativa de la regeneración hepática en ratones con HP70 y en ratones fibróticos con HP40, mostrando éstos últimos una mejor función hepática. Mecanicamente, el efecto terapéutico de la inducción de RNF41 en macrófagos fue en parte mediado por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y la estimulación del receptor nuclear PPARy. El bloqueo de la expresión de RNF41 mediante NDG-pshRNF41 en macrófagos de hígados fibróticos de ratón produjo una tormenta de citocinas inflamatorias acompañada de una mayor fibrosis, daño hepático y un 60% de supervivencia. **Conclusiones:** RNF41 ejerce un control fundamental en la regulación de los macrófagos en la inflamación, fibrosis y regeneración hepática. Los resultados derivados de este estudio proporcionan una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la cirrosis.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### EL PATRÓN ANALÍTICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA DETERMINA LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS TEST NO INVASIVOS Y EL PRONÓSTICO

J. Ampuero<sup>1,2</sup>, R. Aller<sup>3</sup>, R. Gallego<sup>2</sup>, J. Crespo<sup>4</sup>, J.L. Calleja<sup>5</sup>, C. García-Monzón<sup>6</sup>, J. Gómez-Camarero<sup>7</sup>, I. Graupera<sup>8</sup>, O. Lo Iacono<sup>9</sup>, R. Bañares<sup>10</sup>, J. García-Samaniego<sup>11</sup>, R. Martín Mateos<sup>12</sup>, R. Francés<sup>13</sup>, C. Fernández-Rodríguez<sup>14</sup>, M. Diago<sup>15</sup>, G. Soriano<sup>16</sup>, R. Andrade<sup>17</sup>, R. Latorre<sup>18</sup>, F. Jorquer<sup>19</sup>, R.M. Morillas<sup>20</sup>, D. Escudero<sup>21</sup>, P. Estévez<sup>22</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>23</sup>, S. Augustín<sup>24</sup>, J. Bañales<sup>25</sup>, P. Aspichuela<sup>26</sup>, S. Benlloch<sup>27</sup>, J.M. Rosales<sup>28</sup>, J. Turnes<sup>29</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. <sup>3</sup>Hospital Clínico de Valladolid, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España. <sup>7</sup>Complejo Hospitalario de Burgos, España.

<sup>8</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>9</sup>Hospital del Tajo, Aranjuez, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

<sup>12</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>13</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. Universidad Miguel Hernández, Elche, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, España. <sup>15</sup>Hospital General Universitario de Valencia,

España. <sup>16</sup>Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>18</sup>Hospital Universitari Son Llàtzer, Mallorca, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario de León, España. <sup>20</sup>- Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>21</sup>Hospital Clínico de Valencia, España. <sup>22</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España. <sup>23</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>24</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>25</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), Ikerbasque, San Sebastián, España. <sup>26</sup>Biocruces Research Institute, Barakaldo, Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, España. <sup>27</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>28</sup>Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. <sup>29</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra, España.

**Objetivos:** Determinar el impacto del patrón analítico en la histología, en la capacidad diagnóstica de los métodos no invasivos y en el pronóstico de pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) biopsiados.

**Métodos:** Estudio multicéntrico nacional con 2.158 pacientes biopsiados con EHmet. El patrón analítico se definió según ALT y fosfatasa alcalina (FA) ((ALT/ALT LSN)/(FA/FA LSN)): a) hepatocelular (H), > 5; b) mixto (M), 2-5; c) colestasis (C), < 2. Se evaluó la capacidad diagnóstica de FIB-4, HFS, NFS, y elastografía transitoria (ET) para fibrosis avanzada. El tiempo de seguimiento fue 4,8 ± 3,9 años.

**Resultados:** Las características basales según patrón (H 22,9% (232/2158), M 45,4% (979/2158), C 31,7% (685/2158)) se muestran en la tabla. En histología, los pacientes con patrón H tenían más balonización (H 68,8% vs. M 61,4% vs. C 51,8%; p < 0,0001), inflamación lobulillar (H 77,7% vs. M 67,4% vs. C 62%; p < 0,0001) y esteatohepatitis (H 56,4% vs. M 41,9% vs. C 31,9%; p < 0,0001),

Characteristic	Hepatocellular pattern (n=494)	Mixed pattern (n=979)	Colestatic pattern (n=685)	P value for the trend
Male sex	45.5% (225/494)	50.6% (495/979)	44.8% (307/685)	0.041
Age; years ± SD	49.4 ± 12.6	51.8 ± 12.4	52.5 ± 12.4	0.0001
BMI ± SD (kg/m <sup>2</sup> )	33.6 ± 7.7	35.5 ± 8.6	37.6 ± 10.1	0.0001
Arterial Hypertension	47% (232/494)	46.1% (451/979)	47% (322/685)	0.913
Type 2 Diabetes Mellitus	36.8% (182/494)	35.3% (346/979)	33.7% (231/685)	0.536
Glucose ± SD (mg/dL)	120 ± 46	118 ± 43	113 ± 42	0.005
HbA1c (%)	6.4 ± 1.4	6.3 ± 1.4	6.2 ± 1.3	0.318
Total cholesterol ± SD (mg/dL)	195 ± 49	190 ± 42	187 ± 45	0.018
Triglycerides ± SD (mg/dL)	169 ± 139	161 ± 105	150 ± 108	0.019
AST ± SD (IU/L)	72 ± 63	38 ± 23	26 ± 15	0.0001
ALT ± SD (IU/L)	115 ± 87	53 ± 27	27 ± 15	0.0001
ALP ± SD (IU/L)	77 ± 48	89 ± 40	121 ± 77	0.0001
Bilirubin ± SD (mg/dL)	0.72 ± 0.4	0.67 ± 0.4	0.67 ± 0.4	0.069
Albumin ± SD (g/dL)	4.44 ± 0.4	4.40 ± 0.4	4.25 ± 0.5	0.0001
Creatinine ± SD (mg/dL)	0.79 ± 0.2	0.82 ± 0.2	0.83 ± 0.3	0.014
Platelet count ± SD (x 10 <sup>9</sup> /L)	230 ± 63	231 ± 72	239 ± 81	0.058
INR ± SD	1.03 ± 0.2	1.03 ± 0.1	1.05 ± 0.2	0.006
FIB-4	1.59 ± 1.05	1.40 ± 1.16	1.49 ± 1.80	0.040
HFS	0.21 ± 0.22	0.14 ± 0.20	0.10 ± 0.14	0.0001
NFS	-1.55 ± 1.60	-1.21 ± 1.67	-0.71 ± 1.74	0.0001
TE (kPa)	12 ± 9.3	12.7 ± 8.6	14.3 ± 12.9	0.056
Ballooning	68.8% (328/477)	61.4% (583/949)	51.8% (334/645)	0.0001
Lobular inflammation	77.7% (369/475)	67.4% (640/949)	62% (402/648)	0.0001
NASH	56.4% (268/475)	41.9% (396/945)	31.9% (205/642)	0.0001
Cirrhosis	5.8% (28/482)	5.6% (54/957)	10.9% (72/660)	0.0001
Death	1.7% (7/419)	2.1% (17/824)	5.2% (28/535)	0.001

mientras que los pacientes con patrón C tenían mayor tasa de cirrosis (H 5,8% vs. M 5,6% vs. C 10,9%; p < 0,0001). Tanto FIB-4 (H 0,74 (IC95% 0,69-0,79) vs. no H 0,83 (IC95% 0,80-0,85)), HFS (H 0,77 (IC95% 0,69-0,85) vs. no H 0,84 (IC95% 0,80-0,87)), como NFS (H 0,73 (IC95% 0,67-0,79) vs. No H 0,77 (IC95% 0,74-0,80)) tuvieron significativamente (p < 0,05) menor precisión diagnóstica en presencia de patrón H, mientras que la ET (H 0,78 (IC95% 0,72-0,85) vs. no H 0,79 (IC95% 0,75-0,83)) fue similar. De forma independiente, el patrón C se asoció a mayor riesgo de mortalidad [HR 2,70 (IC95% 1,06-6,87); p = 0,037] junto con edad [HR 1,05 (IC95% 1,02-1,08); p = 0,001], diabetes mellitus [HR 2,70 (IC95% 1,42-5,13); p = 0,002] y fibrosis avanzada [HR 1,95 (IC95% 1,05-3,60); p = 0,034].

**Conclusiones:** La determinación del patrón analítico predominante en la esteatosis hepática metabólica debe formar parte del abordaje habitual, ya que impacta en la precisión diagnóstica de los test no invasivos y en el pronóstico.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### THE INHIBITION OF THE EPIGENETIC EFFECTORS DNMT1 AND G9A AS A POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGY AGAINST THE NONALCOHOLIC FATTY LIVER DEVELOPMENT

J.M. Herranz<sup>1</sup>, Á. Clavería-Cabello<sup>2</sup>, L. Colyn<sup>2</sup>, M.U. Latasa<sup>2</sup>, M. Pérez-Araluce<sup>2</sup>, B. Sangro<sup>3,4,5</sup>, J. Oyarzabal<sup>6</sup>, A. Pineda-Lucena<sup>6</sup>, M. Arechederra<sup>2,5</sup>, C. Berasain<sup>1,2,5</sup>, M.A. Ávila<sup>1,2,5</sup> and M.G. Fernandez-Barrena<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>CiberEHD, ISC-III, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Hepatology Program, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>3</sup>Hepatology Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>CIBEREHD, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain. <sup>6</sup>Molecular Therapies Program, CIMA-Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a spectrum of histological changes ranging from simple steatosis to inflammation and ballooning, which define nonalcoholic steatohepatitis (NASH). NASH can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Currently, no drugs have proven efficacy for NAFLD treatment. An in-depth understanding the mechanisms leading to NAFLD progression is essential for the identification of effective therapies. Epigenetic mechanisms are fundamental for gene expression regulation and functional homeostasis, and their impairment is increasingly recognized to participate in disease. Here we have performed a systematic transcriptomic analysis of epigenetic genes in human liver tissues from patients with different stages of NAFLD. We identified marked alterations in a significant number of epigenetic effectors, including DNA methyltransferase 1 (DNMT1) and its epigenetic cofactor UHRF1. DNMT1 and UHRF1 work in concert with the histone methyltransferase G9a in DNA methylation and gene expression regulation. We evaluated the potential relevance of the DNMT1/G9a/UHRF1 complex in *in vitro* and *in vivo* models of NAFLD.

**Methods:** We analyzed four publicly available liver transcriptome datasets integrating more than 520 patients. *In vitro* studies were performed in HepG2 cells challenged with a NASH cocktail. Cells were treated with the DNMT1/G9a/UHRF1 complex small molecule inhibitor CM272. *In vivo* studies were performed in C57BL6 mice fed with normal chow diet (ND) or high-fat diet (HFD, 45% Kcal from fat) for 4 or 9 months and different regimes of CM272 treatment (one month and one week, respectively). Transcriptomic

profiling, biochemistry and histological analyses were performed.

**Results:** Inhibition of DNMT1 and G9a with CM272 significantly reduced serum triglyceride and free fatty acids, and hepatic lipids accumulation in the two HFD models. Liver tissues transcriptomic analyses revealed that CM272 modulated metabolic pathways fundamentally involved in fatty acids and cholesterol metabolism and, intriguingly also the expression of genes involved in immune pathways, such as antigen presentation and processing. DNMT1 and G9a inhibition also caused significant changes in the expression of genes involved in energy expenditure and lipid metabolism in brown and white adipose tissue. In vitro studies confirmed most of the in vivo findings, including a robust induction by CM272 of carboxylesterase 1 (CES1), a key enzyme in the liver triglyceride metabolism.

**Conclusions:** A profound dysregulation in the expression of epigenetic effectors characterizes human NAFLD progression. We show that the pharmacological modulation of the epigenetic complex DNMT1/G9a/UHRF1 markedly affects the course of this disease in its early stages. Our findings suggest that characterization of epigenetic pathways in NAFLD may help to understand the disease and to expose new targets.

*Universitario Santiago de Compostela, España. <sup>20</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. <sup>21</sup>Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

**Introducción y objetivos:** La comorbilidad desempeña un papel importante en la mortalidad de los pacientes tanto en lista de espera como después del trasplante hepático (TH). Para analizar el impacto de las comorbilidades en el TH, se ha puesto en marcha un estudio prospectivo y multicéntrico (HEPA\_TIC) cuyos resultados preliminares se presentan aquí.

**Métodos:** Análisis prospectivo de 996 pacientes consecutivos incluidos en lista de espera de LT, en 18 hospitales españoles, desde octubre de 2019 hasta octubre de 2021. Se excluyeron los retransplantes, los trasplantes multiviscerales y los pacientes menores de 16 años. Se recogieron las comorbilidades en el momento de la inclusión en lista, y las variables de seguimiento. El análisis de las comorbilidades se desagregó por sexo.

**Resultados:** Los pacientes fueron predominantemente varones (77,2%) con una mediana de edad de 61 años IQR (56-66); 60 años en las mujeres IQR (54-66) y 61 en los varones (56-66) ( $p = ns$ ). La mediana de seguimiento fue de 7,9 meses IQR (4,9-12,1). La cirrosis descompensada fue la indicación más frecuente, sin diferencias en ambos sexos. El carcinoma hepatocelular fue significativamente más frecuente en los varones (45,9 vs. 24,6%;  $p < 0,001$ ). Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes y la hipertensión arterial. La diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades cardiovasculares fueron significativamente mayores en los hombres ( $p < 0,05$ ), mientras que la enfermedad renal crónica fue mayor en las mujeres ( $p < 0,05$ ). Solo el 11,7% de los pacientes incluidos en lista de espera no tenían comorbilidades. El número de comorbilidades era mayor en los hombres que en las mujeres ( $p < 0,001$ ). El 20,3% de los hombres de la lista y el 15,1% de las mujeres tenían más de tres comorbilidades. Durante el seguimiento, el 4,8% de las mujeres y el 2,5% de los hombres murieron en la lista de espera. La comorbilidad fue la causa del 13,3% de estas muertes. En nuestra cohorte, 735 pacientes fueron trasplantados durante el seguimiento. Entre todas las variables analizadas, solo la hiperuricemia se asoció a una disminución de la supervivencia por intención de tratamiento ( $p = 0,02$ ). Asimismo, la presencia de más de cuatro comorbilidades se relacionó con una menor supervivencia, aunque no alcanzó significación estadística ( $p = 0,07$ ).

**Conclusiones:** Las comorbilidades tienen una alta prevalencia en los pacientes con enfermedad hepática en lista de espera de LT y son la segunda causa de mortalidad en lista de espera. La hiperuricemia es la única comorbilidad asociada a una menor supervivencia, aunque es necesario un mayor seguimiento para determinar el impacto de otras comorbilidades en la supervivencia.

## Trasplante hepático “Clínica”

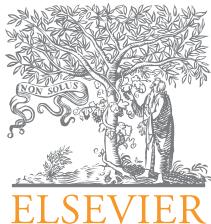
### IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO

T. Serrano<sup>1,2</sup>, S. Sabroso<sup>3</sup>, L.M. Esteban<sup>4</sup>, M.Á. Gómez Bravo<sup>5</sup>, P. Ruiz<sup>6,7</sup>, R. Martín-Mateos<sup>7,8</sup>, A. Otero<sup>9</sup>, F.J. Bustamante<sup>10</sup>, S. Pascual<sup>11</sup>, C. Almohalla<sup>12</sup>, M. Guerrero<sup>7,13</sup>, I. Bilbao<sup>14</sup>, V. Cadahía<sup>15</sup>, Á. Rubin<sup>7,16</sup>, L. Cortés<sup>1</sup>, E. Otón<sup>17</sup>, A. Arias<sup>18</sup>, E. Molina<sup>19</sup>, U.E. Gajownik<sup>20</sup>, J.I. Herrero<sup>7,21</sup> y M. Salcedo<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa Zaragoza, España.

<sup>2</sup>IIS Aragón, España. <sup>3</sup>CNIO, Madrid, España. <sup>4</sup>Escuela Universitaria Politécnica de la Almunia, Matemáticas aplicadas, Zaragoza, España. <sup>5</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>6</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>7</sup>Ciberehd. <sup>8</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario A Coruña, España.

<sup>10</sup>Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España. <sup>11</sup>Hospital General de Alicante, España. <sup>12</sup>Hospital Río Hortega, Valladolid, España. <sup>13</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>14</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>15</sup>Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>16</sup>Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Ntra. Sra. Candelaria, Gran Canaria, España. <sup>18</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, España. <sup>19</sup>Hospital Clínico



## COMUNICACIONES ORALES

### 47.<sup>º</sup> Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Sesión General 3

Moderadores:

José Presa (Vila Real, Portugal)

María Jesús Perugorría (San Sebastián)

#### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

##### LOS BETABLOQUEANTES INDUCEN UN MENOR DESCENSO DE LA PRESIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS POR MAFLD QUE CON CIRROSIS POR ALCOHOL O VIRUS HEPATITIS C

A. Brujats<sup>1</sup>, B. Cuyàs<sup>1</sup>, E. Alvarado<sup>1,2</sup>, M. Poca<sup>1,2</sup>, C. Puigol<sup>1</sup>, X. Torras<sup>1</sup>, À. Escorsell<sup>1,2</sup> y C. Villanueva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBERehd.

**Introducción:** En los pacientes con cirrosis por enfermedad del hígado graso (MAFLD), el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es menos preciso para predecir complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y se ha observado un mayor riesgo de descompensación que en pacientes con cirrosis por alcohol o por virus de la hepatitis C (VHC). No está claro si este mayor riesgo puede estar relacionado con una peor respuesta al tratamiento con betabloqueantes no selectivos (BBNS).

**Objetivos:** Investigar el efecto de la administración aguda de BBNS sobre la presión portal en pacientes con cirrosis por MAFLD vs. cirrosis por alcohol o por virus hepatitis C.

**Métodos:** Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis y varices de alto riesgo. Se agruparon según la presencia de MAFLD vs. no MAFLD. A la población de estudio se le practicó un estudio hemodinámico hepático y sistémico con determinaciones de los parámetros basales, y se repitieron las medidas a los 15-20 minutos después de la administración de propranolol endovenoso (0,15 mg/kg). Los cambios se ajustaron de acuerdo a las diferencias clínicas basales mediante un propensity-score.

**Resultados:** Se incluyeron 585 pacientes (71% hombres, edad 62 ± 11 años), 243 (41%) con ascitis, 41% Child Pugh A, 42% Pugh B y 17%

Pugh C, MELD 12 ± 4. La etiología de la cirrosis fue alcohol en 284 pacientes (48%), VHC en 211 (36%) y MAFLD en 90 (15%) (37 de los cuales presentaban otros cofactores etiológicos). Los pacientes MAFLD vs. no MAFLD tenían más sobrepeso, diabetes, hipertensión arterial y dislipemia ( $p < 0,001$ ). Además, tenían mayor edad, mejor función hepática y un menor valor basal de GPVH ( $17,4 \pm 4$  mmHg vs.  $19,3 \pm 5$  mmHg). Se generó un propensity-score con estos parámetros con el objetivo de ajustar los cambios hemodinámicos según las diferencias basales. Tras la administración de propranolol, los cambios hemodinámicos sistémicos fueron similares en el grupo MAFLD vs. no MAFLD. Los pacientes con MAFLD presentaron una menor disminución del GPVH ( $6,3 \pm 9\%$  vs.  $13,5 \pm 10\%$ ,  $p < 0,001$ ) y una menor respuesta aguda, tanto al considerar un descenso del GPVH ≥ 10% ((33% vs. 59%, OR = 3,07 (IC95% 1,8-5,2),  $p < 0,001$ )) como ≥ 20% (8% vs. 25%,  $p < 0,001$ ). La disminución del GPVH fue menor en los pacientes con MAFLD al considerar separadamente los cambios respecto con alcohol ( $p < 0,01$ ) como con VHC ( $p < 0,01$ ). La disminución del GPVH fue similar entre los pacientes con cirrosis por alcohol respecto a VHC. En los pacientes con MAFLD, la disminución del GPVH fue similar ( $p > 0,5$ ) entre los que no presentaban otros cofactores vs. aquellos que asociaban alcohol o VHC.

**Conclusiones:** Los pacientes con cirrosis por MAFLD tienen una peor respuesta hemodinámica tras la administración aguda de betabloqueantes no selectivos que los pacientes sin MAFLD, con un menor efecto reductor sobre la presión portal que los pacientes con cirrosis por alcohol y con cirrosis por virus hepatitis C.

#### Cáncer de hígado “Básica”

##### CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR PEDIÁTRICO

J. Carrillo Reixach<sup>1</sup>, Á. del Río Álvarez<sup>1</sup>, L. Royo<sup>1</sup>, M. Domingo Sàbat<sup>1</sup>, C. Sábado<sup>2</sup>, M. Garrido<sup>3</sup>, L. Guerra<sup>4</sup>, F. Hernández<sup>5</sup>, M. López-Santamaría<sup>5</sup>, R. Alaggio<sup>6</sup>, R. Maibach<sup>7</sup>, M. Childs<sup>8</sup>, P. Czauderna<sup>9</sup>, B. Morland<sup>10</sup>, M.R. Sarrias<sup>1</sup>, M. Sala<sup>11</sup> y C. Armengol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Oncology Department, Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Vall d'Hebron,

*Pathology Department, Barcelona, España.* <sup>4</sup>*University Hospital La Paz, Pathology Department, Madrid, España.* <sup>5</sup>*University Hospital La Paz, Pediatric Surgery Department, Madrid, España.* <sup>6</sup>*Università degli Studi di Padova, Italia.* <sup>7</sup>*International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Bern, Suiza.* <sup>8</sup>*Nottingham Clinical Trials Unit, University of Nottingham, Nottingham, Nottinghamshire, Reino Unido.* <sup>9</sup>*Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk, Polonia.* <sup>10</sup>*Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Reino Unido.* <sup>11</sup>*Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España.*

**Introducción:** Los principales tumores de hígado en edad pediátrica son el hepatoblastoma (HB) y en menor medida, el carcinoma hepatocelular pediátrico (CHC). El HB aparece en edades tempranas mientras que el CHC se diagnostica principalmente en niños mayores de 8 años y adolescentes. El CHC en edad infantil aparece normalmente asociado a enfermedades metabólicas o síndromes genéticos que producen daño en el tejido hepático adyacente excepto en el caso del CHC fibrolamellar que se desarrolla en hígado sano. A diferencia del HB, el CHC presenta un peor pronóstico asociado a la falta de respuesta a la quimioterapia. Los tumores hepáticos en edad pediátrica son poco frecuentes (1,5 casos al año), hecho que ha limitado el estudio de su biología.

**Objetivos:** Caracterizar molecularmente el CHC a nivel genómico, transcriptómico y epigenómico y realizar un estudio comparativo con el HB con el fin de identificar marcadores diagnóstico y pronóstico que puedan mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

**Métodos:** Se realizaron estudios genómicos (Cytoscan, ThermoFisher), epigenómicos (EPIC/850k, Illumina) y transcriptómicos (array HTA 2,0, ThermoFisher) de 8 CHC pediátricos, 32 HBs (datos recientemente publicados, J Carrillo-Reixach, J Hepatol, 2020) y 19 muestras de hígado no-tumoral (NT) control. Los resultados obtenidos se validaron en una serie independiente de 8 CHCs, 52 HBs y 7 NTs en la que se determinó el grado de hipometilación global mediante la técnica de QuAlu y la expresión de 217 genes mediante la tecnología Nanostring.

**Resultados:** A nivel genómico, identificamos que las mutaciones en el gen de  $\beta$ -catenina (CTNNB1) son más frecuentes en los HB (72%) que en los CHC (14%). A nivel global, los CHCs presentaron más pérdidas cromosómicas que los HBs. A nivel epigenómico, observamos que los HB presentan una mayor hipometilación de su ADN mientras que el CHC presenta una mayor hipermetilación de

las islas CpG. A nivel transcriptómico, se detectaron dos regiones de imprinting en las citobandas 14q32 (DLK1-MEG9) y 15q11,2 (SNORD115/116) diferencialmente reguladas en HB y CHC (incluyendo CHC fibrolamellar), respectivamente. Finalmente, identificamos el gen SPINK1 (Serine peptidase inhibitor, kazal type 1) como gen sobreexpresado en HCC pediátrico (FDR < 0,05), fuertemente asociado al pronóstico de pacientes con cáncer hepático (HB y CHC) tanto en la serie de training (log rank = 0,008) como en la serie de validación (long rank = 0,028).

**Conclusiones:** La caracterización del CHC pediátrico y su comparativa con el HB nos han permitido identificar potenciales marcadores diagnósticos y pronóstico que podrían ayudar a mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

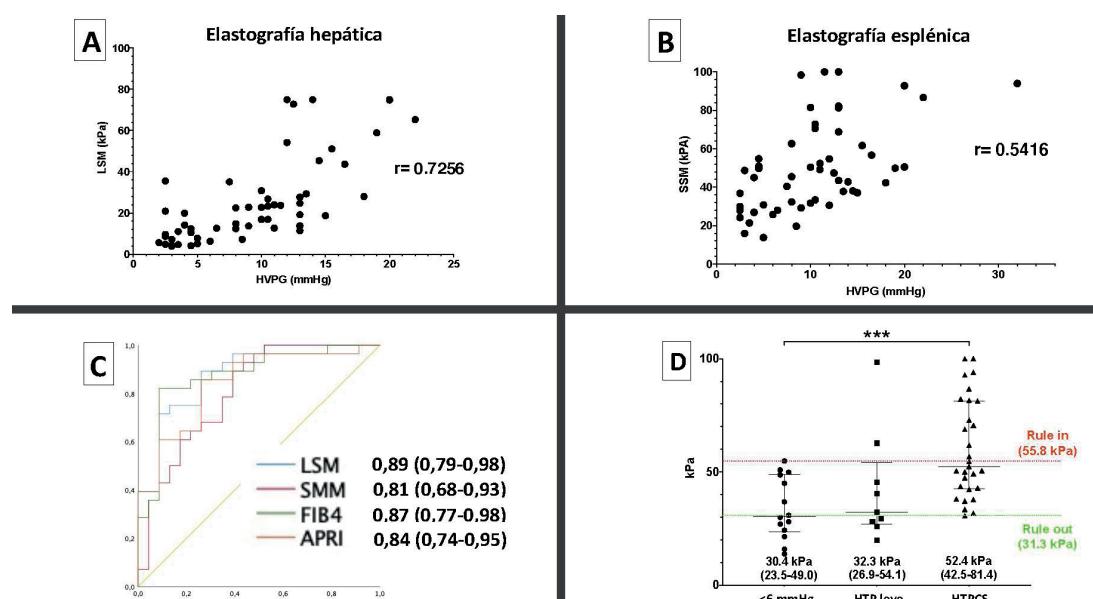
## Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

### EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EMPLEANDO LA NUEVA SONDA ESPECÍFICA PARA BAZO

A. Odriozola Herrán, J.I. Fortea Ormaechea, Á. Puente Sánchez, C. Rivas Rivas, J.C. Rodríguez Duque, M.T. Arias Loste, P. Irizubia, I. García Carrera, M. Cobreros del Caz, M. del Barrio Azaceta, S. Alonso, Á. Antón, V. Echevarría, A. González Pascual, A. Cuadrado Lavín, E. Fábrega y J. Crespo

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

**Introducción y objetivos:** la mayoría de los estudios que han evaluado la asociación entre la rigidez esplénica medida por elastografía de transición y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) han empleado la sonda de 50 Hz (rango: 1,5-75 kPa). Se desconoce si los puntos de corte establecidos por este método se pueden extrapolar a los obtenidos con la sonda específica para bazo de 100 Hz (SSM@100Hz, rango: 6-100 kPa; FibroScan® Expert 630). En este trabajo examinamos su utilidad para diagnosticar la presencia de HTCS en comparación con otros métodos.



**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico. Se excluyeron pacientes con enfermedad hepática no estable o con cualquier acto que impacte sobre la HTP entre el GPVH y la elastografía hepática (LSM)/SSM, HTP no cirrótica, y pacientes trasplantados hepáticos o con TIPS. Se identificaron puntos de corte asociados con la presencia/ausencia de HTPCS.

**Resultados:** Se incluyeron 56 pacientes con un intervalo entre el GPVH y SSM de 3,3 meses (rango 0-12). La mediana de edad fue de 60 años (54-70) y la esteatosis hepática metabólica fue la etiología más prevalente (50%). La mayoría eran Child A (82%, ninguno C), un 25% de los tenían un antecedente de descompensación, 4% CHC, y 51,8% HTPCS, siendo  $\geq 12$  mmHg en el 69%. La mediana (IQR) de LSM y SSM fue de 19,2 (10,5-30,8) y 46,5 (31,0-62,5) kPa, y ambas mostraron una correlación positiva con el GPVH (fig. 1A/1B). El AUROC para el diagnóstico de HTPCS de la SSM fue 0,81 y fue inferior a la de la LSM, APRI y FIB-4 (fig. 1C). Los puntos de corte para confirmar/excluir la presencia de HTPCS fueron 55,8 (VPP 84%) y 31,3 kPa (VPN 94%) (fig. 1D).

**Conclusiones:** la SSM@100Hz constituye un buen método diagnóstico de HTPCS y puede ser empleado tanto para confirmar como excluir su presencia. Sin embargo, en nuestra cohorte su rendimiento diagnóstico fue inferior al de otros métodos no invasivos, mostrando la LSM la mayor precisión diagnóstica.

## Hepatitis virales “Básica”

### INHIBICIÓN DEL VHB MEDIADA POR EL VHD EN UN MODELO DE SUPERINFECCIÓN EN RATONES: PAPEL DEL INF TIPO I

B. Pacín Ruiz<sup>1,2,3</sup>, G. Camps<sup>4</sup>, M.F. Cortese<sup>1,2,3</sup>, J. Gregori<sup>1,2</sup>, S. García<sup>1,2,3</sup>, D. Tabernero<sup>1,3</sup>, A. Vales Aranguren<sup>4</sup>, A. Najarro<sup>1</sup>, C. Oлагue Micheltorena<sup>4</sup>, A. Rando<sup>1</sup>, J. Quer<sup>2,3</sup>, R. Esteban<sup>3,5</sup>, M. Riveiro Barciela<sup>3,5</sup>, M. Buti<sup>3,5</sup>, G. González-Aseguinolaza<sup>4</sup> y F. Rodríguez Frias<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Patología hepática, Departamento de bioquímica y microbiología, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad hepática, Laboratorio de enfermedades hepáticas y hepatitis virales, Vall d’Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. <sup>3</sup>Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd, Network Center For Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases), Madrid, España. <sup>4</sup>Universidad de Navarra, Centro de investigación médica aplicada (CIMA), Pamplona, España. <sup>5</sup>Unidad hepática, Departamento de medicina interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** La replicación del virus de la hepatitis B (VHB) no activa significativamente la respuesta inmunitaria innata, sin embargo, en presencia del virus de la hepatitis Delta (VHD) se produce un aumento de la respuesta del interferón tipo I (IFN). El objetivo del estudio es analizar el papel de la respuesta de IFN en la inhibición del VHB tras la sobreinfección por el VHD en un nuevo modelo de ratón transgénico con expresión del VHB (HBVtg) knockout para el receptor alfa de IFN (IFN $\alpha$ R KO).

**Métodos:** Se administraron a los ratones HBVtg wild type (WT) y KO para IFN $\alpha$ R vía intravenosa 5x1010 genomas virales de vector adenoasociado (AAV) expresando luciferasa (LUC) o HDV. La viremia del VHB se monitorizó semanalmente, la expresión de HBcAg en el hígado y los niveles de HBV-DNA se analizaron a los 21 días. Se estudió la complejidad de la quasispecies (QS) del VHB en los extremos 5' (nt1255 - 1611) y 3' (nt1596 - 1912) del gen X del ARN intrahepático mediante secuenciación masiva (NGS) (MiSeq Illumina, San Diego, EE.UU). Las mutaciones se identificaron alineando la QS de la muestra con su secuencia máster de genotipo. La complejidad

de la QS se calculó mediante el índice rare haplotype load (RHL) (umbral 1%).

**Resultados:** Tanto la expresión de HBcAg en hígado como la viremia fueron mayores en los ratones HBVtg x IFN $\alpha$ R KO que en los HBVtg WT. La inyección de AAV-HDV indujo la disminución de la expresión hepática de HBcAg y de los niveles de HBV-DNA en los ratones HBVtg WT. Este efecto desapareció en los ratones HBVtg x IFN $\alpha$ R KO. La viremia se redujo a partir del día 7, alcanzando los niveles más bajos en el día 21 tras la administración del vector en los ratones HBVtg. Los niveles séricos del VHB en ratones HBVtg x IFN $\alpha$ R KO se mantuvieron constantes. Los niveles de ALT fueron similares en ratones HBVtg y HBVtg x IFN $\alpha$ R KO, excluyendo el daño hepático diferencial como razón de la replicación del VHB observada en ratones HBVtg WT. Se observó un mayor número de cambios en la región 5'HBX que en la región 3'HBX (42,72 frente a 15,61). En la región 5'HBX el índice RHL fue mayor en presencia del VHD. Este índice fue aún más pronunciado en HBVtg WT que en IFN $\alpha$ R KO.

**Conclusiones:** La limitada inhibición de la expresión del VHB en presencia del VHD en los ratones IFN $\alpha$ R KO sugirió que el IFN tipo I es esencial para la inhibición del VHB mediada por el VHD. La mayor variabilidad de la QS en presencia del VHD podría contribuir a la inhibición de la replicación del VHB. Esta variabilidad es más pronunciada en los ratones WT, lo que sugiere un posible papel de la activación de las enzimas mutagénicas dependientes del IFN. Se necesitan más estudios para caracterizar mejor los mecanismos moleculares implicados en la inhibición y variabilidad del VHB, y para identificar nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes infectados por el VHD.

**Financiación:** Instituto de Salud Carlos III (beca PI18/01436), co-financiada: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### LA DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA (MAFLD) SE ASOCIA CON ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA HEPATOPATÍA

M. del Barrio<sup>1</sup>, P. Irizubietta<sup>1</sup>, R. Aller<sup>2</sup>, J.M. Banales<sup>3</sup>, Á. Santos-Laso<sup>1</sup>, J.L. Calleja<sup>4</sup>, L. Ibáñez<sup>5</sup>, M.T. Arias-Loste<sup>1</sup>, M. Romero-Gómez<sup>6</sup>, C. García-Monzon<sup>7</sup>, J. Gómez-Camarero<sup>8</sup>, P. Ginès<sup>9</sup>, R.M. Morillas<sup>10</sup>, J.M. Pericàs<sup>11</sup>, P. Aspichueta<sup>12</sup>, R. Martín-Mateos<sup>13</sup>, R. Gallego-Durán<sup>14</sup>, M. Latorre<sup>15</sup>, D. Escudero<sup>16</sup>, V. Bernal<sup>17</sup>, S. Benlloch<sup>18</sup>, J. Turnes<sup>19</sup> y J. Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Escuela de Medicina y Unidad de Investigación, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

<sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>6</sup>UCM Digestive Diseases, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Universidad de Sevilla, España. <sup>7</sup>Unidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

Fig. 1a

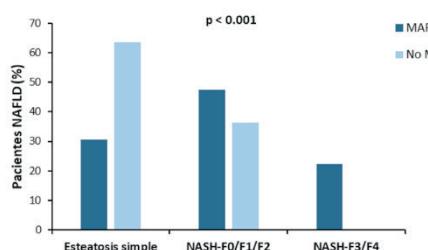


Fig. 1b

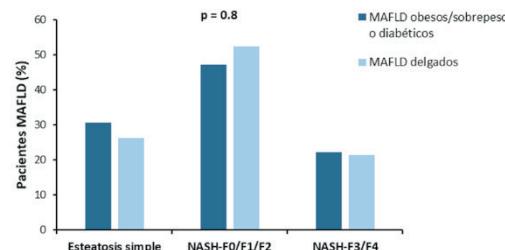
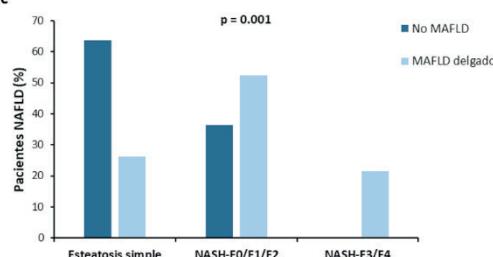


Fig. 1c



<sup>8</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España. <sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España.

<sup>10</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>11</sup>Unidad Hepática, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España.

<sup>12</sup>Departamento de Psicología, Facultad de Medicina y Enfermería, Instituto de Investigación Biocruces, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. <sup>13</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYS), Madrid, España. <sup>14</sup>Unidad para el Manejo Clínico de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

<sup>15</sup>Unidad de Hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>16</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>18</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

<sup>19</sup>Servicio de Enfermedades Digestivas, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, IIS Galicia Sur, Pontevedra, España.

**Introducción:** Varios estudios poblacionales indican que los criterios MAFLD identifican mejor a pacientes con alto riesgo de progresión de la hepatopatía, pero se desconoce el impacto de esta definición en la práctica clínica especializada. Nuestro objetivo fue comparar los pacientes MAFLD vs. no-MAFLD de una cohorte de pacientes NAFLD con biopsia hepática.

**Métodos:** Estudio transversal y multicéntrico con 2.148 pacientes NAFLD del registro HEPAmet con biopsia hepática, sin otras causas de hepatopatía crónica y datos clínicos necesarios para discernir el diagnóstico de MAFLD. Se recopilaron los datos clínicos, analíticos y elastográficos próximos a la fecha de la biopsia hepática. El diagnóstico de NASH se basó en la presencia conjunta de estatosis, balonización e inflamación lobulillar.

**Resultados:** Solo un 1,5% de los pacientes NAFLD no cumplían los criterios de MAFLD. Comparados con no-MAFLD, los pacientes MAFLD mostraron un mayor valor medio de Fibroscan ( $12,5 \pm 9$  vs.  $6,5 \pm 2,3$ ;  $p = 0,002$ ) y tenían más inflamación lobulillar, balonización y fibrosis significativa/avanzada ( $38,6$  vs.  $9,1\%$ ;  $p = 0,001$ ), así como NASH (fig. 1a). Entre los pacientes MAFLD, no hubo diferencias en cuanto al diagnóstico histológico entre los pacientes MAFLD delgados y el resto (fig. 1b). Las diferencias en cuanto a la afectación

hepática se mantuvieron significativas entre los pacientes no-MAFLD y MAFLD delgados (fig. 1c). Los factores de riesgo independientes más potentes para la fibrosis avanzada entre los pacientes MAFLD fueron la DM2 (OR 2,37; IC95% 1,79-3,15;  $p < 0,001$ ) y la HTA (OR 1,47; IC95% 1,09-1,99;  $p = 0,01$ ). El consumo de alcohol (10-30 g/d) fue el único factor que se asoció a la presencia de fibrosis avanzada entre los pacientes MAFLD delgados (OR 8,44; IC95% 1,57-45,39;  $p = 0,01$ ).

**Conclusiones:** La disfunción metabólica que define el MAFLD identifica mejor a los pacientes con riesgo de presentar una hepatopatía avanzada con independencia de la subclasiificación clínica.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### UTILIDAD DE UN ALGORITMO BASADO EN LA BIOPSIA HEPÁTICA PARA EL MANEJO DE LAS HEPATITIS INMUNOMEDIADAS POR INHIBIDORES DE CHECKPOINT: RESULTADOS DEL ESTUDIO HEPIRAES

M. Riveiro Barciela<sup>1,2</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>1</sup>, M.T. Salcedo<sup>3</sup>, A. Callejo-Pérez<sup>4</sup>, E. Muñoz-Couselo<sup>4</sup>, C. Ortiz-Velez<sup>4</sup>, N. Díaz-Mejía<sup>4</sup>, R. Morales<sup>4</sup>, J. Aguilar<sup>5</sup>, E. Zamora<sup>4</sup>, M. Oliveira<sup>4</sup>, M. Martínez-Gallo<sup>6</sup> y M. Buti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

<sup>2</sup>CIBEREhd. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía-Patológica, Hospital

Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital

Campus, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Oncología, Instituto

de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Hospital Universitari Vall

d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona,

España. <sup>5</sup>Servicio de Infecciosas, Hospital Universitari Vall

d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona,

España. <sup>6</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Vall

d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona,

España.

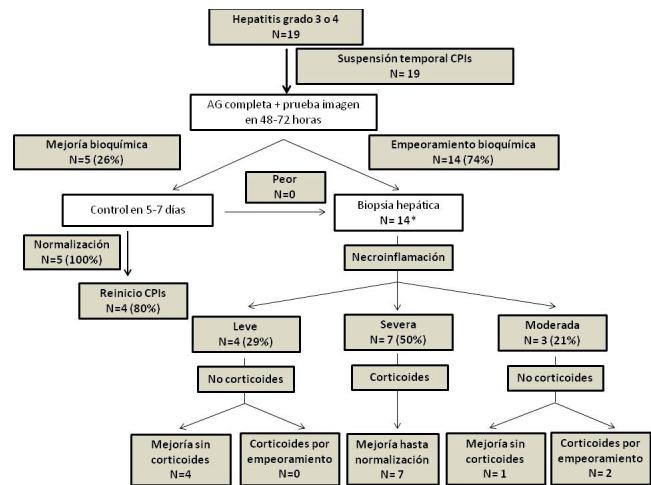
**Introducción y objetivos:** algunos pacientes con hepatitis inmnomediada por inhibidores de checkpoint (CPI) podrían mejorar sin

corticoides. El objetivo de HepirAEs fue la búsqueda de marcadores que predigan qué sujetos van a presentar buena evolución sin corticoterapia.

**Métodos:** HepirAEs es un estudio prospectivo que incluyó a todos los sujetos con hepatitis inmunomediada grado 3 o 4, diagnosticada tras descartar otras causas. Protocolo resumido figura: en todos se suspendieron los CPI, y se repitió la analítica en las primeras 72h; si mejoría se mantenían suspendidos hasta normalización; si no, se realizaba una biopsia, sin iniciarse corticoides salvo necroinflamación grave.

**Resultados:** 19 pacientes han sido incluidos: 10 mujeres, edad mediana 63 años. Tumores: 6 melanoma, 5 pulmón, 5 urinario, 3 mama. CPI: 9 anti-PD1, 6 anti-PDL1, 4 anti-PD1 + anti-CTLA-4. Número ciclos hasta hepatitis: 3 (rango 1-26). Gravedad CTCAE: 14 (73,7%) grado 3, 5 (26,3%) grado 4. Mediana a la hepatitis: ALT 417, IgG 1008, Bilirrubina 0,93. Evolución (fig.): 5 (26%) mejoraron con solo suspensión de CPI; 14 presentaron empeoramiento y se realizó biopsia (salvo 1 caso con hepatitis grave): los 4 con necroinflamación leve mejoraron sin corticoides, tan solo 1/3 con moderada mejoró sin corticoides y los 7 con necroinflamación severa recibieron directamente corticoides, con resolución. La gravedad de la necroinflamación se correlacionó con mayor depósito de células CD3+ ( $p = 0,037$ ), expresión de PD1 ( $p = 0,040$ ), y ligando de PD1 ( $p = 0,087$ ) y FOXP3 ( $p = 0,036$ ). En total 10 (52,6%) pacientes normalizaron sin corticoides y 9 (47,4%) sí los requirieron. Estos últimos tendieron a

una mayor edad ( $p = 0,079$ ), menor ALT ( $p = 0,002$ ) y FA ( $0,010$ ), y requirieron menos días para la normalización analítica ( $0,016$ ).



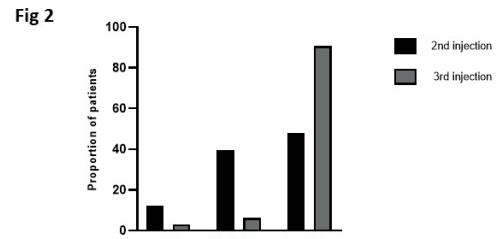
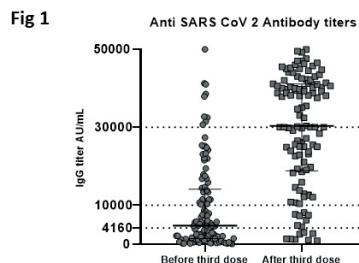
**Conclusiones:** En las hepatitis inmunomedidas graves que no mejoran tras suspensión temporal de la inmunoterapia, la biopsia hepática ayuda a predecir qué pacientes se beneficiarán de corticoides.

## Trasplante hepático “Clínica”

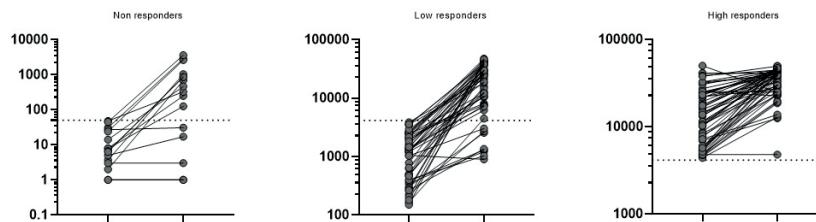
### EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE DESPUÉS DE LA TERCERA DOSIS DE LA VACUNA mRNA-1273 SARS-CoV-2 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Odriozola Herrán<sup>1</sup>, J.I. Fortea Ormaechea<sup>1</sup>, A. Cuadrado Lavín<sup>1</sup>, Á. Puente Sánchez<sup>1</sup>, M. del Barrio Azaceta<sup>1</sup>, L. Amigo<sup>1</sup>, D. San Segundo<sup>2</sup>, P. Lamadrid-Perojo<sup>2</sup>, R. Fernández Castillo<sup>3</sup>, F. Castillo<sup>3</sup>, J.A. Echeverri<sup>3</sup>, J.C. Rodríguez San Juan<sup>3</sup>, M. López Hoyos<sup>2</sup>, J. Crespo<sup>1</sup> y E. Fábrega<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.



**Fig 3**



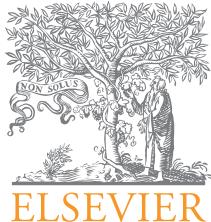
**Introducción:** En receptores de trasplante hepático (RTHs), los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 tras la vacunación estándar con dos dosis están disminuidos, sugiriendo la posible utilidad de la administración de una tercera dosis de refuerzo de la vacuna mRNA-1273 (Moderna). Nuestro objetivo fue caracterizar la respuesta humoral y celular en aquellos RTHs que recibieron una tercera dosis de refuerzo tras la pauta estándar.

**Métodos:** 129 RTHs recibieron la tercera dosis homóloga de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2, 4 meses después de la segunda dosis. Se evaluó la respuesta humoral mediante la determinación de los niveles de anticuerpos contra la proteína de superficie S1 del SARS-CoV-2 (Abbott® SARS-CoV-2 anti-spike IgG II assay, positivo > 50 AU/ml) 30 días (30-33,7 días) después de la inyección de la tercera dosis. La respuesta celular mediada por células T se determinó mediante citometría de flujo.

**Resultados:** 113 de los 129 (87,6%) RTHs respondieron a la pauta de vacunación estándar y permanecieron con respuesta positiva tras la tercera dosis. Sus niveles de anticuerpos aumentaron desde 4.774,4 [IQR, 1.394,5-14.090,5] hasta 30.319 [IQR, 18.829-41.062,5] AU/mL ( $p = 0,01$ ) (fig. 1). Diecisésis pacientes no respondieron a la pauta estándar. Tras la dosis de refuerzo, 12 (75%) de los no respondedores produjeron anticuerpos (figs. 2 y 3). La ausencia de respuesta se asoció al tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF) (75 vs. 23,2%) ( $p < 0,001$ ), mayores dosis de este fármaco

(1.666,7 [DE ± 577,6] vs. 1.068,9 [DE ± 394,7]) ( $p = 0,02$ ), y menores tasas de filtrado glomerular (32,3 [DE ± 17,3] vs. 69,4 [DE ± 18,9]) ( $p = 0,001$ ). Además, la respuesta celular se observó en 1/4 (25%) no respondedores tras la tercera dosis.

**Conclusiones:** la administración de una tercera dosis de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 a RTHs mejoró su inmunogenicidad. Tasas de filtrado glomerular más bajas y las pautas de inmunosupresión con MMF se asociaron a una menor respuesta a la dosis de refuerzo.



## COMUNICACIONES ORALES

### 47.<sup>º</sup> Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Sesión General 4

##### Moderadores:

Carolina Almohalla (Valladolid)

Douglas Maya (Sevilla)

#### Cáncer de hígado “Básica”

##### PMEPA1 ES UN ONCOGÉN DE LA VÍA DE TGF- $\beta$ EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR: DATOS DE RNA DE CÉLULAS AISLADAS (SINGLE CELL RNASEQ) Y MODELOS TRANSGÉNICOS

R. Pinyol<sup>1</sup>, C. Andreu-Oller<sup>2</sup>, M. Piqué-Gili<sup>1</sup>, M. Bárcena-Varela<sup>2</sup>, R. Esteban-Fabré<sup>2</sup>, J. Peix<sup>1</sup>, J. Abril-Fornaguera<sup>2</sup>, K.E. Lindblad<sup>2</sup>, M. Torres-Martin<sup>1</sup>, D. Sia<sup>2</sup>, A. Lujambio<sup>2</sup> y J.M. Llovet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Liver Cancer Translational Research Laboratory, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EE.UU.

**Introducción:** El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) juega un doble papel en cáncer, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC). En estadios tempranos del CHC actúa como supresor tumoral y, en fases más avanzadas, promueve la transición epitelio-mesénquima, la angiogénesis y la inmunosupresión. La proteína de transmembrana de próstata inducida por andrógenos (PMEPA1) regula negativamente la señalización de TGF- $\beta$  a través de su interacción con proteínas SMAD, promoviendo así los efectos oncodéregadores del TGF- $\beta$ . En el presente estudio se exploró el papel de PMEPA1 en el CHC.

**Métodos:** Se analizaron datos transcriptómicos, genómicos, epigenómicos y clínico-patológicos de 228 HCCs. Los niveles de PMEPA1 se cuantificaron mediante qPCR e inmunohistoquímica. La sobreexpresión de PMEPA1 se validó en 6 cohortes adicionales ( $n = 916$ ). Mediante datos de secuenciación de RNA de células únicas (single cell RNAseq) aisladas de 25 CHCs, se identificaron las poblaciones celulares con altos niveles de PMEPA1. Se generaron modelos murinos de CHC mediante inyección hidrodinámica de plásmidos a través

de la vena de la cola. Concretamente, se inyectaron cantidades iguales de plásmidos de PMEPA1, TGFB1 y/o MYC y se evaluó el crecimiento tumoral. Actualmente se están realizando análisis moleculares e histopatológicos de los tumores murinos obtenidos.

**Resultados:** En humanos, PMEPA1 se encontró sobreexpresado en el 18% de los tumores CHC analizados (considerando niveles > 2 veces comparado con la mediana en tejido control;  $n = 203/1144$ ), y esta sobreexpresión se asoció con hipermethylación del gen ( $p < 0,0001$ ). A nivel molecular, un 11% de los tumores mostraron elevados niveles de PMEPA1 asociados a activación de TGF- $\beta$  ( $p < 0,001$ ). Estos se presentaron enriquecimiento en firmas de agotamiento inmunológico ( $p < 0,05$ ) en comparación con los CHC con solo señalización de TGF- $\beta$  (8% de los casos) o solo niveles altos de PMEPA1 (11% de los casos). A nivel de poblaciones celulares, se detectaron altos niveles de PMEPA1 en células endoteliales, fibroblastos asociados al cáncer, células T y células B. In vivo, la sobreexpresión de MYC + PMEPA1 condujo al desarrollo de CHCs en 56% de los ratones ( $n = 9/16$ ), en comparación 0% ( $n = 0/7$ ) en el brazo control (MYC) ( $p < 0,02$ ). Los ratones del brazo MYC + PMEPA1 mostraron una supervivencia significativamente menor ( $p = 0,014$ ) en comparación con el brazo de control (MYC).

**Conclusiones:** La sobreexpresión de PMEPA1 en el CHC está significativamente asociada con la activación de la vía del TGF- $\beta$ , a un fenotipo más agresivo y a agotamiento inmunológico. In vivo, la sobreexpresión de PMEPA1 en combinación con MYC induce el desarrollo de tumores, demostrando por primera vez el potencial oncodéregador de PMEPA1 en CHC.

#### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

##### LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA PD1-PDL-1 PREDISPONE A LAS INFECCIONES Y SE ASOCIA A UN MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS

A. Juanola<sup>1,2,3</sup>, E. Pose<sup>1,2,3</sup>, D. Blaya<sup>2,3</sup>, C. Solé<sup>1,2,3</sup>, N. Jiménez-Esquível<sup>1</sup>, J. Castillo<sup>1</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,3,4</sup>, A.T. Ma<sup>2,3</sup>, L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, A.B. Rubio<sup>2,3</sup>, M. Cervera<sup>2,3</sup>, M. Carol<sup>2,3</sup>, O. Bassegoda<sup>1,2,3</sup>, J. Gratacós<sup>1,2,3</sup>, A. Soria<sup>1,2</sup>, N. Fabrellas<sup>2,3,4</sup>, M. Coll<sup>2,3</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3,4</sup>, E. Solà<sup>1,2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, España. <sup>4</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** Las infecciones, a menudo recurrentes, son una complicación muy característica de la cirrosis hepática avanzada y representan una causa muy frecuente de hospitalización, insuficiencia renal, ACLF y muerte. La elevada predisposición a desarrollar infecciones en la cirrosis es debida, entre otros factores, a la alteración del microbioma intestinal así como alteraciones de algunas células del sistema inmune como los macrófagos y neutrófilos. Estudios recientes en animales de experimentación sugieren también la existencia de una activación de la vía PD1-PDL1 (Programmed cell death 1) que produciría una inmunoparálisis y facilitaría las infecciones. Se desconoce si esta vía participa en la patogenia de las infecciones en la cirrosis humana.

**Objetivos:** Evaluar los niveles séricos de PD1 en pacientes con cirrosis y su relación con el desarrollo de infecciones y mortalidad.

**Métodos:** Estudio prospectivo de 229 pacientes con cirrosis hepática (73% hombres, 61% etiología enólica, mediana de MELD-sodio 19) en las distintas fases de la enfermedad (88% hospitalizados por complicaciones, 12% no hospitalizados). Los niveles séricos de PD1, que estiman la forma soluble del PD1 expresado en los linfocitos, se midieron por un método de ELISA. Durante los 3 meses siguientes a la inclusión en el estudio se recogió información sobre nuevas infecciones bacterianas así como la mortalidad.

**Resultados:** Durante el seguimiento, 91 pacientes (40%) desarrollaron al menos un nuevo episodio de infección. Los niveles séricos de PD1, medidos a la inclusión en el estudio, en pacientes que desarrollaron infecciones fueron significativamente superiores a los de los pacientes que no desarrollaron infecciones [613 (225-3.948) vs. 289 (139-682) pg/mL, respectivamente;  $p = 0,03$ ]. En un análisis multivariado, los factores predictivos independientes de desarrollo de infección fueron: antecedentes de descompensación y niveles séricos de PD1. Durante el seguimiento, 64 pacientes fallecieron o fueron trasplantados (52 y 12, respectivamente). Los factores predictivos independientes de muerte o trasplante fueron MELD y niveles séricos de PD1.

**Conclusiones:** En pacientes con cirrosis, los niveles séricos de PD1 se correlacionan con el desarrollo de infecciones y la mortalidad a corto plazo. Estos resultados sugieren la existencia de una activación del sistema PD1-PDL1 en la cirrosis humana que sería un factor patogénico importante en el desarrollo de infecciones y la mortalidad.

## Enfermedades Vasculares Hepáticas, Genéticas, Inmunología y DILI “Clínica”

### PSEUDOCIRROSIS: DAÑO HEPÁTICO SECUNDARIO A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

B. Mateos<sup>1</sup>, L. Téllez<sup>1</sup>, E. Canales<sup>2</sup>, J. Vidal<sup>3</sup>, M. Simón<sup>3</sup>, M. Magaz<sup>4</sup>, E. Alvarado<sup>5</sup>, A. Cortés<sup>6</sup>, O. Martínez<sup>7</sup>, E. Garrido<sup>1</sup>, M. Torres<sup>1</sup>, J. Genescá<sup>3</sup>, J.C. García Pagán<sup>4</sup> y A. Albillos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

<sup>3</sup>Departamento de hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Ciberehd, Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio

de Patología Digestiva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>7</sup>Unidad de Oncología Médica, Hospital Clínic, IDIBAPS, Ciberehd, Barcelona.

**Introducción:** La pseudocirrosis es una complicación del tratamiento antineoplásico sistémico de tumores, especialmente mameos, con metástasis hepáticas, que está escasamente caracterizada. Se identifica por signos de cirrosis en las pruebas de imagen, pero sin hallazgos histológicos concordantes, y que puede incluso devener en complicaciones de la hipertensión portal.

**Objetivos:** Caracterizar la pseudocirrosis y establecer su relevancia pronóstica en el contexto de la enfermedad oncológica. Identificar los factores predictores para su desarrollo.

**Métodos:** Estudio casos-control, ambispectivo en el que se incluyeron todos los casos de pseudocirrosis diagnosticados mediante criterios radiológicos (retracción de la cápsula hepática de al menos el 10%) en 3 hospitales terciarios españoles entre enero de 2015 y marzo de 2021. Se describieron las características clínicas en el momento del diagnóstico de la pseudocirrosis y las complicaciones hepáticas desarrolladas. Para investigar los factores predictores para su desarrollo se incluyó un grupo control con pacientes con cáncer de mama metastásico sin pseudocirrosis en proporción 1:1 ajustados por edad y fecha de diagnóstico de la afectación hepática. Mediante análisis comparativo bivariante se analizaron las características clínicas, analíticas y radiológicas en ambos grupos en el momento de diagnóstico de las metástasis hepáticas.

**Resultados:** Se identificaron 29 casos de pseudocirrosis durante el periodo de inclusión. En 13 pacientes se realizó endoscopia digestiva alta, diagnosticando varices esofágicas de alto riesgo en 7 (24%) casos. 21 (72%) pacientes presentaron una o varias complicaciones de la hipertensión portal: 3 hemorragia digestivas, una de ellas de carácter mortal; 20 (69%) ascitis, que requirió paracentesis evacuadora en 6 pacientes (21%); 4 (14%) encefalopatía hepática. En el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica hepática, los pacientes con pseudocirrosis presentaron valores significativamente ( $p < 0,01$ ) más altos de AST (58 ± 27 vs. 34 ± 26 UI/ml), ALT (47 ± 26 vs. 28 ± 19 UI/ml), GGT (243 ± 486 vs. 52 ± 39 UI/ml) y fosfatasa alcalina (174 ± 172 vs. 74 ± 28 UI/ml) que las pacientes con metástasis hepáticas sin pseudocirrosis. La presencia de más de 10 metástasis hepáticas al diagnóstico se relacionó con

Tabla 1: Análisis bivariante caso-control de valores analíticos y determinaciones radiológicas en el momento del diagnóstico de metástasis hepáticas.

VARIABLE	CONTROLES	CASOS	p
Hemoglobina (g/dl)	12.8±1.2	13.5±1.2	0.79
Leucocitos ( $10^9/l$ )	7080±2011	6766±2638	0.94
Plaquetas ( $10^9/l$ )	262±47	228±102	0.08
INR	1.08±0.04	1.02±0.08	0.73
Albúmina (g/dl)*	3.5±0.4	4±0.4	<0.01
Creatinina (mg/dl)	0.72±0.07	0.7±0.1	0.84
ALT (UI/l)*	28±19	47±26	<0.01
AST (UI/l)*	34±26	58±27	<0.01
GGT (UI/l)*	52±39	244±486	<0.01
FAlc (UI/l)*	109±28	174±172	0.01
Caudado (mm)	32.7±9.7	31.8±10.7	0.7
Lóbulo hepático derecho (mm)	93.7±8.7	95.5±9.7	0.61
Vena porta (mm)	11.6±1.8	11.6±1.5	0.84
Bazo (cm)	9.5±1.2	9.6±1.5	0.61

Resultados expresados como media ± DE. \*p<0.05, calculada por U de Mann-Whitney.

el desarrollo de pseudocirrosis ( $p < 0,01$ ). Tras un periodo de seguimiento de 28,4 (3,6-89) meses, no se detectaron diferencias en la mortalidad global (44,8 vs. 58,6%,  $p = 0,43$ ), pero sí en la de causa hepática, que fue más frecuente en el grupo de pseudocirrosis (69,2 vs. 11,7%,  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** La pseudocirrosis complica el curso de los pacientes con cáncer de mama metastásico en hígado al causar complicaciones de la hipertensión portal y aumentar la mortalidad de causa hepática. La presencia de transaminasas altas y de un alto número de lesiones hepáticas al diagnóstico de la afectación oncológica del hígado podrían ser predictores de su desarrollo.

## Hepatitis virales “Clínica”

### REGISTRO MULTICÉNTRICO DE LA HEPATITIS CRÓNICA DELTA EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL Y RETOS PENDIENTES

S. Rodríguez Tajes<sup>1</sup>, A. Palom<sup>2</sup>, Á. Giráldez Gallego<sup>3</sup>, A. Moreno<sup>3</sup>, M. Riveiro Barciela<sup>2</sup>, R. Muñoz<sup>4</sup>, M. Hernández<sup>5</sup>, J. Fuentes<sup>6</sup>, A.M. Martínez-Sapiña Pérez<sup>6</sup>, M. Casado<sup>7</sup>, E. Pérez Campos<sup>7</sup>, R.M. Morillas<sup>8</sup>, S. Llerena<sup>9</sup>, J. Cabezas<sup>9</sup>, J. García-Samaniego<sup>10</sup>, A. Olveira<sup>10</sup>, J.J. Urquijo<sup>11</sup>, R. Granados<sup>12</sup>, M. Delgado<sup>13</sup>, D. Horta<sup>14</sup>, J.M. Moreno Planas<sup>15</sup>, J.L. Calleja<sup>5</sup>, I. Fernández<sup>4</sup>, J.M. Pascasio Acevedo<sup>3</sup>, X. Forns<sup>1</sup>, M. Buti<sup>2</sup> y S. Lens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, IBIS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología y Gastroenterología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta del Hierro, Majadahonda, España. <sup>6</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>7</sup>Sección de Hepatología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>8</sup>Sección de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla-IDIVAL, Santander, España.

<sup>10</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, CIBEREHD, Madrid, España. <sup>11</sup>Unidad de Hepatología, Hospital General de Valencia, España. <sup>12</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Dr. Negrín, Gran Canaria, España. <sup>13</sup>Servicio de Digestivo, Hospital de Mataró-Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, España. <sup>14</sup>Servicio de Digestivo, Mutua de Terrassa, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España.

**Introducción:** La hepatitis crónica delta (HCD) es la forma más grave de hepatitis viral crónica y produce una gran morbilidad debida a la enfermedad hepática avanzada. Su prevalencia no es bien conocida, pero se cree que afecta a alrededor del 5% de los pacientes con hepatitis B en España. No obstante, este porcentaje puede variar, posiblemente influenciado por migración de países con prevalencia más elevada. Hasta el momento el único tratamiento existente era el interferón pegilado (Peg-INF) pero su uso es limitado por su baja respuesta. La reciente aprobación de bulevirtide y el desarrollo de otros fármacos podría cambiar el manejo de la infección. El objetivo es realizar un registro multicéntrico de pacientes con HCD para conocer cuál es la situación actual de la infección por VHD en España y los problemas en su manejo.

**Métodos:** Registro avalado por la AEEH que incluye pacientes con serología anti-delta positiva con seguimiento actual en 15 centros españoles. Se registraron las variables epidemiológicas, clínicas y virológicas al inicio de seguimiento y en la última visita.

**Resultados:** Se incluyeron 252 pacientes, 54% varones, mediana de edad 52 (IQR: 41-57) años, el 57% nacieron en España y el 21% en Europa del Este. El tiempo de seguimiento medio fue de 6 (3-10) años. Con respecto a las características clínicas al diagnóstico el 45% tenía una cirrosis (CH) (27% Fibroscan > 16 kPa), el 19% hipertensión portal (HTP), mientras que solo el 4% presentaba carcinoma hepatocelular (CHC). Durante el seguimiento un 11% y 15% adicional desarrollaron CH e HTP, respectivamente. Además, el 7% desarrolló un CHC durante el seguimiento y el 15% precisó un trasplante hepático. La determinación de ARN-VHD estaba disponible en 7 centros (en el resto se realiza externamente) y su cuantificación solo en 2 por una técnica “in house”. En total 196 (78%) pacientes tenían alguna determinación del ARN-VHD durante el seguimiento. En 100 (51%) pacientes el ARN-VHD persistió positivo durante el seguimiento, mientras que en 28 (14%) pacientes el ARN-VHD negativizó, en 9 espontáneamente y en 19 tras tratamiento con Peg-INF (n = 65 pacientes tratados, respuesta virológica 28%). En 68 (34%) pacientes el ARN fue indetectable desde el inicio. La presencia de CH e HTP fue significativamente más frecuente en pacientes con ARN-VHD positivo (62% y 37%) que en los negativos (38% y 20%),  $p < 0,05$ . Además, el 94% recibían análogos de los nucleótidos y presentaban ADN-VHB indetectable.

**Conclusiones:** El diagnóstico de HCD se produce en un estadio avanzado ya que la mitad de los pacientes presentan una CH. A día de hoy existen barreras para el manejo de la HCD y en la mayoría de los centros no es posible determinar el ARN-VHD. Este registro puede servir para realizar un seguimiento de un número elevado de pacientes para conocer mejor la infección, así como poner a disposición de otros centros la determinación del ARN-VHD para mejorar su manejo.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### IMPORTANCIA DE LA NORMALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP): DATOS DEL REGISTRO COLHAI

Á. Díaz-González<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>2</sup>, M. Vergara<sup>3</sup>, E. Fábrega<sup>4</sup>, M. Romero-Gómez<sup>5</sup>, A. Albilllos<sup>6</sup>, J. Gómez-Camarero<sup>7</sup>, D. Horta<sup>8</sup>, A. Gallego<sup>9</sup>, M. García-Retortillo<sup>10</sup>, R. Andrare<sup>11</sup>, M. Diago<sup>12</sup>, R. Morillas<sup>13</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>14</sup>, C. Ferre-Aracil<sup>15</sup>, M. Sala-Llinás<sup>16</sup>, E. Gómez-Domínguez<sup>17</sup>, M. Berenguer<sup>18</sup>, M.C. Londoño<sup>19</sup> y Grupo de Trabajo COLHAI

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen del Rocío, CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBEREHD, Madrid, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Mutua de Terrassa, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Victoria, CIBEREHD, Málaga, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Valencia, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo,

Hospital Puerta del Hierro, Majadahonda, España. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Josep Trueta, Girona, España.

<sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>19</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** Los criterios de respuesta a ácido ursodeoxicólico (UDCA) en pacientes con CBP, se basan en la reducción de la fosfatasa alcalina (FA), la bilirrubina (BT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST). Sin embargo, estudios recientes sugieren que la normalización de estas pruebas se asocia con un mejor pronóstico. Se requieren estudios en diferentes poblaciones para validar estos datos y determinar si es necesario endurecer los criterios de respuesta.

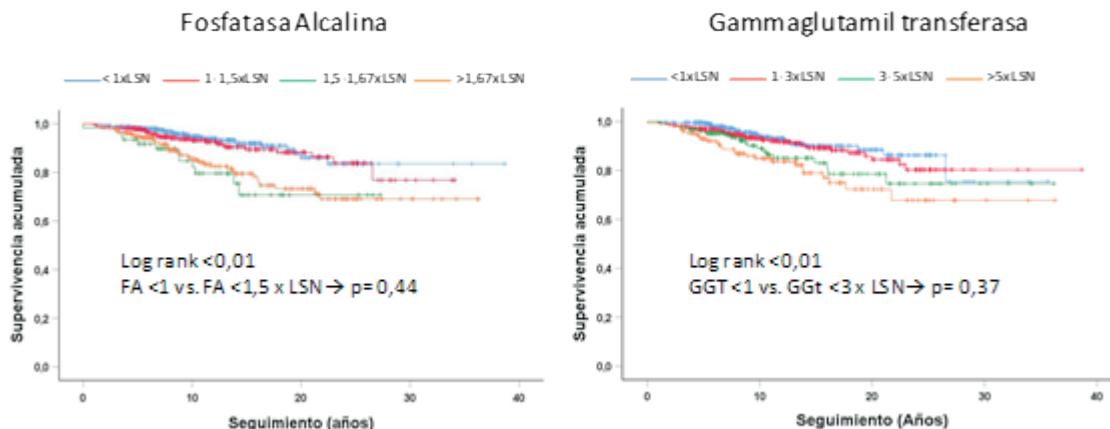
**Objetivos:** Estudiar el impacto de la normalización de BT, AST, FA, y gammaglutamil transferasa (GGT) tras 1 año de tratamiento con UDCA en el pronóstico de la CBP.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de datos incluidos prospectivamente en el registro COLHAI. Las variables se categorizaron según el límite superior de la normalidad (LSN) en cada centro: 1) AST: <

1, 1-1,5, > 1,5; 2) FA: < 1, 1-1,5, 1,5-1,67, > 1,67; 3) GGT: < 1, 1-3, 3-5, > 5; 4) BT: < 0,6, 0,6-1,2, > 1,2.

**Resultados:** Se incluyeron 1.154 pacientes, la mayoría mujeres (90%), con una mediana de edad de 55 años (46-63). 116 (10%) pacientes fallecieron tras una mediana seguimiento de 10 años (6,7-15,7). El análisis univariado la AST < LSN (HR 0,45; IC95% 0,35-0,65), la FA < LSN (HR 0,51; IC95% 0,34-0,78), la GGT < LSN (HR 0,60; IC95% 0,38-0,94) y la BT < 0,6xLSN (HR 0,35; IC95% 0,24-0,52) se asociaron con un menor riesgo de muerte. No se encontraron diferencias en la supervivencia de los pacientes con FA < LSN vs. < 1,5xLSN ni en la GGT < LSN vs. < 3xLSN (fig.). En el análisis multivariado, solo la BT < 0,6xLSN y la FA < 1,5xLSN se asociaron de forma independiente con la supervivencia (HR 0,42; p < 0,01 y HR 0,57; p = 0,01, respectivamente).

**Conclusiones:** La FA y la BT son factores predictivos independientes de supervivencia en pacientes con CBP. La normalización completa de la FA no parece mejorar el pronóstico del punto de corte actual de 1,5 x LSN, pero la "supra" normalización de la BT a < 0,6 x LSN tiene un impacto notable en la supervivencia de los pacientes.



## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### OPTIMIZACIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS NIAAA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA. PAPEL DE LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA

E. Avitabile<sup>1,2</sup>, A. Díaz<sup>3</sup>, C. Montironi<sup>3</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2</sup>, J. Gratacós-Ginès<sup>1,2</sup>, H. Hernández-Évole<sup>1,2</sup>, T. Sehrawat<sup>4</sup>, H. Malhi<sup>4</sup>, P. Olivas<sup>3</sup>, V. Hernández-Gea<sup>1,2,5</sup>, V. Shah<sup>4</sup>, P. Kamath<sup>4</sup>, P. Ginès<sup>1,2,6,7</sup> y E. Pose<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Instituto de enfermedades digestivas y metabólicas, Departamento de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>3</sup>Instituto de Anatomía patológica, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>4</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, EE.UU. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España. <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España. <sup>7</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** Los criterios clínicos del National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) para el diagnóstico de hepatitis alcohólica (HA) son ampliamente utilizados para la inclusión de su-

jetos en ensayos clínicos y en la práctica clínica. Los objetivos de este estudio fueron evaluar y optimizar la capacidad diagnóstica de los criterios NIAAA.

**Métodos:** 268 pacientes consecutivos con enfermedad hepática por alcohol (ArLD) a los que se realizó una biopsia hepática fueron incluidos de manera prospectiva: 210 en la cohorte de estudio y 58 en la cohorte de validación. Los criterios del NIAAA y el diagnóstico histológico de HA fueron revisados por investigadores clínicos y patólogos independientes del Hospital Clínic y de la Mayo Clinic. Utilizando el diagnóstico histológico como referencia se determinaron sensibilidad, especificidad y precisión de los criterios del NIAAA. Para mejorar la capacidad diagnóstica de dichos criterios se optimizó el valor umbral de las variables cuantitativas y se testaron varias combinaciones con las variables categóricas. Finalmente, se evaluaron los factores asociados con la supervivencia libre de trasplante a 1 año.

**Resultados:** En la cohorte de estudio, los criterios del NIAAA mostraron sensibilidad 63%, especificidad 78% y precisión 72%. Un porcentaje significativo (37%) de pacientes con HA histológica no cumplían con los criterios del NIAAA. Estos pacientes presentaban valores más elevados de MELD, inflamación sistémica más elevada en términos de valores de proteína C reactiva (PCR) y una menor supervivencia a 1 año respecto a los sujetos sin HA histológica (63% vs. 91%, p = 0,000). Incluyendo un nuevo parámetro inflamatorio y simplificando las variables existentes, se propuso una nueva versión de los criterios del NIAAA, NIAAAs-PCR, definida por: bilirubi-

na  $\geq 2,5$  mg/dl vs.  $\geq 3$  mg/dl; AST  $\geq 50$  UI/L y AST > ALT vs. AST  $\geq 50$  UI/L, AST/ALT ratio  $\geq 1,5$  mg/dl y AST  $< 400$  UI/L; consumo activo de alcohol o abstinencia de menos de 120 días en lugar de 60 antes de la inclusión; sin considerar la presencia de factores de confusión y añadiendo niveles de proteína C reactiva (PCR)  $\geq 1$  mg/dl. Los criterios NIAAAs-PCR presentaron una buena combinación de sensibilidad, especificidad y precisión entre todas las combinaciones testadas (70%, 83% y 78%, respectivamente). Los factores asociados con la supervivencia fueron el diagnóstico histológico de HA, descompensaciones de la cirrosis, valores elevados de MELD y cumplir con los criterios NIAAAs-PCR, pero no con los NIAAA originales. Hallazgos similares se observaron en la cohorte de validación donde los NIAAAs-PCR presentaron respecto a los NIAAA originales sensibilidad 56% vs. 52%, especificidad 91 vs. 82% y precisión 76 vs. 69%.

**Conclusiones:** Una versión modificada de los criterios del NIAAA que incluye parámetros inflamatorios, criterios NIAAAs-PCR, mejoran la capacidad diagnóstica no invasiva de HA en pacientes con ArLD y añaden valor pronóstico a los criterios NIAAA originales.

## Cáncer de hígado “Clínica”

### MODELO PREDICTIVO DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON RESECCIÓN QUIRÚRGICA

L. Márquez Pérez<sup>1</sup>, J.L. Herrera Fajes<sup>1</sup>, M. Romero Cristóbal<sup>1,2</sup>, L. Carrión Martín<sup>1</sup>, D. Rincón Rodríguez<sup>1,2</sup>, E. Ramón Botella<sup>3</sup>, A. Colón Rodríguez<sup>4</sup>, A. Clemente Sánchez<sup>1</sup>, J. Pelayo Rodríguez<sup>1</sup>, R. Bañares Cañizares<sup>1,2</sup> y A. Matilla Peña<sup>1,2</sup>

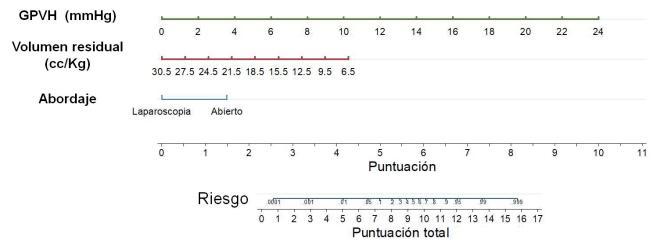
<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd). <sup>3</sup>Servicio de Radiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Cirugía general, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La resección quirúrgica (RQ) del carcinoma hepatocelular (CHC) está limitada por la elevada proporción de pacientes con hipertensión portal (HPCS). La mejoría en la planificación, ejecución y cuidados durante y tras la cirugía, puede

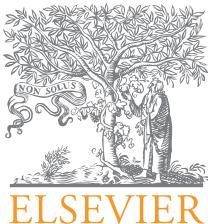
ampliar el espectro de candidatos. El objetivo del estudio fue determinar las variables predictivas de descompensación posquirúrgica precoz (DP).

**Métodos:** Se evaluaron 449 pacientes para resección, 221 fueron intervenidos (49%). Motivos de no RQ: candidato a trasplante (73), HPCS/insuficiencia hepática (89), localización/volumen tumoral (37) y comorbilidad (31). Se definió DP como desarrollo en el primer mes de ascitis, encefalopatía, hemorragia o insuficiencia hepática (bilirrubina  $\geq 3$  mg/dl + INR  $\geq 1,5$ ). Se empleó la regresión logística (uni/multivariante) para desarrollar un modelo predictivo.

**Resultados:** De los 221: 84% hombres, edad 63 años (DE 10), 81% cACLD, 90% ECOG 0 y 77% sin comorbilidad. Origen de la hepatopatía: viral (68%), alcohol (13%) o MAFLD (17%). El 99% Child A5, 25% con HPCS. El 88% BCLC 0/A. La cirugía fue laparoscópica en 89; en 11 se convirtió a cirugía abierta. Veinticuatro presentaron DP (11%). 13 murieron al año (6%) y 71 (32%) en el seguimiento [34 meses (RIQ 17-63)]. Variables asociadas de modo independiente a DP: GPVH (OR 1,56), abordaje abierto (OR 4,95) y volumen hepático residual (VHR) estimado con TC (cc/Kg, OR 0,83). Área bajo la curva del modelo: 0,91 (0,82-0,99), confirmado por bootstrapping (0,91, 0,79-0,98) y adecuada calibración (Hosmer-Lemeshow (10 grupos),  $\chi^2$  (8gl) 7,77;  $p = 0,4564$ ). Un nomograma basado en esas tres variables permite estimar de modo continuo el riesgo de DP (fig.). La DP se asoció independientemente a mayor riesgo de muerte al año (log-rank  $\chi^2$  8,54,  $p = 0,004$ ) y largo plazo (log-rank  $\chi^2$  5,25,  $p = 0,022$ ).



**Conclusiones:** Un modelo basado en tipo de abordaje, GPVH y VHR permite estimar de modo continuo el riesgo de DP en pacientes con CHC, incluyendo aquellos con HPCS.



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Sesión General 5

##### Moderadores:

Pablo Ruiz (Barcelona)

Josep María Argemí (Pamplona)

#### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

##### LA PROTEÓMICA URINARIA IDENTIFICA EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LAS VÍAS DE LA INFLAMACIÓN COMO FACTORES CLAVE QUE DIFERENCIAN EL SÍNDROME HEPATORRENAL DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA EN PACIENTES CON CIRROSIS

L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, M. Azkargorta<sup>2,4</sup>, J. Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, C. Solé<sup>1,2,3</sup>, A. Juanola<sup>1,2,3</sup>, A. Thu Ma<sup>1,2,3</sup>, M. Carol<sup>1,2,3,5</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,3,5</sup>, A.B. Rubio<sup>1,2,3</sup>, M. Cervera<sup>1,2,3,5</sup>, A. Soria<sup>1,2,3</sup>, O. Bassegoda<sup>1,2,3</sup>, M. Morales-Ruiz<sup>2,3,5,6</sup>, N. Fabrellas<sup>1,2,3,5</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3,5</sup>, J. Lozano<sup>2</sup>, E. Pose<sup>1,2,3</sup>, F. Elortza<sup>2,4</sup>, E. Solà<sup>1,2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Servei d’Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERedHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>4</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, España. <sup>5</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona, España. <sup>6</sup>Servei de Bioquímica i Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** El SHR y la NTA son dos causas frecuentes de insuficiencia renal aguda en la cirrosis que tienen un tratamiento bien diferenciado. A menudo, el diagnóstico diferencial es difícil porque no existen biomarcadores objetivos para diferenciarlos. Esta dificultad está relacionada con el conocimiento limitado que existe sobre los mecanismos patogénicos de estas dos situaciones clínicas.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias entre SHR y NTA mediante la utilización de la proteómica en muestras de orina de los pacientes, una técnica que permite la identificación de grandes cantidades de proteínas en líquidos biológicos.

**Métodos:** Se incluyeron de forma prospectiva 61 pacientes (38 pacientes con SHR, 23 con NTA) con diagnóstico de cirrosis ingresados por complicaciones de la enfermedad. Las proteínas en orina fueron analizadas por la técnica de cromatografía líquida a escala nanoacoplada a espectrometría de masas en tandem (nLC MS/MS: en sistema Orbitrap XL-ETD, Thermo). La proteómica diferencial Libre de Marcaje (Label Free Quantification) se realizó mediante el software Progenesis IQ. El análisis bioinformático se realizó mediante GenOntology y el análisis de las vías metabólicas mediante MetaboAnalyst 5.0.

**Resultados:** Se analizaron un total de 491 proteínas. Las proteínas aumentadas significativamente en el SHR vs. NTA corresponden a vías metabólicas relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación. En particular, algunas de las vías más alteradas corresponden al metabolismo del glucógeno, de la sacarosa, del nitrógeno, del glutatión, de la riboflavina, de la taurina, del ácido araquidónico, del triptófano y de la vía de la pentosa-fosfato. Varias proteínas están reguladas de manera diferencial y estadísticamente significativa en las dos condiciones.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el estrés oxidativo y la inflamación desempeñan un papel muy importante en la patogenia del SHR. El estudio abre nuevas perspectivas en el diagnóstico diferencial del SHR y la NTA en la cirrosis, así como en la búsqueda de nuevas terapias dirigidas específicamente a determinadas proteínas o vías metabólicas.

##### LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA PREDICE EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

J. Liang<sup>1,2</sup>, J. Ampuero<sup>3,4,5</sup>, C. Lara<sup>3</sup>, I. Fernández<sup>1,2</sup>, C. del Prado Alba<sup>5</sup>, E. Claudio<sup>6</sup>, J. Castell<sup>6</sup> y M. Romero-Gómez<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedicine of Seville (HUVRS/CSIC/US), Sevilla, España. <sup>2</sup>University of Sevilla, España. <sup>3</sup>Digestive Diseases Unit, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. <sup>4</sup>Institute of Biomedicine of Seville (HUVRS/CSIC/US), Sevilla, España.

<sup>5</sup>Department of Pathology, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. <sup>6</sup>Department of Radiology, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España.

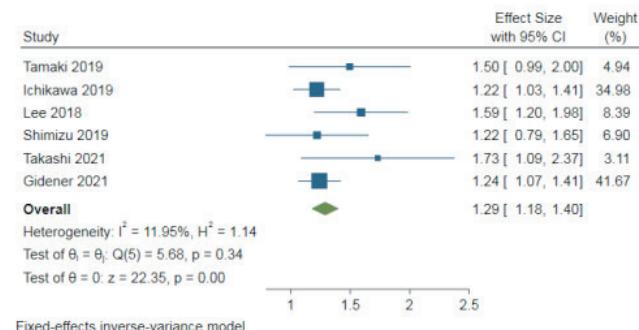
**Objetivos:** La elastografía por resonancia magnética (ERM) puede predecir de forma independiente la descompensación hepática

en pacientes con hepatopatía crónica, incluyendo el hepatocarcinoma. Sin embargo, los datos en la literatura son bastante heterogéneos. Hemos realizado una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la relación entre la ERM y los eventos hepáticos en pacientes con hepatopatía crónica.

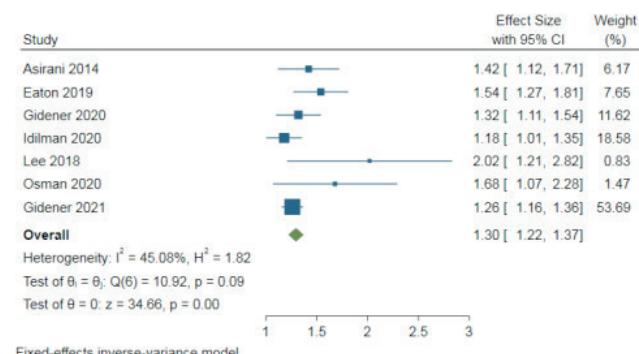
**Métodos:** Realizamos una búsqueda en PubMed, Embase y Cochrane Library de artículos publicados hasta el 1 de diciembre de 2021 que evaluaron la relación entre la elastografía por RM y la mortalidad por todas las causas en pacientes con hepatopatía crónica. Se escogieron artículos en los que hubiera un seguimiento prospectivo de al menos 6 meses y que describieran la relación entre la elastografía por RM y el desarrollo de eventos hepáticos (descompensación, hepatocarcinoma y mortalidad). Se calcularon los riesgos relativos (RR) estimados por unidad de elastografía y los intervalos de confianza al 95% utilizando el modelo de aleatorización de efectos.

**Resultados:** Se incluyen 11 estudios que comprenden un total de 3.821 pacientes con hepatopatía crónica. La elastografía por RM se asoció con un aumento significativo del riesgo de descompensación (7 estudios; RR, 1,30; IC95% 1,22-1,37,  $I^2 = 45,08\%$ ), hepatocarcinoma (6 estudios; RR, 1,29; IC95% 1,18-1,40,  $I^2 = 11,95\%$ ). Se observa una moderada heterogeneidad para la predicción de descompensación hepática, que podría estar justificada por la heterogeneidad geográfica según un subanálisis por grupos (países asiáticos frente no asiáticos).

#### Riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma



#### Riesgo de descompensación



**Conclusiones:** La rigidez hepática medida por ERM (kPa) se asocia con un mayor riesgo de descompensación de la cirrosis y hepatocarcinoma en pacientes con hepatopatía crónica. La elastografía por RM, por tanto, podría emplearse en la estratificación del riesgo de progresión en estos pacientes.

## Cáncer de hígado “Básica”

### TARGETING NAE1-MEDIATED PROTEIN HYPER-NEDDYLATION HALTS CHOLANGIOPROGRESSION AND IMPACTS ON TUMOR-STROMA CROSSTALK IN EXPERIMENTAL MODELS

P. Olaizola<sup>1</sup>, P.Y. Lee-Law<sup>1,2</sup>, M.G. Fernandez-Barrena<sup>3,4,5</sup>, L. Álvarez<sup>3</sup>, M. Cadamuro<sup>6</sup>, M. Azkargorta<sup>5,7</sup>, C.J. O'Rourke<sup>8</sup>, F.J. Caballero-Camino<sup>1</sup>, R.I.R. Macías<sup>5,9</sup>, J.J.G. Marín<sup>5,9</sup>, M. Serrano<sup>10</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>5,10</sup>, M.A. Ávila<sup>3,4,5</sup>, P. Aspichueta<sup>5,11,12</sup>, D.F. Calvisi<sup>13</sup>, L. Fabris<sup>6,14</sup>, F. Elortza<sup>3,7</sup>, J.B. Andersen<sup>8</sup>, L. Bujanda<sup>1,5</sup>, P.M. Rodrigues<sup>1,5,15</sup>, M.J. Perugorria<sup>1,5,16</sup> and J.M. Bañales<sup>1,5,15,17</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, Spain.

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands.

<sup>3</sup>Hepatology Program, CIMA. University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Spain. <sup>5</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III”), Spain. <sup>6</sup>Department of Molecular Medicine (DMM), University of Padua, Padua, Italy. <sup>7</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>8</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>9</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Spain. <sup>10</sup>Liver Disease Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA). <sup>11</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>12</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. <sup>13</sup>Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Germany. <sup>14</sup>Department of Internal Medicine, Yale Liver Center (YLC), School of Medicine, Yale University New Haven, CT, USA. <sup>15</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>16</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>17</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of malignant tumors with dismal prognosis. Alterations in post-translational modifications (PTMs), including NEDDylation, result in abnormal protein dynamics, cell disturbances and disease. Here, we investigate the role of NEDDylation in CCA development and progression.

**Methods:** Levels and function of NEDDylation, together with response to Pevonedistat (NEDDylation inhibitor) or CRISPR/Cas9 against NAE1 were evaluated in vitro, in vivo and/or in patients with CCA. Development of preneoplastic lesions in Nae1<sup>+/−</sup> mice was investigated using an oncogene-driven CCA model. The impact of NEDDylation in CCA cells on tumor-stroma crosstalk was assessed using CCA-derived cancer-associated fibroblasts (CAFs). Proteomic analyses were carried out by mass spectrometry.

**Results:** NEDDylation machinery was found overexpressed and overactivated in human CCA cells and tumors, correlating with poor prognosis. Most NEDDylated proteins found upregulated in CCA cells, after NEDD8- immunoprecipitation and further proteomics, participate in cell cycle, proliferation or survival. Genetic (CRISPR/Cas9-NAE1) and pharmacological (pevonedistat) inhibition of NEDDylation reduced CCA cell proliferation and impeded colony formation in vitro. NEDDylation depletion (pevonedistat or Nae1<sup>+/−</sup> mice) halted tumorigenesis in subcutaneous, orthotopic, and oncogene-

driven models of CCA *in vivo*. Moreover, pevonedistat potentiated chemotherapy-induced cell death in CCA cells *in vitro*. Mechanistically, impaired NEDDylation triggered the accumulation of cullin RING ligase or NEDD8 substrates, inducing DNA damage and cell cycle arrest. Furthermore, NEDDylation impairment in CCA cells reduced the secretion of proteins involved in fibroblast activation, angiogenesis, and oncogenic pathways, ultimately hampering CAF proliferation and migration.

**Conclusions:** Aberrant protein NEDDylation contributes to cholangiocarcinogenesis by promoting cell survival and proliferation. Moreover, NEDDylation impacts the CCA-stroma crosstalk. Inhibition of NEDDylation with pevonedistat may represent a potential therapeutic strategy for patients with CCA.

## Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

### DISREGULACIÓN DEL COMPARTIMENTO DE LINFOCITOS B CIRCULANTES EN LA CIRROSIS. RESULTADOS PRELIMINARES

L. Paule<sup>1,2</sup>, J. Martínez<sup>1,2,3</sup>, E. Castillo<sup>1,2</sup>, L. Muñoz<sup>1,2</sup>, F. Gea<sup>1,2,3</sup>, J. Monserrat<sup>1,2</sup>, M. Álvarez-Mon<sup>1,2,4</sup> y A. Albillos<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

**Introducción:** La disfunción del sistema inmune asociada a la cirrosis comprende un amplio espectro de anomalías que incluyen activación y disminución de las funciones efectoras del sistema inmune innato y adaptativo. La contribución de la disregulación del compartimento de linfocitos B a esta disfunción apenas se ha estudiado.

**Objetivos:** Investigar i) el estado de diferenciación/activación y función de linfocitos B en pacientes con diferentes estadios de cirrosis, incluyendo fracaso hepático agudo sobre crónico (ACLF), y ii) la influencia del microambiente metabólico en las anomalías encontradas.

**Métodos:** Análisis por citometría de flujo de linfocitos B circulantes: diferenciación (CD27/IgD), activación (CD40), subpoblaciones timo dependiente/independiente (CD5), expresión de inmunoglobulinas (Igs) y producción basal y PMA de citoquinas (IL1β, IL6, IL10). Estudio de apoptosis (AnexinaV+) de linfocitos B aislados (CD19+HLADR+) de controles sanos (CS) tras 48 horas en cultivo con medio suplementado al 20% con suero autólogo, heterólogo de CS y heterólogo de pacientes con cirrosis. Grupos: cirrosis (n = 15), ACLF (n = 9), CS (n = 10).

**Resultados:** Existe linfopenia B (células/ml) en ambos grupos de pacientes respecto a los CS (ACLF: 31.850; cirrosis: 29.450; CS: 95.400), debida a la disminución de todos los estadios de diferenciación estudiados (novatos, memoria, efectora y plasmablastos), y que es significativamente mayor en novatas (ACLF: 5.810, cirrosis: 16.220; CS: 54.110, p < 0,05) y efectoras con cambio de isotipo (ACLF: 790; cirrosis: 2.360, CS: 9.470, p < 0,05) de pacientes ACLF. Las subpoblaciones de linfocitos B timo dependientes y CD40+ están disminuidas en los dos grupos de pacientes, sin diferencias entre ellos. La expresión de Igs (excepto IgE) está disminuida en todas las poblaciones de ambos grupos de pacientes respecto a CS, siendo este descenso mayor en ACLF que en cirrosis (IgD: 7.120 vs. 25.760; IgA: 1.760 vs. 4.390; p < 0,01). Tras estímulo con PMA los linfocitos B de ambos grupos de pacientes aumentan la expresión de IL1β respecto a CS (0,8, 0,8, vs. 0,4%, p < 0,05). El PMA aumenta la ex-

presión de IL6 en todos los grupos, pero en menor (p < 0,05) cuantía en ACLF (2,3%) que en cirrosis (4,0%) y CS (6,0%). La expresión de IL10 basal y tras PMA es mayor (p < 0,05) en pacientes con cirrosis y con ACLF que en CS. Los linfocitos B de CS cultivados en medio suplementado con suero de pacientes cirróticos sufren un aumento significativo (p < 0,05) de apoptosis (26,0%) respecto a los cultivados en suero autólogo (10,3%) o heterólogo de CS (13,6%).

**Conclusiones:** En la cirrosis, especialmente con ACLF, existe disrupción del compartimento de linfocitos B, que incluye alteraciones en la diferenciación, expresión de inmunoglobulinas y producción de citoquinas. La alteración metabólica de la cirrosis puede contribuir a la patogenia de esta disrupción y trastorno en la diferenciación.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### REVERSIÓN DE HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA MEDIANTE EL SILENCIAMIENTO DE miR-873-5P

R. Rodriguez-Agudo<sup>1</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>1</sup>, I. González-Recio<sup>1</sup>, P. Ferández-Tussy<sup>1</sup>, D. Blaya<sup>2</sup>, J.M. Herranz<sup>3</sup>, S. Lachiongo-Ortega<sup>1</sup>, M. Mercado-Gómez<sup>1</sup>, C. Gil-Pitarch<sup>1</sup>, C. Fernández<sup>1</sup>, Á. Eguileor<sup>1</sup>, P. Petrov<sup>1</sup>, M. Bravo<sup>1</sup>, P. Sancho-Bru<sup>2</sup>, M.A. Ávila<sup>3</sup>, A. Martínez<sup>1</sup>, T.C. Delgado<sup>1</sup>, J. Mabe<sup>4</sup>, J. Simon<sup>1</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio, Bizkaia; CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. <sup>2</sup>Laboratory of Liver Cell Plasticity and Tissue Repair, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Division of Hepatology and Gene Therapy, CIMA, University of Navarra; CIBERehd, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>4</sup>IK4-Tekniker, Eibar, España.

**Introducción:** La hepatopatía alcohólica (HPA), es una de las patologías dominantes en prevalencia, morbilidad y mortalidad, sin tratamientos efectivos. Está descrito que la ingesta crónica de alcohol produce pérdida de NAD, desequilibrios en la homeostasis lipídica hepática, daño por lipotoxicidad e inflamación. Dentro de este contexto, las sirtuinas, deacetilasas dependientes de NAD (especialmente SIRT1) tienen un papel clave en HPA. En estudios previos hemos demostrado que, durante el daño hepático, miR-873-5p modula directamente la expresión de glicina-N-metiltransferasa (GNMT), regulador clave del ciclo de la metionina. Este estudio identifica el uso de anti-miR-873-5p como una nueva diana para el tratamiento de HPA.

**Métodos:** Se analizaron los niveles de miR-873-5p y Gnmt en muestras de hígado de pacientes con hepatitis alcohólica (n = 15) vs. hígados sanos (n = 8). En distintos modelos de ratón (BASH: dieta rica en grasas más alcohol y el modelo NIAAA: 10 días de consumo de etanol 5% en dieta líquida). Se evaluó también la expresión de miR-873-5p y Gnmt en hepatocitos primarios con etanol (50 mM; 12h). El efecto del anti-miR-873-5p como potencial diana terapéutica fue estudiado en hepatocitos tratados con etanol y en el modelo NIAAA.

**Resultados:** El hígado de pacientes con HPA presentó mayores niveles de miR-873-5p frente a personas sanas, por otro lado, GNMT disminuyó en pacientes con diferentes grados de HPA. Asimismo, se identificaron mayores niveles de miR-873-5p y, en consecuencia, menores niveles de Gnmt, en los distintos modelos de ratón (BASH y NIAAA) y en hepatocitos con medio suplementado con etanol. El efecto protector de anti-miR-873-5p fue analizado en hepatocitos primarios, presentando una menor muerte y una reducción de la produc-

ción de especies reactivas de oxígeno mitocondriales, en comparación con el grupo control. Con el fin de conocer el mecanismo subyacente, se encontró que los hepatocitos primarios con anti-miR-873-5p expresaron mayores niveles de Sirt1 y Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt), enzima limitante en la producción de NAD, así como mayor ratio NADH/NAD. Además, la inhibición selectiva de NAMPT y SIRT1 (FK866 y EX527) revirtió el efecto protector de anti-miR-873-5p. La aproximación *in vivo* con el modelo NIAAA y el uso de anti-miR-873-5p en los días 4 y 8 demostró una reversión de la citotoxicidad derivada del etanol reduciendo los niveles en transaminasas séricas y una menor actividad de la caspasa-3. Las actividades de las enzimas alcohol deshidrogenasa y acetaldehído deshidrogenasa, enzimas que metabolizan el alcohol y que son dependientes de NADH, se vieron aumentadas en presencia del anti-miR-873-5p. Finalmente, la inhibición del miR-873-5p redujo los niveles de lípidos mediado por un aumento de capacidad oxidativa del hígado.

**Conclusiones:** MiR-873-5p se posiciona como una diana terapéutica en el tratamiento de pacientes con HPA.

## Trasplante hepático “Clínica”

### INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: PREVALENCIA, IMPACTO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

R. Martín Mateos<sup>1</sup>, L. Martínez Arenas<sup>2</sup>, Á. Carvalho-Gómez<sup>2</sup>, L. Aceituno<sup>3</sup>, V. Cadahía Rodrigo<sup>4</sup>, M. Salcedo<sup>5</sup>, A. Arias<sup>6</sup>, S. Lorente<sup>7</sup>, A. Odriozola<sup>8</sup>, J. Zamora Olaya<sup>9</sup>, J. Fortún<sup>10</sup>, N. Marcos Carrasco<sup>11</sup>, D. Rojo<sup>12</sup>, A. Cuadrado<sup>13</sup>, I. Campos-Varela<sup>14</sup>, Ó. Len<sup>15</sup>, L. Benítez Gutiérrez<sup>16</sup>, M.L. González Diéguez<sup>4</sup>, M. Blanes<sup>17</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>4</sup>, M. Varela<sup>4</sup>, M.L. Rodríguez-Perálvarez<sup>9</sup>, T. Serrano<sup>7</sup>, Ll. Castells<sup>14</sup>, E. Fábrega<sup>13</sup>, V. Cuervas-Mons<sup>16</sup>, M. Rodríguez García<sup>4</sup>, M. Berenguer<sup>18</sup>, J. Graus<sup>19</sup> y A. Albillós<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. IRYCIS, CIBEREHD, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Trasplante Hepático, ISS La Fe, CIBEREHD, Valencia. <sup>3</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. <sup>6</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>7</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>8</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>9</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBEREHD, Córdoba, España. <sup>10</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>11</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>12</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>13</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>14</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebrón, VHIR, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España. <sup>15</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebrón, VHIR, Universidad de Barcelona, España. <sup>16</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. <sup>17</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>18</sup>Unidad de Trasplante Hepático, ISS La Fe, CIBEREHD, Universidad de Valencia, España. <sup>19</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

**Introducción:** Las infecciones por bacterias resistentes a 3 o más familias de antibióticos (infecciones multirresistentes o IMR) son un problema de salud creciente.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia, impacto y factores de riesgo asociados a las IMR tras el trasplante.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo. Se incluyeron pacientes adultos trasplantados entre enero 2017 y diciembre 2019. Se recogieron factores de riesgo relacionados con la enfermedad hepática, el procedimiento quirúrgico, y el posoperatorio inmediato. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores de riesgo asociados a las IMR en los 90 primeros días posttrasplante.

**Resultados:** Se incluyeron 1.089 trasplantes (1.004 pacientes) realizados en 9 hospitales españoles. La edad media fue 56,83 ± 9,31 años, el 72,5% (784) eran varones, y la enfermedad hepática por alcohol fue la etiología más frecuente 42,5% (452). En 442 trasplantes se produjeron infecciones bacterianas (40,6%), con un total de 706 infecciones (respiratorias 19,6%, urinarias 17,9%, bacteremia 12,7% y colangitis 10,7%, entre otras). Se aislaron bacterias multirresistentes en 230 trasplantes (21,1%) (358 infecciones en total), siendo las más frecuentes *E. faecium* 88 (24,6%), *E. coli* 77 (21,5%) y *K. pneumoniae* 48 (13,4%). En el análisis multivariable, la estancia en UCI (0-3 meses pre-trasplante), las IMR (0-3 meses pre-trasplante), la terapia renal sustitutiva post-trasplante, y el número de concentrados de hemáties trasfundidos durante la cirugía, fueron identificados como factores predictores de IMR (tabla). La mortalidad a los 30, 90, 180 y 365 días fue significativamente mayor en los pacientes con IMR.

	A. univariable ( <i>p</i> )	A. multivariable ( <i>p</i> )
Índice de masa corporal	0.83	-
Nº de concentrados de hemáties	0.00	0.04
Nº de unidades de plaquetas	0.31	-
Plasma (cc)	0.93	-
MELD (bioquímico) pretrasplante	0.01	0.41
Edad	0.92	-
Anastomosis bilio-entérica	0.14	-
Terapia renal sustitutiva postrasplante	0.00	0.02
Rifaximina	0.17	-
Portadores de bacterias MR	0.00	0.21
Diabetes	0.48	-
Profilaxis previa con norfloxacino	0.33	-
VIH	0.31	-
Fallo hepático fulminante	0.44	-
Colangitis esclerosante primaria	0.44	-
Retrasplante	0.77	-
Infecciones por BMR en los 3 meses previos	0.00	0.03
Ingreso en UCI en los 3 meses previos	0.00	0.04
Hospitalización en los 3 meses previos	0.01	0.74

**Conclusiones:** Las IMR son muy prevalentes tras el trasplante hepático y tienen un elevado impacto pronóstico. El *E. faecium* es el patógeno más frecuentemente aislado. Se podrían considerar nuevas estrategias farmacológicas con el fin de prevenir las IMR en pacientes con factores de riesgo.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### PREVALENCIA Y CONSECUENCIAS DE LA PRESENCIA DE HEPATITIS ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON CIRROSIS POR ALCOHOL INGRESADOS POR DESCOMPENSACIÓN

M. Celada-Sendino, L. Carballo-Folgoso, C. Álvarez-Navascués, A. López-Mourelle, P. Argüelles-Estrada, S. Lamas-Álvarez, M. Varela, M.L. González-Diéz, V. Cadahía, A. Castaño-García, L. Franco y M. Rodríguez

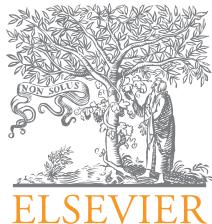
Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

**Introducción:** Hasta que en 2016 el NIAAA describió criterios para establecer el grado de certeza en el diagnóstico de hepatitis alcohólica (HA) (Crabb DW et al. Gastroenterology 2016), la demostración de esteatohepatitis era imprescindible para su diagnóstico. Con los nuevos criterios (clínicos y biológicos), se puede establecer el diagnóstico de HA probable sin necesidad de biopsia hepática, siempre que no existan factores de confusión. **Objetivos:** Conocer la prevalencia de HA definitiva (con biopsia) o probable según los criterios del NIAAA en pacientes con cirrosis por alcohol (CA) no abstinentes ingresados por una descompensación, así como analizar las consecuencias de su presencia. **Pacientes:** Se analizaron todos los ingresos por CA descompensada entre jul/2016 y jul/2021 (n = 620). De ellos, 73 fueron excluidos por tener otra posible causa de enfermedad hepática y 80 por tener CHC. De los 467 restantes, 242 tenían abstinencia > 2 meses, mientras que en 210 la abstinencia era < 2 meses y constituyeron el grupo de estudio. Los ingresos fueron recogidos de forma prospectiva. La mayoría (78%) varones, con edad de 57 años y MELD 18. Las descompensaciones más frecuentes fueron ascitis (37,6%), hemorragia por varices (19%) y encefalopatía (17%).

**Resultados:** 99/210 (47,1%) ingresos cumplieron criterios de HA definitiva (n = 31) o probable (n = 68). En 80/99 (81%) ingresos con HA, el Maddrey fue  $\geq 32$  puntos. Comparando los ingresos con HA con aquellos sin HA, no hubo diferencia en el sexo ( $p = 0,91$ ). Los

ingresos con HA ocurrieron en pacientes más jóvenes (55 vs. 59 años;  $p < 0,001$ ) y con mayor MELD (22,2 vs. 14,7;  $p < 0,001$ ). La tasa de cirrosis no conocida al ingreso fue superior en los ingresos con HA (44,4% vs. 31,5%), aunque sin alcanzar significación ( $p = 0,10$ ). La presencia de hemorragia por varices fue más frecuente en el grupo sin HA (26% vs. 11%;  $p = 0,006$ ), sin observarse diferencias en otras descompensaciones. Los ingresos en pacientes con HA precisaron con mayor frecuencia ingreso en UCI (25,2% vs. 14,4%;  $p = 0,048$ ) y tuvieron una mayor mortalidad hospitalaria (33,3% vs. 8,1%;  $p < 0,001$ ). La tasa de reingresos en los 30 días siguientes al alta fue similar en ambos grupos (17% vs. 20%;  $p = 0,61$ ). La supervivencia a 1 y 3 años fue de 75% y 56% en pacientes sin HA y de 44% y 40% en aquellos con HA ( $p < 0,001$ ). Durante el seguimiento, únicamente 7 pacientes fueron trasplantados (3 en no-HA y 4 en HA).

**Conclusiones:** La mitad de los pacientes con CA no abstinentes que ingresan por una descompensación cumplen criterios de HA definitiva o probable. La HA afecta a pacientes jóvenes, con frecuencia sin diagnóstico previo de cirrosis, conlleva una elevada mortalidad y una muy escasa aplicabilidad del trasplante hepático. Todo ello hace necesario la implantación de medidas preventivas con respecto al consumo de alcohol, del incremento en el diagnóstico precoz de la enfermedad hepática por alcohol y del desarrollo de nuevas y eficaces formas de tratamiento de esta entidad.



ELSEVIER

# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## COMUNICACIONES ORALES

### 47.<sup>º</sup> Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Sesión General 6

Moderadores:

Javier Martínez (Madrid)  
Laura Ochoa (Logroño)

#### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

##### UN PROBIÓTICO MULTIESPECIES AUMENTA LA RATIO GLUTAMINA/GLUTAMATO EN SUERO DE PACIENTES CON CIRROSIS. ANÁLISIS METABOLÓMICO

G. Soriano Pastor<sup>1,2</sup>, E. Román Abal<sup>1,2,3,4</sup>, L. Laghi<sup>5</sup>, J.C. Nieto Sachica<sup>6</sup>, Q. Lan<sup>5</sup>, M. Poca Sans<sup>1,2</sup>, E. Alvarado Tapias<sup>1,2</sup>, B. Cuyàs Espí<sup>1</sup>, S. Vidal Alcorisa<sup>4,6</sup>, C. Juárez Rubio<sup>1</sup>, C. Guarner Aguilar<sup>1,2,4</sup> y À. Escorsell Mañosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Escola Universitària d’Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona, España. <sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>5</sup>University of Bologna, Cesena, Italia. <sup>6</sup>Institut de Recerca IIB-Sant Pau, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Algunos probióticos pueden mejorar la disbiosis intestinal, la barrera intestinal, la amoniemia y el estado proinflamatorio, así como la función cognitiva y el riesgo de caídas en pacientes con cirrosis. Con el objetivo de explorar los mecanismos implicados en dichos efectos, se analizaron los cambios en el metaboloma sérico de pacientes con cirrosis después del tratamiento con un probiótico multiespecies.

**Métodos:** Se realizó un análisis metabolómico mediante espectroscopía con 1H-NMR no dirigido en muestras de suero de 32 pacientes con cirrosis y disfunción cognitiva (Psychometric hepatic encephalopathy score [PHES] < -4) o caídas previas. Los pacientes se habían incluido en un ensayo previo doble ciego con placebo (Román, Hepatol Commun 2020) y se aleatorizaron para recibir un probiótico multiespecies (Vivomixx sobres), 450 × 10<sup>9</sup> ufc/12 horas durante 12 semanas, o placebo. Se analizaron muestras basales y al final del tratamiento. Se aplicó una corrección para comparaciones múltiples mediante el método Benjamini-Hochberg (false discovery rate [FDR] 5%).

**Resultados:** Los pacientes tratados con el probiótico (n = 17) presentaron una mejoría estadísticamente significativa en la función cognitiva y el riesgo de caídas (evaluados mediante el PHES y la velocidad de la marcha, respectivamente), el estado proinflamatorio (proteína C-reactiva y TNF-α) y la barrera intestinal (*fatty acid binding protein* [FABP]-6) al final del tratamiento. No se observaron cambios en el grupo placebo (n = 15). Entre los 54 metabolitos séricos identificados, los principales resultados fueron un aumento en la glutamina (FDR p = 0,007), disminución del glutamato (FDR p = 0,03) y un aumento en la ratio glutamina/glutamato en el grupo probiótico (FDR p = 0,01), mientras que se observó un aumento del glutamato (FDR p = 0,02) y una disminución en la ratio glutamina/glutamato (FDR p = 0,03) en el grupo placebo. Hubo una correlación entre el cambio en la ratio glutamina/glutamato y el cambio en el PHES (r = 0,34, p = 0,05), el cambio en la velocidad de la marcha (r = 0,47, p = 0,008), y el cambio en FABP-6 (r = -0,37, p = 0,04).

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren una influencia del probiótico multiespecies Vivomixx sobre el metabolismo de la glutamina/glutamato, y por tanto en la capacidad de detoxificar el amonio, que podría contribuir a explicar los efectos beneficiosos observados en pacientes con cirrosis.

#### Hepatitis virales “Clínica”

##### IMPACTO DEL CRIBADO DE LA HEPATITIS C Y B EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO: EL CRIBADO DE LA HEPATITIS C ES COSTE-EFECTIVO

J. Llaneras<sup>1</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>2</sup>, A. Rando<sup>3</sup>, R. Domínguez-Hernández<sup>4</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>3,5</sup>, M. Campins<sup>6</sup>, M.Á. Casado<sup>4,5</sup>, A. Blanco-Grau<sup>3</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>2,5</sup>, M. Arranz<sup>1</sup>, R. Esteban<sup>2,5</sup> y M. Buti<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad del Hígado, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica y microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. <sup>5</sup>CIBERHERD, Instituto de Salud Carlos III, España. <sup>6</sup>Servicio de Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** En España, se estima una prevalencia de VHB del 0,2-1,69% y de VHC activo del 0,22%. Todavía existe un porcentaje importante de personas que desconocen su infección, especialmente entre población vulnerable, para la cual los servicios de urgencias son el punto de acceso al sistema sanitario. Con el objetivo de fomentar el cribado de las hepatitis virales y preservar el hospital libre de hepatitis C, se inició un programa de cribado en urgencias, con posterior vinculación asistencial. Se evaluó si esta estrategia era coste-efectiva.

**Métodos:** Estudio prospectivo en urgencias de un hospital universitario. Simultáneamente se determinó HBsAg y anti-HCV en individuos > 16 años que requerían flebotomía. Se realizó ARN-VHC reflejo en los sujetos anti-VHC+ y anti-VHD en los HBsAg+. Además de las características de los individuos y su vinculación posterior, se estimó la mortalidad de causa hepática, las complicaciones hepáticas y el coste asociado, mediante un modelo de Markow desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

**Resultados:** En total de 13.479 sujetos cribados entre febrero/20 y septiembre/21 se detectó HBsAg en 87 (0,6%) sujetos, anti-VHC en 553 (4%) y ARN-VHC en 100 (0,7%). En un caso se observó co-infección VHB/VHC y ningún caso de VHD. Los pacientes HBsAg+ eran más jóvenes y con más frecuencia varones que los sujetos anti-VHC+ (63 vs. 74 años,  $p \leq 0,05$ ; 68% vs. 51%,  $p \leq 0,05$ ). El 79% y el 92% de los individuos HBsAg y anti-VHC eran caucásicos. El 39% de los pacientes HBsAg+, el 46% de los anti-VHC+ y el 38% de los VHC-ARN+ desconocían la infección. Se estimó un grado de fibrosis avanzada por FIB-4 en el 24% de los HBsAg+ y en el 48% de los ARN-VHC+. Se detectaron factores de riesgo para el VHB en < 5% mientras que el 85% de los anti-VHC+ tenían algún factor de riesgo asociado, siendo los más frecuentes la coinfección por VIH, el consumo de sustancias y los trastornos psiquiátricos. El 58% de los pacientes HBsAg+ y ARN-VHC+, estaban vinculados. De los no vinculados 46% pacientes HBsAg+ y 53% pacientes ARN-VHC+ fueron derivados a un especialista. Principales razones para no derivar: deterioro cognitivo grave, baja esperanza de vida o problemas sociales graves. De las 53 hepatitis C remitidas al especialista, 27 recibieron DAAS y los 14 que ya han completado el seguimiento han alcanzado RVS. Esta estrategia reduciría en un 56% la mortalidad hepática por VHC y evitaría entre un 50-67% las complicaciones hepáticas asociadas al VHC ahorrando 247,942€ asociados a su manejo.

**Conclusiones:** El cribado simultáneo de la infección por hepatitis B y C mostró una prevalencia de VHB del 0,6% y de la infección activa por VHC del 0,7%, casi tres veces superior a la registrada en la población general. El perfil de los pacientes con hepatitis B y C es diferente. El cribado de VHC en urgencias es una estrategia coste-efectiva. Estos datos son importantes para fundamentar las directrices de las futuras guías clínicas.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### EL ANÁLISIS PROTEÓMICO DE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS A PARTIR DE iPSCS IDENTIFICA RORALPHA COMO UNA DIANA ANTIFIBROGÉNICA

R.A. Martínez García de la Torre<sup>1</sup>, J. Vallverdú<sup>1</sup>, S. Ariño<sup>1</sup>, B. Aguilar-Bravo<sup>1</sup>, P. Cantallops Vilà<sup>1</sup>, L. Zannatto<sup>1</sup>, M. Azkargorta<sup>2</sup>, F. Elortza<sup>2</sup>, J.J. Lozano<sup>1,3</sup>, B. Antoine<sup>4</sup>, I. Graupera<sup>1,3,5</sup>, P. Ginès<sup>1,3,5</sup> y P. Sancho-Bru<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, España. <sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERehd, ProteoRed-ISCII, Derio, España. <sup>3</sup>Centro de

Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>4</sup>Centre de Recherche Saint-Antoine UMR\_S938, Sorbonne Université-INSERM, Paris; AP-HP, Service d’Endocrinologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, Francia. <sup>5</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Entender el desarrollo embrionario de las células estrelladas hepáticas (HSCs) y su activación es fundamental para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Mediante la diferenciación de iPSC a HSCs hipotetizamos que este protocolo puede ser una excelente herramienta para el descubrimiento de fármacos. Mediante la caracterización proteómica en el tiempo, prevemos comprender la dinámica de las proteínas e identificar los factores de transcripción implicados en el mantenimiento del fenotipo y la activación de las HSC.

**Métodos:** Se realizó proteómica de MS en 4 diferenciaciones independientes de iPSC a HSCs y HSCs humanas primarias. Siete ratones stammerer (RORA-/-) y sus wildtype littermates fueron tratados con CCl4 durante 4 semanas. Catorce ratones fueron tratados con CCl4 de los cuales siete se trataron con el agonista de RORA SR1078. Como validación se utilizaron ensayos de qPCR, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica. Se evaluó la expresión de RORA en una cohorte de 25 pacientes con enfermedad hepática crónica asociada a alcohol y a hígado graso.

**Resultados:** Los resultados proteómicos indicaron que la diferenciación de iPSC-HSC se produjo en tres etapas: fase indiferenciada (Día 0 a 4), etapa intermedia fetal (Día 6 a 8) y etapa de maduración final (Día 10 a 12). Los marcadores de HSC fetales, como VIM, ALCAM, FBLN1 y DCN se expresaron secuencialmente y fueron seguidos por los marcadores de las HSC maduras, recapitulando el desarrollo embrionario *in vitro*. El análisis de las vías de las iPSC-HSC y de las HSC primarias reveló que RORA es un importante factor de transcripción en el fenotipo de las HSC. Experimentalmente, evaluamos el efecto de RORA en el desarrollo de las HSC. Las iPSC-HSC durante la diferenciación fueron tratadas con SR1078, lo que aumentó la expresión de marcadores de fenotipo y quiescencia como RELN, PCDH7, LRAT y LHX2. A continuación, evaluamos el papel de RORA en la activación de las HSC mediante el tratamiento de las iPSC-HSC, que disminuyó la expresión de ACTA2 y aumentó la de los marcadores de quiescencia (LRAT y LHX2). Los estudios *in vivo* con los ratones stammerer, mostraron un aumento del contenido fibrótico y un aumento de la expresión génica de marcadores fibrogénicos como ACTA2, colágenos y MMPs en el grupo mutante. Además, el tratamiento con SR1078 de los ratones con CCl4 mostró una reducción de la deposición de colágeno y de la tinción de aSMA, junto con una menor expresión de marcadores fibrogénicos. En los pacientes, la expresión de RORA se correlacionó negativamente con los marcadores fibrogénicos y el MELD score. Estos resultados sugieren que RORA desempeña un papel en la progresión de la fibrosis hepática.

**Conclusiones:** El presente estudio demuestra que el protocolo de diferenciación es una herramienta nueva y fiable para el estudio de las HSC y el descubrimiento de nuevas dianas antifibrogénicas. Además, identificamos a RORA como posible diana para mitigar la fibrosis hepática.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### IMPACTO DE LOS GENES RELACIONADOS CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET) EN LA RESPUESTA A LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA HIPOCALÓRICA: ANÁLISIS NUTRIGENÓMICO

S. Gato-Zambrano<sup>1</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, L. López-Bermudo<sup>3</sup>, H. Pastor<sup>1,2</sup>, V. García-Fernández<sup>1</sup>, D. Primo<sup>4</sup>, C. Carnicero<sup>4</sup>, M. Martín<sup>4</sup>, Y. Sánchez-Torrijos<sup>1,2,5</sup>, M.C. Rico<sup>1,2,5</sup>,

G. Berna<sup>3</sup>, C. Lara<sup>1,5</sup>, A. Lucena<sup>1,5</sup>, J. Ampuero<sup>1,2,5</sup>, F. Martín-Bermudo<sup>3</sup>, R. Aller<sup>4</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>3</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla, España. <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>5</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Objetivos:** Analizar el impacto de las mutaciones en PNPLA3, MBOAT y TM6SF2 en la respuesta hepática y metabólica tras intervención dietética hipocalórica (1.500 kCal) con dieta mediterránea frente a dieta baja en grasas.

**Métodos:** Estudio multicéntrico de intervención nutricional en 66 pacientes obesos con EHmet confirmada histológicamente. Los pacientes (31 mujeres, 56 ± 13 años, 29 con esteatohepatitis, 45 con fibrosis significativa, 34 con HTA, 20 DM2 y 25 dislipemia), siguieron una intervención dietética hipocalórica durante 3 meses (32 dieta mediterránea y 34 dieta baja en grasas). La resolución de

la esteatohepatitis se valoró con el NASH resolution score y la regresión de la fibrosis con el Hepatomet Fibrosis Score y elastografía transitoria. Los pacientes fueron genotipados para SNPs previamente descritos en la región de influencia de los genes de interés mediante PCR con sondas TaqMan. Se analizó el impacto de los SNPs en el delta de los parámetros metabólicos y hepáticos.

**Resultados:** Tras la intervención se redujo significativamente el IMC ( $34,6 \pm 5,7$  vs.  $33,6 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), la fibrosis ( $13 \pm 11$  vs.  $9 \pm 6$  kpa;  $p = 0,001$ ) y el % de grasa corporal ( $37 \pm 7$  vs.  $34 \pm 8$ ;  $p < 0,001$ ). Los niveles de CT y LDL disminuyeron ( $184 \pm 34$  vs.  $175 \pm 35$ ;  $p = 0,003$ ,  $106 \pm 34$  vs.  $96 \pm 32$ ;  $p = 0,002$ ). Así como, AST:  $38,6 \pm 30,8$  vs.  $29 \pm 16$ ;  $p = 0,007$ ; ALT:  $49 \pm 43$  vs.  $38 \pm 27$ ;  $p = 0,002$  y GGT:  $92 \pm 98$  vs.  $76 \pm 86$ ;  $p = 0,047$ . Los cambios según los genotipos se reflejan en la tabla 1. MBOAT se asoció a cambios en HOMA, CT, IMC y plaquetas. Los pacientes con alelo T mostraron mayor reducción de peso del FLI. Mutaciones en PNPLA3 se asociaron a cambios en TG, AST y ALT y TM6SF2 influyó en TG, HDL y pérdida de peso.

**Conclusiones:** Las variantes de genes relacionados con la EHmet impactan en la respuesta a una intervención nutricional con dieta hipocalórica (resolución de esteatohepatitis, disminución de peso, CT y TG). El análisis genético mejorará la estratificación de pacientes con EHmet candidatos a intervención nutricional.

Tabla 1a	MBOAT			PNPLA3		
	CC (n=15)	CT (n=24)	TT (n=22)	CC (n=19)	CG (n=36)	GG (n=8)
Δ IMC	-1.7±1.7	-0.8±1.1	-0.7±1.0*	0.8±1.01	-1.19±1.2	-0.6±1.7
Δ % Pérdida IMC	5.2±4.5	2.9±2.6	2.6±2.5*	-2.5±2.9	-3.7±3.2	-2.8±3.7
Δ Pérdida grasa	5.8±10.5	4.4±2.9	2.1±3.7	5.8±10.5	4.3±2.9	2.1±3.7
Δ Pérdida peso	-3.1±5.7	-2.2±2.7	-2±3.1	-1.7±3.7	-2.8±3.4	-1.5±5.2
Δ HOMA	-0.81±3.07	1.02±2.1	-1.21±1.9**	0.07±2.05	0.1±2.6	-2.2±2.7
Δ TG	3.4±61.2	14.4±60	12.7±81.6	45.6±86.8	-3.6±55.1	-2.6±25.04
Δ CT	-4.5±25.1	-18.2±23.5	-0.7±12.9*	-6.6±21.4	-13.7±19.1	15.2±30.6*
Δ LDL	-5.2±22.2	-18.2±29.2	-4.5±14.1	-11.1±25.6	-13.3±22.3	-11.7±22.1
Δ AST	-18±39.9	-6.4±19.4	-6.1±23.2	-2.2±7.7	-6.6±17.7	-42.1±59.9**
Δ ALT	-20.6±24.3	-14.3±4.7	-2.9±12.4	-2.7±14.5	-14.8±33.3	-19.6±20.5
Δ GGT	-16.2±35.4	-30.2±81.4	1.15±37.8	0.47±32.4	-20.5±69.9	-43.8±55.9
Δ FLI	-3.1±6.4	-4.0±8.4	-3.1±6.4	0.25±8.6	-5.3±7.5	-6.1±11.9
Δ HFS	-0.03±0.06	0.01±0.08	0.02±0.09	0.02±0.08	-0.01±0.08	-0.03±0.07
Δ Kpa	-7.8±19.5	-1.9±4.5	-2.8±6.4	-5.2±17.9	-2.8±4.8	-4.3±8

Tabla 1b	MBOAT		TM6F2		PNPLA3		Alelo mutado	
	CC (n=16)	CT/TT (n=45)	CC (n=56)	CT (n=9)	CC (n=19)	GG/GC (n=47)	Si (n=34)	No (n=32)
Δ IMC	-1.7±1.7	-0.79±1.1**	-1.12±1.3	-0.3±0.4	-0.8±1	-1.1±1.4	-1.3±1.3	-0.7±1.15*
Δ % Pérdida IMC	-5.2±4.5	-2.7±2.5**	3.6±3.3	1±1.2	2.5±2.9	3.6±3.3	4.2±3.62	2.47±2.6*
Δ Pérdida grasa	-3.8±2.9	-3.4±4.1	-3.4±3.7	-4.2±4.5	-3.6±4.9	-3.5±3.3	-4.1±3.5	-2.9±4.1
Δ Pérdida peso	-3.2±5.7	-2.1±2.9	-2.62±3.9	-0.8±1.35**	-1.7±3.7	-2.6±3.7	-2.8±4.11	-1.8±3.4
Δ HOMA	-0.8±3.1	-0.06±2.3	-0.3±2.5	0.6±2.5	-0.07±2.05	-2.5±2.7	0.5±2.5	-0.8±2.35*
Δ TG	3.4±61.2	13.7±69.7	-1±50	98±107*	45±6	-3.48±51.8*	-1.8±42.1	24.6±84.9
Δ CT	-4.6±25.1	-10.5±21.2	-8.6±21	-11.9±30	-6.6±21.4	-13.7±19.2	-16.4±18.8	-1.4±22.9*
Δ LDL	-5.2±22.2	-12.2±25.5	-9.4±21.9	-17.6±36.9	-11.0±21	-10.2±25.6	-15.4±23.1	-5.3±24.9
Δ AST	-1.8±36.9	-6.3±21.1	-8.6±24.8	-14.6±36	-2.1±7.7	-12.4±30	-7.8±18.2	-11±32.9
Δ ALT	-20.2±24.3	-8.9±29.2*	-12.9±29.6	-3.7±13.2	-2.7±14.5	-15.5±31.6	-17.2±36.1	-6.3±15.8
Δ GGT	-16.2±35.4	-16.3±67	-16.1±63.7	-18.3±31.4	0.4±32.4	-23.4±68.2	-24.2±74.4	-8.1±41.3
Δ FLI	-4.4±11.6	-3.6±7.5	-4.6±7.4	1.3±13.7*	0.025±8.65	-5.46±8*	-5.7±8.1	-1.9±8.7*
Δ HFS	-0.03±0.06	0.01±0.08*	0.007±0.7	-0.03±0.14	-0.02±0.08	0.01±0.08	-0.004±0.05	-0.002±0.1
Δ Kpa	-7.9±19.6	-2.3±5.4	-2.7±4.5	-9.7±26.1	-5.2±17.9	-3.04±5.4	-1.2±3.6	-5.5±14.4

FLI: Fatty liver index; HFS, hepatomet fibrosis score. Δ: Delta; valor a los 3 meses de la intervención menos el valor al inicio de la misma. \*\*\*P<0.001, \*\*P<0.01, \*P<0.05.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### LA ELEVACIÓN AISLADA DE IGG NO SE ASOCIA CON PEOR EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE

Á. Díaz-González<sup>1</sup>, L. Carballo<sup>2</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>2</sup>, M. García-Retortillo<sup>3</sup>, J. Gómez<sup>4</sup>, D. Horta<sup>5</sup>, B. Mateos<sup>6</sup>, M. del Barrio<sup>1</sup>, M. Cobreros<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>7</sup>, I. Olivas<sup>7</sup>, C. Amaral González<sup>8</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>8</sup>, I. Castello<sup>9</sup>, I. Pérez-Medrano<sup>10</sup>, A. Arencibia<sup>11</sup>, A. Gómez<sup>12</sup>,

M. Rodríguez-Perálvarez<sup>12</sup>, J. Crespo<sup>1</sup>, M. Salcedo<sup>13</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>14</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>14</sup>, M.C. Londoño<sup>7</sup> y Grupo de trabajo ColHai

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario

Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. <sup>7</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>14</sup>Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, CIBERehd, Barcelona, España.

**Introducción:** El objetivo del tratamiento en la hepatitis autoinmune (HAI) es la remisión bioquímica (normalización de transaminasas e IgG). Sin embargo, se desconoce el impacto clínico y el manejo de la elevación aislada de IgG.

**Objetivos:** Describir la evolución de pacientes con HAI con transaminasas persistentemente normales según la evolución de la IgG.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, multicéntrico en el que se incluyeron pacientes con transaminasas persistentemente normales tras la inducción. Los pacientes se dividieron según los niveles de IgG en: a) Persistentemente normal (IgGn); b) Persistentemente elevado (IgGe); c) Brotes de IgG (IgGf).

**Resultados:** De un total de 1.578 pacientes, 318 (20%) tenían transaminasas persistentemente normales. La tabla recoge las características basales. La IgG estuvo persistentemente elevada en 81 (25%) pacientes y en 34 (11%) subió durante el seguimiento. Los pacientes con IgGf presentaban mayor porcentaje de AML+ ( $p = 0,03$ ) y unos valores basales más altos de IgG ( $p < 0,001$ ). La rigidez hepática (LSM)  $> 10,5$  kPa al diagnóstico se asoció con un mayor riesgo de IgGe (OR 6,3; IC95% 1,5-25,8). Se intensificó inmunosupresión en 21 (15%) pacientes con IgG anormal, alcanzando normalización en 9 (43%) pacientes. Durante una mediana de seguimiento de 4,6 años (IQR 3-7,7), la LSM empeoró en 13 (11%) pacientes, mejoró en 27 (24%) y se mantuvo estable en 75 (65%). Los valores de IgG durante el seguimiento no impactaron en la evolución de LSM ( $p = 0,8$ ). 26 pacientes (8%) desarrollaron cirrosis durante el seguimiento, sin diferencias entre grupos. La normalización transaminasas más allá de 12 meses tras la inducción (OR 3,3; IC95% 1,1-

9,8) y la LSM  $> 10,5$  kPa en el momento de normalización de transaminasas (OR 5,9; IC95% 1,2-30,4) se asociaron con un mayor riesgo de cirrosis.

**Conclusiones:** La elevación aislada de IgG en pacientes con niveles persistentemente normales de transaminasas no impactó la evolución de los pacientes con HAI.

## Trasplante hepático “Clínica”

### EFICACIA DE UN PROTOCOLO MULTIDISCIPLINAR EN EL GRADO DE CONOCIMIENTO Y CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

L. Sastre<sup>1</sup>, R. García<sup>1</sup>, C. Viñals<sup>2</sup>, A.J. Amor<sup>2</sup>, G. Yago<sup>2</sup>, A. Hervás<sup>3</sup>, L. Sánchez<sup>2</sup>, J. Trabal<sup>2</sup>, J. Molero<sup>2</sup>, L. Escudé<sup>1</sup>, G. Pagano<sup>1</sup>, M. Blasco<sup>4</sup>, R. Gilabert<sup>5</sup>, P. Ruiz<sup>1</sup>, J. Colmenero<sup>1</sup>, M. Navasa<sup>1</sup>, E. Ortega<sup>2</sup> y G. Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>3</sup>Fisioterapia, ICMDiM, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>4</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>5</sup>Servicio de Radiología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Introducción:** Los receptores de trasplante hepático (TH) presentan un elevado riesgo cardiovascular. Pese a ello, el grado de conocimiento y control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tras el TH es claramente subóptimo. Por ello, diseñamos un protocolo multidisciplinario para mejorar nuestro grado de conocimiento y control de los FRCV tras el TH.

**Métodos:** En 2017 se diseñó un protocolo multidisciplinario para homogeneizar la estratificación del riesgo, el manejo de los FRCV y los objetivos de tratamiento. Se comparó el grado de conocimiento y control de los FRCV al año del TH en los primeros 150 pacientes incluidos tras el protocolo (2018-2020) con una cohorte control que recibió TH entre 2015 y 2016 ( $n = 100$ ).

**Resultados:** Antes del TH, la prevalencia de MAFLD y de obesidad fueron significativamente superiores en la cohorte posintervención, mientras que la prevalencia de otros FRCV y de disfunción renal fue superior sin llegar a la significación estadística. A los 12 meses del TH, la proporción de pacientes en que se midió la presión arterial (88 vs. 56%) y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (96 vs. 72%) y de colesterol HDL/LDL (67 vs. 33%) fue significativamente superior en el grupo posintervención ( $p < 0,001$ ). En pacientes con hipertensión, se consiguió mantener la presión arterial en niveles objetivos (< 140/90 mmHg) en más pacientes en el grupo post-intervención que en el grupo control (64 vs. 36%,  $p = 0,02$ ). En pacientes diabéticos, los niveles de HbA1c se mantuvieron en objetivo (< 7%) en el 85% de pacientes en el grupo posintervención y el 70% de pacientes en el grupo control ( $p = 0,1$ ). En pacientes con dislipemia, los niveles de colesterol fueron significativamente inferiores en el grupo post-intervención (184 [160-210] mg/dL) que en el grupo control (212 [186-240]),  $p = 0,02$ . El uso de fármacos antihipertensivos ( $p = 0,1$ ), antidiabéticos ( $p = 0,03$ ) e hipolipemiantes ( $p = 0,03$ ) se incrementó en la cohorte posintervención.

**Conclusiones:** El desarrollo de un protocolo multidisciplinario consigue un mayor grado de conocimiento y control de los FRCV en receptores de TH pese a un peor perfil metabólico. El seguimiento de esta cohorte permitirá comprobar si esto se traduce en menor incidencia de eventos cardiovasculares.

	Total (n=318)	IgGe (n=81)	IgGn (n=203)	IgGf (n=34)
Edad	57,2 (45,8 – 66,4)	56,8 (45,5 – 65,7)	56,8 (44,7 – 66,9)	62,4 (50,4 – 68,4)
HAI al diagnóstico				
Fallo hepático agudo	6 (1,8)	2 (2,4)	3 (1,5)	1 (2,9)
Aguda grave	55 (16,8)	20 (24,7)	30 (14,8)	5 (14,7)
Crónica	102 (31,2)	28 (34,6)	61 (30,1)	12 (35,3)
Aguda no grave	164 (50,1)	31 (38,3)	109 (53,6)	16 (47,1)
Cirrosis al diagnóstico (n, %)	41 (12,9)	10 (11,2)	29 (14,3)	3 (8,8)
ALT (UI/L)	582 (223 – 1190)	588 (315 – 1140)	579 (214 – 1248)	426 (112 – 1006)
Bilirrubina (mg/dL)	2 (0,8 – 8)	1,9 (0,9 – 8)	2,1 (0,8 – 8)	1,1 (0,8 – 6,6)
INR	1,1 (1 – 1,3)	1,2 (1,03 – 1,4)	1,1 (1 – 1,2)	1,2 (1 – 1,2)
ANA (n, %)	254 (80,6)	68 (77,3)	162 (79,8)	34 (100)
AML (n, %)	129 (40,9)	27 (30,3)	85 (42,3)	21 (61,8)
Anti-SLA (n, %)	6 (2,5)	1 (1,2)	3 (1,5)	2 (5,8)
IgG (mg/dL)	1900 (1380 – 2570)	2125 (1565 – 2780)	1700 (1271 – 290)	2940 (2210 – 3269)
Cirrosis seguimiento (n, %)	26 (8,8)	6 (9,8)	14 (7,8)	4 (11,1)

Las variables continuas se expresan como medianas e IQR

## Cáncer de hígado “Clínica”

### LA COMBINACIÓN SECUENCIAL DE REGORAFENIB Y NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR QUE PROGRESAN A LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (ENSAYO GOING). ANÁLISIS INTERMEDIO Y PERFIL DE SEGURIDAD

M. Sanduzzi Zamparelli<sup>1</sup>, A. Matilla<sup>2</sup>, J.L. Lledo<sup>3</sup>, S. Muñoz-Martínez<sup>1</sup>, M. Varela<sup>4</sup>, M. Iñarrairaegui<sup>5</sup>, C. Perelló<sup>6</sup>, B. Minguez<sup>7</sup>, N. Llarch<sup>1</sup>, L. Márquez<sup>8</sup>, A. Guerrero<sup>3</sup>, G. Iserte<sup>1</sup>, A. Castaño-García<sup>4</sup>, L. Carrión<sup>8</sup>, J. Rimola<sup>9</sup>, Á. García-Criado<sup>9</sup>, G. Doménech<sup>10</sup>, L. Boix<sup>1</sup>, J. Bruix<sup>1</sup> y M. Reig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>BCLC group, Liver Unit, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS. CIBERehd, University of Barcelona, España. <sup>2</sup>Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. <sup>3</sup>Gastroenterology & Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid, España. <sup>4</sup>Liver Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Oviedo, España. <sup>5</sup>Liver Unit and HPB Oncology Area, Clínica Universidad de Navarra IDISNA and CIBEREHD, Pamplona, España.

<sup>6</sup>Gastroenterology Department. Hepatology Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, CIBERehd, Madrid, España. <sup>7</sup>Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Liver Diseases Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>8</sup>Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>9</sup>BCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, España.

<sup>10</sup>Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Introducción:** Regorafenib (Rego) y nivolumab (Nivo) están aprobados para el tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. El ensayo GOING (NCT04170556) es un estudio de fase I/IIa iniciado por el investigador que evalúa la seguridad de Rego-Nivo en pacientes con CHC que progresan y toleran el sorafenib (cohorte A) o que interrumpen el tratamiento con atezolizumab mas bevacizumab (cohorte B).

**Métodos:** Los pacientes reciben Rego en monoterapia durante los primeros 2 ciclos (dosis inicial 160 mg/día, 3 semanas de tratamiento con 1 de descanso, la dosis se ajusta según los eventos adversos [EA]) y Nivo se introduce el día 1 del ciclo 3 (los primeros 10 pacientes a 3 mg/kg; en caso de no presentar EA graves (EAG), 240 mg cada dos semanas). El tratamiento continúa hasta EA inaceptables, progresión sintomática, decisión del paciente o muerte. La seguridad se valora según la tasa de: EA, EA relacionados con el tratamiento (Tr-EA), EA que conducen a la interrupción del tratamiento y la tasa de muerte. Se realizó un análisis de utilidad cuando el 32,8% de la cohorte A presentó al menos datos de evaluación de la respuesta radiológica según RECIST 1,1 a la semana 16.

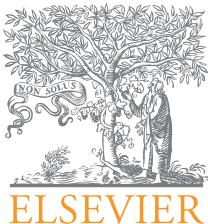
**Resultados:** Se incluyeron cincuenta y un pacientes en la cohorte A el 15-05-2021. En este análisis de seguridad se consideraron los primeros 30 (BCLC-C 73%) pacientes. Todos desarrollaron al menos un EA, 29 (96,7%) tenían Tr-EA de cualquier grado y 10 (33,3%) tenían grado 3 (no se reportaron grados 4 o 5). Diez (33,3%) pacientes presentaron un EA relacionado con Rego, 4 (13,3%) relacionado con Nivo y 4 (13,3%) con Tr-AE grado 3 de especial interés. La tabla describe los Tr-AE que han ocurrido en > 10% de los pacientes. Cuatro pacientes interrumpieron el estudio por decisión del investigador, 2 por progresión sintomática y 2 por EA (uno Tr-EA). Uno de los pacientes que discontinuó fue operado posteriormente y se documentó la necrosis completa por anatomía patología.

**Conclusiones:** La combinación secuencial de Rego-Nivo tiene un buen perfil de seguridad. Un tercio de los pacientes desarrollaron Tr-AE de grado 3/4 y no se observaron muertes relacionadas con el tratamiento. El análisis de utilidad permitió continuar el ensayo.

Perfil de los Tr-AE ocurridos en > 10% en los 30 pacientes incluidos en el análisis intermedio

Evento adverso	Cualquier grado		Grado 3	
	Pacientes, n	Pacientes, %	Pacientes, n	Pacientes, %
Síndrome mano-pie	17	56,6	3	10,0
Astenia	13	43,3	-	-
Diarrea	11	36,7	1	3,3
Hiporexia	9	30,0	-	-
Hipertensión arterial	9	30,0	2	6,7
Elevación de las transaminasas	9	30,0	1	3,3
Elevación de la bilirrubina	6	20,0	1	3,3
Elevación de AST	6	20,0	1	3,3
Dolor abdominal	6	20,0	-	-
Disfonía	5	16,7	-	-
Elevación de ALT	4	13,3	-	-

\*Ningún TrAE ha sido de grado 4-5.



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## PÓSTERES

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Cáncer de hígado “Básica”

##### 1. PAPEL DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA-DENSIDAD EN EL DESARROLLO DE METÁSTASIS EN HÍGADO DE CÁNCER COLORRECTAL

A. Nieva-Zuluaga<sup>1</sup>, B. Arteta<sup>2</sup>, M. Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, M. Apodaca-Biguri<sup>1</sup>, I. Fernández-Puertas<sup>1</sup>, F. González-Romero<sup>1</sup>, B. Gómez-Santos<sup>1</sup>, I. Delgado<sup>1</sup>, A. Valdívieso<sup>3,4</sup>, I. Aurrekoetxea<sup>1,4</sup>, X. Buqué<sup>1</sup> y P. Aspichueta<sup>1,4,5</sup>

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

<sup>2</sup>Departamento de Biología celular e Histología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Facultad de Medicina y Enfermería, Leioa, España. <sup>3</sup>Departamento de Cirugía HPB y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España. <sup>5</sup>Instituto Nacional para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales (CIBERehd, Instituto Sanitario Carlos III), Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La obesidad, de creciente prevalencia, es un factor de riesgo de patologías metabólicas y cáncer. La obesidad y comorbilidades asociadas (esteatosis hepática metabólica e hipercolesterolemia, entre otras) han sido consideradas relevantes para la progresión del cáncer colorrectal (CCR), y el desarrollo de metástasis en hígado (CRLM). No está claro si la desregulación del transporte de colesterol (CL) en las lipoproteínas de baja-densidad (LDL) desempeña un papel en la generación de CRLM. Por ello, los objetivos de este trabajo fueron: 1. Determinar la implicación del metabolismo de lípidos y lipoproteínas en CRLM; 2. Investigar si la inhibición de la captación de LDL por sobreexpresión de la proteína convertasa-quinasa tipo 9 (PCSK9) en hepatocitos genera cambios en el desarrollo de CRLM.

**Métodos:** Se realizó el análisis del transcriptoma humano en muestras pareadas de hígado sano (HL), CRLM y CCR mediante el array E-GEOID-14297. El modelo animal de CRLM fue generado mediante una inyección de células tumorales MCA38 en el bazo de ratones alimentados con dieta estándar (CDmet) o rica en grasa (HFDmet). Para analizar el papel de las LDLs en CRLM, se inhibió su

captación celular hepática mediante la sobreexpresión de PCSK9 en hepatocitos usando virus adeno-asociados (AAV) 8. Se analizaron, en nódulos metastásicos y tejido hepático, los flujos metabólicos, el contenido de lípidos y la expresión de genes por qPCR. Además, se cuantificaron los lípidos en suero.

**Resultados:** El análisis transcriptómico demostró que en humanos las metástasis hepáticas mostraban un enriquecimiento en genes asociados al metabolismo de lípidos y lipoproteínas al ser comparadas con HL o CCR. Entre ellos, los genes del metabolismo de ácidos grasos y los del metabolismo de lipoproteínas plasmáticas se encontraban significativamente alterados. En ratón, el aumento de ingesta de lípidos en la dieta no generó cambios en el número ni tamaño de los tumores (HFDmet vs. CDmet), aunque ambos modelos presentaban una disminución en el CL sérico al compararlos con ratones sin tumores (CD y HFD, respectivamente). Se observó una menor síntesis de novo hepática de CL y un descenso en su contenido en ratones HFDmet respecto a los CDmet, sugiriendo una implicación del metabolismo de CL extrahepático en el desarrollo de CRLM. El bloqueo de la captura de LDLs, mediante AAV-PCSK9, generó un descenso en el número de tumores hepáticos al ser comparados con animales AAV-control. La sobreexpresión de PCSK9 indujo una acumulación de CL en suero y una respuesta compensatoria en el hígado, incrementando la concentración de colesterol éster y CL hepático pero sin modificar la expresión de Fxr y Cyp7a1.

**Conclusiones:** La remodelación del metabolismo de CL asociado a cambios en la captación de LDLs es clave en la formación y progresión de CRLM. Los resultados sugieren que la desregulación en el metabolismo de ácidos biliares no está implicada en este fenotipo.

##### 2. NUEVAS PERSPECTIVAS DE LA NEDILACIÓN EN LA PROGRESIÓN TUMORAL DE HEPATOBLASTOMA

M. Serrano-Maciá<sup>1</sup>, M.Á. Merlos Rodrigo<sup>2</sup>, S. Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, J. Simón<sup>1,3</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, R. Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, H. Michálková<sup>2</sup>, Z. Heger<sup>2</sup>, V. Adam<sup>2</sup>, P. Sancho-Bru<sup>3,4,5</sup>, M.A. Ávila<sup>3,6</sup>, C. Armengol<sup>3,7</sup>, T.C. Delgado<sup>1</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>2</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University in Brno, Zemedelska 1, Brno,

República Checa. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. <sup>4</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>5</sup>Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Barcelona, España. <sup>6</sup>Hepatology Programme, Center for Applied Medical Research (CIMA), IDISNA, University of Navarra, Pamplona, España. <sup>7</sup>Childhood Liver Oncology Group, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

La nedilación es una modificación postraduccional (MPT) reversible caracterizada por la conjugación covalente del péptido NEDD8 a proteínas implicadas en diferentes vías metabólicas modulando su actividad, estabilidad o localización. Recientemente se ha descrito que la nedilación está incrementada en patologías hepáticas. Proponiendo su inhibición farmacológica con MLN4924, inhibidor competitivo de la primera enzima del ciclo NAE1 (NEDD8 enzima activadora 1), como posible terapia. Actualmente, hepatoblastoma (HB) es un tumor hepático que comprende el 1% de todas las neoplasias malignas pediátricas. Los enfoques terapéuticos actuales incluyen la resección quirúrgica y la quimioterapia. Sin embargo, hay un porcentaje de los pacientes que presentan un mal pronóstico debido a la quimioresistencia. En este contexto, nuestro objetivo es determinar si la nedilación está implicada en la quimio sensibilidad tumoral de HB y evaluar su modulación como potencial terapia. El análisis transcriptómico realizados en 32 tumores de pacientes con HB mostró una modulación de las enzimas implicadas en el ciclo de nedilación que se correlacionaron con el grado de estratificación del tumor. En modelos preclínicos de HB, así como en estudios *in vitro* en células tumorales se identificó un aumento de la nedilación global. Además, los niveles de NEDP1 (proteasa 1 específica de Nedd8) aparecía significativamente disminuidos tanto en los tumores de los modelos preclínicos de HB como en las células de HB humano. NEDP1 es una de las enzimas principales del ciclo de la nedilación, responsable del procesamiento de NEDD8 y de la denedilación de las proteínas diana. Con el objetivo de evaluar en el contexto tumoral del HB el efecto de NEDP1 se analizó su sobreexpresión en células HepG2 y HepT1. La presencia de NEDP1 redujo significativamente la capacidad proliferativa, la formación de colonias y esferoides, así como la migración de las células tumorales. El aumento de NEDP1 induce una reprogramación metabólica produciendo altos niveles de especies reactivas y una inhibición del efecto Warburg. La sobreexpresión de NEDP1 sensibilizó las células tumorales frente al tratamiento con cis-platino y doxorrubicina. Finalmente, experimentos *in ovo* empleando el método de la membrana corioalantoidea de embriones de pollo (CAM) permitió determinar que las células de HB humanas con altos niveles de NEDP1 presentaban una menor capacidad tumoral, así como una disminución del fenotipo metastásico. Por tanto, en este estudio destacamos el efecto de NEDP1 como un supresor de tumores en el HB, así como su capacidad de modulación del resistoma.

### 3. IDENTIFICACIÓN DE IGF2 COMO DIANA TERAPÉUTICA EN HEPATOBLASTOMA

A. Mesropian<sup>1</sup>, J. Abril-Fornaguera<sup>1,2</sup>, L. Torrens<sup>1,2</sup>, J. Carrillo-Reixach<sup>3</sup>, A. Rialdi<sup>2</sup>, U. Balasevicuite<sup>1</sup>, C. Montironi<sup>1,2</sup>, P. Haber<sup>2</sup>, Á. del Río-Álvarez<sup>3</sup>, M. Domingo-Sàbat<sup>3</sup>, L. Royo<sup>3</sup>, N. Akers<sup>2,4</sup>, C.E. Willoughby<sup>1</sup>, J. Peix<sup>1</sup>, M. Torres-Martin<sup>1,2</sup>, M. Puigvehi<sup>2,5</sup>, R. Pinyol<sup>1</sup>, S. Cairo<sup>6</sup>, M. Childs<sup>7</sup>, R. Maibach<sup>8</sup>, R. Alaggio<sup>9</sup>, P. Czauderna<sup>10</sup>, B. Morland<sup>11</sup>, B. Losic<sup>2,4</sup>, V. Mazzaferro<sup>12</sup>, E. Guccione<sup>2</sup>, D. Sia<sup>2</sup>, C. Armengol<sup>3,13,14</sup> y J.M. Llovet<sup>1,2,15</sup>

<sup>1</sup>Translational Research in Hepatic Oncology, Liver Unit, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer

Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EE.UU. <sup>3</sup>Childhood Liver Oncology Group (c-LOG), Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>4</sup>Department of Genetics and Genomic Sciences, The Icahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EE.UU. <sup>5</sup>Hepatology Section, Gastroenterology Department, Parc de Salut Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, España. <sup>6</sup>XenTech, Evry, Francia. <sup>7</sup>Nottingham Clinical Trials Unit, Nottingham, Reino Unido. <sup>8</sup>International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Bern, Suiza. <sup>9</sup>Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italia. <sup>10</sup>Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk, Polonia. <sup>11</sup>Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Reino Unido. <sup>12</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italia. <sup>13</sup>CIBERehd, Barcelona, España. <sup>14</sup>Program for Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPPC), IGTP, Badalona, España. <sup>15</sup>Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

**Introducción:** El hepatoblastoma (HB) es el cáncer hepático más frecuente en pacientes pediátricos y se trata mediante cirugía combinada con quimioterapia adyuvante. Este tratamiento se asocia a importantes efectos secundarios y no existen alternativas para los pacientes refractarios, lo que plantea la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas. El objetivo del estudio fue identificar dianas terapéuticas para el HB y evaluar su eficacia en modelos experimentales.

**Métodos:** Se analizaron tejidos tumorales y adyacentes de 31 HBs y se validaron los resultados en dos cohortes de 50 y 25 casos, respectivamente. Los datos de secuenciación de ARN, y de arrays de SNP y metilación, se utilizaron para identificar candidatos susceptibles de intervención. Las principales dianas terapéuticas se identificaron mediante análisis de redes de coexpresión génica y su sobreexpresión fue confirmada mediante qRT-PCR. Se evaluó el efecto anti-tumoral de xentuzumab (anticuerpo monoclonal contra IGF1 e IGF2) como monoterapia o en combinación con cisplatino en líneas celulares, organoides derivados de pacientes y en un modelo murino.

**Resultados:** La principal diana terapéutica identificada en HB fue IGF2. Su sobreexpresión ( $> 4$  veces vs. tejido adyacente) está presente en el 75% de los casos ( $n = 80/106$ ), y se asocia con la hipometilación del promotor fetal (50% en IGF2 alto,  $p < 0,05$ ), pérdida de heterocigosisidad en la región cromosómica 11p15.5 (43%) o sobreexpresión de miR483 (55% en IGF2 alto,  $p < 0,05$ ). A nivel molecular, los tumores con IGF2 alto presentaron un perfil proliferativo, con fenotipo progenitor, y exclusión inmunitaria, estando significativamente enriquecidos en mutaciones en CTNNB1 (86%,  $p = 0,006$ ). Por otro lado, los tumores con niveles bajos de IGF2 mostraron activación de TGF-β ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes con tumores de IGF2 alto presentaron una menor supervivencia libre de recurrencia (mediana 34 meses vs. no alcanzada en IGF2 bajo,  $p = 0,02$ ). *In vitro*, xentuzumab y su combinación con cisplatino redujeron significativamente la proliferación y capacidad clonogénica de líneas celulares de HB con IGF2 alto comparado con células con IGF2 bajo ( $p < 0,01$ ). En organoides con IGF2 alto, la combinación de xentuzumab con cisplatino redujo de forma sinérgica la viabilidad celular e incrementó la apoptosis. *In vivo*, en el modelo con IGF2 alto, la combinación redujo significativamente el volumen de tumor viable y prolongó la supervivencia en comparación con cisplatino ( $p = 0,04$ ).

**Conclusiones:** El IGF2 es una diana terapéutica en HB y su sobreexpresión está asociada a tumores más agresivos y a una menor supervivencia libre de recurrencia. La acción antitumoral del cisplatino aumentó significativamente gracias a la combinación con xentuzumab, lo que proporciona la base para explorar este régimen en pacientes con HB con sobreexpresión de IGF2.

#### 4. PROTEOMIC ANALYSIS OF BILE IN THE RAT THIOACETAMIDE MODEL REVEALS NEW MECHANISMS IN HUMAN CHOLANGIOPRINCINOGENESIS

L. Colyn<sup>1</sup>, G. Álvarez Sola<sup>1,2</sup>, M.U. Latasa<sup>1</sup>, I. Uriarte<sup>1,2</sup>, J.M. Herranz<sup>1,2</sup>, M. Arechederra<sup>1,2,3</sup>, J.M. Falcon<sup>2,4</sup>, A. Pineda<sup>5</sup>, A. Casadei Gardini<sup>6</sup>, C. Barbas<sup>7</sup>, J.M. Urman<sup>3,8</sup>, B. Sangro<sup>2,3,9</sup>, J.M. Bañales<sup>2,10</sup>, M.L. Martínez Chantar<sup>2,11</sup>, J.J.G. Marín<sup>2,12</sup>, F. Corrales<sup>2,13</sup>, M.J. Iraburu<sup>14</sup>, F.J. Cubero<sup>2,15</sup>, C. Berasain<sup>1,2,3</sup>, M.G. Fernández Barrena<sup>1,2,3</sup> and M.A. Ávila<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>2</sup>CIBERehd, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain.

<sup>4</sup>Plataforma de Metabolómica, CIC-BioGune, Derio, Spain.

<sup>5</sup>Programa de Terapias Moleculares, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>6</sup>Oncología, Hospital San Raffaele, Milán, Italia. <sup>7</sup>Centro de Metabolómica y Bioanálisis, Universidad CEU-San Pablo, Madrid, Spain. <sup>8</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>10</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Bio-Donostia, San Sebastián, Spain. <sup>11</sup>Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, CIC-BioGune, Derio, Spain. <sup>12</sup>Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Spain.

<sup>13</sup>Unidad de Proteómica, CNB-CSIC, Madrid, Spain. <sup>14</sup>Departamento de Bioquímica y Genética, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>15</sup>Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Universidad Complutense de Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) is a deadly disease usually diagnosed at advanced stages. Animal models enable the understanding of pathological processes and its translation into diagnostic and therapeutic advances. Thioacetamide (TAA)-induced CCA in rats captures key features of the human carcinogenic process, including chronic liver injury, inflammation and stromal reaction. Molecular analysis of bile is an excellent liquid biopsy approach and may also help understanding CCA pathogenesis. Here we performed proteomic analyses of bile from control and TAA-CCA rats. Our findings provide further support to the clinical relevance of this model and allowed us to identify new molecular interactions in CCA.

**Methods:** Male Sprague-Dawley rats were treated with TAA in drinking water for 30 weeks. Serum, bile and liver tissues were collected. We performed LC-MS based proteomic analysis of bile. Most relevant hits were validated by qPCR and immunohistochemistry. In vitro mechanistic studies were performed in human CCA cell lines, including Huh28 cells transduced with KRAS-G12D. Cell signalling, cell growth, gene regulation and C13- glucose-serine fluxomics analyses were performed.

**Results:** All TAA-treated rats developed liver fibrosis and CCA. More than 200 proteins were differentially represented in bile from TAA-rats. Ingenuity Pathway Analysis highlighted pathways related to inflammation, cell signaling, oxidative stress and glucose metabolism. The most relevant hits were confirmed by qPCR in rat liver tissues and in human CCA (TCGA). Activation of interleukin-6 (IL6) and epidermal growth factor receptor (EGFR)-ERK1/2 pathways, critical in CCA biology, as well as key genes in cancer-related glucose-serine metabolic reprogramming, were confirmed in TAA-CCA tissues. TAA-CCAs also showed increased expression of G9a histone-methyltransferase and DNA methyltransferase 1 (DNMT1), epigenetic pro-CCA effectors. In CCA cell lines we showed that IL6 expression can be triggered by EGFR-pathway activation and the presence of KRAS-G12D. We also show that the serine-glycine pathway, critically involved in cancer, is enhanced in CCA cells and can be inhibited upon G9a/DNMT1 pharmacological targeting. Mechanistically, KRAS-G12D promoted G9a binding to chromatin in CCA cells, and this was prevented by the inhibition of G9a self-methylation. Finally,

we demonstrated that tumorigenic properties conferred by KRAS-G12D to CCA cells such as anchorage-independent growth are highly sensitive to G9a/DNMT1 inhibition.

**Conclusions:** Our study confirms the rat TAA-CCA model as a key resource for basic and translational CCA research. This model led us to identify the EGFR-ERK1/2 pathway as a critical driver for IL6 production, and to establish the relevance of the glucose-serine pathway in CCA. The G9a/DNMT1 epigenetic complex is further validated as a target for CCA therapy.

#### 5. DNA METHYLATION REGULATES lncRNAs COMPROMISING HEPATIC IDENTITY DURING HEPATOCARCINOGENESIS

M. Recalde<sup>1</sup>, M. Gárate-Rascón<sup>1</sup>, J.M. Herranz<sup>1,2</sup>, M. Elizalde<sup>1</sup>, M. Azkona<sup>1</sup>, J.P. Unfried<sup>3</sup>, B. Sangro<sup>2,4,5</sup>, M.G. Fernández-Barrena<sup>1,2,5</sup>, P. Fortes<sup>2,3,5</sup>, M.A. Ávila<sup>1,2,5</sup>, C. Berasain<sup>1,2,5</sup> and M. Arechederra<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Program of Hepatology, Center of Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>2</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Department of Gene Therapy and Regulation of Gene Expression, Center for Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Hepatology Unit, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. <sup>5</sup>IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** We have previously identified a list of lncRNAs deregulated in hepatocellular carcinoma (HCC). In the present work, we aim to study the mechanism of lncRNA downregulation in HCC and the contribution of this deregulation to the progression of liver tumorigenesis.

**Methods:** We used public RNAseq, methylome and clinical data of HCC and other types of tumor patients from TCGA. Human HCC, peritumoral, cirrhotic and healthy liver samples were obtained from Biobanco Universidad de Navarra (Spain). PLC/PRF/5, HepG2 and well-differentiated HepaRG HCC human cell lines were used to determine the expression of selected lncRNAs and hepatic specific markers by RT-qPCR in control condition and after demethylating treatment with 5-aza-2'-deoxycytidine and lncRNA knockdown with LNA-gaptmers. DNA methylation was determined by targeted bisulfite sequencing.

**Results:** We verified that the *in-silico* top-ranked downregulated lncRNAs showed decrease expression in HCC compared to paired peritumoral tissues and cirrhotic and healthy livers. As expected, these HCC downregulated lncRNAs were preferentially expressed in liver compared to other organs, yet a set expressed to a lesser extent in other tissues, were also downregulated in the corresponding tumors. Although the promoter regions of these lncRNAs are poorly represented in the published methylome data, we found that the available promoter CpGs were hypermethylated in HCC compared to control tissue, as well as in HCC human cell lines compared to primary hepatocytes. We validated these findings in a cohort of HCC and paired peritumoral tissues. Moreover, demethylating treatment induced the expression of these lncRNAs, thus demonstrating that DNA hypermethylation is responsible for lncRNA downregulation. To determine the relevance of these set of lncRNAs in HCC, we studied the clinical implication of their downregulation. Importantly, TCGA data showed that their loss of expression was significantly associated with worse survival and poor tumor differentiation, supported by the lower expression of hepatic specific genes such as Albumin, CYP3A4, MAT1A or HNF4alpha. Accordingly, in vitro downregulation of a set of these lncRNAs in well-differentiated HepaRG cells resulted in the loss of hepatic specific markers.

**Conclusions:** All together, our results demonstrate that hepatocarcinogenesis is associated to the downregulation through DNA

methylation of a set of lncRNAs essentials to ensure hepatic differentiation.

## 6. THE STRONG SUPPRESSOR EFFECT OF TGF-BETA SIGNALLING ON THE CHOLANGIOPANCREATIC TUMOUR CELL MAY IMPACT ON THE USE OF TGF-BETA INHIBITORS AS ANTICANCER THERAPY

J. Amengual<sup>1</sup>, E. González-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, C. Guitón<sup>1</sup>, I. Fabregat<sup>1,2,3</sup> and J. Vaquero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>National Biomedical Research Institute on Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Department of Physiological Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

**Introduction and objectives:** TGF-beta signalling is essential for tissue homeostasis and its dysregulation contributes to the development of diseases. During hepatocarcinogenesis, TGF-beta plays a dual role on the malignant cell, behaving as a suppressor factor at early stages, but contributing to tumour progression once cells escape from its cytostatic effects. Moreover, TGF-beta can modulate the response of stromal cells that may contribute to tumour progression and immune evasion. In cholangiocarcinoma (CCA), a group of tumours that arise from biliary epithelial cells, combination of chemotherapy plus immune check point (ICP) inhibitors has recently shown very good responses, while clinical trials with chemotherapy plus a dual inhibitor targeting ICP and TGF-beta have been discontinued due to undesired responses. Here, we aim to determine the effects of TGF-beta on the CCA tumour cell.

**Methods:** Bioinformatic analyses were performed to determine the expression and mutational status of the members of the TGF-beta signalling pathway in CCA. In vivo, the murine SB1 CCA cell line was used in a syngeneic orthotopic model of CCA. In vitro, SB1 cells and a panel of 13 human cell lines derived from intrahepatic, distal, gallbladder and mixed hepatocellular carcinoma-CCA were used to characterize the response of the CCA tumour cell to TGF-beta. Cell viability was determined by cell counting. Gene and protein expression were evaluated by RT-QPCR, Western blot and immunofluorescence.

**Results:** All ligands (TGFB1, 2 and 3), receptors (TGFBR1, 2 and 3) and intracellular signalling members (SMAD2, 3, 4 and 7) of the TGF-beta pathway were strongly upregulated in CCA compared to non-tumoral liver (NTL) and HCC. Mutation rate of TGF-beta signalling members was low (< 4%) with the exception of SMAD4 (5.6–24.7%). All ligands and TGFBR1 were also upregulated in the syngeneic orthotopic murine CCA model compared to (NTL), indicating that TGF-beta signalling is highly active in CCA tumours across species. *In vitro*, 8 from 14 cell lines showed response to TGF-beta in terms of induction of EMT and a very strong reduction in cell viability. The lack of TGF-beta effects on 4 of the 6 unresponsive cell lines could be anticipated by the presence of mutations in members of the signalling pathway (TGFBR1, TGFBR2 and SMAD4). Further analyses in responsive cells showed that TGF-beta suppressor effects run through a dual effect consisting in a potent arrest of cell growth, as ascertained by the upregulation of p21 and the reduction of CyclinD1 and Ki67 expression, and an induction of apoptosis, as indicated by the cleavage of PARP.

**Conclusions:** Due to the strong suppressor effects of TGF-beta on the CCA tumour cell, a deeper understanding of the effects of TGF-beta signalling on the tumour and stromal cells may be necessary to identify biomarkers that allow selection of patients that could benefit from the use of TGF-beta inhibitors as anticancer therapy.

## 7. CIRCULATING VESICLES HOLD ETIOLOGY-RELATED PROTEIN BIOMARKERS OF CCA RISK, EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS MIRRORING TUMOR CELLS

A. Lapitz<sup>1</sup>, M. Azkargorta<sup>2,3</sup>, E. Zhuravleva<sup>4</sup>, M.M. Grimsrud<sup>5</sup>, C.J. O'Rourke<sup>4</sup>, A. Arbelaitz<sup>1</sup>, A. La Casta<sup>1</sup>, M. Vesterhus<sup>5,6</sup>, P. Milkiewicz<sup>7,8</sup>, M. Milkiewicz<sup>8</sup>, R. Jiménez-Agüero<sup>1</sup>, T. Pastor<sup>1</sup>, R.I.R. Macías<sup>3,9</sup>, I. Riano<sup>1</sup>, L. Izquierdo-Sánchez<sup>1</sup>, M. Krawczyk<sup>10,11</sup>, C. Ibarra<sup>12</sup>, J. Bustamante<sup>12</sup>, F. Elortza<sup>2,3</sup>, J.M. Falcón-Pérez<sup>3,13,14</sup>, M.J. Perugorria<sup>1,3</sup>, J.B. Andersen<sup>4</sup>, L. Bujanda<sup>1,3</sup>, T.H. Karlsen<sup>5</sup>, T. Folseraaas<sup>5,15</sup>, P.M. Rodrigues<sup>1,3,14</sup> and J. M. Banales<sup>1,3,14,16</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 Sebastian, Spain.

<sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>3</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), ISCIII, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Biotech Research and Innovation Centre, Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark. <sup>5</sup>Norwegian PSC Research Center, Department of Transplantation Medicine, Division of Surgery, Inflammatory Medicine and Transplantation, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway. <sup>6</sup>Department of Clinical

Science, University of Bergen, Bergen, Norway. <sup>7</sup>Liver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Poland. <sup>8</sup>Department of Medical Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland. <sup>9</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM), University of Salamanca, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. <sup>10</sup>Department of Medicine II, Saarland University Medical Centre, Saarland University, Homburg, Germany. <sup>11</sup>Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Centre for Preclinical Research, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Warsaw, Poland. <sup>12</sup>Hospital of Cruces, Bilbao, Spain. <sup>13</sup>Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Exosomes Laboratory, Derio, Spain. <sup>14</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>15</sup>Section of Gastroenterology, Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway. <sup>16</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinomas (CCAs), heterogeneous biliary tumors with dismal prognosis, lack accurate early-diagnostic methods, especially important for individuals at high-risk (i.e. primary sclerosing cholangitis (PSC)). Here, we aimed to identify precise non-invasive CCA biomarkers.

**Methods:** Serum extracellular vesicles (EVs) from patients with: i) isolated PSC (n = 39); ii) PSC without clinical evidences of malignancy at sampling who developed CCA overtime (PSC to CCA; n = 10); iii) concomitant PSC-CCA (n = 14); iv) CCAs from non-PSC etiology (n = 26); and v) healthy individuals (n = 41) were analyzed by mass-spectrometry. Diagnostic biomarkers of PSC-CCA, non- PSC CCA or CCAs regardless etiology (pan-CCAs) were defined, and their expression evaluated in human multi-organs and within CCA tumors at single-cell level. Prognostic EV-biomarkers for CCA were described.

**Results:** High-throughput proteomics identified candidate diagnostic biomarkers for PSC-CCA, non- PSC CCA or pan-CCA, independent to sex, age and CCA subtype. Machine learning logit modelling disclosed PLCH1/FGL1 algorithm with diagnostic value of AUC = 0.903 and OR = 27.8 for early-stage PSC-CCA vs. isolated PSC, overpowering CA19-9 (AUC = 0.608, OR = 2.0). An algorithm combining SAMP/A1AT allowed the diagnosis of early-stage non-PSC CCAs compared to healthy individuals (AUC = 0.863, OR = 18.5). Noteworthy, the levels of 6 proteins (ALBU; FIBB; FLG1; IGHA1; TLN1;

IMA8) showed predictive value for CCA development in patients with PSC before clinical evidences of malignancy. Multi-organ transcriptomic analysis revealed that serum EV-biomarkers were mostly expressed in hepatobiliary tissues and scRNA-seq analysis of CCA tumors indicated that some biomarkers -including PIGR, FGG, SERPINA1, FGL1- were mainly expressed in malignant cholangiocytes. Multivariable analysis revealed EV-prognostic biomarkers independent to clinical features, with FCN2/SDPR/FA9 panel being strongly associated to patients' survival.

**Conclusions:** Serum EVs contain etiology-specific protein biomarkers for the prediction, early diagnosis and prognosis estimation of CCA, representing a novel tumor cell-derived liquid biopsy for personalized medicine.

## 8. MIR34A-5P ES DIANA DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN E2F2 EN CARCINOMA HEPATOCELULAR ASOCIADO A EHMET

M. Apodaka-Biguri<sup>1</sup>, F. González-Romero<sup>1</sup>, D. Mestre<sup>1</sup>, I. Aurrekoetxea<sup>1,2</sup>, B. Gómez-Santos<sup>1</sup>, I. Delgado<sup>1</sup>, X. Buqué<sup>1,2</sup>, A. Nieva-Zuluaga<sup>1</sup>, M. Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, I. Fernandez-Puertas<sup>1</sup>, A. Iglesias-Ara<sup>3</sup>, A.M. Aransay<sup>4,5</sup>, J.J. Lozano<sup>5,6</sup>, C.A. Martín<sup>7,8</sup>, I. Bernales<sup>9</sup>, A.M. Zubiaga<sup>3</sup> y P. Aspichueta<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Facultad de Medicina y Enfermería, Leioa, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. <sup>3</sup>Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. <sup>4</sup>Plataforma de análisis del genoma, Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Derio, España.

<sup>5</sup>Instituto Nacional para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Madrid, España. <sup>6</sup>Plataforma bioinformática, Hospital Clínico Barcelona, España. <sup>7</sup>Departamento de Biofísica Molecular, Instituto Biofísika (Universidad del País Vasco y Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UPV/EHU, CSIC)), Leioa, España. <sup>8</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España. <sup>9</sup>SGIKER, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España.

**Introducción y objetivos:** La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en países occidentales y un factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular (CHC). E2F2 es un factor de transcripción implicado en la desregulación metabólica de la EHmet y en su progresión a CHC. La relación entre E2F2 y la expresión de microRNAs (miRNAs) se ha descrito en diferentes patologías, pero no en la enfermedad hepática. Los objetivos de este trabajo fueron: 1) identificar si E2F2 regula los niveles de miRNAs implicados en el desarrollo de la EHmet y su progresión a CHC; 2) investigar la relación metabólica entre E2F2 y los miRNAs identificados en la patología hepática.

**Métodos:** Se indujo CHC asociado a EHmet administrando dietil-nitrosamina (DEN) (25 mg/kg) a ratones E2f2-/ y salvajes (WT) de 14 días y una dieta rica en grasa (HFD) hasta ser sacrificados a los 9 meses. También se utilizaron ratones E2f2-/ y WT de 3 meses alimentados con dieta control (CD). Para sobreexpresar E2F2 específicamente en el hígado, se utilizaron virus adenoasociados serotipo 8. Se realizó la secuenciación de miRNAs y el análisis del transcriptoma. Los genes y miRNAs hepáticos expresados diferencialmente se validaron por RT-qPCR. Se analizaron flujos metabólicos y el contenido lipídico hepático.

**Resultados:** La secuenciación de miRNAs y su validación por qPCR mostraron que en los ratones HFD-DEN E2f2-/ de 9 meses, resistentes al CHC asociado a EHmet, la expresión de miR-122-5p estaba incrementada mientras que la de miR34a-5p, miR155-5p y miR146a-5p estaba disminuida. Entre ellos, el único cuyos niveles

disminuían en hígado de ratones E2f2-/ alimentados con CD y aumentaban cuando se sobreexpresaba específicamente E2F2 en el hígado fue el miR34a-5p. El análisis cruzado entre los genes cuya expresión aumentaba en el estudio del transcriptoma, subyacente a la resistencia a desarrollar CHC asociado a EHmet en los ratones E2f2-/ y la predicción de genes que interactúan con miR34a-5p, mostró enriquecimiento en las vías biológicas de "transporte de ácidos biliares" y "metabolismo de lípidos". Dada la relevancia de la colestasis en la enfermedad hepática, se analizaron niveles de expresión y proteína de HNF4, regulador crítico del metabolismo biliar, de Cyp7a1, limitante en síntesis de ácidos biliares, y de Etnk2 y Chpt1, moduladores de la síntesis de fosfatidiletanolammina (PE) y fosfatidilcolina (PC), necesaria para la secreción biliar. Todos se encontraron incrementados en los ratones HFD-DEN E2f2-/ de 9 meses respecto a los HFD-DEN WT. Además, se observó que la deficiencia en E2F2 provocaba el aumento de la síntesis de PE y PC generando un mayor contenido hepático de PE, pero no de PC.

**Conclusiones:** miR34a-5p es una diana de E2F2 en el CHC asociado a EHmet. Los resultados sugieren que el eje E2F2-miR34a-5p induce una secreción biliar ineficaz durante el desarrollo de la EHmet y progresión hacia el CHC promoviendo el desarrollo de la enfermedad.

## 9. ANÁLISIS PROTEÓMICOS REVELAN LA IMPLICACIÓN DE LAS SINTETASAS DE AMINOACIL-ARNt (ARSS) EN LA AGRESIVIDAD DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

N. Hermán-Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, M. del Rio-Moreno<sup>1,2,3,4</sup>, V. Amado<sup>1,5,6</sup>, M. de la Mata<sup>1,5,6</sup>, M. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</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, España. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Córdoba, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

<sup>4</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Córdoba, España. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.

El genoma y el transcriptoma del carcinoma hepatocelular (CHC) se han descrito en detalle; sin embargo, el proteoma, que refleja las dianas moleculares con mayor potencial clínico, es prácticamente desconocido. En este trabajo se llevó a cabo el primer análisis proteómico cuantitativo de una cohorte de CHC bien caracterizada y representativa de las principales etiologías. El proteoma nuclear y citosólico de tejidos hepáticos de pacientes con CHC (n = 42; CHC vs. tejido adyacente) y controles sanos (n = 5) se determinó mediante la técnica SWATH-MS. Este análisis reveló una fuerte desregulación del proteoma en muestras de CHC y permitió identificar dos subgrupos de pacientes con diferente huella proteómica. Así, se definió un subgrupo de CHCs más agresivos, con menor supervivencia y mayor recurrencia, asociados a NAFLD y caracterizados por una fuerte desregulación de las sintetasas de aminoacil-ARNt (ARSSs). Concretamente, se identificaron 9 ARSSs diferencialmente expresadas en CHC. Esta desregulación de las ARSSs se confirmó en 2 cohortes propias (ARNm; n = 93 y n = 58, CHC vs. tejido adyacente, respectivamente) y en 6 cohortes *in silico* (ARNm y proteína) de CHC. En las cohortes propias y en TCGA, se observó una asociación entre un patrón de mayor expresión de las ARSSs y una mayor agresividad tumoral (características clínicas y patrón mutacional) y con la subclasificación molecular (subclase proliferativa). Entre las ARSSs, VARS1, DARS1, EPSS1 y FARSA presentaron una mayor relación con parámetros clínicos (supervivencia, recurrencia, invasión). Además, los niveles de DARS1 y VARS1 en plasma y/u orina (n = 10 sanos; n = 8 CHC) identificaron a los pacientes con CHC con AUC = 75-85% (curvas ROC). La modulación de

la expresión *in vitro* de DARS1 y VARS1 en líneas celulares de cáncer de hígado (HepG2, Hep3B, SNU-387) reveló una discreta disminución de la proliferación y la migración en respuesta a su silenciamiento (mediante siRNA), mientras que la sobreexpresión (mediante plásmidos) aumentó ligeramente ambos parámetros tumorales. Sin embargo, la modulación de DARS1 y VARS1 alteró fuertemente parámetros funcionales relacionados con la desdiferenciación celular, ya que su silenciamiento redujo en gran medida la capacidad para formar colonias y tumorosferas, y su sobreexpresión aumentó dicha capacidad. Molecularmente, la sobreexpresión de DARS1 y VARS1 en SNU-387 indujo un aumento de marcadores clásicos de transición epitelio-mesenquimal (ITGA5 y SNAIL-1), mientras que su silenciamiento lo redujo. Esto es consistente con los datos de muestras humanas donde los CHC con características más mesenquimales presentaban niveles elevados de las ARSs. Este trabajo demuestra una fuerte desregulación del sistema ARSs en CHC, donde su sobreexpresión se asocia a una mayor agresividad. De hecho, DARS1 y VARS1 podrían representar nuevos elementos moleculares útiles para el manejo clínico del CHC.

Financiación: ISCIII (PI20/01301), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139) y CIBERobn.

## 10. DEVELOPMENT OF HEPATOBLASTOMA ORGANOIDS AS A PATIENT-DERIVED EX-VIVO SYSTEM

L. Zanatto<sup>1</sup>, P. Cantallops Vilà<sup>1</sup>, S. Ariño<sup>1</sup>, B. Aguilar-Bravo<sup>1</sup>, J. Carrillo-Reixach<sup>2</sup>, L. Royo<sup>2</sup>, J. Pallarés<sup>1</sup>, M. Domingo<sup>2</sup>, Á. del Río-Alvarez<sup>2</sup>, J.J. Lozano<sup>3</sup>, F. Hernández<sup>4</sup>, L. Guerra<sup>4</sup>, B. Torres Guerola<sup>5</sup>, C. Sábado<sup>6</sup>, G. Guillén<sup>6</sup>, M. Garrido<sup>6</sup>, J.A. Salinas<sup>7</sup>, M. Garraus<sup>7</sup>, M.E. Llinares<sup>8</sup>, S. Affo<sup>1</sup>, C. Armengol<sup>2</sup> and P. Sancho-Bru<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>2</sup> Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain. <sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHED), Barcelona, Spain. <sup>4</sup> University Hospital La Paz, Madrid, Spain. <sup>5</sup> University Hospital La Fe, Valencia, Spain. <sup>6</sup> Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. <sup>7</sup> Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain. <sup>8</sup> Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, Spain.

Hepatoblastoma (HB) is the main pediatric liver tumor and its incidence is on the rise. Despite recent improvements in patients' outcome, there are limited treatment options for more aggressive types, and survivors are doomed to suffer serious side effects caused by the high doses of chemotherapy. The low prevalence of HB and the paucity of specimens have strongly compromised the investigation of HB, causing a shortage of effective treatments for this pediatric tumor. We envision that patient-derived HB organoids will represent a great experimental tool to explore the mechanisms involved in HB development. For this purpose, we aim to generate and characterize patient-derived organoids to obtain an effective HB *in vitro* model. Parental tumor (T) and non-tumor (NT) tissues collected from different Spanish hospitals were used to generate a collection of patient-derived organoids. Organoids and primary tissues were characterized through: (i) RT-qPCR to analyze the mutation status; (ii) immunofluorescence analysis to evaluate the expression of HB biomarkers; (iii) transcriptomic studies by performing total and small RNA sequencing. Fourteen stable organoid lines have been successfully generated from T and NT tissues using a specific isolation protocol and have been grown in expansion media enriched in growth factors. T- and NT-organoids present differences in morphology and doubling time, with T organoids growing slower and in darker small structures compared to the NT organoids. Moreover, the T-organoids present the same mutations of the primary tissues. Additionally, T- and NT-organoids show different gene and protein expression of: markers associated with hepatocyte- (HNF4)

and progenitor-phenotype (KRT19, EpCAM); HB-related genes, such as DLK1; cytoplasmic localization of β-catenin. Interestingly, principal component analysis of total RNA and small RNA transcriptome revealed that HB organoids maintain general features of the tumor of origin. Finally, functional analysis has revealed conserved pathways between T- and NT-primary tissues and T- and NT-organoids, among them epigenetic regulation, proliferation and altered metabolism, indicating the maintenance of tumor features by organoids. In conclusion, we have developed a new patient-derived ex vivo 3D system mimicking HB features, including specific gene and protein expression. Specifically, these data suggest that HB-derived organoids are a reliable model to investigate this poorly understood pediatric tumor towards the development of personalized treatments.

## 11. NIVELES DE CITOQUINAS Y DNA CIRCULANTE EN PLASMA COMO MARCADORES DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

E. Vargas-Accarino<sup>1,2</sup>, M. Higuera<sup>1</sup>, M. Bermúdez<sup>1,2,3</sup>, M. Torrens<sup>1</sup>, G. Torres<sup>1</sup>, M. Pons<sup>1,3</sup> y B. Mínguez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca, VHIR, Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>2</sup> Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>3</sup> Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, CIBERehd, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

**Introducción:** La inmunoterapia y, en particular, los llamados inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICPI) han revolucionado el manejo terapéutico del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. En monoterapia han mostrado actividad antitumoral en un subgrupo de pacientes y la combinación del anticuerpo anti-PDL1 (atezolizumab) y el anticuerpo neutralizante de VEGF (bevacizumab) se ha convertido en el tratamiento de elección en primera línea. Uno de los desafíos no resueltos, es identificar y validar biomarcadores predictivos de respuesta a estos tratamientos en pacientes con CHC. El objetivo de este estudio fue estudiar potenciales marcadores serológicos de respuesta al tratamiento con ICPI.

**Métodos:** Se ha analizado una cohorte prospectiva de 21 pacientes tratados con ICPI (nivolumab en monoterapia ( $n = 15$ ), combinación atezolizumab/bevacizumab ( $n = 5$ ) y combinación durvalumab/tremelimumab ( $n = 1$ )). Las muestras de plasma se recogieron al inicio del tratamiento y tres meses después del inicio del mismo. Se analizaron los niveles de 24 citoquinas inflamatorias mediante ELISA así como los niveles de DNA libre circulante (cfDNA), basales y a los 3 meses de tratamiento.

**Resultados:** Un 86% de los pacientes del estudio eran varones, con una media de edad de 72 años. La hepatopatía subyacente en la mayoría de los casos fue la infección por virus de la hepatitis C (VHC) (62%). Los niveles del Gen de activación de linfocitos tipo 3 (LAG-3) medidos a los 3 meses del inicio del tratamiento con ICPIs fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron progresión (PD) como mejor respuesta radiológica [mediana (IQR)] 231,4 pg/ml (2.668,3) que en aquellos que presentaron respuesta completa (CR), parcial (PR) o estabilidad radiológica (SD) (126,7 pg/ml (245,5)) ( $p = 0,031$ ). Los niveles de Interleuquina-21 (IL-21) a los tres meses del inicio del tratamiento fueron significativamente diferentes entre pacientes que presentaron mejor respuesta radiológica en el seguimiento RC/RP (195,5 (155,9) pg/ml), SD (62,7 (29)) o PD (290,6 (689,6) pg/ml) ( $p = 0,05$ ). El análisis de MCP-1 (proteína quimioatractante de monocitos 1) también mostró niveles significativamente diferentes según la respuesta al tratamiento (CR/PR 88,9 pg/ml (62,4), SD 23 pg/ml (11,9) y PD 12,7 pg/ml (9,8)) ( $p = 0,002$ ). La única determinación basal que mostró diferencias fue la de los niveles de DNA circulante (cfDNA) en sangre,

que fue significativamente superior en los pacientes que presentaron PD como mejor respuesta (8 pg/ml (6,1)) frente a los pacientes que tuvieron respuesta radiológica (CR/PR) o SD (3 pg/ml (2,9)) ( $p = 0,024$ ).

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que los niveles de LAG-3, IL-21 y MCP-1 determinados a los 3 meses de iniciado el tratamiento, así como la determinación basal de cfDNA podrían ser marcadores de respuesta al tratamiento con IPCI en pacientes con CHC avanzado.

## 12. ZEB1 EXPRESSION MEDIATES CHEMORESISTANCE IN CHOLANGIOCARCINOMA BY DISRUPTING THE PRO/ANTI-APOPTOTIC BALANCE IN STROMAL MYOFIBROBLASTS

E. González-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, A. Pavy<sup>4</sup>, M. Vallette<sup>4</sup>, J. Amengual<sup>1</sup>, N. Guedj<sup>5</sup>, I. Fabregat<sup>1,2,3</sup>, V. Paradis<sup>5</sup>, L. Aoudjehane<sup>4,6</sup>, L. Fouassier<sup>4</sup> and J. Vaquero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>National Biomedical Research Institute on Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Department of Physiological Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. <sup>4</sup>Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France. <sup>5</sup>Service d'Anatomie Pathologique Hôpital Beaujon, F-92110 Clichy, France; INSERM, UMR 1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation, F-75018, Paris, France. <sup>6</sup>Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), 75013, Paris, France.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) is characterized by a prominent fibrous stroma mainly composed of cancer-associated fibroblasts (CAF) and a poor prognosis due to its late clinical presentation and the lack of effective non-surgical treatments. ZEB1 is a transcription factor expressed by tumour and stromal cells that contributes to the acquisition of metastatic, stem cell properties and chemoresistance. We recently reported a role for ZEB1 in the activation and secretory phenotype of CAF from CCA. Here we aimed to unravel the role of ZEB1 in the chemoresistance mechanisms of stromal CAF.

**Methods:** Immunohistochemical analyses were performed to determine ZEB1 expression in CAF from human CCA. Loss-of-function cellular models were generated by lentiviral infection in hepatic stellate cell (HSC) derived cell lines (hTERT-HSC and LX2-HSC) as models of CAF. Cell viability was determined by crystal violet assay. The expression of ZEB1 and markers of chemoresistance mechanisms were evaluated *in vitro* by RT-QPCR, Western blot and immunofluorescence. *In vivo* experiments were performed using a xenograft CCA model.

**Results:** ZEB1/alpha-smooth muscle actin co-immunostaining showed ZEB1 expression in CAF from human CCA in 100% of the 45 cases evaluated. Analysis of mRNA and protein expression revealed high ZEB1 and alpha-SMA expression in hTERT-HSC, close to that in CAF isolated from CCA, but lower expression in LX2-HSC. ZEB1 downregulation in hTERT-HSC and LX2-HSC rendered the cells more sensitive to gemcitabine and cisplatin, the current chemotherapeutic drugs used in CCA, but not to sorafenib, current standard of care in hepatocellular carcinoma. The increased sensitivity to gemcitabine and cisplatin was not accompanied by changes in the mRNA expression of known uptake or export transporters for these drugs. However, ZEB1-downregulated cells showed downregulation in the expression of anti-apoptotic gene BCL2 and upregulation of pro-apoptotic genes PMAIP1, BCL2L11 and BID. Thus, exposition to gemcitabine and cisplatin was more efficient inducing apoptosis in ZEB1-downregulated cells, as ascertained by a higher increase in the expression of gammaH2AX and p21, a higher phosphorylation of

CHK1 and p53, and a more intense staining of cleaved PARP, compared to the control cells. *In vivo*, tumours developed from human CCA cells treated with gemcitabine showed an increase in the expression of pro-apoptotic genes in the murine stromal compartment. Furthermore, ZEB1 expression correlated inversely with that of the pro-apoptotic gene BAX in CCA samples from the TCGA cohort.

**Conclusions:** ZEB1 expression mediates chemoresistance in CAF from CCA by disrupting the pro/anti-apoptotic balance.

## 13. HIGH SALT DIET ENHANCES THE PRESENCE OF TH17 CELLS IN THE LIVER AND AFFECTS THE DEVELOPMENT OF CHEMICALLY- INDUCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN MICE

A. Tzoumpar<sup>1,2,3</sup>, J. Picó<sup>1,2,3</sup>, B. Lozano-Ruiz<sup>1,2</sup>, D. Moreno<sup>1</sup>, S. Paredes<sup>1</sup>, Y. Huang<sup>1,2,3</sup>, G. Peiró<sup>1</sup>, E. Caparrós<sup>1,2</sup>, I. Gómez-Hurtado<sup>1,2</sup>, R. Francés<sup>1,2</sup>, S. Pascual<sup>1,4</sup>, P. Zapater<sup>1,2,3,5</sup> y J.M. González-Navajas<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Hospital General Universitario de Alicante, Spain.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Hospital General Universitario de Alicante, Spain. <sup>3</sup>Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDIIBE), Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), Spain. <sup>4</sup>Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, Spain.

<sup>5</sup>Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica, Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), Spain.

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is highly associated with chronic liver inflammation. CD4+ Th17 cells are potent pro-inflammatory cells that are enriched in HCC and correlate with poor prognosis. Plasma IL17 levels can predict imminent HCC occurrence in cirrhotic patients, and IL-17 has been associated with the progression from NASH to HCC in mice. Of note, recent reports show that high salt conditions promote pathogenic Th17 differentiation *in vitro* and *in vivo*. However, very little is known about the impact of dietary salt in HCC.

**Objectives:** Investigate whether high salt diet accelerates the development or increases the severity of HCC in mice.

**Methods:** Two different mouse protocols, based on the diethylnitrosamine (DEN) model, were used; (I) acute carcinogenic liver injury with one dose of DEN, euthanizing the mice 48h later to study the tumor initiation phase. (II) 1xDEN+12 weekly low doses of CCl4, euthanizing the mice at week 36 to allow HCC development. In both protocols, mice (n = 7-10/group) were fed either normal diet (ND) or high salt diet (HSD) (4% NaCl in the food + 1% NaCl in water) starting 2 weeks before DEN injection and continuing throughout the whole experiment. Mice fed with ND or HSD plus vehicle solution were used as controls. Liver damage, inflammation, hepatic Th subsets, number and size of liver tumors (in protocol II) were evaluated among other variables.

**Results:** No difference in food intake or body weight was found between mice receiving ND or HSD. However, feeding mice with HSD worsened DEN-induced acute liver damage (protocol I), as evidenced by serum ALT level and histological analysis. Moreover, hepatic CD4+ cells isolated from these mice displayed a robust upregulation in the mRNA expression of ROR $\gamma$  (p = 0.0006), a key Th17 factor, and in the production of IL17 upon *in vitro* stimulation. By contrast, the mRNA expression of Tbet (Th1), Gata3 (Th2) and Foxp3 (Treg), or the production of IFNg were reduced. Consistently, we found a significant increase in IL-17+ cells in the liver of DEN+HSD mice (p = 0.0007) by IHC analysis. In protocol II, all mice receiving DEN+CCl4 (36 weeks) developed liver tumors regardless of the diet. However, mice fed with HSD displayed a higher number and size (p = 0.09) of liver tumors compared with mice receiving

ND, although the differences did not reach the commonly used P value threshold ( $p < 0.05$ ) likely due to reduced N. Noteworthy, increased numbers of Th17 cells, but not Th1 cells, were also found in the tumor-containing livers of mice fed HSD. Last, blood analysis revealed higher total protein and globulin levels ( $p = 0.0003$ ) and reduced albumin/globulin ratio ( $p = 0.0006$ ) in these mice, which is usually linked to poor survival in patients with HCC.

**Conclusions:** Although preliminary, these results suggest that high salt intake may affect HCC development through Th17-dependent responses. Additional studies are ongoing at our laboratory to further study the salt-Th17-HCC axis.

#### 14. EFICACIA ANTITUMORAL DEL LENVATINIB EN EL HEPATOCARCINOMA HUMANO: PAPEL DE LA DEGRADACIÓN DE NRP1 MEDIADA POR AUTOFAGIA

P. Fernández-Palanca<sup>1,2</sup>, T. Payo-Serafín<sup>1,2</sup>, F. Fondevila<sup>1,2</sup>, C. Méndez-Blanco<sup>1,2</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, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España.

**Introducción:** El hepatocarcinoma (HCC) es el principal tumor hepático y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. A pesar de la eficacia demostrada por los tratamientos actuales, como los fármacos inhibidores tirosina quinasa, la pérdida de eficacia y la consecuente aparición de quimiorresistencia es un problema cada vez más importante. El papel en cáncer de la neuropilina 1 (NRP1), glicoproteína transmembrana que actúa como receptor celular, ha ido adquiriendo especial interés en este campo.

**Objetivos:** Determinar el papel de NRP1 y su implicación en los mecanismos subyacentes a la eficacia antitumoral del lenvatinib en un modelo *in vitro* de HCC humano.

**Métodos:** Se emplearon dos líneas de HCC humano, Huh-7 y He-3B, el inhibidor tirosina quinasa lenvatinib y el inhibidor específico de autofagia baflomicina A1. La viabilidad celular se analizó mediante ensayo de viabilidad MTT, ensayo de formación de colonias y determinando el índice de proliferación Ki67. La expresión proteica de NRP1 se analizó por Western blot e inmunocitoquímica y su silenciamiento genético se realizó mediante transfección de siRNA. La capacidad de migración celular se evaluó realizando el ensayo de wound-healing y para el análisis estadístico se empleó el software GraphPad Prism 6, considerando significativo cuando  $p < 0.05$ .

**Resultados:** El tratamiento con lenvatinib mostró una elevada eficacia antitumoral, así como una menor expresión proteica de NRP1 en ambas líneas celulares de HCC. Con el fin de identificar el mecanismo responsable de este descenso en la expresión de NRP1, se empleó el inhibidor de la autofagia baflomicina A1. El bloqueo selectivo de la autofagia consiguió inhibir el efecto del lenvatinib sobre la expresión de NRP1, identificando la autofagia como mecanismo de degradación de NRP1 inducido por el lenvatinib. El silenciamiento genético de NRP1 mostró un descenso significativo en la viabilidad celular, que se vio incrementado en combinación con lenvatinib. A pesar de que el bloqueo de la autofagia al tratar con baflomicina A1 redujo la eficacia del lenvatinib, el silenciamiento de NRP1 logró inhibir este efecto, reduciendo la viabilidad celular incluso en combinación con baflomicina A1. Asimismo, la capacidad migratoria de las células se vio disminuida significativamente tras la administración de lenvatinib, mientras que el bloqueo de la autofagia aumentó de nuevo la migración celular tras la administración de lenvatinib, inhibiendo su eficacia. Sin embargo, el silenciamiento de NRP1 consiguió revertir los efectos derivados del bloqueo de la autofagia, disminuyendo la migración celular y aumentando dicha inhibición al combinarse con lenvatinib incluso en presencia de baflomicina A1.

**Conclusiones:** La degradación mediada por autofagia de NRP1 parece constituir un mecanismo clave en la eficacia antitumoral del lenvatinib en HCC, destacando el potencial interés de NRP1 como diana en la prevención de la pérdida de eficacia terapéutica en el HCC avanzado.

#### 15. MAP17 MODULA LA TRANSICIÓN MESÉNQUIMA-AMEBOIDE EN CÁNCER DE HÍGADO

C. Gil-Pitarch<sup>1</sup>, N. Goikoetxea-Uzandizaga<sup>2</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>2</sup>, I. González-Recio<sup>2</sup>, S. Lachiongo-Ortega<sup>2</sup>, M. Mercado-Gómez<sup>2</sup>, C. Fernández<sup>2</sup>, R. Rodríguez-Agüero<sup>2</sup>, Á. Eguileor<sup>2</sup>, P. Petrov<sup>2</sup>, M. Bravo<sup>2</sup>, L.A. Martínez<sup>2</sup>, T.C. Delgado<sup>2</sup>, J. Simón<sup>2</sup>, A. Carnero<sup>3,4</sup>, J.M. García-Heredia<sup>4</sup>, M. Ávila Zaragozá<sup>5,6,7</sup>, I. Fabregat<sup>8,9</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>2,10</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio; CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. <sup>2</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio, España. <sup>3</sup>Grupo del CIBER de Cáncer (CIBERONC), Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas. <sup>4</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España. <sup>5</sup>Hepatology Program CIMA, University of Navarra, Pamplona, España. <sup>6</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, España. <sup>7</sup>IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España. <sup>8</sup>Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet, España.

<sup>9</sup>Department of Physiological Sciences II, University of Barcelona, España. <sup>10</sup>CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España.

La transición epitelio-mesénquima (TEM) desempeña un papel importante durante el desarrollo embrionario, pero también es un mecanismo que permite a los tumores invadir y colonizar tejidos adyacentes y distantes durante la metástasis. Durante la TEM, se pierden interacciones intercelulares y se adquiere un fenotipo mesenquimal que estimula su capacidad migratoria y su resistencia a la apoptosis. En ausencia de adhesiones focales, las células mesenquimales pueden cambiar espontáneamente a un fenotipo de migración ameboide rápida, transición mesenquimal-ameboide (TMA). La modulación de la TEM y/o de la TMA ofrece un enfoque atractivo para la prevención de la metástasis. MAP17 es una proteína de membrana no glicosilada de 17 kDa que se expresa durante la embriogénesis y se metila en la mayoría de órganos en la edad adulta. La presencia de MAP17 se correlaciona con un ambiente inflamatorio, hipoxia y un aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO) que promueven la invasión y el crecimiento tumoral protegiendo de procesos apoptóticos y senescencia. MAP17 se ha identificado en varios tipos de cáncer, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC). Empleando la base de datos cBioPortal en 751 pacientes de CHC establecimos una correlación positiva de los niveles de MAP17 con marcadores mesenquimales. *In vitro* MAP17, se asocia con células tumorales hepáticas con fenotipo mesenquimal. El tratamiento de células epiteliales de CHC con TGF beta produce el aumento de MAP17 asociado al fenotipo mesenquimal. La modulación de MAP17 en células epiteliales y mesenquimales produce la reprogramación de los genes de transición que definen cada fenotipo. MAP17 en el contexto de CHC se posiciona, por tanto, como un inductor del fenotipo mesenquimal. Acorde con estos datos MAP17 aparece estadísticamente asociado con la presencia de genes de la familia RAC/ROH, marcadores de movimiento mesenquimal ameboide en los pacientes CHC analizados en cBioPortal. La sobreexpresión de MAP17 en experimentos 3D de células epiteliales produce la generación de estructuras proinvasivas, invadopodia roseta, con alta capacidad metastásica. La sobreexpresión de MAP17 produce una reprogramación en el metabolismo energético de las células de hepatoma con fenotipo epitelial, con aumento en la di-

nármica mitocondrial, en la acidosis láctica mediada por el efecto Warburg, generación de especies reactivas de oxígenos, actividad de retículo endoplasmático y un incremento en la tasa de proliferación celular y de la migración correlacionado con la diferenciación mesénquima-ameboide. El silenciamiento de MAP17, por el contrario, genera muerte celular y regresión tumoral. MAP17 aparece también como modulador de la TAM. Actualmente, se está evaluando el impacto de la regulación de MAP17 en la metástasis en modelos *in vivo* de CHC.

## 16. CHARACTERIZATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF)-BETA SIGNALLING IN SORAFENIB-RESISTANT HEPATOCARCINOMA CELL LINES

E. González-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, J. Vaquero<sup>1,2</sup>, W. Mikulits<sup>4</sup>, A. Morales<sup>1,5,6</sup>, E. Bertran<sup>1,2</sup>, L. Boix<sup>1,6</sup>, J. Bruix<sup>1,6</sup>, B. Sangro<sup>1,7,8</sup>, M.A. Ávila<sup>1,8,9</sup>, M. Reig<sup>1,6</sup>, M.G. Fernández-Barrena<sup>1,8,9</sup> and I. Fabregat<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>CIBEREHD, National Biomedical Research Institute on Liver and Gastrointestinal Diseases, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>2</sup>TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Department of Physiological Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Comprehensive Cancer Center, Department of Medicine I, Institute of Cancer Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

<sup>5</sup>Department of Cell Death and Proliferation, IIBB-CSIC, IDIBAPS, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), University of Barcelona, Spain. <sup>7</sup>Hepatology Unit, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. <sup>8</sup>IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain. <sup>9</sup>Hepatology Program CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** Transforming Growth Factor (TGF)-beta plays a dual role on hepatocellular carcinoma (HCC) malignant cells, behaving as a suppressor factor at early stages, but contributing to later tumour progression once cells escape from its cytostatic effects. Moreover, TGF-beta can modulate the response of the cells forming the tumour microenvironment, which may also contribute to HCC progression and drive immune evasion of cancer cells. Thus, targeting the TGF-beta pathway may constitute an effective strategy for HCC treatment, either alone or in combination. However, it could not benefit if HCC cells maintain the suppressor response to TGF-beta. Sorafenib has been used as first-line treatment in advanced HCC for the last decade, but most patients develop resistance mechanisms that compromise the response to treatment. We previously described that sorafenib sensitizes HCC cells to the apoptotic activity of TGF-beta. Therefore, we hypothesize that TGF-beta signalling maybe altered in patients who have developed resistance to sorafenib. Thus, the aim of this study is to evaluate the status of TGF-beta signalling and the effect of its inhibition on sorafenib-resistant HCC cells.

**Methods:** Five HCC cell lines (Hep3B, HuH-7, PLC/PRF/5, SNU449 and HLF) with acquired resistance to sorafenib were used. Characterization of the status of the TGF-beta signalling pathway and the response to TGF-beta suppressor effects, as well as the evaluation of the impact of the TGF-beta inhibitor Galunisertib on these cells were conducted by Crystal violet cell viability assay, RT-qPCR, Western Blot and Immunofluorescence.

**Results:** Hep3B and HuH-7 cells, sensitive to TGF-beta suppressive effects, changed their response to this growth factor after development of resistance. The suppressive TGF-beta signalling was found totally or partially cancelled in sorafenib-resistant cells as ascertained by the levels of SMAD2 and SMAD3 phosphorylation. This response correlated with a dramatic reduction of the expression of TGF-Beta Receptor II and I in Hep3B and HuH-7 cells, res-

pectively. Altogether these alterations blunted the antiproliferative and proapoptotic effects of TGF-beta in Hep3B and HuH-7 resistant cells. In contrast, HCC cells with lower sensitivity to TGF-beta, such as PLC/PRF/5, SNU449 and HLF, showed a preserved responsive TGF-beta axis after acquiring resistance to sorafenib. Treatment with TGF-beta inhibitor Galunisertib did not conduct to a relevant increase of cell proliferation in any of the sorafenib-resistant cells evaluated.

**Conclusions:** Our data indicate that, irrespective of the TGF-beta status in HCC parental cells, the use of a TGF-beta inhibitor would not promote cell proliferation in sorafenib-resistant cells. Therefore, patients who have developed resistance to sorafenib could benefit from this therapy, without having unwanted effects on tumour growth.

## 17. TRÁFICO DE MIRNAS Y SU IMPACTO FUNCIONAL EN CÉLULAS TUMORALES HEPÁTICAS TRATADAS CON SORAFENIB

P. de la Cruz-Ojeda<sup>1,2,3</sup>, E. Navarro-Villarán<sup>1,2,3</sup>, R. Flores-Campos<sup>1</sup>, M. Moreno<sup>4</sup>, I.M. Fernández-Luque<sup>4</sup>, M.F. Domínguez- Borrero<sup>5</sup>, C. Meana<sup>5</sup>, J.M. Praena-Fernández<sup>6</sup>, F.J. Padillo<sup>1,3,4</sup>, J.M. Falcón-Pérez<sup>3,7</sup>, Á. Giráldez<sup>3</sup>, B. Brüne<sup>8,9,10,11</sup>, T. Schmid<sup>8</sup>, M.T. Ferrer<sup>1,5</sup> y J. Muntané Relat<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España.

<sup>2</sup>Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Universidad de Sevilla, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>4</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. <sup>6</sup>Departamento Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Granada, España.

<sup>7</sup>Exosomes Lab, CIC bioGUNE, Derio, España. <sup>8</sup>Instituto de Bioquímica I, Facultad de Medicina, Universidad Goethe Frankfurt, Alemania. <sup>9</sup>Consorcio Alemán del Cáncer, (DKTK), Partner Site Frankfurt, Alemania. <sup>10</sup>Instituto del Cáncer de Frankfurt, Universidad Goethe Frankfurt, Alemania. <sup>11</sup>Instituto Fraunhofer de Medicina Traslacional y Farmacología (ITMP), Frankfurt, Alemania.

**Introducción y objetivos:** El tratamiento con los agentes inmunoestimuladores-antiangiogénicos ha supuesto un avance en el tratamiento del hepatocarcinoma (HCC) avanzado. Sin embargo, sorafenib continúa siendo una opción terapéutica importante para el manejo terapéutico de los pacientes con HCC avanzado. El objetivo de este estudio consistió en la identificación de una firma de miRNAs relacionada con la respuesta a sorafenib en células tumorales hepáticas.

**Métodos:** Los miRNAs diferencialmente expresados se determinaron mediante TaqMan® OpenArray® y se valoró su impacto funcional en la proliferación celular, apoptosis, migración e invasividad celular, y en la expresión de mRNA en células HepG2 tratadas con sorafenib. Los miRNAs relevantes se identificaron en vesículas extracelulares (VEs) secretadas por las células tumorales, y en los tumores en un modelo xenógrafo de ratón tratados con sorafenib.

**Resultados:** El sorafenib alteró la expresión de 11 miRNAs en células HepG2 (miR-122-5p, miR-200c-3p, miR-505-5p, miR-551a, miR-27a-3p, miR-148b-3p, miR-193b-3p, miR-194-5p, miR-222-5p, miR-375, y miR-512-3p). El estudio funcional determinó que miR-200c-3p y miR-27a-3p mostraron un papel antitumoral, mientras que miR-122-5p, miR-148b-3p, miR-194-5p, miR-222-5p y miR-512-3p indujeron un fenotipo pro-tumoral en células tratadas con Sorafenib. A pesar de que el tratamiento con sorafenib redujo la secreción de VEs, se produjo una acumulación de miR-122-5p, miR-200c-3p, miR-27a-3p, miR-148b-3p, miR-194-5p y miR-375 en

la fracción de VEs correspondientes a exosomas. El sorafenib incrementó la expresión de miR-200c-3p, miR-505-5p, miR-27a-3p y miR-193b-3p, mientras que bajó la expresión de miR-194-5p en los tumores en el modelo xenógrafo. El estudio transcriptómico determinó que la actividad antitumoral de miR-200c-3p se relacionó con alteración de la expresión de proteínas de respuesta al daño celular y oncogénesis como Nrf2, PIM3 y metalotioneínas. Los efectos pro-tumorales de miR-222-5p y de miR-512-3p se asociaron con la regulación del ciclo celular y la diferenciación celular, y con disminución de la respuesta oxidativa, el procesamiento de antígenos y la autofagia, respectivamente.

**Conclusiones:** La administración de sorafenib regula una serie de miRNAs con actividad antitumoral y prooncogénica en células tumorales hepáticas. La identificación de su alteración en los pacientes con HCC puede arrojar luz sobre la eficacia del tratamiento.

## 18. NUEVA ESTRATEGIA ANTITUMORAL DEL REGORAFENIB CONTRA EL HEPATOCARCINOMA RESISTENTE A SORAFENIB: INHIBICIÓN DE FOXO3 Y SUPRESIÓN DE LA AUTOFAGIA

F. Fondevila<sup>1,2</sup>, P. Fernández-Palanca<sup>1,2</sup>, T. Payo-Serafín<sup>1,2</sup>, C. Méndez-Blanco<sup>1,2</sup>, J. van Pelt<sup>3</sup>, C. Verslype<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, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España. <sup>3</sup>Laboratory of Clinical Digestive Oncology, Department of Oncology, Leuven Cancer Institute (LKI), KU Leuven and University Hospitals Leuven, Lovaina, Bélgica.

**Introducción:** La administración de regorafenib representa una de las principales terapias de segunda línea frente al hepatocarcinoma (HCC) refractario a sorafenib. El factor de transcripción forkhead box O3 (FOXO3) y la autofagia asociada a éste se han vinculado con el desarrollo de resistencia a sorafenib, un mecanismo citoprotector que el regorafenib podría inhibir.

**Objetivos:** Determinar la potencial acción inhibitoria ejercida por el regorafenib sobre FOXO3 y la autofagia prosupervivencia como novedoso mecanismo antitumoral frente al HCC resistente a sorafenib.

**Métodos:** Para realizar este estudio se utilizaron los modelos *in vitro* de HCC humano resistentes a sorafenib HepG2S1 y HepG2S3, líneas independientemente establecidas a partir de la parental HepG2. Para evaluar la eficacia del regorafenib se usaron tinción con cristal violeta, ensayos MTT, e inmunofluorescencia y microscopía confocal frente a Ki67; técnica que también se empleó para analizar la translocación nuclear de FOXO3, y la colocalización autofagosoma-lisosoma (LC3-LAMP2). La autofagia también fue evaluada por tinción con naranja de acridina y WB, siendo además bloqueada en sus fases finales con el inhibidor bafilomicina A1. El análisis estadístico se efectuó con GraphPad Prism, considerando diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** El tratamiento de las líneas resistentes a sorafenib con concentraciones crecientes de regorafenib inhibió de forma dependiente de la dosis y del tiempo el crecimiento celular. De igual modo, la viabilidad celular se vio negativamente y gradualmente afectada con dosis crecientes del fármaco. En concreto, se necesitó  $\sim 20 \mu\text{M}$  de regorafenib para provocar una reducción del 50% de la viabilidad celular ( $-\text{IC}50$ ), efecto que también fue apreciado en el índice proliferativo determinado por Ki67. Por otro lado, el regorafenib redujo significativamente la sobreexpresión y la elevada translocación al núcleo de FOXO3. Asimismo, el regorafenib abolió drásticamente la expresión de varias dianas de FOXO3 y otros marcadores autofágicos; observándose también una reducción en la cantidad de autofagolisomas y de la colocalización LC3-LAMP2. La supresión general de la autofagia está caracterizada

por altos y bajos niveles de p62 y LC3-II, respectivamente. Sin embargo, el regorafenib incrementó los niveles de ambos marcadores. Tras comparar los resultados obtenidos con la baflomicina A1, observamos que el regorafenib no solo es capaz de suprimir la autofagia mediada por FOXO3, sino también de inhibir la autofagia tardía caracterizada por la fusión autofagosoma-lisosoma, lo que explica la elevada expresión simultánea de p62 y LC3-II.

**Conclusiones:** El regorafenib, fármaco de segunda línea efectivo frente al HCC resistente a sorafenib, ejerce parte de su acción gracias a la inhibición de FOXO3 y la autofagia citoprotectora, lo que reafirma el potencial interés de esta nueva diana terapéutica y pone de manifiesto el amplio espectro antitumoral del regorafenib.

## 19. LA SUPLEMENTACIÓN CON ACEXAMATO DE ZINC ATENÚA LAS PROPIEDADES DE LAS CÉLLULAS TUMORALES EN UN MODELO *IN VITRO* DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

M. Higuera Urbano<sup>1</sup>, E. Vargas-Accarino<sup>1,2</sup>, S. Galán-Vinagre<sup>1</sup> y B. Mínguez<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en cáncer de hígado, Enfermedades hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

**Introducción:** El carcinoma hepatocelular (CHC) es la primera causa de muerte en pacientes con cirrosis. El zinc (Zn) es un elemento esencial implicado en diversos procesos celulares y su deficiencia se ha observado en pacientes con cirrosis hepática y con CHC. El aceexamato de zinc (ZnAc) es un fármaco aprobado y comercializado para el tratamiento de la úlcera péptica cuya actividad se basa en su contenido en Zn. Nuestro objetivo ha sido evaluar el efecto de la suplementación de Zn en un modelo *in vitro* de CHC.

**Métodos:** Se trataron tres líneas celulares (HepG2, Hep3B y SNU423) con diferentes concentraciones de ZnAc como suplemento de Zn. Se evaluó la viabilidad celular mediante el ensayo MTT después de 24, 48 y 72h de tratamiento, así como la formación de colonias antes y después de la exposición al ZnAc. La capacidad de migración e invasividad se evaluaron mediante insertos con membrana de 8 $\mu\text{m}$  después de 48 horas de tratamiento con ZnAc y mediante el *wound healing assay* (WHA) monitorizando la capacidad de migrar durante 72h. Se analizaron el ciclo celular y la apoptosis después del tratamiento con ZnAc mediante citometría de flujo.

**Resultados:** La viabilidad celular mostró una respuesta dosis-dependiente después de 24, 48 y 72h de tratamiento con ZnAc. La mediana de  $\text{IC}50$  para las líneas de CHC tratadas con ZnAc fue de 109,3  $\mu\text{M}$ , 203,5  $\mu\text{M}$  y 50,1  $\mu\text{M}$  a las 24, 48 y 72h respectivamente. El tratamiento con ZnAc afectó a la capacidad de formación de colonias, mostrando una disminución significativa de 22,2, 20,2 y 24,7% a las 24, 48 y 72h respectivamente en el número de colonias formadas en las líneas celulares de CHC tratadas con ZnAC a 50  $\mu\text{M}$  y una disminución del 46,7, 53,4 y 32,2 a las 24, 48 y 72h respectivamente del número de colonias formadas por las líneas celulares de CHC tratadas con ZnAc a 100  $\mu\text{M}$ . La capacidad de migración a través de insertos, disminuyó entre un 50 y un 75% en las células tratadas con ZnAc de 100  $\mu\text{M}$ . El WHA mostró un descenso significativo de la migración en las tres líneas celulares de CHC tratadas con ZnAc a 100  $\mu\text{M}$  (con un incremento medio del área de la grieta del 60% a las 72h). De forma similar el tratamiento con 100 $\mu\text{M}$  de ZnAc disminuyó una media del 58% la capacidad invasora de las células de CHC. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas

en el ciclo celular y la apoptosis en las líneas celulares de CHC después del tratamiento con ZnAc.

**Conclusiones:** Las líneas celulares de CHC son sensibles a la suplementación con ZnAc de manera dosis-dependiente. La suplementación con ZnAc disminuye la viabilidad y la formación de colonias y reduce la capacidad de migrar e invadir de las líneas celulares de CHC. Sin embargo, el mecanismo de acción específico del ZnAc es todavía desconocido, ya que no se han observado diferencias significativas en el ciclo celular y apoptosis después de la exposición al ZnAc. Actualmente se están realizando más estudios *in vitro* para elucidar los posibles mecanismos de acción del ZnAc.

## 20. ADIPOQUINAS Y HEPATOQUINAS COMO POSIBLES BIOMARCADORES DE HEPATOCARCINOMA

J.M. Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, N. Hermán-Sánchez<sup>2,3,4,5</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>2,3,4,5</sup>, V. Amado Torres<sup>1,2</sup>, M. Sánchez Frías<sup>2,6</sup>, R. Ciria Bru<sup>2,7</sup>, J. Briceño Delgado<sup>2,7</sup>, M. de la Mata<sup>2,8</sup>, J.M. Pérez-Gómez<sup>2,3,4,5</sup>, R.M. Luque<sup>2,3,4,5</sup>, M.D. Gahete<sup>2,3,4,5</sup> y M. Rodríguez Perálvarez<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, España. <sup>3</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, España. <sup>5</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn). <sup>6</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>7</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliaria, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>8</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

**Objetivos:** Analizar una batería de hepatoquinas y adipooquinas como posibles biomarcadores de hepatocarcinoma (CHC).

**Métodos:** Estudio transversal en el que se comparó la expresión de hepatoquinas y adipooquinas cuantificadas mediante un array de PCR cuantitativa en tejido tumoral de pacientes con CHC en comparación con el tejido peritumoral adyacente. Las muestras fueron obtenidas de una cohorte bien caracterizada de pacientes sometidos a resección o trasplante hepático. Se utilizó regresión logística uni- y multivariante para construir un panel de biomarcadores, cuya capacidad discriminativa se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AUC).

**Resultados:** Se incluyeron 87 pacientes. El 84% eran hombres, edad media 60 años (DE 9,33). La etiología más frecuente fue virus de la hepatitis C (46%) seguida de alcohol (36%). El 26,4% había recibido tratamiento locorregional previo. Un 10,3% fueron tumo-

res mal diferenciados. De las 57 hepatoquinas y adipooquinas analizadas, se seleccionaron 25 de ellas cuyo nivel de significación en el análisis univariante fue de  $p < 0,2$ , (tabla) para construir el modelo multivariante inicial. El modelo multivariante final incluyó 7 moléculas implicadas en diversos procesos celulares (acción antioxidante, proinflamatoria, carcinogénica, supresora de tumores, etc.; algunas con papel patogénico ya demostrado en CHC): adropina (OR 0,963,  $p = 0,022$ ), alfa-1- microglobulina (OR 0,932,  $p = 0,009$ ), dipeptidil-peptidasa 4 (OR 1,038,  $p = 0,032$ ), hepasocina (OR 1,002,  $p = 0,099$ ), omentina (OR 0,989,  $p = 0,101$ ), globulina ligadora de hormonas sexuales (OR 1,91,  $p = 0,033$ ) y angiopoyetina 1 (OR 0,942,  $p = 0,059$ ). El modelo obtuvo un AUC de 0,77 para discriminar entre tejido tumoral y peritumoral, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 64%.

**Conclusiones:** Las adipooquinas y hepatoquinas se expresan de forma diferente en tejido hepático cirrótico y tumoral, pudiendo tener un potencial papel como biomarcadores.

Financiación: ISCIII, JdA, FSEEN y CIBERobn.

## Cáncer de hígado “Clínica”

### 21. CHOLANGIOPRIMARY LANDSCAPE IN EUROPE: DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC INSIGHTS FROM THE ENSCCA REGISTRY

L. Izquierdo-Sánchez<sup>1,2</sup>, A. Lamarca<sup>3</sup>, A. La Casta<sup>1</sup>, S. Buettner<sup>4</sup>, K. Utpatel<sup>5</sup>, Heinz-J. Klümpen<sup>6</sup>, J. Adeva<sup>7</sup>, A. Vogel<sup>8</sup>, A. Lleo<sup>9</sup>, L. Fabris<sup>10,11</sup>, M. Ponz-Sarvise<sup>12</sup>, R. Brustia<sup>13</sup>, V. Cardinale<sup>14</sup>, C. Braconi<sup>15,16</sup>, G. Vidili<sup>17</sup>, N. B Jamieson<sup>15,18</sup>, R.I.R Macias<sup>2,19</sup>, J. Philipp Jonas<sup>20,21</sup>, M. Marzioni<sup>22</sup>, W. Holówko<sup>23</sup>, T. Folseraas<sup>24,25,26,27</sup>, J. Kupcinskis<sup>28</sup>, Z. Sparchez<sup>29</sup>, M. Krawczyk<sup>30,31</sup>, Ł. Krupa<sup>32</sup>, V. Scripcariu<sup>33</sup>, G. Luca Grazi<sup>34</sup>, A. Landa-Magdalena<sup>1</sup>, J.N.M. Ijzermans<sup>4</sup>, K. Evert<sup>5</sup>, J.I. Erdmann<sup>35</sup>, F. López-López<sup>7</sup>, A. Saborowski<sup>18</sup>, A. Scheiter<sup>5</sup>, Á. Santos-Laso<sup>1</sup>, G. Carpinò<sup>36</sup>, J.B. Andersen<sup>37</sup>, J.J.G. Marín<sup>2,19</sup>, D. Alvaro<sup>38</sup>, L. Bujanda<sup>1,2</sup>, A. Forner<sup>2,39</sup>, J.W. Valle<sup>3</sup>, B. Groot Koerkamp<sup>4</sup> and J.M. Banales<sup>1,2,40,41</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 Sebastian, Spain. <sup>2</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases, CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III” (ISCIII), Madrid, Spain. <sup>3</sup>Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust/Institute of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, UK. <sup>4</sup>Department of Surgery, Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands. <sup>5</sup>Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Germany. <sup>6</sup>Department of Medical Oncology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, the Netherlands. <sup>7</sup>Department of Medical Oncology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. <sup>8</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

<sup>9</sup>Division of Internal Medicine and Hepatology, Humanitas Clinical Research Center IRCSS, Humanitas University, Rozzano, Milan, Italy. <sup>10</sup>Department of Molecular Medicine (DMM), University of Padua School of Medicine, Padua, Italy. <sup>11</sup>Digestive Disease Section, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA. <sup>12</sup>Clinica Universidad de Navarra and Program in Solid Tumors (CIMA), Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, Spain.

<sup>13</sup>Department of Hepatobiliary and Liver Transplantation Surgery, AP-HP, Hôpital Pitie Salpêtrière, CRS, Sorbonne Université, Paris, France. <sup>14</sup>Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Polo Pontino “Sapienza” University of Rome, Latina, Italy. <sup>15</sup>Institute of Cancer Sciences, University of

H&A	Diferencia adyacente-tumoral (%)	p (uni)	OR multivariante (IC95%)	p (multi)
Adropina (hepatoquina)	Delta -42,55%	<b>&lt;0,001</b>	0,963 (0,932-0,995)	<b>0,022</b>
Alfa-1-microglobulina (hepatoquina)	Delta -11,6%	<b>0,0708</b>	0,932 (0,884-0,983)	<b>0,009</b>
Angiopoyetina 1 (adipoquina)	Delta -16,3%	0,1569	0,942 (0,885-1,002)	0,059
Dipeptidil-peptidasa 4 (hepatoquina)	Delta +20%	0,1565	1,038 (1,003-1,074)	<b>0,032</b>
Hepasocina (hepatoquina)	Delta +17,8%	<b>0,0418</b>	1,002 (1-1,005)	0,099
Omentina (adipoquina)	Delta -47,4%	0,1895	0,989 (0,976-1,002)	0,101
Globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) (hepatoquina)	Delta 28,8%	<b>0,0278</b>	1,91 (1,054-3,46)	<b>0,033</b>

Glasgow, UK. <sup>16</sup>The Royal Marsden NHS Trust, London & Surrey, UK. <sup>17</sup>Department of Medical, Surgical and Experimental Sciences, Clinica Medica Unit, University of Sassari, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, Sassari, Italy. <sup>18</sup>West of Scotland Pancreatic Unit, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK. <sup>19</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, University of Salamanca, Biomedical Research Institute (IBSAL), Salamanca, Spain. <sup>20</sup>University Hospital Zurich, Department of Visceral- and Transplant Surgery, Zurich, Switzerland. <sup>21</sup>Clinic Favoriten, Department for Surgery, Wien, Austria. <sup>22</sup>Università Politecnica delle Marche, Department of Gastroenterology, Ancona, Italy. <sup>23</sup>Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Poland. <sup>24</sup>Norwegian PSC Research Center, Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Norway. <sup>25</sup>Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway. <sup>26</sup>Research Institute of Internal Medicine, Division of Surgery, Inflammatory Diseases and Transplantation, Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Norway. <sup>27</sup>Section of Gastroenterology, Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway. <sup>28</sup>Department of Gastroenterology and Institute for Digestive Research, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania. <sup>29</sup>3rd Medical Department, Institute for Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Romania. <sup>30</sup>Department of Medicine II Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Germany. <sup>31</sup>Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Center for Preclinical Research, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. <sup>32</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology with General Medicine Unit, Teaching Hospital No. 1, Rzeszów, Poland. <sup>33</sup>Department of Morpho-Functional Sciences I, Department of Surgery II, Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania. <sup>34</sup>Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy. <sup>35</sup>Department of Surgery, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. <sup>36</sup>Department of Movement, Human and Health Sciences, University of Rome "Foro Italico", Rome, Italy. <sup>37</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>38</sup>Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy. <sup>39</sup>Liver Unit, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) group, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain. <sup>40</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona. <sup>41</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) is a rare and heterogeneous biliary cancer, with increasing incidence and related mortality. This study investigates the clinical course of CCA and subtypes (intrahepatic (iCCA), perihilar (pCCA), and distal (dCCA)) in a pan-European cohort.

**Methods:** The ENSCCA Registry is a multicenter observational study. Patients with histologically-proven CCA diagnosis between 2010-2019 were included. Demographic, histomorphological, biochemical, and clinical studies were performed.

**Results:** Overall, 2,234 patients were enrolled (male:female = 1,29). iCCA (n = 1,243) was associated with overweight/obesity (58.5%) and chronic liver diseases involving cirrhosis (12.6%) and/or viral hepatitis (10.4%); pCCA (n = 592) with primary sclerosing cholangitis (8.8%); and dCCA (n = 399) with choledocholithiasis (10.3%). At diagnosis, 42.2% of patients had local disease, 29.4% locally-advanced disease (LAD), and 28.4% metastatic disease (MD). Serum CEA and CA19-9 showed low diagnostic sensitivity (69.1% and 40.9% below cutoff, respectively), but their concomitant elevation was

associated with increased risk of presenting with LAD [OR = 2.16; 95%CI: 1.43-3.27] or MD [OR = 5.88; 95%CI: 3.69-9.25]. Patients undergoing resection (50.3%) showed the best outcome, particularly with negative-resection margin (R0) [median overall survival (mOS) = 45.1 months]; however, margin involvement (R1) [HR = 1.92; 95%CI: 1.53-2.41; mOS = 24.7 months] and lymph node invasion [HR = 2.13; 95%CI: 1.55-2.94; mOS = 23.3 months] compromised prognosis. Among patients with unresectable disease (49.6%), the mOS was 10.6 months for those receiving active palliative therapies, mostly chemotherapy (26.2%). Patients receiving best supportive care (20.6%) had mOS of 4.0 months, with iCCAs showing worst outcome compared to p/dCCAs. ECOG performance status [HR = 1.52; 95%CI: 1.01-2.31], MD [HR = 4.03; 95%CI: 1.82-8.92] and CA19-9 [HR = 2.79; 95%CI: 1.46-5.33] were independently prognostic for OS.

**Conclusions:** CCA is still diagnosed at advanced stage, a proportion of patients fail to receive cancer-specific therapies, and prognosis is dismal. Identification of preventable risk factors and implementation of surveillance in high-risk populations are required to decrease cancer-related mortality.

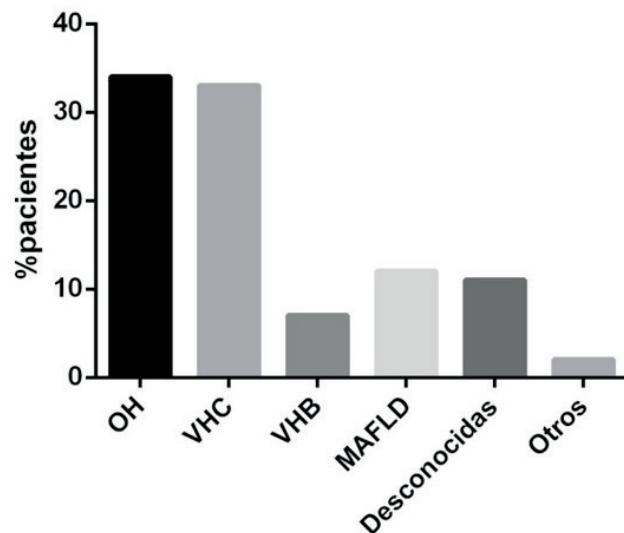
## 22. EL ALCOHOL Y LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C SON LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN LA ERA DE LA TOTAL ACCESIBILIDAD A LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

E. Vargas-Accarino<sup>1,2</sup>, M. Higuera<sup>1</sup>, M. Buti<sup>1,2,3</sup> y B. Mínguez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca, VHIR, Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad Autònoma de Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Hepatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron. Barcelona Hospital Campus, CIBERehd, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

**Introducción:** En la última década, la epidemia de MAFLD a nivel global, la vacunación para la infección por virus de la hepatitis B y la difusión del tratamiento para las hepatitis virales B y C podrían cambiar la etiología subyacente del cáncer hepático. El objetivo de este estudio ha sido analizar la responsabilidad de los distintos agentes etiológicos en pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular (CHC) *de novo*.

## Etiologías HCC



**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se han analizado los nuevos diagnósticos de CHC entre enero de 2019 hasta noviembre de 2021 en nuestro centro. Se ha revisado la etiología de estos CHC y el estadio BCLC en el momento del diagnóstico.

**Resultados:** Se han revisado 254 pacientes diagnosticados de CHC primarios entre enero de 2019 y noviembre de 2021. La etiología subyacente fue en 87 (34%) pacientes, el consumo de alcohol, en 85 (33%) infección por VHC, en 31 (12%) MAFLD, en 19 (8%) infección por VHB, en 27 (11%) desconocidas y en 5 (2%) otras (hemocromatosis, CBP y enfermedad autoinmune). El 78% de los pacientes eran hombres con una media de edad de 69 años. 27 pacientes se diagnosticaron en estadio BCLC 0 (11%), 91 (36%) BCLC A, 39 (15%) BCLC B, 67 (26%) BCLC C y 30 (12%) BCLC D. De los pacientes con infección por VHC, el 78% habían recibido previamente tratamiento antiviral y habían conseguido una RVS y el 22% no estaban tratados. No se han encontrado diferencias significativas entre las etiologías del CHC y el estadio BCLC en el momento del diagnóstico.

**Conclusiones:** Las etiologías principales de la hepatopatía subyacente al desarrollo de CHC en esta serie unicéntrica reciente, continúan siendo la hepatopatía enólica y la infección por VHC. La total accesibilidad al tratamiento con DAA y la alta tasa de curación no solo no han eliminado el riesgo de CHC, sino que persiste como una de las dos causas predominantes. El incremento progresivo de hepatopatía relacionada con hígado graso aún no constituye una causa mayoritaria de desarrollo de CHC.

### 23. PLASMA CELL-FREE DNA METHYLATION AS BIOMARKER FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

M. Recalde<sup>\*1</sup>, M. Gárate-Rascón<sup>\*1</sup>, I. Bilbao<sup>2</sup>, F. Daian<sup>3</sup>, M. Elizalde<sup>1</sup>, M. Azkona<sup>1</sup>, J.M. Herranz<sup>1,4</sup>, C. Rojo<sup>1</sup>, M. Iñarrairaegui<sup>2,4,5</sup>, I. Abete<sup>6</sup>, M.A. Zulet<sup>6</sup>, B. Sangro<sup>2,4,5</sup>, M.G. Fernández-Barrena<sup>1,4,5</sup>, L. Boix<sup>7</sup>, M. Reig<sup>7</sup>, A. Casadei-Gardini<sup>8</sup>, M.A. Ávila<sup>1,4,5</sup>, M.F. Landecho<sup>2</sup>, C. Berasain<sup>1,4,5</sup> and M. Arechederra<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Program of Hepatology, Center for Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>2</sup>Hepatology Unit, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. <sup>3</sup>Aix Marseille Univ, CNRS, Developmental Biology Institute of Marseille (IBDM), IBDM-UMR 7288, Case 907, Parc Scientifique de Luminy, Marseille, France. <sup>4</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain. <sup>5</sup>IidisNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain. <sup>6</sup>Department of Nutrition, Food Sciences and Physiology and Centre for Nutrition Research, Faculty of Pharmacy and Nutrition, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>7</sup>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd. University of Barcelona, Spain. <sup>8</sup>Unit of Oncology, IRCCS-San Raffaele Scientific Institute, Università Vita-Salute, Milan, Italy.

**Introduction and objectives:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a global health concern with increasing impact on our societies. Nowadays, there are limited diagnostic methods and most patients are diagnosed at advanced stage when current treatments have little effectiveness. Moreover, although patients in early and intermediate stages might benefit from potentially curative treatments, there is a high rate of recurrence. It is therefore essential to identify new non-invasive reliable biomarkers for the detection of HCC at an early stage and the prediction of recurrence-progression to improve patient survival. In this regard, recent advances have demonstrated that circulating tumor DNA (ctDNA) methylation has a great potential to serve as a blood-based biomarker for early diagnosis and precision treatment. In this project, we aim to identify and validate new ctDNA methylation markers for early HCC detection and HCC recurrence-progression monitoring.

**Methods:** For *in silico* analyses we used available tissue methylation data on control and HCC patients, focusing on CpG islands and lncRNA promoter regions. We set up the protocol to isolate cfDNA from 1ml of plasma, to treat cfDNA with bisulfite and to perform targeted sequencing. Plasma from control and HCC patients were used for validations.

**Results:** Using available tissue methylation data on HCC (n = 670) and control (n = 135) samples from three different studies (GSE56588, GSE54503 and TCGA-LIHC) as well as from blood leukocyte samples of healthy individuals (754 samples, GSE40279) and deep learning approaches we defined a blood-based HCC Methyl Diagnostic panel (HepaMet Panel) consisting on 27 CpG marks located within CpG islands and 2 located within lncRNA promoter regions. HepaMet Panel revealed a robust performance (accuracy of 97.3%) for control and HCC patient classification. *In silico* validation of HepaMet Panel in three independent HCC cohorts (GSE60753, GSE89852 and GSE157341) showed a sensitivity range of 97-100%. We first set up conditions to analyze 16 of these 29 marks. Validation of this sub-panel using cfDNA from 7 early stage HCCs, 22 advanced HCCs as well as 11 healthy controls succeeded to classify 76% of HCC patients (71% early and 77% advanced).

**Conclusions:** We have identified a blood-based HCC Methyl Diagnostic panel that effectively classify control and HCC patients. Ongoing analyses will determine HepaMet Panel utility in the early diagnosis of HCC and HCC recurrence-progression monitoring.

### 24. LIBERACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES TRAS LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

M.L. Espejo Cruz<sup>1</sup>, S. González Rubio<sup>1</sup>, V. Amado Torres<sup>1</sup>, R. Alejandre Altamirano<sup>1</sup>, J. Zamora Olaya<sup>1</sup>, J.J. Espejo Herrero<sup>1</sup>, C.I. Linares Luna<sup>1</sup>, M. Guerrero Misas<sup>1</sup>, P. Barrera Baena<sup>1,2</sup>, A. Poyato González<sup>1,2</sup>, M.D. Ayllón Terán<sup>1</sup>, J.L. Montero Álvarez<sup>1,2</sup>, M.L. Rodríguez Perálvarez<sup>1,2</sup>, G. Ferrín Sánchez<sup>1,2</sup> y M. de la Mata García<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red. Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

**Introducción:** Las células desprendidas del tejido tumoral hacia el torrente sanguíneo, conocidas como células tumorales circulantes (CTC), podrían ser clave para la progresión y recurrencia del hepatocarcinoma (CHC). Por tanto, el recuento de CTC podría informar sobre un fenotipo tumoral biológicamente más agresivo.

**Objetivos:** Evaluar el impacto pronóstico del fenómeno de liberación de CTC tras la quimioembolización transarterial (QETA) en pacientes con CHC.

**Métodos:** Estudio piloto prospectivo que incluyó una cohorte consecutiva de pacientes con CHC sometidos a QETA entre 2019 y 2021. El aislamiento y purificación de CTC se realizó en muestras de 7 ml de sangre periférica mediante el sistema de immunocaptura magnética IsoFluxT M (Fluxion Biosciences). Posteriormente, las CTC fueron identificadas y cuantificadas al microscopio de fluorescencia como células nucleadas, citoqueratina-positivas y CD45-negativas. Se cuantificaron las CTC inmediatamente antes de la QETA, a las 24 horas y a los 30 días de la ablación. La liberación significativa de CTCs se consideró ante un incremento de su recuento > 20% del valor basal. La respuesta tumoral radiológica fue evaluada al mes de la QETA de acuerdo con los criterios mRECIST, estratificando a los pacientes en respondedores (respuesta completa) y no respondedores.

**Resultados.** Se incluyeron 21 pacientes (edad media  $66,9 \pm 7,7$  años; 95,2% hombres). Los pacientes con liberación de CTC 24 horas post-QETA (n = 13; 61,9%) mostraron un diámetro mayor del nódulo principal ( $2,6 \pm 1,1$  cm vs.  $4,0 \pm 1,1$  cm; p = 0,013) y mayor

tamaño tumoral ( $3,2 \pm 1,4$  cm vs.  $5,7 \pm 2,1$  cm;  $p = 0,007$ ). Los pacientes con liberación de CTC 30 días post-QETA ( $n = 8$ ; 38,1%) no presentaron relación con las características clínicas analizadas. Existió una correlación del recuento de CTC post-QETA y la presencia de grupos de CTC post-QETA ( $p < 0,001$ ). La presencia de grupos de CTC no se relacionó con las características clínicas de los pacientes. No se encontró relación entre niveles de AFP pre- y post-QETA con la liberación de CTC. El 42,9% de los casos ( $n = 9$ ) fueron no respondedores a la QETA. Los pacientes no respondedores se caracterizaron por presentar con más frecuencia enfermedad multinodular ( $p = 0,011$ ), más de 1 nódulo tratado ( $p = 0,035$ ) y una liberación precoz de CTC > 20% 24 horas tras la QETA ( $p = 0,046$ ).

**Conclusiones:** Un incremento en la liberación de CTC de al menos un 20% en el recuento de CTC a las 24 horas tras la QETA podría ser un marcador precoz de pobre respuesta al tratamiento.

## 25. SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON CÁNCER HEPATOBILIAR. REGISTRO VACHEP: ANÁLISIS DE LA RESPUESTA 4 SEMANAS DESPUÉS DE LA SEGUNDA DOSIS

E. Diago Sempere<sup>1</sup>, A.M. Matilla Peña<sup>2</sup>, C. Rodríguez<sup>3</sup>, C. Perelló<sup>1</sup>, B. Minguez<sup>4</sup>, M. Varela<sup>5</sup>, J.J. Urquijo<sup>6</sup>, J. Ampuero<sup>7</sup>, J. Prieto<sup>8</sup>, L. Márquez Pérez<sup>9</sup>, J. Crespo<sup>3</sup>, M. Bermúdez<sup>4</sup>, A.M. Piedra Cerezal<sup>10</sup>, M. Diago<sup>6</sup>, B. Ruiz Antorán<sup>11</sup> y J.L. Calleja Panero<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHIM, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBEREHD, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>4</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), Department of Internal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. <sup>5</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, IUOPA, ISPA, FINBA, Oviedo, España. <sup>6</sup>Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España. <sup>7</sup>Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, Institute of Biomedicine of Sevilla (IBIS), Department of Medicine, University of Sevilla, Centro Biomédico en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

<sup>8</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Alfredo Espinosa, Urduliz, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>10</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>11</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHIM, Madrid, España. <sup>12</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHIM and CIBEREHD, Madrid, España.

**Introducción:** Las vacunas contra el SARS-CoV-2 se han autorizado con una eficacia del 95%, los estudios de registro no han incluido pacientes oncológicos con riesgo de menor inmunogenicidad. El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta inmune y la seguridad tras la vacunación en pacientes con cáncer hepático, que en la mayoría de los casos asocian cirrosis hepática.

**Métodos:** Estudio de casos y controles, se incluyó pacientes con cáncer hepático primario que recibieron cualquiera de las vacunas contra el COVID-19. Se evaluó la respuesta inmunológica mediante la detección de anticuerpos frente a proteína Spike. Los títulos de anticuerpos se definieron como indetectables (< 0,4 U/ml), subóptimos (0,4-250) y adecuados (> 250 U/ml). Se seleccionaron individuos sin cáncer como controles y se aparearon por edad y sexo. Se presentan los resultados del análisis intermedio correspondiente a

las 4 semanas tras la segunda dosis.

**Resultados:** Se incluyeron 244 pacientes con cáncer hepático y 340 controles. Los pacientes con cáncer hepático presentaron una respuesta serológica menos eficaz a las 4 semanas tras la segunda dosis que el grupo control ( $p < 0,001$ ) (tabla). En los pacientes con cáncer hepático, la edad > 60 años, la recidiva en el momento de la vacunación, el tratamiento con sorafenib, nivolumab, cabozantinib, el Child-Pugh B y el estadio BCCLC C/D, se asociaron significativamente con una respuesta inmune deficiente. La respuesta adecuada tras la vacunación con Pfizer fue significativamente menor que tras la vacunación con Moderna (74 vs. 92%,  $p < 0,001$ ). El 36% de los pacientes presentó algún efecto adverso.

	Respuesta adecuada	Respuesta subóptima	Niveles Ig indetectables
	Ig > 250 U/ml	Ig 0,40-250 U/ml	Ig < 0,40 U/ml
Pacientes con cáncer hepático	73,4%	15,6%	3,3%
Controles sanos	92,7%	6,9%	0,4%

**Conclusiones:** Los pacientes con cáncer hepático desarrollaron una respuesta inmunológica significativamente menor a las vacunas SARS-CoV-2. Los factores que influyen en la peor respuesta incluyen la edad, el tratamiento sistémico activo, estadio del tumor y la gravedad de la enfermedad hepática. Los hallazgos confirman la necesidad de una reevaluación de los regímenes de vacunación en esta población.

## 26. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR Y SU IMPLICACIÓN EN LA FUNCIÓN HEPÁTICA. ANÁLISIS RETROSPETIVO DE UN CENTRO TERCIARIO

A.B. Agarrabeitia Casado<sup>1</sup>, M.Á. Rodríguez-Gandía<sup>1,2</sup>, A. Guerrero García<sup>1,2</sup>, J. Urbano García<sup>3</sup>, M.R. González Alonso<sup>1</sup>, M. Ramírez Verduguer<sup>1</sup>, A. Olavarria Delgado<sup>3</sup>, M. García González<sup>1,2</sup>, J.L. Lledó Navarro<sup>1,2,4,5</sup> y A. Albillas<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>2</sup>IRyCIS, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>4</sup>CIBERehd. <sup>5</sup>Universidad de Alcalá de Henares, España.

**Introducción:** Los procedimientos locorregionales son el tratamiento de elección para el hepatocarcinoma (CHC) en estadio precoz e intermedio (BCLC A/B): las técnicas de ablación percutánea y los procedimientos intrarteriales (radiofrecuencia (RFA), ablación por microondas (WA), quimioembolización transarterial (TACE) y radioembolización transarterial (TARE)). Limitaciones de este tipo de técnicas son las complicaciones (abcesos, daño de vía biliar, perforación, deterioro de función hepática) y el impacto que estas pueden tener en el manejo posterior del paciente. Las lesiones subcapsulares y perivesiculares se han descrito como localizaciones de riesgo, pero su impacto en el riesgo del desarrollo de complicaciones es controvertido.

**Objetivos:** Comparar tasa de efectos adversos entre procedimientos. Identificar factores predictores. Evaluar la función hepática posterior.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico. Se analizaron procedimientos locorregionales (RFA, TACE, TARE y WA) de 1/04/2018 a 30/06/2021. Se excluyeron retratamientos. Se analizó: Características demográficas, etiología de hepatopatía, número, tamaño y localización de las lesiones y función hepática pretratamiento; Complicaciones periprocedimiento; función hepática posprocedimiento (30 ± 10 días tras tratamiento).

**Resultados:** Se analizaron 187 pacientes. Edad media 67 años, 84% varones con un MELD pretratamiento 7 (6-12), 60% Child A y 27% Child B. El 94,6% de los pacientes tenían entre 1 y 3 tumores y la mayoría de menos de 5 cm (95%). El 25% presentaba localización de riesgo (subcapsular o perivesicular). El estadio tumoral fue

BCLC-0/A 60% y BCCLC-B 27,3%. Un 50% fueron RFA, 25% TACE, 8% TARE, 5% WA y un 7% tratamientos combinados. Aparecieron complicaciones en 67 pacientes (35,8%) siendo el dolor abdominal la más frecuente (25,1%), de las cuales en 26 fueron complicaciones mayores (sangrado 7,5%, ascitis 2,7%, insuficiencia hepática 2,1%, absceso 1,6%). Hubo 1 exitus tras el procedimiento (broncoaspiración). Complicaciones según la técnica: RFA 41,3%, WA 22,2%, TACE 29,2%, TARE 22,7%, combinado 50% p = n.s. El 76,9% de las complicaciones mayores apareció en el grupo RFA (p = 0,004). El único factor relacionado en el análisis multivariado con las complicaciones y con las complicaciones mayores fue la localización de riesgo OR 2,7 (1,393-5,235) y OR 2,68 (1,145-6,281). La función hepática según MELD se deterioró en todos los grupos significativamente, pero fue más importante en los pacientes con complicaciones mayores (DeltaMELD 1,438 sin complicaciones vs. 2,89 en complicaciones mayores).

**Conclusiones:** La aparición de complicaciones es relativamente frecuente tras los tratamientos locoregionales del CHC. Las localizaciones subcapsular y perivesicular se relacionan con la aparición de complicaciones. Las complicaciones mayores se asocian a un mayor deterioro de la función hepática lo que podría condicionar tratamientos posteriores.

## Complicaciones de la cirrosis “Básica”

### 27. LA ADMINISTRACIÓN SELECTIVA HEPÁTICA DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) MEDIANTE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS MEJORA LA HIPERTENSIÓN PORTAL (HP) Y LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN RATAS CIRRÓTICAS

M. Perramón<sup>1</sup>, M. Navalón-López<sup>2</sup>, G. Fernández-Varo<sup>1</sup>, B. González<sup>1</sup>, A. Moreno-Lanceta<sup>1</sup>, C. Fornaguera<sup>2</sup>, P. Melgar-Lemes<sup>1,3,4</sup>, S. Borrós<sup>2,5</sup> y W. Jiménez<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>2</sup>Grupo de Ingeniería de Materiales (Gemat), Institut Químic de Sarrià (IQS), Universitat Ramon Llull (URL), Barcelona, España. <sup>3</sup>Department de Biomedicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. <sup>4</sup>Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, EE. UU. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería (CIBER-BBN), Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La HP es un síndrome característico de los pacientes con enfermedad hepática avanzada que se desarrolla en presencia de hipotensión arterial y circulación hipercinética. Numerosos estudios han demostrado que un déficit en la actividad intrahepática de NO juega un papel importante en su patogénesis. El NO es un mediador gaseoso con un potente efecto vasodilatador y que, a nivel sistémico, es determinante en la hipotensión arterial que aparece en la cirrosis descompensada. Este estudio tuvo como objetivo evaluar si nanopartículas (NPs) de polibeta amino éster (pBAE) específicamente diseñadas para dirigirse al hígado y conteniendo un donador de NO, son capaces de reducir la HP sin afectar la hemodinámica sistémica en la cirrosis experimental.

**Métodos y resultados:** Se sintetizaron NPs pBAE unidas a un donador de NO y retinol. Con objeto de analizar la localización y la biodistribución tisular, también se prepararon NPs pBAE conjugadas a mRNA de la proteína Cherry. Se trataron hepatocitos humanos HepG2 con diferentes concentraciones de NPs y se analizó la eficacia de transfección mediante citometría de flujo e inmunohistoquímica. También se determinó la liberación de NO en el medio de

incubación a lo largo del tiempo. La internalización celular de las NPs fue dosis dependiente alcanzando niveles máximos durante las primeras 2 h de tratamiento. Asimismo, la determinación de los niveles de nitritos y nitratos en el medio de cultivo mostró una liberación máxima durante la primera hora de tratamiento y esta se mantuvo estable entre las 2 y 24 h posteriores. A continuación, se evaluó la transfección ex vivo de las NPs en cortes de tejido hepático de precisión de ratas cirróticas. El tratamiento demostró una elevada transfección a todas las concentraciones evaluadas. Seguidamente, se analizó la biodistribución de las NPs tras su administración intravenosa a ratas cirróticas con ascitis. Las pBAE NPs transfectaron de manera eficaz en hígado y con menor intensidad bazo y riñón. No se localizaron NPs en cerebro, pulmón, ni corazón. Finalmente, se estudió la hemodinámica sistémica y portal en ratas cirróticas con ascitis que recibieron pBAE NPs con (n = 7) o sin donador de NO (n = 3). Las ratas tratadas con el donador de NO mostraron una presión portal significativamente (p < 0,05) inferior que las ratas no tratadas (9,6 ± 0,6 vs. 13,2 ± 0,9 mm Hg). El tratamiento no afectó la presión arterial media (92 ± 4 vs. 96 ± 1 mm Hg) ni el gasto cardíaco (301 ± 48 vs. 390 ± 80 l/min). La determinación sérica de marcadores de función hepática reveló una reducción significativa de las enzimas aspartato aminotransferasa (975 ± 90 vs. 490 ± 98 U/l) y lactato deshidrogenasa (2.121 ± 57 vs. 1.074 ± 201 U/l) después del tratamiento.

**Conclusiones:** Las pBAE NPs con el donador de NO alcanzan de forma selectiva el hígado y disminuyen la presión portal, por lo que podrían resultar de utilidad para mitigar la HP característica de la cirrosis descompensada.

### 28. UN ANÁLISIS DE METABOLÓMICA SÉRICA REVELA LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL COMO FACTOR CLAVE EN EL SÍNDROME HEPATORRENAL

A.T. Ma<sup>1,2</sup>, A. Juanola<sup>1,2,3</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,3</sup>, M. Carol<sup>1,2</sup>, J. Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, A.B. Rubio<sup>1,2</sup>, E. Avitabile<sup>1,2</sup>, A. Soria<sup>1,2,3</sup>, M. Cervera<sup>1,2</sup>, O. Bassegoda<sup>1,2,3</sup>, C. Riba<sup>1,2</sup>, N. Fabrellas<sup>1,2,4</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3</sup>, J. Lozano<sup>2</sup>, E. Pose<sup>1,2,3</sup>, M. Morales-Ruiz<sup>1,2,4,5</sup>, E. Solà<sup>1,2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>4</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** El síndrome hepatorrenal (SHR) se caracteriza por alteraciones hemodinámicas importantes, en particular una intensa vasodilatación esplácnica y una disminución del gasto cardíaco, que resultan en una disminución muy marcada de la perfusión renal. Recientemente, estudios de metabolómica han revelado importantes alteraciones metabólicas en la cirrosis, pero no existe información específica sobre las alteraciones metabólicas en el SHR. El objetivo de este estudio fue utilizar la metabolómica sérica para investigar las vías metabólicas implicadas en el SHR, así como identificar potenciales biomarcadores para su diagnóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento.

**Métodos:** Se realizó un análisis con metabolómica no dirigida mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución en muestras de suero de pacientes con cirrosis en distintas situaciones clínicas: SHR tipo 1 (n = 28), necrosis tubular aguda (NTA, n = 16) y descompensación aguda de la cirrosis (DA) sin insuficiencia renal aguda (AKI) (n = 16). En los pacientes con SHR se recogieron muestras de sangre antes del tratamiento con terlipresina y albúmina, y 7-14 días después del tratamiento (disponibles en 22/28; 17 con respuesta al tratamiento).

**Resultados:** Los pacientes fueron mayoritariamente varones (90%), con una edad media de 61 años. El análisis de componentes principales reveló claras diferencias entre la DA y las otras situaciones clínicas (Figura). El SHR se caracterizó por una sobreregulación significativa de las vías de interconversión de pentosa y glucuronato y por una acumulación de acilcarnitinas grasas, que en los pacientes con respuesta al tratamiento con terlipresina disminuyeron a niveles similares a los de la DA. Estos hallazgos sugieren la presencia de disfunción mitocondrial en el SHR que mejora tras la respuesta al tratamiento. Un análisis de regresión reveló que la combinación de 3 metabolitos podría diferenciar con precisión el SHR de la NTA (AUROC de 0,94 [0,88-1,00]). Además, la combinación de 2 metabolitos predijo la respuesta al tratamiento en el SHR (AUROC 0,96 [0,89-1,00]).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio con metabolómica sérica no dirigida que investigó específicamente las vías metabólicas implicadas en el SHR sugieren la presencia de disfunción mitocondrial, que mejora tras la respuesta al tratamiento con terlipresina y albúmina. Además, los resultados pueden ayudar a descubrir nuevos biomarcadores que podrían ser útiles para el diagnóstico diferencial del SHR, así como para predecir la respuesta al tratamiento.

## 29. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES REDUCEN LA NEUROINFLAMACIÓN EN HIPOCAMPO Y RESTAURAN LA FUNCIÓN COGNITIVA EN RATAS HIPERAMONÉMICAS

P. Izquierdo-Alarcos<sup>1</sup>, V. Moreno Manzano<sup>1</sup>, C. Sánchez Huertas<sup>2</sup> y V. Felipe<sup>1</sup>

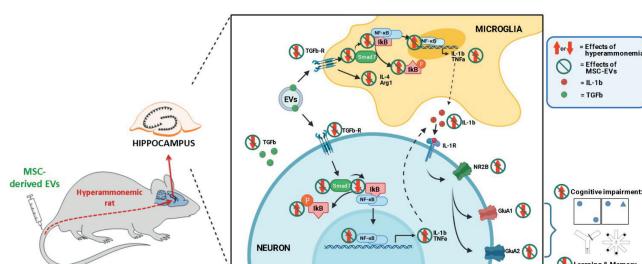
<sup>1</sup>Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

<sup>2</sup>Laboratory of Bilateral Neural Circuits, Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH), Alicante, España.

**Objetivos:** La hiperamonemia crónica, contribuyente esencial a la encefalopatía hepática, induce neuroinflamación, que altera la neurotransmisión, induciendo deterioro cognitivo. No existen tratamientos específicos para las alteraciones neurológicas en encefalopatía hepática. Las vesículas extracelulares (EVs) de células madre mesenquimales (MSCs) reducen la neuroinflamación en otras patologías. El objetivo fue estudiar si el tratamiento de ratas hiperamonémicas con EVs de MSCs revierte la neuroinflamación y las alteraciones en neurotransmisión en hipocampo y restaura la función cognitiva. También analizamos los mecanismos implicados.

**Métodos:** El tratamiento con EVs de MSCs se realizó *in vivo* por inyección intravenosa y *ex vivo* en cortes de hipocampo de ratas hiperamonémicas o control. Los efectos sobre neuroinflamación (activación de microglía y astrocitos y contenido de marcadores de inflamación en hipocampo) se analizaron por inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y Western blot. El aprendizaje y la memoria se evaluaron mediante test de localización de objetos, reconocimiento de objetos, laberinto en Y y laberinto radial.

**Resultados:** Las EVs inyectadas alcanzan el hipocampo. La hiperamonemia indujo neuroinflamación en hipocampo y alteró el aprendizaje y la memoria en los test realizados. El tratamiento con EVs redujo la activación de microglía y astrocitos, el contenido de



IL-1beta y la activación de NF-kB y restauró la función cognitiva en las ratas hiperamonémicas. Los estudios de adición de EVs a cortes de hipocampo mostraron que estos efectos beneficiosos eran dependientes del TGFbeta presente en las EVs, que reducía la activación de NF-kB y de la neuroinflamación.

**Conclusiones:** Las vesículas extracelulares de células madre mesenquimales reducen la neuroinflamación en hipocampo y restauran la función cognitiva en ratas hiperamonémicas. Las EVs de MSCs podrían ser útiles para mejorar la función cognitiva en pacientes con encefalopatía hepática mínima.

## 30. EL ANÁLISIS LIPIDÓMICO DE LA MOLÉCULA DE ALBUMINA DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA IDENTIFICA IMPORTANTES ALTERACIONES EN SU COMPOSICIÓN LIPÍDICA Y UNA MENOR ABUNDANCIA DE MEDIADORES PRO-RESOLUTIVOS

M. Casulleras<sup>1,2</sup>, R. Flores-Costa<sup>1,2</sup>, M. Duran-Güell<sup>1,2</sup>, I.W. Zhang<sup>1,2</sup>, C. López-Vicario<sup>1,2</sup>, A. Curto<sup>2</sup>, J. Fernández<sup>2,3</sup>, V. Arroyo<sup>2</sup> y J. Clària<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínico IDIBAPS-CIBERehd, Barcelona, España. <sup>2</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif) y Cátedra Grífols, Barcelona, España. <sup>3</sup>UCI hepática, Unidad de hígado, Hospital Clínico, Barcelona, España. <sup>4</sup>Departamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona, España.

Las infusiones de albúmina se usan terapéuticamente para revertir la hipoalbuminemia y reemplazar la extensa cantidad de moléculas de albúmina oxidada circulando en pacientes con cirrosis descompensada aguda (AD). Dado que la albúmina presenta una gran afinidad por los lípidos, en este estudio hemos caracterizado su composición lipídica mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS) tras separar el plasma de pacientes AD en columnas de afinidad en dos fracciones: una enriquecida y otra con depleción en albúmina. Además, el estudio ha investigado los efectos de la incubación de leucocitos circulantes con albúmina nativa sobre la liberación de mediadores lipídicos implicados en la regulación de la inflamación y sus niveles plasmáticos tras la infusión de albumina a pacientes con AD. El perfil lipídico de los pacientes con AD se caracterizó por una supresión generalizada de todas las clases de lípidos a excepción de los ácidos grasos. En comparación con los sujetos sanos, la albumina de pacientes con AD presentaba un menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), especialmente del omega-3-PUFA ácido docosahexaenoico. La fracción enriquecida de albumina procedente de pacientes AD presentó niveles inferiores de precursores de mediadores lipídicos antiinflamatorios y pro-resolutivos como el 15-HETE en comparación con aquella procedente de individuos sanos. Además, se observó que en los pacientes AD, la prostaglandina (PG) E2 viajaba principalmente disociada a la albumina. También se observó que la albumina nativa era capaz de reducir la producción de PGs así como inducir la expresión de la 15-lipooxigenasa y la liberación del 15-HETE en leucocitos procedentes de pacientes AD. Efectos similares fueron observados con leucocitos estimulados con lipopolisacárido en combinación con N-formilmetionil-leucil-fenilalanina. Finalmente, los pacientes AD que recibieron terapia con albumina mostraron niveles reducidos de PGs en comparación a los que recibieron el tratamiento estándar. Asimismo, estos pacientes presentaron niveles incrementados de 15- HETE en comparación al basal. En conclusión, nuestros resultados indican que la composición lipídica de la albúmina de los pacientes con AD está significativamente alterada y que la administración de albumina nativa tiene el potencial de redireccionar la síntesis de mediadores lipídicos desde vías pro-inflamatorias hacia aquellas que son pro-resolutivas.

### 31. LA RIFAXIMA PREVIENE LA INFILTRACIÓN DE LINFOCITOS T Y MACRÓFAGOS EN EL CEREBELO Y RESTAURA LA COORDINACIÓN MOTORA EN RATAS CON DAÑO HEPÁTICO LEVE

T. Balzano, P. Leone, G. Ivaylova, M. Malaguarnera<sup>1</sup>, M. Llansola y V. Felipe

Centro de Investigacion Príncipe Felipe, Valencia, España.

En pacientes con cirrosis hepática, la encefalopatía hepática mínima (EHM) se desencadena por un cambio en la inflamación periférica, que promueve la infiltración de linfocitos en el cerebro. La rifaxamina mejora la función neurológica en EHM al normalizar la inflamación periférica. Pacientes fallecidos con esteatohepatitis presentan infiltración de linfocitos T y neuroinflamación en el cerebelo, lo que sugiere que la EHM puede ocurrir ya en estos pacientes. Los objetivos de este estudio fueron evaluar, en un modelo de rata con daño hepático leve similar a la esteatohepatitis: (1) si las ratas muestran incoordinación motora en las primeras fases del daño hepático; (2) si esto está asociado con cambios en el sistema inmune e infiltración de células inmunitarias en cerebro; (3) si el tratamiento con rifaxamina mejora la incoordinación motora, y si esto se asocia con una reversión de las alteraciones en inflamación periférica, infiltración de células inmunes, neuroinflamación y neurotransmisión en cerebro. Se indujo daño hepático por inyección de CCl4. Se evaluó la inflamación periférica, infiltración de células inmunes, neuroinflamación y neurotransmisión en cerebro y la coordinación motora. El daño hepático leve (estatohepatitis) induce neuroinflamación, altera la neurotransmisión en cerebro e induce incoordinación motora. Estas alteraciones se asocian con un

aumento de TNFa, CCL20 y CX3CL1 en plasma y cerebro, IL-17 e IL-15 en plasma y CCL2 en cerebro. Esto promueve la infiltración de linfocitos T y macrófagos en el cerebro. El tratamiento temprano con rifaxamina previene el cambio en la inflamación periférica, la infiltración de células inmunes, la neuroinflamación y la incoordinación motora. Este estudio identifica nuevos mecanismos implicados en los efectos beneficiosos de la rifaxamina, y sugiere que el tratamiento temprano con rifaxamina podría prevenir el deterioro neurológico en pacientes con esteatohepatitis.

### 32. PROTEOMIC ANALYSIS OF DYSFUNCTIONAL LIVER SINUSOIDAL ENDOTHELIAL CELLS REVEALS SUBSTANTIAL DIFFERENCES IN MOST COMMON EXPERIMENTAL MODELS OF CHRONIC LIVER DISEASES

M. Gil<sup>1</sup>, C. Fuster<sup>1</sup>, M. Azkargorta<sup>2,3</sup>, I. Raurell<sup>1,3</sup>, A. Barberá<sup>1</sup>, F. Elortza<sup>2,3</sup>, J. Genescà<sup>1,3</sup>, D. Hide<sup>1,3</sup> and M. Martell<sup>1,3</sup>

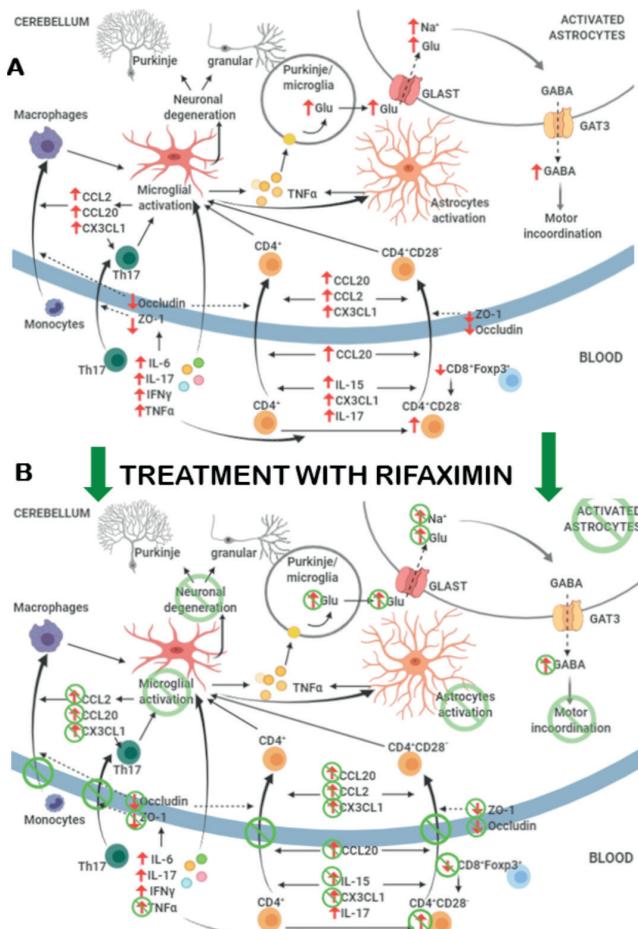
<sup>1</sup>Liver Diseases, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR); Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus; Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, BRTA (Basque Research & Technology Alliance), ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** Therapies specifically aimed at liver sinusoidal endothelial cells (LSEC), first inducers of liver damage, could help to slow down the entire pathological process. Although physiological markers of LSEC have been described, there is lack of information regarding dysfunctional LSEC in chronic liver diseases (CLD). Here, we aimed to decipher the molecular profile of dysfunctional LSEC in different pathological situations to improve the effectiveness of potential therapeutic agents.

**Methods:** LSEC from three experimental rat models (bile duct ligation-BDL, inhaled carbon tetrachloride- CCl4 and high fat glucose/fructose diet-HFGFD) and their controls were isolated and sorted by flow cytometry using cd11b to eliminate macrophages and cd32b to sort dysfunctional (CD32b-) LSEC. Full proteomic profile was performed applying label free proteomics by nano-scale liquid chromatography tandem mass spectrometry on an EvoSep ONE (EVOSEP) coupled on-line to a TIMS ToF Pro (Bruker). Obtained data was processed and analyzed with PEAKS software.

**Results:** The percentage of CD32b- LSEC was different between groups. Of relevance is the comparison between HFGFD (early stage of CLD) with 16.9% CD32b- LSEC and CCl4 (advanced stage) with only 6.0%, suggesting differences in the capillarization process. Principal component analysis (PCA) revealed that CD32b+ LSEC are more similar between models and to healthy controls than to CD32b- LSEC of their respective model. Accordingly, the number of differentially expressed proteins vs. control LSEC is lower in CD32b+ than in CD32b- LSEC. Nevertheless, further PCA of CD32b+ LSEC also clusters them in separate groups by models representing protein expression differences. Looking for similarities in the capillarization process, we found 51 common proteins differentially expressed compared to controls in CD32b- LSEC from the three models, and 354 shared by at least two models. Finally, heatmap representation of significantly differentially expressed proteins between models, both for CD32b+ and CD32b- LSEC, evidenced specific patterns for each model being CCl4 and HFGFD more similar to each other than BDL.

**Conclusions:** Substantial differences in dysfunctional LSEC from the three most common models of CLD were found, supporting the idea that in different etiologies/disease stages, LSEC may harbor different protein expression profiles. In deep analysis of deregulated proteins and pathways in each model will allow to better understand and use the preclinical models in translational research, and will facilitate the specific targeting of experimental drugs.



Funded by Instituto de Salud Carlos III and European Union Euro-NanoMed III [AC18/00033].

### 33. MICRORNAS CONTENIDOS EN VESÍCULAS EXTRACELULARES HEPATOCITARIAS AFECTAN NEGATIVAMENTE AL ENDOTELIO SINUSOIDAL EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

L. Abad-Jordà<sup>1</sup>, N. Manicardi<sup>1</sup>, M. Andrés-Rozas<sup>1</sup>, A. Gibert-Ramos<sup>1</sup>, M. Ortega-Ribera<sup>1</sup>, A. Martínez-Alcocer<sup>1</sup>, J.J. Lozano<sup>2</sup>, A. Fernández-Iglesias<sup>1</sup> y J. Gracia-Sancho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Vascular Biology Research Group. IDIBAPS & CIBEREHD, Barcelona. <sup>2</sup>CIBEREHD.

**Introducción y objetivos:** El sinusoide hepático está compuesto por células especializadas capaces de comunicarse entre sí. Durante la enfermedad hepática crónica (EHC), los hepatocitos podrían tener un efecto paracrino sobre las células endoteliales sinusoidales (LSECs) mediante la liberación de vesículas extracelulares (VEs). El objetivo de este estudio fue investigar el papel de los microRNAs (miRNAs) contenidos en VEs liberadas por los hepatocitos como moduladores de la des-diferenciación endotelial que acontece durante la EHC.

**Métodos:** VEs de pequeño tamaño procedentes de hepatocitos (hepVEs) fueron purificadas de tejido de hígado sano y cirrótico tanto humano como de rata. El perfil de miRNAs de hepVEs procedentes de muestras humanas se caracterizó usando microarray cards y aquellos miRNAs significativamente desregulados se validaron en hepEVs de rata mediante qPCR. Se evaluó la internalización de hepVEs marcadas con fluoróforo por parte de las LSECs *in vitro* e *in vivo*. Finalmente, se transfecaron LSECs de rata sana con el mimético de los miRNAs desregulados o su correspondiente control negativo y tras 24 h se determinó el fenotipo endotelial mediante RNAseq ( $n = 3-9$  por grupo experimental).

**Resultados:** 22 miRNAs se vieron significativamente desregulados en hepVEs procedentes de tejido cirrótico humano (etiología alcohólica) en comparación con hepVEs procedentes de tejido sano ( $fc > 2$ ;  $p < 0,05$ ), de los cuales, mi R-A y mi R-B fueron validados en hepEVs procedentes del modelo preclínico de EHC (inhalación crónica de CCl4). Además, la desregulación de dichos miRNAs se correlacionó con cambios significativos en sus genes diana en LSECs cirróticas. La internalización de las hepVEs se comprobó en LSECs tras solo 4 h de incubación *in vitro*, y tras 12 h y 24 h *in vivo*. Por otra parte, el análisis transcriptómico de las LSECs transfectadas con miR-A o miR-B reveló cambios significativos en 70 y 171 genes, respectivamente, en comparación con el correspondiente control. A su vez, las células transfectadas con miR-B compartieron el 70% de su transcriptoma con el procedente de LSECs cirróticas primarias, reforzando así el papel de este miRNA en la des-diferenciación de las LSECs en la EHC. Asimismo, el análisis de vías moleculares confirmó los efectos perjudiciales del miR-B sobre el fenotipo de las LSECs, promoviendo la desregulación de procesos claves como la vía de señalización NF-KB y la producción de óxido nítrico, entre otros.

**Conclusiones:** El presente estudio sugiere que las VEs liberadas por los hepatocitos promueven activamente la capilarización de las LSECs durante la EHC y revela el papel clave del miR-B en este proceso paracrino. Estudios actuales revelarán los efectos *in vivo* de hepVEs cirróticas sobre la microcirculación hepática y función endotelial.

Nota: La codificación de los miRNAs hallados responde a procesos actuales de protección de propiedad intelectual.

### 34. LA INDUCCIÓN DE PERITONITIS POLIMICROBIANA EN MODELOS MURINOS DE CIRROSIS DESCOMPENSADA REPRODUCE LOS FALLOS ORGÁNICOS EXTRAHEPÁTICOS QUE DEFINEN EL DESARROLLO DE ACLF

R. Flores-Costa<sup>1,2</sup>, B.J. Contreras<sup>1,2</sup>, A. Salvatella<sup>1</sup>, M. Duran-Güell<sup>1,2</sup>, M. Casulleras<sup>1,2</sup>, N. Kraus<sup>3</sup>, S. Klein<sup>3</sup>, C. López-Vicario<sup>1,2</sup>, I.W. Zhang<sup>1,2</sup>, A. Díaz<sup>4</sup>, P.E. Rautou<sup>5</sup>, J. Fernández<sup>2,6</sup>, J. Trebicka<sup>2,3</sup>, V. Arroyo<sup>2</sup> y J. Clària<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS y CIBEREhd, Barcelona, España. <sup>2</sup>Fundación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica (EF-CLIF) y Cátedra Grífols, Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina Interna I, Goethe-Universität, Frankfurt, Alemania. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España;

<sup>5</sup>Hôpital Beaujon e INSERM, Centre de Recherche sur l'Inflammation, París, Francia. <sup>6</sup>UCI Hepática, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic-IDIBAPS y CIBEREhd, Barcelona, España. <sup>7</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF en inglés) se desarrolla en pacientes con descompensación aguda de la cirrosis y está caracterizada por múltiples fallos orgánicos extrahepáticos que conducen a una alta mortalidad antes de los 28 días. La investigación fisiopatológica del ACLF se ve limitada por la falta de un modelo animal que reproduzca el espectro de fallos orgánicos extrahepáticos que definen esta enfermedad. Con la finalidad de satisfacer esta necesidad, en el presente estudio investigamos la utilidad de combinar el modelo clásico de cirrosis inducida por tetracloruro de carbono (CCl4) con el modelo agudo de peritonitis polimicrobiana inducida por la ligadura y punción del ciego (CLP en inglés) como modelo optimizado para el estudio de ACLF.

**Métodos:** El estudio se realizó en ratas Sprague-Dawley inducidas a cirrosis ( $n = 25$ ) por inyección de CCl4 (i.p., 1  $\mu$ L/g, 2 veces/semana). Tras desarrollar ascitis, los animales fueron sometidos a laparotomía para realizar CLP (CCl4-CLP;  $n = 12$ ) o bien operadas de forma simulada (CCl4-sham;  $n = 13$ ). Además, el estudio incluyó un grupo control ( $n = 6$ ). Cuarenta y ocho horas después de CLP, se realizaron test funcionales y se recolectó tejido y sangre para evaluar el daño tisular y disfuncionalidad de los órganos mediante parámetros bioquímicos e histológicos (hematoxilina-eosina, sirius red), expresión de genes inflamatorios (qPCR) y niveles de citoquinas en suero (Luminex).

**Resultados:** En comparación con el grupo CCl4-sham, las ratas del grupo CCl4+CLP exhibieron una hipalbuminemia más grave y niveles aumentados de AST, GGT y bilirrubina en suero junto con una expresión exacerbada de genes inflamatorios en el hígado. Las ratas con CCl4+CLP presentaron niveles más elevados de creatinina y BUN en suero y un incremento de la expresión de genes inflamatorios en riñón. Adicionalmente, un 33% de los animales de este grupo manifestaron necrosis tubular aguda. En comparación con el grupo CCl4-sham, el grupo CCl4+CLP presentó fallo circulatorio, de coagulación y cerebral. Además, las ratas CCl4+CLP exhibieron una expresión incrementada de marcadores de daño pulmonar y una inflamación sistémica más intensa (niveles de citoquinas en suero aumentados). La mortalidad del grupo CCl4+CLP fue del 25% a las 48 horas de la operación, mientras que supervivencia del grupo CCl4-sham fue del 100%.

**Conclusiones:** El modelo de CCl4+CLP en ratas reproduce el espectro de alteraciones en órganos extrahepáticos presente en los pacientes con ACLF y por tanto representa un modelo experimental optimizado para explorar la fisiopatología de esta enfermedad.

### 35. RESULTADOS PRELIMINARES SOBRE LA INDUCCIÓN DE LSELECTIN POR CITOCINAS ANTI-INFLAMATORIAS EN APCS HEPÁTICAS DE RATONES CON CIRROSIS INDUCIDA POR CCL4

S. Martínez-López<sup>1,2</sup>, E. Ángel<sup>1,2</sup>, I. Gómez-Hurtado<sup>3,4</sup>, P. Boix<sup>1</sup>, E. Caparrós<sup>1,2</sup> y R. Francés<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España. <sup>2</sup>IIS ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>3</sup>IIS ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>4</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Introducción:** Las células presentadoras de antígeno hepáticas (hAPCs), entre ellas las células endoteliales del sinusoides hepático (LSECs) y las células de Kupffer (KCs), expresan LSELECTin, una lectina tipo-C que interviene en la regulación de la respuesta inflamatoria asociada al daño hepático crónico. LSELECTin disminuye a nivel transcripcional en modelos de cirrosis experimental, resultando en una expansión de las células T proinflamatorias. El objetivo de este estudio es evaluar la recuperación en la expresión de LSELECTin en hAPCs de ratones cirróticos mediante citocinas.

**Métodos:** Se indujo daño hepático en ratones mediante la administración oral de tetracloruro de carbono durante 16 semanas. Tras laparotomía, se aislaron KCs y LSECs por cell sorting, y se cultivaron con distintas combinaciones de citocinas antiinflamatorias durante 48 horas. La expresión de LSELECTin se evaluó por citometría de flujo y qPCR.

**Resultados:** La expresión de LSELECTin a las 16 semanas se confirmó en el modelo cirrótico por citometría de flujo. La expresión génica de LSELECTin aumentó tras la estimulación de los cultivos primarios de hAPCs de ratones control y cirróticos con citocinas antiinflamatorias. La combinación IL-4 + TGF-B provocó el mayor incremento de expresión relativa en las LSECs de animales control. Las KCs control no respondieron al tratamiento. En el caso de las KCs de animales cirróticos, se produjo un incremento general y moderado de LSELECTin con algunas de las combinaciones, destacando las que incluyen IL-13 y IL-4+TGF-B, mientras que en el caso de las LSECs solo se produjo un incremento significativo con la combinación de todas las citocinas testadas (tabla).

Expresión Relativa de LSELECTin		
Tratamiento (10 ng/mL)	KCs	LSECs
No tratado	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
IL-4	1.60 ± 0.84	1.17 ± 0.58
IL-10	1.53 ± 0.99	1.68 ± 1.18
<b>IL-13</b>	2.34 ± 0.10	1.88 ± 0.45
TGF-B	1.65 ± 0.41	1.44 ± 0.59
IL-4+IL-10	2.07 ± 0.73	0.95 ± 0.37
IL-4+TGF-B	2.11 ± 0.33	0.94 ± 0.15
IL-10+TGF-B	1.28 ± 0.27	1.34 ± 0.27
IL-4+IL-10+TGF-B	1.01 ± 0.44	1.43 ± 0.48
<b>IL-4+IL-10+IL-13+TGF-B</b>	1.93 ± 0.12	3.05 ± 1.72 (*)

Expresión relativa de LSELECTin en cultivos primarios de hAPC de animales cirróticos. (\*, p < 0.01)

**Conclusiones:** La generación de un microambiente tolerogénico inducido por citocinas antiinflamatorias favorece la expresión de LSELECTin en hAPCs. Esto podría contribuir al control de la respuesta inflamatoria en la enfermedad hepática crónica.

### 36. TIPS PRECOZ PARA EL MANEJO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA AGUDA VARICOSA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

A. Ortiz Sánchez<sup>1</sup>, F. Berdugo Hurtado<sup>1</sup>, E. Ruiz Escolano<sup>1</sup>, Á. Cabrera Peña<sup>2</sup> y A. García Robles<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología intervencionista, Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada, España.

**Introducción:** La hemorragia digestiva alta (HDA) como complicación de hipertensión portal representa una emergencia médica grave y mortal en pacientes con cirrosis hepática. El manejo terapéutico, consigue control de dicha complicación en un alto porcentaje, sin embargo existe un subgrupo de pacientes cirróticos en los que estas medidas resultan insuficientes. Es en este perfil de pacientes en los que colocar un TIPS precoz debe tener un papel protagonista, no solo para la prevención del resangrado, sino en la mejoría de supervivencia.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes con HDA secundaria a varices esofágicas que requirieron de colocación de TIPS precoz en nuestro centro entre los años 2018-2021. Se incluyeron 7 pacientes de entre 32 y 70 años (media: 54 años), una mujer (14,3%) y 6 hombres (85,7%). Todos ellos padecían cirrosis hepática, 57,1% de causa alcohólica y un 14,3% respectivamente la causa era secundaria a virus hepatitis C, colangitis biliar primaria y síndrome de Budd Chiari.

**Resultados:** El 100% de nuestros pacientes cumplían criterios de alto riesgo de resangrado, presentando el 71,4% de ellos función hepática Child B con sangrado activo endoscópico, frente al 28,6%, los cuales presentaban un Child C menor de 14. En todos los casos, se consiguió la colocación exitosa del TIPS con una reducción significativa del gradiente portosistémico e índice MELD. Inicialmente encontramos un gradiente medio de 22 mmHg con MELD entre 12 y 20 (mediana: 15). Posterior a la implantación del TIPS se objetiva un gradiente final de entre 8 y 10 mmHg (media de 8,67 mmHg), así como una reducción de 2 puntos MELD sobre la mediana previa. Ningún caso presentó recurrencia de hemorragia asociando como única complicación secundaria a la implantación del TIPS, un caso de encefalopatía hepática (14,3%) resuelto con tratamiento médico. Actualmente, presentamos una supervivencia del 100% de los pacientes incluidos en el estudio, de entre los cuales, un 28,6% se sometieron a trasplante hepático sin complicaciones del mismo y otro 28,6% se encuentra actualmente en lista de espera.

**Conclusiones:** El uso de TIPS precoz requiere de identificación de factores de alto riesgo de resangrado en episodios de HDA de origen varicoso. Se ha establecido la función hepática, el gradiente portosistémico y la presencia de hemorragia activa en la endoscopia inicial como predictores de alto riesgo. Estudios recientes concluyen que la implantación del TIPS en menos de 72 h disminuye significativamente el riesgo de resangrado y consigue una reducción de mortalidad libre de trasplante a corto y medio plazo. Con respecto a complicaciones, dichos estudios no han demostrado aumento del riesgo o gravedad de encefalopatía hepática. Dados los resultados favorables obtenidos en nuestra revisión, que coinciden con la evidencia actual, es necesario incentivarnos en la identificación en un primer tiempo de factores de mal pronóstico en episodios de HDA varicosa.

### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

#### 37. IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LA INCIDENCIA Y TIPO DE INFECCIONES DE PACIENTES CON CIRROSIS

B. Cuyàs Espí<sup>1</sup>, A. Huerta Vélez<sup>1</sup>, M. Poca Sans<sup>1,2</sup>, E. Alvarado Tapia<sup>1,2</sup>, A. Brujats Rubirola<sup>1</sup>, E. Román Abal<sup>1,2,3</sup>, C. Guarner Aguilar<sup>1,2</sup>, À. Escorsell Mañosa<sup>1,2</sup> y G. Soriano Pastor<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBERehd. <sup>3</sup>Escuela Universitaria de Enfermería EUI-Sant Pau, Barcelona, España.

**Introducción:** Las infecciones en pacientes con cirrosis hepática, especialmente por gérmenes multirresistentes, son causa de importante morbimortalidad. Las medidas restrictivas durante la pandemia COVID-19 han modificado los protocolos hospitalarios: distancia, higiene de manos, equipos de protección... Esta situación puede haber implicado cambios en la incidencia y tipo de infecciones en los pacientes con cirrosis durante la pandemia.

**Objetivos:** Comparar las infecciones en pacientes con cirrosis hospitalizados entre el período previo y el posterior al inicio de la pandemia COVID-19.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de las infecciones en pacientes con cirrosis hospitalizados en el servicio de Patología Digestiva de un hospital terciario en el período prepandemia (3/2019- 2/2020) y durante la pandemia (3/2020-2/2021). Se han evaluado: características basales, tipos de infección, germen causante, multirresistencias y mortalidad.

**Resultados:** Se han incluido 421 episodios de hospitalización: 252 prepandemia y 169 durante la pandemia, siendo los ingresos/mes superiores en el período prepandemia ( $21,0 \pm 5,2$  vs.  $14,1 \pm 3,8$ ,  $p = 0,001$ ). En el 42% de los ingresos se detectó alguna infección (40,9 vs. 43,8%,  $p = 0,55$ ). Se han identificado 129 episodios de infección en prepandemia y 94 en pandemia. En el grupo prepandemia el MELD basal fue inferior que en el grupo pandemia ( $9 \pm 3,7$  vs.  $12 \pm 5$ ,  $p < 0,001$ ). El porcentaje de infecciones nosocomiales fue similar (43,4 vs. 42,6%,  $p = 0,89$ ). Se detectaron menos peritonitis bacterianas espontáneas y menos infecciones respiratorias durante la pandemia (24,8% del total de infecciones en prepandemia vs. 13,8% en pandemia, y 22,5% vs. 17% respectivamente) y más infecciones urinarias (22,5 vs. 33%),  $p = ns$ . No se observaron diferencias en el porcentaje de cultivos positivos (55 vs. 60,6%,  $p = 0,40$ ), siendo la mayoría urocultivos y por bacilos gram negativos en ambos grupos. Hubo cierta tendencia no significativa a un menor porcentaje de gérmenes multirresistentes en el grupo pandemia (25,4 vs. 19,3%,  $p = 0,41$ ). La incidencia de ACLF fue de 18,4 vs. 12,9% ( $p = 0,27$ ) y la mortalidad al primer mes de 14 vs. 11,7% ( $p = 0,62$ ).

**Conclusiones:** Durante la pandemia COVID-19 se han producido menos hospitalizaciones de pacientes con cirrosis, pero estos presentaban peor función hepática. La incidencia de infecciones y el porcentaje de infecciones nosocomiales ha sido similar a pesar de las medidas restrictivas. Se ha observado una tendencia no significativa a un menor porcentaje de infecciones por gérmenes multirresistentes y de PBE, así como mayor porcentaje de infecciones urinarias.

### 38. RISK OF COVID-19 INFECTION WITHIN 12-24 WEEKS OF VACCINATION IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS, AUTOIMMUNE LIVER DISEASE OR POST-LIVER TRANSPLANT: A COBALT SUB-STUDY

M.P. Ballester<sup>1</sup>, J. Ampuero<sup>2</sup>, S. Piano<sup>3</sup>, Á. Carvalho-Gomes<sup>4</sup>, E. Diago-Sempere<sup>5</sup>, M.C. Rico<sup>2</sup>, E. Román<sup>6</sup>, I. Sahuco<sup>4</sup>, Y. Sánchez<sup>2</sup>, E. Sánchez<sup>7</sup>, A. Bono<sup>4</sup>, V. Arroyo<sup>8</sup>, P. Angeli<sup>8</sup>, C. Sánchez<sup>8</sup>, E. Uson<sup>8</sup>, S. Chokshi<sup>9</sup>, R. Sharma<sup>9</sup>, A. Riva<sup>9</sup>, A. Gander<sup>10</sup>, G. Soriano<sup>11</sup>, J. Luis Calleja<sup>5</sup>, M. Berenguer<sup>4</sup>, R. Jalan<sup>8,12</sup> and G. Mehta<sup>9,12</sup>

<sup>1</sup>Digestive Disease Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA-Biomedical Research Institute, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital. Lab 213, Institute of Biomedicine of Sevilla (IBIS), Department of Medicine, University of Sevilla, Centro Biomédico en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Sevilla, Spain. <sup>3</sup>Unit of Internal Medicine and Hepatology, Department of Medicine-DIMED, University and Hospital of Padova, Italy. <sup>4</sup>Hepatology and

Liver Transplantation Unit, CiberEHD, IIS La Fe, Valencia, Spain.

<sup>5</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Puerta de Hierro, IDIPHIM, CIBEREHD, Madrid, Spain. <sup>6</sup>Escuela Universitaria de Enfermería EUI-Sant Pau, UAB, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. <sup>7</sup>Institut de Recerca IIB-Sant Pau, CIBERehd, Barcelona, Spain. <sup>8</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif) and the European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium. <sup>9</sup>The Roger Williams Institute of Hepatology, Foundation for Liver Research, London, UK. <sup>10</sup>Tissue Access for Patient Benefit, Royal Free London NHS Trust, UK. <sup>11</sup>Servicio de Patología Digestiva Hospital de Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. <sup>12</sup>Liver Failure Group, Institute for Liver and Disease Health, University College London, Royal Free Campus, UK.

**Introduction and objectives:** Liver transplant (LT) recipients and patients with cirrhosis have decreased antibody responses to Covid-19 vaccination and retrospective studies suggest reduced protection. However, prospective studies and risk factors for infection in vaccinated patients with cirrhosis or LT are not well defined. The aim of this study was to assess the short-term risk of infection and associated risk factors in patients with cirrhosis, autoimmune liver disease (AILD) or LT who had undergone two-doses of COVID-19 vaccination.

**Methods:** The COBALT study is a pan-European prospective observational study of patients with cirrhosis, AILD or LT that aims to determine the efficacy and durability of COVID-19 vaccination. The primary outcomes of this sub-study were occurrence of covid-19 infection (PCR or Ag test positive), need for hospitalization, ITU, ventilation or death. Patients with history of Covid-19 infection were excluded. Additionally, samples were collected at 7 ( $\pm 3$ ) weeks following SARS-CoV-2 vaccination for future immune analyses. Cox-regression analyses were performed to study the risk of infection.

**Results:** 205 patients were included (31% cirrhosis, 32% AILD and 37% LT; 110 males; median 60 years) with median follow-up of 131 days (range: 63-166). A total of 3 (1.5%) patients (1 cirrhotic, 1 AILD and 1 LT) acquired covid-19 infection (median of 78 days after second dose of vaccination; range: 76-86). Only one patient (0.5%) (LT) required hospital admission due to bilateral bronchopneumonia. None of the patients required ITU, ventilation or died. Older age was associated with higher risk of infection (HR = 1.136; 95CI = 1.003-1.287;  $p = 0.044$ ). Neither clinical factors such as sex, aetiology, immunosuppressive treatment or MELD or Child-Pugh scores, nor biochemical parameters including liver and renal function showed any statistically significant relationship with the risk of infection ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** These results are among the first prospective data for COVID-19 vaccine efficacy for chronic liver disease and LT patients, and as such, should be interpreted with caution. In our sample, the short-term risk of COVID-19 infection in vaccinated patients was 1.5%, which is lower than reported in retrospective studies. Older age was independently associated with increased risk. Ongoing studies will define risk of infection with antibody levels, durability of protection and consequently address the value and timing of booster vaccination.

### 39. CONTRIBUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN PERIFÉRICA A LA APARICIÓN DE DETERIORO COGNITIVO LEVE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

A. Fiorillo<sup>1</sup>, C. Giménez-Garzó<sup>2</sup>, J.J. Gallego Roig<sup>1</sup>, F. Casanova-Ferrer<sup>1</sup>, M.P. Ballester Ferré<sup>1,3</sup>, A. Urios<sup>1</sup>, V. Muriach Pérez<sup>4</sup>, L. Durbán<sup>5</sup>, S. Benlloch<sup>5,6</sup>, M.P. Ríos<sup>5</sup>, D. Escudero-García<sup>3,7</sup>, V. Felipo<sup>2</sup> y C. Montoliu<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Deterioro Neurológico, Fundación Investigación Hospital Clínico, Instituto de Investigación Sanitaria, INCLIVA, Valencia, España. <sup>2</sup>Laboratorio de Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España. <sup>4</sup>Universidad de Valencia, España. <sup>5</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>6</sup>CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>7</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. <sup>8</sup>Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España.

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) pueden presentar deterioro cognitivo leve (DCL). Planteamos la hipótesis de que la aparición de DCL en pacientes con EHGNA se asociaría a algún cambio cualitativo específico en la inflamación periférica. El objetivo de este trabajo fue caracterizar los cambios en la inflamación periférica asociados específicamente a la aparición de DCL en pacientes con EHGNA. Se realizó un análisis del perfil de citoquinas en pacientes con EHGNA sin o con DCL y controles.

**Métodos:** Cincuenta y nueve pacientes con EHGNA y cincuenta y tres controles realizaron pruebas psicométricas evaluando diferentes funciones neurológicas: batería PHES, d2, Stroop, SDMT oral, test de dígitos directos e inversos de la escala WAIS; letras y números de la escala Wechsler de memoria y pruebas de coordinación bimanual y visuo-motora. La concentración de varias citoquinas y quimiocinas se midió en plasma mediante ELISA. También analizamos en células mononucleares aisladas de sangre periférica, la expresión de factores de transcripción específicos para varias subpopulaciones de linfocitos mediante PCR cuantitativa.

**Resultados:** Los pacientes con EHGNA mostraron deterioro en la atención, la concentración mental, la velocidad psicomotora, la flexibilidad cognitiva, el control mental inhibitorio y la memoria de trabajo. Desarrollamos una puntuación nueva, rápida y sensible basada en los parámetros más afectados en pacientes con EHGNA, revelando que el 32% de los pacientes con EHGNA muestran DCL. Las principales alteraciones asociadas específicamente al DCL son: 1) aumento de la diferenciación de linfocitos T CD4+ a Th22 caracterizado por la expresión del factor de transcripción AHR y liberación de IL-22 en pacientes con DCL, 2) disminución de la expresión de GATA3, marcador de linfocitos Th2, y aumento de los niveles plasmáticos de IL-13 en pacientes con DCL pero no en pacientes sin DCL, 3) aumento de los niveles de CCL20 en pacientes con DCL que podría estar implicado en la infiltración de linfocitos T y B en el cerebro, contribuyendo al DCL.

**Conclusiones:** Este estudio ha identificado algunas alteraciones específicas del sistema inmune asociadas a la aparición de las alteraciones neurológicas en pacientes con DCL con EHGNA.

**Financiación:** FISPI18/00150 ISCIII cofinanciado por FEDER; Fundación Ramón Areces y Consellería Educación Generalitat Valenciana (PROMETEOII/2018/051) (GRISOLIA/2019/003; ACIF/2018/284, ACIF/2019/232), Instituto de Salud Carlos III (Rio-Hortega CM19/00011).

#### 40. LA HIPERAMONEMIA ES UN BIOMARCADOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE COMPLICACIONES Y MORTALIDAD EN PACIENTES CLÍNICAMENTE ESTABLES CON CIRROSIS HEPÁTICA

M.P. Ballester<sup>1,2</sup>, T. Tranah<sup>3</sup>, J.A. Carbonell Asins<sup>2</sup>, M. Capilla Lozano<sup>1</sup>, C. Montoliu<sup>2,4</sup>, M.D. Escudero<sup>1,4</sup>, M.Á. Serra Desfilis<sup>1,4</sup>, D. Shawcross<sup>3</sup> y R. Jalan<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Digestive Disease Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>2</sup>INCLIVA Biomedical Research Institute, Valencia, España. <sup>3</sup>Institute of Liver Studies, Department of Inflammation Biology, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, UK. <sup>4</sup>Facultat de Medicina i Odontología, Universitat de

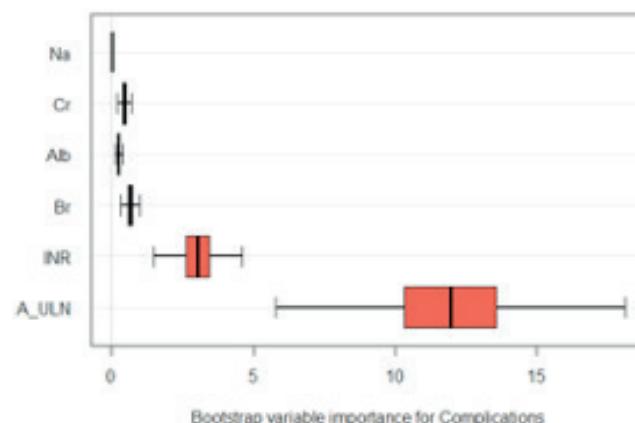
Valencia, España. <sup>5</sup>Liver Failure Group, Institute for Liver and Disease Health, University College London, Royal Free Campus, UK. <sup>6</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif) and the European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium.

**Introducción:** El amonio es importante en el desarrollo de encefalopatía hepática (EH), sarcopenia, disfunción inmune e hipertensión portal. Nuestra hipótesis fue que la hiperamonemia es un factor de riesgo de complicaciones de la cirrosis en pacientes clínicamente estables.

**Objetivos:** Evaluar el papel del amonio en el desarrollo de complicaciones de la cirrosis y/o mortalidad, determinar el valor asociado a un peor pronóstico y desarrollar un modelo predictivo de complicaciones.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional y multicéntrico de pacientes ambulatorios con cirrosis estable. Los niveles de amonio se expresaron en función del límite superior de la normalidad (A\_ULN). Se realizó un modelo de riesgos para complicaciones o mortalidad con trasplante como evento competitivo. Se calculó la capacidad predictiva a 1 año de A\_ULN, Child-Pugh y MELD. Maximally selected rank statistics y random forest con 500 árboles se utilizaron para calcular el punto de corte de A\_ULN y predecir complicaciones y mortalidad.

**Resultados:** Se incluyeron 754 pacientes (66% hombres; media de 56 años; mediana de seguimiento de 223 días [rango: 2-2.453]). 260 (35%) desarrollaron complicaciones, siendo la más prevalente la infección (16%). A\_ULN fue un factor de riesgo independiente de complicaciones (HR 2,27; IC95% 1,9-2,6; p < 0,001) y mortalidad (HR 1,59; IC95% 0,21,3-1,9; p < 0,001). El AUROC de A\_ULN fue de 77,9% para complicaciones a 1 año; mayor que los scores tradicionales. Se encontraron diferencias estadísticas en la supervivencia entre los grupos de riesgo de A\_ULN tanto para complicaciones como mortalidad (p < 0,001) utilizando el valor de 1,4 obtenido de la cohorte de derivación. A\_ULN fue la variable más importante para la predicción de complicaciones (fig.).



**Conclusiones:** El amonio es un predictor independiente de complicaciones de la cirrosis y mortalidad en pacientes ambulatorios clínicamente estables y predice mejor que los scores tradicionales el riesgo de complicación a 1 año.

#### 41. PATRONES DE DISFUCIÓN RENAL EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF)

L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, C. Solé<sup>1,2,3</sup>, A. Juanola<sup>1,2,3</sup>, A. Thu Ma<sup>1,2,3</sup>, M. Carol<sup>1,2,3,4</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,3,4</sup>, A.B. Rubio<sup>1,2,3</sup>, M. Cervera<sup>1,2,3,4</sup>, E. Avitabile<sup>1,2,3</sup>, A. Soria<sup>1,2,3</sup>, O. Bassegoda<sup>1,2,3</sup>, J. Gratacós-Ginés<sup>1,2,3</sup>, M. Morales-Ruiz<sup>2,3,4,5</sup>, N. Fabrellas<sup>1,2,3,4</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3,4</sup>, E. Pose<sup>1,2,3</sup>, G. Crespo<sup>1,2,3</sup>, E. Solà<sup>1,2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehD), Madrid, España. <sup>4</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** La disfunción renal es frecuente en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). Los patrones de disfunción renal y el impacto en la recuperación de la función renal y el pronóstico de los pacientes están mal definidos.

**Objetivos:** Los objetivos del estudio fueron investigar los patrones de disfunción renal y el impacto en la recuperación de la función renal y el pronóstico de los pacientes con descompensación aguda (DA) de la cirrosis, con o sin ACLF.

**Métodos:** Estudio prospectivo que incluye 639 ingresos por DA (232 con ACLF; 407 sin ACLF) en 518 pacientes. Los datos se recogieron al ingreso y durante la hospitalización; los pacientes fueron seguidos durante 3 meses. Se analizaron muestras de orina para medir biomarcadores renales.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes con ACLF (92%) tenían una insuficiencia renal aguda (AKI), en la mayoría de los casos no asociada a enfermedad renal crónica (CKD) (70% sin CKD previa vs. 22%, respectivamente con CKD previa). La prevalencia de AKI en pacientes sin ACLF fue del 35% ( $p < 0,001$  vs. ACLF). La frecuencia de CKD sola fue baja y similar en ambos grupos (4% y 3% respectivamente); muy pocos pacientes con ACLF (4%) no presentaban disfunción renal. La AKI en pacientes con ACLF se asoció con un peor pronóstico en comparación con el grupo sin ACLF (resolución AKI: 54 vs. 89%; supervivencia a 3 meses 51 vs. 86%, respectivamente;  $p < 0,001$  para ambos). Los factores predictivos independientes de supervivencia a 3 meses fueron: puntuación MELD Na, ACLF y NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) en orina.

**Conclusiones:** El AKI es casi universal en pacientes con ACLF, a veces asociada con CKD, mientras que la CKD sola es poco frecuente. El pronóstico de AKI depende de la presencia concomitante de ACLF. El AKI sin ACLF tiene un mejor pronóstico. Los mejores predictores de supervivencia a 3 meses son MELD Na, ACLF, NGAL en orina. Estos factores podrían utilizarse para tomar decisiones clínicas en pacientes hospitalizados con DA de la cirrosis.

## 42. MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA EN EL MOMENTO DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA PREDICEN EL RIESGO DE DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

M. Fraile-López<sup>1,2</sup>, M. Celada-Sendino<sup>1</sup>, L. Carballo-Folgoso<sup>1</sup>, A. Castaño<sup>1</sup>, C.Á. Navascués<sup>1</sup>, L. González-Diéquez<sup>1</sup>, V. Cadahía<sup>1</sup>, V. Chiminazzo<sup>3</sup>, P. Suárez Gil<sup>3</sup>, M. Varela<sup>1,2,4</sup> y M. Rodríguez<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España. <sup>3</sup>Plataforma de Bioestadística y Epidemiología del Instituto Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España. <sup>4</sup>Universidad de Oviedo, España.

**Introducción:** Los antivirales de acción directa (AAD) han mejorado el pronóstico de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC). No obstante, tras la RVS se recomienda continuar con el seguimiento en pacientes con fibrosis hepática avanzada (F3) y cirrosis (F4) debido a que el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) persiste en este grupo de pacientes.

**Objetivos:** Determinar qué pacientes se encuentran en riesgo de CHC e identificar un subgrupo de bajo riesgo para los cuales no sería coste-efectivo continuar en seguimiento.

**Métodos:** Se trata de una cohorte prospectiva de pacientes F3 y F4 que alcanzan RVS con terapias libres de interferón entre diciembre de 2014 y febrero de 2020. Se excluyeron pacientes con descompensación hepática, historia de CHC o trasplante hepático previo a la RVS. Se registraron variables demográficas, clínicas, analíticas, eco-gráficas y elastográficas de manera basal y en la RVS. Para identificar las variables relacionadas con el desarrollo de CHC se utilizó la regresión de Cox uni y multivariante. En caso de que una misma variable resultase significativa tanto de manera basal como en RVS se utilizaron las curvas ROC para determinar aquella con mayor precisión diagnóstica. Las variables continuas consideradas se categorizaron en terciles y se incluyeron en dos nomogramas. A partir de la puntuación de riesgo total obtenida mediante el nomograma se establecieron los grupos de riesgo. El estudio de incidencia acumulada y su comparación se realizó mediante el empleo de las curvas Kaplan-Meier y el test de rangos logarítmicos (log-rank test).

**Resultados:** se incluyeron 491 pacientes, (67% hombres) con una mediana de edad de 55 años (49-62) y un seguimiento medio de 49,8 meses (27,7-61,2). Previo al inicio del tratamiento 217 (44,2%) eran F3 y 274 (54,8%) F4. 29 pacientes (5,9%) desarrollaron CHC con una mediana hasta aparición del mismo de 34,5 meses (22,8-55,4). Las variables que se relacionaron de manera independiente con el desarrollo de CHC fueron: MODELO A) edad en RVS (HR 1,046; IC95% 1,009-1,084), el valor de albúmina (g/L) en RVS (HR 0,898; IC95% 0,835-0,965) y Fibroscan® en RVS (HR 1,030; IC95% 1,006-1,005) (Harrell's C = 0,762) permite identificar un grupo de bajo riesgo n = 130 (28% del total) con una tasa de incidencia 0% personas-año. MODELO B) FIB-4 en RVS (HR 1,215; IC95% 1,077-1,372) y el valor de albúmina (g/L) en RVS (HR 0,900; IC95% 0,839-0,965) (Harrell's C = 0,776) permiten identificar un grupo de bajo riesgo n = 231 (47,33% del total) con una tasa de incidencia de 0,24% personas-año.

**Conclusiones:** La combinación de marcadores no invasivos de fibrosis hepática (FIB-4 y Fibroscan®) y variables clínico analíticas (edad y albúmina) en el momento de la RVS permite estratificar el riesgo de desarrollo de CHC en pacientes con enfermedad hepática avanzada e identificar un subgrupo para el cual continuar con el screening probablemente no resulte coste-efectivo.

## 43. DIETARY SALT INTAKE AFFECTS THE TH17-DEPENDENT INFLAMMATORY PROFILE OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS

A. Tzoumpa<sup>1,2,3</sup>, B. Lozano-Ruiz<sup>1,2</sup>, A. Moratalla<sup>1</sup>, M.T. Pomares<sup>4</sup>, J. Picó<sup>1,2,3</sup>, A. Hernández<sup>1</sup>, S. Paredes<sup>1</sup>, I. Herrera<sup>1,4</sup>, C. Miralles<sup>1,4</sup>, P. Bellot<sup>1,2,4</sup>, P. Zapater<sup>1,2,3,5</sup>, S. Pascual<sup>1,2,4</sup> and J.M. González-Navajas<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Hospital General Universitario de Alicante, Spain.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehD), Hospital General Universitario de Alicante, Spain. <sup>3</sup>Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain. <sup>4</sup>Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, Spain. <sup>5</sup>Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain.

**Introduction:** Several reports have demonstrated that high sodium (Na<sup>+</sup>) intake promotes T helper (Th)17 differentiation and Th17-mediated autoimmune and inflammatory diseases. While patients with decompensated cirrhosis are urged to restrict dietary salt to reduce ascites, salt intake is not commonly monitored in other types of liver disease such as fibrosis or compensated cirrhosis. However, exacerbated Th17-dependent inflammation may still have detrimental effects in these patients, including the promotion of hepatocellular carcinoma.

**Objectives:** Evaluate whether salt intake affects the Th17-dependent immunological profile of patients with compensated cirrhosis.

**Methods:** 31 patients completed the study protocol. Exclusion criteria were cardiovascular or metabolic disease, ascites, edema, treatment with diuretics or anti-inflammatory drugs, and hyponatremia. Upon inclusion, a blood sample was collected (sample 1) and daily intake of salt was assessed by two methods; interview with a certified nutritionist and Na<sup>+</sup> level in 24h urine. Then, patients received personalized guidelines to reduce salt consumption without affecting other nutrients. After 3 months on low-salt diet, another blood sample was collected (sample 2) and daily salt intake was evaluated again as before. With the blood samples (1 and 2), we analyzed the level of Th17-related and other Th cytokines in serum. We also isolated CD4+ cells and analyzed the % of Th subsets by FACS. A fraction of CD4 cells was stimulated in vitro to analyze the production of Th cytokines.

**Results:** Mean salt intake among all patients was 6.13 g/day and median was 5.44 g/day. These values were significantly reduced after 3 months in low-salt diet (mean = 4.54 and median = 4.2, p = 0.0001). Before diet, we found a positive correlation (linear regression) between salt intake and both the number of Th17 cells in blood and the Th17/Th1 ratio (p = 0.01). Of note, the same results were obtained using the urine Na<sup>+</sup> levels (mmol/L) instead of the estimated salt intake (Th17/Th1 ratio p = 0.02). Similarly, we found a positive correlation between salt intake and the production of Th17 cytokines (IL-17A, IL-6, GM-CSF) by CD4+ cells stimulated in vitro, but no differences were identified in Th1 (IFN $\gamma$ ) or Treg (IL-10) cytokines. Next, taking the median value (5.44 g/day) as threshold, we divided the patients in 2 groups; 'low' and 'high' salt intake. As expected, patients within the 'high intake' group showed increased percentage of Th17 cells and Th17/Th1 ratio compared with patients with 'low intake' (p = 0.03). More importantly, comparing each patient's data before and after the diet, we show that dietary salt restriction leads to a significant reduction in the number of circulating Th17 cells (p = 0.01).

**Conclusions:** Salt intake upregulates the Th17-dependent inflammatory profile of patients with compensated cirrhosis. Our data suggest that reducing salt intake may be beneficial to prevent inflammatory complications in these patients.

#### 44. EFECTO MODULADOR DE LOS FÁRMACOS BETA-BLOQUEANTES NO SELECTIVOS SOBRE LOS SISTEMAS INMUNE Y ADRENÉRGICO Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD Y EL HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON CIRROSIS

S. Almenara de Riquer<sup>1,2,3</sup>, I. Herrera Marante<sup>4</sup>, B. Lozano Ruiz<sup>1,2</sup>, M. Rodríguez Soler<sup>1,4</sup>, C. Miralles Macía<sup>4</sup>, P. Bellot García<sup>1,2,4</sup>, J.M. González Navajas<sup>1,2</sup>, S. Pascual Bartolomé<sup>1,2,4</sup> y P. Zapater Hernández<sup>1,2,3,4</sup>

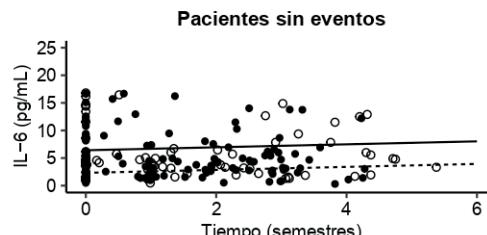


Figura P-44

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, España. <sup>2</sup>CIBERehd Alicante, España. <sup>3</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, España.

<sup>4</sup>Unidad Hepática, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, España.

**Introducción y objetivos:** Estudios previos muestran una reducción del riesgo de hepatocarcinoma (HCC) y muerte en los pacientes cirróticos tratados con fármacos betabloqueantes no selectivos (BBNS). En el presente trabajo se estudió la asociación entre el riesgo de presentar la variable combinada muerte, HCC y trasplante hepático (TH) en pacientes tratados con BBNS y los cambios inmunes y adrenérgicos a lo largo del tiempo.

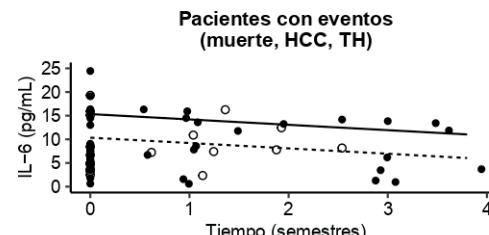
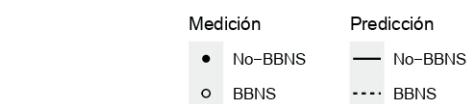
**Métodos:** Entre 2015 y 2020 se recogió información de los pacientes seguidos en el programa de detección precoz de HCC. Se consideraron tratados con BBNS aquellos pacientes con prescripción activa más del 50% del tiempo de seguimiento. Se recogieron muestras de sangre cada 6-9 meses en las que se midieron las variables experimentales: TGF-β1, IL6, IL10, IFN-γ, adrenalina, noradrenalina, dopamina, óxido nítrico y el porcentaje de CD3+, CD4+, CD8+, CD3-CD16+ sobre linfocitos totales. El efecto de los BBNS sobre cada una de las variables experimentales a lo largo del tiempo se analizó usando modelos lineales mixtos. Se estudió la posible asociación del uso de BBNS y de los valores en el tiempo de las variables experimentales con el desarrollo de la variable combinada. Todos los análisis se controlaron por el grado de hipertensión portal.

**Resultados:** Se incluyeron 150 pacientes, 39 (26%) tratados con BBNS. Basalmente el grupo BBNS presentó más varices esofágicas, puntuación Child-Pugh, diuréticos y menor nivel de albúmina, Hb, leucocitos y plaquetas. Los BBNS redujeron significativamente el riesgo de presentar la variable combinada [HR(IC 95%) = 0,38 (0,17-0,85)]. Los pacientes tratados con BBNS presentaron niveles significativamente más bajos de IL-6 [ $\beta(SE)$  = -3,81 (1,26)]. Mayores concentraciones de IL-6 sostenidas en el tiempo se relacionaron con menor riesgo de muerte, HCC y TH.

**Conclusiones:** El tratamiento con BBNS y concentraciones bajas de IL6 se asociaron a un menor riesgo de presentar HCC, muerte por todas las causas y TH en pacientes con cirrosis.

#### 45. VALIDACIÓN PROSPECTIVA "EN VIDA REAL" DEL ALGORITMO DEL LAS GUÍAS CLÍNICAS DE LA EASL SOBRE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA CIRROSIS

A.T. Ma<sup>1,2</sup>, C. Solé<sup>1,2,3</sup>, L. Escudé<sup>3</sup>, A. Juanola<sup>1,2,3</sup>, L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, E. Avitabile<sup>1,2</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,3</sup>, M. Carol<sup>1,2</sup>, A.B. Rubio<sup>1,2</sup>, M. Cervera<sup>1,2</sup>, O. Baségoda<sup>1,2,3</sup>, J. Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, A. Soria<sup>1,2,3</sup>, N. Fabrellas<sup>1,2,4</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3</sup>, E. Pose<sup>1,2,3</sup>, M. Morales-Ruiz<sup>1,2,4,5</sup>, E. Poch<sup>1,4,6</sup>, E. Solà<sup>1,2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,3,4</sup>



<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Servei d'Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>4</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>6</sup>Servei de Nefrologia i Trasplantament Renal, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** Las guías de la EASL proponen un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia renal aguda (AKI) en la cirrosis. El algoritmo se basa en la opinión de expertos y su eficacia no ha sido validada en la práctica clínica. El presente estudio tiene como objetivo investigar los resultados clínicos obtenidos mediante la aplicación prospectiva del algoritmo en una serie de pacientes con cirrosis y AKI.

**Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo unicéntrico que incluyó pacientes consecutivos ingresados por descompensación aguda de la cirrosis y AKI durante el período de 2019 a 2021. La evaluación y tratamiento de los pacientes se realizó siguiendo el algoritmo recomendado por la EASL, el cual recomienda categorizar a los pacientes según el estadio de AKI (1A o > 1A) y administrar albúmina en las primeras 48 h para aquellos que presentan un estadio > 1A. Se identificaron 3 grupos clave de pacientes: 1/AKI 1A con respuesta; 2/AKI > 1A con respuesta después del tratamiento con albúmina; y 3/AKI > 1A sin respuesta después de recibir albúmina y que cumpliera los criterios de síndrome hepatorenal (HRS-AKI). Para cada grupo, se calculó la tasa de respuesta, definida como resolución de AKI en el grupo 1, resolución o mejoría del estadio a 1A en el grupo 2, y resolución o mejoría a un estadio inferior de AKI en el grupo 3. Se analizó también la supervivencia a los 3 meses.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 203 episodios de AKI en 138 pacientes (edad media 62 años, 76% hombres, 67% cirrosis relacionada con el alcohol, 52% Child-Pugh C). La mayoría de los pacientes con AKI 1A presentaron resolución o AKI 1A persistente al día 3 (43 y 26% respectivamente), mientras que solo el 31% restante progresaron. De los 173 pacientes con AKI > 1A, 61 (35%) presentaron resolución o mejoría a estadio 1A al día 3 tras la administración de albúmina. A destacar, la mayoría de los pacientes con AKI > 1A que cumplían los criterios de HRS-AKI respondieron al tratamiento con vasoconstrictores (terlipresina) y albúmina (73%). La tasa de supervivencia a tres meses de los pacientes de los 3 grupos clave fue de 88%, 82% y 50% respectivamente. Los pacientes que no respondieron al tratamiento vasoconstrictor presentaron una supervivencia a 3 meses significativamente inferior en comparación con los que respondieron (17 vs. 65% respectivamente).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio demuestran que la aplicación del algoritmo de AKI del EASL se asocia a elevadas tasas de respuesta en los distintos grupos de pacientes. En particular, el algoritmo identifica de forma rápida y precisa los pacientes con HRS-AKI con una alta tasa de respuesta a vasoconstrictores y albúmina. Estos hallazgos proporcionan la primera validación prospectiva de la utilización de dicho algoritmo en la práctica clínica.

#### 46. EL SÍNDROME METABÓLICO SE ASOCIA A UNA PEOR RESPUESTA A LA RIFAXIMINA EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

M.P. Ballester-Ferré<sup>1,2</sup>, J.J. Gallego<sup>2</sup>, A. Fiorillo<sup>2</sup>, F. Casanova-Ferrer<sup>2</sup>, C. Giménez-Garzó<sup>3</sup>, D. Escudero-García<sup>1,4</sup>, J. Tosca<sup>1</sup>, M.P. Ríos<sup>5</sup>, C. Montón<sup>1</sup>, L. Durbán<sup>5</sup>, J. Ballester<sup>1</sup>, S. Benlloch<sup>5,6</sup>, A. Urios<sup>2</sup>, V. Muriach<sup>7</sup>, T. San Miguel<sup>8</sup>, M.Á. Serra<sup>1,4</sup>, V. Felipo<sup>3</sup> y C. Montoliu<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>2</sup>Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España. <sup>3</sup>Laboratory of Neurobiology, Centro de Investigación Príncipe Felipe,

Valencia, España. <sup>4</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>6</sup>CIBERehd, Madrid, España. <sup>7</sup>Universidad de Valencia, España. <sup>8</sup>Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España.

**Introducción:** Entre un 30-50% de pacientes con cirrosis presenta encefalopatía hepática mínima (EHM). La rifaximina ha demostrado ser eficaz y segura para su tratamiento. El síndrome metabólico se asocia a alteraciones neurológicas incluso en pacientes sin cirrosis. Nuestra hipótesis fue que las manifestaciones del síndrome metabólico se asocian una peor respuesta a la rifaximina en pacientes con cirrosis y EHM.

**Objetivos:** Evaluar la influencia de las manifestaciones del síndrome metabólico en la respuesta a la rifaximina de las alteraciones neurológicas y parámetros inflamatorios en pacientes con EHM.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de pacientes con cirrosis seguidos en 2 hospitales terciarios entre 2015- 2019. El síndrome metabólico se definió de acuerdo al Adult Treatment Panel-III. La EHM se diagnosticó con el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES). Se incluyó un grupo de controles sanos como referencia. Se estudiaron alteraciones neurológicas y parámetros inflamatorios en todos los participantes. Aquellos pacientes con EHM recibieron rifaximina (400 mg/8h) y se evaluó la respuesta a los 3 y 6 meses. Asumiendo un riesgo alfa de 0,05, beta de 0,2 y una pérdida del 10%, se estimó un tamaño mínimo muestral de 33 pacientes con EHM.

**Resultados:** Se incluyeron 63 pacientes con cirrosis (31 sin y 32 con EHM) y 30 controles. La respuesta a la rifaximina fue del 66%. La mayor edad ( $p = 0,012$ ) y las manifestaciones del síndrome metabólico ( $p < 0,05$ ) se asociaron con la no respuesta, con un incremento del riesgo asociado al número de manifestaciones ( $p < 0,001$ ). Pacientes con manifestaciones metabólicas presentaron peor velocidad de procesamiento ( $p = 0,011$ ), memoria de trabajo ( $p = 0,005$ ), coordinación visual ( $p = 0,013$ ) y menor proporción de linfocitos CD4+ activados ( $p = 0,039$ ) al inicio del estudio. A los 3 y/o 6 meses del tratamiento, asociaron peor concentración ( $p = 0,03$ ), coordinación bimanual ( $p = 0,004$ ) y niveles más elevados de monocitos intermedios ( $p = 0,026$ ), CX3CL1 ( $p < 0,05$ ), IL-17 ( $p = 0,022$ ), AHR ( $p = 0,010$ ) e IgG ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Pacientes con manifestaciones del síndrome metabólico presentan una mala respuesta a la rifaximina para la EHM con más alteraciones neurológicas asociadas a un ambiente más proinflamatorio.

**Financiación:** FISPI18/00150 ISCIII cofinanciado por FEDER; Fundación Ramón Areces y Consellería Educación Generalitat Valenciana (PROMETEOII/2018/051) (GRISOLIAP/2019/003; ACIF/2018/284, ACIF/2019/232), Instituto de Salud Carlos III (Rio-Hortega CM19/00011).

#### 47. LA HIPERAMONEMIA ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE FALLO HEPÁTICO AGUDO SOBRE CRÓNICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA CLÍNICAMENTE ESTABLE

M.P. Ballester<sup>1,2</sup>, T. Tranah<sup>3</sup>, J.A. Carbonell Asins<sup>2</sup>, P. Poyatos García<sup>1</sup>, J. Sánchez Serrano<sup>1</sup>, M.D. Escudero García<sup>1,4</sup>, M.Á. Serra<sup>1,4</sup>, C. Montoliu<sup>2,4</sup>, R. Jalán<sup>5,6</sup> y D. Shawcross<sup>3</sup>

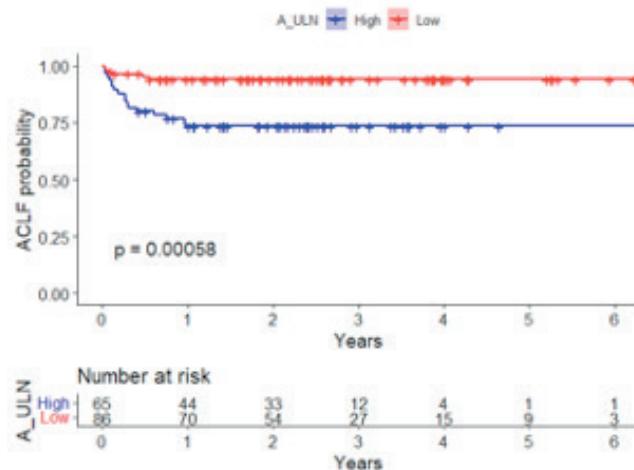
<sup>1</sup>Digestive Disease Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, University of Valencia, Spain. <sup>2</sup>INCLIVA Biomedical Research Institute, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Institute of Liver Studies, Department of Inflammation Biology, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, UK. <sup>4</sup>Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de Valencia, Spain. <sup>5</sup>Liver Failure Group, Institute for Liver and Disease Health, University College London, Royal Free Campus, UK. <sup>6</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif) and the European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium.

**Introducción:** Los niveles de amonio se correlacionan con la gravedad de la encefalopatía hepática y son un factor independiente de mortalidad en pacientes con fallo hepático agudo. Sin embargo, su utilidad como biomarcador pronóstico en pacientes con cirrosis no está bien definida.

**Objetivos:** Evaluar si la hiperamonemia es un factor de riesgo de fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF) en pacientes con cirrosis estable, determinar el valor del amonio que predispone a ACLF, y su relación con la mortalidad.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes con cirrosis clínicamente estable en seguimiento en dos hospitales terciarios. El amonio se expresó en función del límite superior de la normalidad (A\_ULN). Se utilizó un modelo de riesgos competitivos con trasplante como evento competitivo. El punto de corte de A\_ULN se calculó con maximally selected rank statistics y se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para comparar ACLF y mortalidad en función del grupo de riesgo.

**Resultados:** Se incluyeron 603 pacientes (69% hombres; media de 56 años) con una mediana de seguimiento de 215 días (rango: 2-2.453). 68 (11%) pacientes desarrollaron ACLF. A\_ULN demostró ser un factor de riesgo independiente de ACLF (HR 2,62; IC95% 2,34-3,51; p < 0,001). Otros factores de riesgo fueron diabetes (HR 2,6; IC95% 1,57-4,37; p < 0,001), MELD score (HR 1,1; IC95% 1,03-1,10; p < 0,001) y albúmina (HR 0,5; IC95% 0,30-0,85; p = 0,001). El valor de A\_ULN que mejor discriminó los grupos de riesgo fue de 1,48; confirmándose diferente incidencia de ACLF entre pacientes de alto y bajo riesgo en la cohorte de validación (p < 0,001) (fig.). La supervivencia global fue menor en pacientes con ACLF (log-rank = 162; p < 0,001) y A\_ULN > 1,48 (log-rank = 19; p < 0,001).



**Conclusiones:** La hiperamonemia es un factor de riesgo independiente de ACLF y se asocia a una mayor mortalidad en pacientes ambulatorios clínicamente estables. Un valor de amonio por encima de 1,48 veces el A\_ULN define el grupo de alto riesgo para ACLF.

#### 48. LA INCORPORACIÓN DE CRITERIOS DE CALIDAD EN LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO MEJORA SU PREDICCIÓN PARA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA Y MORTALIDAD

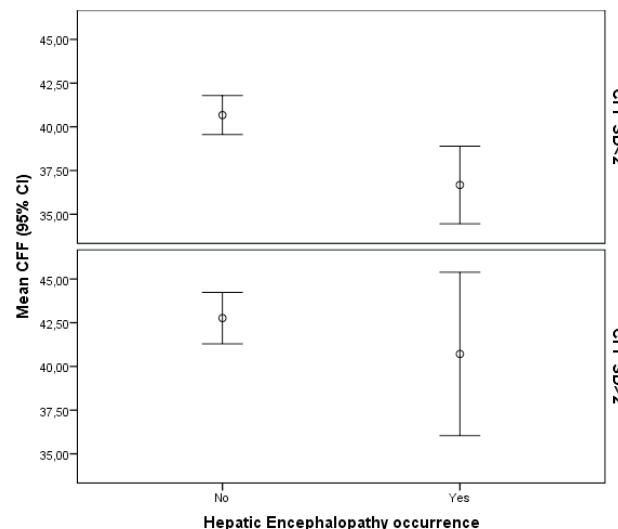
Y. Sanchez-Torrijos, M.C. Rocio Gutiérrez, A. Lucena Valera, R. Millán, V. Aguilera, C. Sendra, M. Romero-Gómez y J. Ampuero  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** La frecuencia crítica de parpadeo (FCP) es una herramienta capaz de predecir encefalopatía hepática (EH) y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, aunque no se han determinado criterios de aplicabilidad.

**Objetivos:** Establecer criterios de calidad de FCP que mejoren la predicción de EH y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

**Métodos:** Estudio unicéntrico prospectivo de pacientes con cirrosis hepática sometidos a estudio de EH mínima según práctica clínica (incluyendo realización FCP y PHES). El valor de FCP fue la media de diez mediciones, según guías internacionales. Para FCP se analizó de forma adicional la mediana, desviación estándar (DE), rango intercuartílico (IQR), DE/media e IQR/mediana de dichas mediciones. Los pacientes fueron seguidos hasta EH, TIPS, trasplante hepático, *exitus* o cinco años de seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 178 pacientes con cirrosis hepática de diferente etiología (69% con descompensación previa). El 19% (33/178) desarrollaron encefalopatía hepática y el 21% (38/178) fallecieron durante el seguimiento. El 39% (66/169) tenían FCP < 39 Hz y el 42% (69/164) PHES < -4. La FCP < 39 Hz se asoció a mayor incidencia de EH (29,7% (19/64) vs. 11,1% (11/99); log rank 6,750, p = 0,009) y de *exitus* (29,7% (19/64) vs. 15,2% (15/99); log rank 3,239, p = 0,05) en la población general. En caso de DE < 2, FCP < 39 Hz se asoció a EH (31,8% (14/44) vs. 5,5% (3/55); log rank 9,502, p = 0,002) y mortalidad (22,7% (10/44) vs. 7,3% (4/55); log rank 3,925, p = 0,048). En cambio, si DE > 2, la FCP < 39 Hz no predijo ni EH (8,2% (2/11) vs. 6,2% (6/37); log rank 0,006, p = 0,938) ni mortalidad (27,3% (3/11) vs. 21,6% (8/37); log rank 0,009, p = 0,922). La figura muestra FCP según la aparición de EH y la DE.



**Conclusiones:** La frecuencia crítica de parpadeo es una herramienta capaz de predecir encefalopatía hepática y mortalidad. Sin embargo, su precisión se ve afectada por la dispersión entre sus mediciones, especialmente con desviación estándar superior a 2.

#### 49. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON DIALIVE, UN NUEVO DISPOSITIVO DE SOPORTE HEPÁTICO ARTIFICIAL EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL ACLF. RESULTADOS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO Y CONTROLADO

R. Bañares<sup>1</sup>, F. Saliba<sup>2</sup>, B. Agarwal<sup>3</sup>, M.V. Catalina<sup>4</sup>, D. Rodica Tomescu<sup>5</sup>, D. Martin<sup>6</sup>, V. Stadlbauer<sup>7</sup>, G. Wright<sup>8</sup>, M. Sheikh<sup>9</sup>, C. Morgan<sup>10</sup>, F. Andreola<sup>9</sup>, K. Oettl<sup>11</sup>, K. Waterstradt<sup>12</sup>, R. Kumar<sup>13</sup>, S.M. Bode-Böger<sup>14</sup>, S.C. Sacleux<sup>2</sup>, G. Schilcher<sup>7</sup>, S. Koball<sup>15</sup>, A. Tudor<sup>5</sup>, J. Minten<sup>16</sup>, G. Doménech<sup>17</sup>, J.J. Aragonés<sup>17</sup>, A. Gander<sup>3</sup>, M. Sánchez<sup>18</sup>, R.P. Mookerjee<sup>9</sup>, A. Davenport<sup>9</sup>, D. Green<sup>10</sup>, M. Pavese<sup>19</sup>, J. Stange<sup>15</sup>, N. Davies<sup>9</sup>, V. Arroyo<sup>19</sup>, J. Fernández<sup>20</sup>, S. Mitzner<sup>15</sup> y R. Jalan<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, CIBEREHD, Madrid, España. <sup>2</sup>AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, INSERM unit N° 1193, Université

Paris-Saclay, Villejuif, Francia. <sup>3</sup>Royal Free Hospital, Reino Unido.

<sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBER-EHD, Madrid, España. <sup>5</sup>Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Fundeni Clinical Institute Bucharest, Rumanía.

<sup>6</sup>Peninsula Medical School, University of Plymouth, John Bull Building, Plymouth Science Park, Plymouth, Devon, Reino Unido.

<sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology und Hepatology, Medical University of Graz, Austria. <sup>8</sup>Basildon & Thurrock University Hospital, Mid & South Essex NHS Foundation Trust, Basildon, Essex, Royal Free Hospital King College London University College London, Reino Unido. <sup>9</sup>ILDH/UCL. <sup>10</sup>Yaqrit Ltd, Reino Unido. <sup>11</sup>Division of Physiological Chemistry, Otto Loewi Research Center, Medical University of Graz, Austria.

<sup>12</sup>MedInnovation GmbH. <sup>13</sup>Changi General Hospital, Singapur.

<sup>14</sup>Institut für Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum Otto-von-Guericke-Universität Leipziger Str. Magdeburg, Alemania. <sup>15</sup>University Hospital Rostock Fraunhofer IZI, Alemania.

<sup>16</sup>FAKKEL-bvba. <sup>17</sup>Medical Statistics Core Facility IDIBAPS-Hospital Clinic Barcelona, España. <sup>18</sup>IBM Ireland, Irlanda. <sup>19</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif), Barcelona, España. <sup>21</sup>Liver ICU, Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona, España.

**Introducción:** La inflamación sistémica (IS), la disfunción endotelial y la alteración de la albúmina del ACLF condicionan el fracaso de órganos. El dispositivo DIALIVE (D) es capaz de reemplazar la albúmina disfuncional, eliminando PAMPs y DAMPs.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de DIALIVE en la fisiopatología del ACLF.

**Métodos:** Pacientes con ACLF grados 1-3A aleatorizados a recibir D o tratamiento estándar (TE). Las muestras de sangre se obtuvieron basalmente y a los 5 y 10 días. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante un modelo mixto de medidas repetidas.

**Resultados:** PAMPs: El objetivo de reducción del 20% en la concentración de endotoxina fue más frecuentemente observado en los pacientes D (80 vs. 36,4%). Además, el análisis LAL (Limulus Amebocyte Lysate) descendió el día 10 tras D ( $p < 0,0001$ ). Función de la albúmina: Con respecto al TE, D incrementó los niveles de mercaptalbúmina humana ( $p = 0,001$ ) y redujo los de no mercaptalbúmina tipos 1 y 2 ( $p = 0,005$  y  $p = 0,017$ ), con un incremento en la capacidad de transporte de la albúmina ( $p = 0,016$ ; espectroscopia EPR), y una reducción en la tasa de albúmina modificada por isquemia ( $p = 0,009$ ). DAMPs: Los componentes M30 y M65 de la citoqueratina 18 ( $p = 0,005$  y  $p = 0,0029$ , respectivamente) y los de RIPK3, un marcador de necroptosis ( $p = 0,05$ ) disminuyeron tras D al igual

que los niveles de IL-8, IL-18 y TNFa como marcadores de IS ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,636$ ;  $p = 0,053$ ). Función endotelial: Los niveles de ADMA y Factor VIII se redujeron ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,195$ ) tras DIALIVE. Vía de señalización de TLR-4: La incubación del plasma de pacientes con líneas celulares de inflamasoma IL1b/IL18 y reporteras de actividad TLR4 demostraron una reducción de la señalización tras DIALIVE ( $p = 0,002$  y  $p = 0,030$ ).

**Conclusiones:** El uso de DIALIVE en pacientes con ACLF modifica la producción de DAMPs, PAMPs, la función endotelial y de la albúmina, la inflamación sistémica y la señalización del inflamasoma, impactando fisiopatológicamente en la resolución del ACLF.

## 50. LA GASTROPATÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL PREDICE LOS EVENTOS HEPÁTICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA

A.M. Martins, E. Llop, S. Wang, J. Cao, M. López, M. Hernández, J. Abad, I. El Hajra, E. Santos, S. Blanco, N. Fernández, J.L. Martínez, C. Ferre, C. Fernández, E. Fraga, M. Trapero, R. González, C. Perelló, J.L. Calleja

Unidad de Hepatología, IDIPHIM, Ciberhd, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

La gastropatía de la hipertensión portal (GHP) es una complicación que se aprecia en un 20-80% de pacientes con cirrosis hepática. Desconocemos el impacto de su presencia sobre la probabilidad de eventos hepáticos en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada (EHCAc). Estudio anidado en un estudio previo (PMID:34324766) del que se seleccionaron todos los pacientes con sospecha de EHCAc (elastografía de transición (ET)  $\geq 10$  kPa) que tenían gastroscopia realizada 6 meses antes o después de la inclusión. Se recogieron prospectivamente datos de eventos hepáticos (descompensación, hepatocarcinoma), trasplante hepático o muerte hasta el final de seguimiento (30/10/2021). Desde septiembre de 2013 a septiembre de 2014 se analizaron 441 pacientes, 113 con criterios de inclusión. La mayoría de los pacientes eran varones (64,6%). La edad media fue de 57 años (DE 0,9) y la etiología más frecuente fue el VHC (85%). 23 pacientes (20%) tenían varices esofágicas en la gastroscopia basal. 40 pacientes (35,4%) tenían GHP y 28 (24,8%) GHP aislada (sin varices esofágicas). El MELD medio fue de 8,2 (DE 0,2) y el seguimiento medio fue de 74 meses (2-98). 17 (15%) presentaron eventos hepáticos (hepatocarcinoma 8,9%, descompensación hidrópica 7,1%,



Figura P-49

encefalopatía hepática 1,8% y hemorragia digestiva por varices 1,8%). 6 pacientes se trasplantaron y 7 fallecieron (5,3% y 6,9%). La probabilidad de presentar eventos hepáticos a 2 y 5 años fue 6,4% y 8,3% respectivamente. El factor que se relacionó de manera independiente con la probabilidad de eventos hepáticos en el análisis multivariado fue la GHP (HR 11,3, IC95 2,3-55; p = 0,003). La probabilidad acumulada de eventos hepáticos a los 2 y 5 años fue significativamente mayor en los pacientes con GHP (15 y 23% vs. 1,45 y 1,45%; p < 0,001). Al excluir del análisis aquellos pacientes con varices esofágicas (n = 23), en el análisis univariado únicamente, la GHP aislada se mantuvo como un factor de riesgo de eventos hepáticos (HR 10,3, IC95 2,2-48; p = 0,003). La probabilidad de descompensación acumulada a los 2 y 5 años fue significativamente mayor en los pacientes con GHP aislada (14,8 y 18,7% vs. 1,7 y 1,7%; p = 0,001). Al analizar qué factores basales predijeron la presencia de GHP no pudimos identificar ninguno. Hasta un 10% de los pacientes con GHP y un 12% con GHP aislada tenían valores de ET < 15 KPa. La distribución de la GHP/GHP aislada según el rango de ET fue: 10-15, 15-20, 20-25 y > 25 KPa (10/12%, 5,3/6,7%, 6,1/2,2%, y 13/10%; p = 0,04/p = 0,2, respectivamente). El 10 y 14,2% de los pacientes con GHP y GHP aislada no tenían hipertensión portal clínicamente significativa considerando valores de plaquetas > 150.000 y ET < 15 KPa (BAVENO VII). De estos un 25% y 25% respectivamente presentaron eventos hepáticos en el seguimiento (p = NS). La GHP predice los eventos hepáticos en la EHCAc. Los métodos no invasivos no detectan adecuadamente un porcentaje no despreciable de pacientes con GHP.

## 51. CAMBIOS INMUNOLÓGICOS Y ADRENÉRGICOS EN PACIENTES CIRRÓTICOS TRATADOS CON ESTATINAS

I. Herrera Marante<sup>1</sup>, S. Almenara de Riquer<sup>2,3,4</sup>, B. Lozano Ruiz<sup>2,3</sup>, M. Rodríguez Soler<sup>1,2</sup>, C. Miralles Macia<sup>1</sup>, P. Bellot García<sup>1,1,2,3</sup>, J.M. González Navajas<sup>2,3</sup>, S. Pasual Bartolomé<sup>1,2,3</sup> y P. Zapater Hernández<sup>1,2,3,4</sup>

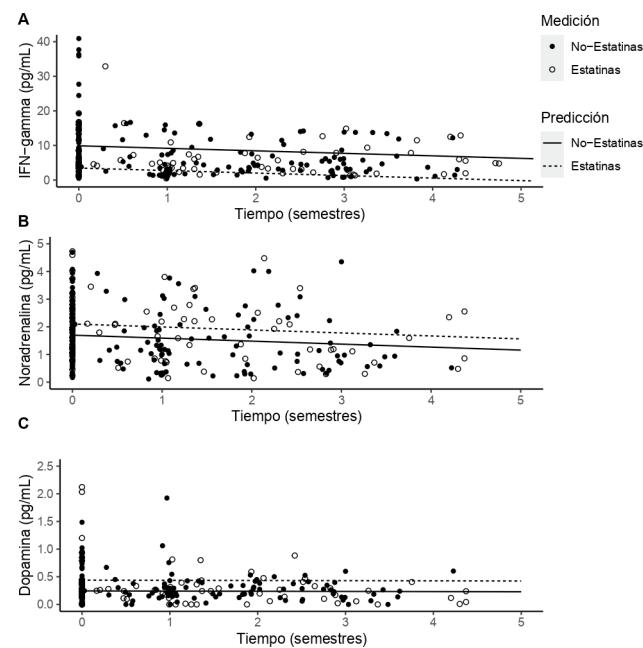
<sup>1</sup>Unidad Hepática, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, España. <sup>3</sup>CIBERehd Alicante, España. <sup>4</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, España.

**Introducción y objetivos:** Existen evidencias de un efecto de las estatinas en la reducción del gradiente de presión venoso hepático en pacientes con cirrosis hepática (CH). Se han relacionado además con la reducción del riesgo de descompensación, mortalidad y hepatocarcinoma (HCC), aunque los mecanismos por los que esto sucede son desconocidos. Nuestro objetivo es estudiar los cambios en el sistema inmunológico y adrenérgico en relación al uso de estatinas en pacientes con CH.

**Métodos:** Entre 2015 y 2017 se recogieron muestras de sangre de pacientes con CH incluidos en el programa de detección precoz de HCC cada 6-9 meses. Se midieron las variables experimentales: TGF-β1, IL6, IL10, IFN-γ, adrenalina, noradrenalina, dopamina, óxido nítrico y el porcentaje de células CD3+, CD4+, CD8+, CD3-CD16+ sobre linfocitos totales. El efecto modulador de las estatinas sobre cada variable experimental a lo largo del estudio se analizó mediante modelos lineales mixtos. Los modelos se controlaron por posibles variables confusoras y por el tiempo transcurrido desde la basal hasta la recogida de la muestra.

**Resultados:** Se incluyeron 169 pacientes, de los cuales 25 (14,9%) estaban tratados con estatinas. Basalmente el grupo tratado con estatinas presentó una mayor proporción de pacientes con etiologías distintas a virus y alcohol, mayores puntuaciones de Child-Pugh, mayores valores de creatinina y urea y menores niveles de hemoglobina y colesterol. Además, los pacientes tratados con estatinas estaban más frecuentemente tratados con metformina, diuréticos, Inhibidores de la bomba de protones y betabloqueantes.

Las estatinas resultaron significativamente asociadas con niveles más altos y sostenidos en el tiempo de noradrenalina [ $\beta(SE) = 0,58 (0,22)$ ] y dopamina [ $\beta(SE) = 0,20 (0,06)$ ] y menores niveles de IFN-γ [ $(SE) = -7,90 (2,83)$ ].



**Conclusiones:** El tratamiento con estatinas se asoció a niveles más elevados de noradrenalina y dopamina y menores niveles de IFN-γ a lo largo del tiempo.

## 52. ANÁLISIS DEL USO DE TIPS PREVENTIVOS EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ORIGEN VARICEAL EN UN CENTRO SIN DISPONIBILIDAD DE LA TÉCNICA

A. Torres Domínguez<sup>1</sup>, S. Jofré Peralta<sup>1</sup>, M. Pérez Ruiz<sup>1</sup>, M.C. García Gavilán<sup>1</sup>, R. Gálvez Fernández<sup>1</sup>, F. Rivas Ruiz<sup>2</sup> y J.M. Rosales Zábal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. <sup>2</sup>Unidad de investigación, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España.

**Introducción:** La hemorragia digestiva por varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática es una complicación grave acompañada de alta mortalidad. El TIPS preventivo (p-TIPS) en pacientes de alto riesgo ha demostrado un mejor control de la hemorragia, de la ascitis y de la supervivencia sin aumentar la incidencia de encefalopatía.

**Objetivos:** Analizar el uso real de p-TIPS en enfermos de alto riesgo con indicación para ello, en un centro hospitalario que no dispone de la técnica.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los episodios de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas o esofagogastricas desde enero de 2018 y octubre de 2021 en pacientes con cirrosis hepática del área sanitaria de la Agencia Sanitaria Costa del Sol (Marbella, Málaga). Se identificó cuántos de ellos eran de alto riesgo y tendrían indicación de p-TIPS (Child-Pugh B con sangrado activo en la endoscopia y Child-Pugh C10-13), si en el centro se valoró el p-TIPS y si se contactó con el centro de referencia para su colocación. Se excluyeron pacientes con hepatocarcinoma u otra enfermedad oncológica, trombosis completa portal, enfermedad cardiopulmonar grave u otra contraindicación del TIPS. Se analizó el resangrado de los pacientes y los fallecimientos hospitalarios.

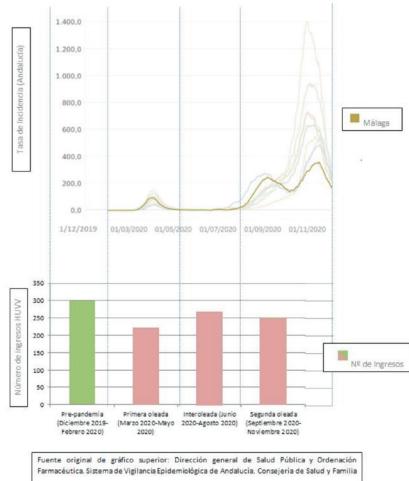
**Resultados:** Se analizaron 57 episodios de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas o esofagogastrica de 46 pacientes diferentes (8 pacientes tuvieron 2 episodios y 3 pacientes 3 episodios en este periodo). El 76,1% de ellos eran varones con una edad media de 58,6 años (DE: 10,95) y en el 76,1% la cirrosis era de origen etílico. El 77,2% eran Child-Pugh mayor a B7. El 36,8% de los episodios eran candidatos a la colocación p-TIPS, y no se valoró en nuestro centro ni se contactó con el centro de referencia en ningún caso. Respecto al resangrado, el 26% tuvo una hemorragia digestiva por varices posteriores, el 62,6% a partir de la sexta semana. No hubo diferencias significativas en el resangrado entre los que tenían indicación de p-TIPS y los que no. Los pacientes que tenían indicación de p-TIPS tuvieron una mortalidad mayor durante el ingreso ( $p = 0,048$ ).

**Conclusiones:** En nuestro estudio, 1/3 de las hemorragias variceales tenían indicación de p-TIPS, sin diferencias en la tasa de resangrado y con mayor mortalidad en el ingreso hospitalario respecto a los que no tenían indicación. La no disponibilidad en el centro, falta de protocolos y desconocimiento de la indicación podrían ser causas de su infrautilización, siendo necesaria la implementación de medidas docentes y protocolos para mejorar la atención de estos pacientes.

### 53. INFLUENCIA DE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2 EN LOS INGRESOS URGENTES DE HEPATOLOGÍA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

J.M. Pinazo Bandera<sup>1,2</sup>, A.M. García García<sup>2</sup>, G. Asady Ben<sup>2</sup> y R.J. Andrade Bellido<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.



**Introducción:** La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), producida por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) se descubrió a finales de 2019. El 11/3/20 la Organización Mundial de la Salud declaró el estado de pandemia; la cual ha supuesto un cambio en el panorama mundial, con más de 275 millones de infectados y 5,3 millones de fallecidos. Existe la hipótesis de una notable demora e incluso ausencia de la solicitud de atención por parte de los pacientes con patología urgente, con el aumento de la morbilidad que esto acarrea.

**Objetivos:** Analizar la repercusión de la COVID19 en los ingresos y mortalidad intrahospitalaria de la patología hepática, incluyendo las complicaciones de la cirrosis.

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional y retrospectivo de los ingresos por patología hepática en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga) entre el 1/12/19 y el 30/11/20. Se realizó un análisis inferencial comparando el grupo control (diciembre 2019-febrero 2020) con 1ª oleada (marzo 2020-mayo 2020), interoleada (junio 2020-agosto 2020) y 2ª oleada (septiembre 2020-noviembre 2020). Los ingresos programados se excluyeron. Se evaluaron variables demográficas, clínicas, analíticas y de mortalidad.

**Resultados:** Se expone en la figura/tabla 1 la relación entre los ingresos de pacientes en Digestivo y la situación epidemiológica por COVID-19. Se analizaron 84 pacientes. Predominó el sexo masculino y la edad media fue 60,6 años. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta acudir a Urgencia fue 14,2 días. El motivo de ingreso más frecuente fue descompensación hidrópica (29,8%). La estancia media fue 10,4 días y la mortalidad intrahospitalaria global 16,7%. No hubo resultados estadísticamente significativos. Los datos están expuestos detalladamente en la figura/tabla 2.

**Conclusiones:** Si bien se registró un descenso del número de ingresos urgentes por patología hepática tras el inicio de la pandemia, no se objetivó una mayor mortalidad intrahospitalaria de estos.

ENTIDAD CLÍNICA	PERÍODO TIEMPO			Total
	Preoleada (Diciembre 2019-Febrero 2020)	Primer oleada (Marzo 2020-Mayo 2020)	Interoleada (Junio 2020-Agosto 2020)	
Global	209	221	268	1039
Hemorragia varicosa	67	60	42	169
Otros trastornos digestivos	127	133	116	462
Hepatitis	41	22	12	84
Enfermedades crónicas	14	16	13	57
Intestinal				
Ingresos programados	34	28	36	137
Muertes	26	27	25	108

TABLA 1. Ingresos totales en Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga desde el 1 Diciembre de 2019 hasta el 30 de Noviembre 2020 (separados por trimestre)

	PERÍODO TIEMPO			<i>p</i>	
	Preoleada (Diciembre 2019-Febrero 2020)	Primer oleada (Marzo 2020-Mayo 2020)	Interoleada (Junio 2020-Agosto 2020)		
Hombres (n, %)	34(82.9)/(71.7)	19(86.4)/(13.6)	12(100)/(0)	9(100)/(0)	74(88.1)/10(11.9) 0.26
Edad media (DE)	60.9 (15.5)	61.0 (9.8)	59.08 (8.5)	60.88 (9.6)	60.6 (12.5) 0.97
Días desde inicio de síntomas (DE)	12 (28.5)	12.04 (9.8)	12.5 (8.8)	13 (9.3)	14.2 (30.4) 0.59
Patología, n (%)					0.65
Hemorragia varicosa	5 (15.2)	3 (15.6)	4 (33.3)	3 (33.3)	15 (17.9)
Hemorragia varicosa	5 (15.2)	2 (9.1)	0 (0)	1 (11.1)	8 (9.5)
Encefalopatía hepática	6 (14.6)	7 (31.8)	3 (25)	1 (11.1)	17 (20.2)
Descompensación hidrópica no complicada	14 (34.1)	5 (22.7)	3 (25)	3 (33.3)	25 (29.8)
ACLF	1 (2.4)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	2 (2.4)
Infecciones	4 (9.8)	1 (4.5)	1 (8.3)	1 (11.1)	7 (8.3)
Otras	6 (14.6)	4 (18.2)	0 (0)	0 (0)	10 (11.9)
Hemorragia varicosa					0.65
Hemoglobina media a la llegada Pd. (DE)	9.1 (1.4)	6.5 (0.5)	--	9.9 (0.4)	8.7 (1.6)
Necesidad transfusional, n (%)	2 (40)	2 (100)	0 (0)	1 (100)	5 (62.5) 0.16
Necesidad taponamiento, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) ---
TIPS de urgente, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) ---
Child Pugh					0.19
A	3 (8.1)	3 (15.7)	0 (0)	0 (0)	6 (6.2)
B	21 (56.8)	7 (31.6)	4 (50)	2 (25)	34 (45.9)
C	18 (48.1)	17 (78.7)	4 (50)	0 (0)	33 (43.8)
MELD medio (DE)	17.1 (5.0)	17.05 (4.4)	16.6 (6.2)	17.3 (6.09)	17.1 (5.6) 0.99
Derivación THO, n (%)	0 (0)	2 (9.1)	0 (0)	0 (0)	2 (2.4) 0.12
UCI, n (%)	2 (4.9)	1 (4.5)	1 (8.3)	1 (11.1)	5 (6) 0.87
Estancia media en días (DE)	12.9 (10.4)	8.3 (6.8)	7.1 (4.2)	11.5 (4.3)	10.4 (8.5) 0.15
Mortalidad, n (%)	6 (14.6)	5 (22.7)	4 (33.3)	2 (22.2)	14 (16.7) 0.68

Se utilizaron test ANOVA y Chi<sup>2</sup> para la realización de los cálculos estadísticos dependiendo de la naturaleza de las variables comparadas.

DE: Desviación estándar/ ACLF: Acute on chronic liver failure/ TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt/ MELD: Model for End-stage Liver Disease/ THO: Trasplante hepático ortotópico/ UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

TABLA 2. Ingresos urgentes por enfermedad hepática primaria o complicaciones de la cirrosis en Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga desde el 1 Diciembre de 2019 hasta el 30 de Noviembre 2020 (separados por trimestre)

## Enfermedades Vasculares Hepáticas, Genéticas, Inmunología y DILI “Básica”

### 54. PERFIL DE MICRORNAS EN PLASMA ASOCIADO AL DIAGNÓSTICO/PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

A. Sánchez-Monteagudo<sup>1,2</sup>, M. Berenguer<sup>3,4</sup>, E. Ripollés<sup>1,2</sup>, I. Boyko<sup>2</sup>, M. Álvarez-Sauco<sup>5</sup>, E. Girona<sup>6</sup>, I. Sastre-Bataller<sup>1,7</sup>, I. Martínez-Torres<sup>1,7</sup>, V. Lupo<sup>2</sup>, L. García-Villarreal<sup>8</sup>, A. Tugores<sup>8</sup> y C. Espinós<sup>1,2,9</sup>

<sup>1</sup>Rare Diseases Joint Unit, CIPF-IIS La Fe, Valencia, España. <sup>2</sup>Unit of Rare Neurodegenerative Diseases, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, España. <sup>3</sup>Hepatology-Liver Transplantation Unit, Digestive Medicine Service, IIS La Fe and CIBER-EHD, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>4</sup>Department of Medicine, Universitat de València, España. <sup>5</sup>Department of Neurology, Hospital General Universitari d'Elx, España. <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Hospital General Universitari d'Elx, España. <sup>7</sup>Department of Neurology, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>8</sup>Research Unit, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España.

<sup>9</sup>Biotechnology Department, Faculty of Veterinary and Experimental Sciences, Universidad Católica de Valencia, Spain.

La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara causada por mutaciones en el gen ATP7B que afecta al metabolismo del cobre, el cual se acumula principalmente en hígado y cerebro. Para su diagnóstico se emplea la escala de Leipzig que considera signos clínicos, histopatología, bioquímica y genética. Sin embargo, su diagnóstico no siempre es fácil, ya que la EW presenta expresividad variable: hay individuos que cursan con sintomatología hepática, otros con neurológica o ambos, e incluso pueden permanecer asintomáticos. Por ello, es importante mejorar el diagnóstico/pronóstico de la EW con el fin de que los pacientes reciban el tratamiento adecuado cuanto antes, evitando la progresión de los síntomas. Hemos investigado el perfil de microRNA en plasma en una serie clínica supervisada por años con el propósito de desarrollar un test diagnóstico/pronóstico no invasivo. El estudio se inició en una primera cohorte de investigación, compuesta por 20 probandos pareados por edad y sexo con controles sanos, en la que mediante miRNAseq se identificaron 18 microRNA sobrerepresentados. De entre ellos destacaban miR-122-5p, miR-192-5p y miR-885-5p, previamente asociados a esteatosis, hepatitis, fibrosis y/o hepatotoxicidad, además de miR-485-3p y miR-340-3p, relacionados con el metabolismo del hierro y con el de lípidos e insulina, respectivamente. Para validar estos hallazgos, se analizó mediante qPCR los niveles de estos cinco microRNAs en las mismas muestras de la primera cohorte así como en una segunda cohorte independiente de 20 pacientes y controles. En ambas cohortes, se confirmó que miR-122-5p, miR-192-5p y miR-885-5p estaban incrementados en plasma de pacientes EW y que además correlacionaban con marcadores bioquímicos de función hepática. Con el propósito de investigar su asociación con la progresión de la enfermedad, mediante el mismo método, se analizaron de nuevo los pacientes de la cohorte de investigación, pero en una nueva muestra obtenida tres años después. La evaluación de los modelos obtenidos para cada uno de los tres microRNA mostró un buen rendimiento para clasificar al grupo de pacientes con factores de evolución desfavorable, por tanto se proponen como candidatos para mejorar el seguimiento clínico y/o monitorizar nuevos fármacos para el tratamiento de la EW.

Financiación: Fundació Per Amor a l'Art, ISCIII cofunded with ERDF funds [PI18/00147], Generalitat Valenciana [PROMETEO/2018/135].

## Enfermedades Vasculares Hepáticas, Genéticas, Inmunología y DILI “Clínica”

### 55. ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CELIACA

J. Sánchez Serrano, C. Montón Rodríguez, P. Poyatos García, C. Abril García, C. Gómez Medina, M. Capilla Lozano, J. Tosca Cuquerella, M.D. Escudero García, P. Lluch García y M. Minguez Pérez

Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

**Introducción:** La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía autoinmune crónica desencadenada por la ingesta de gluten. Aunque su manifestación principal es la enteropatía, también puede afectar a otros órganos, incluido el hígado. La hepatitiscelíaca es la manifestación hepática más común de la EC, habitualmente responde a la dieta libre de gluten (DLG) y es, en ocasiones, la única manifestación en la EC paucisintomática.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de alteraciones hepáticas al diagnóstico de EC. Evaluar la respuesta de las alteraciones hepáticas a la DLG y la relación entre la gravedad histológica (escala MARSH) con la presencia de alteraciones hepáticas al diagnóstico de EC.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo de los pacientes diagnosticados de EC hasta enero de 2018 en seguimiento en el servicio de Medicina Digestiva de un hospital terciario. Se evaluó la asociación entre marcadores hepáticos (GOT, GPT, GGT y FA) y variables clínicas e histológicas así como el efecto de una DLG a los 3 años del diagnóstico de EC.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 140 pacientes. La prevalencia de las alteraciones en los marcadores hepáticos al diagnóstico de EC fue de un 46%, siendo todas alteraciones leves (< 5 veces el límite superior de la normalidad). Se observó un patrón de citolisis en el 57% de los casos, de colestasis en el 20% y mixto en el 23%. En el 2,9% de los pacientes las alteraciones hepáticas fueron la única manifestación al diagnóstico. No se observó relación estadísticamente significativa entre el IMC y las alteraciones hepáticas al diagnóstico. Los pacientes con una histología MARSH 3c al diagnóstico presentaron 3 veces más riesgo (OR 3, IC95% 1,5-6,1, p valor 0,001) de alteraciones hepáticas al diagnóstico de EC. Existe una correlación positiva aunque débil entre los anticuerpos anti-transglutaminasa (ATG) y GOT/GPT al diagnóstico (rho de Spearman 0,304; p valor 0,001/rho de Spearman 0,339; p valor < 0,001). Los pacientes adherentes a DLG (comprobada por negativización de ATG a los 3 años) no presentaron mejoría estadísticamente significativa de las alteraciones hepáticas a los 3 años.

**Conclusiones:** El 47% de pacientes presentaron alteraciones hepáticas al diagnóstico de EC. Se evidenció una mayor prevalencia de alteraciones hepáticas en aquellos pacientes que presentaban una alteración histológica más grave (MARSH 3c). Se observó una correlación positiva entre anticuerpos anti-transglutaminasa y GOT/GPT al diagnóstico. No se observó asociación entre la adherencia a la DSG y la mejoría o resolución de las alteraciones hepáticas a los 3 años del diagnóstico.

### 56. ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A CIRUGÍA DE FONTAN: NUESTRA EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO

M. Librero Jiménez y M.D. Espinosa Aguilar

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** La cirugía de Fontan es un procedimiento empleado como tratamiento de cardiopatías congénitas con ventrículo único funcional, produciendo un incremento en la presión venosa central que puede desencadenar, con el paso del tiempo tras la cirugía, múltiples complicaciones sistémicas. Con respecto a la afectación hepática, se postula un incremento retrógrado de la presión venosa intrahepática, con dilatación sinusoidal más eviden-

te en el área centrolobulillar, originando hiperfiltración de la sangre y edema en los espacios de Disse, lo que unido a la hipoxia tisular facilita el desarrollo de necrosis hepatocitaria, regeneración fibrótica, y finalmente cirrosis hepática, con una historia natural de la enfermedad iniciada a partir de los 10-20 años tras la cirugía.

**Métodos:** Estudio descriptivo que incluye a pacientes sometidos a cirugía de Fontan valorados en consultas de Hepatología entre 2020 y 2021 en el Hospital Virgen de las Nieves. Se recabaron datos demográficos (edad, sexo) y analíticos, tiempo desde la cirugía, índices de fibrosis hepática (APRI, FORNS y FIB4), y se realizó eco-grafía abdominal y Fibroscan. A algunos también se les realizó una gastroscopia para valorar HTPo, medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y biopsia hepática.

**Resultados:** Reclutamos 12 pacientes (7 varones y 5 mujeres) con edad media de 25,6 años. La mediana de años desde la cirugía fue de  $17 \pm 7,9$ . En la figura se recogen los datos analíticos recabados. La media del Fibroscan fue  $24 \pm 7,8$  KPa, aunque ningún paciente obtuvo un APRI, FORNS o FIB4 indicativo de fibrosis significativa. A tres pacientes se les determinó el GPVH: dos obtuvieron un valor de 1 y uno de 2 mmHg (normal si < 8 mmHg). No obstante todos presentaban elevadas presiones libres (> 11 mmHg) y enclavadas (> 17 mmHg), siendo la presión normal de las venas suprahepáticas de 2-6 mmHg y de la porta 5-7 mmHg. Además en estos pacientes se obtuvo una biopsia hepática: dos con estadio F3 de fibrosis y uno F4.

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
<b>BT</b>	1.4	0.97
<b>GOT</b>	32.5	11.5
<b>GPT</b>	29.5	9.2
<b>FA</b>	110.1	58
<b>GGT</b>	70.9	26.2
<b>Albúmina</b>	4.7	0.2
<b>Plaquetas</b>	170083.3	51138.7
<b>INR</b>	1.15	0,1

**FIGURA 1:** Resumen del análisis descriptivo llevado a cabo sobre las variables cuantitativas analíticas recogidas en nuestra muestra.

**Conclusiones:** Con este estudio queremos destacar la necesidad de establecer nuevos puntos de corte específicos para esta entidad, tanto para los índices APRI, FORNS y FIB4, como para el Fibroscan, pues los valores utilizados para otras hepatopatías no parecen estimar adecuadamente el estadio de fibrosis (probablemente infraestimando los predictores indirectos y sobreestimando el Fibroscan). Asimismo es reseñable que estos pacientes pueden presentar un GPVH normal con presiones libres y enclavadas elevadas, por lo que quizás sería más adecuado utilizar estos parámetros para el diagnóstico de HTPo. Esto podría venir justificado por el incremento de la presión venosa sistémica que afectaría retrógradamente a venas suprahepáticas y porta, elevando sus presiones paralelamente y obteniendo así un gradiente normal. En resumen, son necesarios más estudios sobre esta infrecuente entidad que afecta a pacientes jóvenes, con importantes implicaciones sobre su calidad de vida y supervivencia.

## 57. TROMBOSIS PORTAL EN COVID-19

I. El Hajra Martínez<sup>1</sup>, S. Blanco Rey<sup>1</sup>, E. Llop Herrera<sup>1</sup>, J. San Miguel Espinosa<sup>2</sup>, L. Arrieta Arranz<sup>3</sup>, C. Ferre Aracil<sup>1</sup>, E. Santos<sup>1</sup>, A. Pinto da Costa<sup>1</sup> y J.L. Calleja Panero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, IDIPHIM, CIBERHD, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

<sup>3</sup>Hospital HM Universitario Puerta del Sur, Móstoles, España.

**Introducción:** Desde que se notificara el primer caso por COVID-19 en diciembre de 2019 ha ido en aumento el número de casos publicados de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pul-

monar (TEP), identificándose al SARS-CoV-2 como un patógeno con una importante capacidad protrombótica. Sin embargo, los casos publicados de trombosis venosa porta (TVP) son escasos.

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo en el que se seleccionaron pacientes con TAC abdominal (n = 60) de todos con PCR positiva para SARS-CoV-2 en nuestro centro (n = 2987) entre el 01/03/20 al 01/06/20. El objetivo principal fue analizar la aparición de TVP y las características demográficas, clínicas y analíticas de estos pacientes. Como objetivo secundario se analizó la aparición de otros fenómenos tromboembólicos. Se definió como COVID moderado o grave la necesidad de oxigenoterapia, ventilación nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o intubación orotraqueal (BRESCIA > 0). No se realizó contraste de hipótesis por la baja potencia estadística dado el pequeño tamaño muestral de los casos.

**Resultados:** La prevalencia de TVP fue de 3/60 (5%). La indicación del TAC abdominal fue dolor abdominal (40,3%), sospecha de isquemia intestinal (28,3%), sospecha de vólvulo (6,7%), abdomen agudo (5%) y otros (11,6%). La edad media de estos pacientes fue de  $48,33 \pm 14,8$  vs.  $67 \pm 16,19$  años en pacientes sin TVP. De los 3 pacientes con TVP 1 de ellos presentaba cirrosis y todos eran varones vs. 49,1% en el grupo sin TVP. La presentación clínica fue en 2 de ellos dolor abdominal y en 1 ascitis. La presencia de COVID moderado o grave fue de un 67,7% vs. 43,9% en el grupo sin TVP. La existencia de neumonía radiológica > 25% fue de un 66,7% en grupo TVP vs. 61,4% en grupo sin TVP. Los niveles de dímero D al diagnóstico fueron mayores en el grupo de TVP ( $1.653 \pm 1.412,1$  vs.  $4,3 \pm 11$  ng/mL). Los pacientes con COVID moderado o grave presentaron un mayor número de eventos tromboembólicos: TVP 7,4% vs. 3,1%, TEP 18,5% vs. 3,1% y trombosis venosa profunda 7,4 vs. 3,1%. En la tabla se muestran las características basales.

### Características basales

	No TVP (n = 57)	TVP (n = 3)
Sexo (varón) n (%)	28 (49,1%)	3 (100%)
Edad	$67 \pm 16,19$	$48,33 \pm 14,8$
Fumador	4 (7%)	0 (0%)
HTA	33 (57,9%)	2 (66,7%)
Trombofilia	0 (0%)	0 (0%)
Hepatopatía crónica sin cirrosis	7 (12,3%)	0 (0%)
Cirrosis	1 (1,8%)	1 (33,3%)
ACO	14 (24,6%)	0 (0%)
Antiagregantes	10 (17,5%)	0 (0%)
BRESCIA		
0	32 (56,1%)	1 (33,3%)
1-3	23 (40,4%)	2 (67,7%)
$\geq 4$	2 (3,5%)	0 (0%)
Patrón radiológico		
< 25%	15 (26,3%)	1 (33,3%)
25-50%	21 (36,8%)	2 (66,7%)
> 50%	14 (24,6%)	0 (0%)
HBPM profiláctico	28 (50%)	1 (33,3%)
HBPM anticoag.	14 (25%)	2 (66,7%)
Ferritinina (ng/mL)	$1.130,3 \pm 1.232,9$	$548,7 \pm 326,8$
Fibrinógeno (mg/dL)	$523,6 \pm 203,9$	$423 \pm 239$
Dímero D (ng/mL)	$4,3 \pm 11$	$1.653 \pm 1.412,1$

**Conclusiones:** La infección por SARS-CoV-2 conlleva un riesgo tromboembólico aumentado. La TVP portal con o sin cirrosis hepática puede estar presente en estos pacientes por lo que resulta crucial un alto grado de sospecha clínica en pacientes con COVID-19 para diagnosticarla.

## Hepatitis virales “Básica”

### 58. LA EXPRESIÓN DE PD-1 EN CÉLULAS T RESIDENTES DEL HÍGADO SE CORRELACIONA CON EL ADN DEL VHB INTRAHEPÁTICO Y DISMINUYE CON TERAPIA ANTIVIRAL

M. García-López<sup>1</sup>, L.J. Pallett<sup>2</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, E. Belmonte<sup>3</sup>, T. Leonel<sup>1</sup>, E. García-Pras<sup>1</sup>, S. Lens<sup>1</sup>, Z. Mariño<sup>1</sup>, C. Bartres<sup>1</sup>, A. Rando-Segura<sup>4</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>4</sup>, X. Forns<sup>1</sup>, M.K. Maini<sup>2</sup>, S. Pérez-del-Pulgar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>2</sup>Division of Infection and Immunity, Institute of Immunity and Transplantation, University College London, Reino Unido.

<sup>3</sup>Departamento de Radiología, Centro de Diagnóstico por la Imagen (CDI), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.

<sup>4</sup>Unidad de Patología Hepática, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** PD-1 es un marcador de agotamiento de la función de las células T cuya expresión está incrementada en células T globales y específicas del VHB. Por ello, PD-1 constituye una de las principales dianas de las inmunoterapias en desarrollo contra la hepatitis crónica B (CHB). Sin embargo, no se han definido bien los factores que inducen la expresión de PD-1 en el hígado, así como su posible modulación durante el tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (NUCs). Por tanto, el objetivo de nuestro estudio fue investigar la relación entre el ADN del VHB intrahepático (iHBV-DNA) y la expresión de PD-1 en células T residentes del hígado y el impacto mediante la supresión prolongada con NUCs.

**Métodos:** Se incluyeron 22 pacientes CHB que se sometieron a aspiración con aguja fina (FNA) y biopsia hepática, 9 de los cuales fueron tratados con NUCs durante al menos 4 años. El fenotipo de las células T circulantes e intrahepáticas se analizó por citometría de flujo multiparamétrica. Los niveles de iHBV-DNA y cccDNA se determinaron por PCR cuantitativa.

**Resultados:** En todas las PAAF se detectaron linfocitos T de memoria residentes en tejido (TRM) (CD103+CD69+: 3%, IQR 2-7%). La expresión de PD-1 fue mayor en las células T CD8 intrahepáticas que en las circulantes, especialmente en la fracción residente en el tejido (CD103-CD69+ y TRM,  $p < 0,0001$ ). La determinación de marcadores virales hepáticos mostró que la expresión de PD-1 en células T CD8 se correlacionó tanto con el iHBV-DNA ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,007$ ) como con el cccDNA ( $r = 0,7$ ,  $p = 0,002$ ), pero no con la ALT. Los pacientes con supresión viral prolongada por tratamiento con NUCs presentaron una menor expresión de PD-1 en las células T intrahepáticas ( $p = 0,03$ ), lo que respalda el papel del VHB en la modulación de la expresión de PD-1. Por el contrario, no se detectaron cambios significativos en la expresión de PD-1 en las células T CD8 en sangre periférica entre los pacientes tratados con NUCs y los que no habían recibido tratamiento previo. En 3 pacientes, realizamos una PAAF de seguimiento 6 meses de parar el tratamiento y observamos que la expresión de PD-1 en las células T intrahepáticas aumentó de forma concomitante al restablecimiento de la viremia.

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que existe una asociación entre el ADN del VHB intrahepático y la expresión de PD-1 en células T residentes en el hígado, con una reducción en los niveles de expresión tras la terapia prolongada con NUCs y su posible aumento tras la suspensión del tratamiento. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual la carga viral del VHB se asocia con la expresión de PD-1 en las células T intrahepáticas, estos hallazgos sugieren que estos cambios podrían contribuir a alcanzar la cura funcional.

### 59. LAS VÍAS DE RECLUTAMIENTO Y ACTIVACIÓN DE LEUCOCITOS ESTÁN SOBREEXPRESADAS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA DELTA

E. García-Pras<sup>1</sup>, T. Leonel<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, M. García-López<sup>1</sup>, S. Lens<sup>1</sup>, Z. Mariño<sup>1</sup>, A. Díaz<sup>2</sup>, Y. Fundora<sup>3</sup>, X. Forns<sup>1</sup> y S. Pérez-del-Pulgar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Patología, Centro de Diagnóstico Biomédico, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad de Cirugía y Trasplante Hepatobiliopancreático, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** El virus de la hepatitis delta (VHD) es responsable de la forma más grave de las hepatitis virales, asociándose con un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular. Se ha descrito que el VHD induce una respuesta inmune innata mediada por los genes de respuesta a IFN (ISG). Sin embargo, los tratamientos con IFN tienen una eficacia limitada en estos pacientes. El objetivo del estudio fue analizar la expresión intrahepática de genes de respuesta del hospedador durante la infección por el VHD en comparación con pacientes con hepatitis crónica B y controles sanos.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 19 biopsias hepáticas parafinadas de pacientes positivos para anti- VHD. Los pacientes se clasificaron en VHD+ y VHD- según tenían o no niveles detectables de ARN-VHD en suero. Como grupos controles se seleccionaron donantes sanos así como pacientes con hepatitis crónica B cirróticos y sin tratamiento (VHB+). Los análisis de expresión génica se realizaron utilizando el panel “Host Response” de Nanostring. La comparación de la expresión diferencial de los genes se realizó considerando un log2 fold-change  $> 1$  y FDR  $< 0,05$  (Benjamín-Yekutieli).

**Resultados:** Los pacientes VHD+ y VHD- tenían una edad media de 50 años y el 63% fueron hombres. El 66% de los pacientes tenía cirrosis hepática y el 36% estaban bajo tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (NUCs). El análisis de expresión génica reveló una expresión diferencial significativamente incrementada en 190 genes en los VHD+ respecto a los donantes sanos y en 216 respecto a los VHD-. Globalmente, las quimiocinas resultaron las moléculas con mayor sobreexpresión, siendo CXCL9, CXCL10, CXCL11 y su receptor CXCR3, las más relevantes. Consecuentemente, los genes implicados en vías de reclutamiento y activación de linfocitos T y B (CD2, ICOS, CD40LG, CD20, CD79A) y células mieloídes (CCR2, CCR5, CCL18) también estaban incrementados en comparación con los donantes sanos y los pacientes VHD-. Estas diferencias en las respuestas inmunes innata y adaptativa eran menos pronunciadas en los pacientes VHB+. Además, los pacientes VHD+ presentaron una sobreexpresión de genes relacionados con procesos de apoptosis (BCL-2, TNF), activación del inflamasa y piroptosis (NLRP1, PYCARD y AIM2) y citotoxicidad (GZMH, GZMA, y PRF-1). Cabe destacar que algunos genes de la respuesta innata (IFIT1 y IFIT2) y adaptativa (CD2, CCL5 y IL17RE) permanecieron persistentemente sobreexpresados después de la eliminación del virus.

**Conclusiones:** La infección por el VHD se asocia con una activación de las vías de reclutamiento y activación de linfocitos y células mieloídes que promueven procesos de inflamación y muerte celular, contribuyendo a una mayor patogénesis. La resolución de la hepatitis delta, no conseguiría revertir totalmente las alteraciones moleculares inducidas por el VHD que podrían ser debidas a secuelas moleculares o a la presencia del VHB.

## 60. IL-15 POTENCIA LA RESPUESTA CELULAR CD8+ VHB-ESPECÍFICA MEDIANTE LA REMODELACIÓN MITOCONDRIAL DEL POOL DE CÉLULAS PROGENITORAS ACTIVADAS EN LA HEPATITIS CRÓNICA B E- AG NEGATIVA EN TRATAMIENTO

J. Peña-Asensio<sup>1,2</sup>, H. Calvo<sup>1</sup>, J. Miquel<sup>1</sup>, E. Sanz-de Villalobos<sup>1</sup>, A. González-Praetorius<sup>1</sup>, M. Torralba<sup>1,3</sup> y J.R. Larrubia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología Traslacional, Hospital Universitario de Guadalajara, España. <sup>2</sup>Departamento de biología de Sistemas, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y especialidades clínicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** En el pool de células progenitoras (PP) CD8+ VHB-específicas, la remodelación mitocondrial podría restaurar la funcionalidad de la progenie proliferativa efectora (EPP) en la hepatitis B crónica eAg(-) (HCBe(-)) tratada con análogos de nucleos(t)idos (NUC). Analizamos el papel de IL-15 en el perfil metabólico de la PP CD8+ VHB-específica tras el encuentro antigénico en HCBe(-) con baja probabilidad de restauración de las células T durante el tratamiento con NUC.

**Métodos:** De acuerdo con las variables clínicas, se estimó el nivel de agotamiento de las células CD8+ VHB-específicas en los pacientes con HCBe(-) tratados con NUC. Las células CD8+ VHB-específicas se visualizaron mediante tecnología pentamérica. Tras la estimulación Ag-específica, se detectó la PP activada (PPA) mediante tinción de TCF1 y el nivel de FSC. El perfil metabólico, el fenotipo de memoria y la activación de mTORC1 en las PPA se analizaron mediante la expresión de Glut1, PGC1a, CPT1, PD-1, CD127 y prS6-P. Las capacidades efectoras en la progenie proliferativa efectora (PPE) se comprobaron mediante la capacidad de proliferación, los niveles de interferón (IFN) $\gamma$ , factor de necrosis tumoral (TNF) $\alpha$  y CD107a. Se evaluó el papel de IL-15+/anti-PD-L1 en la remodelación del perfil metabólico y la mejora de la función efectora.

**Resultados:** Durante la HCBe(-), el PP quiescente expresa un fenotipo memoria-“like” (PD-1+/CD127+). Tras el encuentro antigénico, el PPA da lugar a la PPE. En comparación con la IL2, la IL-15 disminuye el impulso inicial de mTORC1 en el PPA, pero mantiene su activación durante más tiempo, lo que se traduce en una inflación del PPE, y la mejora del perfil metabólico (Glut-1bajo, PG-C1alto, CPT1alto). Estos cambios metabólicos inducidos por la IL-15, se correlacionan con una mejora de las capacidades efectoras del PPE (IFNgalto, TNFaalto, CD107aalto). En los casos con baja probabilidad de restauración de las células CD8+ VHB-específicas durante el tratamiento con NUC, IL-15 más anti-PD-L1 restauraron la capacidad de proliferación de estas células tras estimulación *in vitro* Ag-específica.

**Conclusiones:** IL-15 induce una activación intermedia pero sostenida de mTORC1 en la PPA CD8+ VHB- específica que se traduce en un perfil mitocondrial catabólico y en una mejora en las capacidades efectoras del PPE. En aquellos casos de HCBe(-) con baja probabilidad de alcanzar una respuesta funcional durante el tratamiento con NUC, el tratamiento *in vitro* con IL-15+anti-PD-L1 restaura su reactividad.

## 61. EVALUACIÓN DEL VALOR CLÍNICO Y ECONÓMICO DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (SOF/VEL) EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA EN ESPAÑA DURANTE LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

R. Esteban<sup>1</sup>, R. Domínguez-Hernández<sup>2</sup>, H. Cantero<sup>3</sup> y M.Á. Casado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Vall' d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. <sup>3</sup>Gilead Sciences, España.

**Objetivos:** La introducción de los antivirales de acción directa en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la infección por el

virus de la hepatitis C (VHC) supuso un cambio de paradigma. En el año 2017, se aprobó sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL; Epclusa®) que ha demostrado una tasa de curación elevada en todos los grupos de pacientes, lo que está contribuyendo a la eliminación del VHC. El objetivo del análisis fue evaluar el valor, en términos de resultados clínicos y económicos, de SOF/VEL en los pacientes con el VHC crónico desde su aprobación en España.

**Métodos:** Se realizó una evaluación económica mediante la adaptación de un modelo de Markov, previamente validado, que simuló la progresión de la enfermedad en una población diana a lo largo de toda su vida, correspondiente al total de pacientes con hepatitis C crónica tratados con SOF/VEL (30.488 pacientes) desde su lanzamiento (5 años), en comparación con las terapias anteriores (peginterferón y ribavirina en terapia doble/triple con telaprevir o boceprevir). Durante los primeros 5 años del análisis, los pacientes entraron al modelo y se distribuyeron entre los estados de fibrosis (F0 a F4) en tratados y no tratados, en función de cada alternativa. El 100% de los pacientes fueron tratados con SOF/VEL independientemente de su estado de fibrosis y el 49% fueron tratados con las terapias anteriores en estados  $\geq$  F2. Las tasas medias ponderadas de respuesta viral sostenida (RVS) de SOF/VEL fueron 98,9% frente a 61,0% con las terapias anteriores. Todos Los parámetros necesarios para el análisis se obtuvieron de datos de vida real y de la literatura. Solo se incluyeron los costes directos sanitarios asociados al manejo de la enfermedad. El valor de SOF/VEL se midió como el número de complicaciones hepáticas evitadas y su coste asociado, además de la mortalidad hepática evitada en relación con las alternativas terapéuticas anteriores. El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y se aplicó una tasa de descuento del 3% a costes y resultados en salud. Además, se realizó un análisis de sensibilidad variando la tasa de RVS de SOF/VEL a un 95%.

**Resultados:** SOF/VEL, durante toda la vida de los pacientes, disminuyó el número de complicaciones hepáticas: un 92% las cirrosis descompensadas, un 80% los carcinomas hepatocelulares y un 87% los trasplantes hepáticos, así como la mortalidad por causa hepática en un 85%. El coste asociado al manejo de las complicaciones hepáticas se redujo, suponiendo ahorros de un total de 197 millones de euros. Una variación en la tasa de RVS (95%) disminuyó el impacto en la reducción de eventos evitados entre un 75-86%.

**Conclusiones:** SOF/VEL añade un valor relevante al tratamiento de la hepatitis C, disminuyendo la carga clínica y económica de la enfermedad, y contribuyendo al objetivo de la eliminación de la enfermedad en España.

## 62. ESTUDIO DE MARCADORES DE REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C, ANTI-HBC POSITIVO

A. Madejón<sup>1,2,3</sup>, A.I. Gil-García<sup>2</sup>, M. Romero<sup>1,2,3</sup>, A. García-Sánchez<sup>2,3</sup>, P. Castillo<sup>2,3</sup>, A. Olveira<sup>1,2,3</sup>, J.C. Erdozain<sup>2,3</sup> y J. García-Samaniego<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). <sup>2</sup>Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España. <sup>3</sup>Sección de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Estudios recientes han identificado anticuerpos y secuencias del genoma del virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes con hepatitis crónica C y en ausencia de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B (VHB), su hospedador natural (Chemin et al. Hepatology. 2021;73(2):861-4).

**Objetivos:** Estudiar la prevalencia de anticuerpos y genoma del VHD (Anti-VHD y ARN-VHD) en pacientes con hepatitis crónica C con evidencia de infección pasada por VHB.

**Métodos:** Se analizó de forma retrospectiva una cohorte de 129 pacientes anti-HBc positivos, 20 de los cuales (15%) presentaban positividad a anticuerpos anti-HBs. Setenta y siete pacientes (60%)

eran de origen caucásico y 52 (40%) subsaharianos. Con respecto a los marcadores de coinfección, 65 (50%) eran VIH positivos, con positividad al VIH-ARN en 20/65 (31%), y 92 (71%) eran anti-VHC positivos con ARN-VHC detectable en 23/92 (25%) pacientes. El estadio de fibrosis fue: F0-F1 en 42/129 (33%), F2 en 16 (12%), F3 en 5 (4%), F4 en 15 (12%) e indeterminado en 51 (39%) pacientes. Se analizó en todos los pacientes la presencia de anticuerpos anti-VHD y del antígeno delta (HDAg) utilizando kits comerciales. Asimismo, se analizó en todos los casos, mediante PCR *in house* (2) la presencia de ARN-VHD. En aquellos casos que resultaron positivos se realizó un seguimiento de los pacientes para analizar la evolución del genoma viral y se amplificó en al menos una muestra la región codificante completa del antígeno delta (HDAg). Se confirmó asimismo la presencia del HBsAg y del ADN-VHB.

**Resultados:** Se detectaron anticuerpos anti-VHD en 8 (6%) pacientes. La prevalencia de anti-VHD fue mayor en pacientes anti-VHC positivos que en los negativos [7/92 (8%) vs. 1/37 (3%), respectivamente;  $p = 0,03$ ]; en los pacientes VIH negativos respecto de los positivos [6/64 (9%) vs. 2/65 (3%), respectivamente;  $p = 0,1$ ] y en los pacientes caucásicos frente a los subsaharianos [7/77 (9%) vs. 1/52 (2%), respectivamente;  $p = 0,09$ ], aunque sin alcanzar significación estadística en ningún caso. El AgHD y el VHD-ARN fueron detectables en únicamente 1 paciente, que era positivo al VHC-ARN, negativo al VIH y de origen subsahariano. Se pudo amplificar la región codificante completa del AgHD. Se confirmó la persistencia del genoma del VHD en dos muestras de seguimiento separadas por 6 y 11 meses, con ligeras fluctuaciones en la carga viral (2,540, 1250 y 6450 copias/ml, respectivamente). En ningún caso se obtuvo positividad al genoma del VHB ni al HBsAg en ninguna muestra de este paciente.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que se puede detectar replicación viral activa del VHD en pacientes con viremia C detectable en ausencia de marcadores de infección por el VHB. Si el proceso de replicación viral delta se sustenta en bajos niveles de expresión del HBsAg o en la posible interacción con el VHC se debe determinar en otros estudios.

### 63. CONSERVACIÓN Y VARIABILIDAD DE LA QUASISPECIES DEL VHD: REGIÓN DE LA RIBOZIMA

B. Pacín-Ruiz<sup>1,2,3</sup>, M.F. Cortese<sup>1,2,3</sup>, S. Sopena Santistevé<sup>3</sup>, J. Gregori<sup>1</sup>, S. García-García<sup>1,2,3</sup>, D. Tabernero<sup>2,3</sup>, R. Casillas<sup>1,3</sup>, M. Vila<sup>1,3</sup>, A. Rando-Segura<sup>3</sup>, A. Palom<sup>4</sup>, M. Riveiro Barciela<sup>2,4</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>1,2,3</sup> y M. Buti<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron Research Institute, Liver Unit, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. <sup>3</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Biochemistry and Microbiology/Liver Pathology Unit, Barcelona, España. <sup>4</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Liver Unit, Internal Medicine Department, Barcelona, Spain.

**Introducción:** Alrededor del 5% de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) están coinfectados por el virus de la hepatitis D (VHD). El genoma del VHD presenta un dominio de 85 nucleótidos con actividad autocatalítica, la ribozima, clave en la replicación del VHD. El VHD presenta una alta tasa de evolución, resultando en una población viral compleja (quasispecies; QS). Analizamos mediante secuenciación masiva (NGS) la QS de la ribozima, para estudiar su conservación e identificar posibles mutaciones que podrían afectar a la replicación del VHD.

**Métodos:** Se seleccionaron 19 pacientes con hepatitis crónica delta (HDC) y se recogieron dos muestras de suero por paciente con un seguimiento medio de 2,25 años. El genotipo viral se determinó mediante NGS del antígeno delta del VHD. La región de la ribozima (nt 663-899) se analizó mediante NGS (MiSeq Illumina, San Diego, EE.UU.). La conservación se estudió calculando el contenido de

información de la QS. Las sustituciones de nucleótidos se identificaron alineando la QS de la muestra con su secuencia consenso del genotipo.

**Resultados:** Todos los pacientes presentaban genotipo 1 del VHD con una mediana de 4.550,5 lecturas/muestra. La ribozima estaba mayoritariamente muy conservada. Se identificó una región hiperconservada (nt 715-745), otra más variable (nt 739-769). El 85% de los nt mostraron un máximo de conservación. La evolución de la QS entre las dos muestras longitudinales presentaban una distancia limitada. Se observaron doce mutaciones, 3 de ellas (T23C, T64del y T69C) con elevada frecuencia (4,01, 98,56 y 10,7%, respectivamente) en la QS viral y fueron seleccionadas en ambas muestras de los pacientes.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta su papel en la replicación viral, la QS de la ribozima estaba altamente conservada en ambas muestras. Las mutaciones observadas comprendían dominios implicados en la actividad de escisión de la ribozima (L3) de estabilización estructural (P4), y podrían interferir potencialmente en la replicación viral. Debido a su alta tasa de conservación, la ribozima podría ser una valiosa diana de terapia génica. Se necesitan más estudios *in vitro* para evaluar los efectos de las mutaciones en la expresión del VHD.

**Financiación:** Instituto de Salud Carlos III (beca PI17/02233), co-financiada: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

### 64. ADHERENCIA AL CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CIRRÓTICOS TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA LA HEPATITIS C

E. Suárez Zambrano<sup>1</sup>, S. Acosta-López<sup>1</sup>, D. Díaz-Bethencourt<sup>1</sup>, M.S. Garrido<sup>2</sup>, R. Suárez-Darias<sup>1</sup> y F. Pérez-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

**Objetivos:** El objetivo principal del estudio es analizar la adherencia al programa de cribado de HCC y factores asociados al mismo en pacientes CVHC tras el tratamiento con antivirales de acción directa (DAA). Como objetivo secundario analizamos la incidencia y momento diagnóstico de HCC en esta población.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, y observacional. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de CVHC y tratados con DAA entre septiembre de 2014 y julio de 2019 y con seguimiento mínimo de un año desde el momento de su inclusión en el estudio. Se registraron variables demográficas y clínicas en la primera consulta. El adecuado cumplimiento del cribado de HCC se definió como aquel realizado en el intervalo de  $6 \pm 2$  meses. Se llevó a cabo un análisis comparativo utilizando test estadísticos no paramétricos para comparar los dos grupos de pacientes de interés (cribado adecuado e inadecuado). Asimismo, para determinar las variables que se asocian a un inadecuado cribado, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria. En todos los análisis el nivel de significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 385 pacientes (114 mujeres, edad media de 57,4 años, DE = 10,28). La media del tiempo de seguimiento fue de 35,8 meses (DE = 25). El 41,5% (160 pacientes) realizaron un cribado adecuado. El cribado fue adecuado en 36,5% de los varones y en el 53,5% de las mujeres. El cribado fue adecuado solo en el 20,6% (27/131) de los pacientes con antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral (ADVP) y en el 26,4% (24/91) de los pacientes con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica. El análisis de regresión logística binaria multivariada demostró como factores de riesgo independientes para el incumplimiento del cribado del HCC fueron el antecedente ADVP (OR 3,29) y tener asociada algún tipo

de enfermedad psiquiátrica (OR 2,23). El diagnóstico de HCC se realizó en 46 pacientes (11,9%), de los que un 63,04% habían realizado un cribado adecuado. Los estadios BCLC más frecuentes al diagnóstico fueron el estadio precoz (A) en el 52,1% y estadio intermedio (B) en el 17,3%. La media de tiempo para el diagnóstico de HCC desde el inicio del cribado fue de 28,6 meses. El 32,7% de los pacientes (126) abandonaron el seguimiento antes de la finalización del estudio, incluyendo el 55,6% de aquellos con cribado inadecuado. El 11,4% de los pacientes (44) fallecieron durante el periodo de seguimiento; el 40,9% (18) de ellos con diagnóstico de HCC.

**Conclusiones:** Existe una baja adherencia al cribado de HCC en pacientes cirróticos tras tratamiento con DAA, siendo el antecedente de consumo de drogas por vía parenteral y enfermedad psiquiátrica factores independientes para un inadecuado cribado. A pesar de ello, el cribado posibilita el diagnóstico de HCC en estadios precoces en esta población. El HCC es frecuente en esta población y ocasiona una importante mortalidad.

## 65. VALOR DE LOS MARCADORES INTRAHEPÁTICOS DEL VHB EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B Y D VIROLÓGICAMENTE SUPRIMIDOS

E. García-Pras<sup>1</sup>, T. Leonel<sup>1</sup>, Y.G. Tessema<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, A. Díaz<sup>2</sup>, S. Lens<sup>1</sup>, M. García-López<sup>1</sup>, M. Sáez-Palma<sup>1</sup>, Y. Fundora<sup>3</sup>, X. Forns<sup>1</sup> y S. Pérez-del-Pulgar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Patología, Centro de Diagnóstico Biomédico, CIBERehd, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad de Cirugía y Trasplante Hepatobiliopancreático, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Actualmente se está evaluando la utilidad de los biomarcadores de la infección por el VHB y VHD, incluyendo los niveles de cccDNA, en biopsias hepáticas como valor pronóstico. Un estudio reciente basado en el análisis de múltiples piezas de un mismo explante ha demostrado que, en pacientes con hepatitis B crónica y con diferentes cargas virales, existe una alta variabilidad en los niveles de cccDNA y ARN-VHB (Rydell et al. 2021). El objetivo de nuestro estudio fue investigar si la biopsia hepática es representativa para la detección de cccDNA en pacientes con niveles bajos de replicación del VHB (ya sea por efecto del tratamiento con NUCs o en el contexto de una coinfección con VHD).

**Métodos:** Se incluyeron 10 pacientes sometidos a trasplante hepático debido a enfermedad hepática avanzada por hepatitis crónica por VHB (n = 5) o VHD (n = 5). De cada explante se obtuvieron aleatoriamente 9-10 piezas de tejido hepático y se cuantificaron los niveles intrahepáticos de ADN-VHB (ADN-VHBi), cccDNA y ARN-VHD mediante qPCR. La presencia de los antígenos virales HBsAg y HDAg en biopsias hepáticas parafinadas se determinó mediante doble tinción por inmunohistoquímica.

**Resultados:** Todos los pacientes presentaron una supresión de la replicación del VHB (carga viral indetectable, n = 4; ≤ 27 UI/ml, n = 6) causada por el tratamiento con NUCs, la coinfección con VHD o por ambos. El ADN-VHBi se detectó en todas las muestras de los pacientes VHB y VHD (n = 98). Sin embargo, la detección de cccDNA fue muy heterogénea entre los diferentes pacientes VHB, siendo la proporción de piezas positivas > 80% en 3 pacientes, 30-50% en 2 pacientes y del 10% en un paciente. Es importante destacar que los niveles de cccDNA fueron indetectables en el 100% de las piezas analizadas en 4 de los 5 pacientes infectados por VHD, a pesar de tener valores más altos de ADN-VHBi que los pacientes monoinfectados con VHB (mediana 1,342 vs. 0,004 copias/célula, p = 0,03). La tinción de los antígenos virales mostró una mayor proporción de hepatocitos positivos para el HBsAg en los pacientes VHD en com-

paración con los pacientes VHB (> 80% vs. 5-60%, respectivamente). Estos resultados sugieren esta mayor expresión de HBsAg podría provenir de la integración de secuencias del VHB en el genoma del hospedador. Asimismo, detectamos ARN-VHD en todas las piezas de hígado (n = 49) de los pacientes VHD, mostrando una mayor variabilidad en los pacientes con baja carga viral (2-4 Log UI/ml).

**Conclusiones:** Los resultados del estudio demuestran que la detección del cccDNA es altamente variable en pacientes infectados por el VHB virológicamente suprimidos y, con frecuencia, nula en pacientes con hepatitis delta. La variabilidad en la detección de los marcadores virales intrahepáticos, así como la posible interferencia de las secuencias integradas del VHB son aspectos que deberían tenerse en cuenta al definir los criterios de valoración para los estudios de desarrollo de nuevos fármacos antivirales.

## 66. NIVELES ELEVADOS DE LEPTINA DETERMINAN UNA MENOR CAPACIDAD DE REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS C

S. Gato-Zambrano<sup>1</sup>, J. Ampuero<sup>1,2,3</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, R. Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, D. Maya-Miles<sup>1,2</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, Á. Rojas<sup>1,2</sup>, A. Gil-Gómez<sup>1,2</sup>, V. García-Fernández<sup>1</sup>, M.C. Rico<sup>1,2,3</sup>, R. Millán-Domínguez<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, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>3</sup>UGC de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** Los pacientes con hepatitis C (VHC) que alcanzan respuesta viral sostenida (RVS) con antivirales de acción directa (AAD) no precisan seguimiento si tienen una elastografía transitoria (ET) basal < 9 kPa. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes mantienen esteatosis hepática a pesar de la curación.

**Objetivos:** Determinar el papel de las adiponquinas en la curación hepática, incluyendo fibrosis y esteatosis, tras la erradicación de la VHC.

**Métodos:** Estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 192 pacientes con VHC tratados con AADs, revisados antes de empezar el tratamiento (T0) y a las 12 semanas después de terminarlo (T1). En ambas visitas se realizó analítica completa y Fibroscan® (CAP y ET) y se evaluó la determinación de adiponquinas (omentina, leptina, adiponectina, resistina e irisina, categorizadas según terciles) y la capacidad antioxidante total (TAC). La curación hepática fue definida como ausencia de fibrosis significativa (< 9 kPa) y esteatosis (< 248 dB/m) tras el tratamiento.

**Resultados:** En cuanto a las características basales de la población, el 63,5% (122/192) eran hombres, con una edad media de 56,61 ± 12,36 años. El 26,3% (47/179) tenía hipertensión arterial, mientras que el 10,4% (20/192) tenía diabetes mellitus, el 7,8% (14/179) dislipidemia y el 12% (23/192) cirrosis. El 47,9% (92/192) alcanzó curación hepática tras el tratamiento. El análisis univariante nos muestra que el sexo masculino, el índice masa corporal (IMC), los niveles de AST, ALT, GGT y plaquetas, así como la insulina y ferritinina se asociaron con la curación hepática. Por otro lado, observamos que los niveles basales de leptina (p = 0,049) y adiponectina (p = 0,041) también se asociaron a la curación hepática. No observamos relación con el cambio entre T0 y T1 en los niveles de las adiponquinas. En el análisis multivariante, las variables asociadas independientemente a la curación hepática fueron: IMC (OR 0,83 [IC95% 0,71-0,97], p = 0,018); edad (OR 1,046 [IC95% 1-1,09], p = 0,048); albúmina (OR 0,20 [IC95% 0,04-0,88], p = 0,034); CAP > 248 dB/m (OR 0,24 [IC95% 0,09-0,66], p = 0,006); nivel alto de leptina (primer tercil) (OR 0,26 [IC95% 0,07-0,99], p = 0,049); nivel intermedio de leptina (segundo tercil) (OR 0,29 [IC95% 0,09-0,97], p = 0,045); kPa > 9,5 (OR 0,36 [IC95% 0,12-1,12], p = 0,078) y kPa > 13,5 (OR 0,08 [IC95% 0,01-0,46], p = 0,005).

**Conclusiones:** Los niveles de leptina elevados en T0 determinaron una peor recuperación hepática en T1, por lo que podrían jugar un papel importante en la reversión de la esteatosis y de la fibrosis tras el tratamiento en pacientes con hepatitis C.

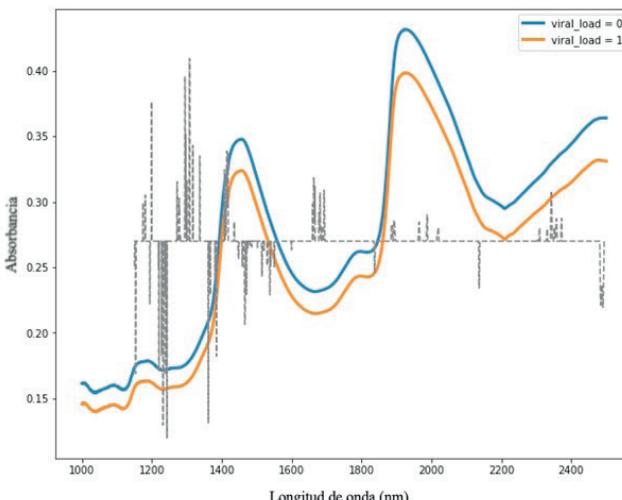
## 67. PREDICCIÓN DE LA CARGA VIRAL VHC A PARTIR DEL ANÁLISIS DE MUESTRAS DE SUERO UTILIZANDO NIRS Y TÉCNICAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

D. Riado Mínguez<sup>1</sup>, J. Gómez Sánchez<sup>2</sup>, Ó. Barqueró Pérez<sup>3</sup>, J. Gonzalo Segovia<sup>2</sup>, S. Salgüero Fernández<sup>4</sup>, M.L. Casas Losada<sup>4</sup>, M.L. Gutiérrez García<sup>1</sup>, E. Jaime Lara<sup>4</sup>, E. Pérez Martínez<sup>2</sup>, J. Ramos López<sup>3</sup>, R. García Carretero<sup>5</sup>, M. Catalá Rodríguez<sup>2</sup> y C. Fernández Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. <sup>2</sup>Departamento de Biología y Geología, Física y Química Inorgánica, Universidad Rey Juan Carlos, Fuenlabrada, España. <sup>3</sup>Departamento de Teoría de la Señal y Comunicación, Universidad Rey Juan Carlos, España. <sup>4</sup>Unidad de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Móstoles, España.

**Introducción:** El virus de la hepatitis C (VHC) induce distintos grados de daño tisular que incluyen grados variables de fibrosis, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. A pesar del desarrollo de terapias de alta eficacia, aún no existe información integrada que permita predecir el curso de la enfermedad. La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) es una técnica que utiliza pulsos de radiación en el infrarrojo cercano aplicados a una muestra, que relaciona los espectros resultantes con los grupos funcionales de las moléculas presentes. Su uso se ha estudiado para la detección de distintos virus. Proponemos combinar NIRS y técnicas de inteligencia artificial para diseñar un modelo predictivo, con el objetivo de discriminar la positividad del VHC a partir de muestras de suero.

**Métodos:** Se analizaron 126 muestras de diferentes períodos de 38 pacientes con infección VHC tratados con PEG-IFNα+ribavirina entre los años 2000-2010. El espectro NIRS fue capturado por un equipo FT- NIRS Spectrum 100 (Perkin Elmer). La positividad de la carga viral VHC se determinó mediante PCR. Se diseñó un modelo de regresión logística con penalización L1 clasificando cada espectro como positivo (1) o negativo (0) para VHC, utilizando como características los valores de absorbancia. El parámetro de regularización se seleccionó mediante una validación cruzada con 5 subconjuntos. El modelo penalizado induce dispersión en la solución, por lo que solo unas pocas longitudes de onda relevantes para la predicción serán distintas de cero.



**Resultados:** La figura muestra los valores medios de absorbancia para VHC (1) y (0) y en gris los valores distintos de cero del modelo de regresión logística penalizado por L1 (167 longitudes de onda). La precisión, medida en un conjunto de test, fue de 0,72.

**Conclusiones:** Presentamos un método sencillo y prometedor que combina NIRS y técnicas de inteligencia artificial para predecir la infección por VHC a partir de muestras de suero, entre otras aplicaciones.

## 68. SEGUIMIENTO AMBULATORIO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA COMPENSADA POSVIRAL C, LLEVADO A CABO POR ENFERMERÍA

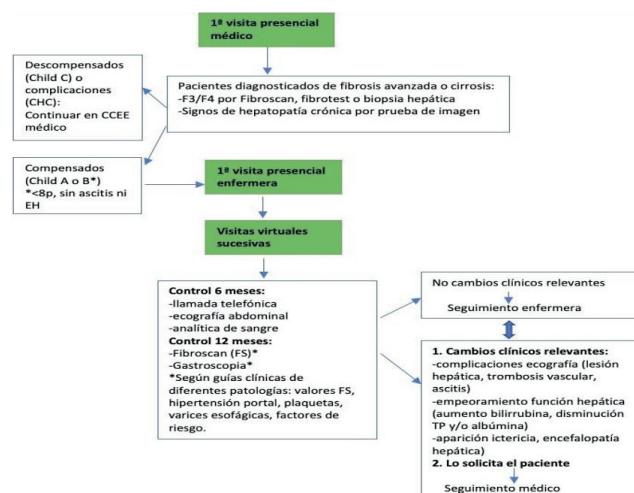
C. Lao López y S. Fernández Herrera

Servicio de Digestivo, Fundación Universitaria Althaia, Manresa, España.

**Introducción:** Los paciente con hepatopatía crónica pueden dividirse en pacientes compensados o descompensados y clasificarse en grado A, B o C según clasificación de Child Turcott. Los pacientes con hepatitis C crónica (VHC) con fibrosis avanzada (Fibroscan > 12KPa) previa al tratamiento o moderada (Fibroscan > 10 KPa) y factores de riesgo, realizan seguimiento ambulatorio semestral para despistaje de carcinoma hepatocelular (CHC). Se estudió el porcentaje ambulatorio en digestología de nuestra área hallándose que los pacientes compensados eran un 37%. se planteó abrir una consulta de enfermería para seguimiento de estos pacientes, para reducir la carga asistencial de consultas médicas. Se introdujo la modalidad de telemedicina.

**Objetivos:** Disminuir la lista de espera de hepatología estableciendo un circuito de derivación a las consultas de enfermería de los pacientes VHC tratados, que no requieren otra intervención que la de prevención de las complicaciones como despistaje de CHC, vía presencial, telefónica o por videollamada.

**Métodos:** Derivación desde consulta médica de los paciente según protocolo intrahospitalario elaborado para tal efecto. Enfermería solicitará pruebas complementarias necesarias además de realizar un control clínico, pudiendo considerar derivar el paciente de nuevo a consulta médica por aparición de complicaciones, signos de descompensación o a petición del paciente.



**Resultados y conclusiones:** Des de la elaboración del protocolo en noviembre 2019, se han adherido a la consulta de enfermería 136 pacientes. Después de 2 años se ha consolidado disminuyendo sobrecarga médica y aumentando a otras etiologías (30 pacientes) previo protocolo. Existe una buena coordinación con el equipo interdisciplinar y el nivel de satisfacción de los pacientes es excelente.

## Hepatitis virales “Clínica”

### 69. LOS CAMBIOS EN LA FRECUENCIA Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS B ANTÍGENO-ESPECÍFICAS SE ASOCIAN CON LA RESPUESTA CLÍNICA TRAS LA RETIRADA DE LOS ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS B

S. Lens<sup>1</sup>, A. Burton<sup>2</sup>, J. Davies<sup>2</sup>, M. García<sup>1</sup>, A. Jeffery-Smith<sup>2</sup>, N. Novikov<sup>3</sup>, S. Fletcher<sup>3</sup>, S. Pérez-del-Pulgar<sup>1</sup>, X. Forns<sup>1</sup> y M. Maini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd. University of Barcelona, España. <sup>2</sup>Division of Infection and Immunity, University College of London, London, Reino Unido. <sup>3</sup>Gilead Sciences.

**Introducción:** A pesar de que la pérdida del HBsAg y el desarrollo de anti-HBs son el sello distintivo de la resolución natural de la Hepatitis crónica B (HCB), aún no se ha estudiado el papel de la inmunidad humoral en el contexto de la interrupción de los análogos de nucleós(t)idos (AN). Para ello, analizamos la frecuencia y función de las células B específicas contra HBsAg y HBcAg en pacientes con hepatitis crónica B (HCB) HBeAg-negativo que interrumpieron la terapia con NA tanto a nivel basal como longitudinalmente. Evaluamos si la pérdida de HBsAg (curación funcional) y el control virológico se asociaron a una recuperación de la característica respuesta defectuosa de las células B contra el virus B.

**Métodos:** Se estudiaron prospectivamente 21 pacientes con HCB HBeAg- con supresión virológica completa > 3 años y sin cirrosis. Mediante citometría de flujo se analizó la frecuencia y fenotipo de las células B específicas contra HBsAg y HBcAg circulantes (marcados con fluorocromos), las células B globales, plasmablastos y células T foliculares (Tfh) al inicio, 12 y 48 semanas después de suspender los AN (S12 y S48). Mediante ELISPOT se evaluó la capacidad secretora de anticuerpos contra HBsAg y HBcAg basal y longitudinalmente.

**Resultados:** Tras una mediana de seguimiento de 34 meses (IQR 26-37), 16 (76%) pacientes permanecieron sin tratamiento, de los cuales 5 (24% de la cohorte total) perdieron el HBsAg, mientras que 5 (24%) requirieron reintroducción de AN. La frecuencia de las células B específicas contra HBsAg y HBcAg fue comparable entre los grupos al inicio del estudio y no se correlacionaron con los niveles de qHBsAg o HBcrAg. No obstante, mostraron una evolución diferente según la respuesta clínica. Las células B específicas contra HBcAg aumentaron en la S12 en todos los grupos en asociación con el rebote viral, pero disminuyeron hasta valores iniciales en S48 únicamente entre aquellos que lograron la pérdida de HBsAg o fueron tratados nuevamente. Por el contrario, los pacientes que permanecieron HBsAg+ sin tratamiento presentaron un aumento signifi-

cativo de las células B específicas de HBsAg en S48 en comparación con los pacientes retratados. Además, en S48 los pacientes con pérdida de HBsAg presentaban un fenotipo de células B marcadamente activado (CD21-CD27+) con expansión de plasmablastos. En paralelo, los datos de ELISPOT demostraron un aumento de UFC contra HBsAg en los 3 pacientes con pérdida de HBsAg y desarrollo de anti-HBs + en S48, sugiriendo la recuperación de la capacidad productora de anticuerpos.

**Conclusiones:** La curación funcional (pérdida de HBsAg) y el control viral tras la suspensión de AN se asocian con un aumento de la frecuencia y la funcionalidad de las células B específicas del VHB. Estos hallazgos apoyan el desarrollo de estudios específicos que exploren el uso de las células B como biomarcadores predictivos de respuesta tras la retirada de los AN y como dianas terapéuticas en la HCB.

### 70. UN MODELO PARA PREDICIR LA RESTAURACIÓN DE UNA RESPUESTA CELULAR FUNCIONAL CD8+ VHB-ESPECÍFICA DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B EAG(-) PREVÉ EL CONTROL DEL VHB TRAS LA SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA

J. Peña-Asensio<sup>1,2</sup>, H. Calvo<sup>1</sup>, J. Miquel<sup>1</sup>, E. Sanz-de Villalobos<sup>1</sup>, A. González-Praetorius<sup>1</sup>, M. Torralba<sup>1,3</sup> y J.R. Larrubia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología Traslacional, Hospital Universitario de Guadalajara, España. <sup>2</sup>Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y especialidades médicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La restauración de una respuesta celular CD8+ virus hepatitis B (VHB)- específica durante la terapia con análogos de nucleós(t)idos (NUC) podría conducir al control del VHB tras suspensión del tratamiento (tto) en la hepatitis crónica B eAg(-) (HCBeAg(-)). Queremos predecir esta respuesta con las variables implicadas en el agotamiento de las células T para su uso como herramienta de interrupción del tratamiento.

**Métodos:** En pacientes HCBeAg(-) tratados con NUC, realizamos un modelo de regresión logística (MRL) para predecir la probabilidad (P) de desarrollar una respuesta funcional (células CD8+ Core18-27 y Pol455-63-específicas capaces de proliferar y secretar citoquinas tipo I tras encuentro antigeníco), basándonos en la edad del paciente (duración de la infección), el nivel de HBsAg, el punto de inicio y la duración de la terapia NUC (presión antigenica). Interrumpimos el tto y evaluamos la dinámica del DNA-VHB, la pérdida de HBsAg y el descenso de HBsAg, según la probabilidad del MRL.

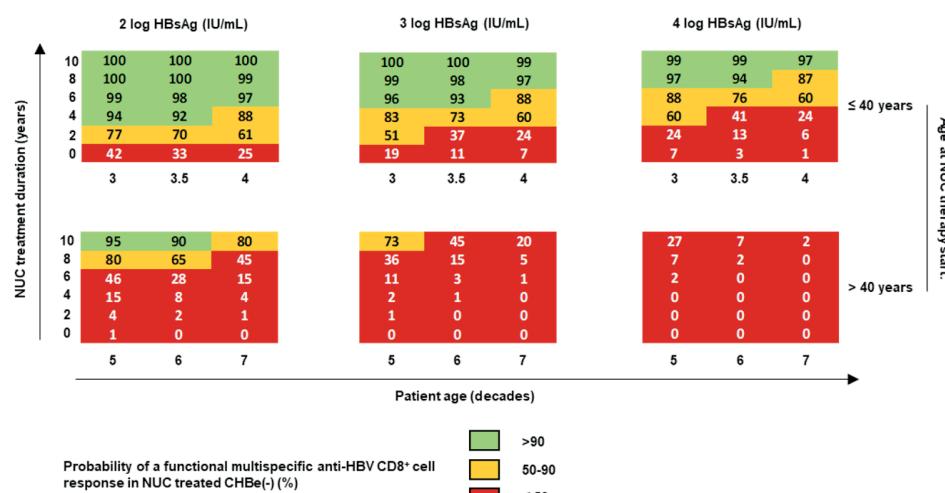


Figura P-70

**Resultados:** El MRL predice la presencia de una respuesta funcional, que se correlaciona positivamente con la duración del tto y negativamente con el inicio de este después de los 40 años y con la edad ajustada por el nivel de HBsAg. Se observó una correlación positiva entre la P de MRL y la intensidad de la proliferación, el número de epítotos con respuesta funcional y el nivel de secreción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Al retirar el tto, la pérdida de HBsAg, el descenso de HBsAg > 50% y el control del VHB fueron más frecuentes en el grupo con P > 90% según el MRL.

**Conclusiones:** La exposición a corto plazo a una baja antigenemia y un inicio temprano y de larga duración con NUC influyen en el restablecimiento de una respuesta celular CD8+ VHB-específica funcional. Basándose en estos predictores, una alta P de detectar esta respuesta en el momento de la retirada del tratamiento se asocia con el control del VHB tras la retirada y la disminución y pérdida del HBsAg.

## 71. LOS NIVELES BAJOS DE QHBSAG Y TENOFOVIR SE ASOCIAN A LA PÉRDIDA DE HBSAG TRAS LA RETIRADA DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN HEPATITIS B CRÓNICA HBEAG-NEGATIVA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

A. Pocurull<sup>1</sup>, E. Hoyas<sup>2</sup>, M. Rodríguez<sup>3</sup>, M. Celada-Sendino<sup>3</sup>, M. Miquel<sup>4</sup>, C. Amiama Roig<sup>5</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, J. García-Samaniego<sup>5</sup>, E. Suárez<sup>6</sup> y S. Lens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España. <sup>3</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>4</sup>Servicio de Hepatología, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>5</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

**Introducción:** En las guías clínicas se plantea la posibilidad de suspender el tratamiento antiviral con análogos de nucleós(t)idos (AN) en pacientes HBeAg negativo, con el objetivo de aumentar la probabilidad de conseguir la curación funcional (pérdida HBsAg). Sin embargo, la información sobre eficacia y seguridad de esta estrategia en España es limitada. En este estudio, presentamos los datos de retirada de tratamiento en cinco hospitales españoles.

**Métodos:** Se incluyeron 96 pacientes con hepatitis B crónica HbeAg-negativo sin cirrosis en tratamiento antiviral con AN durante un mínimo de 3 años, y DNA-VHB < 10 UI/mL. Los criterios para reiniciar en tratamiento fueron: ALT > 10 límite superior de la normalidad (LSN) y aumento de Bil > 2 mg/dL, ALT > 5 LSN durante 1 mes o ALT > 2 LSN y DNA-VHB > 2.000 UI/mL durante > 6 meses.

**Resultados:** Se analizaron 96 pacientes con una mediana (IQR) de edad de 55 años (46-63), siendo el 68% hombres. La mediana de valores de Fibroscan® basal fue 4,89 Kpa. La duración del tratamiento fue de 11 (IQR: 7-15) años siendo el fármaco más común el tenofovir (72%). Los niveles de qHBsAg (n = 89) en la cohorte eran de 904 (305-2.416) UI/mL. Tras la retirada de AN, 23 pacientes (24%) lograron la pérdida del HBsAg. La presencia de niveles de qHBsAg < 1.000 UI/l y el tratamiento previo con tenofovir respecto entecavir se asoció a mayor posibilidad de pérdida de HBsAg ( $p < 0.001$ ). Por otro lado, el 27% precisó reintroducción del tratamiento: en 5 pacientes por ALT > 5 LSN, y 7 pacientes > 10 LSN; además, en 5 de ellos, con la bilirrubina > 2 mg/dL. Un paciente presentó una reactivación grave VHB que precisó trasplante hepático.

**Conclusiones:** La retirada de tratamiento antiviral permite aumentar la posibilidad de curación funcional de VHB en pacientes con hepatitis B crónica con HbeAg negativo en tratamiento con AN durante mínimo 3 años, y carga viral prácticamente indetectable,

especialmente en aquellos con qHBsAg < 1.000 y en tratamiento con tenofovir. No obstante, dado el riesgo de reactivación grave por VHB es necesario realizar un seguimiento estrecho para introducir el tratamiento antiviral de forma precoz, en aquellos pacientes que no consiguen controlar el virus.

## 72. EL PERFIL DE CONDUCTAS DE RIESGO EN USUARIOS DE DROGAS POR VÍA INYECTADA, CLAVE EN EL ÉXITO DE UN PROGRAMA DE MICROELIMINACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

A. Miralpeix Vissi<sup>1,2</sup>, M. Gálvez Mercader<sup>1,2</sup>, P. Ibáñez Barceló<sup>3</sup>, N. González Blánquez<sup>4</sup>, E. Martró Català<sup>5,6</sup>, V. Navarro Aixalà, P. Colomera Aguilà<sup>3</sup>, V. Saludes Montoro<sup>5,6</sup>, A. Not Garj<sup>5,6</sup>, Z. Mariño Méndez<sup>1,2,7</sup>, S. Rodríguez Tajes<sup>1,2,7</sup>, J. Reyes Urueña<sup>6,8</sup>, X. Majó Roca<sup>9</sup>, J. Colom Farran<sup>9</sup>, X. Forns Bernhardt<sup>1,2,7</sup> y S. Lens García<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic, Servicio de Hepatología, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>3</sup>CAS/ARD Lluís Companys, Creu Roja, Barcelona, España. <sup>4</sup>REDAN La Mina, Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Microbiología, Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>6</sup>Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España. <sup>7</sup>Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. <sup>8</sup>Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT), Barcelona, España. <sup>9</sup>Sub-direcció General de Drogodependències, Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT), Generalitat de Catalunya, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Para alcanzar los objetivos de eliminación del virus de la hepatitis C (VHC) de la OMS es necesario garantizar el acceso al tratamiento de las personas que se inyectan drogas (PQID), población de difícil acceso y con prácticas de riesgo. Hemos analizado las diferencias entre los usuarios tratados mediante un modelo externalizado de diagnóstico y tratamiento en un centro de atención y seguimiento a drogodependencias (CAS) y dos centros de reducción de daños (CRD).

**Métodos:** Recogida de muestra de sangre en los centros para detección de la infección por VHC, estadiaje de fibrosis hepática (Fibroscan®), dispensación de antivirales, monitorización de adherencia y evaluación de respuesta virológica sostenida (RVS). Intervenciones educativas y de reducción de daños.

**Resultados:** Se han tratado 283 individuos, 231 (82%) usuarios de CRD y 52 (18%) de CAS. En los dos grupos la mayoría eran hombres (88% CRD vs. 86,5% CAS), sin trabajo (76% CRD vs. 73% CAS), con antecedentes penitenciarios (65% CRD vs. 63,5% CAS) y un porcentaje importante en situación de calle (38% CRD vs. 21% CAS). No obstante, en los CRD había más usuarios de origen extranjero (52% vs. 34%,  $p = 0,021$ ) y con conductas de riesgo: uso activo de drogas inyectadas 96% vs. 31% ( $p < 0,001$ ) y uso compartido de jeringuillas y de parafernalia (17% vs. 4% y 35,5% vs. 11,5% respectivamente,  $p < 0,005$ ). Estas diferencias han impactado claramente en la respuesta al tratamiento por protocolo: 97% de RVS en usuarios del CAS vs. 70% en CRD ( $p = 0,001$ ), principalmente debido a reinfecciones (n = 36, 22%) en este último grupo. Cabe destacar también las pérdidas de seguimiento, que fueron similares en los centros (17,5% CAS vs. 23,5% CRD).

**Conclusiones:** Este circuito centrado en el paciente demuestra que el tratamiento del VHC se puede administrar con éxito a PQID. No obstante, mientras los usuarios de CAS obtienen tasas de curación similares a las de la población general, es imprescindible intensificar las actividades educativas y de reducción de daños entre los usuarios

de los CRD y diseñar estrategias para minimizar las pérdidas de seguimiento. Solo así podremos alcanzar tanto los objetivos de curación individual como un impacto a nivel de salud pública.

### 73. INTERVENCIÓN COMBINADA DE VACUNACIÓN CONTRA EL COVID-19 Y CRIBADO DEL VHC Y VIH EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO EN UNA UNIDAD MÓVIL DE CRIBADO EN MADRID

J. Valencia<sup>1,2,3</sup>, P. Ryan<sup>1,2</sup>, G. Cuevas<sup>1</sup>, W. Morón<sup>3</sup>, L. Jiménez<sup>2</sup>, D. Lozano<sup>3</sup>, M. Villota-Rivas<sup>4</sup> y J.V. Lazarus<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad móvil de cribado, Madrid, España. <sup>3</sup>Centro de reducción de daños "SMASD", Madrid, España. <sup>4</sup>Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** La pandemia de COVID-19 ha obstaculizado los esfuerzos para abordar el VHC y VIH al reducir el cribado, particularmente en los grupos marginales, que tienen algunas de las tasas más altas de VHC/VIH y más bajas de vacunación contra el COVID-19. Este estudio exploró la aceptabilidad de combinar el cribado del VHC/VIH con la vacunación contra el COVID-19 en una unidad móvil de cribado (UMC) en Madrid.

**Métodos:** Del 28/9/2021 al 26/10/2021, a 101 personas de poblaciones de alto riesgo (p. ej., personas sin hogar, personas con problemas de abuso de sustancias y/o trastornos mentales, trabajadores sexuales, refugiados, migrantes indocumentados) se les ofreció la vacuna contra la COVID-19 y el cribado de VHC/VIH mediante pruebas rápidas en la UMC. A los anti-VHC positivos, se les ofreció la prueba de identificación de ARN-VHC. A los pacientes ARN-VHC positivos o con VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR) se les ofreció vinculación con el tratamiento.

**Resultados:** Todos los 101 participantes aceptaron la intervención combinada de los cuales el 69% eran hombres, el 31% de origen español, la mayoría reportó una situación de vivienda precaria o no tener hogar (59%) o empleo (70%), y el 29% una historia previa de prisión. La edad media fue 36 años (DE: 12). Del total, el 12% reportó un diagnóstico previo de COVID-19, ninguno había sido vacunado contra el COVID-19 y todos recibieron la vacuna de Janssen, sin reacciones adversas identificadas. Todos los participantes se sometieron a la prueba anti-VHC y VIH el 15% (n = 15) y el 9% (n = 9) dieron positivo, respectivamente. De los anti-VHC positivos, todos fueron sometidos a la prueba de ARN-VHC y el 60% (n = 9) dieron positivo, de los cuales la mayoría (56%, n = 5) reportó que la vía de transmisión más probable era vía consumición de drogas inyectadas, 44% (n = 4) fueron casos de probable reinfección y el 33% (n = 3) estaban coinfectados por el VIH. De los anti-VIH positivos, ninguno era un diagnóstico nuevo, y la mayoría (56%, n = 5) habían abandonado el TAR. Hasta la fecha, el 44,4% (n = 4) comenzó tratamiento para el VHC y 1 persona (20%) reinicio el TAR. La duración media entre el cribado e inicio de tratamiento para el VHC fue de 36 días (mínimo: 22; máximo: 47) y de la intervención en la UMC fue de 20 minutos (mínimo: 7; máximo: 60).

**Conclusiones:** La combinación del cribado del VHC/VIH, mediante pruebas rápidas, con la vacuna contra el COVID-19 en personas de alto riesgo en la UMC fue eficaz, con una tasa de aceptabilidad del 100%, y segura ya que no se reportaron eventos adversos. El proceso también fue eficiente, al maximizar el uso del tiempo que los participantes habrían pasado esperando por los resultados del cribado del VHC/VIH o después de la administración de la vacuna. Esta intervención puede servir como un ejemplo de un nuevo modelo de atención para aumentar la detección del VHC/VIH y la vinculación con tratamiento además de la vacunación contra el COVID-19 en poblaciones de alto riesgo.

### 74. ¿PODEMOS CARACTERIZAR MEJOR A LOS PACIENTES CON HEPATITIS B EN FASE DE INFECCIÓN CRÓNICA HBEAG NEGATIVA UTILIZANDO NUEVOS BIOMARCADORES?

S. Rodríguez Tajes<sup>1,2</sup>, T. Leonel<sup>1,2</sup>, A. Rando Segura<sup>2,3</sup>, E. García Pras<sup>1,2</sup>, M. García López<sup>1,2</sup>, S. Lens<sup>1,2</sup>, Z. Mariño<sup>1,2</sup>, D. Tabernero<sup>2,3</sup>, M.F. Cortese<sup>2,3</sup>, F. Rodríguez Frías<sup>2,3</sup>, S. Pérez del Pulgar<sup>1,2</sup> y X. Forns<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBEREHD. <sup>3</sup>Unidad de Patología Hepática, Departamento de Bioquímica i Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** En Cataluña la mayoría de los pacientes con hepatitis B tiene una infección crónica HBeAg negativa (ICEN) caracterizada por una baja replicación viral y transaminasas normales, y en general con un buen pronóstico. No obstante, los niveles de HBsAg son variables en este grupo de pacientes. El objetivo de este estudio fue investigar si los nuevos biomarcadores séricos como el antígeno relacionado con el core (HBcrAg) y el ARN-VHB podrían ayudar a caracterizar mejor esta fase de la infección.

**Métodos:** Se incluyeron retrospectivamente 117 pacientes naïve con ALT normal divididos en 4 grupos: 1) HBsAg > 10.000 UI/ml y ADN-VHB 2.000-20.000 UI/ml (zona gris, n = 35); 2) HBsAg > 10.000 UI/ml y ADN < 2.000 UI/ml (n = 19); 3) HBsAg < 100 UI/ml (n = 52) y 4) HBsAg < 100 UI/ml con pérdida del HBsAg durante el seguimiento (n = 11). En todos ellos se cuantificaron el ADN-VHB (LLQ < 10 UI/ml); el HBsAg (LLQ < 0,13 UI/ml); el HBcrAg (LLQ < 2,8 LogU/ml) y el ARN-VHB (LLQ < 10 cp/ml).

**Resultados:** Los grupos eran similares en cuanto a sus características epidemiológicas: 55% hombres, 59% autóctonos, edad 48 (IQR 36-61) años y un seguimiento posterior a la determinación de marcadores de 3 (1,7-4,5) años. La presencia de HBcrAg y ARN-VHB fue significativamente superior en el grupo 1 (68% y el 58%, respectivamente) que en el grupo 2 (31% y 23%, respectivamente; p < 0,05). Respecto a los pacientes con HBsAg < 100 UI/ml (grupos 3 y 4), la detección de HBcrAg y ARN-VHB fue infrecuente (10% y 8% respectivamente en grupo 3; 27% y 9% respectivamente en el grupo 4 [seroconvertores]). De hecho, ambos biomarcadores fueron indetectables en el 87% de los pacientes con HBsAg < 100 UI/ml.

**Conclusiones:** Aunque el HBcrAg y ARN-VHB en suero son indetectables en una proporción significativa de pacientes con ICEN, su detección es más frecuente en aquellos pacientes en zona gris (ADN-VHB > 2,000 UI/ml), sugiriendo una mayor actividad transcripcional del cccDNA. En aquellos con HBsAg < 100 IU/mL, estos datos preliminares indican que la ausencia de HBcrAg y ARN-VHB no predicen la pérdida de HBsAg (curación funcional).

### 75. PROGRAMA DE CRIBADO DE HEPATITIS VIRALES EN LA POBLACIÓN CON TRASTORNO MENTAL GRAVE EN EL HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (PROYECTO PSIQUI-CLINIC)

Z. Mariño<sup>1</sup>, T. Plana<sup>1,2</sup>, L. Tardón<sup>2</sup>, S. Lens<sup>1</sup>, C. Bartrés<sup>1</sup>, T.M. Fernández<sup>2</sup>, O. Marco<sup>2</sup>, L. Navarro<sup>2</sup>, J.M. Goikolea<sup>2</sup>, J. Colom<sup>3</sup>, M. Cavero<sup>2</sup>, I. Pacchiarotti<sup>2</sup>, X. Forns<sup>1</sup> y R. Martín-Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERhhd, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERSam, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. <sup>3</sup>Programa PCAVIH (Prevenció, Control i Atenció al VIH, les ITS i les Hepatitis Víriques), Agència de Salut Pública de Catalunya.

**Introducción:** La prevalencia de VHB/VHC entre la población con trastorno mental grave (TMG) se estima del 3-17%, por coexistencia de factores de riesgo y menor acceso global a salud no mental. El proyecto Psiqui-Clínic está dirigido a población con TMG del área

sanitaria Hospital Clínic con objetivo de: 1) actualizar la prevalencia en VHB/VHC en esta población, y 2) generar un circuito eficiente de diagnóstico/tratamiento.

**Métodos:** Cohorte A (pacientes hospitalizados con TMG): cribado sistemático Anti-VHC y HBsAg en sangre al ingreso, y Cohorte B (pacientes ambulatorios, centro de salud mental-CSMA): cribado voluntario *in situ* mediante test de diagnóstico rápido (TDR) de punción digital anti- VHC (Quickview de Lumiquick Diagnostics®) y HBsAg (Abbott Rapid Diagnostics®). Se recogieron factores de riesgo y variables sociodemográficas. En casos positivos, se activó la revisión telemática por Hepatología, cálculo de FIB-4, y prescripción de agentes de acción directa (AAD) en VHC o seguimiento en VHB. Se muestran resultados de junio-diciembre 2021.

**Resultados:** En la Cohorte A se han cribado 223 pacientes (54,7% hombres, edad mediana 44 años, 78% caucásicos, 20,7% con factor de riesgo). Los principales diagnósticos al ingreso fueron trastorno psicótico/esquizofrenia (30,4%), bipolar (19,7%), o abuso de sustancias (19,3%). Se han detectado 3 pacientes VHB (1,3%); uno de ellos no conocido, ya vinculado con Hepatología. En los 3 casos, existía historia de consumo de drogas. Se han detectado 6 pacientes anti-VHC positivos (2,7%); 4 (66%) con historia de consumo de drogas. Entre los VHC positivos, solo 1 paciente fue virémica (recibió AAD, pendiente RVS); el resto ( $n = 5$ ) tenían RNA indetectable: 3 curados con AAD, 1 curado con interferón y 1 con resolución espontánea. En este mismo periodo, 861 pacientes han pasado por el CSMA (Cohorte B). Las patologías psiquiátricas más prevalentes fueron trastorno bipolar (24,2%) y esquizofrenia (24%). Al 19,3% no se hizo cribado [serologías recientes (16,9%), olvido (22,3%), situación clínica desfavorable (9,6%), desconocido (47,6%)]. Un 49,9% de la cohorte declinó participar en el estudio ( $n = 430$ ). Accedieron al cribado 265 (30,8%) pacientes (51,3% mujeres, edad mediana 50 años, 16,6% con factor de riesgo). No se ha detectado ningún caso de VHC/VHB.

**Conclusiones:** El tratamiento antiviral dentro del Plan Nacional contra la Hepatitis C parece haber llegado a la población con TMG (75% de los pacientes curados con AAD). Hasta la fecha, la prevalencia de VHC/VHB entre la población con TMG sin historia de consumo de tóxicos, no parece ser diferente de la población general. Estos datos pueden tener interés para definir políticas sanitarias.

## 76. EL TEST REFLEJO ANTI-VHD EN SUJETOS HBsAG+ AUMENTA EL NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS DE HEPATITIS D TANTO EN CENTROS ACADÉMICOS COMO COMUNITARIOS

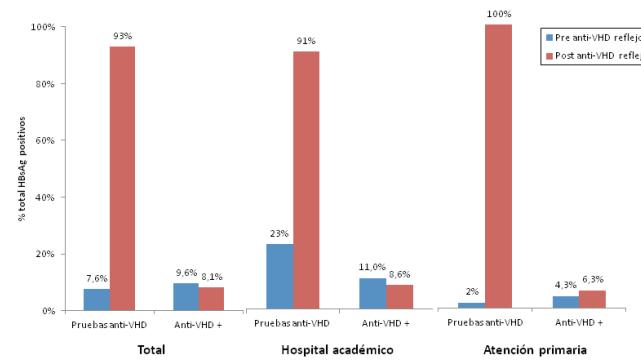
A. Palom<sup>1</sup>, A. Rando-Segura<sup>2</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>1,3</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>2,3</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>1</sup>, J. Vico-Romero<sup>1</sup>, R. Esteban-Mur<sup>1,3</sup> y M. Buti<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

**Introducción:** A pesar de que las guías recomiendan la determinación anti-VHD en todos los sujetos HBsAg+, la hepatitis D está infradiagnosticada. Describimos el impacto del cribado anti-VHD de forma refleja en todas las muestras de sujetos HBsAg+ de nuevo diagnóstico y comparamos los resultados con el periodo previo a dicha implementación.

**Métodos:** Se evaluó una sola muestra por paciente HBsAg+, proveniente del registro del servicio de bioquímica que atiende una población de 400.000 habitantes, el cual incluye un hospital académico y 17 centros de atención primaria. Se estratificaron las determinaciones anti-VHD en dos grupos: muestras pre test reflejo (2018-2020) y muestras post implementación del test reflejo (2021). Se registraron las características demográficas y clínicas de los sujetos anti-VHD+, incluido el ARN-VHD.

**Resultados:** Se incluyeron 2.117 determinaciones HBsAg+. Antes del test reflejo, el anti-VHD se había testeado en el 7,6% (114/1492) de los individuos HBsAg+: 23% (91/390) de hospital académico y solo el 2% (23/1102) de atención primaria. Después del test reflejo, el 93% (691/744) fueron evaluados para anti-VHD: 91% (533/586) en hospital académico y 100% (158/158) en atención primaria (fig.). La prevalencia anti-VHD+ entre los evaluados fue similar antes y después del test reflejo: 9,6% (11/114) y 8,1% (56/691), respectivamente. Sin embargo, el número absoluto de pacientes anti-VHD+ aumentó de 11 entre 2018-2020 a 56 en 2021. Entre los 67 anti-VHD+, el ARN-VHD fue detectable en 34 (63%) de 54 testados, la mayoría eran jóvenes, caucásicos y HBeAg negativos. El 66% tenía ADN-VHB indetectable y el 54% ALT elevadas.



**Conclusiones:** El test reflejo anti-VHD quintuplicó los diagnósticos de hepatitis crónica D. Antes del test reflejo, a un gran porcentaje de sujetos HBsAg+ no se les había realizado ninguna determinación anti-VHD. La implementación de esta estrategia permite identificar más pacientes con hepatitis D para vincularlos al sistema sanitario.

## 77. NUEVO MODELO DE ATENCIÓN PARA LA MICROELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN PWUD DE LAS ISLAS BALEARES

A. Herranz<sup>1</sup>, M. Trelles<sup>2</sup>, L. Bonet<sup>3</sup>, A.R. Rubí<sup>4</sup>, L. Martín<sup>4</sup>, A. Sansó<sup>5</sup>, J. Gelabert<sup>6</sup>, M. Buti<sup>7,8</sup>, À. Vilella<sup>9</sup> y J.V. Lazarus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Comarcal d'Inca, España. <sup>3</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España. <sup>4</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Can Misses, Eivissa, España. <sup>5</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Comarcal fr Manacor, España. <sup>6</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Mateu Orfila, Maó, España. <sup>7</sup>Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>8</sup>CIBER Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>9</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

**Introducción:** Las personas que consumen drogas (PWUD) son un segmento poblacional vulnerable con alto riesgo de infección del virus de la hepatitis C (VHC) y escasa vinculación a la asistencia sanitaria. Ante esta situación y en el marco de cumplir los objetivos de la OMS para la eliminación del VHC en 2030, se ha puesto en marcha el proyecto Hepatitis C Free Baleares, el cual propone un nuevo modelo de atención centrado a las PWUD.

**Métodos:** El modelo de atención se ha implementado en 13 de los 17 centros de adicciones en las Islas Baleares. Consta de 4 fases: 1) reclutamiento y cribado de los pacientes con pruebas de diagnóstico rápidas e *in situ*, consistentes en un test rápido de saliva de detección de anticuerpos anti-VHC (OraQuick®) y un test de sangre seca (DBS) para confirmar viremia (RNA-VHC); 2) prescripción telemática del tratamiento y dispensación desde los cen-

etros de adicciones; 3) vinculación a la asistencia sanitaria; 4) controles postratamiento de respuesta viral sostenida (RVS) a las 4 y 12 semanas.

**Resultados:** De los 449 pacientes reclutados, el 90% (n = 406) prefirió hacerse las pruebas de diagnóstico *in situ* en lugar de seguir el modelo habitual. Del total, 168 (37%) fueron anti-VHC+ y 66 (15%) tenían RNA-VHC detectable. De estos últimos, 10 (15%) estaban coinfecionados con VIH. De estos 66, la mayoría eran hombres (68%), nacidos en España (86%), edad media de 45,7 (DE: 8,62) años y en situación de consumo activo (51%). Además, el 67% (n = 44) estaban sin empleo y el 23% (n = 15) manifestó no tener vivienda. El 15% (n = 10) de los pacientes con infección activa no conocían su estado de infección por VHC. Del 85% (n = 56) previamente diagnosticados, el 71% (n = 40) no había sido remitido a hepatología o no había iniciado tratamiento. De los 66 pacientes con infección activa, 52 (79%) han iniciado tratamiento y el resto está pendiente de hacerlo; 26 (39%) pacientes lo han completado y 3 (5%) lo han abandonado. En los pacientes que han finalizado el tratamiento, los controles RVS se han llevado a cabo con el test DBS; se ha realizado control de RVS4 en 18 (69%) pacientes, siendo el 94% negativos, y SVR12 en 7 (27%) pacientes, siendo negativo el 100% de ellos. Hasta el momento, se han realizado ambos controles, RVS4 y RVS12, en 6 pacientes y los resultados han sido concordantes. Del total, 4 pacientes (1%) han abandonado el proyecto.

**Conclusiones:** Las estrategias de diagnóstico y tratamiento *in situ* de la hepatitis C llevadas a cabo por el nuevo modelo de atención son ampliamente aceptadas por la población PWUD como alternativa al modelo habitual y muestran cómo estas pueden ser tratadas y curadas. El perfil de infección activa detectado por el proyecto Hepatitis C Free Balears pone de manifiesto las carencias del modelo habitual con las PWUD y la importancia de reforzar las estrategias para aumentar la vinculación de esta población a la asistencia sanitaria y así evitar la pérdida de los pacientes y conseguir que sean tratados.

## 78. LA INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN VIRAL SE ASOCIA A LA APARICIÓN DE INDICIOS DE COMORBILIDAD METABÓLICA (CM) EN LOS PACIENTES CON VHB TRATADOS

A. Rodríguez-Castellano<sup>1,2</sup>, A. Pardo Balteiro<sup>1,2</sup>, M. Vilanova Serra<sup>1,2</sup>, C. Zugasti Gotchalk<sup>1,2</sup>, S. Montoliu Llopis<sup>1,2</sup>, S. Pascual Baño<sup>1,2</sup>, I. Sáenz de Miera Olivera<sup>1,2</sup>, S. Pascual Baño<sup>1,2</sup> y J.C. Quer Boniquet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Tarragona, España.

**Introducción:** La interacción entre el virus de la hepatitis B (VHB) y el síndrome metabólico es compleja, si bien su concomitancia puede favorecer la progresión de la lesión. Datos epidemiológicos sugieren que la replicación del VHB puede proteger frente a la aparición de comorbilidad metabólica (CM).

**Objetivos:** Evaluar el efecto del tratamiento antiviral sobre la aparición de comorbilidad metabólica en los pacientes con hepatitis B tratados.

**Métodos:** Se estudiaron todos los pacientes con hepatitis B, no coinfecionados, que siguieron tratamiento antiviral (al menos durante un año) en la consulta de VHB de un hospital universitario. Se registraron justo antes de comenzar el tratamiento y al final del seguimiento, además de las variables clínico-analíticas-elastográficas habituales, los niveles plasmáticos de ferritina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, glucosa e insulina, calculando el índice de resistencia insulínica HOMA-IR.

**Resultados:** Se estudiaron 96 pacientes (72% hombres; 66% autóctonos; 80% HBeAg negativo, edad 46 ± 13 años y mediana de seguimiento de 104 meses). Se obtuvo respuesta virológica en todos los casos. Al final del seguimiento se observó una disminución

significativa de los valores de la elastografía (8,1 ± 7,3 vs. 4,9 ± 5,6; p < 0,001) y ALT (114 ± 17 vs. 32 ± 3; p < 0,001) pero un aumento de GGT (52 ± 62 vs. 63 ± 104; p = 0,2). Respecto a los indicios de CM, se incrementaron significativamente las cifras de colesterol (172 ± 35 vs. 184 ± 45; p = 0,004), triglicéridos (98 ± 42 vs. 59 ± 59; p = 0,06) y ácido úrico (5 ± 1,3 vs. 5,3 ± 1,3; p = 0,01) así como la proporción de pacientes con hipercolesterolemia (23% vs. 34%; p = 0,05) e hipertrigliceridemia (10% vs. 16%; p = 0,05), pero no se observaron diferencias en los valores de ferritina ni del índice HOMA IR. No se encontró ninguna diferencia en los valores al final del seguimiento al comparar tratados con tenofovir (n = 54), excepto en la cifra de colesterol (195 ± 54 vs. 175 ± 36; p = 0,04) y la proporción de hipercolesterolemia (21% vs. 16%; p = 0,02) que fueron superiores entre los que recibieron entecavir.

**Conclusiones:** Aunque no se puede inferir una relación causal, los resultados de este estudio dan soporte, en consonancia con los datos epidemiológicos, que la inhibición de la replicación viral en los pacientes con hepatitis crónica B puede favorecer la aparición de CM.

## 79. LA PRESENCIA DE COMORBILIDAD METABÓLICA (CM) SE ASOCIA CON UNA MAYOR FIBROSIS, PERO TAMBIÉN CON UNA MAYOR PÉRDIDA DEL HBsAg DURANTE EL SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON VHB NO TRATADOS

A. Rodríguez-Castellano<sup>1,2</sup>, A. Pardo Balteiro<sup>1,2</sup>, M. Vilanova Serra<sup>1,2</sup>, C. Zugasti Gotchalk<sup>1,2</sup>, S. Montoliu Llopis<sup>1,2</sup>, I. Sáenz de Miera Olivera<sup>1,2</sup>, S. Pascual Baño<sup>1,2</sup> y J.C. Quer Boniquet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Tarragona, España.

**Introducción:** La interacción entre el VHB y el síndrome metabólico es compleja; si bien, la concomitancia de ambas entidades puede favorecer la lesión hepática, datos epidemiológicos sugieren que la comorbilidad metabólica (CM) puede ejercer una inhibición sobre la replicación viral.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de la CM sobre la evolución a largo plazo de los pacientes con VHB no tratados.

**Métodos:** Se estudiaron todos los pacientes con infección crónica por VHB, no coinfecionados, sin indicación de tratamiento antiviral, seguidos al menos un año en la consulta de VHB de un hospital universitario. Se registraron al inicio y al final del seguimiento, o hasta iniciar tratamiento, las variables clínico-analíticas-elastográficas-serológicas habituales y los siguientes indicios de CM: ferritina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, HOMA IR, IMC y esteatosis ecográfica. Se definió CM como la presencia de al menos tres de estos indicios.

**Resultados:** Se incluyeron 290 pacientes (60% hombres; 40% autóctonos; 97% HBeAg negativo; edad 42 ± 13 años; mediana de seguimiento 6,5 años). El 20% de los pacientes presentaron CM al inicio, siendo de mayor edad (51 vs. 39 años; p = 0,001) y con valores superiores de GGT (41 ± 39 vs. 23 ± 22 U/L; p < 0,001) y de elastografía (6,8 ± 3,2 vs. 5,8 ± 2,9 kPa; p = 0,03) que el grupo sin CM. Al final del seguimiento, el 25% presentaron CM, y se mantuvieron las mismas diferencias entre los dos grupos, pero sin observar un incremento significativo en ninguno de los dos ni en el valor medio de la elastografía (5,9 ± 3,1 vs. 5,7 ± 1,7 sin CM; 7,1 ± 3,3 vs. 6,8 ± 2,9 con CM) ni en la proporción de pacientes que progresaron en al menos un estadio de fibrosis (5% sin CM vs. 12% con CM; p = NS). En cambio, la proporción de pérdida de HBsAg si fue significativamente superior en los pacientes con CM (20% vs. 11%; p = 0,05). En el análisis multivariado, la única variable predictiva independiente para pérdida de HBsAg, fue el HOMA IR elevado (> 3,5).

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes con VHB la presencia de CM se asocia a mayor fibrosis basal evaluada por elastografía, sin una progresión significativa de la misma al largo del seguimiento, pero sí a una mayor tasa de pérdida de HBsAg.

## 80. PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR LOS VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN PACIENTES CON DESORDENES DE SALUD MENTAL. CRIVALVIR-FOCUS

M. García Deltoro<sup>1</sup>, G. Martínez Giner<sup>2</sup>, G. Esteve Blasco<sup>2</sup>, M. Martínez Roma<sup>3</sup>, M.D. Ocete Mochon<sup>4</sup>, C. Gimeno Cardona, M. Diago Madrid<sup>5</sup>, N. Gómez Muñoz<sup>3</sup>, A. Carrodeguas<sup>6</sup>, D. Medina<sup>6</sup> y E. Ortega González<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Consorci Hospital General Universitari de València, España. <sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría, Consorci Hospital General Universitari de València, España.

<sup>3</sup>Fundación de Investigación, Consorci Hospital General Universitari de València, España. <sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Consorci Hospital General Universitari de València, España.

<sup>5</sup>Sección de Hepatología, Consorci Hospital General Universitari de València, España. <sup>6</sup>Gilead Science.

**Introducción:** Se ha descrito una fuerte asociación del VHC y los pacientes con alteraciones de la salud mental (ASM). Por una parte se ha observado una mayor comorbilidad de ASM en pacientes con VHC y por otra parte se han descrito una mayor prevalencia de anticuerpos del VHC en estos pacientes estimándose en Europa entre el 6-8%. Un programa previo de cribado poblacional oportunita, de febrero a diciembre de 2019, en 11.449 pacientes de atención primaria de nuestro departamento de salud encontró una prevalencia infección por VHB crónica de 0,82%, una prevalencia AcVHC del 1,64% y del 0,47% de infección activa por VHC siendo el 58% infección desconocida. Nuestro objetivo es valorar la presencia de infección del VHB. VHC en pacientes patología de salud mental atendidos en el área sanitaria del Hospital General Universitario de Valencia. Excluidos los pacientes con problemática específica de adicciones que se atienden en las unidades de conductas adictivas.

**Métodos:** Cribado oportunita de VHB y VHC de marzo a octubre de 2021, a pesar de los desafío de la quinta ola de SARS-CoV-2. Utilizamos la infraestructura establecida, con la ayuda de modificaciones del sistema de registros de salud electrónicos, para identificar la elegibilidad para las pruebas de detección y solicitar serologías. La realización de la determinación de infección del VHC se realizó en un “solo paso”. Los pacientes eran elegibles, tras su consentimiento, si tenían entre 18 y 80 años y no tenían registro de pruebas en el año anterior, Y requerían análisis de sangre en su visita de atención médica actual. Una coordinadora de casos garantizo y supervisivo la vinculación con la atención médica especializada.

**Resultados:** Se han cribado 297 pacientes, relación hombre/mujer 55/45%. El 53,5% de los pacientes por debajo de los 45 años. La prevalencia global del HBsAg fue del 1% y la de nuevos diagnóstico del 0,66%. La prevalencia de AcVHC del 2,69% y del 0,67% con infección activa (50% nuevos diagnósticos). En la franja de edad inferior a los 35 años la prevalencia del HBsAg, AcVHC, y RNA-VHC fue nula. En edades superiores a los 36 años la prevalencia de HBsAg, AcVHC y RNA-VHC fue de 1,45%, 3,55% y 0,87 respectivamente. La mayor prevalencia Ac VHC e infección activa VHC la encontramos en pacientes de 46-65 años con un 5,15% y un 1,03 respectivamente.

**Conclusiones:** Nuestra evidencia es inferior y alejada de los resultados publicados en otras áreas para estos pacientes. En los pacientes con edades inferiores a los 35 años la prevalencia de VHB y VHC es nula. En el caso de infección activa por el VHC nuestros resultados presentan un aumento de la prevalencia superiores a los obtenidos en el estudio CRIVALVIR-FOCUS realizado en atención primaria en nuestra misma área (0,47%). La prevalencia aumenta en las franjas etarias de mayor edad.

## 81. EL TRATAMIENTO CON AAD EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA POR VHC REDUCE EN UN 75% EL RIESGO DE DESARROLLAR DESCOMPENSACIONES DURANTE LOS 5 AÑOS QUE SIGUEN A SU INICIO

M. Celada-Sendino, C. Álvarez-Navascués, M.L. González-Diéz, M. Varela, L. Carballo-Folgoso, M. Fraile-López, A. Castaño-García, V. Cadahía, L. Franco y M. Rodríguez

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

**Introducción:** Se ha demostrado que el tratamiento con AAD en pacientes con cirrosis compensada (CC) por VHC reduce el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) y aumenta la supervivencia, pero no se ha observado una reducción significativa en el riesgo de desarrollar descompensaciones, probablemente por un seguimiento corto (Carrat et al. Lancet 2019).

**Objetivos:** Establecer si el tratamiento con AAD en pacientes con CC reduce el riesgo de descompensaciones y analizar la magnitud de la reducción.

**Métodos:** 596 pacientes con CC por VHC, incluidos en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC entre 1996 y 2020 y seguidos prospectivamente, de los que 297 (49,8%) recibieron tratamiento con AAD. La mayoría varones (68,6%), con mediana de edad de 54 años, 75,4% infectados por GTO-1, 43% con varices. Los pacientes tratados con AAD fueron con mayor frecuencia fumadores ( $p = 0,001$ ), tuvieron valores menores de ALBI y FIB-4 ( $p = 0,001$ ) y una mayor tasa de RVS (96 vs. 8,8%;  $p < 0,001$ ). Se analizaron 16 variables clínico-analíticas recogidas en la inclusión. En los pacientes del grupo AAD la inclusión coincidió con el inicio del tratamiento. En todos los casos el seguimiento fue censurado a los 78 meses o en el momento del diagnóstico de CHC.

**Resultados:** Durante una mediana de seguimiento de 55 meses, 82 pacientes desarrollaron descompensación (68 en el grupo no-AAD y 14 en el AAD). La probabilidad acumulada de desarrollar descompensación a 1, 3 y 6 años fue de 4,3%, 11,6%, y 26,7% en el grupo no-AAD y 2,5%, 3,3% y 6,3% en el AAD, respectivamente ( $p < 0,001$ ). En el análisis univariado, las variables asociadas con el riesgo de descompensación fueron: ALBI score ( $p < 0,001$ ), FIB-4 score ( $p < 0,001$ ), varices ( $p < 0,001$ ), inclusión anterior a 2010 ( $p < 0,001$ ), consumo de alcohol ( $p = 0,004$ ) y tratamiento con AAD ( $p < 0,001$ ). Estas variables, junto con consumo de tabaco ( $p = 0,064$ ) y GTO-1 ( $p = 0,079$ ) fueron incluidas en el análisis multivariado. Los scores ALBI (OR: 2,09; IC95%: 1,32-3,31;  $p = 0,002$ ) y FIB-4 (OR: 1,07; IC95%: 1,03-1,12;  $p < 0,001$ ), junto con la presencia de varices (OR: 3,10; IC95%: 1,71-5,60;  $p < 0,001$ ) y el consumo de alcohol (OR: 1,78; IC95%: 1,06-2,98;  $p = 0,028$ ) se asociaron independientemente con mayor riesgo de descompensación. Por el contrario, GTO-1 (OR: 0,56; IC95%: 0,32-0,96;  $p = 0,035$ ) y tratamiento con AAD (OR: 0,23; IC95%: 0,12-0,45;  $p < 0,001$ ) se asociaron con menor riesgo. En la curva ROC, el ABC de la combinación ALBI-FIB4 para predecir descompensación fue de 0,767 (0,712-0,822).

**Conclusiones:** El tratamiento con AAD en pacientes con CC por VHC se asocia de forma independiente con menor riesgo de desarrollar descompensaciones. La magnitud de la reducción en los 5 años que siguen al inicio del tratamiento está en torno al 75%. Scores no invasivos, que incluyen variables sencillas relacionadas con la función y la fibrosis hepáticas, como ALBI y FIB-4 son útiles para predecir el desarrollo de descompensación en pacientes con cirrosis por VHC compensada.

## 82. PATIENT JOURNEY OF PATIENTS SCREENED FOR HCV IN SPAIN: FIRST EXPERIENCES ANALYZING EHRS (ELECTRONIC HEALTH RECORDS) THROUGH NLP (NATURAL LANGUAGE PROCESSING)

J.L. Calleja Panero<sup>1</sup>, G. de la Poza Gómez<sup>2</sup>, L. Hidalgo Aguirre<sup>3</sup>, M.V. Aguilera Sancho-Tello<sup>4</sup>, X. Torras Colell<sup>5,6</sup>, R. Santos de Lamadrid<sup>7</sup> and E. Sanz Vázquez<sup>7</sup> G. Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, Spain. <sup>3</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>CIBER-EHD, Barcelona, Spain. <sup>7</sup>AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA. <sup>8</sup>Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spain.

**Objectives:** Hepatitis C is a highly prevalent but silent disease with a high number of undiagnosed cases. These undiagnosed cases and the delay in diagnosis and linkage to care are important barriers for HCV elimination. The introduction of DAAAs for treatment and reflex testing for diagnosis could change the paradigm of infection, helping sites with new diagnosis rate performing targeted screening, accelerating treatment, shortening and simplifying patient journey. The LiverTAI study evaluates the use of Artificial Intelligence (AI) technologies on EHRS of patients screened for HCV to identify potential factors associated with infection in Spain and to perform a patient journey mapping.

**Methods:** LiverTAI is an observational, retrospective, multicenter pilot study based on secondary analysis of EHRS from 6 Spanish hospitals. We analyzed unstructured clinical data in using EHRead® technology, based on NLP and machine learning. Population are adults with registered data of an HCV screening procedure (infection is considered as positive anti-HCV and/or positive viremia) from Jan14-Dec18 with at least 1 year follow up. It captures information on demographics, treatments, site visits and procedures associated to a suspected HCV infection in patients with an HCV serology test within the study period.

**Results:** A sample of 16,261 patients with a HCV serology test performed was extracted, of which 83.6% were negative, 16.4% positive for HCV antibodies. 6.2% had a positive PCR test, 6.2% had a negative test, and 4% had no mention of having PCR test. Descriptive analysis confirms classical factors associated with HCV, but no new potential factors were observed. Patient journey was analyzed not only from screening to treatment but also prior to the first HCV screening at hospital. It shows the time to main procedures in the Gastroenterology, Internal Medicine and Infectious Diseases (GI department group): PCRs are performed at 4 months after HCV serology testing, genotyping about 7 months, and treatment around 10 months. In non-GI departments, PCRs appear at 5 months, genotyping at 9 months, and treatment at 10 months after serologies. Also, the study shows that active HCV screening was performed in some non-GI departments such as the Hematology, Obstetrics and Rheumatology. Preliminary analysis reflects the tendency of shortened mean times between screening and treatment after implementation of reflex testing.

**Conclusions:** Results from the LiverTAI reflect that DAA and reflex testing introduction in this period may help to improve screening, diagnosis and linkage to care, contributing to HCV elimination. Additional effort is needed to create complete longitudinal databases throughout time in hospital settings. AI and NLP techniques will require future improvements such as access to structured data (Microbiology, Pharmacy databases), an accurate data collec-

tion in the patients' EHRS (vs. codification) and have a greater number of sites with established AI technology.

## 83. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS HEPÁTICOS EN PACIENTES CON FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA O CIRROSIS POR VHC 5 AÑOS DESPUÉS DE LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN CON AAD

M. Celada-Sendino, C. Álvarez-Navascués, M. Fraile-López, L. Carballo-Folgoso, Á. Suárez-Noya, M.L. González-Díeguez, V. Cadahia, M. Varela, A. Castaño-García y M. Rodríguez

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

**Introducción:** La respuesta viral sostenida (RVS) tras el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) ha contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes con infección crónica por VHC.

**Objetivos:** Conocer la situación clínica de los pacientes con fibrosis F3/F4 secundaria a infección por VHC, 5 años después de alcanzar la RVS con AAD. Pacientes: 310 pacientes sin carcinoma hepatocelular (CHC) y sin trasplante hepático (TH), que alcanzaron RVS en 2015/2016, y que fueron seguidos prospectivamente. De ellos, 110 eran F3 y 200 F4 (46 con descompensación previa a la RVS). Mediana de edad 55,6 años, la mayoría (70%) varones, 38% con antecedente de consumo de drogas vía parenteral (CDVP) y 16% de alcohol. Un 77% infectados por GTO-1, 12,5% coinfecctados VIH y 36% con fracaso a tratamiento previo con IFN. En todos los casos, el seguimiento fue censurado a los 5 años de alcanzar la RVS. Un 11,6% perdieron seguimiento y un 2,9% se trasladaron a otra comunidad autónoma.

**Resultados:** En los 5 años tras RVS, 48 (15,5%) pacientes presentaron algún evento hepático (20 complicaciones de la HTP, 24 CHC y 4 ambos eventos) y 8 de ellos recibieron un TH. La probabilidad de desarrollar eventos hepáticos en los pacientes F3, F4 compensados y F4 descompensados fue del 1,8%, 14,9% y 50%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Los 2 eventos en pacientes F3 fueron CHC y la incidencia anual del tumor en este grupo fue de  $0,36 \times 100$  personas/año. De los 310 pacientes, 49 fallecieron en los 5 años tras RVS, 21 por causa hepática (10 CHC), 25 no hepática (11 neoplasias) y 3 desconocida; la proporción de pacientes fallecidos fue del 3,6% en F3, 16,8% en F4 compensados y 41,3% en F4 descompensados ( $p < 0,001$ ). En los 5 años tras RVS, 76 pacientes fallecieron o desarrollaron un evento hepático. La supervivencia libre de eventos en el global de la serie fue del 75,5% y en los subgrupos F3, F4 compensados y F4 descompensados fue del 94,5%, 74% y 34,8%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La única variable que se asoció con el riesgo de evento hepático o de muerte fue el estadio de la enfermedad hepática en el momento del tratamiento del VHC. Por el contrario, ni la edad, el sexo, el genotipo viral, la coinfeccción por VIH, el consumo de alcohol o el CDVP, la presencia de diabetes ni el tratamiento previo con IFN se asociaron de forma estadísticamente significativa con dicho riesgo.

**Conclusiones:** La supervivencia libre de eventos hepáticos en los 5 años que siguen a la RVS es excelente en pacientes con F3, pero disminuye de forma significativa en los F4, especialmente en aquellos con descompensaciones previas a la RVS, poniendo de manifiesto la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. El CHC es el evento hepático más frecuente en estos pacientes, por lo que la vigilancia para su diagnóstico precoz es esencial, aunque en pacientes F3 su incidencia es muy baja y probablemente la vigilancia no esté justificada desde una perspectiva de coste-eficacia.

#### 84. PROYECTO RELINK-C, BÚSQUEDA ACTIVA DE CASOS DE HEPATITIS C PERDIDOS EN EL SISTEMA EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

R. González Grande, S. López Ortega, I. Santaella Leiva y M. Jiménez Pérez

*Servicio de Aparato Digestivo. Sección Hepatología y Trasplante hepático. Hospital Regional Universitario de Málaga.*

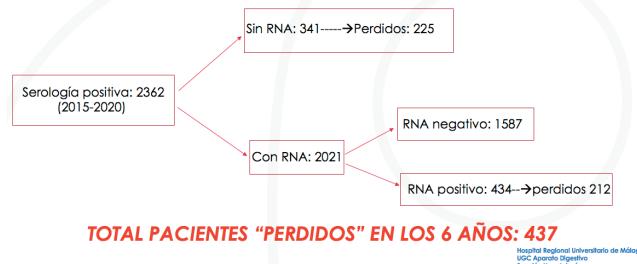
**Introducción:** Muchos casos de hepatitis crónica C que aún quedan por tratar ya están diagnosticados, y “perdidos en el sistema”. El Proyecto Relink tiene como finalidad su búsqueda activa vincularlos al tratamiento antiviral.

**Objetivos:** Fase I: búsqueda de casos de hepatitis C perdidos en el sistema desde enero de 2015 a diciembre de 2020 en el área de atención sanitaria del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM). Fase II: en desarrollo. Vinculación de los “casos” al tratamiento.

**Métodos:** Presentación del protocolo al Comité de ética de la Investigación Provincial de Málaga que lo considera ética y metodológicamente correcto. Explotación de datos a través de la herramienta Health Analytics mediante el empleo de técnicas y soluciones de Business Intelligence por Siemens Healthcare en colaboración con el Servicio de Informática del HRUM. Identificación de pacientes con serología positiva del VHC en ese periodo; análisis de la replicación viral de cada caso según la última determinación de carga viral que presente: Casos curados: última carga viral negativa (tratados o eliminación espontánea). Casos de hepatitis C crónica: última carga viral positiva. Casos de posible hepatitis C: no tiene determinación de carga viral. Identificación de casos perdidos en el sistema: casos de hepatitis C crónica o posible hepatitis C sin seguimiento o captación en consulta de Hepatología.

**Resultados:** Tras la explotación por Siemens Healthcare de los datos solicitados desde el Servicio de Aparato Digestivo del HRUM se obtuvieron unos resultados desglosados por año. Estos datos fueron cotejados manualmente, uno por uno, con la historia clínica digital y con la base de datos única. Esta revisión se ha llevado a cabo por los hepatólogos del Servicio de Aparato Digestivo del HRUM con apoyo de data manager. La finalidad ha sido depurar los resultados, la correcta clasificación de los casos (curados, posibles, positivos), excluyendo los *exitus* y los cambios de comunidad así como los casos no estudiados o no tratados por edad o comorbilidad. Desde el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020 se identificaron 2362 casos de serologías VHC positivas. > 341 no disponían de determinación de viremia; tras excluir *exitus*, comorbilidades o cambios de comunidad, 225 son “casos perdidos en el sistema”, en el momento de este análisis. > 2021 pacientes tenían determinación de carga viral: 1.587 negativa. 434 pacientes con RNA positivo de los que 212 están perdidos en el sistema. Por tanto, tras esta primera fase del proyecto relink, se han identificado 437 casos perdidos en el sistema (18% de todas las serologías positivas), 225 con posible hepatitis C y 212 con hepatitis C crónica confirmada (fig.).

#### RELINK C: Fase I



**Conclusiones:** Los resultados del proyecto relink en nuestra área reflejan que un porcentaje importante de pacientes con hepatitis C pendiente de tratar ya están diagnosticados y permanecerían sin identificar si no se llevaran a cabo este tipo de estrategias.

#### 85. PROYECTO FOCUS: RESULTADOS PRELIMINARES DEL CRIBADO Y ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN ALMERÍA

A. Camelo Castillo<sup>1</sup>, M. Casado Martín<sup>2</sup>, P.P. Amado Villanueva<sup>2</sup>, T. Cabezas Fernández<sup>1</sup>, A. Carrodeguas<sup>3</sup>, D. Medina<sup>3</sup>, M. Rodríguez Marezcá<sup>1</sup> y J. Vega Saenz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Laboratorios, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>2</sup>UGC Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>3</sup>Gilead Sciences.

**Introducción:** La eliminación del virus de la hepatitis C (VHC) es un desafío mundial y España puede ser uno de los primeros países en alcanzar el objetivo propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que busca eliminar las hepatitis virales para el año 2030. Una seroencuesta del Ministerio de Sanidad (2017-2018) estimó un 0,22% de infección activa por VHC entre la población general española, un 29,4% de ellos sin registros previos de infección. Para aumentar la tasa de diagnóstico de la infección se requieren estrategias de cribado dirigidas fundamentalmente a población vulnerable con elevada prevalencia de la infección, como es el cribado de la hepatitis C en el servicio de urgencias, con escaso vínculo con nuestro sistema sanitario.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del cribado de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Torrecárdenas (proyecto FOCUS).

**Métodos:** Presentamos los resultados preliminares del proyecto FOCUS puesto en marcha en el servicio de urgencias de nuestro hospital en agosto del 2021. Se ha realizado el cribado de la infección por VHC en todo paciente que acudió al servicio de urgencias del hospital, con edades comprendidas entre los 18 y 69 años, al que se le realizase extracción sanguínea por cualquier motivo, previo consentimiento verbal informado. Mediante quimioluminiscencia (LIAISON®X- Diasorin) se realizó la determinación de anticuerpos frente al VHC y los pacientes positivos se confirmaron mediante PCR para la detección de ARN viral (cobas® 6800- Roche) en la misma muestra (diagnóstico en un paso). Los pacientes con infección activa han sido posteriormente contactados para evaluación en consulta especializada y prescripción de tratamiento antiviral.

**Resultados y conclusiones:** Desde el comienzo del proyecto, hemos realizado cribado de VHC en 1176 pacientes, encontrando 29 (2,46%) pacientes Anti VHC positivos (promedio de edad: 55 años, 72% hombres) y 6 pacientes (0,51%) tenían RNA VHC positivo (83% hombres). Tan solo uno de ellos conocía su estado de infección. La seroprevalencia de la infección VHC en la población que acude a urgencias es claramente superior a la estimada en población general, con una tasa de infección activa 2 veces superior, por lo que el cribado de la hepatitis C en los servicios de urgencias puede ser una estrategia eficaz para aumentar la tasa de diagnóstico de la infección VHC.

#### 86. LINK-B: UN PROGRAMA DE CRIBADO Y VINCULACIÓN CON LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS B PERDIDOS DEL SEGUIMIENTO

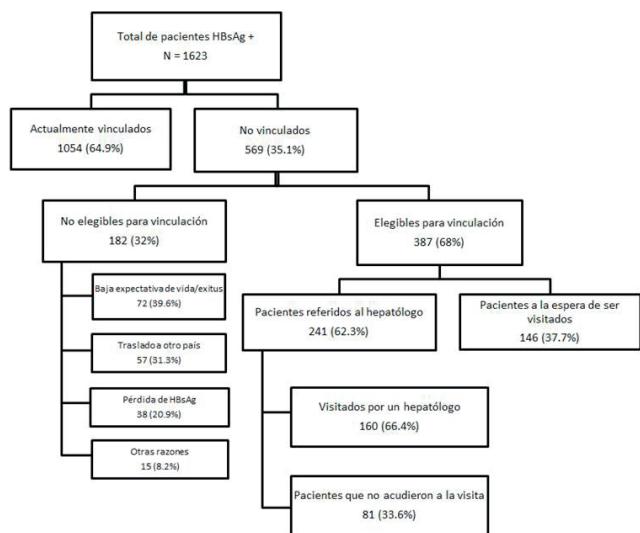
A. Barreira-Díaz<sup>1,2</sup>, A. Rando-Segura<sup>3</sup>, A. Feliu-Prius<sup>1</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>2,3</sup>, E. Vargas-Accarino<sup>1</sup>, J. Vico-Romero<sup>1</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, A. Palom<sup>1</sup>, R. Esteban<sup>1,2</sup> y M. Buti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La hepatitis B afecta a más de 250 millones de personas en el mundo y se estima que a 320.000 en España. La mayoría de las personas HBsAg-positivo no están vinculadas al seguimiento, suponiendo un obstáculo para recibir tratamiento y controlar la hepatitis B en la población. El objetivo del estudio fue promover la vinculación y tratamiento de sujetos HBsAg-positivo conocido pero perdidos del seguimiento.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, retrospectivo-prospectivo, basado en la búsqueda de todos los HBsAg-positivo en el registro de Microbiología del Área Sanitaria Norte de Barcelona (450.000 habitantes). La fase retrospectiva incluyó los HBsAg-positivo detectados entre 2018-2020 y la fase prospectiva desde enero de 2021 hasta finales de 2022. Se revisaron las historias clínicas para identificar y recuperar los casos HBsAg-positivo no vinculados a la asistencia. Los candidatos fueron contactados telefónicamente para ofrecerles evaluación de la enfermedad.

**Resultados:** Se analizaron los datos de 1.623 personas HBsAg-positivo desde enero de 2018 hasta abril de 2019 (retrospectivo) y de enero a julio de 2021 (prospectivo). Tras la evaluación inicial, en total 569 pacientes no estaban vinculados, de los cuales 241 fueron remitidos al hepatólogo y 160 (66,4%) acudieron a la visita. De las personas elegibles para vinculación, 59,3% eran varones con media de edad de 44 ( $\pm 15$ ) años. El 72,6% (175) eran portadores inactivos del VHB, 6 presentaban hepatitis crónica HBeAg-positivo, 6 infección crónica HBeAg-positivo (inmunotolerantes), 12 hepatitis crónica HBeAg-negativo y 42 (17,4%) no pudieron ser clasificados en una sola determinación. No hubo diferencias en las características básales entre los pacientes que acudieron a la visita y los que no.



**Conclusiones:** La estrategia Link-B mostró que más de un tercio de los sujetos HBsAg-positivo conocido no estaban vinculados a la atención sanitaria y permitió recuperar un elevado número de pacientes.

## 87. RESULTADOS DE UN SISTEMA DE ALERTAS AUTOMÁTICO DE MICROBIOLOGÍA A HEPATOLOGÍA/INFECCIOSAS PARA PACIENTES CON VIRUS HEPATITIS C EN UN HOSPITAL TERCARIO

C. Alventosa Mateu<sup>1</sup>, M.D. Ocete Mochón<sup>2</sup>, J.J. Urquijo Ponce<sup>1</sup>, M. Latorre Sánchez<sup>1</sup>, I. Castelló Miralles<sup>1</sup>, M. García Deltoro<sup>3</sup>, E. Ortega Pérez<sup>4</sup>, C. Gimeno Cardona<sup>2</sup> y M. Diago<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades

Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>4</sup>Fundación Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

**Introducción:** Las estrategias de simplificación del circuito asistencial para pacientes con virus hepatitis C (VHC) son fundamentales para lograr su erradicación. Para ello introdujimos un sistema electrónico de detección de serología VHC positiva con el objetivo de ligar diagnóstico y asistencia especializada directa para disminuir la pérdida de pacientes.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con VHC detectados en nuestro centro del 15/2/2020 al 15/12/2021. Se implementó un sistema en el servicio de microbiología que ante la detección de Ac VHC determinaba de forma directa el Ag core (diagnóstico en un solo paso). En caso de ser positivo se remitía un correo interno encriptado a facultativos especialistas en VHC con la identificación del paciente. El paciente era contactado telefónicamente para ser citado en consulta, donde se realizaban Fibroscan®, determinación de carga viral y genotipo, pautándose tratamiento antiviral el mismo día. Registramos procedencia, datos clínicos, tasa de localización del paciente y prescripción de tratamiento antiviral.

**Resultados:** Se detectaron 174 pacientes, con viremia VHC positiva en 171. La edad media fue  $59,6 \pm 15,9$  años (rango 29-96), el 61,5% varones y 81,2% españoles. Las solicitudes analíticas procedían en el 49,1% (84/171) del ámbito hospitalario y en el 50,1% (87/171) del medio extrahospitalario, destacando atención primaria (28,7%), centro penitenciario (11,6%) y unidades de adicción (8,2%). El 56,7% (97/171) desconocían el diagnóstico mientras que el 43,3% (74/171) sí lo conocían. De estos últimos, el 64,9% (48/74) nunca habían recibido tratamiento antiviral. Se determinó genotipo en 107 pacientes con predominio de 1a (33,6% 36/107) y 1b (30,8% 33/107). De los 103 pacientes con estadificación de fibrosis, el 19,4% (20/103) eran F3 y el 27,2% (26/103) F4. Se localizaron el 85,1% (154/171) y se mantiene la búsqueda del resto. El 64,9% (100/154) de los localizados acudieron a consulta, mientras el restante 35,1% (54/154) no acudieron por: edad avanzada (45,5%, 20/54), negativa del paciente (31,5%, 17/54), expectativa de vida corta (20,4%, 9/54) y fallecimiento (11,1%, 6/54). El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la asistencia fue  $13,7 \pm 10,8$  días. Se solicitó tratamiento en todos los pacientes que acudieron a consulta. Este se ha finalizado en el 77% (77/100); mientras que el 18% (18/100) están en tratamiento y el 3% (3/100) pendientes de inicio. No lo cumplimentaron 2 pacientes. Se obtuvo respuesta viral sostenida en el 100% (77/77), aunque dos requirieron tratamiento de rescate. Con este sistema se han tratado el 58,5% (100/171) de los pacientes detectados.

**Conclusiones:** Este sistema de alerta permite minimizar al máximo la pérdida de pacientes en el circuito asistencial. En este estudio, realizado durante la pandemia COVID-19, la mitad de los diagnósticos proceden del ámbito hospitalario. La tasa de tratamiento es elevada con pocos pacientes candidatos a tratamiento que lo rechacen.

## 88. USO DE COMEDICACIÓN Y ADICCIÓN O ABUSO A DROGAS EN PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD): IMPLICACIÓN EN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

J. Turnes<sup>1</sup>, A. García-Herola<sup>2</sup>, R. Morillo<sup>3</sup>, M. Méndez<sup>4</sup>, C. de Álvaro<sup>4</sup>, C. Hernández<sup>5</sup>, A. Sicras -Mainar<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. <sup>2</sup>Sección de Medicina Digestiva, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, España. <sup>3</sup>Farmacía Hospitalaria, Hospital de Valme, AGS Sur de Sevilla, España.

<sup>4</sup>Medical Affairs, Gilead Sciences S.L.U., España. <sup>5</sup>Global Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, Reino Unido. <sup>6</sup>Health Economics and Outcomes Research, Atrys Health, Barcelona, España.

**Introducción:** En estudios previos hemos analizado las interacciones farmacológicas (IFs) en población general. En este subanálisis nos centramos en pacientes con adicción a sustancias. El objetivo es describir el uso de drogas de abuso y comedicación, y el riesgo asociado de interacciones farmacológicas.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo, obtenido de la base de datos BIG-PAC (Atrys Health), con pacientes (pts) VHC tratados entre 2017 y 2020. Las posibles IFs con los AAD (Sofosbuvir/Velpatasvir [SOF/VEL] y Glecaprevir/Pibrentasvir [GLE/PIB]) se evaluaron utilizando la base de datos de Interacciones para las hepatitis virales de la Universidad de Liverpool. Se analizó el riesgo de IFs así como el potencial resultado de la misma: aumento en la exposición a la comedicación o AAD (posible impacto en seguridad), y disminución en la exposición al AAD (posible impacto en eficacia).

**Resultados:** Se incluyeron 985 pts con historial o consumo actual de sustancias de abuso y recreacionales tratados con AADs, 450 para SOF/VEL (edad media: 53 años; hombres 65%; F3/4 42%) y 535 con GLE/PIB (edad media: 50 años; hombres 65%, F3/4 30%). Se destaca el mayor consumo de opioides en pts tratados con SOF/VEL vs. GLE/PIB (13 vs. 9%, p < 0,05). La media de medicamentos prescritos era 3,9 para SOF/VEL y 2,1 para GLE/PIB (p < 0,001). Los fármacos más prescritos pertenecían al sistema nervioso-SN (40%); antiinfecciosos de uso sistémico-J (13%); sistema cardiovascular-CV (12%) y alimentario-A (12%). GLE/PIB presentó mayor porcentaje de potenciales IFs que SOF/VEL, con medicación del SN (8,5% vs. 4,9%, p < 0,01) y CV (36,8% vs. 13,7%, p < 0,001); y similar para A (45,4% vs. 44,7%, p = NS) y J (5,8% vs. 6,9%, p = NS), respectivamente. Los medicamentos de SN más prescritos con IFs fueron quetiapina y metamizol. El 9% (68) de los pts con ≥ 2 comedicaciones presentaban múltiples IFs (≥ 2 potenciales IFs): 30 pts para SOF/VEL y 38 pts con GLE/PIB.

**Conclusiones:** En población con hepatitis C y adicción o abuso de drogas tratados con AADs, GLE/PIB presentó mayor porcentaje de potenciales interacciones farmacológicas que SOF/VEL con medicación del sistema nervioso y cardiovascular.

## 89. PREVALENCIA DE INFECCIÓN DEL VHC EN POBLACIONES VULNERABLES: PROGRAMA DETECT-C UNA CONTRIBUCIÓN REAL A LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN ESTOS COLECTIVOS EN ESPAÑA

F. Pascual<sup>1,2</sup>, M. Pastor<sup>3</sup>, J.J. Ruiz<sup>4</sup>, J.M. Fernández- Fernández<sup>5</sup>, M. Méndez<sup>6</sup>, M. Rueda<sup>6</sup>, C. de Álvaro<sup>6</sup> y B. Climent<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Generalitat Valenciana, Unidad de Conductas Adictivas de Alcoi, España. <sup>2</sup>Sociedad Científica Española para el Estudio del Alcohol el Alcoholismo y las otras Toxicomanías, Socidrogalcohol, España.

<sup>3</sup>Comisión Ciudadana Antisida de Bizkaia-Bizkaisida, España.

<sup>4</sup>Centro Provincial de Drogodependencias (CPD) de Málaga, Diputación de Málaga, España. <sup>5</sup>UAD Ribeira, Unidad Asistencial de Drogodependencias del Ayuntamiento (Concello) de Ribeira-La Coruña, España. <sup>6</sup>Departamento Médico de Gilead Sciences SLU, España. <sup>7</sup>Unidad Toxicología Clínica, Servicio Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

**Introducción:** Para cumplir con los objetivos marcados por la OMS para la eliminación de la hepatitis C en 2030 es necesario el abordaje en los colectivos vulnerables de alta prevalencia.

**Objetivos:** Contribuir a facilitar el cribado del Virus de la Hepatitis C (VHC) en el Point of Care (PoC) en poblaciones vulnerables y la derivación a la atención sanitaria de pacientes con VHC positivo.

**Métodos:** En noviembre 2019, la Sociedad Científica SOCIDOGALCOHOL, con el apoyo de Gilead Sciences SLU, puso en marcha el programa “DETECT-C”, para el diagnóstico del VHC en el PoC, proporcionando test rápido del VHC en fluido oral (Oraquick) y dispositivos para muestra de sangre seca (DBS o Cobas Plasma Separation Card), dirigido al cribado en personas que acuden a centros de atención a las adicciones y otros centros sociosanita-

rios, como son albergues, centros de salud mental, centros de atención a inmigrantes o centros de inserción social, entre otros. Además de disponer de un GeneXpert para el cribado del ARN en el PoC y de programas de formación. Se analizaron las prevalencias por tipo de test y poblaciones en las pruebas realizadas entre enero de 2020 y noviembre de 2021, de los centros que enviaron resultados.

**Resultados:** Hasta la fecha han participado 102 centros; 73,5% (75 centros) solicitaron y recibieron Oraquick; 22,5% (23 centros) Oraquick + DBS y 3,9% (4 centros) solo DBS o Cobas Plasma Separation Card. En general, se solicitaron más Oraquick que DBS, 83% Oraquick vs. 17% dispositivos para muestras de sangre seca. El impacto de la pandemia afectó el cribado, viéndose reducido el número de solicitudes y/o utilización de los test diagnósticos. Las CCAA con mayor número de centros participantes eran Andalucía (41%), Cataluña (14%) y Madrid (9%). De los 38 centros que enviaron informes de utilización de las pruebas y derivaciones, se realizaron 1.589 test Oraquick, 164 arrojaron un resultado anti-VHC positivos, indicando una prevalencia de anticuerpo VHC del 10,4%, 12 veces mayor que la seroprevalencia frente la población general (0,85%) registrada en Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018) realizado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. El 93% de los pacientes anti-VHC fueron derivados a atención primaria o especializada. En el caso de los dispositivos para muestras de sangre seca se arrojaron unas prevalencias del 42% de RNA (21/50), todos ellos derivados a atención especializada.

**Conclusiones:** La prevalencia encontrada en colectivos vulnerables es más elevada que en la población general, por lo que es importante continuar promoviendo y facilitando el cribado del VHC y la vinculación a la atención sanitaria del total de estos colectivos. Se evidencia la necesidad de disponer de laboratorio de referencia para el diagnóstico de viremia en dispositivos de sangre seca y de especialista de referencia para asegurar la derivación directa del paciente para el manejo de su enfermedad.

## 90. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C CURADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

E. Badia Aranda, C. Fernández Marcos, A. Puebla Maestu, V. Gozalo Marín, R. Vinuesa Campo, S. Calvo Simal y J. Gómez Camarer

Hospital Universitario de Burgos, España.

**Introducción:** Los antivirales de acción directa (AAD) presentan una alta tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Queda por determinar si la RVS conseguida mediante AAD se relaciona también con beneficios clínicos.

**Objetivos:** Analizar la evolución de las variables analíticas, de la fibrosis y la aparición de eventos clínicos en los pacientes curados con AAD.

**Métodos:** Se trata de un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo. Se incluyeron los pacientes con VHC y fibrosis avanzada o cirrosis, curados con AAD desde noviembre 2014 hasta agosto 2019. Se realizó una visita basal (VB) y tras la finalización del AAD se realizaron las siguientes visitas: 12 semanas (12stt), 48-72 semanas, 2 años, 3 años y 4 años. En la VB se recogieron variables demográficas y epidemiológicas relativas a la enfermedad hepática. Tanto en la VB como en las de seguimiento se recogieron variables analíticas, medición de la fibrosis por métodos no invasivos (APRI, FIB-4, Fibroscan) y marcadores indirectos de hipertensión portal. Se registró también la presencia de varices esofágicas (VE), descompensaciones de la cirrosis y HCC.

**Resultados:** 169 pacientes con VHC fueron tratados con AAD. 123 (72,8%) hombres, con una edad media de 57,5 ± 12 años y 117

(69,2%) presentaban cirrosis, 99 (84,6%) en estadio Child A. La tasa de RVS fue del 96,4%. La mediana de seguimiento fue de 46,14 (2,89-62,55) meses. Durante el seguimiento se observó un aumento estadísticamente significativo y precoz (en la 12 stt) del valor de plaquetas [155 (VB);163 (12stt)], colesterol [158 (VB);179 (12stt)], y albúmina [4,16 (VB);4,34 (12stt)], y un descenso significativo de GPT [82 (VB);23 (12stt)], GOT [69 (VB);26 (12stt)], GGT [118 (VB);48 (12stt)] y bilirrubina [0,9 (VB);0,7 (12stt)]. Posteriormente se mantuvieron estables a lo largo del seguimiento. La media de fibrosis experimentó una reducción de los valores durante el seguimiento, pero de forma muy significativa inicialmente, una vez conseguida la RVS, tanto con métodos serológicos como Fibroscan [19,9 (VB);14,8 (12stt) KPa]. De los pacientes con cirrosis y RVS, 9 (8,1%) presentaron algún tipo de descompensación *de novo* de su hepatopatía. En 5 pacientes (4,5%), se objetivó la aparición de VE. Nueve pacientes (5,52%) presentaron HCC *de novo* en una mediana de tiempo de 14 (6-37) meses tras finalizar el AAD. Respecto a la recurrencia del HCC, 6 pacientes (3,68%) lo presentaban de forma basal; 5 (83,33%) se encontraban en remisión radiológica. De estos, dos (40%) presentaron recidiva. Durante el seguimiento la tasa de fallecimiento fue del 9,2%.

**Conclusiones:** Existe una mejoría general de los parámetros analíticos y de la fibrosis hepática medida por métodos no invasivos en los pacientes que presentan fibrosis avanzada o cirrosis y RVS tras el tratamiento con AAD. El riesgo de descompensación y de aparición de HCC persiste por lo que se debe realizar seguimiento.

## 91. ELIMINACIÓN MANTENIDA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN UNA UNIDAD DE ATENCIÓN AL DROGODEPENDIENTE

E. Rodríguez Candelaria<sup>1</sup>, L. Goretti Santiago<sup>2</sup>, A. la Serna Ramos<sup>2</sup>, S. Acosta López<sup>1</sup>, P. Díaz<sup>3</sup>, M. Lara<sup>4</sup>, T. de la Rosa<sup>2</sup> y F. Pérez Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. <sup>2</sup>San Miguel Adicciones, Tenerife, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. <sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** Para eliminar la hepatitis C (VHC) en los usuarios de las Unidades de Atención al Drogodependiente (UAD) diseñamos un protocolo Fast Track basado en el cribado, captación y supervisión del tratamiento en las UAD, diagnóstico hospitalario y dispensación del tratamiento en un solo día. El objetivo principal es evaluar la tasa de reinfección después de un año en pacientes curados. Objetivos secundarios: prevalencia de VHC, resultados del tratamiento y descripción de población.

**Métodos:** Se incluyeron todos los usuarios del Programa de Sustitución de Opiáceo (PSO) de la UAD de Santa Cruz de San Miguel Adicciones (UADSC) sometidos a screening de VHC desde marzo de 2019. De los positivos se registraron variables demográficas, clínicas y factores de vulnerabilidad. Los pacientes curados hace más de un año se incluyeron para screening de reinfección mediante test de gota seca. Para el análisis utilizamos métodos de estadística descriptiva y contraste de hipótesis con test no paramétricos (chi cuadrado), determinando significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** En la UADSC hay 251 usuarios. Hasta ahora 180 (71,71%) han sido sometidos a screening con prevalencia VHC del 39,44%. De los positivos, 6 fueron excluidos del estudio por traslado a otro centro o control en unidad VIH. Iniciaron tratamiento el 98,46% (edad media 50 años, 90,5% varones); un paciente lo rechazó. 37% tenían fibrosis avanzada o cirrosis. 42% refería consumo activo de drogas vía iv o inhalatoria, 8% padecía sinhogarismo. Además del consumo de drogas, el 39% tenía otra enfermedad psiquiátrica y el 55% consumía psicofármaco. De los 64 que iniciaron tratamiento, confirmamos curación en el 90,62% (58), en 3 se perdió

el seguimiento tras tratamiento, 1 abandonó y otro falleció por causa no relacionada, 1 continuaba en tratamiento en el momento del estudio; no hubo ningún fallo virológico. De los 56 curados hacia más de un año, fue posible realizar screening de reinfección en el 71,43%. Ningún paciente se reinfectó. Se analizaron diferencias entre el grupo de cribado y no cribado y se observó que los sometidos a screening consumían más drogas de forma activa (52 vs. 12%,  $p < 0,006$ ) y más psicofármacos (60 vs. 25%,  $p < 0,018$ ). Aunque la patología psiquiátrica asociada fue más frecuente en el grupo cribado, esta diferencia no alcanzó significación estadística (45 vs. 25%,  $p = 0,1$ ).

**Conclusiones:** La eliminación del VHC se mantiene un año tras la curación en los pacientes en PSO atendidos por los profesionales de la UADSC a pesar del consumo activo de drogas y otros factores de vulnerabilidad asociados. La reinfección no ha sido un problema limitante de la eficacia en esta población.

## 92. LA PRESENCIA DE CIRROSIS LIMITA LA RECUPERACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DEL COMPARTIMENTO DE LINFOCITOS T ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C TRAS LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

L. Paule<sup>1,2</sup>, J. Martínez<sup>1,2,3</sup>, L. Muñoz<sup>1,2</sup>, E. Castillo<sup>1,2</sup>, C. Fernández Carrillo<sup>2,4</sup>, M. Lario<sup>1</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>1,2,5</sup> y A. Albillos<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS. Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

**Introducción:** Disponemos de una evidencia cada vez mayor sobre la mejoría de la fibrosis hepática y las complicaciones de la hipertensión portal tras la supresión del factor etiológico de la cirrosis. Tanto la cirrosis como la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) dañan el compartimento de linfocitos T, pero se desconoce si estas alteraciones revierten tras la respuesta viral sostenida (RVS) con antivirales de acción directa (AAD).

**Objetivos:** 1) Caracterizar en pacientes con infección crónica por VHC las alteraciones del compartimento T según la presencia de cirrosis, incluyendo la activación/diferenciación de CD4+ y CD8+, el patrón de expresión del repertorio Vβ del TCR y la producción de citoquinas, y 2) su modificación tras la curación de la infección con AAD.

**Métodos:** Análisis mediante citometría de flujo de linfocitos circulantes T CD4+ y CD8+: activación/diferenciación (CD27/IgD), producción de citoquinas (IL17, INFγ) y distribución del repertorio Vβ asociado al TCR en pacientes con infección por VHC sin cirrosis (F0-F1,  $n = 19$ ) y con cirrosis (F4,  $n = 15$ ) y en controles sanos (CS,  $n = 15$ ), basalmente y 3 meses después de la RVS con AAD.

**Resultados:** El número de T CD8+ (células/ $\mu$ l) está disminuido en pacientes con infección por VHC, sin y con cirrosis (F0-F1: 117, F3-F4: 125, CS: 313,  $p < 0,05$ ), esto es debido a la reducción de las subpoblaciones de células novatas, memoria central y memoria efectora, pero no a la población de efectoras. En pacientes con cirrosis, el número total de T CD4+ y el de las subpoblaciones anteriores también está disminuido (F3-F4: 384, CS: 1.201, T CD4+,  $p < 0,05$ ). Además, la infección por VHC se acompaña en pacientes sin y con cirrosis de la reducción significativa en la expresión de INFγ (F0-F1: 12,6%, F3-F4: 8,1%, CS: 17,1%,  $p < 0,05$ ) y del aumento significativo en la expresión de IL17 (F0-F1: 0,8%, F3-F4: 0,85%, CS: 0,2%,

$p < 0,05$ ) por linfocitos T CD8+. La infección por VHC causa redistribución de las familias del repertorio V $\beta$  del TCR, que sigue un patrón diferente según exista o no cirrosis. En pacientes sin cirrosis, la RVS normaliza el número de T CD8+ (F0-F1: 265,  $p < 0,01$ ) al causar redistribución del compartimento por aumento en las subpoblaciones memoria central y efectora. Por el contrario, en pacientes con cirrosis el tratamiento no se asocia a redistribución ni del compartimento T CD8+ ni del T CD4+, por lo que se mantiene la linfopenia en ambos (CD8+: 109, CD4+: 439,  $p < 0,05$ ). La RVS se asocia a la normalización de la expresión de INF $\gamma$  (F0-F1: 16,7%, F3-F4: 19,2%) y de IL17 (F0-F1: 0,3%, F3-F4: 0,35%) en linfocitos T CD8+.

**Conclusiones:** En pacientes con infección crónica por VHC, la presencia de cirrosis limita la recuperación del compartimento de linfocitos T, especialmente el de CD8+, después de la curación de la infección con AAD.

### 93. ANÁLISIS DE LAS PÉRDIDAS EN EL SEGUIMIENTO TRAS LA RVS CON AAD EN PACIENTES CON FIBROSIS BASAL F3/F4 POR VHC

L. Carballo<sup>1</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>1,2</sup>, M.L. González-Diéz<sup>1</sup>, M. Varela<sup>1,2,3</sup>, M. Celada-Sendino<sup>1</sup>, M. Fraile<sup>1</sup>, A. Castaño<sup>1</sup>, V. Cadahía<sup>1</sup>, L. Franco<sup>1</sup> y M. Rodríguez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>ISPA, Oviedo, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, España.

**Introducción:** Aunque existen discrepancias entre las Guías de las principales Asociaciones Internacionales, la EASL recomienda el seguimiento tras la RVS en pacientes con fibrosis basal en estadio 3 o 4.

**Objetivos:** Conocer la incidencia de pérdidas en el seguimiento tras la RVS con AAD en pacientes con fibrosis basal F3/F4 y analizar los factores que se asocian con la pérdida.

**Métodos:** Se analizaron todos los pacientes con fibrosis basal F3/F4 que alcanzaron RVS con AAD entre 2015 y marzo de 2021. Los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, los trasplantados y aquellos con CHC diagnosticado antes de la RVS fueron excluidos. Los pacientes F4 fueron seguidos semestralmente y los F3 cada 6 o 12 meses. Se incluyeron 460 pacientes (162 F3 y 298 F4) que fueron seguidos prospectivamente y censurados en caso de muerte ( $n = 56$ ), CHC ( $n = 37$ ), trasplante hepático ( $n = 9$ ) o traslado a otra área sanitaria ( $n = 26$ ). Se analizaron variables clínicas y biológicas recogidas al inicio del tratamiento antiviral. La mayoría (69%) varones, con edad de 55 años, 28% infectados por GTO 3/4, 43% con antecedente de CDVP, 14% en tratamiento con metadona, 4,5% migrantes y 28% que alcanzaron RVS después del 01/07/2017. **Resultados:** Durante una mediana de seguimiento de 54 (31-64) meses, 53 (11,5%) pacientes fueron perdidos. La probabilidad de pérdida a 1, 3 y 5 años fue del 3,1%, 9,5% y 11,4% respectivamente. En el análisis univariado las variables asociadas con la pérdida fueron: edad (HR: 0,95; IC95%: 0,93-0,98;  $p = 0,003$ ), infección por GTO 3/4 (HR: 2,96; IC95%: 1,71-5,11;  $p < 0,001$ ), antecedente de CDVP (HR: 4,69; IC95%: 2,51-8,79;  $p < 0,001$ ), tratamiento con metadona (HR: 3,21; IC95%: 1,78-5,79;  $p < 0,001$ ), y la RVS posterior a jul/2017 (HR: 2,81; IC95%: 1,52-5,20;  $p = 0,001$ ). Estas variables, junto con la inmigración ( $p = 0,11$ ) y el consumo de alcohol ( $p = 0,063$ ) fueron incluidas en la regresión multivariada de Cox. La infección por GTO 3/4 (HR: 1,81; IC95%: 1,01-3,23;  $p = 0,044$ ), el antecedente de CDVP (HR: 4,02; IC95%: 2,07-7,83;  $p < 0,001$ ), ser migrante (HR: 3,39; IC95%: 1,17-9,77;  $p = 0,024$ ) y el haber alcanzado RVS después de jul/17 (HR: 3,39; IC95%: 1,17-9,77;  $p = 0,024$ ) se asociaron de forma independiente con una mayor riesgo de pérdida de seguimiento. La probabilidad de pérdida a 3 años fue de 18,8% en pacientes que alcanzaron RVS después de jul/17 frente a 6,6% en aquellos que la alcanzaron antes de esa fecha.

**Conclusiones:** Aproximadamente el 10% de los pacientes con F3/F4 son perdidos de seguimiento al cabo de 5 años, sin diferencias entre los dos estadios de fibrosis. Los factores asociados con el riesgo de pérdida son: el antecedente de CDVP, ser migrante, estar infectado por GTO 3/4 y haber alcanzado la RVS después de jul/17, por lo que en pacientes con estas características es necesario realizar un esfuerzo dirigido a mejorar la adherencia a los controles. El hecho de que los pacientes curados recientemente tengan mayor riesgo de pérdida presupone que la tasa de pérdidas se incrementará en el futuro.

### 94. SAFETY AND EFFECTIVENESS USING 8 WEEKS OF GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR IN HCV-INFECTED TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH COMPENSATED CIRRHOsis: THE CREST STUDY - SPANISH DATA

F. Jorquerá Plaza<sup>1,2,3</sup>, A. Ahumada Jiménez<sup>4</sup>, M.L. Manzano Alonso<sup>5</sup>, S. Lorente Pérez<sup>6,7</sup>, M. Miquel Planas<sup>8,9,10,11</sup>, Z. Mariño Méndez<sup>12,13</sup>, J. Castellote Alonso<sup>14,15</sup>, E. Sanz Vázquez<sup>16</sup>, R. Santos de Lamadrid<sup>16</sup>, J.I. Uriz Otano<sup>17,18</sup> and A. Castiella Eguzkiza<sup>19</sup>

<sup>1</sup>C.A.U. León, Spain. <sup>2</sup>IBIOMED. <sup>3</sup>CIBERehd. <sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain. <sup>7</sup>IISa, Zaragoza, Spain. <sup>8</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, Spain. <sup>9</sup>Institut d'Investigació i Innovació I3PT, UA Barcelona, Sabadell, Spain. <sup>10</sup>UVic-UCC, Vic, Spain. <sup>11</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, Spain. <sup>12</sup>Hospital Clínic, Barcelona, Spain. <sup>13</sup>IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Spain. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain. <sup>15</sup>IDIBELL, Universidad de Barcelona, Spain. <sup>16</sup>AbbVie Inc., North Chicago, USA. <sup>17</sup>Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>18</sup>IdisNA, Pamplona, Spain. <sup>19</sup>Hospital de Donostia, San Sebastián, Spain.

**Introduction and objectives:** The CREST study investigated the real-world effectiveness and safety of 8-week G/P therapy in treatment-naïve (TN), compensated cirrhotic (CC) patients ( $n = 386$ ), including subgroups of interest such as patients with GT3, and platelets  $< 150,000/\mu\text{l}$  and/or FibroScan  $> 20 \text{ kPa}$ . A subset of Spanish data was extracted from the whole cohort in order to run a subanalysis to describe TN CC patient profile in Spain treated with 8 weeks of G/P. Additionally, history of illicit drug use, comorbidities and co-medications of the patients were described.

**Methods:** The CREST study is a noninterventional multicenter observational study. Data were collected from 5 countries for CHC TN, CC patients (with documented Child-Pugh A cirrhosis) treated with 8-weeks of G/P  $\geq 1$  January 2018. The primary endpoint was SVR12 (modified analysis set (MAS), excluding patients lost to follow-up and those who discontinue G/P for reasons other than virologic failure). Safety and laboratory abnormalities were assessed on the full analysis set (FAS). We present results concerning 60 patients from Spanish sites.

**Results:** Of 60 patients receiving  $\geq 1$  dose of G/P (FAS), 10% had GT3, 57.6% had platelets  $< 150 \times 10^3 \mu\text{l}$ , 15.3% had platelets  $< 100 \times 10^3 \mu\text{l}$  and 32.8% had FibroScan  $> 20 \text{ kPa}$ . 71.7% of the patients had  $\geq 1$  comorbidities, 38.3% had 2-4 comorbidities and 3.3% had  $\geq 5$ . The most frequent were hypertension (35%), alcoholism (25%) and diabetes mellitus (23.3%). 78.3% of the patients had  $\geq 1$  concomitant medications, 35% had 2-4 comedication and 26.7% had  $\geq 5$ . More frequent comedication were metformin (19.1%), omeprazole (17%), hydrochlorothiazide (14.9%), acetylsalicylic acid (14.9%) and enalapril (12.8%). 33.3% of the patients had history of illicit drug use, being 2 active users and 18 former users, type of drug used were heroin (70%), cocaine (30%), marijuana (15%) and amphetamine (5%). 100% of the patients completed 8 weeks treatment with G/P (FAS). Of those, 93.3% reached SVR12 (4 patients missing data). There were no virologic failures. Of patients in the MAS, 100% rea-

ched SVR12, regardless history of drug use, comedications and comorbidities. Overall, 25% of patients experienced an adverse event (AE), the most frequent (> 5%) were headache (8.3%), pruritus (6.7%), and asthenia (6.7%). 1.7% AEs were serious and 0% AEs resulted in drug discontinuation.. Of patients with documented laboratory values (N = 60), none of them had an aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase > 5x upper limit of normal. These results are aligned with those obtained in the broader multi-country cohort of 386 patients (the CREST study).

**Conclusions:** 8-week therapy with G/P was safe and showed high effectiveness in this Spanish real-world cohort, regardless history of illicit drug use, comedications and comorbidities. SVR12 rates were similar to clinical trials, supporting 8-week treatment in TN patients with CC.

## 95. DATOS PRELIMINARES DEL SEGUIMIENTO A 5 AÑOS DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON VHC Y FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA O CIRROSIS (F3-F4) TRATADOS EFICAZMENTE CON AAD

M. Eizagirre Ubegun<sup>1</sup>, P. Salmón Olavarria<sup>1</sup>, C. Prieto Martínez<sup>1</sup>, C. Burgui Alcaide<sup>2</sup>, M. Basterra Ederra<sup>1</sup>, I. Elizalde Apestegui<sup>1</sup>, A. Martínez Echeverría<sup>1</sup>, M.P. Huarte Muniesa<sup>1</sup>, J.I. Úriz Otano<sup>1</sup>, J.M. Zozaya Urmeneta<sup>1</sup> y S. Goñi Esarte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. <sup>2</sup>Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona, España.

**Introducción:** La información existente acerca del efecto de los antivirales de acción directa (AAD) sobre la fibrosis hepática a largo plazo en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es escasa. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto de la eliminación del VHC con regímenes basados en AAD libres de interferón (IFN) sobre la fibrosis hepática, aspectos metabólicos y la aparición de carcinoma hepatocelular (CHC).

**Métodos:** Se incluyeron en el análisis pacientes monoinfectados VHC tratados con AAD libres de IFN y que hubieran completado un seguimiento durante 5 años. Se evaluaron marcadores indirectos de fibrosis hepática y alteraciones analíticas, basalmente, a las 48 semanas (post-48) y a los 5 años del fin del tratamiento. Un segundo "outcome" fue la aparición de CHC a los 5 años.

**Resultados:** Se incluyeron 43 pacientes (72% varones), con una edad media de 51 años (18-67). La media del IMC fue de 28 (20-40). El genotipo 1 fue el más prevalente (67,5%), seguido del genotipo 3 (20,9%). El grado de fibrosis fue F3 en un 19% y F4 o cirrosis en un 81%. La mediana de la rigidez hepática descendió de forma significativa de 17,1 kPa (IQR 10,4-75) basalmente a 9,6 kPa (IQR 3,3-48) en post-48 y 7,7 kPa (IQR 3-46,4) a los 5 años, ( $p < 0,0001$ ). El 26% de los cirróticos presentó una regresión de la fibrosis (descenso  $\geq 1$  grado de fibrosis determinado mediante ET) a los 5 años. La mediana del APRI y FIB-4 disminuyeron de forma significativa a los 5 años de 1,33 (IQR 0,35-7,1) a 0,34 (IQR 0,1-3,7) y 2,42 (0,95-18,20) a 1,85 (0,48-12,09) respectivamente, ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, el descenso del FORNS no fue significativo. La media de los niveles de colesterol total y LDL-C aumentaron progresivamente de 171,26 a 196,9 mg/dl y de 103,2 a 121 mg/dl ( $p < 0,005$ ), respectivamente. No se encontraron diferencias en los valores de HDL-C ni de glucemia tras el tratamiento con AAD. En el seguimiento a largo plazo se objetivó un incremento progresivo en la cifra de plaquetas y una reducción del tamaño del bazo, ambos de forma significativa. No hubo ningún caso de CHC de novo.

**Conclusiones:** La eliminación del VHC con AAD reduce la rigidez hepática determinada mediante métodos no invasivos. Nuestros resultados muestran una elevación inicial en los valores de CT y LDL-C tras la eliminación del virus con un descenso posterior a largo plazo, sin alcanzar los valores basales. Por el contrario, los niveles de glucemia descendieron tras la erradicación del VHC con un incremento posterior a los 5 años. No objetivamos ningún caso de CHC.

## 96. MICROELIMINACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN POBLACIÓN INMIGRANTE. RESULTADOS PRELIMINARES DE NUESTRA EXPERIENCIA EN ASENTAMIENTOS

T. Jordán Madrid<sup>1</sup>, E. Navarro Moreno<sup>1</sup>, E. Pérez Campos<sup>1</sup>, M. Estévez Escobar<sup>2</sup>, C. Picón Marín<sup>3</sup>, I. Aguilar Martín<sup>4</sup> y M. Casado Martín<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>UCG Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Especialidades Torrecárdenas, Almería, España. <sup>2</sup>UGC Digestivo APES Hospital de Poniente, Almería, España. <sup>3</sup>Cruz Roja Almería. <sup>4</sup>Distrito Sanitario de Poniente, Almería, España.

**Objetivos:** La población inmigrante procedente de áreas endémicas de hepatitis C constituye un grupo de elevada prevalencia de infección, cuyo abordaje requiere estrategias de diagnóstico y tratamiento "point of care", ya que una gran parte de ellos no tienen acceso a nuestro sistema sanitario. El objetivo de nuestro trabajo ha sido la puesta en marcha y evaluación de 2 planes de microeliminación de hepatitis C en asentamientos de inmigrantes en Almería, el primero en colaboración con Cruz Roja y el segundo vinculado al programa de inmunización frente al COVID-19.

**Métodos:** 1. Proyecto iniciado en febrero de 2021 en colaboración con personal sanitario de Cruz Roja Almería en asentamientos de inmigrantes. Tras una sesión informativa impartida por enfermeras de Cruz Roja, se ha ofrecido y realizado cribado de la infección VHC. 2. Proyecto llevado a cabo en mayo del 2021. El cribado de la infección VHC se ha realizado vinculado al programa de vacunación frente al COVID-19 en asentamientos de inmigrantes. El diagnóstico de la infección VHC se ha llevado a cabo mediante el test OraQuick en saliva. En los pacientes positivos se procede a la determinación del RNA en laboratorio centralizado mediante recogida de muestra de sangre seca.

**Resultados:** Se ha realizado la determinación de anti-VHC en un total de 348 migrantes. El 85% fueron varones. La edad media de los pacientes fue 33 años (19-58). La mayoría de migrantes procedía de Marruecos (279) y de África Subsahariana (69). En esta primera evaluación, no hemos obtenido ningún resultado positivo, no obstante, son resultados preliminares de los primeros meses tras la puesta en marcha del programa.

**Conclusiones:** El abordaje de la infección VHC en población inmigrante sin acceso a nuestro sistema sanitario requiere una descentralización del diagnóstico y tratamiento. La colaboración con instituciones que habitualmente se encargan del cuidado de estos pacientes, como es Cruz Roja o la vinculación del cribado a la vacunación frente al COVID-19, es crucial para la puesta en marcha de programas de microeliminación en dicha población. Hasta el momento, nuestra población inmigrante testada muestra una baja prevalencia de infección VHC, quizás en relación con su edad o con una baja prevalencia en sus países de procedencia.

## 97. DIAGNÓSTICO Y ELIMINACIÓN DE HEPATITIS CRÓNICA C EN CENTROS DE DROGODEPENDENCIA Y DE ACOGIDA EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA EN SOLO 2 PASOS DURANTE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

J. Pinazo Bandera<sup>1</sup>, J. Aranda López<sup>1</sup>, A. García García<sup>1</sup>, I. Viciana Ramos<sup>2</sup>, J. Bautista Jiménez<sup>3</sup>, J.J. Ruiz Ruiz<sup>4</sup>, M. Morales<sup>5</sup>, V. Valle López<sup>5</sup>, R.M. Martín Alarcón<sup>6</sup>, R. Alcántara Benítez<sup>1</sup>, A. Ortega Alonso<sup>1</sup>, M.D. García Escaño<sup>1</sup>, E. Clavijo Frutos<sup>2</sup>, M. Robles Díaz<sup>7</sup> y M. García Cortés<sup>1,8,9</sup>

<sup>1</sup>UGC de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>3</sup>Centro de adicciones de Málaga, España. <sup>4</sup>Centro provincial de drogodependencia. <sup>5</sup>Centro de acogida de la Cruz Roja de Málaga, España. <sup>6</sup>Centro de acogida municipal de Málaga, España.

<sup>7</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, España.

<sup>8</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, España. <sup>9</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Digestivas y Hepáticas (CIBERehd), España.

**Introducción:** Miles de pacientes han sido tratados con éxito del virus de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD). Sin embargo, hay poblaciones vulnerables, como los adictos a drogas, que tienen importantes barreras para acceder al tratamiento. El objetivo del estudio fue realizar el diagnóstico y tratamiento de VHC en 2 pasos dirigido a población vulnerable de la ciudad de Málaga.

**Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo incluyendo a pacientes de centros de adicciones y albergues para personas sin hogar de la ciudad de Málaga entre octubre de 2020 y octubre de 2021. La prueba de gota seca se utilizó como herramienta de cribado para identificar anticuerpos y viremia VHC. Los pacientes con infección activa fueron atendidos en el hospital para completar el estudio y prescribir AAD en acto único. Se analizó la respuesta viral sostenida (RVS) 12 semanas tras finalización del tratamiento.

**Resultados:** De 270 pruebas de gota seca realizadas, 28 (10%) fueron positivas. La edad media de los pacientes con VHC fue 54 años, el 77% eran varones, el 74% tenían el genotipo 1a, un paciente tenía coinfección por el VIH. 12 pacientes tenían F0-F1 (42%); 4 eran F2 (14%); 1 era F3 (4%); y 3 pacientes presentaban F4 (11%). Un paciente (4,8%) tenía hepatocarcinoma e hipertensión portal. Veinte pacientes eran exconsumidores de drogas (71%), 8 eran consumidores activos (29%). Dieciocho pacientes eran exbebedores (64%) y 10 eran consumidores activos de alcohol (36%). Doce tomaban metadona (42%) y 9 antipsicóticos (31%). Dieciocho pacientes finalizaron el tratamiento, todos los pacientes con CV 12 semanas post-tratamiento presentaron RVS, 8 estaban pendientes de confirmación y 1 se negó al control analítico postratamiento. 6 pacientes perdieron el seguimiento antes de comenzar el tratamiento.

**Conclusiones:** La prevalencia de la infección por VHC en pacientes ex y adictos a drogas de abuso es muy alta. A las ya conocidas dificultades de acceso al diagnóstico y el tratamiento de la infección en estos pacientes, se suma la expansión de la pandemia por SARS-CoV-2 que ha supuesto un obstáculo aún mayor para lograr el objetivo de la Organización Mundial de la Salud de eliminar las hepatitis virales como problema de salud para 2030. De ahí la importancia de los programas de microeliminación con la simplificación del diagnóstico y el tratamiento como el descrito en este trabajo.

## 98. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON TENOFUVIR (TDF) PARA LA HEPATITIS CRÓNICA B (HCB) EN LA INCIDENCIA DE INFECCIÓN SARS-COV-2 Y COVID-19. ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL COVHB

A. Torres Domínguez<sup>1</sup>, J. Olalla Sierra<sup>2</sup>, J. Ampuero Herrojo<sup>3</sup>, A.M. García García<sup>4</sup>, J. Castro<sup>5</sup>, P. Cordero<sup>6</sup>, I. Santaella<sup>7</sup>, M. Estévez<sup>8</sup>, M. Casado<sup>9</sup>, M.J. Blanco<sup>10</sup>, F. Luisa Sousa<sup>11</sup>, C. Lara<sup>12</sup>, M.Á. López<sup>13</sup>, A. Gómez<sup>5</sup>, P. Amado, E. Torres<sup>10</sup>, E. Ruiz Escolano<sup>11</sup>, M. González Sánchez<sup>13</sup>, F. Nogueras<sup>13</sup>, A. Gila<sup>13</sup>, M. González Bárcenas<sup>14</sup>, M. Romero Gómez<sup>3</sup>, F. Rivas Ruiz<sup>15</sup> y J.M. Rosales Zábal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>7</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital

Regional Universitario de Málaga, España. <sup>8</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Agencia Sanitaria Hospital de Poniente, El Ejido, España. <sup>9</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>10</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, España. <sup>11</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>12</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz, España. <sup>13</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. <sup>14</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital de Viladecans, España. <sup>15</sup>Unidad de investigación, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España.

**Objetivos:** Analizar el potencial impacto que el tratamiento antiviral frente al VHB ha podido tener en la incidencia de infección por SARS-CoV-2 y las hospitalizaciones relacionadas con la COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en España.

**Métodos:** Estudio retrospectivo mediante encuesta en REDCap a hepatólogos de 13 centros hospitalarios españoles. Se incluyeron pacientes con infección crónica VHB (HCB) en tratamiento antiviral, entre el 1 de marzo y el 31 de mayo de 2020 (primera ola en España), analizando el tipo de tratamiento, fase de infección VHB, presencia de infección por SARS-CoV-2 (por PCR o sospecha clínica), hospitalizaciones, ingresos en cuidados intensivos (UCI) y muertes relacionadas. Se comparó la incidencia de eventos COVID con la población general de Andalucía y de España para ese periodo. Se calculó la densidad de incidencia de eventos COVID-19 entre la cohorte en tratamiento con TDF y el resto de la cohorte con otros tratamientos.

**Resultados:** 2.360 pacientes con HCB estaban en tratamiento antiviral activo, 1.374 (58,2%) con tenofovir (TDF), 946 (40%) entecavir (ETV), 39 (1,65%) otros antivirales y 1 (0,04%) interferón. El 53% de los pacientes (1249) estaban en fase 4 (hepatitis crónica HBeAg negativo). 11 pacientes (0,46%) se diagnosticaron de infección por SARS-CoV-2, 7 (63,6%) por PCR y 4 (36,4%) por criterios clínico. 5 pacientes (0,21%) precisaron ingreso hospitalario, de los que 2 (40%) estaban con TDF, 1 (20%) con ETV, y en 2 no se especificaba (40%); ninguno ingresó en UCI. Fallecieron 2 pacientes ingresados (40%), uno en tratamiento con TDF y otro con ETV. No hubo diferencias significativas entre la proporción de pacientes HCB diagnosticados con COVID respecto a los registros de población general de Andalucía y España, aunque sí en la tasa de ingresos en UCI. La tasa de incidencia COVID en la cohorte tratada con TDF (4/1.374) fue de 0,29 por cada 100 pacientes, y en la cohorte con otros tratamientos (7/986) fue de 0,7 por cada 100 pacientes. Razón de tasas 2,41 (IC95%: 0,62-11,4).

**Conclusiones:** El porcentaje de pacientes con infección crónica VHB en tratamiento antiviral que ha presentado infección por SARS-CoV-2 durante la primera ola española, no difiere de la población general andaluza ni española. Los pacientes con HCB que recibían un tratamiento diferente al TDF, tenían casi 2,5 veces más riesgo de infectarse, por lo que serían necesarios más estudios para confirmar ese efecto.

## 99. OPTIMIZACIÓN DE LA CASCADA DE ATENCIÓN DEL VHC EN POBLACIONES CON ESCASA ADHERENCIA AL SISTEMA DE SALUD

A. Madejón<sup>1,2,3</sup>, M. Precioso<sup>4</sup>, S. Bermejo<sup>5</sup>, M.J. Hernández-Nieves<sup>5</sup> y J. García-Samaniego<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER). <sup>2</sup>Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España. <sup>3</sup>Sección de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>4</sup>Centro de Atención Integral a Drogodependientes (CAID) de Colmenar Viejo, España. <sup>5</sup>Centro de Salud Colmenar Viejo Norte, España.

**Introducción:** La participación de sanitarios de elevado nivel de confianza con los pacientes puede ser crucial para asegurar la finalización de la cascada de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en poblaciones vulnerables con escasa vinculación con el sistema sanitario.

**Objetivos:** Desarrollar una estrategia integrada de diagnóstico de la hepatitis C en pacientes de Centros de Atención a Drogodependientes (CADs y CAIDs). En este modelo se incorporó un Centro de Atención Primaria colaborador, que actuó como puente entre los CADs y el hospital de referencia, centralizando en sus instalaciones las extracciones de muestras en un proceso controlado por los sanitarios que interaccionaban directamente con los pacientes en los CADs.

**Métodos:** Se reclutaron pacientes de los CADs que cumplían con los siguientes criterios: A) poblaciones de riesgo sin diagnóstico previo de infección por VHC, y B) pacientes con hepatitis C no tratada. La cascada diagnóstica consistió en: A) reclutamiento de los pacientes; B) vinculación a un centro de atención primaria común (el más cercano al CAD) para la obtención de muestras de sangre en una vista programada por el sanitario de confianza; C) envío de las muestras al laboratorio de Microbiología del hospital para la determinación de anti-VHC y ARN-VHC utilizando rutas de diagnóstico estándar y técnicas rápidas de análisis en el punto de diagnóstico.

**Resultados:** Se seleccionaron 60 pacientes para su inclusión en el estudio. Cincuenta y uno (85%) acudieron al centro de atención primaria en la primera convocatoria. Los pacientes que no acudieron a esta primera cita fueron convocados a una segunda visita por sus sanitarios de confianza. En la segunda cita se recuperaron 7 de los 9 pacientes que inicialmente habían renunciado a realizarse las pruebas diagnósticas. De este modo, 58/60 (97%) pacientes finalmente aceptaron participar en el estudio. Se identificaron 3 (5%) pacientes con ARN-VHC detectable, todos ellos infectados con el genotipo 1. Estos 3 pacientes conocían previamente su infección por VHC, pero habían rechazado el tratamiento. Se confirmó una correlación exacta entre los resultados virológicos obtenidos con los sistemas de diagnóstico estándar hospitalario y en el punto de atención. El tiempo de intervalo entre la recepción de la muestra y la comunicación de los resultados a la Unidad de Hepatología del hospital mediante la estrategia de diagnóstico con técnicas rápidas fue en todos los casos inferior a 5 horas, lo que permitió la comunicación de los resultados en el mismo día. Se indicó el tratamiento con AADs en los 3 pacientes (pendientes de los datos de RVS).

**Conclusiones:** 1) La participación de un médico de “alta confianza” de los CADs mejora la tasa de inclusión de la población vulnerable en la cascada de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C; 2) Los sistemas de diagnóstico en el punto de atención son comparables, en términos de sensibilidad y especificidad, a las técnicas hospitalarias estándar.

## 100. ESTRATEGIA DE AFLORAMIENTO HEPATITIS C EN VIZCAYA: TASA DE PARTICIPACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

J. Prieto Elordui<sup>1</sup>, S. Blanco Sampascual<sup>2</sup>, F. Menéndez Blázquez<sup>2</sup>, I. Duca Duca<sup>1</sup>, H. Cortés Pérez<sup>1</sup>, F. Bao Perez<sup>1</sup>, P. Ruiz Eguiluz<sup>2</sup>, A. Baranda Martín<sup>2</sup>, C. Valdés Granado<sup>3</sup>, E. Ibarra García<sup>4</sup>, M.S. Argueta Valdez<sup>1</sup>, P. Gutiérrez Mendizábal<sup>1</sup>, M. Irabien Ortiz<sup>1</sup> y N. Hernández Aretxabaleta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Hospital de Urduliz, España. <sup>2</sup>Servicio de Digestivo, Hospital de Basurto, España. <sup>3</sup>Enfermería de Digestivo-Hepatología, Hospital de Urduliz, España. <sup>4</sup>Farmacia, Hospital de Urduliz, España.

**Introducción:** La búsqueda activa de pacientes con hepatitis C es una de las estrategias puesta en marcha recientemente por el Departamento de Salud del País Vasco en la línea de cumplir con el objetivo de la OMS de eliminar la infección VHC para 2030. Partien-

do de datos de laboratorio, se identifican pacientes con AcVHC. A través de una carta, los pacientes son invitados a realizarse una analítica con CV; si es detectable, desde Consejo Sanitario son citados en las consultas de Hepatología para iniciar tratamiento antiviral. El Hospital de Urduliz Alfredo Espinosa (U) presta atención a 175.000 habitantes de la comarca Uribe. El Hospital Universitario de Basurto (B) abarca a los habitantes de la villa de Bilbao, 350.000.

**Métodos:** Desde el 1 de enero hasta el 31 de octubre de 2021 han iniciado tratamiento antiviral 48 pacientes (19 Urduliz + 29 Basurto) derivados desde el cribado poblacional.

**Resultados:** Predominan los varones (68,4% U, 75% B), con una edad media de 58 años. La vía de transmisión predominante es drogas iv/esnifada (57,9% U, 37,5% B). La mayoría sin consumo actual (94,7% U, 87,5% B). El 73,9% en Urduliz nunca ha tenido seguimiento por Psiquiatría. El 21,8% en Basurto está en tratamiento sustitutivo con metadona/suboxone. En Basurto el 37,5% no reconoce conductas de riesgo y desconoce mecanismo de transmisión. Predomina el gt1a (36,8% U, 21,8% B) seguido del gt1b (21,1% U, 25% B). La mayor parte de los pacientes conoce diagnóstico VHC (89,5% U, 90,6% B), había estado en seguimiento por Digestivo en algún momento (57,9% U, 55% B) y no había recibido tratamiento VHC (94,7% U, 93,8% B). Monoinfección VHC 100%. En el estudio pretratamiento prevaleció el hígado normal en ecografía en ambos hospitales, siendo cirróticos (15,8% U y 21,8% B) una minoría. En Urduliz se detectó un caso con cirrosis con hepatocarcinoma candidato a ablación hepática (posterior tratamiento VHC) y un paciente con metástasis hepáticas conocidas de tumor neuroendocrino. El tratamiento pautado es Epclusa 12 semanas(sofosbuvir/velpatasvir), antiviral priorizado por el Servicio Vasco de Salud, a excepción de 1 paciente en Basurto tratado con Maviret 12 semanas(glecaprevir/pibrentasvir) por enfermedad renal crónica. En el Hospital de Urduliz la participación ha sido del 11,45% (166 cartas enviadas, 19 pacientes tratados). En el Hospital de Basurto aún no disponen de este dato.

**Conclusiones:** Pacientes con hepatitis C y sin daño hepático establecido que logramos tratar, previniendo cirrosis y sus comorbilidades EXADVP sin consumo actual supone el perfil predominante detectado en esta estrategia. Sospechamos que pacientes con consumo activo de drogas y/o patología psiquiátrica son un nicho pendiente de abordar. Para ello parece esencial el manejo multidisciplinar con Psiquiatría en proyectos de microeliminación locales. Estos ya se han implantado en el Hospital de Basurto y están pendientes de iniciarse en la comarca Uribe. % de participación ciudadana menor del esperado.

## 101. PROYECTO DE MICROELIMINACIÓN DE HEPATITIS C: ESTUDIO DE INTERVENCIÓN PARA OPTIMIZAR EL ACCESO AL TRATAMIENTO. RESULTADOS PRELIMINARES

P. del Pino Bellido<sup>1</sup>, M.F. Guerra Veloz<sup>1,2</sup>, P. Navajas Hernández<sup>1</sup>, P. Cordero Ruiz<sup>1</sup>, F. Bellido Muñoz<sup>1</sup>, C. Alvarez Angel<sup>1</sup> e I. Carmona Soria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>2</sup>King's College Hospital NHS London, Reino Unido.

**Introducción:** Para la eliminación de la hepatitis C crónica, es esencial la simplificación en el proceso de diagnóstico y de derivación, con vistas a mejorar el acceso al tratamiento en grupos vulnerables.

**Objetivos:** Mejorar el proceso de diagnóstico rápido serológico (OraQuick®) y el acceso al tratamiento en poblaciones vulnerables (albergues/centros de acogida). Analizar las tasas serológicas y de infección activa en esta población.

**Métodos:** Estudio prospectivo en el que se incluyeron los usuarios con factores de riesgo para hepatitis C en tres albergues/centros de acogida del área sanitaria Virgen Macarena, durante el año 2021 (financiación Becas de Microeliminación AEEH-Gilead segunda edición). Tras la creación de un grupo multidisciplinar, se invitó a

los usuarios a participar voluntariamente para la realización de una prueba de diagnóstico serológico rápido (OraQuick®). Los sujetos con resultado positivo, fueron citados de forma precoz en consulta monográfica de hepatitis C para confirmación de infección activa, historia clínica, farmacológica y FibroScan®. Una vez confirmada la infección se les ofreció tratamiento pangonetípico.

**Resultados:** Se incluyeron 261 usuarios pertenecientes a 3 centros de acogida, realizándose test OraQuick® en 200. De ellos, 30 obtuvieron resultado positivo. De los 30 pacientes con resultado positivo, el 90% (n = 27) fueron hombres, con una media de edad de  $55,56 \pm 5,97$ . El 43,33% (n = 13) había sido previamente tratado, el 40% (n = 12) presentó aclaramiento viral espontáneo y el 16,67% (n = 5) presentaban infección activa (fig.). La tasa de seroprevalencia fue del 15% (30/200) y la tasa de infección activa del 2,5% (5/200).

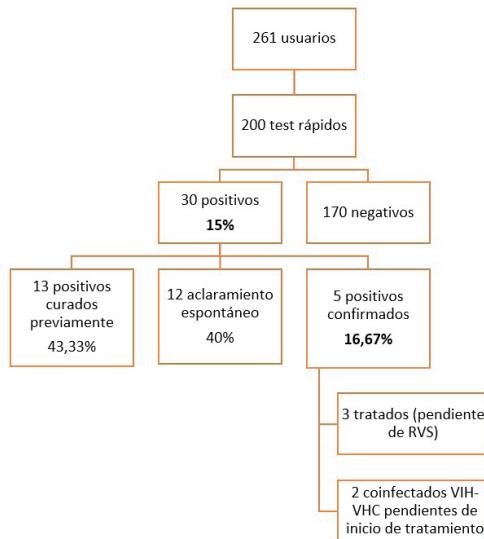


Figura 1: diagrama de flujo en el que se muestra el estado serológico de los usuarios a los que se realizó OraQuick®.

**Conclusiones:** La eliminación de la infección por VHC requiere medidas proactivas de búsqueda en poblaciones con mayor prevalencia y menor adherencia al sistema sanitario. La atención descentralizada y la realización de test rápidos de detección anti-VHC permiten mejorar la adherencia de los pacientes al sistema.

## 102. IMPACTO A LARGO PLAZO DE LA RVS EN LOS EVENTOS HEPÁTICOS Y NO HEPÁTICOS EN PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA POR HEPATITIS C TRATADOS CON AAD

R. González Miyar, C. Perelló Muñoz, E. Llop Herrera y J.L. Calleja Panero

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España.

**Introducción:** El riesgo de desarrollar eventos a largo plazo en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD) y respuesta viral sostenida (RVS) está aún poco definido. El objetivo de este estudio fue evaluar a largo plazo los eventos hepáticos (EH) y no hepáticos (ENH) e identificar de forma no invasiva a los individuos de bajo riesgo de padecerlos.

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo con datos recogidos prospectivamente. Se incluyeron pacientes con fibrosis avanzada ( $FS > 9,5$  KPa) VHC y RVS a AAD. Los datos clínicos y de elastografía de transición (ET) se registraron al inicio del estudio, a 1, 3 y 5 años tras finalizar el tratamiento. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariados y multivariados y se construyeron modelos predictivos. Kaplan-Meier evaluó las tasas de aparición de EH y ENH.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 233 pacientes, con una edad media de 66 años (DE 10), predominio varones (59%). La mediana de seguimiento fue de 67 meses (1-80). La probabilidad acumulada de aparición de EH a 1, 3 y 5 años fue 7,9%, 13,6% y 17,4%. La probabilidad acumulada de ENH a 1, 3 y 5 años fue 1,4%, 2,4% y 5,5%. Fallecieron 24 (10,8%) pacientes, 4,7% de causa hepática, y 11 (4,7%) se trasplantaron. En el análisis multivariado los factores relacionados de forma independiente con los EH fueron la cifra de plaquetas HR 0,97 (IC95% 0,95-0,99; p = 0,04) y el delta de la ET a 3 años HR 0,98 (IC95% 0,96-0,99; p = 0,04) y los factores relacionados de forma independiente con ENH fueron la edad HR 1,1 (IC95% 1,05-1,1; p = 0,001) y la dislipemia HR 3 (1,1-7,9; p = 0,03).

**Conclusiones:** La combinación de las plaquetas basales y un marcador dinámico de fibrosis como la ET a 3 años permite identificar pacientes de bajo riesgo de EH. En el caso de los ENH la edad y la dislipemia basal predicen su aparición a largo plazo.

## 103. IMPACTO DEL CONSUMO DE CANNABIS SOBRE LA REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C TRAS LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS)

R. Granados<sup>1</sup>, M. Serrano<sup>1</sup>, P. Vega<sup>2</sup>, M. Karim<sup>1</sup>, E. Sáez<sup>1</sup>, A. Alauí<sup>1</sup>, A.G. Perdomo<sup>1</sup> y J.M. Robaina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr Negrín, Gran Canaria, España. <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España.

**Introducción y objetivos:** El consumo de cannabis entre pacientes con infección crónica por virus C no es infrecuente y su consumo con propósitos médicos y recreativos está en aumento. Su efecto sobre la fibrosis hepática está controvertido. El objetivo de este estudio es valorar el impacto de su consumo sobre la regresión de la fibrosis tras la RVS.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, retrospectivo, anidado en otro prospectivo, en el que se evaluaron todos los pacientes con infección crónica por virus C tratados con AAD entre Mar/15 y Oct/21. Se incluyeron en el estudio aquellos con fibrosis basal  $\geq F2$ , RVS y elastografía (FS) pre y postratamiento. La evolución de la fibrosis en cada paciente se obtuvo calculando la diferencia entre ambas ( $\Delta FS$ ). La comparación de ambos grupos (fumadores de cannabis (FC) y no fumadores (NFC) se realizó comparando las medias de  $\Delta FS$  entre ambos grupos. El análisis estadístico se realizó con SPSS v20.0 y se consideró significativa cualquier diferencia con un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Durante el periodo señalado fueron tratados 731 pacientes. 379 reunieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis, 37 fumadores de cannabis (FC) y 342 no fumadores (NFC). Las principales características de ambos grupos se muestran en la tabla. El descenso medio de la rigidez hepática medida por elastografía ( $\Delta FS$ ) fue significativamente menor en el grupo de fumadores de cannabis que en el de no fumadores (-1,6 KPa vs. -4,19 KPa,  $p < 0,05$ ).

Características basales	Fumadores cannabis N=37	No fumadores cannabis N= 342	Valor p
Edad (mediana años)	53	54	ns
Sexo varón (%)	78	67	ns
Genotipo 1 (%)	56,7	75	0,042
Carga viral basal (UI/L)	2.520.000	2.180.000	ns
Consumo alcohol	7 (19%)	55 (16%)	ns
FS basal (Mediana KPa)	11,7	12	ns
Cirrosis basal	14 (37,8%)	154 (45%)	ns

**Conclusiones:** El consumo de cannabis en pacientes con infección crónica por VHC, impacta negativamente en la regresión de la fibrosis hepática tras la RVS.

#### 104. INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y PATOLOGÍA HEPÁTICA. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS

M.M. Calvo Bernal<sup>1</sup>, N. Campos Serrano<sup>1</sup>, M.M. Moya Montoya<sup>2</sup>, A.P. Jácome Pérez<sup>2</sup>, A. Aparicio Mota<sup>3</sup>, A. Collado Romacho<sup>4</sup> y M. Casado Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

<sup>3</sup>Statistical Technician at Indexa Geodata, Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO), Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

**Introducción:** La infección por SARS-CoV-2 se asocia a alteraciones hepáticas de origen multifactorial cuyo significado clínico es desconocido. A ello se une la evidencia de un peor pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad hepática avanzada.

**Objetivos:** 1. Evaluar la prevalencia de infección por VHB, VHC y VIH en pacientes ingresados por COVID-19. 2. Analizar las alteraciones del perfil hepático y su implicación en la evolución clínica. 3. Analizar la evolución clínica de los pacientes con infección SARS-CoV-2 y enfermedad hepática previa. 4. Evaluar las variables asociadas a la mortalidad.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en el H.U. Torrecárdenas (Almería). Se incluyeron todos los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 desde marzo de 2020 hasta mayo de 2021. Se han analizado variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

**Resultados:** Incluimos 909 pacientes, 66% varones, con una edad media 64 años. 84% caucásicos. En el 56% de los pacientes se realizó serología VHB, VHC y VIH al ingreso. Se detectaron 20 casos de infección VHB (4%), 4 VHC (0,8%) y ningún VIH. La evolución clínica de estos pacientes fue similar al resto. De las infecciones VHB, 8 eran conocidas previamente, 5 fueron tratados con inmunosupresores, presentando 2 de ellos hepatitis aguda. Durante la hospitalización el 57,5% (498) de los pacientes presentaron elevación de AST y ALT, de ellos, la mitad mostraban dichas alteraciones al ingreso. La mayor parte de ellos (95%) presentó hipertransaminasemia de bajo rango (< 300 UI), 33 elevación en rango de hepatitis aguda (> 300 UI) y 2 fallo hepático agudo. El tratamiento con inmunosupresores se asoció a un mayor riesgo de presentar elevación de las transaminasas ( $p < 0,001$ ). Los pacientes con transaminasas elevadas presentaron una edad y una mortalidad inferior que el resto de la serie ( $p = 0,00$ ). 48 pacientes (5,3%) tenían antecedentes de patología hepática previa. De estos, 10 (1,1%) eran cirróticos. Su evolución clínica fue similar a los pacientes sin patología hepática. Las variables asociadas de forma independiente a la mortalidad han sido la edad (OR 1,04,  $p = 0,00$ ), la elevación de las transaminasas (OR 0,68,  $p = 0,04$ ), el tratamiento con corticoides (OR 2,22,  $p = 0,01$ ) y la diabetes (OR 1,45,  $p = 0,07$ ). El área bajo la curva fue de 0,77, por lo que la calibración fue adecuada.

**Conclusiones:** La prevalencia de la infección VHB y VHC en pacientes ingresados por infección SARS-CoV-2 es mayor a la estimada para la población general, sin implicaciones en su evolución clínica. En los pacientes hospitalizados por COVID19, la elevación de las transaminasas durante el ingreso es frecuente y se asocia con una menor mortalidad. La evolución clínica de los pacientes COVID-19 con patología hepática previa es similar a la del resto de pacientes. La edad, diabetes y el tratamiento con corticoides se asocian de forma independiente a una mayor mortalidad en nuestros pacientes ingresados con COVID-19.

#### 105. LAS ALTERACIONES DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA SE ASOCIAN DE FORMA INDEPENDIENTE CON UNA EVOLUCIÓN CLÍNICA MÁS DESFAVORABLE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

C. Alventosa Mateu<sup>1</sup>, E. Guillén Botaya<sup>1</sup>, A. Fernández Soro<sup>1</sup>, I. Pérez Álvarez<sup>1</sup>, E. Sánchez Ramos<sup>1</sup>, S. Benlloch<sup>2,3</sup>, F. Puchades Gimeno<sup>4</sup>, J.J. Urquijo Ponce<sup>1</sup>, M. Latorre Sánchez<sup>1</sup>, I. Castelló Miralles<sup>1</sup>, F. Sanz Herrero<sup>5</sup>, M. García Deltoro<sup>6</sup>, M.D. Ocete Mochón<sup>7</sup>, C. Gimeno Carmona<sup>7</sup> y M. Diago<sup>1</sup>

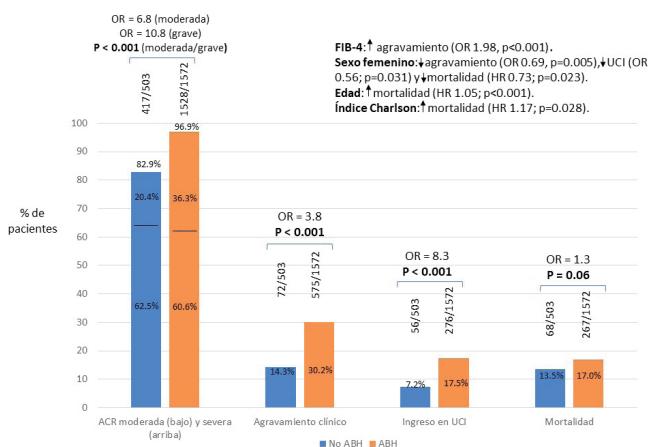
<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

<sup>2</sup>Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>3</sup>CIBERehd. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>5</sup>Servicio de Neumología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>6</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>7</sup>Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

**Introducción:** La alteración de la bioquímica hepática (ABQ) se ha asociado con una peor evolución en pacientes con afectación clínica respiratoria (ACR) por COVID-19. Nuestro objetivo es determinar si ABQ es un factor independiente de peor pronóstico.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico de adultos sin enfermedades hepáticas hospitalizados por ACR del 15/2/2020 al 28/02/2021. ABQ fue la elevación de bilirrubina total, AST, ALT, fosfatasa alcalina y/o GGT por encima del límite superior de la normalidad. La ACR se clasificó en leve (no neumonía), moderada (neumonía) y grave (neumonía con insuficiencia respiratoria). Agravamiento clínico fue el paso de ACR leve/moderada a grave o fallecimiento. Se valoró la asociación de ABQ con ACR moderada/grave, agravamiento, estancia hospitalaria, ingreso en UCI y mortalidad. Determinamos la influencia en estas asociaciones de las variables: edad, sexo, índice comorbilidades de Charlson y esteatosis y fibrosis hepática (definidas por Hepatic Steatosis Index y FIB-4 previos al ingreso). Empleamos t-test y regresión logística ajustadas a estas variables, siendo significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Registramos 2.075 pacientes, 51,5% varones, edad media 66,5 ± 17,8 años. Pese a excluir pacientes con enfermedades hepáticas, las prevalencias de esteatosis y fibrosis hepáticas fueron del 57,8% y 18,4%, respectivamente. La ABQ se observó en el 75,8% (1.572/2.075). La ABQ se asoció significativamente con ACR moderada/grave, agravamiento, estancia hospitalaria (8 vs. 11,9 días,  $p < 0,001$ ) y necesidad de UCI, pero no con mortalidad. Se observó influencia de FIB-4 en agravamiento; edad y Charlson en mortalidad y sexo femenino con menor agravamiento, UCI y mortalidad. La exclusión de pacientes con ALT/AST elevadas antes del ingreso (3,2%) no modificó los resultados.



**Conclusiones:** La ABQ se puede considerar como factor independiente de peor evolución en pacientes hospitalizados por COVID-19. El sexo femenino se relacionó con mejor pronóstico.

#### 106. IMPACTO DE LA INTRODUCCIÓN DE LAS TARJETAS PARA LA SEPARACIÓN DE PLASMA COBAS EN LOS CENTROS ESPECIALIZADOS EN LA ATENCIÓN A LAS DROGODEPENDENCIAS Y ADICIONES

A. Rando-Segura<sup>1</sup>, F. Velásquez Orozco<sup>1</sup>, M.G. Barbaglia<sup>2</sup>, L. Treviño<sup>3</sup>, B. Trujillo<sup>3</sup>, A. Marco<sup>4</sup>, M.Á. Carrillo<sup>4</sup>, G. Ruiz Salinas<sup>5</sup>, J. Colom Farran<sup>6</sup>, F.X. Majo Roca<sup>6</sup>, D. Tabernero<sup>5,7</sup>, M. Buti<sup>7,8</sup> y F. Rodriguez-Frias<sup>5,7</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Agencia de Salud Pública de Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Atención y Seguimiento Garbívent Barcelona, España. <sup>4</sup>Centro de Atención y Seguimiento Nous Barris, Barcelona, España. <sup>5</sup>Unidad de Patología Hepática, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>6</sup>Agencia de Salud Pública de Catalunya, Barcelona, España. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>8</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** Se estima que 70 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) a nivel mundial; una gran proporción de ellos son usuarios de drogas por vía intravenosa (UDVI). Por esta razón es importante promover el cribado de la infección por el VHC en esta población. Esto requiere, entre otras medidas, la implementación de nuevas herramientas diagnósticas que permitan mejorar el acceso al cribado. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar el impacto de un nuevo sistema de recogida de muestras, basado en tarjetas para la separación y estabilización de plasma seco, en los centros ambulatorios de atención y seguimiento a las drogodependencias (CAS).

**Métodos:** Los laboratorios clínicos del Hospital Vall d'Hebron dan servicio a nueve CAS de la ciudad de Barcelona. Para mejorar el acceso al diagnóstico se implantó a principios de año (feb-21), después de un breve curso de formación, un circuito para la solicitud y envío de muestras de sangre capilar mediante las tarjetas para la separación de plasma cobas (Roche Diagnostics).

**Resultados:** Tres de los nueve CAS han hecho uso de este tipo de pruebas. Un total de 680 usuarios fueron cribados para hepatitis C, mediante muestras de sangre analizadas en nuestro laboratorio. En 54 (54/680; 7,9%) casos la muestra de sangre se obtuvo por punción dactilar al no aceptar la extracción de sangre convencional. Globalmente, se identificaron 100 (100/680; 14,7%) personas con anticuerpos positivos frente al VHC, de los cuales 24 (24/100; 24%) tenían RNA-VHC positivo. Entre los usuarios que aceptaron el cribado por venopunción se identificaron 56 (56/626; 8,9%) personas con anticuerpos positivos, de los cuales 8 (8/56; 14,36%) tenían RNA-VHC positivo. Mientras que entre los usuarios que aceptaron el cribado por punción dactilar (todos ellos rechazaron el cribado por venopunción) se identificaron 44 (44/54; 81,5%) personas con anticuerpos positivos, de las cuales 16 (16/44; 36,4%) tenían RNA-VHC positivo, representando el 66,7% (16/24) de las personas con infección activa.

**Conclusiones:** Las personas que rechazan el cribado de la infección por VHC por venopunción tienen un mayor riesgo de presentar infección activa por VHC (29,6% [16/54] versus 1,3% [8/626]). Más del 66% de los diagnósticos de infección activa se hicieron en personas a los que se les ofreció el cribado de la infección por punción dactilar. La implantación de métodos de recogida alternativos, como la tarjeta para la separación del plasma cobas, ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de la infección activa en los CAS.

#### Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

##### 107. SENESCENCIA Y ACÚMULO DE HIERRO, MANO A MANO DURANTE LA PROGRESIÓN DE LA EHGNA

M. Bravo<sup>1</sup>, J. Simón<sup>1</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, S. Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, L. Egia-Mendikute<sup>2</sup>, M. Maus<sup>3</sup>, S. Pelusi<sup>4</sup>, J. Amengual<sup>5</sup>, E. González-Sánchez<sup>5</sup>, J. Vaqueró<sup>5</sup>, R. Nogueiras<sup>6</sup>, A. Palazón<sup>7</sup>, L. Valenti<sup>4</sup>, I. Fabregat<sup>5</sup>, M. Serrano<sup>3</sup> y M.L. Martínez- Chantar

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Derio, España.

<sup>2</sup>Cancer Immunology and Immunotherapy Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España.

<sup>3</sup>Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, España.

<sup>4</sup>Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Precision Medicine Lab, Biological Resource Center, Department of Transfusion Medicine and Hematology-Translational Medicine, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italia.

<sup>5</sup>TGF-β and Cancer Group. Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), CIBEREHD and University of Barcelona.

<sup>6</sup>L'Hospitalet de Llobregat, España.

<sup>7</sup>Department of Physiology, Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, Centro de

Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Carlos III National Health Institute, Madrid, España.

<sup>8</sup>Cancer Immunology and Immunotherapy Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) se acompaña por un aumento de las reservas de hierro hepáticas. La perturbación de la homeostasis de este metal potencia la progresión de la enfermedad, aumentando el estrés oxidativo y alterando el metabolismo de los lípidos. Además, se relaciona con la senescencia celular, que a su vez está implicada en el desarrollo de trastornos metabólicos e inflamatorios crónicos. El objetivo de este trabajo es estudiar la implicación de la carga de hierro hepática y su interrelación con la senescencia en el contexto de la HGNA. En primer lugar, se realizó un análisis transcriptómico en individuos obesos ( $n = 125$ ), cuyos resultados se corroboraron en tres modelos murinos de HGNA (dieta alta en grasas, HFD; dieta alta en grasas deficiente en colina, CD-HFD; y dieta con 0,1% de metionina y deficiente en colina, 0,1% MCDD), y en hepatocitos primarios tratados con medio deficiente en metionina y colina (MCDM). En segundo lugar, ratones C57BL/6 machos alimentados con 0,1% MCDD fueron tratados con deferiprona, un quelante del hierro. El análisis transcriptómico mostró una correlación entre el daño histológico y los niveles de ARNm de ferritina (Ft) tanto circulantes como hepáticos. Además, el daño tisular, así como el aumento de Ft, se correlacionaron positivamente con los niveles hepáticos del marcador de senescencia p21. Todos los modelos murinos de NAFLD mostraron una estrecha correlación entre la Ft hepática y la sobreexpresión de p21. El modelo de 0,1% MCDD, asimismo, exhibió un aumento de los niveles de hierro tanto en hígado como en suero. La deferiprona mejoró la histopatología hepática (esteatosis, inflamación, fibrosis y ROS) y normalizó la relación hígado/peso corporal. También disminuyó el infiltrado hepático de células CD45, donde redujo el recuento de células B, granulocitos y macrófagos; y se redujeron los niveles séricos de transaminasas y hierro. Los hepatocitos primarios aislados

de ratones tratados mostraron una reducción de ROS mitocondrial (MitoSOX) y un aumento de la producción de ATP. En consecuencia, la actividad de la succinato deshidrogenasa (SDH) y la oxidación de ácidos grasos (OAG) aumentaron. In vitro, la deferiprona evitó la acumulación de lípidos en los hepatocitos primarios tratados con MCDM, aumentando también la actividad de la SDH y la OAG, e impidió la disminución del potencial de la membrana mitocondrial. Por último, la quelación del hierro disminuyó la expresión de p21 tanto *in vivo* como *in vitro*. En este último caso, además, se suprimió la actividad de la beta- galactosidasa asociada a la senescencia. Nuestros resultados demuestran que la recuperación de la función mitocondrial mediante la deferiprona desempeña un papel esencial en la mejora del metabolismo lipídico, pero también en la modulación de la respuesta inmunitaria. Esto señala la quelación del hierro como potencial tratamiento para la EHGNA, una enfermedad crónica con una prevalencia creciente a nivel mundial.

## 108. HUMAN ANTIGEN R (HUR) ES UN REGULADOR DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN EL HÍGADO

S. Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, M. Bravo<sup>1</sup>, I. González-Recio<sup>1</sup>, M.J. González Rellán<sup>2,3</sup>, J. Simon<sup>1,4</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, P.D. Petrov<sup>1</sup>, R. Rodruíguez-Agudo<sup>1</sup>, A. Sanz-Parra<sup>1</sup>, B. Rodríguez-Iruretagoyena<sup>1</sup>, T.C. Delgado<sup>1</sup>, D.A. Dixon<sup>5</sup>, M. Gorospe<sup>6</sup>, R. Nogueiras<sup>2,3</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>2</sup>CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, España. <sup>3</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Madrid, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. <sup>5</sup>Department of Molecular Biosciences, University of Kansas, Lawrence, Kansas, EE.UU. <sup>6</sup>Laboratory of Genetics and Genomics, National Institute on Aging (NIA), Intramural Research Program (IRP), National Institutes of Health (NIH), Baltimore, MD, EE.UU.

Human antigen R (HuR) o Embryonic Lethal Abnormal Vision-Like 1 (ELAVL1) es un miembro ubicuo de la familia de proteínas de unión a ARN (RBPs) ELAV/Hu. En condiciones fisiológicas, HuR se localiza principalmente en el núcleo pero, ante ciertos estímulos, e.g. señales de estrés o mitogénicas, HuR transloca al citoplasma donde funciona como un potente regulador de la estabilización y traducción de ARNm diana. Mediante su unión a elementos ricos en U/AU (AREs) típicamente presentes en las regiones 3'-UTR de los ARNm, HuR controla la expresión de muchos genes a nivel postranscripcional y por tanto gobierna diversas funciones moleculares y celulares. Además de su implicación patológica, HuR participa en procesos fisiológicos, e.g. adipogénesis, miogénesis, senescencia y respuesta inmune. Sin embargo, el papel de HuR en el metabolismo hepático de la glucosa está por describir y constituye el objetivo principal del presente trabajo. Así, en este estudio se ha observado que la expresión de HuR en el hígado incrementa tras la administración intraperitoneal de glucagón durante 30 minutos en ratones, mientras que permanece intacta en el modelo animal KO del receptor de glucagón. Por el contrario, la expresión de HuR disminuye en ratones al inyectar insulina en la vena cava inferior. Asimismo, la expresión de HuR se encuentra significativamente incrementada en el hígado de una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 (T2DM) y en el modelo *in vivo* de insulinorresistencia, que consiste en ratones alimentados con una dieta alta en grasa (HFD) durante 4 días. HuR se ubica mayoritariamente en el núcleo tras un estímulo de glucosa o insulina, y transloca al citoplasma con la administración de glucagón. El silenciamiento de la expresión de HuR en ratones sometidos a una HFD sensibiliza al hígado a la captación de glucosa mediada por insulina e inmediata glucolisis, a la vez que disminuye

su capacidad gluconeogénica. Además, limitando la expresión de HuR en el hígado, el peso del tejido adiposo blanco (WAT) subcutáneo se reduce a la mitad debido a un incremento de la lipólisis. El análisis de secuenciación de ARN (RNA-Seq) derivó en diferentes firmas de expresión de ARNs involucrados en el metabolismo de la glucosa tras la modulación de la expresión de HuR en los modelos *in vivo*. Por último, el estudio de secuenciación de ARN immunoprecipitado (RIP-Seq) dio lugar a un panel de ARNm interactoros con HuR que codifican proteínas con funciones moleculares que permiten explicar cómo HuR controla la homeostasis de la glucosa en el hígado. En conclusión, HuR surge como un regulador del metabolismo de la glucosa, por lo que se propone como una potencial diana farmacológica para el tratamiento clínico de la T2DM.

## 109. LAS CONCENTRACIONES DE DIHIDROESFINGOLÍPIDOS CORRELACIONAN CON EL GRADO DE LESIÓN HISTOLÓGICA EN UN MODELO MURINO Y EN PACIENTES CON EHGNA

B. Babiy Grushetska<sup>1,2</sup>, B. Ramos Molina<sup>3</sup>, S. Sacristán López<sup>4</sup>, D. Burgos Santamaría<sup>5</sup>, L. Ocaña Wilhelmi<sup>6</sup>, L. Alcázar García<sup>1</sup>, P. Mediavilla Santillán<sup>1</sup>, J. Botas Martínez<sup>4,7</sup>, L.C. Perna Monroy<sup>8</sup> y Ó. Pastor Rojo<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica Clínica, UCA-CCM, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid, España. <sup>2</sup>Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España. <sup>3</sup>Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), Murcia, España. <sup>4</sup>Servicio de Bioquímica-Investigación, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga, España. <sup>7</sup>CIBEROBN. <sup>8</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid, España.

**Introducción:** Los dihidroesfingolípidos son una clase de lípidos relacionados con las ceramidas. El aumento de ceramidas se relaciona con una mayor capacidad de almacenamiento de grasa a nivel hepático y la inhibición de su síntesis ha demostrado prevenir la aparición de esteatosis en modelos animales. Sin embargo, no está clara la relación de estos lípidos con la progresión de la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA).

**Objetivos:** Definir la relación entre las concentraciones de esfingolípidos y dihidroesfingolípidos con el grado de lesión histológica en un modelo de ratón y en pacientes con EHGNA.

**Métodos:** Animales. Ratones C57BL/6J de 6 semanas alimentados con una dieta alta en grasa (40 kcal%) y colesterol (1,25%), supplementada con glucosa y fructosa en el agua de bebida por un periodo de 22, 30 y 40 semanas. A un subgrupo se le administró, a partir de las 22 semanas, CCl4 durante 6 y 10 semanas, para acelerar la progresión de la fibrosis. Pacientes. Incluimos pacientes ( $n = 194$ ) con un diagnóstico histológico EHGNA tras biopsia percutánea, transyugular u obtenida durante en una intervención de cirugía bariátrica. Técnicas. Se obtuvieron muestras de sangre y tejido hepático. En el modelo animal se examinó la expresión génica y de proteínas relacionadas con la esteatosis (PLIN2, SCD1), la inflamación (TNF- $\alpha$ , p62), la fibrogénesis ( $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta$ ), y la biosíntesis de novo de esfingolípidos. En los pacientes se evaluaron en el plasma los índices de fibrogénesis (ELF, CK18, NFS). La graduación histológica se realizó según el índice SAF. Los resultados se compararon con los obtenidos en un análisis lipidómico de 130 especies lipídicas realizado por LC-MS/MS en el hígado y en el plasma.

**Resultados:** El modelo animal reprodujo el deterioro metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia) y simula el espectro de daño histológico observado en pacientes: esteatosis, esteatohepatitis  $\pm$  fibrosis significativa (F2-F4). Las concentraciones de triglicéridos, ésteres de colesterol, acilceramidas y dihidroesfingolípidos (dihidrodihidrocárcamida, dihidroesfingomielina) aumentaron significativamente, asociadas al grado de esteatosis

tanto en el modelo animal como en los pacientes. Las especies de dihidroceramida y dihidroesfingomielina aumentaron en el plasma de los pacientes y mostraron correlación con la acumulación de triglicéridos en el hígado, no así las de ceramidas.

**Conclusiones:** Los dihidroesfingolípidos se acumulan en el hígado en respuesta al aumento de la carga de ácidos grasos libres y correlacionan con la evolución del daño histológico en un modelo murino y en pacientes con EHGNA. El aumento de los dihidroesfingolípidos se relaciona con un aumento en la expresión hepática de las enzimas implicadas en la síntesis *de novo* de ceramidas. La fibrosis avanzada (F3-F4) disminuye la acumulación de triglicérido en el hígado, pero no la de dihidroesfingolípidos en el modelo animal.

Financiación: PI18/01152, PI21/01173.

## 110. CICLINA M4, NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA LA HEPATITIS ALCOHÓLICA

I. Gonzalez Recio<sup>1</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, R. Rodríguez- Agudo<sup>1</sup>, J. Simón<sup>1,2</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>1</sup>, M. Azkargorta<sup>3</sup>, F. Elortza, I. Díaz-Moreno<sup>4</sup>, A. Díaz Quintana<sup>4</sup>, U. Schaeper<sup>5</sup>, R. Bataller<sup>6</sup>, M.A. Ávila<sup>7</sup>, L.A. Martínez-Cruz<sup>1</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Building 801A, Derio, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. <sup>3</sup>Proteomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Building 801A, Derio, España. <sup>4</sup>Institute for Chemical Research (IIQ), Scientific Research Centre "Isla de la Cartuja" (cicCartuja), University of Seville-CSIC, Sevilla, España. <sup>5</sup>Silence Therapeutics GmbH, Berlín, Alemania. <sup>6</sup>Center for Liver Diseases, Pittsburgh Liver Research Center, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, EE.UU. <sup>7</sup>Hepatology Programme, CIMA, IdiSna, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

**Introducción:** El abuso de alcohol es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y de muertes relacionadas con el hígado en los países occidentales. Este consumo excesivo puede causar la enfermedad hepática alcohólica (EHA). El 50% de los casos de cirrosis hepática se deben a su abuso, causando 3,3 millones de muertes. Actualmente no existen tratamientos eficaces para esta enfermedad, salvo la abstinencia o el trasplante de hígado. La disminución de los niveles de Mg<sup>2+</sup> en el hígado están asociados con el consumo de alcohol, los mecanismos subyacentes a esta perturbación se desconocen. Hemos investigado el papel de la familia de transportadores de Mg<sup>2+</sup> ciclina M (CNNM) en la EHA, buscando nuevos enfoques terapéuticos basados en la modulación de su expresión.

**Métodos:** Se analizó la expresión de los CNNMs en muestras humanas y en modelo preclínico de ratón. Se trataron hepatocitos primarios con la molécula N acetylgalactosamina combinada con un siRNA específico de Cnnm4 (GalNAc siCnnm4) y se evaluó su efecto bajo el tratamiento de etanol. En estas condiciones, se analizó el estrés oxidativo mitocondrial, el estrés de retículo endoplasmático (RE) así como la muerte celular para elucidar el mecanismo de acción. Los ratones se sometieron al modelo de alimentación crónica y aguda de alcohol. El quinto día se dividieron en 2 grupos, control y GalNAc siCnnm4 que silencia específicamente dicho gen en los hepatocitos. Tras inhibir la expresión de Cnnm4 se evaluaron los niveles de transaminasas, inflamación, apoptosis, dinámica mitocondrial, actividad del RE y análisis proteómico.

**Resultados:** La expresión de CNNM4 estaba aumentada en el hígado de pacientes con HA no grave ( $n = 11$ ), grave ( $n = 15$ ) y explantes ( $n = 11$ ). Los niveles hepáticos de CNNM4 también se encontraron aumentados en el modelo preclínico de ratón por abuso crónico

y agudo de etanol. La ausencia de Cnnm4 dio lugar a una disminución del estrés oxidativo mitocondrial y estrés de RE en hepatocitos. En el modelo *in vivo* de ratón, se observó una disminución de los niveles de transaminasas, menor número de macrófagos y menor acumulación de lípidos cuando se inhibió Cnnm4. El análisis proteómico reveló que siCnnm4 regulaba procesos biológicos como: redox, metabolismo de lípidos, respuesta celular al estrés oxidativo y estrés del RE. Además, se detectó que los niveles de expresión de la enzima proteína-L-isoasp (D-asp) O- metiltransferasa (PIMT), responsable de la reparación de proteínas dañadas, estaban aumentados en ausencia de Cnnm4. Experimentos adicionales confirmarán si la homeostasis del Mg<sup>2+</sup> mediada por siCnnm4 modula la actividad de la PIMT, afectada por el consumo excesivo de alcohol.

**Conclusiones:** El transporte de Mg<sup>2+</sup> mediado por CNNM4 está desregulado en pacientes con HA y en modelos *in vivo* de ratón. GalNAc siCnnm4 emerge como nueva diana terapéutica de esta enfermedad. Experimentos adicionales abordarán el papel de CNNM4 en la maquinaria de reparación de proteínas dañadas mediada por la actividad PIMT.

## 111. EN ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA LA ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA AL DAÑO AL ADN ESTÁ IMPLICADA EN LA DESREGULACIÓN METABÓLICA INDUCTORA DEL ACÚMULO LIPÍDICO

B. Gómez-Santos<sup>1</sup>, I. Fernández-Puertas<sup>1</sup>, A. Nieva<sup>1</sup>, M. Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, M. Apodaca-Biguri<sup>1</sup>, F. González-Romero<sup>1</sup>, D. Sáenz de Urturi<sup>1</sup>, I. Delgado<sup>1</sup>, I. Aurrekoetxea<sup>1,2</sup>, L. Mosteiro<sup>2</sup>, G. Errazti<sup>2</sup>, S. Gaztambide<sup>2</sup>, L. Castaño<sup>2</sup>, L. Bujanda<sup>3</sup>, J.M. Banales<sup>3</sup>, A.M. Zubiaga<sup>4</sup>, X. Buque<sup>1</sup> y P. Aspichueta<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España. <sup>2</sup>Biocruces Bizkaia Instituto de Investigación Sanitaria, Barakaldo, España. <sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Biodonostia Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián; Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid; Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España.

<sup>4</sup>Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España.

**Introducción:** En la esteatosis hepática metabólica (EHmet) el desequilibrio entre procesos que regulan las vías de entrada y salida de lípidos genera un almacenamiento anormal de éstos. La lipotoxicidad derivada provoca un estrés mitocondrial produciendo especies involucradas en la activación de la respuesta al daño al ADN (DDR). La DDR se ha vinculado a la EHmet y a la activación de los factores de transcripción E2F; sin embargo, se desconoce cómo puede generar cambios en el metabolismo lipídico y la implicación de los factores E2F.

**Objetivos:** 1) Evaluar si la activación de DDR está involucrada en la desregulación metabólica de la EHmet identificando la participación de E2F1 y E2F2; 2) Definir si la desregulación metabólica inducida por el ambiente rico en lípidos se potencia por la activación de DDR. Para ello, se empleó una cohorte de pacientes obesos con EHmet o hígado normal. Se analizó la actividad de los complejos mitocondriales, niveles hepáticos de pH2AX (marcador de daño del ADN) y el lipidoma hepático y sérico. Se utilizó una cohorte de ratones C57BL/6 de diferentes edades y ratones knockout para E2f1 (E2f1<sup>-/-</sup>) y E2f2 (E2f2<sup>-/-</sup>) y sus controles, inyectados con dietilnitrosamina (DEN) y alimentados con una dieta rica en grasa (DEN-HFD) durante 10 semanas para inducir una EHmet progresiva. También se realizaron cultivos primarios de hepatocitos.

**Resultados:** Los resultados mostraron que los niveles hepáticos de pH2AX, aumentados en pacientes obesos con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), se correlacionaban positivamente con parámetros metabólicos de peor pronóstico. Las actividades mitocondriales hepáticas eran mayores en pacientes con NASH, especialmente en aquellos con mayor daño al DNA, en los que los triglicéridos y diglicéridos (DG) hepáticos estaban aumentados. Sin embargo, los cuerpos cetónicos séricos, un marcador indirecto de la oxidación de los ácidos grasos (FAO), no cambiaba en comparación con los pacientes sin NASH, sugiriendo que el aumento de la actividad mitocondrial no estaba vinculado al incremento en la FAO. En la cohorte murina, los niveles de pH2AX se correlacionaban con el índice HOMA y el contenido de DG hepático. Los ratones E2f1-/- y E2f2-/-, protegidos de la hepatosteatosi por la activación de la FAO, eran resistentes a la activación de DDR al ser tratados con DEN-HFD. Cuando los hepatocitos se trataron con los inductores del daño al DNA, UV o H2O2, no fueron capaces de catabolizar el aumento de los niveles de lípidos intracelulares en un entorno rico en lípidos. El tratamiento con ácidos grasos fue suficiente para activar la DDR en los hepatocitos.

**Conclusiones:** La activación de la DDR desencadena cambios metabólicos asociados a la acumulación de lípidos y favorece la progresión de la EHmet. Los resultados sugieren que E2F1 y E2F2 podrían ser intermediarios en la desregulación metabólica inducida por la DDR.

## 112. DEGENERACIÓN ESPUMOSA ALCOHÓLICA DEL HÍGADO: UNA VARIANTE DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL QUE MUESTRA UN PATRÓN DE EXPRESIÓN GÉNICA SINGULAR, CON SOBREEXPRESIÓN DE GENES DEL METABOLISMO LIPÍDICO Y FUNCIÓN MITOCONDRIAL E INFRAEXPRESIÓN DE GENES DE FIBROSIS

J. Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, D. Blaya<sup>2,3</sup>, H. Hernández-Évole<sup>1</sup>, C. Montironi<sup>4</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,3,5</sup>, A.B. Rubio<sup>2,3</sup>, M. Carol<sup>2,3</sup>, M. Cervera<sup>2,3</sup>, A. Soria<sup>1,2</sup>, O. Bassegoda<sup>1,2,3</sup>, A.T. Ma<sup>2,3</sup>, A. Juanola<sup>1,2,3</sup>, L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, N. Fabrellas<sup>2,3,5</sup>, M. Coll<sup>2,3</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3,5</sup>, A. Diaz<sup>2,4,5</sup>, J.J. Lozano<sup>3</sup>, P. Ginès<sup>1,2,3,5</sup> y E. Pose<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España.

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>5</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España.

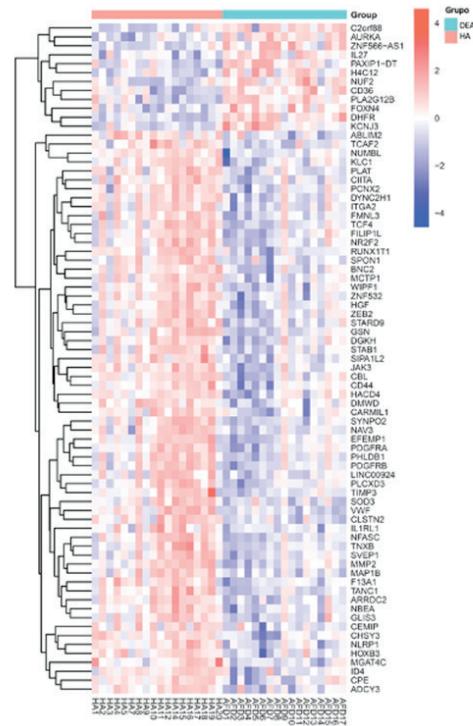
**Objetivos:** Recientemente, en una de las series más largas reportadas, describimos las características clínicas y el pronóstico de la degeneración espumosa alcohólica del hígado (DEAH). Los mecanismos moleculares subyacentes son desconocidos y el patrón histológico ha sido poco estudiado. Nuestro objetivo fue evaluar las características histológicas y transcripcionales de la DEAH en esta serie.

**Métodos:** Se analizaron las biopsias de 16 pacientes con DEAH y se compararon con las de 20 pacientes con hepatitis alcohólica (HA). Se utilizaron las plataformas IPA, GO y RA para analizar la secuenciación de RNA. Las biopsias fueron valoradas por dos patólogos.

**Resultados:** El análisis de secuenciación de RNA reveló que la DEAH y la HA tienen un patrón de expresión génica marcadamente distinto. En el análisis PCA de expresión génica, los pacientes con DEAH y HA se agruparon en clusters distintos. Además, se observó que en la DEAH existe una sobreexpresión de las vías relacionadas con el metabolismo lipídico (colesterol y triglicéridos), función mitocondrial y ciclo celular, y una infraexpresión de las vías de fibrosis hepática (cicatrización, señalización de integrinas y síntesis de matriz extracelular). También se encuentran infraexpresados los

genes de senescencia, autofagia e inflamación. La mitad de los casos ( $n = 8$ ) presentaron un predominio de esteatosis microvesicular, seis (37,5%) tenían un patrón de esteatosis mixto y en los dos restantes (12,5%) se objetivó esteatosis microvesicular asociada a esteatohepatitis focal. La presencia de fibrosis fue poco frecuente, especialmente en los casos con predominio de esteatosis microvesicular.

**Figura:** mapa de calor representando los genes más sobreexpresados (rojo) e infraexpresados (azul) de las biopsias hepáticas de pacientes con DEAH (barra verde) y HA (barra naranja).



**Conclusiones:** La DEAH presenta una firma genética diferente de la HA. Las vías relacionadas con el metabolismo lipídico y la función mitocondrial se encuentran sobreexpresadas, a diferencia de las vías de inflamación, fibrosis y senescencia, que se encuentran infraexpresadas. Los hallazgos histológicos son concordantes con el perfil genético.

## 113. LA ADMINISTRACIÓN COMBINADA DE MELATONINA Y AKKERMANSIA MUCINIPHILA COMO ESTRATEGIA FREnte AL DESARROLLO DE FIBROSIS HEPÁTICA TEMPRANA ASOCIADA A ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA EN UN MODELO IN VIVO

B. San-Miguel<sup>1</sup>, S. Martínez-Flórez<sup>1</sup>, M. Juárez-Fernández<sup>1</sup>, S. Román-Sagüillo<sup>1</sup>, J.L. Mauriz<sup>1,2</sup>, M.V. García-Mediavilla<sup>1,2</sup>, E. Nistal<sup>1</sup>, S. Sánchez-Campos<sup>1,2</sup>, M.J. Tuñón<sup>1,2</sup> y J. González- Gallego<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Universitario de Biomedicina (BIOMED), Universidad de León, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III.

**Introducción:** La fibrosis hepática constituye un problema de salud pública de importancia creciente en todo el mundo. Su carácter multifactorial hace que participen en su desarrollo numerosos factores, entre los que destaca por su elevada prevalencia el hígado graso asociado con la disfunción metabólica (MAFLD). El papel antioxidante, antiinflamatorio y antifibrogénico de la melatonina

ha sido puesto de manifiesto como posible tratamiento experimental. A su vez, la bacteria *Akkermansia muciniphila* se ha identificado como posible probiótico con efecto protector en el desarrollo de MAFLD.

**Objetivos:** Evaluar los efectos de la administración combinada de melatonina y *A. muciniphila* en el desarrollo de fibrosis temprana asociada a MAFLD en un modelo *in vivo*.

**Métodos:** Ratones C57B/6J se sometieron a dieta control (C; [n = 32]) o Western Diet (WD; [n = 48]) durante 8 semanas. El grupo WD recibió fructosa en el agua de bebida y cuatro dosis de tetracloruro de carbono (i.p.; 0,5 ml/kg). Seguidamente, los animales se subdividieron en 8 grupos manteniendo la dieta (C y WD), y se trataron con melatonina (20 mg/kg), *A. muciniphila* o ambos, diariamente durante 4 semanas. Tras el sacrificio, se realizaron pruebas bioquímicas e histológicas de daño hepático, así como la expresión génica e inmunohistoquímica de los principales marcadores profibrogénicos.

**Resultados:** En el modelo animal de MAFLD se produjo un incremento significativo de los marcadores séricos e histológicos de daño hepático y se evidenció la existencia de fibrosis hepática mediante la tinción de tricrómico de Masson. En los animales del grupo WD se incrementó la expresión génica de colágeno I y III, TGF-β, PDGF, CTGF, TIMP-1 y MMP9, respecto al grupo C. Tanto la melatonina como la *A. muciniphila* y su coadministración consiguieron reducir de forma significativa el daño hepático y la expresión de los genes profibrogénicos. Además, el incremento de la expresión génica de α-SMA detectada en el grupo WD, principal indicador de la activación de las células estrelladas hepáticas, se redujo significativamente en los grupos tratados.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos indican que el tratamiento combinado de melatonina y *A. muciniphila* podría derivar en una protección del daño hepático en nuestro modelo de fibrosis temprana asociada a MAFLD, mediante un mecanismo que involucraría la atenuación de la expresión de genes profibroticos e inhibición de la activación de las células estrelladas hepáticas.

Financiado por: PID2020-120363RB-I0, GRS2126/A/2020, LE017-P20. CIBERehd está financiado por el ISC III.

#### 114. FIBROSIS AVANZADA ASOCIADA A ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (NASH) EN ESPAÑA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DELPHI

J. Crespo<sup>1</sup>, R. Aller<sup>2</sup>, J.L. Calleja<sup>3</sup>, M. Romero-Gómez, J. Turnes<sup>5</sup>, O.J. Benmarzouk-Hidalgo<sup>6</sup>, R. Subirán<sup>7</sup> y A. Gil<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>3</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Pontevedra, España. <sup>6</sup>Departamento médico, Intercept Pharmaceuticals, Madrid, España. <sup>7</sup>Omakase Consulting S.L., Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una enfermedad hepática metabólica en la que los pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar fibrosis hepática avanzada, asociada a un gran impacto clínico y sobre su calidad de vida (CdV). La prevalencia estimada de NASH en España es alta, aunque los estudios disponibles son limitados. El objetivo de este estudio fue complementar la información disponible con respecto a la epidemiología, el impacto en CdV, manejo clínico, diagnóstico y tratamiento y necesidades no cubiertas en la fibrosis avanzada asociada a NASH en España.

**Métodos:** Se realizó un estudio Delphi con dos rondas de consulta, para recoger la experiencia de práctica clínica y los datos de 41 hepatólogos de diferentes hospitales distribuidos en 16 comunida-

des autónomas. Un grupo de expertos a nivel nacional proporcionó apoyo con el desarrollo de los cuestionarios del estudio y con la validación de los resultados finales.

**Resultados:** Aproximadamente hay 7.588 pacientes adultos con fibrosis avanzada asociada a NASH actualmente diagnosticados en los servicios de digestivo de los hospitales españoles. Se estima que 1.881 nuevos pacientes son diagnosticados cada año. Atención primaria participa en el manejo de los pacientes en estadios tempranos de fibrosis, derivándolos al hepatólogo cuando existe sospecha de una fibrosis avanzada. A partir de ahí, el manejo de los pacientes es multidisciplinar (las especialidades médicas más frecuentes son Digestivo, Endocrino y Medicina interna), considerando las frecuentes comorbilidades metabólicas (p.ej., obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o sobrecarga ferroso dismetabólica). Los pacientes acuden a una mediana de 2 visitas con el hepatólogo hasta que se confirma el diagnóstico, y posteriormente a visitas de seguimiento cada 6 meses. A pesar de que el impacto en CdV es claro, no se evalúa de manera rutinaria en la práctica clínica, principalmente por falta de tiempo. La biopsia hepática no se utiliza de manera habitual en práctica clínica para el diagnóstico, siendo reemplazada por pruebas no invasivas, principalmente la elastografía de transmisión y el índice de fibrosis hepática FIB-4. Las principales necesidades no cubiertas son la disponibilidad de tratamientos eficaces y seguros y el establecimiento de unidades multidisciplinares para el manejo de los pacientes.

**Conclusiones:** Este estudio proporciona una representación de la situación actual de los pacientes diagnosticados con fibrosis avanzada asociada a NASH en España, mostrando un impacto creciente de los pacientes con progresión de la enfermedad, un buen manejo de los pacientes que se podría optimizar y la todavía existencia de importantes necesidades no cubiertas.

#### 115. GALNAC SIRNA PARA EL TRATAMIENTO DE MAFLD: UN NUEVO Y EFICAZ ENFOQUE TERAPÉUTICO

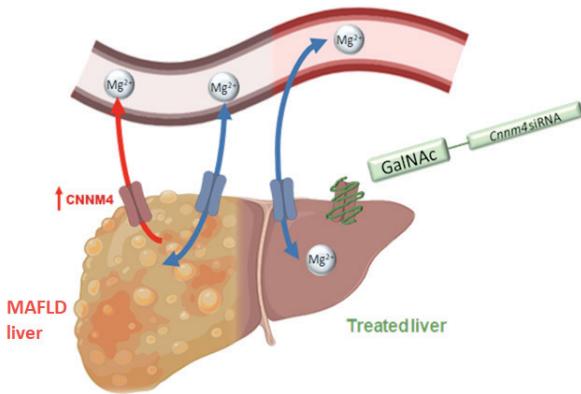
J. Simón<sup>1,2</sup>, R. Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, M. Bravo<sup>1</sup>, S. Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>1</sup>, M. Mercado-Gómez<sup>1</sup>, M.F. Fondevila<sup>3</sup>, T.C. Delgado<sup>1</sup>, L.A. Martínez-Cruz<sup>1</sup>, C. Martín<sup>7</sup>, R.R. Nogueiras<sup>4</sup>, U. Schaeper<sup>5</sup>, D. Bucella<sup>6</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Derio, España. <sup>2</sup>CIBERehd.

<sup>3</sup>Molecular Metabolism Lab, CIC bioGUNE, Derio, España.

<sup>4</sup>Molecular Metabolism Lab, CIMUS, Santiago de Compostela, España. <sup>5</sup>Silence Therapeutics. <sup>6</sup>Departamento de Química, NYU. <sup>7</sup>UPV/EHU.

Las alteraciones metabólicas tienen un papel clave en el desarrollo del hígado graso no alcohólico (NAFLD), recientemente considerado como hígado graso asociado a metabolismo (MAFLD) debido a su etiología. En un estudio recientemente publicado nuestro grupo caracterizó que el silenciamiento de la Ciclina M4 (CNNM4) promueve la acumulación de magnesio hepático y previene del desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En dicho estudio se presentó además que el tratamiento con siRNA conjugado a N-acetilgalactosamina (GalNAc-siRNA) inyectado subcutáneamente presentaba una alternativa eficaz y específica de modulación de CNNM4 hepático. Extendiendo el foco a la fisiología sistémica, comorbilidades asociadas como obesidad, resistencia a insulina y enfermedades cardiovasculares quedan todavía por caracterizar. En todas ellas se han reportado una asociación con alteraciones en la homeostasis del magnesio, donde CNNM4 y su modulación con GalNAc-siRNA podría tener un papel relevante. En el presente trabajo se han mantenido ratones DIAMOND durante 6 meses con una dieta rica en grasas y azúcares (HFS-WD), realizando un tratamiento mensual con GalNAc-siRNA a partir del 4º mes. Aunque la terapia no modula la ganancia de peso ni los patrones alimenticios de los ratones, sí que controla parcialmente la hepatomegalia inducida por



la dieta. También hay una tendencia a reducción en marcadores en suero de la enfermedad, como las transaminasas, y una reversión significativa de resistencia a insulina determinada mediante pruebas de tolerancia a insulina (ITT) y glucosa intraperitoneal (IPGTT). La caracterización histopatológica de marcadores de esteatosis, inflamación y fibrosis también muestra una reducción del desarrollo de MAFLD inducido por la HFS-WD. En resumen, la terapia con GalNAc-siRNA supone un nuevo enfoque terapéutico efectivo y específico de MAFLD y las comorbilidades asociadas, donde estudios en curso caracterizarán las comorbilidades asociadas más en profundidad.

#### 116. LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA 2 (BMP2) ES UNA NUEVA DIANA MOLECULAR RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (NAFLD) CON UN VALOR POTENCIAL COMO HERRAMIENTA DE DETECCIÓN NO INVASIVA

P. Maraño<sup>1</sup>, C.E. Fernández-García<sup>1</sup>, E. Rey<sup>1</sup>, S.C. Isaza<sup>1</sup>, R. Gallego-Durán<sup>2,3</sup>, Y. García-García<sup>1</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>2,3</sup>, J. Rodríguez de Cia<sup>1</sup>, J. Ampuero<sup>2,3</sup>, M. Romero-Gómez<sup>2,3</sup>, C. García-Monzón<sup>1,3</sup> y Á. González-Rodríguez<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de síndrome metabólico y riesgo vascular, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. <sup>2</sup>Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades hepáticas y Digestivas (CIBEREDH), Madrid, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (en inglés nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) es la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel global, siendo la esteatohepatitis no alcohólica (en inglés nonalcoholic steatohepatitis, NASH) su presentación clínica más relevante. Actualmente, la biopsia hepática es la técnica por excelencia para el diagnóstico de NASH, sin embargo, debido a los riesgos asociados a la misma, el desarrollo de métodos no invasivos para el diagnóstico de NASH es de gran importancia. Las proteínas morfogenéticas óseas (en inglés bone morphogenic proteins, BMP) son factores solubles que desempeñan diferentes funciones biológicas y en particular, BMP2 tiene un papel clave en la homeostasis del metabolismo; sin embargo, poco se sabe acerca de su implicación en el desarrollo y progresión de NAFLD. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de BMP2 en la fisiopatología de NAFLD. Para ello, se midieron los niveles hepáticos y circulantes de BMP2 en el suero y en el tejido hepático de 115 pacientes con NAFLD diagnosticado mediante biopsia y 75 sujetos con hígado histológicamente normal. Además, se evaluó la expresión y liberación de BMP2 en la línea celular de hepatocitos humanos Huh7 tratados con ácido palmítico (PA). Se observó que la

expresión de BMP2 es mayor en el hígado de los pacientes con NAFLD y, de hecho, esto se refleja en unos mayores niveles de BMP2 circulante en el suero de estos pacientes en comparación a los sujetos con hígado normal. Asimismo, se observó que la estimulación con PA incrementa la expresión y secreción de BMP2 en hepatocitos humanos. Utilizando variables clínicamente relevantes en NAFLD y los niveles de BMP2 en suero, se desarrolló un algoritmo denominado SAN (del inglés Screening Algorithm for NASH), con una AUROC de 0,886 (IC95% 0,83-0,94) para discriminar NASH: un SAN < 0,2 implica riesgo bajo y SAN ≥ 0,6 indica alto riesgo para el diagnóstico de NASH. En conclusión, este estudio es una “prueba de concepto” que describe BMP2 como una nueva diana molecular asociada a NAFLD e introduce SAN como un algoritmo simple y eficiente para detectar individuos con riesgo de padecer NASH.

#### 117. EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CON UN HIDROGEL DE COLOCACIÓN ENDOSCÓPICA REDUCE LA FIBROSIS HEPÁTICA SIN CAMBIOS EN LA ESTEATOSIS EN UN MODELO EN RATA DE ESTEATOHEPATITIS CON FIBROSIS

R. Bartolí Solé<sup>1,2</sup>, I. Iborra Chaques<sup>1,3</sup>, S. Barbosa<sup>4</sup>, M. Doladé<sup>5</sup>, M. Fortuny<sup>6</sup>, H. Masnou Ridaura<sup>1,3</sup> y R.M. Morillas Cunill<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREDH). <sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>4</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Facultad de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>5</sup>Departamento de Análisis Clínicos y Bioquímica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>6</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

**Introducción:** La microbiota intestinal (MI) ha surgido como un factor clave en el desarrollo y la progresión del hígado graso no alcohólico y aunque el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha propuesto como una estrategia terapéutica prometedora, la colonización eficaz del colon es difícil de lograr. Nuestro grupo ha desarrollado un hidrogel de colocación endoscópica (covergel) capaz de liberar sustancias, que usado como vehículo podría mejorar el TMF.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue evaluar el papel de la MI en los mecanismos que conducen a la esteatosis y la fibrosis y comparar la eficacia de covergel para administrar el TMF con una sola colonoscopia frente al método estándar, en un modelo de esteatohepatitis con fibrosis en rata (EHGNA).

**Métodos:** 24 ratas recibieron dieta rica en grasa/colesterol/fructosa durante todo el estudio (15 semanas) y tetracloruro de carbono intraperitoneal durante 12 semanas (ratas EHGNA). 6 ratas recibieron pienso estándar (ratas control). En la semana 12 se recogieron heces para: 1) evaluar perfil filogenético de la microbiota y 2) obtener y criopreservar “heces EHGNA” y “heces sanas” para TMF. En la semana 13, las ratas EHGNA se sometieron a TMF por colonoscopia única aleatorizadas en 3 grupos. Grupo 1: 0,5 mL de heces sanas en 3,5 mL de solución salina (HS-estándar-TMF); grupo 2: 0,5 mL de heces sanas en 3,5 mL covergel (HS-covergel-TMF); grupo 3: 0,5 mL de heces EHGNA en 3,5 mL covergel (EHGNA-covergel-TMF). A la semana 15 se evaluó el grado de fibrosis (tricrómico de Mason) y esteatosis (oil red) en hígado y se cuantificaron parámetros bioquímicos plasmáticos.

**Resultados:** En comparación con los controles, las ratas EHGNA no aumentaron significativamente de peso. Se observó aumento en la ratio hígado/peso corporal en los grupos EHGNA-covergel-TMF y HS-estándar-TMF pero no en HS-covergel-TMF. Los niveles de albúmina, bilirrubina, glucosa, colesterol y triglicéridos no se alteraron en ningún grupo. ALT y fosfatasa alcalina se elevaron significativa-

mente, mientras que colesterol LDL y HDL se redujo significativamente en EHGNA-covergel-TMF. No se observaron diferencias en la fosfatasa alcalina y colesterol LDL entre el grupo HS-covergel-TMF y control. El TMF estándar no fue eficaz para revertir la fibrosis hepática, aunque se observó una mejoría no significativa (grupo 1 vs. grupo 3;  $p = 0,084$ ). Por el contrario, HS-covergel-TMF redujo la fibrosis (grupo 2 vs. grupo 3;  $p = 0,001$ ). Además, HS-covergel-TMF mostró una mejora significativa en la fibrosis en comparación con HS-estándar-TMF ( $p = 0,034$ ). TMF no tuvo un efecto significativo sobre la esteatosis.

**Conclusiones:** El TMF con covergel reduce significativamente la relación hígado/peso, normaliza fosfatasa alcalina y colesterol LDL y reduce significativamente la fibrosis sin cambios en la esteatosis. El uso de covergel sería una ventaja, ya que el tiempo de residencia prolongada del hidrogel adherido a la mucosa facilitaría la colonización de microorganismos con una sola colonoscopia.

#### 118. PLASTICITY OF SPLICING MACHINERY IS INDUCED BY CYCLES OF LIMITED FOOD INTAKE AND IS Deregulated IN MICE WITH FATTY LIVER AND OBESITY

J.L. López-Canovas<sup>1</sup>, T. Rhinesmith<sup>b2</sup>, L.C.D. Pomatto<sup>2</sup>, N.L. Price<sup>2</sup>, F. Eshaghib<sup>2</sup>, M.R. Ehrlich<sup>2</sup>, J.M. Moats<sup>2</sup>, M. Carpenter<sup>2</sup>, A. Rudderow<sup>2</sup>, S. Brandhorst<sup>3</sup>, J.A. Mattison<sup>4</sup>, M.A. Aon<sup>2,5</sup>, M. Bernier<sup>2</sup>, M.D. Gahete-Ortiz<sup>6,7,8,9</sup>, R. de Cabo<sup>1,2</sup> and A. Diaz-Ruiz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nutritional Interventions Group, Precision Nutrition and Aging, Institute IMDEA Food, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Experimental Gerontology Section, Translational Gerontology Branch, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, USA.

<sup>3</sup>Longevity Institute, School of Gerontology, and Department of Biological Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA. <sup>4</sup>Nonhuman Primate Core, Translational Gerontology Branch, National Institutes of Health, National Institute on Aging, Dickerson, MD, USA. <sup>5</sup>Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, USA. <sup>6</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, Spain. <sup>7</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Spain. <sup>8</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain. <sup>9</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Córdoba, Spain.

Caloric restriction and other forms of fasting, such as cycles of limited food intake, have emerged as sustainable strategies for the prevention and treatment of several metabolic diseases, including non-alcoholic fatty liver disease. However, the influence of calories and diet composition for the maintenance of hepatic and organismal health is not fully understood. Herein, middle-age mice were subjected for 5 months to 4:10 feeding cycles, consisting of 4 days of very low-calorie intake (VLCI) followed by 10 days of ad libitum regime. The impact of 4:10 cycles with either standard laboratory chow (SD) or high-fat diet (HFD) was determined with respect to whole-body physiology, metabolic and bioenergetic status, as well as the dynamic response to stimuli by metabolite profiling. We further characterized the plasticity of the hepatic spliceosome in response to fasting/refeeding paradigms. We found that four days of VLCI offers short-term metabolic benefits regardless of diet, which includes body weight loss, reduction of fat and lean mass, augmentation of liver beta-hydroxybutyrate and up-modulation of four hepatic pathways - purines, lipids/ketone bodies, ascorbate, and redox. Interestingly, repeated cycles of VLCI elicited a long-lasting metabolic memory of fasting that was present in standard diet-fed mice but not when mice were challenged with an obesogenic diet. Further analysis of 316 liver components of the splicing machinery identified 7 independent clusters of expression mediated by fasting/refeeding protocols in SD-fed mice, whose regulation was compromised in mice fed to obesogenic diet. Volcano-

plot analysis identified a molecular signature of 46 spliceosomal genes induced by VLCI when compared to SD control mice. Among them, the vast majority [39, (85%)] were downregulated. A strong correlation between spliceosomal genes and relevant metabolic serum biomarkers (i.e. glucose and/or insulin) were also observed. In HFD-fed mice, a smaller set of 22 differentially expressed genes were found, with only 8 (36%) being downmodulated. All together these analyses reinforce the concept that the metabolic adaptation of the splicing machinery induced by VLCI is shortened when mice are already fed to an obesogenic diet. In sum, this study unveils global and hepatic dietary-dependent and independent adaptations that are of relevance for the optimization of the use of cycles of limited food intake to promote liver health.

**Funding:** Comunidad de Madrid - Talento Grant 2018-T1/BMD-11966 | Ministerio de Ciencia e Innovación - PID2019-106893RA-I00 | Intramural Research Program of the National Institutes of Health/NIA.

#### 119. CARACTERIZACIÓN Y POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS SISTEMAS SOMATOSTATINA Y GHRELINA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

N. Hermán-Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, A. García-Estrada<sup>1,2,3,4</sup>, M. del Río-Moreno<sup>1,2,3,4</sup>, P. Sáez-Martínez<sup>1,2,3,4</sup>, M.E. Sánchez-Friás<sup>1,3</sup>, V. Amado<sup>1,5,6</sup>, M. de la Mata<sup>1,5,6</sup>, J. Córdoba-Chacón<sup>7</sup>, A. Sarmento-Cabral<sup>1,2,3,4</sup>, M. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</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, España. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>4</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Córdoba, España. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España. <sup>7</sup>Departamento de Medicina, División de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Universidad de Illinois Chicago, Illinois, EE.UU.

Los sistemas hormonales podrían relacionar la enfermedad hepática metabólica (EHmet) con el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, el papel de los sistemas hormonales de somatostatina (SST), cortistatina (CORT), neuronostatina (NST) y de ghrelina en EHmet y CHC se desconoce. Aquí se planteó la caracterización y evaluación del potencial clínico de estos sistemas en la enfermedad hepática crónica. La expresión de los componentes de los sistemas SST/CORT/NST/ghrelina (receptores, ligandos y proteínas accesorias) se analizó en: 1) cohortes humanas propias (R1: n = 93, CHC vs. adyacente; R2: n = 58, CHC vs. adyacente; n = 39, cirrosis; y n = 5 tejidos sanos); 2) en líneas celulares de cáncer de hígado (HepG2, Hep3B y SNU-387); 3) en modelos de ratón de EHmet inducidos por dieta (dieta alta en grasa, dieta deficiente en metionina/colina, y dieta alta en grasa, colesterol y fructosa); y 4) en cohortes humanas *in silico* de EHmet y CHC. La proliferación en respuesta a ligandos naturales (SST, CORT, NST) y sintéticos (lanréótido, octreótido y pasireótido) se evaluó en líneas celulares tumorales y cultivos primarios de hepatocitos sanos. Los modelos animales de EHmet mostraron un patrón de expresión diferencial de los componentes del sistema SST/CORT/NST/ghrelina en función del nivel de daño hepático inducido. Así, estudios tempranos de EHmet se caracterizaron por la disminución de la expresión de Cort, de receptores Sstr1, Sstr2, Sstr3 y del receptor truncado Sstr5tmd3 mientras que Sstr3, Sstr4, Sstr5 y Sstr5tmd3 aumentaron en estudios avanzados. En humanos, la sobreexpresión de SSTR5 y la disminución de CORT se validaron en una cohorte *in silico* de EHmet, confirmando la desregulación de CORT como un evento temprano en la EHmet. En estudios tumorales, los análisis de expresión en cohortes propias revelaron una disminución en tejido

tumoral de CORT, SSTR1, SSTR2, y del receptor de ghrelina (GHRL) y una sobreexpresión del SSTR5 y del receptor de NST (GPR107). Estas alteraciones se validaron en cohortes *in silico* de CHC. Además, la disminución de la expresión de CORT se correlacionó con una menor diferenciación del tejido mientras que la sobreexpresión de GPR107 se relacionó con parámetros de agresividad (superficie, recurrencia, diámetro tumoral, etc.) en las cohortes propias y en cohortes *in silico*. Los ensayos *in vitro* indicaron una disminución de la proliferación en respuesta a SST, CORT, NST y/o sus análogos dependiente del patrón de expresión de los receptores. Este estudio supone la primera caracterización de los sistemas SST/CORT/NST y ghrelina en modelos celulares, animales y muestras humanas de enfermedad hepática crónica, y demuestra el potencial pronóstico y terapéutico de los análogos de SST/CORT/NST y GPR107 en estas patologías.

Financiación: ISCIII (PI20/01301), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN y CIBERobn.

## 120. INTERLEUQUINA 32, UN POTENCIAL BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN Y EL SEGUIMIENTO DE LA ESTEATOHEPATITIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

D. Maya Miles<sup>1,2,3</sup>, J.A. Cordero Varela<sup>4</sup>, M. Peña Chilet<sup>5,6</sup>, R. Gallego-Durán<sup>1,2,3</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1,2,3</sup>, S. Gato-Zambrano<sup>1,2,3</sup>, M. García-Lozano<sup>1,2</sup>, Á. Rojas Álvarez-Ossorio<sup>1,2,3</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2,3</sup>, A. Gil Gómez<sup>1,3</sup>, J. Dopazo<sup>5,6</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, Universidad de Sevilla, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

<sup>3</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Unidad de Bioinformática y Biología Computacional, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, España. <sup>5</sup>Área de Bioinformática, Fundación progreso y Salud, Junta de Andalucía. <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Raras (CIBERER).

**Objetivos:** Búsqueda de candidatos que permitan detectar y monitorizar la esteatohepatitis en pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHM) mediante una aproximación transcriptómica.

**Métodos:** La selección inicial de candidatos se realizó comparando la expresión génica de biopsias pareadas procedentes de pacientes con esteatohepatitis ( $N = 37$ ) que se sometieron a una intervención dietética o quirúrgica (cirugía bariátrica) de 1 año y que resolvieron ( $n = 20$ ) o no ( $n = 17$ ) la esteatohepatitis tras esta intervención. La validación de la asociación específica a esteatohepatitis de los candidatos identificados se validó de forma secuencial en: 1) Una cohorte de estimación que integra datos de expresión génica obtenidos mediante microarray de tejido hepático procedentes de las bases de datos GEO y EBI de 5 cohortes ( $n = 347$ ), en las que se comparó los niveles de expresión de individuos "sanos" (control  $n = 92$ ) o con esteatosis simple (SS  $n = 106$ ) contra individuos con esteatohepatitis (NASH  $n = 149$ ); 2) Tres cohortes de validación formadas por datos de expresión génica obtenidos mediante RNA-seq, en la que se compararon pacientes con esteatosis y pacientes con NASH introduciendo el sexo y la edad como co-variables ( $N = 31$ , 15 SS y 16 NASH) ( $N = 67$ , 23 SS y 44 NASH) ( $N = 98$  51 SS y 47 NASH) y; 3) Dados de expresión procedentes de una cohorte adicional de pacientes publicada recientemente ( $N = 205$ ), en la que el análisis SS vs. NASH se realizó estratificando a los pacientes con esteatohepatitis en función del grado de fibrosis en 4 grupos diferentes (F0-F1, F2, F3 y F4) (cohorte de replicación).

**Resultados:** El análisis de la cohorte de intervención identificó 1363 genes que presentaban un cambio específico en pacientes que resolvieron su esteatohepatitis tras la intervención. 22 de estos candidatos mostraron una asociación inversa y específica a la es-

teatohepatitis en el análisis integrativo, y pueden ser detectados en suero y activamente secretados por alguno de los tipos celulares que forman el hígado. Uno de estos candidatos, la interleuquina 32 (IL-32), replicó este comportamiento en las tres cohortes de validación (cohorte 1: FC 1,59/p: 8,0<sup>5</sup>; cohorte 2: FC 2,47/p: 8,0<sup>4</sup>; cohorte 3: FC: 2,11/p: 1,2<sup>7</sup>). El análisis en la cohorte de replicación confirmó un aumento de IL-32 hepática en esteatohepatitis en todas las comparaciones realizadas, siendo la diferencia de expresión ligeramente mayor en pacientes con fibrosis avanzada ( $\log_2$  FC 1,64/1,69/2,03/2,16; p: 3,78<sup>6</sup>/5,62<sup>5</sup>/4,81<sup>8</sup>/4,80<sup>5</sup>).

**Conclusiones:** Nuestro análisis confirma una asociación robusta y directa entre los niveles de expresión de la interleuquina 32 y la presencia de esteatohepatitis. Esta cualidad, sumada al hecho de que esta proteína es detectable en suero y puede ser secretada al espacio extracelular por varios tipos celulares hepáticos, la convierten en un interesante potencial biomarcador para la detección y el seguimiento no invasivo de la esteatohepatitis.

## 121. DÉFICIT DEL SISTEMA OXPHOS MITOCONDRIAL EN UN MODELO HUMANO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA (EHMET)

A. García Picazo<sup>1</sup>, P. del Hoyo Gordillo<sup>2</sup>, C. Ibarrola de Andrés, P. Gómez Rodríguez<sup>1</sup>, F.J. Salamanca Santamaría<sup>3</sup>, E. Rodríguez Cuellar<sup>1</sup>, C. Martín-Arriscado<sup>4</sup>, J. Villa García<sup>5</sup>, A. Martín Algibe<sup>6</sup>, I. Fernández Vázquez<sup>6</sup>, M.Á. Martín Casanueva<sup>2</sup> y M. Pérez- Carreras<sup>6</sup>

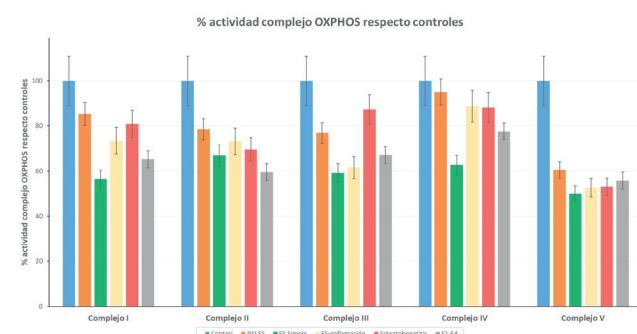
<sup>1</sup>Departamento de Cirugía General del Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>2</sup>Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación imas 12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>4</sup>Unidad de Investigación y Soporte Científico, Instituto de Investigación imas 12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción:** Los pacientes con obesidad mórbida (OM) presentan el espectro evolutivo histológico de EHmet, constituyendo un buen modelo para estudiar su relación con la disfunción mitocondrial (DFM).

**Objetivos:** Determinar si existe DFM en pacientes con OM y EHmet.

**Métodos:** Estudio prospectivo de casos (pacientes OM y cirugía bariátrica) y controles (sujetos sin hepatopatía y laparotomía) con biopsia hepática intraoperatoria. Periodo: 2019-21. Variables: demográficas, antropométricas, metabólicas, analíticas e histológicas (clasificación SAF). Actividad enzimática hepática de los complejos (CI-CV) del sistema OXPHOS mitocondrial por espectrofotometría. Se clasificaron los casos según la lesión histológica hepática para establecer su relación con la DFM. Software Stata v16 ( $\alpha = 5\%$ ).



**Resultados:** Grupo casos (n = 53): 66% mujeres, 48 ± 11 años, IMC 45 ± 6; Grupo controles (n = 10): 50% mujeres, 54 ± 13 años, IMC 24 ± 2. Obtenemos diferencias significativas en pacientes vs. controles en todos los complejos OXPHOS: CI- 39,8 vs. 53,9 (p < 0,01); CII- 190,3 vs. 275,2 (p < 0,001); CIII- 87,6 vs. 119 (p 0,04); CIV- 92,6 vs. 115 (p 0,02); CV- 82,8 vs. 155,8 (p < 0,001). En la Figura 1 se muestra el% de disminución de la actividad enzimática según la gravedad de la lesión histológica: no esteatosis-ES (10/53), ES simple (7/53), ES+ inflamación (7/53), esteatohepatitis (17/53), fibrosis (12/53). Correlación HOMA e insulinenia con actividad CI y CII (p < 0,05).

**Conclusiones:** 1. Existe un déficit global de los complejos OXPHOS en el hígado de pacientes con OM y EHmet, siendo el CV el más afectado; 2. La resistencia a la insulina e insulinenia se asocian a defectos en CI y CII; 3. La DFM aparece ya en sujetos con OM sin lesión hepática y es diferente según la gravedad histológica: la actividad OXPHOS se encuentra más disminuida en las fases histológicas iniciales y avanzadas, y menos en las fases inflamatorias. Estos cambios enzimáticos podrían deberse a trastornos adaptativos de la mitocondria en EHmet.

## 122. RILPIVIRINE DOWNREGULATES P38 AND JNK SIGNALING: A PART OF ITS HEPATOPROTECTIVE MOLECULAR MECHANISMS

A. Gruevska<sup>1,2</sup>, Á.B. Moragrega<sup>1,2</sup>, I. Fuster-Martínez<sup>1,2</sup>, A.M. Benedicto<sup>1,2</sup>, Á. Álvarez<sup>1,2,3</sup>, J.V. Esplugues<sup>1,2,3</sup>, A. Blas-García<sup>2,3,4</sup> and N. Apostolova<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, Spain. <sup>2</sup>FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, Spain. <sup>3</sup>CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain.

<sup>4</sup>Departamento de Fisiología, Universitat de València, Spain.

**Introduction:** JNK and p38 kinases are activated by stress and classified together as stress-activated protein kinases (SAPK). They transduce various extracellular signals that regulate cell proliferation, differentiation, apoptosis and metabolism. Activated SAPKs are detected in the livers of patients with obesity and/or NAFLD and their activation in hepatocytes plays a pivotal role in the pathogenesis of NAFLD. In hepatic stellate cells (HSCs), JNK is involved in inflammation and fibrogenesis. Our group has already described a hepatoprotective and anti-fibrotic effect of rilpivirine (RPV), an antiretroviral drug currently employed in anti-HIV treatment, both *in vitro* and *in vivo*.

**Objectives:** The aim of this study is to analyze the capacity of RPV to modify hepatic p38 and JNK1/2 phosphorylated levels.

**Methods:** A nutritional model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in C57BL/6 mice was used in which RPV was administered daily for 12 weeks at doses equivalent to those employed in the clinic. The *in vitro* approach included human hepatoma cells (Hep3B) and LX-2 cells as HSCs model. Hep3B were challenged for 24h with IFNy, followed by a treatment with clinically relevant concentrations of RPV (2 and 4 µM) for additional 24h. LX-2 cells were co-treated for 48h with TGFβ and RPV (1, 4 and 8 µM). The molecular routes related to SAPK were studied using transcriptomic analysis for the *in vivo* model and western blot analysis was used for both *in vivo* and *in vitro* models.

**Results:** Transcriptomic analysis of whole liver samples from NAFLD mice model showed that RPV down-regulated biological processes associated with p38 and JNK cascades in comparison to Vehicle+HFD (High fat diet) group. In addition, these findings were confirmed using western blot analysis of the same model and demonstrated that p38 and JNK1/2 phosphorylation were increased in the Vehicle + HFD group and RPV diminished their expression. RPV's treatment of both non-stimulated and stimulated Hep3B cells led

to a reduction in both p38 and JNK phosphorylation. In LX-2 cells, TGFβ significantly enhanced phosphorylated JNK protein level and RPV led to concentration-dependent decrease in its expression. Phosphorylated p38 expression was not increased with TGFβ stimulation, however, RPV significantly decreased its activation under basal conditions.

**Conclusions:** Clinically relevant concentrations of the antiretroviral drug RPV diminish p38 and JNK activation, an effect observed both *in vivo* and *in vitro*. This action may be of relevance for the understanding of the molecular mechanisms of hepatoprotection exerted by RPV.

## 123. EVIDENCE OF THE POTENTIAL RILPIVIRINE-INDUCED REGENERATIVE ROLE IN A MURINE MODEL OF CCL4-INDUCED LIVER INJURY

A.M. Benedicto Elena<sup>1,2</sup>, A. Martí Rodrigo<sup>1</sup>, A. Gruevska<sup>1,2</sup>, I. Fuster Martínez<sup>1,2</sup>, Á.B. Moragrega<sup>1,2</sup>, M. Diago<sup>3</sup>, J.V. Esplugues Mota<sup>1,2,4</sup>, A. Blas García<sup>2,4,5</sup> and N. Apostolova<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Valencia, Spain. <sup>2</sup>FISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Spain. <sup>4</sup>CIBERehd, Spain. <sup>5</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Spain.

**Introduction and objectives:** Liver fibrosis, a hallmark of the majority of chronic liver diseases, is considered one of the major health problems worldwide due to its increasing prevalence and the lack of effective treatments. The liver is the only solid organ capable of using its regenerative mechanisms to recover its normal function after damage. We have described that the antiretroviral drug Rilpivirine (RPV) exerts hepatoprotective (anti-inflammatory and antifibrotic) action in various mouse models of liver injury but its potential influence on hepatic regeneration is unknown.

**Methods:** The liver damage model consisted of treatment with the hepatotoxic compound CCl4 intraperitoneally (0.5 mg/Kg) in alternate days 4 weeks. RPV was administered daily orally at clinical equivalent doses. Mice (female, C57BL/6J) were divided in: Veh, Veh+CCl4 and RPV+CCl4. Gene expression of specific markers of cell proliferation, immature and differentiated hepatocytes was assessed in whole liver samples (RT-qPCR), and protein expression of markers of liver regeneration by Western Blot. In addition, proliferation of different cell populations was evaluated (Ki67 immunohistochemistry). Histological determinations were performed to study STAT1 and STAT3 in mouse liver samples.

**Results:** CCl4 significantly induced apoptosis of hepatocytes and proliferation of non-parenchymal cells while RPV reversed this and enhanced the number of Ki67-positive hepatocytes. RPV induced apoptosis of non-parenchymal cells while simultaneously diminishing the number of dying hepatocytes. Also, STAT3 increased nuclear signal was mainly detected in hepatocytes, related to a proliferative capacity that disappeared when CCl4 injury was present and normalized with RPV. STAT1 was mainly detected in non-parenchymal cells in healthy mice suggestive of an inactivated status. Upon liver injury, this staining disappeared, demonstrating that all those cells were proliferating. RPV partially rescued STAT1 expression in non-parenchymal cells, which could point to hepatic stellate cells inactivation. CCl4 damage showed not changes in the expression of genes considered as hepatic progenitor markers (SOX9, CK19, CDK4 or EpCAM) compared to control, but RPV induced a mild increase. mRNA levels of general markers of cell proliferation (c-myc, cyclinD1) and hepatic immature cells (Afp) were up-regulated with CCl4 compared to control and RPV exerted a moderate up-regulation compared to vehicle. Cyclind1 protein expression was up-regulated with RPV compared to vehicle and control. The expression of genes associated with differentiated hepatocytes

(Alb, Ttr, Cyp1a1, Cyp3a11) were slightly up-regulated with CCl4 and RPV exerted an up-regulation compared to vehicle. This tendency was also observed in albumin protein expression.

**Conclusions:** RPV may play a regenerative role in CCl4-induced liver damage in mice. This action may be of great relevance to study and develop novel and selective treatments of liver fibrosis.

## 124. COVID-19 EN ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA: REPROGRAMACIÓN METABÓLICA Y NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO

M. Mercado-Gómez<sup>1</sup>, E. Prieto-Fernández<sup>2</sup>, N. Goikoetxea- Usandizaga<sup>1</sup>, L. Vila-Vecilla<sup>2</sup>, M. Azkargorta<sup>3,4</sup>, L. Egia-Mendikute<sup>2</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>1</sup>, R. Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, M. Bravo<sup>1</sup>, P.D. Petrov<sup>4,5</sup>, Á. Eguileor Giné<sup>1</sup>, S. Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, S. Young Lee<sup>2</sup>, C. Gil- Pitarch<sup>1</sup>, I. González-Recio<sup>1</sup>, J. Simón<sup>1,4</sup>, L.A. Martínez-Cruz<sup>1</sup>, J. Ereño-Orbea<sup>6,7</sup>, T. Cardoso Delgado<sup>1</sup>, F. Elortza<sup>3,4</sup>, J. Jiménez- Barbero<sup>6,7</sup>, R. Jover<sup>4,5,8</sup>, R. Nogueiras<sup>9</sup>, V. Prevot<sup>10</sup>, A. Palazón<sup>2,7</sup> y M.L Martínez-Chantar<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>2</sup>Cancer Immunology and Immunotherapy Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>3</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), ProteoRedISCIII, Derio, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>5</sup>Experimental Hepatology Unit, IIS Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>6</sup>Chemical Glycobiology Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao; Department of Organix Chemistry II, University of the Basque Country, UPV/EHU, Leioa, España. <sup>7</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España. <sup>8</sup>Biochemistry and Molecular Biology Department, University of Valencia, España. <sup>9</sup>Department of Physiology; Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS); University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria; CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn); Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, España. <sup>10</sup>Université de Lille, Inserm, CHU Lille, Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain Lab, UMR-S1172 INSERM, DISTALZ, EGID, Lille, Francia.

El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio severo (SARS-CoV-2) es el agente responsable de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en Marzo de 2020. SARS-CoV-2 causa un daño multiorgánico incluyendo disfunción hepática, observada en más del 50% de los pacientes con COVID-19. Además, individuos con disfunción metabólica como obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 presentan mayor riesgo de complicaciones por el COVID-19. Anteriormente nuestro grupo ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TM-PRSS2), puntos de entrada esenciales para el SARS-CoV-2 a la célula, se expresan más en pacientes obesos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), una condición caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado en un ambiente necro-inflamatorio. Diversos ensayos han mostrado como, debido a la necesidad de replicación viral y la activación del sistema inmune innato, las células presentan un metabolismo energético alterado tras la infección por el SARS-CoV-2. En nuestro estudio demostramos que hepatocitos primarios humanos de donantes sanos y hepatocitos derivados de un ratón humanizado ACE2 (K18-hACE2) son susceptibles de ser infectados con partículas virales que expresan la extensión completa de la proteína spike presente en SARS-CoV-2. A su vez, la infección promueve una reprogramación metabólica a nivel mitocondrial. Ex-

perimentos de fluxómica en hepatocitos humanizados hACE2 empleando <sup>13</sup>C6-glucosa identifican un aumento de los procesos glicolíticos y del metabolismo de la glutamina tras la infección con el pseudovirus de SARS-CoV-2. En este mismo contexto, la infección con las partículas virales de spike en hepatocitos hACE2 muestra la alteración de las cascadas pro-inflamatorias, de infección viral y de procesos mitocondriales como la translación mitocondrial o la desregulación del metabolismo del hierro tras el análisis por espectrometría de masas (LC-MS/MS). En el contexto de EHNA, hepatocitos humanos y murinos hACE2 en condiciones esteatogénicas presentan altos niveles de ACE2, mimetizando los estudios clínicos en pacientes con EHNA realizados por nuestro grupo. Este aumento de ACE2 aumenta la vulnerabilidad de los mismos a la infección por el pseudovirus de SARS-CoV-2. Finalmente, nuestros resultados muestran como la metformina, un fármaco usado para tratar la hiperglucemia en pacientes con EHNA, previene la infección en hepatocitos esteáticos, acompañado con una reducción de la expresión ACE2. En resumen, los hepatocitos bajo condiciones de EHNA son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 produciéndose en estos una reprogramación metabólica. La metformina se posiciona como una posible estrategia terapéutica para prevenir la infección y la disfunción hepática en pacientes COVID-19 con EHNA.

## 125. EL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE RILPIVIRINA EN MACRÓFAGOS INVOLUCRA LA REGULACIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN JAK/STAT

A.B. Moragrega<sup>1,2</sup>, A. Gruevska<sup>1,2</sup>, F. Lucantonio<sup>1,2</sup>, I. Fuster-Martínez<sup>1,2</sup>, A.M. Benedicto<sup>1,2</sup>, J. Tosca<sup>3</sup>, C. Montón<sup>3</sup>, J.V. Esplugues<sup>1,2,4</sup>, N. Apostolova<sup>1,2,4</sup> y A. Blas-García<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Universitat de València, España.

<sup>2</sup>FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, España.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>4</sup>CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), España.

<sup>5</sup>Departamento de Fisiología, Universitat de València, España.

**Introducción:** Los macrófagos son células clave para el desarrollo, progresión y regresión de la fibrosis e inflamación hepáticas ya que presentan gran plasticidad para adaptar su fenotipo a las señales del microambiente. La señalización mediante JAK/STAT ejerce un papel esencial en dicha polarización. La activación de STAT3 y STAT6 promueve la polarización macrofágica a un fenotipo antiinflamatorio, mientras que la activación de STAT1 ejerce un papel proinflamatorio. Rilpivirina (RPV) es un fármaco empleado en la terapia anti-VIH, generalmente considerado seguro a nivel hepático. Nuestro grupo ha descrito previamente que el tratamiento con RPV induce un efecto hepatoprotector en modelos murinos de enfermedad hepática crónica de distinta etiología.

**Objetivos:** Determinar el efecto de RPV sobre la señalización de JAK/STAT en macrófagos y su polarización.

**Métodos:** *In vivo*, se analizaron los efectos de RPV en un modelo de fibrosis inducida por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>, 4 semanas). *In vitro*, se emplearon macrófagos derivados de monocitos (MDMs) obtenidos de células mononucleares de sangre periférica aisladas de donantes humanos sanos. Los MDMs fueron tratados con concentraciones clínicamente relevantes de RPV (1-8 µM) durante 48h y en algunos casos pretratados con LPS 2 ng/mL durante 1h. Se realizaron ensayos de qRT-PCR, Western Blot (WB), citometría de flujo e inmunocitoquímica.

**Resultados:** RPV aumentó la expresión génica de Stat6 y de sus dianas Pparg y Arg1 en tejido hepático de ratón CCl<sub>4</sub>, así como en MDMs humanos. Además, se observó una correlación positiva entre los niveles de expresión de Stat6 y cada uno de sus genes diana en ambos modelos. La activación de STAT6 en MDMs por RPV se comprobó al observar una mayor traslocación nuclear por immunocito-

química, mientras que este fármaco inhibió la fosforilación de STAT1 y no produjo ningún cambio en la de STAT3. Cuando las células fueron activadas con el estímulo proinflamatorio LPS, RPV redujo la expresión génica de marcadores inflamatorios (IL1B, IL6, CCL2, CXCL8 y NRP1) e incrementó la población de macrófagos antiinflamatorios CD206+.

**Conclusiones:** La acción de RPV sobre el equilibrio STAT6/STAT1 en macrófagos regula su polarización hacia un fenotipo antiinflamatorio. Estos efectos podrían resultar de interés en el desarrollo de tratamientos efectivos y selectivos para enfermedades hepáticas crónicas, actuando sobre la población macrofágica.

## 126. DETECCIÓN DE ESTEATOHEPATITIS MEDIANTE UNA NUEVA HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE ANÁLISIS DE RESONANCIA MAGNÉTICA (DEMILI 3,0)

I. Fernández Lizarranzu<sup>1,2</sup>, E. Gómez González<sup>2</sup>, L. Jiaxu<sup>11</sup>, S. Gato Zambrano<sup>1</sup>, R. Montero Vallejo<sup>1</sup>, F.J. Muñoz González<sup>2</sup>, D. Requena Lancharro<sup>2</sup>, M.Á. Martín Prats<sup>3</sup>, E. Claudio Fernández, J.C. Díaz Martín<sup>4</sup>, G. Melero<sup>4</sup>, J. Castell Monsalve<sup>4</sup> y M. Romero Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>Grupo de Física Interdisciplinar, Escuela Técnica Superior de Ingeniería Universidad de Sevilla, España. <sup>3</sup>Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad de Sevilla, España. <sup>4</sup>UGC Diagnóstico por la imagen, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar el potencial de una nueva herramienta mediante el procesado óptico de imágenes de resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de la esteatohepatitis.

**Métodos:** Se ha analizado una cohorte de pacientes compuesta por un total de 64 casos (50% hombres), con una media de edad de  $58 \pm 12$  años. De ellos, el 57,8% presentaban esteatohepatitis diagnosticada mediante biopsia hepática percutánea. En cada caso se ha realizado y analizado un estudio de RM hepática en un escáner Philips de 3,0 T, mediante tres protocolos: T2W-TSE-BH, STIR- RT, mDixon-W-dyn-BH. De cada protocolo RM se seleccionaron 6 cortes y en cada uno, se seleccionó un conjunto de 5-45 (media 20) muestras cuadradas (celdas), cuyo tamaño se corresponde con el volumen aproximado de una biopsia. Las celdas fueron escogidas con parénquima hepático en su interior, sin incluir vasos ni paredes. Para cada celda se han calculado 84 parámetros (estimadores) que cuantifican sus propiedades. Se ha realizado un análisis de componentes principales (Principal Component Analysis, PCA), con 10 componentes reteniendo el 90% de la variabilidad de las muestras, y se ha realizado una regresión logística para estudiar la relación del conjunto de los valores medios de los estimadores en los cortes de cada protocolo con la patología de cada caso. Los resultados se

analizan mediante las correspondientes matrices de clasificación y curvas ROC, calculándose el área bajo las mismas (AUROC).

**Resultados:** Mediante el análisis PCA de los estudios RM se ha obtenido una AUROC = 0,8133, tal como muestra la figura, para la combinación de los tres protocolos de imagen.

**Conclusiones:** La implementación de esta nueva aproximación ha generado una nueva herramienta (DeMILI 3,0) con una seguridad diagnóstica óptima para esteatohepatitis en pacientes con esteatosis hepática metabólica. Futuros estudios de validación en una cohorte externa y multicéntrica permitirán definir su potencial uso clínico.

## 127. POTENCIAL USO DIAGNÓSTICO DEL miR-423-5P EN EHMET

R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, R. Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, L. López-Bermudo<sup>3</sup>, J. Ampuero<sup>1,2</sup>, S. Gato<sup>1,2</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, A. Gil-Gómez<sup>1,2</sup>, Á. Rojas<sup>1,2</sup>, D. Maya<sup>1,2</sup>, B. Escudero<sup>3</sup>, A. Cardenas- García<sup>3</sup>, A. Santos<sup>4</sup>, C. Rodrigues<sup>4</sup>, F. Martín Bermudo<sup>3</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

<sup>2</sup>UGC de Enfermedades Digestivas & CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>3</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla, España. <sup>4</sup>Cellular Function and Therapeutic Targeting Group, Research Institute for Medicines (iMed.ULisboa), Lisboa, Portugal.

**Introducción:** La expresión del miR-423-5p en un modelo animal HFD varía con el daño hepático.

**Objetivos:** Explorar el potencial uso diagnóstico del miR-423-5p como biomarcador no invasivo en un modelo murino de EHmet basado en dieta deficiente en colina y rica en grasa (CDA-HFD).

**Métodos:** Se realizó el aislamiento del miR-423-5p en hígado de ratones C57BL/6J sometidos durante 16 semanas a dos tipos de dietas: dieta control (DC) ( $n = 19$ ) y dieta rica en grasa, deficiente en colina y suplementada con 0,1% de metionina (CDA-HFD,  $n = 25$ ). Dentro de estos grupos contamos con un brazo del estudio donde los animales han sido tratados con sondas antisentido basadas en morfolinos contra un miRNA de interés relacionado con EHmet estudiado anteriormente en nuestro laboratorio (miRNA-X-3p). Por otro lado, se añadió un brazo control, donde el modelo animal fue tratado con un morfolino diferente para evaluar la especificidad del tratamiento (anti-miR-X-5p). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante SPSS v24, y para las gráficas empleamos Prism 6.0.

**Resultados:** Tras el sacrificio, se observó en el grupo control una disminución del miR-423-5p en el grupo de inyección con nuestro morfolino de interés, miRNA-X-3p, siendo estadísticamente significativo con respecto a los otros grupos (fold change  $0,310 \pm 0,210$ ;

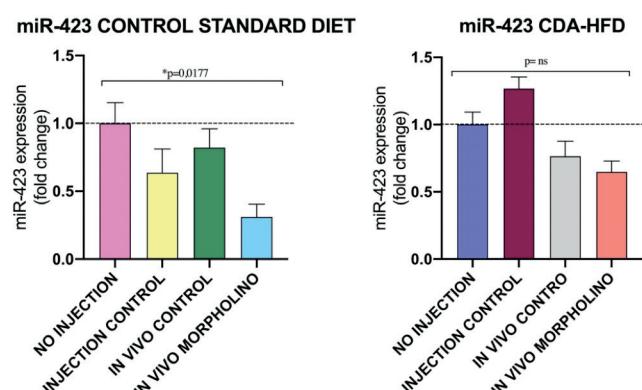
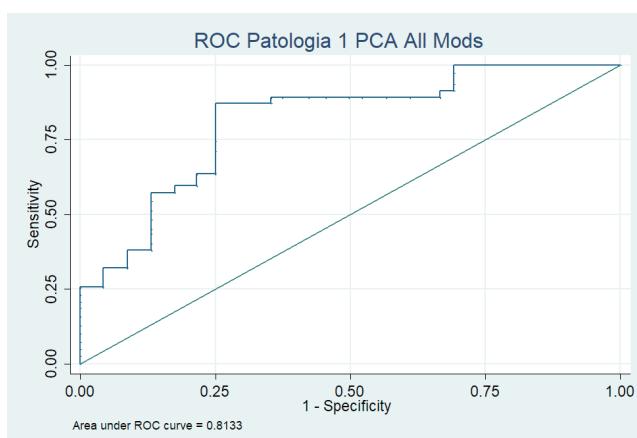


Figura 1. Fold change del miRNA-423-5p hepático en el modelo animal.

$p = 0,0177$ ). En el grupo CDA-HFD, también observamos una disminución de este miRNA en el grupo de los antiMiR-X-3p, frente a los otros grupos de interés (fold change  $0,647 \pm 0,259$ ;  $p = ns$ ). Además, histológicamente pudimos observar fibrosis hepática en los ratones del grupo CDA-HFD con respecto a los controles.

**Conclusiones:** El miR-423-5p se observó claramente disminuido en un modelo animal (tanto en el grupo control como en CDA-HFD) en el grupo de inyección con el antiMiR del miRNA-X-3p con respecto a los otros grupos de estudio. Las modificaciones epigenéticas pueden constituir tanto una diana terapéutica como un potencial biomarcador en la esteatosis hepática metabólica.

## 128. A SHORT-TERM DIET WITHDRAWAL AMELIORATES STEATOHEPATITIS IN DUAL-FED MICE

O. Estévez-Vázquez<sup>1</sup>, R. Benedé-Ubieto<sup>1,2</sup>, J. Reissing<sup>3</sup>, T. Bruns<sup>3</sup>, J. Vaquero<sup>4</sup>, C. Liedtke<sup>3</sup>, C. Trautwein<sup>3</sup>, R. Bañares<sup>1,4,5,6</sup>, F.J. Cubero<sup>1,4,5</sup> and Y.A. Nevzorova<sup>1,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, School of Medicine, Complutense University of Madrid, Spain. <sup>2</sup>Department of Physiology, Genetics and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Germany.

<sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

**Objectives:** Recent epidemiological evidence has highlighted the dangerous synergism of alcohol and obesity, in the progression of chronic liver disease. However, the patients with dual clinical features of alcoholic and metabolic associated fatty liver disease [ALD plus NAFLD] represent a large understudied area in hepatology with a huge unmet need in preclinical studies. In this study, we aimed to analyse if the short-term withdrawal of the DUAL diet will lead to resolution of metabolic and hepatic phenotype and therefore be proposed as a potential pretherapeutic strategy.

**Methods:** C57BL/6 male mice received 10% alcohol in sweetened drinking water in conjunction with a Western diet (WD) for 10 weeks (DUAL model). Mice receiving only chow diet were used as controls. The restoration of a chow diet feeding was performed in DUAL animals for 21 days. Body weight, liver and gut histology, hepatic steatosis and fibrosis were analysed in detail.

**Results:** Animals fed with our novel experimental DUAL diet elicited a robust increase in the body-mass, accompanied by hepatomegaly, significant hepatic steatohepatitis, increased levels of hepatic triglycerides and lobular collagen accumulation supplemented by upregulation of MCP-1 transcript. Importantly, we also detected a remarkable reduction of the total gut length in DUAL-fed animals. The switch from DUAL to chow feeding diet induced a decrease in body weight and significantly reduced hepatomegaly. All animals in the withdrawal group, showed significant improvement in hepatocellular morphology, attenuated hepatic steatosis with improved hepatic TG content. Moreover, the withdrawal was capable of reverting fibrotic changes in the liver. Interestingly, even a short term DUAL withdrawal ameliorated the intestinal phenotype, displaying a gut length similar to chow-fed mice.

**Conclusions:** Diet modification in patient with DUAL chronic liver injury could be considered an efficient nonpharmacological therapy, reducing body weight, hepatomegaly, steatohepatitis, hepatic collagen accumulation accompanied by positive modulations of the gut histology.

## 129. INFLAMMATION OF STEATOTIC HEPATOCYTES IS ATTENUATED BY THE ANTIRETROVIRAL RILPIVIRINE THROUGH THE INHIBITION OF NF- KB AND JNK PATHWAYS

I. Fuster-Martínez<sup>1,2</sup>, A. Gruevska<sup>1,2</sup>, A.M. Benedicto<sup>1,2</sup>, Á.B. Moragrega<sup>1,2</sup>, I. Andújar<sup>1,2</sup>, J.V. Esplugues<sup>1,2</sup>, N. Apostolova<sup>1,2,3</sup> and A. Blas-García<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Universitat de València, Valencia, Spain. <sup>2</sup>FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, Spain. <sup>3</sup>CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain.

**Introduction and objectives:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasingly common and potentially severe disease, since it can lead to end-stage liver disease, a condition that is still lacking a curative treatment. Rilpivirine (RPV), an antiretroviral drug used to treat HIV infection, has been described as an anti-fibrotic, anti-inflammatory and anti-steatotic drug in a murine model of NAFLD. For this reason, we aimed to characterize the mechanisms underlying its anti-steatotic and anti-inflammatory effects, focusing on its direct actions on hepatocytes.

**Methods:** Wild type C57BL/6J mice fed with high-fat diet (HFD) for 12 weeks were used as a nutritional murine model of NAFLD, in which RPV was daily administered (p.o.) at doses equivalent to those used in humans. At the end of the protocol, plasma levels of ALT, AST, cholesterol and triglycerides were analyzed. Hepatocyte-like HepaRG and Hep3B cells, cultured in presence of 0.5 mM oleic acid and 0.25 mM palmitic acid (both fatty acids conjugated with BSA, ratio 1:6), and 0.05 mM L-carnitine, were used as in vitro models of steatotic hepatocytes. These cells were treated with clinically relevant concentrations of RPV for 48h. Gene and protein (nuclear or total) expression were assessed by qRT-PCR and Western blot, respectively.

**Results:** In HFD-fed mice, RPV alleviated hepatomegaly and liver steatosis without reducing body weight. Also, this treatment normalized the plasmatic levels of ALT, AST and total cholesterol. At the molecular level, HFD-fed animals showed an activation of the NF- $\kappa$ B-mediated pathways, which was significantly reversed by RPV administration. Conversely, RPV did not significantly reduce lipid accumulation in neither Hep3B nor HepaRG cells after 48h or 72h treatment. However, this drug reduced the phosphorylation and the nuclear translocation of p65, as well as the mRNA levels of several target genes involved in the inflammatory pathways regulated by this transcriptional factor: IL1b, IL18, CASP1, TNFa and CXCL8. Analysis of stress-response kinases to determine their involvement in the RPV-induced anti- inflammatory effect in steatotic hepatocytes showed a clear inhibition of the JNK-mediated pathway.

**Conclusions:** RPV reduces inflammation in livers from a nutritional model of NAFLD and in steatotic hepatocytes *in vitro*. This anti-inflammatory effect is at least partially due to its direct actions on hepatocytes inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B and JNK-mediated pathways, as well as the expression of several pro-inflammatory cytokines. Nevertheless, RPV treatment *in vitro* did not alleviate lipid accumulation, suggesting that these models do not mimic the long-term anti-steatotic effect of RPV shown *in vivo*, which probably involves a complex crosstalk between different liver cell populations and other organs.

## 130. INHIBICIÓN DE LAS ENZIMAS DEL CICLO DE LA UREA SE ASOCIA A UN FENOTIPO MÁS AGRESIVO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET) EN UN MODELO ANIMAL DIAMOND

R. Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, M.R. García Lozano<sup>1,2</sup>, D. Maya-Miles<sup>1,2</sup>, L. López-Bermudo<sup>3,4</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, S. Gato<sup>1,2</sup>, A. Cárdenas-García<sup>3,4</sup>, V. García-Fernández<sup>1,2</sup>, B. Escudero<sup>3,4</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, A. Gil-Gómez<sup>1,2</sup>, Á. Rojas<sup>1,2</sup>, F. Martín<sup>3,4</sup>, M. Romero-Gómez<sup>1,2,5</sup> y J. Ampuero<sup>1,2,5</sup>

**Figura 1a.** Perfil bioquímico y hepático de los ratones DIAMOND tras el sacrificio.

Ψ HF21w vs. Control21w  
\\$ CDA vs. Control 21w  
V HFD30w vs Control 30w

	Control 21w	HF-HFD 21w	CDA-HFD 16w	Control 30w	HFD 30w	p-valor
Peso (g)	35,2±1,4	44,7±2,6	30,6±3,2	34,6±2,8	46,1±5,6	Ψ p=0,001 \\$ p=ns V p=0,01
Glucosa (mg/dL)	101±11,5	130,2±8,3	73,6±12,10	100±15,5	131,5±8,4	Ψ p=0,006 \\$ p=ns V p=0,028
AST (UI/L)	66±14,4	309,9±17,5	355,4±68,1	72,4±20,5	265,2±92,8	Ψ p=0,03 \\$ p<0,000 V p=0,02
ALT (UI/L)	23±3,4	301±162	522,3±99,6	20,5±6,4	260,6±120,4	Ψ p=0,014 \\$ p<0,000 V p=0,001
Triglicéridos (mg/dL)	111,5±15,7	90,6±13,8	91,6±17,4	108,7±15,8	103,1±12,6	Ψ, \\$, V p=ns
Colesterol (mg/dL)	127,6±13,4	319,5±25,4	124,4±24,9	123,5±10,5	184,7±154,2	Ψ p<0,000 \\$ p=ns V p=ns
Peso hígado (g)	1,3±0,9	3,8±0,9	2,5±0,2	1,1±0,1	3,5±0,8	Ψ p=0,002 \\$ p<0,000 V p=0,009

**Figura P-130**

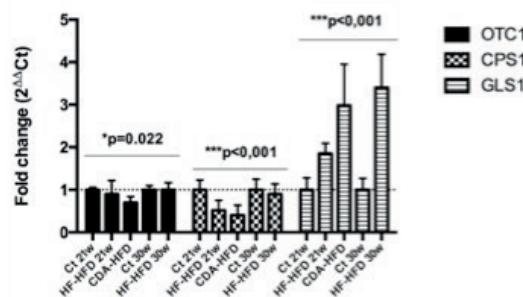
<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Universidad de Sevilla, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>3</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER)/Universidad Pablo de Olavide/Universidad de Sevilla/CSIC, Sevilla, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDEM). <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Objetivos:** Analizar el comportamiento de las enzimas del ciclo de la urea (UCEs) en un modelo animal DIAMOND sometido a diferentes intervenciones dietéticas.

**Métodos:** Se incluyeron 28 ratones DIAMOND (Sanyal Biotechnology) randomizados según intervención nutricional y duración: control, sacrificados a 21w y 30w; dieta rica en grasa y suplementada con fructosa/glucosa en agua (HF-HFD), sacrificados a 21w y 30w, y dieta rica en grasa deficiente en colina con suplemento del 0,1% de metionina (CDA-HFD). Se aisló RNA total de tejido hepático utilizando el kit mirVana™ miRNA Isolation Kit (Thermofisher Scientific) y se analizó la expresión de las enzimas del ciclo de la urea y otros marcadores por qPCR.

**Resultados:** Tras el sacrificio, se observó que el peso de los HF-HFD era significativamente mayor en ambos grupos frente al control, no así el grupo CDA-HFD (fig. 1a). El peso del hígado fue significativamente superior en los CDA-HFD frente al control, así como en los HF-HFD tanto a 21w como a 30w. Las cifras de glucemia fueron significativamente mayores en los HF-HFD vs. control, así como los valores de ALT y AST, que también fueron superiores en CDA-HFD comparados con el control. Los ratones DIAMOND con intervención dietética mostraron un incremento significativo de COL3A1 y TNF-α respecto a los controles, especialmente marcado en el grupo CDA-HFD: COL3A1 (17,6 fold [IC95% 12,8-22,4] vs. 1 fold [IC95% 0,67-1,3]; p = 0,001) y TNF-α (21,5 fold [IC95% 12,8-30,2] vs. 1 fold [IC95% 0,3-1,9]; p = 0,002). Finalmente, la evaluación transcriptómica de estas enzimas reveló que los tres grupos mostraron una disminución en la expresión de las UCEs, tanto OTC1 (p = 0,022) como CPS1 (p < 0,001), y un incremento significativo en la expresión de GLS1 (p < 0,001) (fig. 1b).

**Conclusiones:** La lesión hepática en el modelo DIAMOND, que simula el fenotipo metabólico y hepático de la EHmet, se ha visto asociada la desregulación de las UCEs, pudiendo jugar un papel clave en la progresión de la EHmet.

**Figura 1b.** Expresión de las enzimas del ciclo de la urea en los diferentes grupos de intervención dietética.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### 131. DIETA MEDITERRÁNEA VERSUS DIETA HIPOCALÓRICA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA CONFIRMADA POR BIOPSIA

R. Muñoz Hernández<sup>1,2</sup>, R. Aller<sup>3</sup>, L. López Bermudo<sup>4</sup>, H. Pastor<sup>1</sup>, D. Primo<sup>3</sup>, C. Carnicerlo<sup>3</sup>, M. Martín<sup>3</sup>, S. Gato-Zambrano<sup>1</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1</sup>, Y. Sánchez-Torrijos<sup>1,2,5</sup>, M.C. Rico<sup>1,5</sup>, G. Berna<sup>4</sup>, C. Lara<sup>5</sup>, A. Lucena<sup>5</sup>, J. Ampuero<sup>1,2,5</sup>, F. Martín-Bermudo<sup>4</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. <sup>2</sup>CIBEREHD. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

<sup>4</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER). <sup>5</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

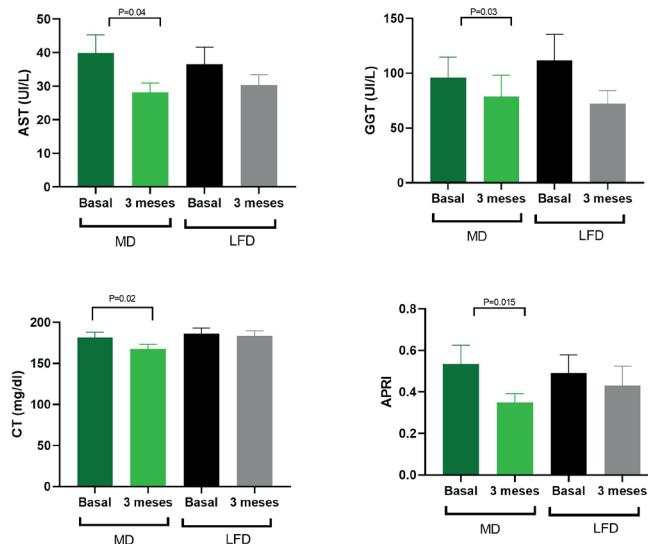
**Introducción:** La pérdida significativa de peso ha demostrado mejorar la esteatosis hepática metabólica (EHmet).

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue analizar los efectos de dos intervenciones dietéticas hipocalóricas a corto plazo sobre el perfil metabólico y hepático en pacientes con EHmet.

**Métodos:** Estudio multicéntrico con intervención nutricional de tres meses en 66 pacientes obesos con EHmet confirmado histológicamente. Los pacientes fueron aleatorizados en dos dietas hipocalóricas: i) dieta baja en grasas (LFD) (grasa < 25% de la ingesta calórica total) (n = 33) y ii) dieta mediterránea (MD) (grasa 35% con 40 g/d de aceite de oliva y 4 nueces) (n = 33). La evolución de la esteatosis y la esteatohepatitis se analizó mediante fatty liver index (FLI) y NASH resolution score (NASHres), y la regresión de la fibrosis mediante el Fibrosis Regression Index (FRI), la elastografía transitoria (ET) y Hepamet Fibrosis Score (HFS).

**Resultados:** La edad media fue de 56 ± 13 años, el 47% mujeres, el 44% esteatohepatitis, 68% fibrosis significativa, el 30% DM y el 52% hipertensión. Con ambas dietas se redujo significativamente el peso, IMC, circunferencia de cintura y masa grasa, aunque sin diferencias entre ambas. FLI se redujo significativamente, 21% de los pacientes alcanzaron resolución de esteatohepatitis y 41% regresión de fibrosis. Se observó una reducción significativa de los valores de ET. Por otro lado, a pesar de no existir diferencias entre ambas dietas para la mayoría de variables, la MD demostró una

mejoría de la esteatohepatitis por NASHres (57% vs. 24%, p < 0,05) del CT, AST, GGT y APRI en comparación con LFD (fig.).



**Conclusiones:** La pérdida de peso después de dietas hipocalóricas mejoró los biomarcadores subrogados de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis en pacientes con EHmet. La MD mostró una mejora significativa en la tasa de resolución de la esteatohepatitis, niveles de AST, GGT, CT y APRI que no sucedió en la dieta baja en grasas.

### 132. LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA INCREMENTA EL RIESGO CARDIOVASCULAR INDEPENDIENTEMENTE DE LOS FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

M. del Barrio<sup>1</sup>, P. Irizubia<sup>1</sup>, R. Aller<sup>2</sup>, J.M. Banales<sup>3</sup>, Á. Santos-Laso<sup>1</sup>, J.L. Calleja<sup>4</sup>, L. Ibáñez<sup>5</sup>, M.T. Arias-Loste<sup>1</sup>, M. Romero-Gómez<sup>6</sup>, C. García-Monzon<sup>7</sup>, J. Gómez-Camarero<sup>8</sup>, P. Ginès<sup>9</sup>, R.M. Morillas<sup>10</sup>, J.M. Pericàs<sup>11</sup>, P. Aspichuela<sup>12</sup>, R. Martín-Mateos<sup>13</sup>, R. Gallego-Durán<sup>14</sup>, M. Latorre<sup>15</sup>, D. Escudero<sup>16</sup>, V. Bernal<sup>17</sup>, S. Benlloch<sup>18</sup>, J. Turnes<sup>19</sup> y J. Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Escuela de Medicina y Unidad de Investigación, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, Madrid, España.

<sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>6</sup>UCM Digestive Diseases, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Universidad de Sevilla, España. <sup>7</sup>Unidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España. <sup>8</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España. <sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona,

España. <sup>10</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>11</sup>Unidad Hepática, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España. <sup>12</sup>Departamento de Psicología, Facultad de Medicina y Enfermería, Instituto de Investigación Biocruces, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. <sup>13</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. <sup>14</sup>Unidad para el Manejo Clínico de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. <sup>15</sup>Unidad de Hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>16</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>18</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>19</sup>Servicio de Enfermedades Digestivas, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, IIS Galicia Sur, Pontevedra, España.

**Introducción:** La principal causa de mortalidad entre los pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) es la enfermedad cardiovascular (ECV). Actualmente, la evidencia clínica indica que la EHmet podría ser un precursor del desarrollo futuro de componentes del síndrome metabólico (SM), vinculado a un mayor riesgo cardiovascular (RCV) independientemente de los factores de riesgo clásicos. Por ese motivo, nuestro principal objetivo fue determinar si los pacientes con EHmet presentan un mayor RCV como consecuencia de la afectación hepática.

**Métodos:** Estudio transversal en el que se incluyeron 1.587 pacientes con EHmet diagnosticados por biopsia hepática del registro HEPAmet y 1.587 sujetos de población general (Cohorte ETHON) emparejados por sexo y edad. El RCV de cada sujeto del estudio fue evaluado mediante el índice SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Asimismo, se analizó la presencia de placas carotídeas y el cIMT mediante ecografía en un subgrupo de pacientes EHmet sin ECV previa para determinar su uso en la reclasificación del RCV determinado por SCORE. El análisis de regresión multivariante, ajustado por los factores clásicos de RCV, se empleó para evaluar si el RCV está influido por la afectación hepática.

**Resultados:** Observamos una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes con EHmet que en la población general (10,3% vs. 7,9%; p = 0,02), encontrando diferencias significativas (p < 0,001) en el RCV respecto a las categorías SCORE (RCV bajo: 32,5% vs. 37,3%; RCV muy alto: 36,9% vs. 14,6%). Tanto la presencia de NASH (OR 1,490 [IC95%: 1,037-2,141]) como de fibrosis avanzada (OR 1,442 [IC95%: 1,001-2,076]) fueron factores de riesgo independientes asociados a la categoría SCORE de RCV alto/muy alto tras ajustar por los factores de RCV clásicos. El índice FIB-4 se asoció a la categoría de RCV alto/muy alto, manteniéndose como factor de riesgo significativo e independiente tras ajustar por los factores clásicos (OR 1,423 [IC95%: 1,238-1,634]; p < 0,001), y mostrando una discriminación estadísticamente significativa de la categoría de RCV alto/muy alto (AUC: 0,655 [IC95%: 0,628-0,682], p < 0,001). Mediante la ecografía carotidea observamos que un 20% de los pacientes con RCV bajo/moderado eran reclasificados a la categoría de riesgo muy alto por la presencia de ateromatosis.

**Conclusiones:** La presencia de NASH, fibrosis avanzada y un valor mayor del índice FIB-4 se asociaron con un RCV alto/muy alto en los pacientes con EHmet, incluso después de considerar los factores de riesgo clásicos. La capacidad del modelo SCORE para predecir ECV en pacientes EHmet puede no ser tan potente como en la población general.

### 133. ADAPT, UN “SCORE” QUE INCORPORA EL BIOMARCADOR PRO-C3, ES ÚTIL PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE FIBROSIS HEPÁTICA EN SUJETOS ASINTOMÁTICOS DE LA POBLACIÓN GENERAL. ESTUDIO POBLACIONAL

A.T. Ma<sup>1,2</sup>, G. Pera<sup>2,3</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,4</sup>, M. Juul Nielsen<sup>5</sup>, M.A. Karsdal<sup>5</sup>, D.J. Leeming<sup>5</sup>, C. Expósito<sup>3,6</sup>, A. Martínez<sup>3,7</sup>, I. Graupera<sup>1,2,4</sup>, M. Thiele<sup>8</sup>, A. Krag<sup>8</sup>, N. Fabrellas<sup>1,2,9</sup>, Ll. Caballería<sup>2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,4,9</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Unitat de Suport a la Recerca (USR) Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina (IDIAP Jordi Gol), Mataró, España. <sup>4</sup>Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona, España. <sup>5</sup>Nordic Bioscience Biomarkers & Research A/S, Herlev, Dinamarca. <sup>6</sup>Centre d'Atenció Primària Badia del Vallès, Institut Català de la Salut, Badia del Vallès, España. <sup>7</sup>Centre d'Atenció Primària La Llagosta, Institut Català de la Salut, La Llagosta, España. <sup>8</sup>Center for Liver Research, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital and Institute for Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca. <sup>9</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** El cribaje no invasivo de la fibrosis hepática en la población general se ha convertido en un objetivo importante para identificar precozmente la enfermedad hepática crónica y evitar su progresión. En los últimos años se han descrito nuevos biomarcadores de formación de matriz extracelular, como el PRO- C3, un marcador de formación de colágeno tipo III, que podrían ser útiles para la detección de fibrosis avanzada en el hígado graso no alcohólico y en la hepatopatía relacionada con alcohol. Recientemente se ha validado en estas dos poblaciones de pacientes una puntuación compuesta, denominada ADAPT, que incluye PRO-C3, edad, recuento de plaquetas y diabetes. No obstante, se desconoce su eficacia para detectar fibrosis hepática en sujetos asintomáticos de la población general.

**Métodos:** Este estudio se realizó en una gran cohorte poblacional de sujetos seleccionados aleatoriamente de entre 18 y 75 años sin enfermedad hepática conocida en el área metropolitana de Barcelona (edad media 54, 43% varones, 10% con diabetes tipo 2, 28% con síndrome metabólico, 9% con consumo de alcohol de riesgo). Los niveles séricos de PRO-C3 se midieron mediante ELISA en 2670 sujetos. La fibrosis hepática se estimó midiendo la rigidez hepática con elastografía transitoria (ET). La fibrosis significativa se definió como una ET  $\geq$  9,2 kPa basado en datos previos que respaldan que este punto de corte tiene la mejor precisión diagnóstica para la fibrosis  $\geq$  F2 en la biopsia hepática (Clin Gastroenterol Hepatol. 2018).

**Resultados:** La prevalencia de fibrosis significativa fue del 3,1% (83/2.670). El nivel medio de PRO-C3 fue mayor en sujetos con fibrosis significativa en comparación a los que no la tenían (14 vs. 12 ng/ml,  $p < 0,001$ ). La puntuación ADAPT predijo fibrosis significativa con una precisión razonablemente buena (AUROC 0,76; IC95%: 0,71-0,82), superior a la de las puntuaciones que se utilizan frecuentemente para identificar la fibrosis en la población general, como FIB-4 o APRI, y similar a la del NAFLD fibrosis score (NFS). El fatty liver index (FLI) exhibió la mayor capacidad discriminativa (AUROC 0,87; IC95%: 0,84-0,91). Entre los sujetos con factores de riesgo metabólico y/o alcohol y un FLI  $\geq$  60, el uso secuencial de ADAPT utilizando el punto de corte de 6,1 tuvo un valor predictivo negativo excelente para fibrosis significativa (Se 51%, Sp 82%, VPP 20%, VPN 95%).

**Conclusiones:** En este estudio poblacional, la puntuación compuesta ADAPT que incluye PRO-C3 ofrece una precisión predictiva

superior para el diagnóstico de fibrosis hepática significativa en comparación con otras herramientas de detección recomendadas como FIB-4 y APRI. Los componentes individuales de ADAPT son parámetros clínicos de fácil acceso y, como tales, podrían usarse como una herramienta para la detección precoz de la fibrosis hepática en la población general, particularmente en el contexto de una estrategia de tipo secuencial.

### 134. IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS POR ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

J. Rivera<sup>1,2</sup>, J. Castillo<sup>3</sup>, A. Soriano Varela<sup>4</sup>, G. Espín<sup>5</sup>, O. Bassegoda<sup>2,3</sup>, I. Graupera<sup>2,3</sup>, T. Broquetas<sup>2,4</sup>, J.A. Carrión<sup>2,4</sup>, I. Serra<sup>2,5</sup>, P. Ginès<sup>2,3</sup> y J.M. Pericas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servei de Malalties Hepàtiques, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. <sup>2</sup>Grup de recerca en malaltia per fetge gras no alcohòlic de la Societat Catalana de Digestologia, España. <sup>3</sup>Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigaciones en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), Barcelona, España. <sup>4</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo. Hospital del Mar. Barcelona, España. <sup>5</sup>Departament d'Hepatologia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España.

**Introducción:** La pandemia COVID-19 ha afectado directa e indirectamente a los pacientes con hepatopatía crónica. Los pacientes cirróticos son un grupo vulnerable debido a que presentan mayor riesgo de desarrollar eventos clínicos y requieren una monitorización estrecha. El objetivo del estudio es evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 sobre la evolución de pacientes con cirrosis por esteatosis hepática metabólica (EHMet).

**Métodos:** Estudio antes-después de una cohorte multicéntrica retrospectiva de sujetos afectos de cirrosis por EHMet en Cataluña. Se han evaluado a 354 pacientes en dos períodos, el año anterior a la pandemia (marzo/2019 a marzo/2020) y durante la misma (marzo/2020 a marzo/2021). Se ha definido como progresión hepática al desarrollo de un evento clínico (descompensación y/o carcinoma hepatocelular -CHC-) o al aumento  $\geq$  20% del valor previo de elastografía de transición. Un aumento de peso  $\geq$  5% se ha considerado significativo. Se considera deterioro metabólico el desarrollo de diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (DLP) o la necesidad de optimizar el tratamiento previo. Las comparaciones entre períodos se han realizado mediante los test de McNemar y t-Student.

**Resultados:** La edad media fue de  $64,1 \pm 9,9$  años y un 48,3% eran mujeres. Antes de la pandemia el 72,9% de los pacientes eran diabéticos, mientras que un 70,9% y un 51,1% presentaban HTA y DLP, respectivamente. La pandemia se asoció a una mayor tasa de progresión hepática (24,7% vs. 15,4%;  $p = 0,001$ ). Durante este período un 14,5% y un 2,4% de los sujetos presentaron ascitis y peritonitis bacteriana espontánea, frente al 7,9% ( $p = 0,001$ ) y 0,3% ( $p = 0,016$ ) el año previo, respectivamente. La incidencia de encefalopatía, hemorragia digestiva y CHC fue similar entre períodos. Parámetros de función hepática como bilirrubina y albúmina ( $0,94 \pm 0,55$  vs.  $1,07 \pm 1,21$ ;  $p = 0,022$  y  $4,01 \pm 0,77$  vs.  $3,84 \pm 1,41$ ;  $p = 0,012$ , respectivamente), y renales como creatinina ( $0,91 \pm 0,47$  vs.  $0,96 \pm 0,57$ ;  $p = 0,002$ ) empeoraron en el intervalo 2020-21. Respecto a la comorbilidad metabólica, a lo largo de la pandemia se observó una mayor ganancia significativa de peso (19,9% vs. 13,5%;  $p = 0,022$ ) y un deterioro en el control de HTA y DM (7,6% vs. 3,9%;  $p = 0,036$  y 20,8% vs. 13,6%;  $p = 0,004$ , respectivamente). El año previo a la pandemia fallecieron el 5,64% (20/354) de los sujetos. En pandemia murieron un total de 28 pacientes (8,38%), 9 de los cuales debido a infección por SARS-CoV-2, lo que supone una incidencia acumulada de 0,08

exitus por año (IC95% 0,05-0,11) vs. 0,05 (IC95% 0,03-0,08) defunciones anuales antes de la pandemia.

**Conclusiones:** Los pacientes cirróticos por EHMet han padecido un deterioro de su enfermedad hepática y un empeoramiento metabólico durante la pandemia. Independientemente de la situación epidemiológica, es de vital importancia garantizar un adecuado seguimiento de estos pacientes que permita un abordaje precoz de las complicaciones.

### 135. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA EN EL CONTEXTO DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS

E. García-Nieto<sup>1</sup>, J.C. Rodríguez-Duque<sup>1,2</sup>, P. Iruzubieta<sup>2,3</sup>, A. García-Blanco<sup>1</sup>, C. Rivas-Rivas<sup>1,2</sup>, M.L. Cagigal<sup>4</sup>, J. Rueda Gotor<sup>5</sup>, R. Blanco<sup>5</sup>, M. Rivero<sup>1,2</sup>, S. Armesto<sup>6</sup>, M.A. González López<sup>6</sup>, C. Duran-Vian<sup>6</sup>, A. Esteve Codina<sup>7</sup>, M. Gut<sup>7</sup>, J.P. Vaque<sup>1,8</sup>, J. Crespo<sup>1,2</sup> y M.T. Arias-Loste<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de investigación clínica y traslacional en enfermedades digestivas, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

<sup>3</sup>Grupo de investigación clínica y traslacional en enfermedades digestivas, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

<sup>5</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>6</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>7</sup>CNAG-CRG, Centro Nacional de Análisis Genómico, Instituto de Ciencia y Tecnología de Barcelona (BIST); Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, España. <sup>8</sup>Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander, España.

**Introducción:** Se ha demostrado que la prevalencia de enfermedad hepática grasa metabólica (MAFLD) es mayor en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMIDs) independiente de la presencia de factores de riesgo metabólicos clásicos. El objetivo de nuestro estudio es la caracterización molecular a nivel genómico de sujetos con MAFLD e IMID que expliquen las diferencias epidemiológicas descritas respecto al MAFLD en población general.

**Métodos:** Estudio transversal casos-control. Casos: sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal, hidradenitis, psoriasis y espondiloartropatía. Controles: muestra aleatoria de población general pareada por edad, sexo, diabetes tipo 2 e IMC en una ratio 1:2. La presencia de esteatosis se definió mediante los criterios anteriormente publicados. En los pacientes con sospecha de fibrosis significativa ( $kPa \geq 7,2$ ) se obtuvo de forma prospectiva una biopsia hepática con extracción de RNA y posterior análisis transcriptómico mediante RNA-seq. La expresión génica diferencial se analizó con "limma-voom" ajustando por IMC, sexo y grado de fibrosis. Se efectuó un gene set enrichment analysis (GSEA) mediante "fgsea R package" con una lista de genes "limma t-statistic" preclasiificada para interpretar las principales rutas de señalización y actividades biológicas implicadas. La concentración de proteína sérica se analizó mediante kit de ELISA "Quantikine".

**Resultados:** Se incluyeron 1.435 pacientes IMID y 2918 controles. La prevalencia de MAFLD fue significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor en los pacientes IMID (42,2%) que en los controles (37,1%), así como la prevalencia de MAFLD avanzado ( $LSM > 9,7 \text{ kPa}$ ). En análisis multivariado, el diagnóstico de IMID fue el factor de riesgo más potente e independiente de MAFLD avanzado ( $OR = 4,3$ ;  $p < 0,001$ ). Comparamos los datos clínicos, histológicos y transcriptómicos de 69 biopsias hepáticas de IMID-MAFLD y 40 de pacientes MAFLD sin IMID ajustados por IMC, sexo y grado de fibrosis. Observamos 87 genes significativa y diferencialmente expresados entre ambos grupos. Mientras que genes como IGFBP2 o GPX2 mostraron una regulación al alza en IMID-

MAFLD, otros como DGCR5 o las metalotioneínas MT1M, MT1G y MT1F están regulados negativamente. El GSEA identificó las actividades celulares diferenciales más relevantes. Los casos de IMID-MAFLD mostraron una expresión enriquecida de genes implicados en actividades protumorales como la señalización por Rho-GTPasas o el control del ciclo celular y una expresión negativa de genes relacionados con el metabolismo. Los niveles de proteína IGFBP2 (proteína con acción en la proliferación celular) en muestras de suero de IMID-MAFLD y MAFLD validaron los datos del análisis transcriptómico.

**Conclusiones:** Existe un alto riesgo de padecer MAFLD y MAFLD avanzado en población con IMID. Es probable que este fenómeno se explique mecanísticamente por la presencia de un ambiente protumoral, capaz de conducir a formas más agresivas de MAFLD e independientes de las vías metabólicas clásicas.

### 136. EVALUACIÓN DE LAS CONSECUENCIAS DEL CONFINAMIENTO POR COVID-19 EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET) SOMETIDOS A UNA DIETA HIPOCALÓRICA

M. Martín Fernández<sup>1,2</sup>, C. Laserna del Gallego<sup>3</sup>, C. Carnicero Rodríguez<sup>4,5</sup>, D. Primo Martín<sup>6</sup>, H. Gonzalo Benito<sup>4</sup>, N. Mora Cuadrado<sup>7</sup>, B. Antolín Melero<sup>7</sup>, R. Busta Nistal<sup>7</sup> y R. Aller de la Fuente<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España. <sup>2</sup>Grupo de Biomedicina en Cuidados Críticos (BioCritic). <sup>3</sup>Centro de Salud Gamazo, Gerencia de Atención Primaria Valladolid Este, Valladolid, España. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>5</sup>Gilead fellowship. <sup>6</sup>Centro de investigación de endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

**Introducción:** El aislamiento social y el confinamiento por la pandemia de COVID-19 han influido en los hábitos alimenticios y la actividad física de la población, siendo especialmente relevante en pacientes con EHmet en los que el estilo de vida y la pérdida de peso son la primera línea de tratamiento.

**Métodos:** Se incluyó una cohorte de 52 pacientes con EHmet confirmada por biopsia sometidos a una dieta hipocalórica y se evaluaron variables antropométricas, elastográficas y bioquímicas tanto a los 3 meses de seguimiento de la dieta como tras el confinamiento de 7 semanas a causa de la COVID-19 para su comparación entre ambos tiempos.

**Resultados:** No se apreciaron diferencias en el IMC entre los dos tiempos. Sin embargo, se observa una disminución significativa en el posconfinamiento tanto del consumo de cucharadas de aceite de oliva virgen extra como de frutos secos al día, así como de la puntuación en el test PREDIMED, aumentando el tiempo de inactividad. Solo 8 pacientes siguieron con la dieta durante el confinamiento. Los valores del Fibroscan revelaron un empeoramiento de la fibrosis en los pacientes que abandonaron la dieta durante el confinamiento y una mejoría en los que continuaron ( $8,5 \pm 5,2 \text{ KPa}$  vs.  $9,4 \pm 5,2 \text{ y } 7,7 \pm 2,9$  vs.  $5,5 \pm 2,2$ , respectivamente  $p < 0,001$ ). Se aprecia una tendencia general ascendente en el posconfinamiento de las variables analíticas, siendo ésta significativa en el caso de la glucosa, los parámetros bioquímicos hepáticos (GOT y GPT, FA) y en el colesterol total y LDL. En el caso de los índices no invasivos no se detectaron cambios significativos (tabla).

**Conclusiones:** Durante el confinamiento, tanto la inactividad física como el cambio en la composición de la dieta, a pesar de no modificar el IMC, alteró los parámetros bioquímicos hepáticos en los pacientes con EHmet que se habían sometido a una dieta hipocalórica hasta el confinamiento domiciliario provocado por la COVID-19. El abandono de la dieta supuso un empeoramiento de la fibrosis.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y HÁBITOS	Descriptivos	p-valor
IMC Postdieta / Postconfinamiento, (media ± DS)	34,25 ± 6,33 / 34,44 ± 6,30	0,679
Consumo de >4 cucharadas AOVE Postdieta / Postconfinamiento, [n (%)]	28 (59,7%) / 15 (31,9%)	<b>0,021</b>
Consumo de >3 plátanos frutos secos Postdieta / Postconfinamiento, [n (%)]	26 (55,3%) / 0 (0%)	<b>&lt;0,001</b>
PREDIMED Postdieta / Postconfinamiento, (nº ítems)	11 / 9	<b>&lt;0,001</b>
Horas de inactividad Postdieta / Postconfinamiento, (media ± DS)	6,8 ± 2,5 / 12,3 ± 3,6	<b>&lt;0,001</b>
VARIABLES ANALÍTICAS, (media ± DS)	Descriptivos	p-valor
Insulina Postdieta / Postconfinamiento	23,51 ± 13,34 / 22,34 ± 10,41	0,430
Glucosa (mg /dl) Postdieta / Postconfinamiento	112,64 ± 24,57 / 135,66 ± 48,90	<b>&lt;0,001</b>
HOMA-RI Postdieta / Postconfinamiento	6,36 ± 3,87 / 11,99 ± 19,45	0,070
Hba1 Postdieta / Postconfinamiento	5,97 ± 0,73 / 7,64 ± 9,76	0,281
GOT (UI /L) Postdieta / Postconfinamiento	27,92 ± 13,89 / 36,43 ± 20,12	<b>0,002</b>
GPT (UL /L) Postdieta / Postconfinamiento	36,34 ± 23,44 / 49,81 ± 34,90	<b>0,005</b>
GGT(UI /L) Postdieta / Postconfinamiento	77,14 ± 94,86 / 92,81 ± 108,65	0,062
FA (U /L) Postdieta / Postconfinamiento	75,61 ± 25,74 / 85,59 ± 27,83	<b>&lt;0,001</b>
Colesterol total (mg /dl) Postdieta / Postconfinamiento	170,96 ± 27,39 / 183,39 ± 31,98	<b>0,006</b>
HDL-colesterol (mg /dl) Postdieta / Postconfinamiento	47,13 ± 11,31 / 48,58 ± 13,71	0,351
LDL-colesterol (mg /dl) Postdieta / Postconfinamiento	90,17 ± 27,94 / 99,21 ± 30,83	<b>0,025</b>
Triglicéridos (mg /dl) Postdieta / Postconfinamiento	171,15 ± 88,94 / 184,74 ± 75,48	0,235
Ferritina (ng /ml) Postdieta / Postconfinamiento	138,40 ± 154,55 / 154,03 ± 146,10	0,481
Albúmina (mg /dl) Postdieta / Postconfinamiento	4,72 ± 0,28 / 4,72 ± 0,28	n.a.
Plaquetas X(10) <sup>9</sup> /L Postdieta / Postconfinamiento	239,98 ± 61,59 / 241,21 ± 61,39	0,322
PCR (mg /L) Postdieta / Postconfinamiento	4,06 ± 4,59 / 4,52 ± 5,40	0,217

**Tabla 1.** Diferencias en las variables antropométricas y analíticas entre los valores postdieta y los valores postconfinamiento.

### 137. UTILIDAD DE LAS NUEVAS HERRAMIENTAS ECOGRÁFICAS, IMAGEN DE ATENUACIÓN Y ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL, EN LA EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

G. Ruiz, M. Abadía, M. Romero, C. Suárez, E. Marín, A. García, J. Poza, C. Amiama, C. Amor, I. González, M. Hernández, I. Spigarelli, C. Suárez, P. Castillo, J. García-Samaniego, J.C. Erdozain, P. Mora y A. Olvera

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Existe un creciente interés en el desarrollo de herramientas accesibles y fiables en la valoración no invasiva del daño hepático.

**Objetivos:** Evaluar la fiabilidad de nuevas técnicas elastométricas en detección de esteatosis y estratificación de fibrosis.

**Métodos:** Prospectivamente se incluyeron pacientes a los que se realizó biopsia hepática percutánea. En el mismo día, y previo a la biopsia, se realizó extracción para cálculo de índices de esteatosis (Hepatic Steatosis Index [HSI], Triglyceride-Glucose Index [TyG], Fatty Liver Index [FLI]) y fibrosis (AST-to-Platelet Ratio Index [APRI], Fibrosis-4 [FIB4], HEPAMET), elastografía de transición y parámetro de atenuación controlada (ET, CAP; Fibroscan 502 Touch, EchoSens) y elastometría bidimensional e imagen de atenuación (2D-SWE, ATI; Aplio i800, Canon). Criterios de exclusión: hepatitis aguda, lesión hepática focal, biopsia < 1,5 cm. Aguja Tru-Cut 16-18G. La esteatosis hepática metabólica se clasificó mediante

NASH-CRN, las hepatitis crónicas según METAVIR. Variables cuantitativas como valor medio y/o mediana. El rendimiento diagnóstico de las pruebas no invasivas para esteatosis > 5% y fibrosis avanzada F3-F4 se evaluaron mediante curvas ROC.

**Resultados:** Se incluyeron 108 pacientes (tabla). Para esteatosis, el rendimiento diagnóstico fue: ecografía abdominal convencional 0,85, HSI 0,7, TyG 0,82, FLI 0,84, CAP 0,85 (IC95% 0,74-0,91; punto óptimo corte (POC) 235 dB/m: Sens 87%, Esp 65%, VPP 81%, VPN 75%), ATI 0,93 (IC95% 0,86-0,97; POC 0,62 dB/cm/MHz: Sens 85%, Esp 75%, VPP 84%, VPN 77%). Para fibrosis avanzada: FIB4 0,65, APRI 0,7, HEPAMET 0,80 (solo en hígado graso), ET 0,91 (IC95% 0,84-0,97; POC 10,9 kPa, Sens 65%, Esp 94%, VPP 75%, VPN 90%), 2D-SWE 0,94 (IC95% 0,86-1; POC 8,1 kPa, Sens 70%, Esp 98%, VPP 89%, VPN 92%).

**Tabla:** características de los pacientes.

	N = 108
Edad, años	50,8
Mujeres, %	64
Indice masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,7
Dislipemia, %	33
hipertensión, %	30
Diabetes mellitus, %	26
Consumo perjudicial de alcohol, %	6
Alanina aminotransferasa, IU/L	76
Diagnóstico, %	
Esteatosis hepática metabólica	46
Hepatitis autoinmune	13
Colangitis biliar primaria y solapamiento	7
Otros	34
Longitud biopsia hepática	2,5
Espacios porta biopsia hepática	16
Grado esteatosis, %	
Sin esteatosis	39
6 – 33 %	19
34 – 66 %	19
>66 %	23
Esteatohepatitis, %	
Presente	44
Ausente	39
Borderline	17
Estadio fibrosis, %	
F0-F1	65
F2	12
F3-F4	23

**Conclusiones:** La imagen de atenuación y la elastometría bidimensional (Aplio i800, Canon) son técnicas muy fiables en la valoración no invasiva de la enfermedad hepática.

### 138. PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA DETECTADA POR ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN ESPAÑA: ESTUDIO DE POBLACIÓN GENERAL

D. Martí-Aguado<sup>1,2</sup>, P. Iruzubieta<sup>3,4</sup>, J.C. Rodríguez-Duque<sup>3</sup>, Á. Santos<sup>3</sup>, L. Puchades<sup>1</sup>, D. Escudero-García<sup>1,2,5</sup>, M.Á. Serra<sup>1,2,5</sup>, J.L. Calleja<sup>4,6</sup>, J. Crespo<sup>3,4</sup> y M.T. Arias-Loste<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España.

**Introducción:** La esteatosis hepática es la hepatopatía más frecuente, con una prevalencia estimada en Europa del 25%. La mayoría de los estudios epidemiológicos definen la esteatosis con criterios ecográficos. En España no se dispone de estudios poblaciones que determinen la prevalencia de esta hepatopatía empleando la elastografía de transición (ET). El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de esteatosis hepática en población general con el parámetro de atenuación controlada (CAP) y precisar la proporción debida a un elevado consumo de alcohol.

**Métodos:** Estudio observacional, transversal empleando la cohorte de población general ETHON (sujetos de 20-79 años seleccionados entre 2015-2017) de la que se disponía de datos clínicos, analíticos, ET. La esteatosis se definió por CAP  $\geq$  275 dB/m y la fibrosis significativa se estableció en una ET  $\geq$  8 kPa (según recomendaciones de la EASL). El consumo de alcohol se evaluó mediante cuestionario y el índice ANI (ALD/NAFLD Index). Se recogió la información histológica de los pacientes con biopsia hepática de menos de dos años de diferencia con respecto a la ET índice. Este trabajo de investigación forma parte del programa Liver Mentoring AEEH 2021.

**Resultados:** De una población inicial de 8.254 participantes (72% Cantabria, 28% Valencia) se incluyeron 7.491 sujetos que disponían de mediciones válidas de ET. El 55% eran mujeres, con una edad e IMC media de  $49 \pm 13$  años y  $26,9 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, y el 56% presentaban algún factor de riesgo metabólico. La prevalencia de esteatosis hepática fue del 35% (n = 2595). En los sujetos con CAP elevado, la prevalencia de fibrosis significativa fue del 7% (n = 180) y 13-14% de los participantes referían consumir más de una bebida alcohólica al día y/o presentaban una puntuación ANI > 0 (compatible con esteatosis hepática alcohólica). Sin embargo, el 75% de los participantes con una puntuación ANI elevada no referían un consumo excesivo de alcohol. Los sujetos con ANI > 0 presentaron valores de kPa más elevados que los casos con esteatosis hepática y ANI < 0 ( $5,8 \pm 3,5$  vs.  $5,2 \pm 2,5$ ; P = 0,02). En los casos con biopsia hepática (n = 38), el 42% presentaban fibrosis significativa (F2-4), 76% esteatosis (S1-3) y 43% cumplían criterios de esteatohepatitis. Los valores de ET se correlacionaron con los estadios de fibrosis (P = 0,03; sensibilidad 73% y especificidad 62% de ET  $\geq$  8 kPa para diagnosticar F2-4), mientras que CAP no se correlacionó con los grados de esteatosis (P = 0,09; sensibilidad 86% y especificidad 29% de CAP  $\geq$  275 dB/m para diagnosticar S1-3) pero sí con la presencia de esteatohepatitis (p = 0,02; sensibilidad 90% y especificidad 27% de CAP  $\geq$  275 dB/m para diagnosticar esteatohepatitis).

**Conclusiones:** La prevalencia de esteatosis hepática empleando ET es más elevada que la estimada anteriormente. El porcentaje no reportado de consumo elevado de alcohol en la esteatosis hepática es del 75%. La medición de CAP en población general no tiene una adecuada correlación con la afectación histológica.

### 139. FIB-4 BASAL Y AL INGRESO PREDICE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS SIN HEPATOPATÍA PREVIA POR SARS-COV-2

A. Lucena Valera<sup>1</sup>, R. Aller<sup>2,3,4</sup>, M. Martín Fernández<sup>2</sup>, Y. Sanchez Torrijos<sup>1</sup>, R. Sigüenza<sup>2</sup>, C. Dueñas<sup>2</sup>, M. Romero-Gómez<sup>1,5,6</sup> y J. Ampuero<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>UCG Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>UCG Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España. <sup>5</sup>Instituto Biomedicina de Sevilla, España. <sup>6</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España.

**Objetivos:** Establecer la capacidad predictiva de FIB-4 para determinar la mortalidad por COVID-19 durante el ingreso.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 578 pacientes sin hepatopatía previa que requirieron ingreso por COVID-19 entre febrero y mayo de 2020. La infección por SARS-CoV-2 fue confirmada con PCR (569 pacientes) o métodos serológicos (9 pacientes). FIB-4 se determinó en la fecha más próxima (dentro del año previo) y al inicio del ingreso por COVID-19.

**Resultados:** Las características basales de la cohorte se muestran en la tabla 1a. El 74,7% (432/578) de los pacientes presentaron neumonía bilateral, el 21,6% (125/566) necesidad de VMNI, el 13,3% (77/577) ingreso en UCI y el 24,3% (140/575) fallecieron. La media de FIB-4 basal fue  $1,56 \pm 0,88$ , mientras que al ingreso fue

$2,9 \pm 3,87$ . El 17,1% (32/187) de los pacientes con FIB-4 < 1,45 basal fallecieron siendo este porcentaje del 52,9% (9/17) (p < 0,001) si FIB-4 > 3,25. De forma similar, los pacientes con FIB-4 < 1,45 al ingreso fueron *exitus* en el 6,9% (10/145) vs. FIB-4 > 3,25 47,5% (58/122) (p < 0,001). En el análisis de variables basales, HTA [OR 2,456 (IC95%: 1,283-4,701); p = 0,007], enfermedad cerebrovascular [OR 2,864 (IC95%: 1,358-6,038); p = 0,006] y FIB-4 [OR 1,73 (IC95%: 1,265-2,366); p = 0,001] se asociaron independientemente a mortalidad por COVID-19. En cuanto a variables al ingreso, LDH [OR 1,005 (IC95%: 1,003-1,007); p < 0,001], creatinina [OR 1,566 (IC95%: 1,107-2,215); p = 0,01], glucosa [OR 1,01 (IC95%: 1,004-1,016); p = 0,001] y FIB-4 [OR 1,227 (IC 95%: 1,077-1,399); p = 0,002] fueron asociados de forma independiente también a mortalidad por COVID-19. La combinación de FIB-4 basal y al ingreso incrementó la capacidad predictiva de mortalidad por COVID-19 (tabla 1b) de forma significativa (p < 0,001).

Tabla 1a. Características basales de la cohorte.

CARACTERÍSTICAS	NO ÉXITUS (N=435)	ÉXITUS (N=139)
Sexo masculino	51% (222/435)	62,9% (88/139)
Edad; años; $\pm$ SD	64,3 $\pm$ 15	78,9 $\pm$ 10,2
IMC	25,9 $\pm$ 4,3	27,6 $\pm$ 5,4
Hipertensión arterial	45,9% (198/431)	75,5% (105/139)
Diabetes Mellitus tipo 2	21,3% (92/432)	32,4% (45/139)
Hipercolesterolemia	37,4% (159/425)	47,4% (65/137)
Hipertrigliceridemia	18% (77/427)	24,1% (33/137)
Enfermedad cardiovascular	24,7% (107/434)	51,1% (71/139)
Enfermedad cerebrovascular	8,1% (34/418)	26,5% (36/136)
Enfermedad pulmonar	19,2% (81/422)	29,5% (41/139)
Enfermedad renal	10,8% (45/417)	24,1% (33/137)
Analítica basal		
- AST $\pm$ SD	21 $\pm$ 13	19 $\pm$ 10
- ALT $\pm$ SD	21 $\pm$ 13	16 $\pm$ 9
- GGT $\pm$ SD	34 $\pm$ 43	38 $\pm$ 43
- Bilirrubina $\pm$ SD	0,54 $\pm$ 0,28	0,55 $\pm$ 0,37
- Albúmina $\pm$ SD	4,3 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,6
- Creatinina $\pm$ SD	1,03 $\pm$ 0,96	1,22 $\pm$ 1,08
- Plaquetas $\pm$ SD	235 $\pm$ 67	225 $\pm$ 73
Analítica al ingreso		
- AST $\pm$ SD	42 $\pm$ 36	63 $\pm$ 95
- ALT $\pm$ SD	41 $\pm$ 49	42 $\pm$ 63
- GGT $\pm$ SD	63 $\pm$ 78	68 $\pm$ 115
- Bilirrubina $\pm$ SD	0,59 $\pm$ 0,5	0,65 $\pm$ 0,75
- Albúmina $\pm$ SD	3,6 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,5
- Creatinina $\pm$ SD	1,01 $\pm$ 0,76	1,5 $\pm$ 1,27
- Plaquetas $\pm$ SD	224 $\pm$ 88	199 $\pm$ 75
- Dímero D $\pm$ SD	1373 $\pm$ 2884	4046 $\pm$ 11909
- Ferritina $\pm$ SD	845 $\pm$ 1133	1129 $\pm$ 1496
- Proteína C reactiva $\pm$ SD	83 $\pm$ 89	143 $\pm$ 103

Tabla 1b. Mortalidad por COVID-19 según la combinación de FIB-4 basal y al ingreso.

FIB-4 basal + FIB-4 al ingreso*	Mortalidad
0 puntos	8,6% (6/70)
1 punto	19,2% (19/99)
2 puntos	30,3% (23/76)
3 puntos	57,8% (26/45)
4 puntos	50% (4/8)

\*FIB-4 <1,45 = 0 puntos; FIB-4 1,4-3,25 = 1 punto; FIB-4 >3,25 = 2 puntos.

**Conclusiones:** La mortalidad causada por SARS-CoV-2 fue mayor en pacientes con FIB-4 elevado tanto previamente como al ingreso por COVID-19 en pacientes sin hepatopatía crónica conocida.

### 140. ÍNDICE CLÍNICO-ANALÍTICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTEATOHEPATITIS EN PERSONAS INFECTADAS POR VIH

M.L. Montes Ramírez<sup>1,2</sup>, C. Busca Arenzana<sup>1,2</sup>, M. Rico Briñas<sup>1,2</sup>, L. Martín Carbonero<sup>1,2</sup>, J.I. Bernardino<sup>1,2</sup>, E. Valencia<sup>1,2</sup>, V. Moreno<sup>1,2</sup>, R. Micán<sup>1,2</sup>, R. Montejano<sup>1,2</sup>, J.R. Arribas<sup>1,2</sup>, A. Olveira<sup>3,4</sup>, M. Abadia Barno<sup>3,4</sup> y J. González García<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La esteatosis hepática metabólica (EHMet) se está convirtiendo en una de las principales enfermeda-

des no relacionadas con el SIDA en personas que viven con el VIH (PVVIH). Dentro de la EHMet el diagnóstico de esteatosis y fibrosis hepáticas es factible mediante diferentes técnicas de imagen/elastométricas y de índices serológicos no invasivos, sin embargo, el diagnóstico de esteatohepatitis (SH) es posible actualmente mediante una biopsia hepática. Los sujetos con SH son los que tienen mayor riesgo de progresar y desarrollar una enfermedad hepática grave y por ello es una prioridad identificarlos. Nuestro objetivo fue determinar la rentabilidad diagnóstica de un índice compuesto por parámetros clínicos y bioquímicos para SH.

**Métodos:** Estudio transversal de 62 PVVIH que reciben una terapia antirretroviral estable con transaminasas persistentemente elevadas y diagnosticados de EHMet. Se realizó una biopsia hepática para confirmación diagnóstica y evaluación histológica de la gravedad de la enfermedad. La EHMet se clasificó utilizando el sistema de puntuación non-alcoholic steatohepatitis Clinical Research Network scoring (NASH CRN). El diagnóstico de esteatohepatitis se estableció en presencia de esteatosis, degeneración balonizante e inflamación lobulillar. Los factores asociados al SH se analizaron mediante un análisis de regresión logística y la puntuación diagnóstica se obtuvo con la función logit(p) (Ln Odds of SH), calculada a partir de los coeficientes del modelo de regresión. El rendimiento diagnóstico de la puntuación de SH se estudió mediante un modelo de curva ROC.

**Resultados:** Las características basales fueron: 92% hombres, 86% caucásicos, 65% homosexuales, 18% heterosexuales, 22% estadio C3 CDC, 100% viremia VIH indetectable, 64% síndrome metabólico, 69% diabetes o prediabetes. Mediana (p25-p75): edad 50 años (45-54); IMC 29 (23-32); CD4+ 827 cel./µL (620-980). Se encontró SH en 38 sujetos, con una prevalencia del 61% (IC95% 49-73%) y fibrosis en el 34% (IC95% 20-45%). El IMC, la glucosa (mg/dL) y la bilirrubina (mg/dL) fueron los factores asociados a SH. La puntuación propuesta ((0,135\*IMC) + (0,103\*glucosa) - (3,911\*bilirrubina) - 11,856 tenía un punto de corte de 0,14 para el SH. El AUROC fue de 0,82 (0,70-0,94;  $p < 0,001$ ) y los parámetros de diagnóstico fueron Sens 92% (IC95% 82-100), Spec 71% (CI 95% 51-91), PPV 83% (IC95% 70-96) NPV 85% (IC95% 67-100), LH+ 3,2 (IC95% 1,7-5,9), LH- 0,1 (IC95% 0-0,4), precisión 84% (IC95% 74-94).

**Conclusiones:** La SH es altamente prevalente en las PVVS con EHMG y en más de la mitad de los sujetos se ha iniciado el proceso de fibrosis a pesar de no ser población obesa o anciana. En PVVIH con EHMet y SH el índice propuesto muestra un alto rendimiento diagnóstico. Es un índice fácilmente aplicable y dado que incluye solo parámetros clínicos y bioquímicos rutinarios tiene un coste muy bajo, lo que facilitaría su implementación.

#### 141. IMPACTO CLÍNICO DE LA DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA (MAFLD) EN PACIENTES CON UNA ENFERMEDAD INMUNOMEDIADA

J.C. Rodríguez-Duque, M.T. Arias-Loste, Á. Santos- Laso, E. García-Nieto, C. Rivas Rivas, M. del Barrio, A. Odriozola-Herrán, L. Rasines, A. Fernández-Rodríguez, L. Cayón, P. Iruzubieta, J. Crespo

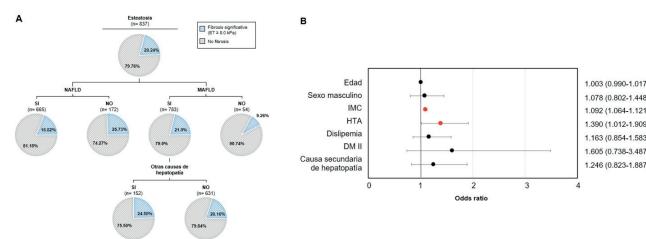
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

**Introducción:** Estudios recientes han mostrado que los criterios de MAFLD identifican mejor a pacientes con riesgo de presentar una enfermedad hepática grasa progresiva. Los pacientes con IMD presentan mayor prevalencia de hígado graso y fibrosis avanzada independientemente de los factores metabólicos. Nuestro objetivo fue determinar el impacto de la definición MAFLD en una cohorte de pacientes con IMD.

**Métodos:** Estudio observacional y transversal empleando una cohorte de 1,598 pacientes con diferentes IMD: enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, hidradenitis y espondiloartropatías. De todos se dispone de datos clínicos, analíticos y elastografía de transmisión (ET) con CAP. La esteatosis se definió por CAP  $\geq 248$  dB/m o

FLI  $\geq 60$ , y la fibrosis significativa y avanzada con una ET  $\geq 8$  kPa y  $\geq 9,6$  kPa respectivamente.

**Resultados:** 665 (41,9%) y 783 (49,7%) fueron diagnosticados de NAFLD y MAFLD respectivamente. Comparado con NAFLD, los pacientes MAFLD presentaron mayor prevalencia de dislipemia (56,4 vs. 52,0%,  $p < 0,05$ ) y valores más altos de FLI (69,6 vs. 65,5;  $p < 0,001$ ) e IMC (30,3 vs. 28,9;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en cuanto a la tasa de fibrosis significativa (20,9 vs. 18,8%;  $p = 0,3$ ) o avanzada (13,7 vs. 12,2%;  $p = 0,4$ ) (fig. 1a). Entre los pacientes NAFLD que no cumplían los criterios de MAFLD ( $n = 43$ ), un 9,3% presentó fibrosis significativa. En el análisis multivariante, tanto MAFLD como NAFLD se identificaron como factores de riesgo de fibrosis significativa, ajustándose por edad y sexo (OR 3,48,  $p < 0,001$ ; OR 1,50,  $p = 0,04$ , respectivamente). Otros factores de riesgo en esta población fueron la HTA y el IMC (fig. 1b).



**Conclusiones:** Los factores metabólicos en los pacientes con IMD aumentan el riesgo de presentar una enfermedad hepática grasa progresiva, pero la definición de MAFLD en ellos excluiría a un porcentaje no despreciable de pacientes con una enfermedad hepática grasa y fibrosis significativa probablemente porque no se tiene en consideración la carga inflamatoria.

#### 142. IMPACTO DEL TEJIDO ADIPOSOS VISCERAL EN LA EVOLUCIÓN DE LA ESTEATOHEPATITIS GRASA NO ALCOHÓLICA

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

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España.

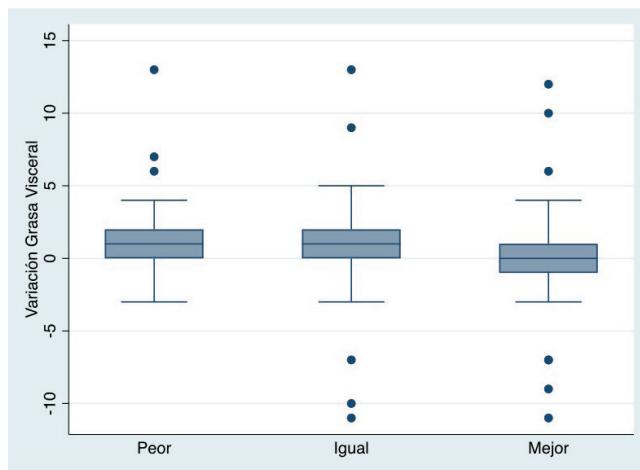
**Introducción:** En estudios previos se ha evidenciado como el tejido adiposo visceral (TAV) es un marcador subrogado de fibrosis hepática en pacientes con esteatohepatitis grasa no alcohólica (EHGNA).

**Objetivos:** Evaluar la asociación entre el TAV medido por bioimpedanciometría (BIA) y la progresión de la fibrosis hepática evaluada mediante Fibroscan® en pacientes con EHGNA.

**Métodos:** En este estudio prospectivo, se incluyeron 120 pacientes con diagnóstico histológico de EHGNA. Todos los pacientes fueron evaluados en el momento de la biopsia hepática con Fibroscan® y BIA. Ambos métodos indirectos, se utilizaron para reevaluar a los pacientes durante el seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 120 pacientes para el estudio (64,1% hombres, edad 56 años (25-78), síndrome metabólico 66,9%, TAV 15 (DE 5,3) y elasticidad hepática 11,5 Kpa (DE 7,7)). Respecto la biopsia hepática basal: F0-1 51,1%, F2 16,8%, F3 20,4% y F4 11,7%. El seguimiento mediano fue de 30 meses (5-188 meses). Dado que la correlación entre biopsia hepática y Fibroscan® fue  $r = 0,5$  ( $p < 0,001$ ), utilizamos el Fibroscan® para evaluar fibrosis de forma indirecta durante el seguimiento. El 52,9% de los pacientes presentó empeoramiento del TAV durante el seguimiento, con un empeoramiento mediano de 1 punto. Respecto la elasticidad hepática: 22,5% presentó empeoramiento de ésta, en el 50% de los pacientes se mantuvo estable y 27,5% presentó mejoría. El empeoramiento del TAV fue único factor que se asoció con el empeoramiento de la

fibrosis hepática durante el seguimiento (Kruskall-Wallis;  $p < 0,05$ ; fig.). Evidenciando como el empeoramiento de 1 punto en el TAV produce un aumento de 0,29Kpa en el Fibroscan® ( $p = 0,05$ ) independientemente del tiempo de seguimiento.



**Conclusiones:** El TAV se asocia de forma independiente con la progresión de la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA. Dado que el TAV se puede medir de forma sencilla mediante BIA, debe incluirse en la evaluación rutinaria de los pacientes con EHGNA.

#### 143. ANÁLISIS DE LOS PUNTOS DE CORTE Y DE LOS FACTORES DE CONFUSIÓN DE LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET): METANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES

J. Ampuero<sup>1,2,3</sup>, J.X. Liang<sup>2,3</sup>, C. Lara<sup>1</sup>, K. Imajo<sup>4</sup>, M. Noureddin<sup>5</sup>, J. Behari<sup>6</sup>, D. Ho Lee<sup>7</sup>, R.L. Ehman<sup>8</sup>, J.R. Lacalle<sup>9</sup>, F. Mozes<sup>10</sup>, M. Pavlides<sup>10,11</sup>, Q.M. Anstee<sup>12,13</sup>, S.A. Harrison<sup>11</sup>, J. Castell<sup>14</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Digestive Diseases Unit, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. <sup>2</sup>Institute of Biomedicine of Seville (HUVRI/CSIC/US), Sevilla, España. <sup>3</sup>Universidad de Sevilla, España. <sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japón. <sup>5</sup>Fatty Liver Program, Division of Digestive and Liver Diseases, Comprehensive Transplant Program, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, EE.UU.

<sup>6</sup>Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Center for Liver Diseases, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, EE.UU. <sup>7</sup>Departments of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Corea del Sur.

<sup>8</sup>Department of Diagnostic Radiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU. <sup>9</sup>Biostatistics Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Sevilla, España. <sup>10</sup>Oxford Centre for Clinical Magnetic Resonance Research, Division of Cardiovascular Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Reino Unido.

<sup>11</sup>Translational Gastroenterology Unit, University of Oxford, Reino Unido. <sup>12</sup>Translational and Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. <sup>13</sup>Newcastle NIHR Biomedical Research Centre, Newcastle upon Tyne Hospitals, NHS Trust, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. <sup>14</sup>Department of Radiology, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España.

**Objetivos:** Hemos llevado a cabo un metanálisis de datos individuales con el objetivo de determinar los factores de confusión que

pueden influir la precisión diagnóstica de la elastografía por resonancia magnética (ERM).

**Métodos:** La revisión de la literatura de artículos que incluyeran datos sobre la ERM en pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) y que utilizaran la fibrosis valorada por biopsia hepática como método de referencia. Se solicitaron los datos individuales a los distintos autores de correspondencia. Se obtuvieron los puntos de corte para los distintos estadios de fibrosis y posteriormente una modelización multinivel (MMN) para analizar los potenciales factores de confusión.

**Resultados:** Se incluyeron 483 pacientes de seis cohortes. Se definieron los puntos de corte para estudiar la precisión diagnóstica entre ERM y la histopatología de la siguiente manera: > F2: 3,11 kPa (AUROC: 0,90; IC95% 0,87-0,92); > F3: 3,44 kPa (AUROC: 0,93; IC95% 0,91-0,96); F4: 4,45 kPa (AUROC: 0,93; IC95% 0,90-0,95). En el análisis GLMM (Generalized linear mixed model), el hecho de tener un mayor grado de actividad inflamatoria hepática fue una variable independiente predictora de discordancia entre ambos métodos de medición de fibrosis hepática [OR (IC95%) = 0,404(0,220-0,740),  $p < 0,05$ ]. Sin embargo, el grado de esteatosis, el índice de masa corporal (IMC), AST, ALT o la secuencia R2\* no afectaron a la precisión diagnóstica de la ERM.

Variables	OR	95% CI	Estimate(SE)	Z-value	P-value
IMC	1.001	(0.950-1.054)	0.001 (0.026)	0.03	0.972
EDAD	0.997	(0.972-1.022)	-0.003 (0.013)	-0.24	0.811
SEXO	0.898	(0.500-1.612)	-0.108 (0.299)	-0.36	0.718
Origen	1.178	(0.636-2.185)	0.164 (0.315)	0.52	0.602
(Asiático vs no-Asiático)					
DM2	0.788	(0.437-1.422)	-0.238 (0.301)	-0.79	0.429
ALT	0.998	(0.990-1.007)	-0.002 (0.004)	-0.41	0.684
AST	1.002	(0.992-1.012)	0.002 (0.005)	0.36	0.720
Plaquetas	1.002	(0.998-1.006)	0.002 (0.002)	0.84	0.402
Grado de Esteatosis					
S1	0.703	(0.083-5.924)	-0.353 (1.088)	-0.32	0.746
S2	0.638	(0.069-5.861)	-0.450 (1.132)	-0.40	0.691
S3	0.544	(0.054-5.513)	-0.609 (1.182)	-0.52	0.606
Actividad inflamatoria					
MRI-PDFF	0.404	(0.220-0.740)	-0.907 (0.309)	-2.93	<b>0.003</b>

**Conclusiones:** La ERM es un excelente método diagnóstico para discriminar la fibrosis hepática significativa y la cirrosis en pacientes con EHmet. La precisión diagnóstica puede verse afectada por la actividad inflamatoria hepática, sin embargo, datos como el IMC y el grado de esteatosis hepática no influyeron en la concordancia.

#### 144. PAPEL DE LA ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN LA DETECCIÓN DE ESTEATOHEPATITIS Y ESTADIO DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

J. López González<sup>1</sup>, C. Lara Romero<sup>2,3</sup>, N. Campos Serrano<sup>1</sup>, A. Aparicio Mota<sup>4</sup>, J. Ampuero Herrojo<sup>3,5,6,7</sup>, M. Romero-Gómez<sup>2,3,6,7</sup> y M. Casado Martín<sup>5</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>2</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas. <sup>4</sup>Indexa Geodata, Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO), España.

<sup>5</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España. <sup>6</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España. <sup>7</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla, España.

**Introducción:** La EHmet se caracteriza por la presencia de es-teatosis, esteatohepatitis (EHNA) y/o fibrosis (F) en pacientes con disfunción metabólica.

**Objetivos:** Analizar la presencia de EHNA y/o F avanzada, en pacientes con EHmet y rigidez hepática (RH) elevada, así como identificar los factores asociados a la existencia de F avanzada.

**Métodos:** Estudio prospectivo bicéntrico que incluye pacientes con diagnóstico de EHmet atendidos en el HUT y HUVR, con RH > 8 kPa mediante elastografía transitoria. Posteriormente, se ha evaluado la presencia de EHNA y grado de F mediante biopsia hepática. Se registraron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, elastográficas e histológicas. Se definió F avanzada como la presencia de F3 o F4 y F leve como la presencia de F1, F2 o ausencia de F en el análisis histológico. Se realizó un análisis uni y bivariante previo a un modelo de regresión logística. Se estimó la discriminación del modelo mediante el AUC y su capacidad de discriminación mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

**Resultados:** El estudio incluyó 69 pacientes (tabla). El estudio histológico demostró EHNA en 63 (91,3%), 32 tenían F avanzada (46,4%), y 10, F4. En el análisis bivariante, las cifras de GGT ( $p = 0,02$ ), RH ( $p = 0,01$ ) y FIB-4 ( $p = 0,04$ ) se asociaron a F avanzada. Las combinaciones de GGT > 130+FIB-4 > 1,30 ( $p = 0,001$ ) y RH > 13,2+FIB-4 > 1,30 ( $p = 0,01$ ) también se asociaron a F avanzada. En el análisis multivariante las variables asociadas de forma independiente a F avanzada fueron la diabetes (OR 4,99, IC95% 4,223-5,757), RH (OR 1,562, IC95% 1,425-1,699) y FIB-4 (OR 1,28, IC95% 1,048-1,526), obteniéndose un modelo predictivo con una precisión diagnóstica del 82,6%, AUC 0,84 y una adecuada calibración (HL: 0,314).

VARIABLES	RESULTADO n=69	FIBROSIS LEVE (n=37)	FIBROSIS AVANZADA (n=32)	P
EDAD	60.1 ±10.2	58.1±10.2	62.3±9.9	0.09
SEXO (%)	Hombre 34 (49.3%)	20 (54%)	14 (44%)	0.47
	Mujer 35 (50.7%)	17 (46%)	18 (56%)	
HTA (%)	50 (72.5%)	29 (78.3%)	21 (65.6%)	0.23
DISLIPEMIA (%)	40 (58%)	22 (59.4%)	18 (56.2%)	0.78
DIABETES (%)	46 (66.7%)	21 (56.7%)	25 (78.1%)	0.06
OBESIDAD (%)	68 (98.6%)	36 (97.2%)	32 (100%)	0.34
GOT	51.9 ± 31.9 U/l	47.4±28.5 u/l	57.22±35.2 u/l	0.2
GPT	58.5± 39.6 U/l	58.2±41.6 U/l	58.7±37.8 U/l	0.95
GGT	129.3± 115 U/l	98.9±81.7 u/l	164.5±137.3 u/l	0.02
HB GLICOSILADA (n=43)	6.5± 1.25 %	6.34±0.8 %	7±1.8%	0.12
	197.2 ±38.2 mg/dl	200.3±34.1mg/dl	193.6±42.9mg/dl	
COLESTEROL	190.8 ± 95 mg/dl	197.1±99.5mg/dl	183.6±92.8mg/dl	0.45
TRIGLICERIDOS	190.8 ± 95 mg/dl	197.1±99.5mg/dl	183.6±92.8mg/dl	0.56
RIGIDEZ HEPÁTICA [kPa]	13.2 ± 6.2 kPa	10.3±1.5kPa	16.6±7.7kPa	0.0001
CAP [n=26]	334.1±30.4	338±31.7	321±23.1	0.24
FIB-4 (%)	<1.33 19 (27.5%)	13 (35.1%)	6 (18.7%)	0.07
	1.33-2.66 36 (52.2%)	20 (54%)	16 (50%)	
	>2.66 14 (20.3%)	4 (10.9%)	10 (31.3%)	
FIB-4	2.1 ±1.32	1.79±1	2.44±1.5	0.04
APRI (%)	<0.5 26 (37.7%)	15 (40.5%)	11 (34.3%)	0.13
	0.5-1.5 34 (49.2%)	20 (54%)	14 (43.8%)	
	>1.5 9 (13%)	2 (5.5%)	7 (21.9%)	
APRI	0.78±0.7	0.7±0.72	0.87±0.68	0.32

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes con EHmet y RH > 8 kPa tienen EHNA, de ellos casi la mitad F avanzada. La diabetes, RH y FIB-4 se asocian de manera independiente a un mayor riesgo de padecer F avanzada. El modelo obtenido podría evitar la necesidad de realizar una biopsia hepática.

#### 145. DIFERENCIAS EN EL IMPACTO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS CONCRETOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

P. Solís Muñoz<sup>1</sup>, M.F. Robledo<sup>2</sup>, N. Shah<sup>3</sup>, S. Monsalve Alonso<sup>4</sup>, R. Barranco Cao<sup>4</sup>, A. Yubero Fernandez<sup>5</sup>, E. Ochoa Mangado<sup>6</sup>, C. García Monzón<sup>1</sup> y R. Bataller<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España. <sup>3</sup>King's College Hospital, Londres, Reino Unido. <sup>4</sup>Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, España. <sup>5</sup>Psicología, Fundación C.E.S.-Proyecto Hombre. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.

**Introducción:** En un estudio previo observamos que los pacientes con enfermedad hepática por alcohol (EHA) y comorbilidades psiquiátricas (Co-occurring Disorder, CoD) tienen una peor evolución tanto de su trastorno por uso de alcohol (TUA) como de su hepatopatía que los que no tienen CoD. También observamos, por ejemplo, que los pacientes con trastorno bipolar (TB) y trastorno por estrés postraumático (TEPT) parecían tener una mayor incidencia de hepatitis alcohólica (HA). Es este estudio quisimos evaluar si había diferencias en la evolución de los pacientes con EHA y distintas patologías psiquiátricas.

**Métodos:** Se revisaron los datos de una cohorte de pacientes con EHA y CoD con datos recogidos prospectivamente con al menos 5 años de seguimiento. Se incluyeron 122 pacientes con EHA y CoD: 35 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, 30 con diagnóstico de estrés postraumático, 40 con otros trastornos del estado de ánimo (TEA) y 17 con trastornos psicóticos (TP). Los datos recogidos fueron demográficos, relacionados con el TUA y su patología psiquiátrica, analíticos (semestralmente), de elastografía (anualmente), y de eventos hepatológicos.

**Resultados:** Los pacientes con TB tenían una edad media y distribución por géneros similar a los pacientes con otras comorbilidades psiquiátricas, mientras que los pacientes con TEPT eran más jóvenes y predominaba el sexo femenino. El consumo de alcohol durante las épocas de consumo fue similar en todos los grupos, pero los pacientes con TB y con TEPT consumían mayores cantidades de media, tenían mayor dificultad para dejar el alcohol y el número de episodios de "binge drinking" reportados fue significativamente mayor, especialmente en los pacientes con TEPT. Los pacientes con TB, TEPT y TP consumían otras sustancias adicionales con mayor frecuencia que los pacientes con otros trastornos del estado de ánimo. No hubo diferencias significativas entre los cuatro grupos en cuanto a la evolución analítica (bioquímica hepática y datos de función hepática), pero la fibrosis (medida mediante elastografía anual) avanzó más rápido en los pacientes con TEPT que en el resto de los grupos. Los ingresos por descompensación de cirrosis fueron también similares en todos los grupos (algo mayores en el grupo con TEPT, pero sin alcanzar significación estadística), mientras que los episodios de HA y las muertes por causa hepática fueron más frecuentes en pacientes con TB y con TEPT que con otras comorbilidades psiquiátricas. Los pacientes con estas comorbilidades se trasplantaban con poca frecuencia a pesar de su indicación. De los cuatro grupos, el que se trasplantaba con mayor frecuencia fue el de pacientes con otros trastornos del estado de ánimo, pero era muy raro en los pacientes bipolares, con TEPT o con TP.

**Conclusiones:** Además de la presencia de una comorbilidad psiquiátrica, el trastorno psiquiátrico concreto también influye en la evolución del trastorno por uso de alcohol y de la enfermedad hepática por alcohol.

#### 146. COMPARACIÓN ENTRE LOS SCORES MAST Y FAST PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA Y FIBROSIS SIGNIFICATIVA

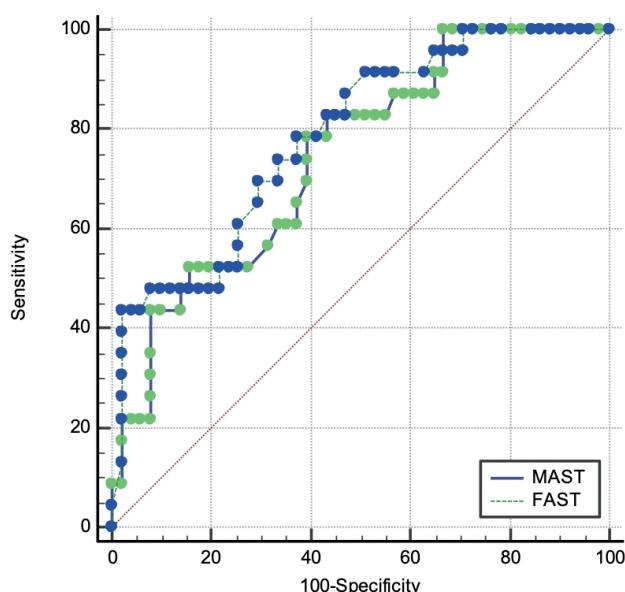
C. Lara Romero<sup>1</sup>, J. Liang<sup>1,2,3</sup>, J. Ampuero Herrojo<sup>1,2</sup>, I. Fernández<sup>4</sup>, E. Claudio<sup>5</sup>, C. del Prado Alba<sup>6</sup> y M. Romero Gómez<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo y ciberehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, España. <sup>3</sup>Department of Diagnostic Radiology, People's hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, China. <sup>4</sup>Unidad de Física Interdisciplinar Universidad de Sevilla, España. <sup>5</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>6</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>7</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España.

**Objetivos:** La esteatohepatitis con fibrosis significativa (Fibro-NASH) se define como NAS (nonalcoholic fatty liver disease activity score)  $\geq 4$  y fibrosis significativa ( $\geq F2$ ). Estos pacientes presentan mayor riesgo de progresión a cirrosis y son los candidatos ideales para ensayar fármacos. El score MAST (basado en RM) y el FAST (basado en Fibroscan) se han desarrollado para identificar pacientes con fibro-NASH. El objetivo de nuestro estudio es validar y comparar ambos scores en una cohorte prospectiva de pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet).

**Métodos:** Hemos realizado un estudio transversal de una cohorte prospectiva de 74 pacientes (53% mujeres) a los que se les realiza elastografía por RM, Fibroscan, análisis de sangre y biopsia hepática valorada según SAF. Se evaluaron y compararon los scores MAST y FAST en el diagnóstico de fibro-NASH utilizando el área bajo la curva ROC (AUROC). También se evaluaron tanto la clasificación errónea de la fibrosis como los valores indeterminados.

**Resultados:** Se han incluido de forma prospectiva 74 pacientes con EHmet en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. La edad media fue  $61 \pm 11$  años y la media de IMC  $31,7 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>. Para el diagnóstico de pacientes con esteatohepatitis con fibrosis significativa (Fibro-NASH), el AUROC de MAST fue 0,745 (IC95% 0,630-0,839), similar a la AUROC del FAST de 0,785 (IC95% 0,674-0,872) ( $p = 0,223$ ). Sin embargo, MAST presentó menos valores indeterminados que FAST (8,1% [6,8-9,5] vs. 27% [25,7-28,4]), aunque también mayor tasa de clasificación errónea (31% [28,4-36,5] vs. 19% [17,6-25,7]).



#### 147. EVOLUCIÓN DE MAFLD EN UN GRUPO DE PACIENTES TRAS UNA INTERVENCIÓN PREVIA HACE 10 AÑOS

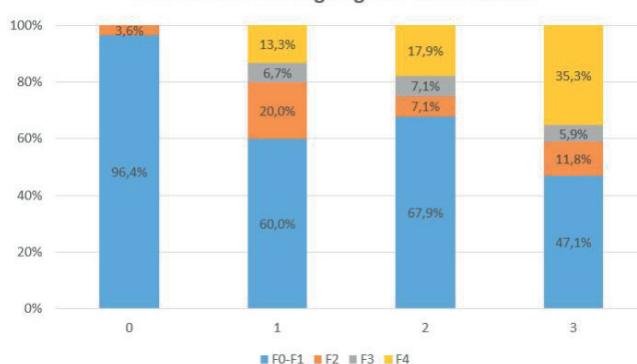
J.M. Arroyo Argüelles<sup>1</sup>, F. Padilla Ávila<sup>1</sup>, A. de Vicente Ortega<sup>1</sup>, S. Romero Moreno<sup>2</sup>, E. Baeyens Cabrera<sup>1</sup> y L. Castillo Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Jaén, España.

<sup>2</sup>Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

La enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD) es la disfunción hepática más frecuente en la actualidad. El objetivo principal del estudio fue la determinación de la progresión de esteatosis hepática a fibrosis en un grupo de pacientes. Los objetivos secundarios fueron el análisis del impacto de factores de riesgo del síndrome metabólico en la progresión de MAFLD, así como el estudio de la correlación existente entre la elastografía de transición y FIB4 para medir fibrosis. En 2011 se realizó una intervención sobre 182 pacientes, los cuales fueron diagnosticados de esteatosis y se les recomendó hábitos de vida saludables. Nuestro estudio actual (año 2021) consistió en evaluar la progresión de la enfermedad hepática de dichos pacientes diagnosticados hace 10 años de esteatosis y analizar los factores de riesgo implicados en el empeoramiento del cuadro clínico, así como valorar la eficacia de los hábitos de vida recomendados a la hora de frenar el avance de la enfermedad. Para ello se diseñó un estudio de cohortes, observacional, prospectivo y unicéntrico. Del total de pacientes de la muestra inicial (182), se consiguió reclutar a 92 de ellos, a los cuales se les realizó una analítica de sangre, una ecografía abdominal y una elastografía de transición. De los resultados obtenidos, se puede concluir que existe mayor prevalencia de fibrosis hepática a mayor grado de esteatosis, siendo esta asociación estadísticamente significativa con una  $p = 0,004$ . Se encontró relación entre el aumento del índice de masa corporal y una progresión en el grado de fibrosis hepática, siendo esta asociación estadísticamente significativa con una  $p = 0,007$ . La concordancia entre FIB4 y Fibroscan para la medición del grado de fibrosis hepática demostró ser débil de forma global. Sin embargo, si se evidenció una buena concordancia entre ambos métodos en los pacientes que presentaron un grado de fibrosis F0-F1.

Grado de fibrosis según grado de esteatosis



#### 148. LIVER VOLUME REDUCTION IN RESMETIROM TREATED NON-CIRRHOTIC AND CIRRHOtic NASH PATIENTS

M. Bashir<sup>1</sup>, P. Lasierra-Resa<sup>2</sup>, S. Cubberley<sup>1</sup>, A. Valentine<sup>1</sup>, K. Sollace<sup>1</sup>, B. Konkel<sup>1</sup>, R.A. Tauband y S.A. Harrison<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Duke University, USA. <sup>2</sup>Madrigal Pharmaceuticals, USA. <sup>3</sup>Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, UK.

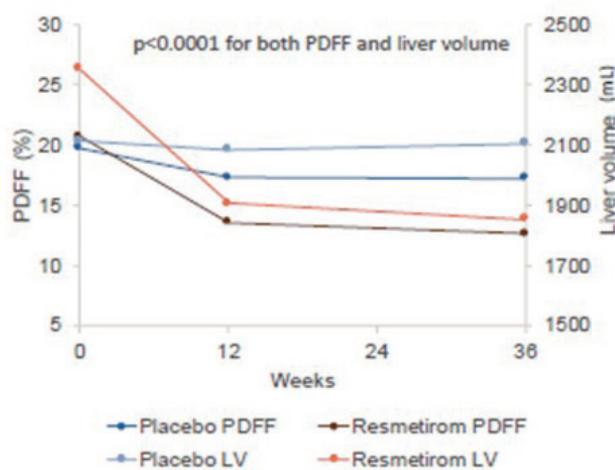
**Introduction:** Hepatomegaly may cause symptoms in patients with NASH, and is thought to be driven primarily by high liver fat content. Resmetirom is a liver-directed, highly selective thyroid hor-

mone receptor beta (THR-β) agonist in Phase 3 development for the treatment of NASH with significant fibrosis. In this study we assess the relationship between liver triglycerides, measured by MRI-PDFF, and liver volume (LV) in placebo and resmetriom-treated patients.

**Methods:** Relationship between MRI-PDFF and LV was assessed in MGL3196-05 (NCT02912260) ( $n = 116$ ), and a NASH-cirrhotic active resmetriom treatment arm of MAESTRO-NAFLD-1 (NCT04197479) ( $n = 105$ ). LV was assessed using a validated artificial intelligence model for segmenting the liver on standard MR images.

**Results:** LV at baseline was elevated in non-cirrhotic and cirrhotic patients with NASH, relative to literature values for healthy controls. MRI-PDFF correlated with LV at baseline in non-cirrhotic ( $r^2 = 0.19$ ,  $p < 0.001$ ) and more weakly in cirrhotic NASH ( $r^2 = 0.079$ ,  $p = 0.01$ ). Reduction in LV correlated with reduction in PDFF in placebo ( $r^2 = 0.25$ ,  $p = 0.001$ ) and resmetriom ( $r^2 = 0.38$ ,  $p < 0.0001$ ) treated patients at 12 and 36 weeks. LV reduction was greater in resmetriom -18.6% (1.1), -20.5% (1.2) compared to placebo -0.4% (1.5), 0.1% (1.9) treated at 12 and 36 weeks, respectively ( $p < 0.0001$ ). In cirrhotic NASH patients treated with resmetriom, LV reduction was much greater than expected based on the small reduction in PDFF. Resmetriom-treated patients who had NASH resolution and/or fibrosis reduction on biopsy at week 36 all had an MRI-PDFF reduction  $\geq 30\%$  and/or LV reduction of  $\geq 15\%$  at week 12.

Figure 2. Liver volume (LV) and MRI-PDFF (PDFF) Time course in MGL-3196-05 Phase 2 NASH Study



**Conclusions:** Reduction in LV in resmetriom-treated patients may be explained in part by reduction in liver triglycerides, but also likely driven by other changes related to its mechanism of action. LV reduction may be associated with histopathologic improvement of NASH, may be further assessed by data from resmetriom's Phase 3 MAESTRO-NASH study.

#### 149. MINIMIZING VARIABILITY AND INCREASING CONCORDANCE FOR NASH HISTOLOGICAL SCORING IN NASH CLINICAL TRIALS

A. Olveira<sup>1</sup>, A. Sanyal<sup>2</sup>, R. Loomba<sup>3</sup>, Q.M. Anstee<sup>4</sup>, V. Ratziu<sup>5</sup>, A. Shah<sup>6</sup>, M. Natha<sup>7</sup>, D. Rajagopalan<sup>7</sup>, N. Shelat<sup>7</sup>, M. Subramanian<sup>7</sup>, K. Wack<sup>8</sup>, O. Carrasco-Zevallos<sup>8</sup>, M. Resnick<sup>8</sup>, K. Kowdley<sup>9</sup>, M.E. Rinella<sup>10</sup>, S. Harrison<sup>11</sup> and Z. Younossi<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA. <sup>3</sup>University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA. <sup>4</sup>Translational & Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. <sup>5</sup>Sorbonne

Université, Paris, France. <sup>6</sup>Karma Statistics, LLC, Skillman, NJ, USA. <sup>7</sup>Intercept Pharmaceuticals, Inc. <sup>8</sup>Path AI, Boston, MA, USA. <sup>9</sup>Liver Institute Northwest, Seattle, Washington, USA. <sup>10</sup>Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA. <sup>11</sup>Pinnacle Clinical Research, San Antonio, TX, USA. <sup>12</sup>Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA, USA.

**Introduction:** Liver histology is prone to observer variability. The NASH CRN consensus approach is the gold standard for reading NASH histology. We propose a panel of 3 pathologists reading digitized slides independently can match NASH CRN performance. Aims: assess percentage of slides/parameter for which  $\geq 2$  readers in a panel agreed; estimate linear kappas between 2 panels and compare with published NASH CRN data.

**Methods:** Baseline and Month 18 slides for 100 subjects in an ongoing phase 3 NASH study were selected by image quality and spectrum of disease activity. Two panels, each with 3 pathologists with identical NASH histology training, read digitized slides on the PathAI platform and scored 4 parameters: fibrosis, inflammation, ballooning, and steatosis. Each pathologist read the same slides independently, blinded to treatment, time, and subject. Consensus for each parameter was defined as agreement by  $\geq 2$  pathologists (mode) within a panel. If mode was not achieved, the slide was read by a joint panel with 3 pathologists.

**Results:** Within each panel, mode was reached in ~90% of slides for all parameters. Steatosis had the highest agreement rates (97% and 99%), followed by fibrosis (91% and 93%). Linear weighted kappa scores between panels A and B were similar to published NASH CRN-reported values (table). For slides/parameter (< 10/100 per parameter) that went to joint panel read, in 50% to 83% of cases the panel score was the same as the median, suggesting potential diminishing value of a joint panel read over choosing the median.

Table. Panel Read Method vs NASH CRN

Parameters	Linear Weighted Kappa (Shout-Fleiss Kappa)		
	Panel A vs B (n=200)	Kleiner 2019 <sup>a</sup> (n=446)	Kleiner 2005 <sup>a</sup> (n=32)
Fibrosis	0.82	0.75	0.84
Lobular inflammation	0.60	0.46	0.45
Ballooning	0.62	0.54	0.56
Steatosis	0.89	0.77	0.79

<sup>a</sup>Average of the pairwise kappas.

Note: Panel read method results based on nonmissing data. Sources: Kleiner 2005, Kleiner 2019

**Conclusions:** A panel of 3 board-certified hepato-pathologists, each scoring and reading independently, reduces bias and improves sensitivity. Kappa values between panels are comparable to NASH CRN metrics and underscore panel interchangeability. Consensus rates of  $\geq 95\%$  based on the mode and median provide a method for rapid and accurate reading of slides and may reduce uncertainty around treatment effect estimates in NASH phase 3 trials.

#### 150. PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA Y SÍNDROME METABÓLICO EN UNA COHORTE ADOLESCENTE Y JUVENIL

A. Torres Domínguez<sup>1</sup>, S. Jofré Peralta<sup>1</sup>, M. Pérez Ruiz<sup>1</sup>, C. Lozano Calero<sup>2</sup>, F. Poveda Gómez<sup>3</sup>, R. Gálvez Fernández<sup>1</sup>, M.C. García Gavilán<sup>1</sup>, F. Rivas Ruiz<sup>4</sup> y J.M. Rosales Zábal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Agencia

*Sanatoria Costa del Sol, Marbella, España.* <sup>3</sup>*Servicio de Medicina Interna, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España.*  
*Unidad de investigación, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España.*

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de esteatosis hepática (EH) y de síndrome metabólico (SM) en una cohorte de población adolescente y juvenil.

**Métodos:** Estudio observacional analítico (cohortes). Se incluyeron adolescentes y jóvenes obesos determinando la presencia de EH por resonancia magnética hepática (RMN). En aquellos que no pudieron hacerla, se determinó ecográficamente por dos observadores independientes siguiendo los criterios de Chan DF. Se determinó la tensión arterial mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), así como determinaciones de laboratorio: hemograma, glucemia, ácido úrico, aspartato aminotransferasa (AST), alanil-aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total, albúmina, insulina plasmática, triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol. Se determinó la presencia de HBsAg, VHC y el consumo de alcohol. Se realizaron test analíticos no invasivos de fibrosis: Hepatomet Fibrosis Score, FIB-4 y APRI. Se utilizaron los criterios del International Diabetes Federation (IDF) para definir obesidad y síndrome metabólico (SM). Se definió insulinorresistencia como HOMA-IR ≥ 3,8.

**Resultados:** 40 adolescentes/jóvenes obesos fueron analizados, 24 (60%), eran varones. La mediana de edad era 15 años (10-21). 34 jóvenes tenían EH (29 por RMN), con una prevalencia del 85% (IC95% 72,7-97,3). La concordancia ecográfica de esteatosis fue perfecta (kappa 1,0). Ninguno presentaba riesgo de fibrosis significativa. La prevalencia de SM en obesos fue del 25% y del 26,5% en obesos con EH. 48,6% de obesos tenían resistencia insulínica (51% en los que tienen EH). No se encontraron variables asociadas a mayor riesgo de EH o SM.

**Conclusiones:** La prevalencia de EH en adolescentes y jóvenes obesos es alta, con bajo riesgo de fibrosis por parámetros analíticos. 1 de cada 4 adolescentes/jóvenes obesos presenta SM. Aunque nuestro tamaño muestral supone una limitación, sería interesante realizar estudios de seguimiento de este tipo de población con la finalidad de conocer el impacto en edad adulta, así como detectar precozmente la presencia de riesgo de fibrosis hepática y de complicaciones asociadas al SM.

## 151. BIOMARKERS, IMAGING AND SAFETY IN RESMETIROM 52 WEEK NON-CIRRHTIC NASH PHASE 3 CLINICAL TRIAL, COMPLETED OPEN-LABEL ARM OF MAESTRO-NAFLD-1

S.A. Harrison<sup>1</sup>, P. Lasierra-Resa<sup>2</sup>, S. Cubberley<sup>3</sup>, R.A. Taub<sup>2</sup>, G.W. Neff<sup>4</sup>, N. Alkhouri<sup>5</sup> and M. Bashir<sup>3</sup>

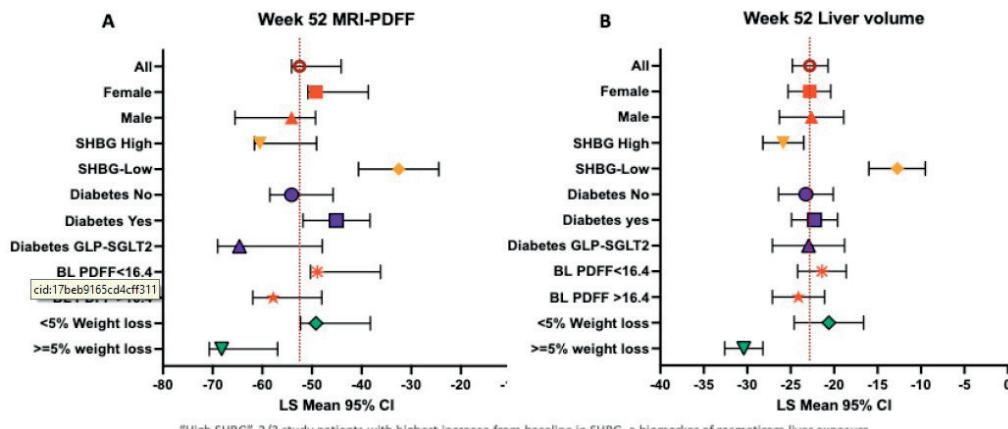


Figura P-151

<sup>1</sup>Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, UK.

<sup>2</sup>Madrigal Pharmaceuticals, USA. <sup>3</sup>Duke University, USA. <sup>4</sup>Covenant Research and Clinics, LLC, USA. <sup>5</sup>Arizona Liver Health, USA.

**Introduction:** MAESTRO-NASH (NCT03900429) and MAESTRO-NAFLD-1 (NCT04197479) are 52-week (w) Phase 3 registration double-blind placebo controlled clinical trials to study the effect of resmetirom, a selective thyroid receptor beta (THR-β) agonist in NASH. A goal of MAESTRO-NAFLD-1, a 1200 patient "real life" NASH study is to identify non-invasive markers that correlate with patient response to resmetirom. The 171 patient 100mg open label arm completed the 52w study in July 2021.

**Methods:** Eligibility required at least 3 metabolic risk factors, transient elastography (TE) measured in kPa consistent with  $\geq$  F1, and MRI-PDFF  $\geq$  8%. The primary and key secondary endpoints of MAESTRO-NAFLD-1 include safety, relative reduction of MRI-PDFF (w16) and LDL-C, Apolipoprotein-B (ApoB), triglycerides (TG) (w24).

**Results:** Statistically significant ( $p < 0.0001$ ) MRI-PDFF reduction  $\sim$ 53% (3.3 (SE)) at w52. Liver volume (LV) was elevated at baseline (2202 cm<sup>3</sup> (535)) by  $\sim$ 50% relative to normal controls and  $\sim$ 15% after correction for BMI. Resmetirom reduced LV by -21% (1.0), -23% (1.0) respectively, at w16 and w52 ( $p < 0.0001$ ). LV reduction was greater than predicted by% reduction in MRI-PDFF; LV-corrected mean MRI-PDFF reduction at w52 was -61% (2.4). At w52, MRE (-0.34,  $p = 0.03$ ); CAP (-39 (4.6)) and TE (-1.87,  $p < 0.0001$ ) were reduced relative to baseline. LDL-C (-21% (1.9)), ApoB (-22% (1.6)) and TG (-22% (2.6)) were statistically significantly reduced ( $p < 0.0001$ ). No safety flags were identified; blood pressure (systolic, diastolic) was reduced by  $\sim$ 2-4 mmHg, bone mineral density (DEXA) was unchanged at w52.

**Conclusions:** Noninvasively identified patients with NASH treated with 100 mg per day of resmetirom for up to 52w demonstrated rapid and sustained reduction in 1-hepatic fat and LV; 2-fibrosis, assessed by biomarkers, MRE and TE; 3- LDL-C and atherogenic lipids; 4-liver enzymes and inflammatory biomarkers, supporting the use of non-invasive markers to monitor resmetirom response in patients with NASH.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Básica"

### 152. CATHEPSIN D IS ESSENTIAL FOR THE CORRECT COLLAGENOLYTIC ACTIVITY OF MACROPHAGES DURING CHOLESTATIC- INDUCED LIVER FIBROSIS

P. Ruiz Blázquez<sup>1,2</sup>, M. Fernández Fernández<sup>1,2</sup>, V. Pistorio<sup>1,3</sup>, S. Núñez<sup>2</sup>, C. García Ruiz<sup>1,2,4,5</sup>, L.M. Pavone<sup>3</sup>, J. Fernández-Checa<sup>1,2,4,5</sup> and A. Moles<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>IIBB-CSIC. <sup>2</sup>CiberEHD. <sup>3</sup>University of Naples Federico II, Italy.

<sup>4</sup>IDIBAPS. <sup>5</sup>USC Research Center for ALPD, USA.

**Introduction and objectives:** Liver fibrosis is caused by an excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) proteins. Macrophages are important effectors for ECM remodelling through phagocytosis and processing of the ECM within acidic compartments and can contribute to liver fibrosis resolution. Proteases, such as cathepsins, are essential for lysosomal proteolytic activity however, their contribution to ECM remodelling within the macrophages is unknown. Thus, the aim of this study was to investigate the proteolytic and degradative signalling pathways associated to macrophages during liver fibrosis.

**Methods:** To study the proteolytic and degradative signals contributing to fibrosis in macrophages we focused our attention on the lysosomal protease cathepsin D. We generated and validated a novel macrophage-CtsD knock-out mouse strain by breeding LysM-Cre (macrophages) with CtsD floxed mice. Fibrosis was established by bile duct ligation at 7 and 14 days in CtsDF/F or CtsDΔMac mice and determined by hydroxyproline, α-SMA, Col1A1 and TGF-β RT-PCR in total liver. Collagen degradation and endocytosis was studied using DQ™ Collagen, type I and 10KDa Dextran probes, respectively and WB for Endo180 and UPAR in peritoneal macrophages. Lysosomal colocalization was demonstrated using LAMP2. Protease secretome was determined using Protease Array from R&D.

**Results:** First, CtsD deletion in macrophages from CtsDΔ Mac mouse was confirmed by CtsD WB and gene expression in macrophages and dual IHP (F4/80-CtsD) in liver tissue. Of note, cathepsin B expression remained unaffected despite deletion of CtsD. CtsD deletion in macrophages, increased liver fibrosis after BDL as shown by an increase in liver hydroxyproline, and hepatic α-SMA, Col1A1 and TGF-β gene expression. No differences of liver damage were detected between CtsDF/F and CtsDΔMac after BDL. As expected CtsD activity increased only in CtsDF/F mice after BDL. Isolated CtsDΔMac macrophages showed a significant decrease in DQ™ Collagen, type I degradation versus CtsDF/F ones. Collagen degradative profile colocalized partially with LAMP2, indicating that collagen was degraded within the lysosome. Furthermore, Dextran endocytosis and Endo180 and UPAR collagen internalization receptors remained unaffected in both CtsDF/F and CtsDΔ Mac macrophages. Protease array in cell culture medium from CtsDF/F and CtsDΔ Mac macrophages revealed CtsA, MMP7, MMP8 and MMP13 as part of CtsD proteolytic secretome.

**Conclusions:** Lysosomal cathepsin D is essential for a correct collagenolytic activity displayed by macrophages during liver fibrosis and its absence contributes to the development of cholestatic-induced liver fibrosis.

### 153. DETERMINACIÓN EXTRACORPÓREA NO INVASIVA DE LA FUNCIÓN HEPATOBILIAR UTILIZANDO NUEVOS DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES CON FLUORESCENCIA EN EL INFRARROJO CERCANO

M.R. Romero<sup>1,2</sup>, Á.G. Temprano<sup>1</sup>, B. Sánchez de Blas<sup>1</sup>, R. Espinosa-Escudero<sup>1</sup>, C. Cives-Losada<sup>1</sup>, E. Lozano<sup>1,2</sup>, Ó. Briz<sup>1,2</sup>, M.J. Monte<sup>1,2</sup>, C. Pérez-Melero<sup>3</sup>, F. Bermejo<sup>4</sup> y J.J.G. Marín<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hepatología experimental y vectorización de fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red. Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España. <sup>3</sup>Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. <sup>4</sup>Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca, España.

**Introducción:** El deterioro de la función hepatobiliar es una característica común en muchas hepatopatías, aunque no siempre se

refleja en una alteración de los marcadores bioquímicos séricos. La captación desde la sangre y posterior secreción a bilis de los ácidos biliares (ABs) requiere una correcta función hepatobiliar. Por ello, en trastornos hepatobiliarios se eleva la colanemia, lo que constituye un marcador sensible pero no infalible, ya que los niveles plasmáticos de ABs dependen de otros factores.

**Objetivos:** Desarrollar una prueba no invasiva para evaluar la función hepatobiliar basada en el seguimiento extracorpóreo de derivados de ABs fluorescentes.

**Métodos:** Mediante cicloadición 1,3-dipolar (química click), se han unido los ácidos cílico, glicocílico y taurocílico (TCA) a fluorocromos que emiten en el infrarrojo cercano (NIR), cuya fluorescencia puede ser detectada extracorpóreamente. Se ha investigado la captación selectiva *in vitro* e *in vivo* de uno de estos compuestos (NIRBAD1) mediante citometría de flujo y por la monitorización de la fluorescencia extracorpórea del NIRBAD1 en el hígado de rata utilizando un equipo de imagen de alta resolución.

**Resultados:** Los estudios de captación realizados en ausencia y en presencia de TCA (100 μM) en líneas celulares con sobreexpresión de transportadores hepáticos de ABs, revelaron que el NIRBAD1 (10 μM) es transportado principalmente por OATP1B3. La administración intravenosa de NIRBAD1 a ratas anestesiadas era seguida de su rápida desaparición de la sangre y su secreción a bilis. La dinámica temporal de fluorescencia NIR detectada extracorpóreamente en el hígado del animal coincidía con los datos obtenidos en otro grupo experimental al que se le había realizado una laparotomía ventral media y se recogían muestras de bilis y sangre. Los marcadores séricos de toxicidad hepática y renal no se modificaron tras la administración de NIRBAD1. Además, en un grupo experimental de daño hepático inducido por faloidina (i.v., 75 μg/100 g) en ratas, la colestasis producida por este tóxico se correlacionaba con la disminución del aclaramiento sérico y de la secreción a bilis de NIRBAD1, lo que se acompañaba de una retención hepática más prolongada, con un tiempo de vida media de la fluorescencia NIR extracorpórea de menos de 5 min en los controles y de más de 10 min en el grupo tratado con faloidina.

**Conclusiones:** Los nuevos derivados de ABs con fluorescencia NIR pueden utilizarse como sondas para evaluar la función hepatobiliar mediante métodos extracorpóreos no invasivos.

### 154. LA ACUMULACIÓN DE MAGNESIO POR SILENCIAMIENTO DE CNNM4 MEDIANTE GALNAC SIRNA REDUCE EL DESARROLLO DE FIBROSIS HEPÁTICA INDUCIDO POR COLESTASIS

J. Simón<sup>1,2</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>1</sup>, M.R. Romero<sup>8</sup>, M.F. Fondevila<sup>3</sup>, M. Bravo<sup>1</sup>, R. Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, S. Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, P. Petrov<sup>1,2</sup>, T.C. Delgado<sup>1</sup>, L.A. Martínez-Cruz<sup>1</sup>, R.R. Nogueiras<sup>3</sup>, C. Martín<sup>4</sup>, P. Milkiewicz<sup>5</sup>, M. Milkiewicz<sup>5</sup>, U. Schaeper<sup>6</sup>, D. Buccella<sup>7</sup>, J.J.G Marín<sup>2,8</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, España. <sup>2</sup>CIBERehd. <sup>3</sup>Molecular Metabolism Lab, CIMUS, España. <sup>4</sup>UPV/EHU, España.

<sup>5</sup>Translational Medicine Group, Pomeranian Medical University, Polonia. <sup>6</sup>Silence Therapeutics, Reino Unido. <sup>7</sup>Departamento de Química, NYU, EE.UU. <sup>8</sup>HEVEFARM, IBSAL, Salamanca, España.

Las colangitis primarias biliar (PBC) y esclerosante (PSC) son enfermedades progresivas que pueden culminar en cirrosis y complicaciones relacionadas, como el fallo hepático o hipertensión portal entre otras. La colestasis es un fenómeno frecuentemente observado en estos pacientes, donde los hepatocitos se ven afectados por la acumulación de ácidos biliares y desencadenan respuestas inflamatorias y de muerte celular que se traducen en el desarrollo de la fibrosis. En base al estudio recientemente publicado por nuestro grupo, donde el silenciamiento de la Ciclina M4 (CNNM4) mediante siRNA promovía la acumulación de magnesio en el hepatocito y con ello se reducían el estrés oxidativo, inflamación y desarrollo de fi-

rosis; se presente estudiar el efecto de la modulación de la diana en modelos preclínicos de colestasis. En base a la sobre-expresión de CNNM4 caracterizada en pacientes de PBC y PSC, junto con modelos preclínicos *in vivo* e *in vitro* de la enfermedad, se han tratado hepatocitos primarios aislados de ratón con ácido glicoquenodesoxicólico (GCDCA) durante 4 horas, evaluando el efecto de la terapia con siRNA conjugado a N-acetilgalactosamina (GalNAc-siRNA). Se ha observado que el silenciamiento de CNNM4 revierte la muerte celular, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y el estrés de retículo inducido por el GCDCA. De la misma manera, la sobreexpresión exógena de las formas wild-type y mutada de CNNM4 revelan que, mientras que la sobreexpresión de CNNM4 funcional promueve el estrés oxidativo, la ausencia de funcionalidad de la diana reduce los efectos hepatotóxicos del GCDCA. En base a estos resultados, se han empleado modelos animales de colestasis consistentes en ratones sometidos a ligadura del conducto biliar durante 14 días (BDL 14d) y ratones deficientes del gen Mdr 2 (Mdr2-KO). La evaluación histopatológica ha revelado que la reversión de la sobreexpresión de CNNM4, tanto inducida por BDL como por deficiencia de Mdr2, supone una reducción de la inflamación y consecuente desarrollo de fibrosis. Estudios preliminares, donde se observa una menor acumulación de ácidos biliares en el hepatocito al ser tratados con la molécula de GalNAc-siRNA, revelan que CNNM4 puede tener un papel en la regulación de la homeostasis de los ácidos biliares, protegiendo así al hepatocito y previniendo las complicaciones derivadas de la patología. En resumen, CNNM4 se presenta como una diana terapéutica eficaz para el tratamiento de enfermedades colestásicas, donde su modulación protege al hepatocito mediante la reducción de los ácidos biliares. La ausencia de hepatotoxicidad conlleva una reducción de las complicaciones asociadas, donde la molécula GalNAc-siRNA se presenta como una nueva y eficaz aproximación de cara al desarrollo de futuras terapias.

## 155. PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIUCLEARES (SP100, GP210) Y DESARROLLO DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

A. Rodríguez López<sup>1</sup>, M. Aguilar Criado<sup>2</sup>, Á. Lucas Blanco<sup>2</sup>, R. Valencia Pereira<sup>2</sup>, I. Narváez Rodríguez<sup>1</sup>, A. Guiberteau Sánchez<sup>1</sup>, M.I. Monge Romero<sup>1</sup>, A.T. Suárez Cordero<sup>1</sup>, C. Jiménez Jaén<sup>1</sup> y M.L. Vargas Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, España. <sup>2</sup>Inmunología, España.

**Introducción:** Los criterios diagnósticos para Colangitis Biliar Primaria (CBP) según la European Association for the Study of Liver (EASL) incluyen la elevación de la fosfatasa alcalina asociada a la presencia de AMA (anticuerpos anti-mitocondriales) o ANA (anticuerpos anti-nucleares) subtipos sp100 y gp210.

**Objetivos:** Valorar el desarrollo de CBP en pacientes con ANA presentes (sp100 y gp210), en ausencia de sospecha clínica previa.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, que analiza 382 pacientes con gp210 o sp100 detectados en Extremadura desde 2007 hasta 2021 y solicitados sin sospecha previa de hepatopatía. Se analiza el tiempo de desarrollo y diagnóstico de CBP y la influencia de los dos subtipos de ANA en dicha evolución.

**Resultados:** Se estudiaron 382 pacientes, 285 (89%) eran mujeres y 37 (11%) varones, con una edad media de 63 años; de los cuales se excluyeron 91 porque cumplían criterios de CBP en la determinación inicial, 41 por pérdidas de seguimiento y 21 por presencia de diagnóstico alternativo para hepatopatía. Se realizó el seguimiento de los 229 pacientes restantes: 167 presentaban sp100, 54 gp210 y 8 ambos subtipos de ANA. De estos, 21 (9,2%) desarrollaron criterios diagnósticos de CBP tras un tiempo medio de seguimiento de 36,9 meses (1-114), de los cuales 13 (5,7%) eran sp100 positivo y cumplieron criterios de CBP en un tiempo medio de 50 meses, 8 (3,5%) eran gp210 y el tiempo medio fue de 22 meses. Las diferencias entre las proporciones de los subtipos de ANA tuvieron un valor  $p < 0,05$ , del mismo modo

las diferencias entre los tiempos medios de seguimiento hasta cumplir criterios diagnósticos de CBP tuvieron un valor  $p < 0,05$ . Los 208 pacientes restantes no han desarrollado criterios de CBP tras un seguimiento medio de toda la cohorte de 94 meses (21-167).

**Conclusiones:** La presencia de ANA es más frecuente en mujeres que en varones en nuestra cohorte. Un 9,2% de los pacientes sp100/gp210 del global de nuestra serie desarrollaron CBP por criterios de la EASL en un tiempo medio de seguimiento de 36,8 meses. La presencia gp210 supone una mayor probabilidad de desarrollar CBP y en un tiempo promedio menor frente a sp100 con diferencias estadísticamente significativas ( $p$  valor  $< 0,05$  para ambas variables). Se necesitarán nuevos estudios para valorar coste-beneficio de la realización de un seguimiento protocolizado en pacientes sp100/gp210 positivos para descartar una posible evolución a CBP.

## 156. FUNCTIONAL AND MECHANISTIC ROLE OF LNCRNA-C1 IN CHOLESTATIC LIVER DISEASES

J. Blázquez Vicens<sup>1</sup>, A.J. Tinahones Ruano<sup>1</sup>, J. Cañas Martín, L. Borzacchiello<sup>1,2</sup>, A. Capelo Diz<sup>1</sup>, M. Fernández Fondevila<sup>3</sup>, B. Porteiro<sup>3</sup>, M. Bunyan-Woodcraft<sup>4</sup>, J.L. Lavin<sup>4</sup>, D. Fernández-Ramos<sup>5</sup>, M.J. Perugorria Montiel<sup>6</sup>, M. García-Fernández de Barrena<sup>7</sup>, J. Lozano<sup>8</sup>, J.C. García-Pagán<sup>9</sup>, J.M. Bañales<sup>6</sup>, P. Milkiewicz<sup>10</sup>, M. Milkiewicz<sup>10</sup>, B. Sangro<sup>11</sup>, L. Bujanda-Fernández<sup>6</sup>, M.A. Ávila<sup>5</sup>, A.M. Aransay<sup>3</sup>, J.M. Mato<sup>5</sup>, R. Nogueiras<sup>3</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>4</sup>, A. Woodhoo<sup>1</sup> and M. Varela-Rey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory. CiMUS-USC, Xunta de Galicia, Spain. <sup>2</sup>Università Degli Studi Della Campania

“Luigi Vanvitelli, Italy. <sup>3</sup>Molecular Metabolism Laboratory.

CiMUS-USC Ciberobn, Spain. <sup>4</sup>Liver disease Laboratory, CIC

bioGUNE-Ciberehd, Spain. <sup>5</sup>Liver metabolism Laboratory, CIC

bioGUNE-CIBERehd, Spain. <sup>6</sup>Department of Liver and

Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque

CountryUPV/EHU; National Institute for the Study of Liver and

Gastrointestinal Diseases CIBERehd, Spain. <sup>7</sup>Hepatology Program,

CIMA, University of Navarra. Instituto de Investigaciones

Sanitarias de Navarra-IdiSNA, CIBERehd, Pamplona, España.

<sup>8</sup>Bioinformatics Platform, CIBERehd, Spain. <sup>9</sup>Barcelona Hepatic

Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona,

IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Spain. <sup>10</sup>Hospital

General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid,

Spain. <sup>11</sup>Translational Medicine Group, Pomeranian Medical

University, Liver and Internal Medicine Unit, Medical University

of Warsaw, Szczecin, Poland. <sup>11</sup>Instituto de Investigaciones

Sanitarias de Navarra-IdiSNA, CIBERehd. Hepatology Unit,

Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

Liver fibrosis is a hallmark feature of chronic liver diseases of various etiologies including alcohol abuse, hepatitis virus, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholestatic disease and immune disorders. It is characterized by complex cellular responses of several hepatic cell types, including hepatocytes, cholangiocytes, immune cells and hepatic stellate cells. Long non-coding RNAs (lncRNA) are a class of non-coding RNAs that can interact with DNA, RNA and proteins to regulate global gene expression patterns. They are remarkably versatile regulators, influencing multiple biological processes and playing key roles in the pathogenesis of several disorders. Their function in liver fibrosis however remains largely unexplored. Using deep RNA-sequencing in 4 mice models of hepatic fibrosis (BDL, MDR2-KO, CCl4 and MCD diet), we found that hundreds of lncRNAs were dysregulated in liver tissue. Using computational approaches, we were able to construct a clinically relevant signature of 52 lncRNAs in cholestasis-induced liver injury. Importantly, we have observed that one of those lncRNAs (LncRNA-C1) was significantly upregulated in liver samples from pa-

tients with primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC), and that its expression was consistently elevated in three different mice models of cholestasis at different time points: bile duct ligation (BDL) (48h, 7 and 14 days), mice fed with a cholic acid diet (1 to 3 weeks of feeding) and MDR2-KO mice (3 to 17 months old). In addition, levels of this lncRNA were also upregulated in other mice models of hepatic fibrosis, including methionine-choline deficient and high fat diet (MCD-HFD), and toxic-induced fibrosis by CCl4 (6 weeks). Next, we performed in vivo targeting of lncRNA-C1 and examined its effects after BDL. Notably, we found that hepatic silencing of lncRNA-C1 exacerbated liver damage (as seen by elevated levels of transaminases and enhanced number of necrotic areas), increased NOS2 expression and decreased FXR levels. Using in vitro models, we have found that after injury, lncRNA-C1 is upregulated in hepatocytes and hepatic stellate cells (HSC). Furthermore, both primary hepatocytes treated with DCA and LX2 cells treated with TGF $\beta$  showed increased levels of lncRNA-C1. Surprisingly, when lncRNA-C1 was silenced in TGF- $\beta$ -treated LX2 cells the expression levels of col1a1, col1a2 and acta2 was enhanced, suggesting an antifibrotic role of lncRNA-C1. Altogether, our data suggest that lncRNA-C1 could play a protective role during liver fibrosis development, and that lncRNA-C1 could represent a clinically relevant novel target in cholestasis.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### 157. HEPATITIS AUTOINMUNE TRAS ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA COVID-19. RESULTADOS DEL REGISTRO NACIONAL ESPAÑOL DE ENFERMEDADES COLESTÁSICAS Y AUTOINMUNES HEPÁTICAS (COLHAI)

A. Barreira-Díaz<sup>1,2</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, A. Castiella<sup>3</sup>, Á. Díaz-González<sup>4</sup>, M.C. Londoño<sup>2,5</sup>, I. Pérez-Medrano<sup>6</sup>, M. Casado-Martín<sup>7</sup>, J. Gómez-Camarero<sup>8</sup>, C. del Pozo-Calzada<sup>9</sup>, M.D. Antón-Conejero<sup>2,10</sup> y M. Salcedo<sup>2,11</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, España.

<sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>5</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Torrecárdenas, Almería, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España.

<sup>11</sup>Servicio de Hepatología y trasplante hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La vacunación universal es la principal estrategia contra la pandemia COVID-19. Se cree que la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 utilizada en las vacunas puede estimular el sistema inmunitario, sugiriendo una posible asociación entre las vacunas COVID-19 y el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Se han notificado eventos de probable origen autoinmune asociados con la vacuna, incluidos casos de hepatitis autoinmune (HAI). El objetivo del estudio fue describir características clínico-epidemiológicas de pacientes con debut o reactivación de HAI tras la vacunación contra SARS-CoV-2.

**Métodos:** Estudio observacional multicéntrico, retrospectivo-prospectivo, que incluyó sujetos que habían recibido una o dos dosis de las vacunas aprobadas contra SARS-CoV-2 y que presentaron elevación de transaminasas debido a HAI en los 90 días posteriores a la vacunación.

**Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes de 9 hospitales académicos españoles. 19/25 eran mujeres, con una edad media de 51 ( $\pm$  15) años. Se realizó biopsia hepática a 20/25 pacientes. 3/5 no biopsiados presentaban HAI previa. Distribución de vacunas COVID-19: 14/25 Pfizer, 4 Moderna, 5 AstraZeneca y 2 Janssen. En 15/25 el episodio de HAI ocurrió tras la segunda dosis y en 10 tras la primera. La mediana de tiempo desde la última dosis de vacuna hasta la HAI fue 19 (9-30) días. 19/25 pacientes presentaron anticuerpos antinucleares (ANA)  $\geq$  1/80. La hepatitis fue leve en 22/25, grave en un paciente y dos presentaron una hepatitis fulminante. 19/20 pacientes biopsiados presentaban histología compatible con HAI. El RUCAM mostró asociación al menos posible ( $\geq$  4 puntos) en 13 pacientes y la puntuación simplificada de HAI mostró diagnóstico al menos probable ( $\geq$  6 puntos) en 17/25. 24/25 recibieron tratamiento con corticoides y en 19 se inició azatioprina.

Tabla 1. Datos analíticos en el momento de la hepatitis

	Mediana (IQR)
Aspartato aminotransferasa (AST), UI/L	915 (587-1391)
Alanina aminotransferasa (ALT), UI/L	966 (613-1645)
Fosfatasa alcalina (FA), UI/L	135 (126-237)
Gamma-glutamil transferasa (GGT), UI/L	183 (110-229)
Bilirrubina total, mg/dL	2.96 (1.7-9.5)
Bilirrubina directa, mg/dL	2.8 (1.4-11)
Ratio Internacional Normalizado (INR)	1.1 (0.99-1.29)
Inmunoglobulina G (IgG), mg/d	1684 (1221-2128)
Proteínas totales, mg/dL	7.4 (6.7-8)

**Conclusiones:** La elevación de transaminasas tras la administración de la vacuna COVID-19 debe ser evaluada, dada la posibilidad de diagnosticar una HAI.

### 158. DIFERENCIAS EN EL PERFIL SÉRICO DE ÁCIDOS BILIARES EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES AL ÁCIDO URSODESÓXICO

M. Alonso Peña<sup>1</sup>, M.J. Monte<sup>2,3</sup>, M. Cobreros<sup>4</sup>, J. Irure<sup>5</sup>, M. del Barrio<sup>4</sup>, E. Fábrega<sup>1,4</sup>, M. López Hoyos<sup>5</sup>, J.J.G. Marín<sup>2,3</sup>, J. Crespo<sup>1,3,4</sup> y Á. Díaz González<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>2</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>5</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

**Introducción:** La colangitis biliar primaria (CBP) es una colangiopatía autoinmune rara y progresiva. El tratamiento de primera línea es el ácido ursodesoxicólico (UDCA), que resulta ineficaz para prevenir la progresión de la enfermedad en aproximadamente el

40% de estos pacientes. El UDCA ha sido la única opción terapéutica para los pacientes con CBP durante más de 30 años. En 2016, se aprobó el ácido obeticolíco (OCA) como tratamiento de segunda línea en combinación con el UDCA. En los casos en los que no hay respuesta a ninguno de estos fármacos, los fibratos se presentan como la última opción terapéutica. Sin embargo, es necesario el tratamiento con UDCA durante un año para evaluar la respuesta y valorar otras alternativas.

**Objetivos:** Dilucidar si el perfil de ácidos biliares (AB) en suero podría permitirnos llegar a una identificación temprana de los pacientes con CBP que no responderán al tratamiento con UDCA.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes con CBP tratados con UDCA, clasificados en respondedores ( $n = 10$ ) y no respondedores ( $n = 10$ ) a este fármaco, según los criterios de París-II. Se analizaron 25 especies de AB y C4, un marcador de la síntesis de AB, mediante HPLC-MS/MS. Los resultados se compararon con el perfil de AB de 20 sujetos sanos pareados por edad y sexo. Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. En todas las pruebas estadísticas se aplicó un nivel de significación de dos colas de 0,05.

**Resultados:** Los 20 pacientes analizados eran todas mujeres; la edad media era de 56 años (IQR 49,5-63). Despues de evaluar la respuesta, el enriquecimiento en UDCA fue similar en los respondedores y en los no respondedores, pero identificamos que las concentraciones de AB taurourconjugados fueron significativamente mayores en los no respondedores que en los respondedores y en los sujetos sanos. Las concentraciones séricas de AB totales y de glicourconjugados fueron significativamente menores en los sujetos sanos en comparación con los no respondedores. Además, se identificaron diferencias significativas en las concentraciones séricas de especies individuales de AB entre los tres grupos estudiados. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de AB libres ni C4.

**Conclusiones:** Los pacientes con CBP que no responden al tratamiento con UDCA muestran diferencias significativas en el perfil sérico de AB en comparación con los que responden, especialmente en lo que respecta a la proporción y la cantidad de especies conjugadas. El perfil de AB podría ser una herramienta útil para la estratificación y posterior tratamiento personalizado de los pacientes con CBP.

## 159. PREVALENCIA E IMPACTO DE OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

M. Cobreros, P. Irizubieto, M. Alonso-Peña, M. del Barrio, M.T. Arias-Loste, E. Fàbrega, J. Crespo y Á. Díaz-González

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Santander, España.

**Introducción:** La colangitis biliar primaria (CBP) es considerada una enfermedad autoinmune (EAI) y como tal, se asocia con la presencia de otras EAI. En este sentido, se dispone de escasa información del impacto de la presencia de EAI en la evolución de la CBP.

**Objetivos:** Describir la prevalencia de EAI y el impacto de estas sobre la respuesta bioquímica y la evolución de las pacientes con CBP.

**Métodos:** Estudio unicéntrico y retrospectivo de pacientes con CBP tratados en nuestro servicio desde el año 2000 hasta el 2020. Se recogieron características basales, de tratamiento y de respuesta bioquímica, la cual se definió según los criterios Paris II.

**Resultados:** Se dispone de información de 159 pacientes tratados durante este período. De ellos, 149 son mujeres (93,7%) con una edad mediana 56,1 años. En el momento del diagnóstico, el 91,7% presentaba AMA+ con una mediana de FA 185 UI/L (IQR 130-277), GGT 188 (IQR 94-330), GOT 52 UI/L (IQR 36-75), GPT 58 UI/L (IQR 41-99), bilirrubina total 0,6 mg/dL (IQR 0,5-0,8) e IgM 304 mg/

dL (IQR 232-470). 51 pacientes (32,1%) estaban diagnosticadas de otra enfermedad autoinmune, siendo el hipotiroidismo (excluyendo la etiología postquirúrgica) ( $n = 25$  (46,3%)) la EAI más frecuente, seguida del lupus ( $n = 5$ , 9,8%), el síndrome antifosfolípido ( $n = 5$ , 9,8%) y el síndrome de CREST ( $n = 4$ , 7,8%). 152 pacientes (98,1%) fueron tratados con ácido ursodesoxicólico. De la cohorte global, se dispone de información al año de 111 pacientes. De ellos, el 64% presentó respuesta bioquímica a los 12 meses según los criterios Paris II. El 73,5% de los pacientes con EAI y el 60% sin EAI presentaron respuesta bioquímica, sin identificar diferencias entre ambos grupos (OR 1,8 (IC95% 0,76-4,5;  $p = 0,17$ )). El subanálisis del impacto aislado de la presencia de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en nuestra cohorte tampoco mostró diferencias significativas en términos de respuesta (hipotiroidismo: OR 2,4 (IC95% 0,74-7,8;  $p = 0,14$ ); lupus: OR 0,61 (IC95% 0,03-10,5;  $p = 0,7$ ); anti-fosfolípido: OR 0,6 (IC95% 0,03-10,5;  $p = 0,7$ )). En la evaluación no invasiva de fibrosis al año de tratamiento, la mediana de FIB4 en los pacientes con EAI y sin EAI fue de 1,42 y 1,17, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,03$ ). La mediana de APRI un año tras el inicio de UDCA fue de 0,33 en pacientes sin EAI y 0,39 en aquellos con EAI ( $p = 0,053$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con CBP presentan una elevada prevalencia de otras enfermedades autoinmunes, aunque su presencia no parece impactar en la probabilidad de respuesta al tratamiento de primera línea. Al año del tratamiento, los pacientes con EAI presentan unos valores más elevados de FIB4, si bien se encuentran por debajo de 1,45.

## 160. CARACTERÍSTICAS E IMPACTO DEL SEXO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE UN ÁREA CLÁSICAMENTE DE BAJA INCIDENCIA

A. Mínguez Sabater<sup>1</sup>, I. Conde<sup>1</sup>, C. Montón<sup>2</sup>, L. González<sup>3</sup>, S. Pascual<sup>4</sup>, M.D. Antón Conejero<sup>5</sup>, R. Dosdá<sup>6</sup>, A. Forés<sup>6</sup>, M.C. Gibert<sup>7</sup>, A. Ojeda<sup>8</sup>, E. Girona<sup>9</sup>, P. Ladrón Abia<sup>1</sup>, S. Martínez Delgado<sup>1</sup>, C. Soutullo Castiñeiras<sup>1</sup> y M. Berenguer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>4</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Dr.

Peset, Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital General Universitario de Castellón, España. <sup>7</sup>Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>8</sup>Hospital General Universitario de Elche, España.

**Introducción:** La colangitis esclerosante primaria (CEP), una enfermedad colestásica rara caracterizada por la inflamación y fibrosis progresiva de los conductos biliares intra y extrahepáticos, típicamente afecta a hombres de edad media con colitis ulcerosa (CU). Sin embargo, estudios recientes apuntan a cambios epidemiológicos.

**Objetivos y métodos:** Determinar si la epidemiología, curso clínico y resultados de los pacientes con CEP seguidos en un área geográfica mediterránea se asemeja a lo descrito en la literatura, así como identificar diferencias entre sexos. Estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con CEP seguidos en 8 hospitales entre los años 2000 y 2020. Se recogieron variables demográficas, clínicas, radiológicas e histológicas relativas al diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

**Resultados:** Cohorte de 112 pacientes (edad media  $41,59 \pm 16$  años), 42% mujeres, CEP de ducto grande en 76%. El 70% se diagnosticó a partir del año 2010. El tiempo medio desde la primera sospecha clínica hasta el diagnóstico definitivo fue de 4 años. Al diagnóstico, el 61,4% de los pacientes estaban asintomáticos. La manifestación clínica más frecuente al debut fue la astenia (18,8%), seguido de ictericia y purito. Para establecer el diagnóstico, se realizó ecografía abdominal en el 87% (resultado normal en el

50,5%), colangiografía por resonancia magnética en el 96,3%, y biopsia hepática en el 41,1%. Hasta un 45,4% de los pacientes presentaba otra enfermedad autoinmune, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (60,4%), particularmente CU. Los anticuerpos fueron positivos en el 57,3% de la cohorte (pANCA 33%). Casi un cuarto (22,9%) desarrolló una cirrosis y un 17,4% requirió trasplante hepático (TH) tras una mediana de seguimiento de 4,58 años; de ellos, la enfermedad recurrió en un 33,3%. El TH fue más frecuente en los casos diagnosticados antes del 2005 (35%) respecto a los diagnosticados posteriormente (13,6%),  $p = 0,0024$ . Los pacientes que eventualmente precisaron TH presentaron al diagnóstico más frecuentemente ictericia (35,7% vs. 11,9%;  $p = 0,022$ ) y cirrosis (38,5% vs. 12,2%;  $p = 0,015$ ). Durante el seguimiento, un 6,4% de los pacientes falleció como consecuencia de la enfermedad. El análisis por sexos evidenció que las mujeres tienen menos ictericia al diagnóstico que los hombres (2% vs. 14%;  $p = 0,013$ ) y una prevalencia más alta de anticuerpos ANA (43,9% vs. 15,7%;  $p = 0,003$ ). Las mujeres fueron diagnosticándose de forma creciente en los últimos años (68,75% a partir de 2011). Los niveles de GGT y de bilirrubina total (BT) al diagnóstico fueron más altos en hombres que en mujeres (GGT: 441U/L vs. 188 U/L,  $p < 0,001$ ; BT: 3,02 mg/dl vs. 1,31 mg/dl,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La epidemiología de la CEP está cambiando. El número de mujeres afectas es mayor al descrito en la literatura, con un aumento creciente de su incidencia. Parece haber diferencias entre sexos en la forma de presentación y curso evolutivo que deben confirmarse en estudios más grandes.

## 161. PREVALENCIA, EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA EN DOS ÁREAS DISTINTAS, E IMPACTO EN LA INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO

J. del Río Izquierdo<sup>1</sup>, M. Romero Cristóbal<sup>2</sup>, R. Lomas Pérez<sup>3</sup>, M. Trapero Marugán<sup>4</sup>, J. Miquel Plaza<sup>5</sup>, R. Patón Arenas<sup>6</sup>, J. Morillas Aliño<sup>7</sup>, C. Martínez Flores<sup>8</sup>, J. Barrio Antoranz<sup>9</sup>, T. de Artaza Varasa<sup>3</sup>, R. González Casas<sup>10</sup>, I. Payeras Otero<sup>1</sup>, A.J. Lucendo Villarín<sup>11</sup>, A. Díaz Sánchez<sup>12</sup>, A. Díaz Redondo<sup>1</sup>, R. Bañares Cañizares<sup>2</sup> y M. Salcedo Plaza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CiberEhd, Madrid, España. <sup>3</sup>Hospital Virgen de la Salud de Toledo, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Guadalajara, España. <sup>6</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real, España. <sup>7</sup>Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, España. <sup>8</sup>Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. <sup>10</sup>Hospital Nuestra Señora del Prado, Toledo, España.. <sup>11</sup>Hospital General de Tomelloso, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario del Sureste, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad infrecuente; se desconocen aspectos relevantes de su prevalencia y etiología. En los últimos años parece existir un aumento de la demanda de trasplante hepático (TH). Se plantea un estudio para evaluar su prevalencia y caracterizar la CEP en 2 ámbitos diferentes (Madrid y entorno), y analizar factores condicionantes de evolución indicativa de TH.

**Métodos:** Estudio transversal, multicéntrico, analizando los casos prevalentes de CEP en Madrid y en 4 de las provincias de Castilla-la Mancha (CLM) (3.185.067 habitantes).

**Resultados:** Se reportaron 69 casos (32 en Madrid) de 15 centros hospitalarios (6 en Madrid). La prevalencia global fue  $2,16 \times 10^{-5}$  habitantes, con afectación predominante en hombres (59,4% vs. 40,6%), edad mediana 47 años (IQR 25), y 8,6 (IQR 11,59) años de evolución desde el diagnóstico de CEP. Hay enfermedad inflamatoria (EII) en 45 pacientes (65,2%), más frecuentemente en hombres

(75,6% vs. 50%  $p = 0,028$ ). Los pacientes con EII tenían menor edad mediana al diagnóstico (32,5 vs. 54,5  $p = 0,001$ ). El análisis comparativo (CLM vs. Madrid) ha mostrado diferencias en la prevalencia ( $2,65 \times 10^{-5}$  vs.  $1,79 \times 10^{-5}$ ), distribución por sexos (hombres 48,6% vs. 71,9%  $p = 0,043$ ), edad al diagnóstico (44,41 años vs. 33,03,  $p = 0,004$ ), tiempo de evolución (8,25 años vs. 13,2 años,  $p = 0,017$ ) y prevalencia de EII asociada (51,4% vs. 81,2%  $p = 0,009$ ). El TH se ha indicado en similar proporción (21,6% vs. 28,1%  $p = 0,58$ ) y tiempo de evolución de la CEP (91,75 vs. 107,75 meses  $p = 0,7$ ). Globalmente el sexo masculino, la edad al diagnóstico de la CEP, la presencia de EII en algún momento de la enfermedad, el desarrollo de hipertensión portal y la ocupación laboral relacionada con el medio ambiente/industria se asociaron a TH (tabla).

	Indicación o realización de TH	Univariado
CLM Vs. Madrid	21,6%	Vs. 28,1% $p=0,58$
Hombre Vs Mujer	39,0%	Vs. 3,6% $p=0,001$
Edad al diagnóstico (años)	41,96 (No TH) Vs. 30,31 (TH)	P=0,014
Tiempo evolución desde CEP (años)	9,2 (no TH) Vs. 14,8 (TH)	P=0,022
EII: Si Vs. No	33,3% Vs. 8,3% $p=0,038$	
HTP: Si Vs. No	43,5% Vs. 15,2% $p=0,017$	
Ictericia al diagnóstico: Si Vs. No	36,4% Vs. 19,1% $p=0,14$	
Oficina Vs Ambiental	17,6% Vs. 46,7% $p=0,044$	

Tabla 1.

**Conclusiones:** La CEP presenta diferencias en la prevalencia, en la epidemiología y en la asociación con EII en las zonas comparadas, sin aparente impacto en la indicación de TH.

## 162. REMISIÓN BIOQUÍMICA MANTENIDA EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE CON LA DOSIS MÍNIMA EFICAZ DE AZATIOPRINA EN MONOTERAPIA

L. Carballo-Folgoso<sup>1</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>1,2</sup>, M. Celada- Sendino<sup>1</sup>, Á. Suárez Noya<sup>1</sup>, M.L. González-Díéguez<sup>1</sup>, A. Castaño, V. Cadahía<sup>1</sup>, M. Varela<sup>1,2,3,4</sup> y M. Rodríguez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>ISPA, Oviedo, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, España. <sup>4</sup>IUOPA, Oviedo, España.

**Introducción:** En la hepatitis autoinmune (HAI) se acepta que tras un mínimo de 2 años de alcanzar la remisión bioquímica con azatioprina (AZA) se podría valorar su suspensión en pacientes seleccionados, con una tasa de recaída descrita del 50-90%. El objetivo del estudio es describir una estrategia alternativa en el tratamiento de mantenimiento de HAI que permita mantener la remisión bioquímica con la mínima dosis eficaz de AZA en monoterapia.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo con inclusión de todos los pacientes con HAI en remisión bioquímica mantenida (transaminasas e IgG normales) con AZA en monoterapia. Excluidos aquellos que alcanzaron remisión después de noviembre-19, otras causas de enfermedad hepática, síndrome de solapamiento, trasplante hepático y en segunda/tercera línea de tratamiento.

**Resultados:** De los 88 pacientes incluidos, 52 fueron seleccionados desde 2010 para realizar un descenso progresivo de la dosis de mantenimiento de AZA, tras una mediana de seguimiento de 39,5 meses (23,5-90,7) desde que alcanzaron la remisión bioquímica. De estos, 42 pacientes mantenían una dosis mínima de AZA en última visita (grupo tapering) y en 10 se suspendió el tratamiento de forma completa (grupo retirada). La presentación al diagnóstico como hepatitis aguda ( $p = 0,045$ ), la bilirrubina total basal ( $p = 0,004$ ) y el médico responsable ( $p \leq 0,001$ ) fueron las variables que se asociaron con la selección de pacientes para tapering. En el análisis multivariado, la única variable que se asoció de forma independiente con tapering fue el médico responsable (OR 7,92, IC95% 2,37-26,49;  $p = < 0,001$ ). Al inicio del tapering, todos los pacientes tenían una dosis de AZA semanal de 350 mg (50 mg/día). Con un

seguimiento estrecho, se redujo la dosis eliminando progresivamente un comprimido semanal [300 mg/semana (6/7)], con una mediana de dosis de AZA en última visita de 250 mg/semana (200-300), 5/7 (4/7-6/7). La incidencia de brote en el grupo tapering fue del 10,4% frente al 40% en el grupo retirada ( $p = 0,035$ ), con una probabilidad acumulada de brote tras tapering del 19,2% a los 3 años frente al 52,4% tras retirada completa ( $p = 0,195$ ). En el grupo tapering ( $n = 42$ ), 37 pacientes (88%) mantuvieron la remisión bioquímica en todo el seguimiento, mediana de 28,5 meses (14,5-110,7) y 5 pacientes tuvieron un brote de elevación de transaminasas, 1 de ellos en rango de hepatitis aguda no grave, con una dosis media de AZA de 200 mg/semana (4/7). En 3 de los 5 pacientes, se alcanzó de nuevo la remisión bioquímica tras subir AZA a dosis estándar (50 mg/día) y en los 2 restantes además fue necesario añadir una pauta corta de corticoides.

**Conclusiones:** Dada la alta tasa de recaída tras suspensión de AZA en la HAI, podría considerarse como estrategia terapéutica alternativa la reducción progresiva (tapering) de la dosis de AZA sin llegar a su retirada completa, con una probabilidad acumulada de recaída menor, de 5,3% al año y 19,2% a los 3 y 5 años.

### 163. BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA PERDIDOS EN EL SISTEMA. ANÁLISIS PRELIMINAR

S. Jofré Peralta, A. Torres Domínguez, L. Saldaña García, M. Pérez Ruiz, R. Miguel, G. Fernández, E. Martín Salido, M.C. García Gavilán y J.M. Rosales Zábal

Hospital Costa del Sol, Marbella, España.

**Introducción:** La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática autoinmune crónica y progresiva que se caracteriza por la afectación de la vía biliar intrahepática de pequeño calibre. Su etiología es desconocida y es potencialmente grave ante su evolución a cirrosis hepática. Nuestro objetivo es identificar pacientes con criterios diagnósticos (bioquímicos y serológicos) de colangitis biliar primaria perdidos en el sistema.

**Métodos:** Se recogieron retrospectivamente los datos entre enero de 2016 y diciembre de 2020 de pacientes con autoinmunidad compatible con CBP ( $AMA \geq 1:40$  o ANA específicos sp100/gp210) y se evaluaron con los niveles de fosfatasa alcalina (FA), clasificándose en cuatro grupos: FA normal: pacientes sin CBP pero con potencial de desarrollarla. FA elevada (al menos dos determinaciones  $> 1,5x$  en dos años): pacientes con diagnóstico de CBP. FA desconocida en los últimos 5 años. FA normal con biopsia-CBP. Se evaluó si los pacientes estaban en seguimiento o no (pacientes perdidos) por el servicio de Digestivo. En el caso de no tener seguimiento, la causa del mismo. Además, se analizó si había relación entre el servicio solicitante de la autoinmunidad y el seguimiento posterior por Digestivo.

**Resultados:** 229 pacientes con autoinmunidad compatible fueron incluidos. 221 (87,8%) mujeres, con edad media 60 años. Se clasificaron como grupo 1: 96 (41,92%), grupo 2: 120 (52,4%), grupo 3: 12 (5,2%), grupo 4: 1 (0,44%). 121 (52,84%) cumplen criterios diagnósticos de CBP, 35 de ellos (30%) sin seguimiento (de estos, 11 -31,42%- sin justificación). 96 (42%) pueden potencialmente desarrollar CBP, 69 de ellos (71,8%) sin seguimiento (de estos, 41 -59,42%- sin causa). El estudio autoinmune se solicitó desde Digestivo en 111 (48,5%), de A. Primaria en 52 (22,7%), Medicina Interna 24 (10,5%), Hematología 17 (7,4%) y otros servicios 25 (11%). 116 (50,7%) no tienen seguimiento en Digestivo, siendo la pérdida mayor en las solicitudes de inmunidad fuera de Digestivo ( $p < 0,005$ ). No hubo asociación entre la presencia o no de síntomas y la presencia o no de otras enfermedades autoinmunes con la pérdida de seguimiento.

**Conclusiones:** Más de la mitad de los pacientes con AMA o ANA específicos positivos cumplen criterios diagnósticos de CBP, estan-

do sin seguimiento un tercio de ellos. Un 42% de pacientes con AMA o ANA específicos presentan FA normal, siendo potencialmente candidatos a desarrollar CBP, un 72% de ellos sin seguimiento. La CBP sigue siendo una entidad infradiagnosticada, lo que ensombrece su pronóstico. Es necesario implementar estrategias formativas para mejorar el diagnóstico precoz.

### 164. COLANGITIS ESCLEROSENTE SECUNDARIA: UNA COMPLICACIÓN TRAS LA INFECCIÓN SEVERA POR COVID-19

N.M. Pizarro Vega, B. Piqueras Alcol, G. de la Poza Gómez, M.P. Valer López-Fando, M. Gil Santana, P. Ruiz Fuentes, M.A. Rodríguez Amado y F. Bermejo San José

Hospital Universitario Fuenlabrada, España.

Desde el inicio de la pandemia, se han reportado casos de pacientes que desarrollan una colangitis esclerosante secundaria tras haber tenido una infección grave por COVID-19. Se trata de una nueva entidad que parece ser causada por factores ya descritos en la colangitis esclerosante secundaria del paciente críticamente enfermo, pero en la que se añade el potencial daño directo producido por el SARS-CoV-2 a nivel del epitelio biliar. Durante el periodo de estudio se recogieron datos de 334 pacientes infectados por SARS-CoV-2 que precisaron ingreso en UCI. Se identificaron 5 casos de colangiopatía post-COVID (1,5%), ninguno con antecedente de he-

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Edad	63	66	60	65	44
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Varón	Mujer
IMC	23,9	33,9	28,4	25	40,8
Comorbilidades					
- HTA <sup>1</sup>	No	Sí	No	Sí	No
- Diabetes mellitus	No	Sí	No	No	No
- Dislipemia	No	No	Sí	Sí	No
- Hepatopatía	No	No	No	No	No
Días de ingreso	98	37	61	81	77
Ingreso en UCI					
- APACHE II	11	10	5	20	5
- VMI <sup>2</sup>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
- PEEP <sup>3</sup> máxima	13	16	15	n.a	n.a
- Nº pronos	6	2	6	8	n.a
- NPT	No	No	No	No	No
- Vasopresores	NA <sup>4</sup> y DA <sup>5</sup>	NA y DA	NA	NA	NA
Tratamiento recibido					
- Hidroxidoroquina	Sí	No	No	No	No
- Corticoides	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
- Tocilizumab	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
- Baricitinib	Sí	No	No	No	No
- Anakinra	No	No	No	No	No
- Remdesivir	No	No	No	No	No
- Enoxaparina	Sí, anticoagulante	Sí, profiláctica	Sí, anticoagulante	Sí, anticoagulante	Sí, profiláctica
- Antibióticos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
- Antifúngicos	Sí	No	No	Sí	Sí
- Antivirales	No	No	No	Sí	No
Otras complicaciones					
- SDRA	Sí	Sí	No	No	No
- TEP <sup>6</sup>	Sí	No	Sí	No	No
- Fallo renal agudo	Sí	No	No	No	No
Datos analíticos					
Día 1					
- FA (U/L)	55	80	80	65	78
- GGT (U/L)	27	15	143	65	83
- AST (U/L)	29	20	48	82	85
- ALT (U/L)	17	17	32	57	52
- Bil total (mg/dl)	0,42	0,43	0,89	0,86	0,48
- Colesterol	162	141	126	122	213
- Dímero D	2419	200	463	397	999
Pico (días desde inicio)					
- FA (U/L)	1310 (81)	1097 (163)	248 (60)	1237 (71)	312 (74)
- GGT (U/L)	2594 (68)	2172 (30)	1130 (60)	3550 (71)	851 (74)
- AST (U/L)	1520 (55)	1048 (26)	60 (60)	250 (61)	148 (73)
- ALT (U/L)	1000 (55)	1966 (30)	125 (60)	265 (67)	458 (59)
- Bil total (mg/dl)	6,21 (329)	2,82 (172)	1,45 (293)	3,24 (247)	0,77 (73)
- Colesterol	875 (329)	296 (30)	217 (124)	252 (87)	231 (24)
- Dímero D	7418 (22)	1068 (24)	58325 (10)	7059 (30)	3807 (16)
Actual (días desde inicio)					
- FA (U/L)	941 (452)	1004 (282)	81 (293)	893 (263)	160 (89)
- GGT (U/L)	1129 (452)	1507 (282)	69 (293)	721 (263)	361 (89)
- AST (U/L)	217 (452)	112 (282)	11 (293)	166 (263)	53 (89)
- ALT (U/L)	181 (452)	151 (282)	16 (293)	105 (263)	76 (89)
- Bil total (mg/dl)	5,63 (452)	3,37 (282)	1,45 (293)	3,24 (263)	0,6 (89)
- Colesterol	649 (452)	228 (282)	180 (293)	207 (263)	214 (89)
- Dímero D	551 (452)	200 (282)	378 (158)	917 (69)	383 (89)
Días desde inicio síntomas hasta inicio de colestasis	47	22	7	30	9
AUDC <sup>7</sup>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Colangio-RMN					
- Vía extrahepática	No afectada	Afectada	No afectada	No afectada	No afectada
- Vía intrahepática	Afectada	Afectada	Afectada	Afectada	Afectada
Datos de hipertensión portal	Sí	No	No	Sí	No
Días desde inicio de síntomas	428			281	

<sup>1</sup>Hipertensión arterial. <sup>2</sup>Ventilación mecánica invasiva. <sup>3</sup>Presión positiva al final de la inspiración. <sup>4</sup>Noradrenalina. <sup>5</sup>Dopamina. <sup>6</sup>Tromboembolismo pulmonar. <sup>7</sup>Ácido ursodesoxicólico.

patopatía previa y todos con virus hepatotropos y autoinmunidad negativos. En la tabla se describen las características de estos pacientes. A todos los pacientes se les realizó colangiografía por resonancia magnética objetivándose alteración de la vía biliar intrahepática y en un caso también de la vía biliar extrahepática. A todos se les pautó ácido ursodesoxicólico observándose en todos los casos un descenso de las enzimas de colestasis durante el periodo de seguimiento (mediana 282 días) aunque en diferentes grados. Todos requirieron uso de fármacos vasoactivos, varios ciclos de prono-supinación y la mayoría precisaron una PEEP elevada, factores que favorecen el desarrollo de colangiopatía isquémica. Además, el estado de hipercoagulabilidad que se produce durante esta infección, el uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos y el posible daño directo producido por el COVID-19 sobre el epitelio biliar, son factores que también pudieron influir en el desarrollo de la colangiopatía post-COVID. Esta entidad supone un riesgo de evolución a cirrosis hepática con escasas opciones terapéuticas definitivas a excepción del trasplante hepático, es por ello que son precisos nuevos estudios prospectivos para conocer la fisiopatología y prevención de esta nueva entidad.

## Trasplante hepático “Básica”

### 165. COMPLETE VASCULAR TREE RECONSTRUCTION IN RAT DECELLULARIZED LIVER SCAFFOLDS USING DIFFERENTIAL RECELLULARIZATION PRESSURES

S. Melitón Barbancho<sup>1,2</sup> and P. Miguel Baptista<sup>1,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Aragón Health Research Institute (IIS Aragón), Zaragoza, Spain.

<sup>2</sup>University of Zaragoza, Spain. <sup>3</sup>Centro de investigación biomédica en red en el área temática de enfermedades hepáticas (CIBERehd), Madrid, Spain. <sup>4</sup>Fundación ARAID, Zaragoza, Spain.

<sup>5</sup>Department of biomedical and aerospace engineering, Universidad Carlos III, Madrid, España.

**Introduction and objectives:** There are still several challenges slowing the translation of bioengineered livers to the clinic in order to reduce the shortage of organs. One of the most important is to provide the whole organ with a robust vascular network that allows its perfusion and maintenance *in vivo*. Effective revascularization of decellularized liver scaffolds (DLS) is still elusive, so this work focused on the revascularization of DLS, presenting an effective approach for generating functional vasculature that allows us to be closer to the bioengineered liver.

**Methods:** Within a bioreactor setup, endothelial cells [unlabelled for vena cava and labelled with GFP and tdTomato, for portal vein (PV) and hepatic artery (HA), respectively] (pUVECs), smooth muscle cells (pA-SMCs) and mesenchymal stem cells (pBM-MSCs) were injected through HA, PV, and vena cava using distinct seeding pressures to target the different vessel diameters. Next, maturation was enhanced by providing growth factors for vasculogenesis and angiogenesis process keeping constant mechanical-stimulation for 14 days. Microscopic analysis was performed by hematoxylin-eosin (H&E) and immunofluorescence (IF) staining's. Finally, pUVECs function was evaluated by nitric oxide (NO) and prostacyclin (PGI2) secretion and the contraction of pA-SMC after carbachol inoculation was observed.

**Results:** H&E analysis confirmed the lining growth of the different kind of cells inside of the decellularized vascular tree. Moreover, IF confirmed the accurate arrangement of pUVECs into vascular-like structures with pBM-MSCs/pA-SMCs arranged around them. Also, pUVEC-TdTomato and pUVECs-GFP differential seeding through HA and PV respectively showed a targeting layout. Secretion of NO and prostacyclin was confirmed upon bradykinin challenge and a pressure increase in the vascular tree was observed because of the contraction of pA-SMC after exposure to carbachol.

**Conclusions:** The generation of a complete and functional vascular tree in DLS using distinct cell types and seeding pressures in a bioreactor system with defined maturation conditions is now possible with the validation of the revascularization method here presented.

### 166. PAPEL DE LOS BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL PARA PREDECIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

J. Herreras<sup>1</sup>, Á. Carvalho<sup>2,3</sup>, L. Martínez-Arenas<sup>4</sup>, T. di Maira<sup>3,4</sup>, M. Berenguer<sup>3,4</sup> y V. Aguilera<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de hepatología y trasplante hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>2</sup>Unidad de hepatología, cirugía hepatobiliopancreática y trasplante, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

<sup>3</sup>Center for Biomedical Research Network on Liver and Digestive Diseases (CIBER). <sup>4</sup>Unidad Hepatología, cirugía hepatobiliopancreática y trasplante, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

**Introducción:** Las complicaciones cardiovasculares (CV) tras el TH son una de las principales causas de morbilidad. En población general distintos biomarcadores de daño endotelial se han asociado con riesgo cardiovascular (RCV). La determinación de estos biomarcadores en pacientes candidatos a TH no ha sido estudiada.

**Objetivos:** Evaluar si la medición de biomarcadores en el día 0 del TH y su asociación con variables clínicas de RCV son capaces de predecir un alto RCV post-TH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes TH (2014-2017) en Hospital La Fe. Se incluyeron solo pacientes de bajo RCV. Se recogieron variables clínicas, factores de RCV pre-TH y marcadores de daño endotelial medidos en plasma el día 0 del TH. Los biomarcadores se analizaron mediante técnicas de ELISA (LpPLA2) y técnicas de Luminex (adiponectina, VCAM1, IL6, TNF alfa y proBNP). Se definió RCV alto cuando los pacientes cumplían criterios de síndrome metabólico o tenían un índice de Framingham alto ( $\geq 10\%$ ) evaluado al año post-TH. Se realizó un análisis multivariable con variables clínicas y biomarcadores para predecir alto RCV.

**Resultados:** Se incluyeron 125 pacientes. Edad media 56 años (48-69). 78% hombres, VHC (26%) y alcohol (25%). Pre-TH: HTA 20% y diabetes: 19%. Al año post-TH, el 33% de pacientes tenía criterios de alto RCV. En el análisis de regresión logística se observó que la edad (OR = 1,06;  $p = 0,025$ ) y la diabetes pre-TH (OR = 5,77;  $p < 0,001$ ) influyen significativamente en la probabilidad de desarrollar alto RCV al año post-TH. En el análisis de biomarcadores, la concentración de LpPLA2, la adiponectina el TNF alfa y el ProBNP se asociaron de forma significativa a la función hepática ( $p < 0,05$ ). Ninguno de los biomarcadores analizados influyó de forma significativa en predecir RCV, sin embargo, la LpPLA 2 mostró una fuerte tendencia (OR = 2,82,  $p = 0,8$ ). En el modelo multivariable, la diabetes (OR 9,6 3-31,  $p < 0,001$ ), la obesidad (OR 5,1, IC 1,62-16,  $p = 0,005$ ), el tabaco (OR 4,44, IC 1,26-15,  $p = 0,02$ ) y la concentración de LpPLA2 (OR 8,18, IC 1,5-44,  $p = 0,015$ ) mostraron una asociación clínicamente significativa con la probabilidad de desarrollar alto RCV post-TH.

**Conclusiones:** La asociación de variables clínicas (diabetes y edad en el TH) junto con biomarcadores de daño endotelial (LpPLA2) podrían ser de utilidad para predecir el desarrollo de alto RCV post-TH.

### 167. TRASPLANTE URGENTE EN CÓDIGO CERO EN NUESTRO MEDIO (2007-2020)

A. Rodríguez López, I. Narváez Rodríguez, A.T. Suárez Cordero, A. Guiberteau Sánchez, M.I. Monge Romero y C. Jiménez Jaén  
Aparato Digestivo, España.

**Introducción:** El código 0 para el trasplante en pacientes con fallo hepático fulminante (T0), y para el retrasplante (Rtx) por fallo inicial de un primer trasplante (Tx) son estrategias aceptadas en todas las unidades de Trasplante Hepático.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, que analiza 18 pacientes con TU en Extremadura desde la instauración del programa de Tx en 2007. Se analizan el género, edad al TU, área de salud de procedencia, etiología de fallo hepático y evolución tras TU y se compara con los resultados del registro nacional.

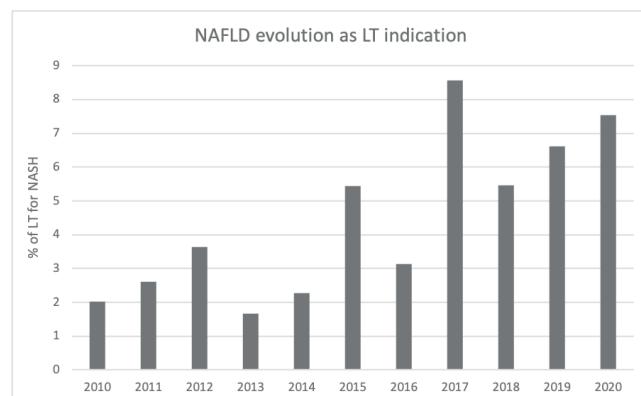
**Resultados:** Se han realizado 12 T0 y 6 Rtx, que constituyen el 6,08% del total de Tx en Extremadura (296), frente al 8,9% del total nacional. Distribución por género: 10 mujeres (56%) y 8 varones (44%). En T0: 9 mujeres (75%) y 3 varones (25%) y en RTx: 1 mujer (17%) y 5 varones (83%). Edad media de 46 años (15-71): 0-15 años 1 (6%), 16-39 4 (22%), 40-59 9 (50%) y mayores de 60 años 4 (22%). Causas de T0: origen tóxico 3 (25%), hepatitis autoinmune 2 (17%), enfermedad metabólica (Wilson) 2 (17%), viral (2 VHB y 1 VHE) (24%) e indeterminado 2 (17%). Causas RTx: disfunción primaria del injerto 5 (83%), trombosis 1 (17%) y ningún caso de rechazo hipergudo. Tiempo medio en lista de espera de T0 de 17 horas (10-36), frente a 46,5 h nacional. Tiempo medio transcurrido entre primer Tx y RTx de 9 días (2-29). Localización receptores TU en Extremadura: UCI 16 (88,6%) y hospitalizados 2 (11,11%). A nivel nacional: UCI 80,4%, hospitalizados 9,1% y cuidados médicos continuos 10,4%. Sobreviven 12 pacientes (66,7%). T0: sobreviven 11 (91,7%) y falleció 1 (8,3%), con media de supervivencia de 9,5 años. RTx: sobrevive 1 (16,7%) y fallecieron 5 (83,3%). Causas de fallecimiento: fallo multiorgánico 3 (50%), etiología isquémica 2 (33%) y shock cardíaco 1 (17%).

**Conclusiones:** El porcentaje de TU en Extremadura es inferior al nacional (6,08% vs. 8,9%). Existe un discreto predominio de mujeres (53%), con diferencias entre T0 (69%) y RTx (17%). Predomina el grupo etario entre 40 y 59 años, coincidente con la estadística nacional. La principal causa de T0 es tóxica y de RTx es la disfunción primaria del injerto. El tiempo de espera para la recepción de TU es significativamente inferior a la media nacional. La mayoría de los receptores se encuentra en UCI antes del TU. Hay una gran diferencia entre la supervivencia del T0 y RTx. La principal causa de fallecimiento es el fallo multiorgánico.

**Introduction and objectives:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming one of the most common chronic liver diseases in Spain, particularly in individuals with features of metabolic syndrome, yet its exact prevalence and incidence are not completely known. In fact, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a growing indication for liver transplantation (LT) in our setting. Our aim was to describe NAFLD evolution as a LT indication and the most frequently found features associated with this indication.

**Methods:** Patients undergoing LT for NASH-related cirrhosis from 2010 to 2020 in five reference LT centers in Spain were included. Medical records were reviewed to determine NASH-associated comorbidities and survival at different follow-up points after LT.

**Results:** NASH-related cirrhosis was the LT indication in 118 patients from 2010 to 2020. The percentage of LT for NASH increased 3.8-fold between 2010-2020, from 2.0% to 7.5%. Comorbid conditions were found in most patients; 77.1% had obesity, 59.3% type 2 diabetes mellitus (T2DM), 61.9% hypertension (HTN), 37.3% dyslipidemia (DL) and 22.0% a history of prior cardiovascular disease (CVD). While posttransplant complications were frequent, survival was similar to that of other indications with a cumulative proportion surviving of 0.92 and 0.8 at 1- and 5-year post-LT and only 2 cases of graft loss due to recurrence of primary disease. The greatest number of deaths occurred within the first year after transplantation (n = 10), none of them related to primary liver disease.



**Conclusions:** NAFLD is an increasingly common indication for LT in our country. However, the incidence is still far from that described in countries like the US. As reported, most of these transplant candidates have significant comorbid conditions associated with posttransplant complications and poorer long-term outcome. Yet, in the short-midterm transplant survival is similar to that reported by the Spanish Liver Transplantation Registry.

## Trasplante hepático “Clínica”

### 168. RISING INDICATION OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AS TRANSPLANT INDICATION IN HISTORICALLY LOW RISK AREAS

L. Martínez-Arenas<sup>1</sup>, Á. Carvalho-Gomes<sup>2</sup>, F. Díaz-Fontenla<sup>3</sup>, S. Lorente<sup>4</sup>, M. Guerrero-Misas<sup>5</sup>, J.I. Herrero<sup>6</sup> and M. Berenguer<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hepatology, Hepatobiliopancreatic Surgery and Transplant, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

<sup>2</sup>Hepatology, Hepatobiliopancreatic Surgery and Transplant, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, CIBERehd, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Liver Unit and Digestive Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Hepatology and Liver Transplantation Unit, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, Spain. <sup>5</sup>Department of Hepatology and Liver Transplantation, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, CIBERehd, Córdoba, Spain. <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Clínica Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, CIBERehd, Pamplona, Spain. <sup>7</sup>Hepatology and Liver Transplantation Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Universidad de Valencia, CIBERehd, Valencia, Spain.

### 169. ESTUDIO RETROSPETIVO MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR LAS INDICACIONES Y LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE (IHAG)

I. Conde<sup>1,2</sup>, V. Aguilera<sup>1,2,3</sup>, S. Martínez<sup>1</sup>, T. Di Maira<sup>1,2,3</sup>, M. Senosiain<sup>4</sup>, R. Martín<sup>5</sup>, C. Almohalla<sup>6</sup>, M.L. González<sup>7</sup>, S. Lorente<sup>8</sup>, A. Otero<sup>9</sup>, M. Rodríguez-Soler<sup>10</sup>, J.I. Herrero<sup>11</sup>, L. Aceituno<sup>12</sup>, A. Fernández<sup>13</sup> y M. Berenguer<sup>1,2,3,14</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. <sup>3</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>8</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

<sup>9</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España. <sup>10</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>11</sup>Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario Valle d'Hebron, Barcelona, España. <sup>13</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Madrid, España. <sup>14</sup>Departamento de Medicina, Universitat de València, España.

**Introducción:** La IHAG es una enfermedad grave, rápidamente progresiva con alta morbimortalidad. El trasplante hepático (TH) ha mejorado ampliamente el pronóstico. **Objetivos:** Evaluar posibles cambios en la etiología, el perfil y los resultados de los pacientes con TH por IHAG en una cohorte multicéntrica española e identificar factores pronósticos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y multicéntrico, donde se incluyeron los TH por IHAG en 11 hospitales españoles entre 2001-2020. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos pre y post-TH. Se analizó la supervivencia y las variables asociadas con mortalidad.

**Resultados:** 218 adultos fueron trasplantados por IHAG (2001-2020). La cohorte se subdividió en 4 grupos temporales (G1: 2001-2005; G2: 2006-2010; G3: 2011-2015; G4: 2016-2020). El porcentaje de TH por IHAG se mantuvo estable (G2: 2,5%, G3: 2,2%, G4: 2,7%). La mediana de edad fue de 41 años, 62% mujeres, 83,5% caucásicos. Como comorbilidades presentaban hipertensión arterial 11,5%, diabetes 3,7%, dislipemia 8,3%. El MELD al trasplante fue de 34 (29,5-38,1). Las principales indicaciones de TH fueron virales (26,2%), criptogénicas (26,1%), autoinmunes (22,5%) y tóxicas (17%). El 87% cumplió los criterios de King's College. El 38% presentó encefalopatía grave, el 22% insuficiencia renal (IR) con necesidad de hemodiálisis, el 23% requirió ventilación mecánica (VM). Se observó una tendencia hacia un aumento de TH para la etiología autoinmune (21%, 21%, 31%, 29% en G1-4 respectivamente,  $p = 0,88$ ) y tóxica (12,5%, 14%, 18%, 21% en G1-4,  $p = 0,72$ ). Las mujeres parecen más susceptibles al TH por IHAG a lo largo del tiempo (58%, 53,5%, 65,6% y 67% en G1-4,  $p = 0,4$ ). Las principales complicaciones en el post-TH temprano fueron infecciones (58,7%), IR (25%) y disfunción primaria (24%). Las complicaciones tardías fueron hipertensión arterial (30%), IR (20%) y diabetes (17%). El 27% de los pacientes fallecieron. Las principales causas de muerte fueron las infecciones (41,5%) y origen hepático (20%). La supervivencia fue del 85%, 81% y 70% a los 1, 5 y 10 años. La diabetes, la VM, la ascitis y la creatinina se asociaron de forma independiente con una peor supervivencia (HR 4,05,  $p = 0,054$ ; HR 2,74,  $p = 0,037$ ; HR 2,48,  $p = 0,048$  y HR 1,47,  $p = 0,007$ , respectivamente).

**Conclusiones:** El TH por IHAG se ha mantenido estable en los últimos años en España. Las etiologías autoinmune y tóxica, y la incidencia en mujeres parecen haber aumentado en el tiempo. La diabetes, la ascitis, los niveles altos de creatinina y la VM se asociaron a un peor pronóstico tras el TH.

## 170. UTILIZACIÓN DE PRÓTESIS METÁLICA AUTOEXPANDIBLE PARA EL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA ESTENOSIS BILIAR ANASTOMÓTICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO. RESULTADOS A LARGO PLAZO

M. Moreta Rodríguez<sup>1</sup>, E. Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>, M. de Benito Sanz<sup>2</sup>, J. Estradas<sup>2</sup>, M. Durá Gil<sup>2</sup>, A.Y. Carbo López<sup>2</sup>, C. de la Serna Higuera<sup>2</sup>, R. Sánchez-Ocaña<sup>2</sup>, C. Alonso Martín<sup>1</sup>, I. Peñas Herrero<sup>1</sup>, C. Almohalla<sup>1</sup>, F. García Pajares<sup>1</sup> y M. Pérez-Miranda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de trasplante hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Unidad de endoscopias, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La opción endoscópica es el tratamiento de elección de la estenosis biliar anastomótica (EBA) tras el trasplante hepático (TOH). La utilización de prótesis metálica autoexpandibles

(PMA) ha sustituido a las prótesis plásticas. El objetivo primario fue evaluar el resolución inicial (en primera revisión endoscópica) y final; como objetivo evaluar la recurrencia tras el tratamiento de la EBA con PMA en un centro terciario.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional de todos los pacientes con EBA y tratamiento con PMA mediante CPRE entre enero de 2005 y diciembre de 2020 en un centro terciario. Se excluyeron los pacientes con estenosis biliar no anastomótica (colangiolipatía isquémica), estenosis biliares malignas y fugas anastomóticas.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se realizaron 651 TOH, requiriendo 118 pacientes (18,1%) utilización de un total de 151 PMA para el tratamiento de la EBA, 93 varones (78,8%) con una mediana de edad en el momento de la CPRE con PMA de 57,5 (RIC: 50-62) años. La indicación de TOH más frecuente fue la cirrosis hepática descompensada (CHILD B-C) en 82 pacientes (69,5%), seguida de hepatocarcinoma en 29 pacientes (24,6%), fallo hepático fulminantes en 4 pacientes (3,4%), y otra indicación en 3 pacientes (2,5%). La etiología de cirrosis fue el origen enólico en 58 pacientes (49,2%), virus de hepatitis C en 27 pacientes (22,9%), colangitis biliar primaria en 11 pacientes (9,3%), virus de hepatitis B en 5 pacientes (4,2%). La mediana para la aparición de la EBA tras el TOH fue de 8 meses (RIC: 3-21), con previa utilización de prótesis biliar intraoperatoria en 22 pacientes (18,6%) y prótesis biliar plástica en (43,2%). Tras la primera revisión endoscópica 62 pacientes (52,5%) alcanzaron la resolución de la EBA y se alcanzó la resolución final en 105 pacientes (89%). Se requirió una mediana de 1 revisión endoscópica (rango 0-5) con una mediana de tiempo de 6,5 meses (RIC 5-11) durante todo el tratamiento endoscópico. Tras una mediana de seguimiento de 52 meses (RIC: 17-89) tras la resolución endoscópica se observó la recurrencia en 26 pacientes (22%). Los pacientes con recurrencia presentaban una mediana de tiempo con prótesis menor [6 (4-8) meses vs. 7 meses (5-13,5),  $p = 0,02$ ].

**Conclusiones:** El tratamiento endoscópico mediante CPRE con PMA presenta una alta tasa de resolución final. Además, el número de revisiones endoscópicas necesarias para la resolución fue baja siendo un tratamiento óptimo para el EBA tras el TOH.

## 171. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN EL EXPLANTE DEL TRASPLANTE HEPÁTICO: ESTUDIO DE CONCORDANCIA ETIOLÓGICA Y TUMORES INCIDENTALES EN 1.456 EXPLANTES

L. Escudé<sup>1</sup>, P. Ruiz<sup>1</sup>, L. Orts<sup>1</sup>, A. Díaz<sup>2</sup>, Y. Fundora<sup>3</sup>, G. Pagano<sup>1</sup>, A. Forner<sup>4</sup>, G. Crespo<sup>1</sup> y J. Colmenero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España.

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España. <sup>4</sup>BCLC, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** El análisis anatomicoatológico (AP) del explante hepático detecta en ocasiones patologías que no habían sido diagnosticadas antes del trasplante hepático (TH).

**Objetivos:** Evaluar la concordancia entre el diagnóstico de la enfermedad hepática previa al TH con el estudio AP de los explantes hepáticos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de la concordancia entre el diagnóstico clínico y los hallazgos histológicos en el explante hepático de todos los TH realizados en nuestro centro (1998-2019). Se excluyeron del análisis los retrasplantes o explantes no analizables (TH dominó).

**Resultados:** De los 1.625 TH realizados en el período de estudio, se excluyeron 169 por falta del explante ( $n = 52$ ) o ser retrasplantes ( $n = 117$ ). De los 1.456 TH incluidos para el análisis, 1.354 (93%)

fueron TH electivos y 102 (7%) TH urgentes por fallo hepático agudo. En los TH electivos, la concordancia entre el diagnóstico pre-TH y anatopatológico fue del 98,4% ( $\kappa = 0,923$ ;  $p < 0,001$ ). El estudio del explante cambió la etiología pre-TH en 22 (1,6%) casos. El mayor porcentaje de reclasificación se produjo en las cirrosis definidas como criptogenéticas en el pre-TH (16/22). Los nuevos diagnósticos aportados por el análisis del explante fueron 11/22 casos de hígado graso-metabólico (50%), 8/22 (36,3%) casos de hipertensión portal idiopática no cirrótica (HTPI) y 3/22 (13,7%) con fibrosis hepática congénita. El déficit de alfa-1 antitripsina fue el diagnóstico adicional incidental más común ( $n = 23$  casos, 1,7%), mayoritariamente en pacientes con cirrosis viral y/o por alcohol. Un total de 518/1354 (38,3%) pacientes fueron trasplantados con diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC). La concordancia diagnóstica para CHC fue del 93% (coeficiente  $\kappa = 0,856$ ,  $p < 0,001$ ). Se identificaron 5/518 casos con diagnóstico de CHC preTH cuyo explante mostró otras lesiones (todos ellos previos a 2003) y 90/836 (10,7%) CHC incidentales. Se identificaron además otras 33/1354 (2,4%) lesiones neoplásicas no identificadas en el preTH: 20 hepatocolangiocarcinomas, 9 colangiocarcinomas intrahepáticos, 1 linfoma, 1 hemangiendotelioma epitelioide, 1 metástasis de cáncer de mama, 1 angiósarcoma. De los 102 individuos con TH urgente por fallo hepático agudo, la concordancia fue del 95,8% (coeficiente  $\kappa = 0,98$ ,  $p < 0,001$ ), siendo 31 casos idiopáticos entre los cuales se identificaron dos casos por infiltración hepática por linfoma.

**Conclusiones:** A pesar de la elevada precisión diagnóstica preTH, el estudio de los explantes hepáticos tras el TH aporta información diagnóstica etiológica o tumoral relevante en un 12,9% de pacientes.

## 172. EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

R. González Grande, I. Santaella Leiva, A. Bravo Aranda, S. López Ortega y M. Jiménez Pérez

Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Regional Universitario de Málaga, España.

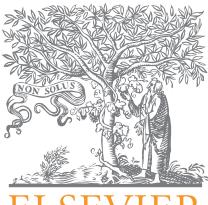
**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en el contexto del trasplante hepático (TH) supone un verdadero paradigma ya que puede aparecer *de novo* o presentar recurrencia tras el trasplante a pesar del tratamiento inmunosupresor.

**Objetivos:** Analizar nuestra experiencia en el manejo de la asociación de EII y TH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo realizado en la Unidad de trasplante hepático del Hospital Regional de Málaga. Se revisan todos los pacientes trasplantados hepáticos desde enero de 1997 a diciembre de 2020, seleccionando los que tienen diagnóstico de EII.

**Resultados:** Durante el periodo analizado se realizan 1.090 TH en nuestra unidad. Se identificaron un total de 15 con EII, 6 mujeres y 8 hombres, con una media de edad de 46 años. 7 casos (46,66%) tenían una EII previa al TH, todos CU. La causa del TH fue 4 casos colangitis esclerosante primaria (CEP), una hepatitis autoinmune (14%), dos hepatitis C. La inmunosupresión: tacrolimus en 6 casos (2 asociado a micofenolato mofetilo) 1 ciclosporina. En 4 pacientes no se modificó la actividad de la EII enfermedad tras el TH, manteniendo mesalazina en todos con azatioprina en 2. 2 requirieron colectomía por displasia. 3 casos se agravaron tras el TH: 2 precisaron el uso de biológicos: infliximab y vedolizumab y uno de ellos además, con adalimumab y golimumab y finalmente colectomía por aparición de un megacolon tóxico. El tercero se controló con corticoides y azatioprina con colectomía por la existencia de displasia. Ocho pacientes desarrollaron EII *de novo* tras el TH, 5 fueron EC (1 ileal, 1 colónica y 3 ileocólica) y 3 CU, todas extensas. La causa del TOH fue 3 casos de CEP, dos VHC, uno por etanol, 1 enfermedad de Byler y 1 idiopática. El tiempo medio de aparición de la EII fue de 6,38 años tras el trasplante. 6 pacientes estaban con tacrolimus como inmunosupresor, en un caso asociado a micofenolato mofetilo y en otro a everolimus. 2, ciclosporina. Como tratamiento de la EII se requirió la administración de tratamiento biológico en 5 pacientes: infliximab en 3 pacientes, Adalimumab en 3, vedolizumab en 2, golimumab en 2 y ustekinumab en 3 de ellos. Hubo dos casos de rechazo bioquímico del injerto hepático controlados con inmunosupresión. Infecciones: 9 (60%): 4 casos de infección por CMV, una colitis por *Clostridium*, 2 infecciones urinarias, una pielonefritis y una neumonía. Cirugía: 6 de los 15 requirieron cirugía: 4 colectomías por displasia. Una paciente con CU y CEP requirió colectomía por megacolon tóxico. Paciente con EC requirió de una colectomía de rechazo. Neoplasias *de novo*: un caso de displasia de cérvix y un linfoma intestinal. El tiempo medio de seguimiento 153,46 meses (48-312 meses). Ninguna pérdida del injerto ni *exitus*.

**Conclusiones:** Se necesitan estudios multicéntricos para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento biológico en población transplantada.



ELSEVIER

# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)


## ÍNDICE DE AUTORES

- Abad-Jordà, L., 7, 49  
 Abad, J., 57, 102  
 Abadia Barno, M., 101  
 Abadía, M., 100  
 Abete, I., 44  
 Abril García, C., 60  
 Abril-Fornaguera, J., 17, 33  
 Aceituno, L., 25, 115  
 Acosta López, S., 64, 77  
 Acosta, S., 3  
 Adam, V., 32  
 Adeva, J., 42  
 Affo, S., 37  
 Agarrabeitia Casado, A.B., 45  
 Agarwal, B., 6, 56  
 Aguilar Criado, M., 109  
 Aguilar Martín, I., 79  
 Aguilar-Bravo, B., 28, 37  
 Aguilar, J., 14  
 Aguilera Sancho-Tello, M.V., 73  
 Aguilera, V., 114, 115  
 Aguilera, V., 3, 56  
 Ahumada Jiménez, A., 78  
 Akers, N., 33  
 Alaggio, R., 11, 33  
 Alauí, A., 82  
 Albillos, A., 7, 18, 19, 24, 25, 45, 77  
 Alcántara Benítez, R., 79  
 Alcázar García, L., 85  
 Alejandre Altamirano, R., 44  
 Alkhouri N., 107  
 Aller de la Fuente, R., 99  
 Aller, R., 8, 13, 29, 88, 96, 97, 101  
 Almenara de Riquer, S., 54, 57  
 Almohalla, C., 10, 115, 116  
 Alonso Martín, C., 116  
 Alonso Peña, M., 110, 111  
 Alonso, S., 12  
 Alvarado Tapias, E., 27, 50  
 Alvarado, E., 11, 18  
 Alvarez Angel, C., 81  
 Álvarez Sola, G., 34  
 Álvarez-Navascués, C., 25  
 Álvarez-Mon, M., 24, 77  
 Álvarez-Navascués, C., 5, 25, 29, 72, 73, 78, 112  
 Álvarez-Sauco, M., 60  
 Álvarez, Á., 92  
 Álvarez, L., 23  
 Alvaro, D., 42  
 Alventosa Mateu, C., 75, 83  
 Amado Torres, V., 7, 42, 44  
 Amado Villanueva, P.P., 74  
 Amado, P., 80  
 Amado, V., 36, 90  
 Amaral González, C., 29  
 Amengual, J., 35, 38, 84  
 Amiama Roig, C., 68  
 Amiama, C., 100  
 Amigo, L., 15  
 Amor, A.J., 30  
 Amor, C., 100  
 Ampuero Herrojo, J., 80, 103, 105  
 Ampuero, J., 8, 22, 29, 45, 51, 56, 65, 89, 91, 94-96, 101, 103  
 Andersen, J.B., 23, 35, 42  
 Andrade Bellido, R.J., 59  
 Andrade, R., 8  
 Andrare, R., 19  
 Andreola, F., 6, 56  
 Andrés-Rozas, M., 49  
 Andreu-Oller, C., 17  
 Andújar, I., 95  
 Ángel, E., 50  
 Angeli, P., 51  
 Anstee, Q.M., 103, 106  
 Antoine, B., 28  
 Antolín Melero, B., 99  
 Antón Conejero, M.D., 110, 111  
 Antón, Á., 12  
 Aon, M.A., 90  
 Aoudjehane, L., 38  
 Aparicio Mota, A., 83, 103  
 Aparicio Serrano, A., 7  
 Apodaka-Biguri, M., 3, 32, 36, 86  
 Apostolova, N., 92, 93, 95  
 Aragónés, J.J., 56  
 Aragones, J.J., 6  
 Aran, G., 2  
 Aranda López, J., 79  
 Aransay, A.M., 36, 109  
 Arbelaitz, A., 35  
 Arechederra, M., 9, 34, 44  
 Arencibía, A., 29  
 Argüelles-Estrada, P., 25  
 Argueta Valdez, M.S., 81  
 Arias Loste, M.T., 12  
 Arias-Loste, 13, 97, 99, 100, 102, 111  
 Arias, A., 10, 25  
 Ariño, S., 28, 37  
 Armengol, C., 2, 11, 32, 33, 37  
 Armesto, S., 99  
 Arranz, M., 27  
 Arribas, J.R., 101  
 Arrieta Arranz, L., 61  
 Arroyo Argüelles, J.M., 105  
 Arroyo, V., 6, 47, 49, 51, 56  
 Artaza, T., 3  
 Arteta, B., 32  
 Asady Ben, G., 59  
 Asensio, I., 4  
 Aspas, J., 8  
 Aspichueta, P., 13, 23  
 Aspichueta, P., 3, 8, 32, 36, 86, 97  
 Augustín, S., 8  
 Aurrekoetxea, I., 3, 32, 36, 86  
 Ávila Zaragozá, M., 39  
 Ávila, M.A., 9, 23, 24, 32, 34, 40, 44, 86, 109  
 Avitabile, E., 20, 46, 52, 54  
 Ayllón Terán, M.D., 44  
 Azkargorta, M., 22, 23, 28, 35, 48, 86, 93  
 Azkona, M., 34, 44  
 Babiy Grushetska, B., 85  
 Badia Aranda, E., 76  
 Badia, E., 3  
 Baena, S., 8  
 Baeyens Cabrera, E., 105  
 Balaseviciute, U., 33  
 Ballester Ferré, M.P., 51  
 Ballester-Ferré, M.P., 55  
 Ballester, J., 55  
 Ballester, M.P., 51, 52, 55  
 Balzano, T., 48  
 Banales, J.M., 3, 13, 35, 42, 86, 97  
 Bañales, J., 8  
 Bañales, J.M., 23, 34, 109  
 Bañares Cañizares, R., 21, 112  
 Bañares, R., 4, 6, 8, 56, 95  
 Bao Perez, F., 81  
 Baranda Martín, A., 81  
 Barbaglia, M.G., 84  
 Barbas, C., 34  
 Barberá, A., 48  
 Barbosa, S., 89  
 Bárcena-Varela, M., 2, 17  
 Barquiero Pérez, O., 66  
 Barranco Cao, R., 104  
 Barreales, M., 3  
 Barreira-Díaz, A., 5, 14, 27, 29, 70, 74, 110  
 Barrera Baena, P., 7, 44  
 Barrio Antoranz, J., 112  
 Bartolí Solé, R., 89  
 Bartres, C., 62  
 Bartrés, C., 69  
 Bashir, M., 105, 107  
 Bassegoda, O., 17, 22, 46, 52, 54, 87, 98  
 Basterri Ederra, M., 79  
 Bataller, R., 86, 104  
 Bautista Jiménez, J., 79  
 Behari, J., 103  
 Bellido Muñoz, F., 81  
 Bellot García, P., 54, 57  
 Bellot, P., 53  
 Belmonte, E., 62  
 Benedé-Ubieto, R., 4, 95  
 Benedicto Elena, A.M., 92  
 Benedicto, A.M., 92, 93, 95  
 Benítez Gutiérrez, L., 25  
 Benlloch, S., 8, 13, 51, 55, 83, 97  
 Benmarzouk-Hidalgo, O.J., 88  
 Berasain, C., 9, 34, 44  
 Berdugo Hurtado, F., 50  
 Berenguer, M., 19, 25, 51, 60, 111, 114, 115  
 Bermejo F., 108  
 Bermejo San José F., 113  
 Bermejo, S., 80  
 Bermúdez, M., 37, 45  
 Berna, G., 29, 96  
 Bernal, V., 3, 13, 97  
 Bernales, I., 36  
 Bernardino, J.I., 101  
 Bernier, M., 90  
 Bertran, E., 40  
 Bhanot, S., 3  
 Bilbao, I., 10, 44  
 Blanco Rey, S., 61  
 Blanco Sampascual, S., 81  
 Blanco-Grau, A., 27  
 Blanco, J., 2

- Blanco, M.J., 80  
Blanco, R., 99  
Blanco, S., 57  
Blanes, M., 25  
Blas García, A., 92  
Blas-García, A., 92, 93, 95  
Blasco, M., 30  
Blaya, D., 17, 24, 87  
Blázquez Vicens, J., 109  
Blázquez-López, E., 4  
Bode-Böger, S.M., 6, 56  
Boix, L., 31, 40, 44  
Boix, P., 50  
Bonet, L., 70  
Bono, A., 51  
Borrós, S., 46  
Borzacchiello, L., 109  
Bosch, J., 7  
Botas Martínez, J., 85  
Boyko, I., 60  
Braconi, C., 42  
Brandhorst, S., 90  
Bravo Aranda, A., 117  
Bravo, M., 24, 39, 84, 85, 88, 93, 108  
Briceño Delgado, J., 7, 42  
Briz, Ó., 108  
Broquetas, T., 98  
Bruix, J., 31, 40  
Brujats Rubirola, A., 50  
Brujats, A., 11  
Brüne, B., 40  
Bruns, T., 95  
Brustia, R., 42  
Buccella, D., 108  
Bucella, D., 88  
Bucsics, T., 1  
Buerau, C., 1  
Buettner, S., 42  
Bujanda-Fernández, L., 109  
Bujanda, L., 23, 35, 42, 86  
Bunyan-Woodcraft, M., 109  
Buqué, X., 3, 32, 36, 86  
Burgos Santamaría, D., 85  
Burgui Alcaide, C., 79  
Burton, A., 67  
Busca Arenzana, C., 101  
Busta Nistal, R., 99  
Bustamante, F.J., 10  
Bustamante, J., 35  
Buti, M., 13, 14, 19, 27, 43, 64, 70, 74, 84  
Caballería, J., 3  
Caballería, Ll., 98  
Caballero-Camino, F.J., 23  
Cabezas Fernandez, T., 74  
Cabezas, J., 3, 19  
Cabrera Peña, Á., 50  
Cadahía Rodrigo, V., 25  
Cadahía, V., 10, 25, 53, 72, 73, 78, 112  
Cadamuro, M., 23  
Cagigal, M.L., 99  
Cairo, S., 33  
Calleja Panero, J.L., 45, 61, 73, 82, 102  
Calleja, J.L., 8, 13, 19, 57, 77, 88, 97, 100  
Callejo-Pérez, A., 14  
Calvisi, D.F., 23  
Calvo Bernal, M.M., 83  
Calvo Simal, S., 76  
Calvo, H., 63, 67  
Camacho Losantos, E., 71  
Camelo Castillo, A., 74  
Campins, M., 27  
Campos Serrano, N., 83, 103  
Campos-Varela, I., 25  
Camps, G., 13  
Canales, E., 18  
Cantallops Vilà, P., 28, 37  
Cantero, H., 63  
Cañas Martín, J., 109  
Cañete, N., 3  
Cao, J., 57  
Caparrós, E., 38, 50  
Capelo Diz, A., 109  
Capilla Lozano, M., 52, 60  
Carbajo López, A.Y., 116  
Carballo-Folgoso, L., 25, 53, 72, 73, 112  
Carballo, L., 29, 78  
Carbonell Asins, J.A., 52, 55  
Cardenas-García, A., 94, 95  
Cardinale, V., 42  
Cardoso Delgado, T., 93  
Carmona Soria, I., 81  
Carnero, A., 39  
Carnicerlo, C., 96  
Carnicero Rodríguez, C., 99  
Carnicero, C., 28  
Carol, M., 17, 22, 46, 52, 54, 87  
Carpenter, M., 90  
Carpino, G., 42  
Carrasco-Zevallos, O., 106  
Carrillo Reixach, J., 11  
Carrillo-Reixach, J., 33, 37  
Carrillo, J., 2  
Carrillo, M.A., 84  
Carrión Martín, L., 21  
Carrión, J.A., 98  
Carrión, L., 31  
Carrodeguas, A., 72, 74  
Carvalho-Gomes, Á., 25, 51, 115  
Carvalho, Á., 114  
Casadei Gardini, A., 34  
Casadei-Gardini, A., 44  
Casado Martín, M., 74, 79, 83, 103  
Casado-Martín, M., 110  
Casado, M., 19, 80  
Casado, M.Á., 27, 63  
Casanova-Ferrer, F., 51, 55  
Casas Losada, M.L., 66  
Casillas, R., 64  
Castaño-García, A., 25, 31, 72, 73  
Castaño, A., 53, 78, 112  
Castaño, L., 86  
Castell J., 22, 103  
Castell Monsalve, J., 94  
Castelló Miralles, I., 75, 83  
Castello, I., 29  
Castellote Alonso, J., 78  
Castells, Ll., 25  
Castiella Eguzkiza, A., 78  
Castiella, A., 110  
Castillo Molina, L., 105  
Castillo, E., 24, 77  
Castillo, F., 15  
Castillo, J., 17, 98  
Castillo, P., 63, 100  
Castro, J., 80  
Casulleras, M., 47, 49  
Catalá Rodríguez, M., 66  
Catalina, M.V., 56  
Cavero, M., 69  
Cayón, L., 102  
Celada-Sendino, M., 25, 53, 68, 72, 73, 78, 112  
Celada, M., 3  
Cervera, M., 17, 22, 46, 52, 54, 87  
Childs, M., 11, 33  
Chiminazzo, V., 53  
Chokshi, S., 51  
Ciria Bru, R., 7, 42  
Cives-Losada, C., 108  
Clària, J., 47, 49  
Claudio Fernández, E., 94  
Claudio, E., 22, 105  
Clavería-Cabello, Á., 9  
Clavijo Frutos, E., 79  
Clemente Sánchez, A., 21  
Clemente, A., 3  
Clement, B., 76  
Cobreros del Caz, M., 12  
Cobreros, M., 29, 110, 111  
Coll, M., 17, 87  
Collado Romacho, A., 83  
Colmenero, J., 30, 116  
Colom Farran, J., 68, 84  
Colom, J., 69  
Colomera Aguilà, P., 68  
Colón Rodriguez, A., 21  
Colyn, L., 9, 34  
Conde, I., 111, 115  
Contreras, B.J., 49  
Cordero Ruiz, P., 81  
Cordero Varela, J.A., 91  
Cordero, P., 80  
Córdoba-Chacón, J., 90  
Corrales, F., 34  
Cortés Pérez, H., 81  
Cortés, A., 18  
Cortés, L., 10  
Cortese, M.F., 13, 64, 69  
Crespo, G., 116  
Crespo, J., 8, 12, 13, 15, 29, 45, 88, 97, 99, 100, 102, 110, 111  
Crespo, G., 30, 52  
Cuadrado Lavín, A., 12, 15  
Cuadrado, A., 25  
Cubberley, S., 105, 107  
Cubero, F.J., 4, 34, 95  
Cuervas-Mons, V., 25  
Cuevas, G., 69  
Curto, A., 47  
Cuyás Espí, B., 27, 50  
Cuyás, B., 11  
Czauderna, P., 11, 33  
d'Amico, G., 1  
Daian, F., 44  
Davenport, A., 6, 56  
Davies, J., 67  
Davies, N., 6, 56  
de Álvaro, C., 75, 76  
de Artaza Varasa, T., 112  
de Benito Sanz, M., 116  
de Cabo, R., 90  
de la Cruz-Ojeda, P., 40  
de la Mata García, M., 7, 44  
de la Mata, M., 36, 42, 90  
de la Poza Gómez, G., 73, 113  
de la Rosa, T., 77  
de la Serna Higuera, C., 116  
de Souza Basso, B., 7  
de Vicente Ortega, A., 105  
del Barrio Azaceta, M., 12, 15  
del Barrio, M., 13, 29, 97, 102, 110, 111  
del Hoyo Gordillo, P., 91  
del Pino Bellido, P., 81  
del Pozo-Calzada, C., 110  
del Prado Alba, C., 22, 105  
del Río Álvarez, Á., 11  
del Río Izquierdo, J., 112  
del Río-Álvarez, Á., 33, 37  
del Rio-Moreno, M., 36, 90  
Delgado T.C., 32  
Delgado, I., 32, 36, 86  
Delgado, M., 19  
Delgado, T.C., 3, 4, 24, 39, 85, 88, 108  
di Maira, T., 114, 115  
Diago Madrid, M., 72  
Diago Sempere, E., 45  
Diago-Sempere, E., 51  
Diago, M., 8, 19, 45, 75, 83, 92  
Díaz González, Á., 110  
Díaz Martín, J.C., 94  
Díaz Mesa, C., 2  
Díaz Quintana, A., 86  
Díaz Redondo, A., 112  
Díaz Sánchez, A., 112  
Díaz-Bethencourt, D., 64  
Díaz-Fontenla, F., 5, 115  
Díaz-González, Á., 5, 19, 29, 110, 111  
Díaz-Mejía, N., 14  
Díaz-Moreno, I., 86  
Díaz-Ruiz, A., 90  
Díaz, A., 20, 49, 62, 65, 87, 116  
Díaz, L., 2  
Díaz, P., 77  
Dixon, D.A., 85  
Doladé, M., 89  
Doménech, G., 31, 56  
Domenech, G., 6  
Domingo Sàbat, M., 11  
Domingo-Sàbat, M., 33  
Domingo, M., 37  
Domínguez-Borrero, M.F., 40  
Domínguez-Hernández, R., 27, 63  
Dopazo, J., 91  
Dosdá, R., 111  
Duca Duca, I., 81  
Dueñas, C., 101  
Durá Gil, M., 116  
Duran-Güell, M., 47, 49  
Duran-Vian, C., 99  
Durbán, L., 51, 55  
Echevarría, V., 12  
Echeverri, J.A., 15  
Edelman, E.R., 8  
Egia-Mendikute, L., 84, 93

- Eguileor Giné, Á., 93  
 Eguileor, Á., 24, 39  
 Ehman, R.L., 103  
 Ehrlich, M.R., 90  
 Eizagirre Ubegun, M., 79  
 El Hajra Martínez, I., 61  
 El Hajra, I., 57  
 Elizalde Apestegui, I., 79  
 Elizalde, M., 34, 44  
 Elortza, F., 22, 23, 28, 35,  
   48, 86, 93  
 Erdmann, J.I., 42  
 Erdozain, J.C., 63, 100  
 Ereño-Orbea, J., 93  
 Errazti, G., 86  
 Escorsell Mañosa, À., 27, 50  
 Escorsell, À., 11  
 Escudé, L., 30, 54, 116  
 Escudero García, M.D., 55,  
   60  
 Escudero-García, D., 51, 55,  
   100  
 Escudero, B., 94, 95  
 Escudero, D., 8, 13, 97  
 Escudero, M.D., 52  
 Eshaghib, F., 90  
 Espejo Cruz, M.L., 44  
 Espejo Herrero, J.J., 44  
 Espín, G., 98  
 Espinós, C., 60  
 Espinosa Aguilar, M.D., 60  
 Espinosa-Escudero, R., 108  
 Esplugues Mota, J.V., 92  
 Esplugues, J.V., 92, 93, 95  
 Esteban-Fabró, R., 17  
 Esteban-Mur, R., 70  
 Esteban, L.M., 10  
 Esteban, R., 13, 27, 63, 74  
 Esteve Blasco, G., 72  
 Esteve Codina, A., 99  
 Estévez Escobar, M., 79  
 Estévez-Vázquez, O., 4, 95  
 Estévez, M., 80  
 Estévez, P., 8  
 Estradas, J., 116  
 Evert, K., 42  
 Expósito, C., 98  
 Fábrega, E., 12, 15, 19, 25,  
   110, 111  
 Fabregat, I., 35, 38-40, 84  
 Fabrellas, N., 17, 22, 46,  
   52, 54, 87, 98  
 Fabris, L., 23, 42  
 Falcón-Pérez, J.M., 35, 40  
 Falcon, J.M., 34  
 Felipo, V., 47, 48, 51, 55  
 Feliu-Prius, A., 74  
 Ferandez-Tussy, P., 24  
 Fernández A., 115  
 Fernández Barrena, M.G., 34  
 Fernández Carrillo, C., 77  
 Fernández Castillo, R., 15  
 Fernández Fernández, M.,  
   107  
 Fernández Fondevila, M.,  
   109  
 Fernández Herrera, S., 66  
 Fernández Lizaranzu, I., 94  
 Fernández Marcos, C., 76  
 Fernández Puga, N., 102  
 Fernández Rodríguez, C., 66  
 Fernández Soro, A., 83  
 Fernández Vázquez, I., 91  
 Fernández-Fernández, J.M.,  
   76  
 Fernandez-Barrena, M.G.,  
   9, 23, 34, 40, 44  
 Fernández-Checa, J., 107  
 Fernández-García, C.E., 89  
 Fernández-Iglesias, A., 49  
 Fernández-Luque, I.M., 40  
 Fernández-Palanca, P., 39,  
   41  
 Fernández-Puertas, I., 32,  
   36, 86  
 Fernández-Ramos, D., 109  
 Fernández-Rodríguez, A.,  
   102  
 Fernández-Rodríguez, C., 8  
 Fernández-Varo, G., 46  
 Fernández, C., 3, 24, 39, 57  
 Fernández, G., 113  
 Fernández, I., 6, 19, 22, 47,  
   49, 56, 105  
 Fernández, N., 57  
 Fernández, T.M., 69  
 Ferre Aracil, C., 61  
 Ferre-Aracil, C., 5, 19  
 Ferre, C., 57  
 Ferrer, M.T., 40  
 Ferrín Sánchez, G., 44  
 Fiorillo, A., 51, 55  
 Fletcher, S., 67  
 Flores-Campos, R., 40  
 Flores-Costa, R., 47, 49  
 Folgueira, C., 3  
 Folseraa, T., 35, 42  
 Fondevila, C., 8  
 Fondevila, F., 39, 41  
 Fondevila, M.F., 88, 108  
 Font, J., 2  
 Forés, A., 111  
 Fornaguera, C., 46  
 Forner, A., 42, 116  
 Forns Bernhardt, X., 68  
 Forns, X., 19, 62, 65, 67, 69  
 Fortea Ormaechea, J.I., 12,  
   15  
 Fortes, P., 34  
 Fortún, J., 25  
 Fortuny, M., 89  
 Fouassier, L., 38  
 Fraga, E., 57  
 Fraile-López, M., 53, 72, 73  
 Fraile, M., 78  
 Francés, R., 8, 38, 50  
 Franco, L., 25, 72, 78  
 Frisancho, L.E., 3  
 Fuentes Valenzuela, E., 116  
 Fuentes, J., 19  
 Fundora, Y., 8, 62, 65, 116  
 Fuster Martínez, I., 92  
 Fuster-Martínez, I., 92, 93,  
   95  
 Fuster, C., 48  
 Gahete-Ortiz, M.D., 90  
 Gahete, M.D., 36, 42, 90  
 Gajownik, U.E., 10  
 Galán-Vinagre S., 41  
 Gallego Roig, J.J., 51  
 Gallego-Durán, R., 13, 65,  
   89, 91, 94, 95, 97  
 Gallego, A., 19  
 Gallego, J.J., 55  
 Gallego, R., 8  
 Gálvez Fernández, R., 58,  
   106  
 Gálvez Mercader, M., 68  
 Gander, A., 6, 51, 56  
 Gárate-Rascón, M., 34, 44  
 García Carrera, I., 12  
 García Carretero, R., 66  
 García Cortés, M., 79  
 García Deltoro, M., 72, 75,  
   83  
 García Escaño, M.D., 79  
 García García, A., 79  
 García García, A.M., 59, 80  
 García Gavilán, M.C., 58,  
   106, 113  
 García González, M., 45  
 García López, M., 69  
 García Lozano, M.R., 95  
 García Monzón, C., 104  
 García Pagán J.C., 18  
 García Pajares F., 116  
 García Picazo, A., 91  
 García Pras, E., 69  
 García Robles, A., 50  
 García Ruiz, C., 107  
 García-Blanco, A., 99  
 García-Criado, Á., 31  
 García-Estrada, A., 90  
 García-Fernández de  
   Barrena, M., 109  
 García-Fernández, V., 28,  
   65, 95  
 García-Gallo, M., 2  
 García-García, S., 3, 64  
 García-García, Y., 89  
 García-Heredia, J.M., 39  
 García-Herola, A., 75  
 García-López, M., 62, 65  
 García-Lozano, M., 91  
 García-Mediavilla, M.V., 87  
 García-Monzon, C., 8, 13,  
   89, 97  
 García-Nieto, E., 99, 102  
 García-Pagán, J.C., 1, 7,  
   109  
 García-Pras, E., 62, 65  
 García-Retortillo, M., 19, 29  
 García-Rodríguez, J.L., 3  
 García-Samaniego, J., 8,  
   19, 63, 68, 80, 100  
 García-Sánchez, A., 63  
 García-Villarreal, L., 60  
 García, A., 100  
 García, M., 67  
 García, R., 30  
 Garcia, S., 13  
 Garraus, M., 37  
 Garrido, E., 18  
 Garrido, M., 11, 37  
 Garrido, M.S., 64  
 Gato Zambrano, S., 94  
 Gato-Zambrano, S., 28, 65,  
   91, 96  
 Gato, S., 94, 95  
 Gatzambide, S., 86  
 Gea, F., 24, 77  
 Gelabert, J., 70  
 Genescá, J., 18, 48  
 Gibert-Ramos, A., 7, 49  
 Gil Gómez, A., 91  
 Gil Santana, M., 113  
 Gil-Pitarch, C., 93  
 Gil-García, A.I., 63  
 Gil-Gómez, A., 65, 94, 95  
 Gil-Pitarch, C., 24, 39  
 Gil, A., 88  
 Gil, M., 48  
 Gila, A., 80  
 Gilabert, R., 30  
 Giménez-Garzó, C., 51, 55  
 Gimeno Cardona, C., 72, 75  
 Gimeno Carmona, C., 83  
 Ginès, P., 13, 17, 20, 22,  
   28, 46, 52, 54, 87, 97, 98  
 Giráldez Gallego, Á., 19  
 Giráldez, Á., 40  
 Girona, E., 60, 111  
 Gisbert, M.C., 111  
 Goikoetxea-Usandizaga, N.,  
   3, 24, 32, 39, 84, 85, 86,  
   88, 93  
 Goikolea, J.M., 69  
 Gómez Bravo, M.Á., 10  
 Gómez Camarero, J., 76  
 Gómez González, E., 94  
 Gómez Medina, C., 60  
 Gómez Muñoz, N., 72  
 Gómez Rodríguez, P., 91  
 Gómez Sánchez, J., 66  
 Gómez-Camarero, J., 8, 13,  
   19, 97, 110  
 Gómez-Domínguez, E., 19  
 Gómez-Hurtado, I., 38, 50  
 Gómez-Santos, B., 3, 32,  
   36, 86  
 Gómez, A., 29, 80  
 Gómez, J., 29  
 González Alonso, M.R., 45  
 González Bárcenas, M., 80  
 González Blánquez, N., 68  
 González Casas, R., 112  
 González Diéguez, M.L., 25  
 González García, J., 101  
 González Grande, R., 74,  
   117  
 González López, M.A., 99  
 González Miyar, R., 82  
 González Navajas, J.M., 54,  
   57  
 González Pascual, A., 12  
 Gonzalez Recio, I., 86  
 González Rellán, M.J., 85  
 González Rubio, S., 44  
 González Sánchez, M., 80  
 González-Diéguez, M.L., 78  
 González-Gallego, J., 87  
 González-Alayón, C., 2  
 González-Aseguinolaza G.,  
   13  
 González-Diéguez, L., 53  
 González-Diéguez, M.L., 25,  
   72, 73, 112  
 González-Gallego, J., 39, 41  
 González-Navajas, J.M., 38,  
   53  
 González-Praetorius, A., 63,  
   67  
 González-Recio, I., 24, 85,  
   93

- González-Rodríguez, Á., 89  
 González-Romero, F., 3, 32, 36, 86  
 González-Sánchez, E., 35, 38, 40, 84  
 González, B., 46  
 González, I., 100  
 González, L., 111  
 González, M.L., 115  
 González, R., 57  
 Gonzalo Benito, H., 99  
 Gonzalo Segovia, J., 66  
 Goñi Esarte, S., 79  
 Goretzi Santiago, L., 77  
 Gorospe, M., 85  
 Gozalo Marín, V., 76  
 Gracia-Sancho, J., 7, 49  
 Granados, R., 19, 82  
 Gratacós-Ginés, J., 3, 20, 22, 46, 52, 54, 87  
 Gratacós, J., 17  
 Graupera, I., 8, 17, 22, 28, 46, 52, 54, 87, 98  
 Graus J., 25  
 Green, D., 56  
 Green, D., 6  
 Gregori, J., 13, 64  
 Grimsrud, M.M., 35  
 Groot Koerkamp, B., 42  
 Gruevska, A., 92, 93, 95  
 Grupo de Trabajo COLHAI, 19, 29  
 Guarner Aguilar, C., 27, 50  
 Guccione, E., 33  
 Guedj, N., 38  
 Guerra Veloz, M.F., 81  
 Guerra, L., 11, 37  
 Guerrero García, A., 45  
 Guerrero Misas, M., 44  
 Guerrero-Misas, M., 115  
 Guerrero, A., 31  
 Guerrero, M., 10  
 Guiberteau Sánchez, A., 109, 114  
 Guillén Botaya, E., 83  
 Guillén, G., 37  
 Guiton, C., 35  
 Guo, F., 4  
 Gut, M., 99  
 Gutiérrez de Juan, V., 3  
 Gutiérrez García, M.L., 66  
 Gutiérrez Mendizábal, P., 81  
 Haber, P., 33  
 Hao, F., 4  
 Harrison, S.A., 103, 105, 107  
 Harrisonand, S., 106  
 Heger, Z., 32  
 Hermán-Sánchez, N., 36, 42, 90  
 Hernández Aretxabaleta, N., 81  
 Hernández-Conde, M., 102  
 Hernández-Évole, H., 20, 87  
 Hernández-Gea, V., 1, 20  
 Hernández-Guerra, M., 2, 8, 19, 29  
 Hernández-Nieves, M.J., 80  
 Hernández, A., 53  
 Hernández, C., 75  
 Hernández, F., 11, 37  
 Hernández, M., 19, 57, 100  
 Herranz, A., 70  
 Herranz, J.M., 9, 24, 34, 44  
 Herrera Fajes, J.L., 21  
 Herrera Marante, I., 54, 57  
 Herrera, I., 53  
 Herreras, J., 114  
 Herrero, J.I., 10, 115  
 Hervás, A., 30  
 Hidalgo Aguirre, L., 73  
 Hide, D., 48  
 Higuera Urbano, M., 41  
 Higuera, M., 37, 43  
 Ho Lee, D., 103  
 Hołówko, W., 42  
 Horta, D., 3, 5, 19, 29  
 Hoyas, E., 68  
 Huang, Y., 38  
 Huarte Muniesa, M.P., 79  
 Huerta Vélez, A., 50  
 Ibáñez Barceló, P., 68  
 Ibáñez, L., 6, 13, 97  
 Ibarra Garcia, E., 81  
 Ibarra, C., 35  
 Ibarrola de Andrés, C., 91  
 Iborra Chaques, I., 89  
 Iglesias-Ara, A., 36  
 Ijzermans, J.N.M., 42  
 Imajo, K., 103  
 Iñarraigui, M., 31, 44  
 Irabien Ortiz, M., 81  
 Iraburu, M.J., 34  
 Irure, J., 110  
 Iruzubieta, P., 12, 13, 97, 99, 100, 102, 111  
 Isaza, S.C., 89  
 Iserte, G., 31  
 Ito, M., 2  
 Ivaylova, G., 48  
 Izquierdo-Altarejos, P., 47  
 Izquierdo-Sánchez, L., 35, 42  
 Jácobe Pérez, A.P., 83  
 Jaime Lara, E., 66  
 Jalan, R., 6, 51, 52, 55, 56  
 Jamieson, N.B., 42  
 Jeffery-Smith, A., 67  
 Jiaxu, L., 94  
 Jiménez Jaén, C., 109, 114  
 Jiménez Pérez, M., 74, 117  
 Jiménez-Barbero, J., 93  
 Jiménez-Agüero, R., 35  
 Jiménez-Esquivel, N., 17  
 Jiménez, L., 69  
 Jiménez, W., 8, 46  
 Jofré Peralta, S., 58, 106, 113  
 Jordán Madrid, T., 79  
 Jorquera Plaza, F., 78  
 Jorquera, F., 8  
 Jover, R., 93  
 Juanola, A., 17, 22, 46, 52, 54, 87  
 Juárez Rubio, C., 27  
 Juárez-Fernández, M., 87  
 Juul Nielsen, M., 98  
 Kamath, P., 20  
 Karim, M., 82  
 Karlsen, T.H., 35  
 Karsdal, M.A., 98  
 Klein, S., 49  
 Klümpen, Heinz-J., 42  
 Koball, S., 6, 56  
 Konkel, B., 105  
 Kowdley, K., 106  
 Krag, A., 98  
 Kraus, N., 49  
 Krawczyk, M., 35, 42  
 Kremer, L., 2  
 Krupa, L., 42  
 Kumar, R., 6, 56  
 Kupčinskas, J., 42  
 La Casta, A., 35, 42  
 la Serna Ramos, A., 77  
 Lacalle, J.R., 103  
 Lachiondo-Ortega, S., 24, 32, 84, 85, 88, 93, 108  
 Ladrón Abia, P., 111  
 Laghi, L., 27  
 Lamadrid-Perojo, P., 15  
 Lamarca, A., 42  
 Lamas-Alvarez, S., 25  
 Lamas-Paz, A., 4  
 Lan, Q., 27  
 Landa-Magdalena, A., 42  
 Landecho, M.F., 44  
 Lao López, C., 66  
 Lapitz, A., 35  
 Lara Romero, C., 103, 105  
 Lara, C., 22, 29, 80, 96, 103  
 Lara, M., 77  
 Lario, M., 77  
 Larrubia, J.R., 63, 67  
 Larrue, H., 1  
 Laserna del Gallego, C., 99  
 Lasierra-Resa, P., 105, 107  
 Latasa, M.U., 9, 34  
 Latorre Sánchez, M., 75, 83  
 Latorre, M., 13, 97  
 Latorre, R., 8  
 Lavin, J.L., 109  
 Lazarus, J.V., 69, 70  
 Lee-Law, P.Y., 23  
 Lee, R., 3  
 Leeming, D.J., 98  
 Len, Ó., 25  
 Lens García, S., 68  
 Lens, S., 19, 62, 65, 67, 68, 69  
 Leone, P., 48  
 Leonel, T., 62, 65, 69  
 Liang, J., 22, 105  
 Liang, J.X., 103  
 Librero Jiménez, M., 60  
 Liedtke, C., 95  
 Lima, S.L., 2  
 Linares Luna, C.I., 44  
 Lindblad, K.E., 17  
 Llaneras, J., 27  
 Llansola, M., 48  
 Llarch, N., 31  
 Lledó Navarro, J.L., 45  
 Lledo, J.L., 31  
 Lleo, A., 42  
 Llerena, S., 19  
 Llinares, M.E., 37  
 Llop Herrera, E., 61, 82  
 Llop, E., 57, 102  
 Llovet, J.M., 17, 33  
 Lluch García, P., 60  
 Lo Iacono, O., 8  
 Lomas Pérez, R., 112  
 Londoño, M.C., 5, 19, 29, 110  
 Loomba, R., 106  
 López Bermudo, L., 96  
 López Gómez, M., 102  
 López González, J., 103  
 López Hoyos, M., 15, 110  
 López Ortega S., 74, 117  
 López-Bermudo, L., 28, 94, 95  
 López-Cánovas, J.L., 36, 42, 90  
 López-Jardiel, J., 71  
 López-López, F., 42  
 López-Mourelle, C., 25  
 López-Santamaría, M., 11  
 López-Vicario, C., 47, 49  
 López, M., 57  
 López, M.Á., 80  
 Lorente Pérez, S., 78  
 Lorente, S., 25, 115  
 Losic, B., 33  
 Lozano Calero, C., 106  
 Lozano Ruiz, B., 54, 57  
 Lozano-Ruiz, B., 38, 53  
 Lozano, D., 69  
 Lozano, E., 108  
 Lozano, J., 22, 46, 109  
 Lozano, J.J., 7, 28, 36, 37, 49, 87  
 Luca Grazi, G., 42  
 Lucantoni, F., 93  
 Lucas Blanco, Á., 109  
 Lucena Valera, A., 56, 101  
 Lucena, A., 29, 96  
 Lucendo Villarín, A.J., 112  
 Luis Calleja, J., 51  
 Luisa Sousa, F., 80  
 Lujambio, A., 2, 17  
 Lupo, V., 60  
 Luque, R.M., 36, 42, 90  
 Lv, G. Han, Y., 1  
 Ma, A.T., 17, 46, 54, 87, 98  
 Mabe, J., 24  
 Macias, R.I.R., 23, 35, 42  
 Madejón, A., 63, 80  
 Magaz, M., 7, 18  
 Maibach, R., 11, 33  
 Maini, M., 67  
 Maini, M.K., 62  
 Majo Roca, F.X., 84  
 Majó Roca, X., 68  
 Malaguarnera, M., 48  
 Malhi, H., 20  
 Manicardi, N., 49  
 Manzano Alonso, M.L., 78  
 Marañón, P., 89  
 Marco, A., 84  
 Marco, O., 69  
 Marcos Carrasco, N., 25  
 Marie Péron, J., 1  
 Marín, E., 100  
 Marín, J.J.G., 23, 34, 42, 108, 110  
 Mariño Méndez, Z., 68, 78  
 Mariño, Z., 62, 69  
 Márquez Pérez, L., 21, 45  
 Márquez, L., 31  
 Martell, M., 48  
 Martí Rodrigo, A., 92  
 Martí-Aguado, D., 100

- Martí-Carretero, A., 3  
 Martí, D., 3  
 Martín Alarcón, R.M., 79  
 Martín Algibe, A., 91  
 Martín Bermudo, F., 94  
 Martín Carbonero, L., 101  
 Martín Casanueva, M.Á., 91  
 Martín Fernández, M., 99,  
     101  
 Martín Mateos, R., 8, 25  
 Martín Prats, M.Á., 94  
 Martín Salido, E., 113  
 Martín-Arriscado, C., 91  
 Martín-Bermudo, F., 29, 96  
 Martín-Guerrero, I., 3  
 Martín-Mateos, R., 10, 13,  
     97  
 Martín-Santos, R., 69  
 Martín, C., 88, 108  
 Martín, C.A., 36  
 Martín, D., 6, 56  
 Martín, F., 95  
 Martín, L., 70  
 Martín, M., 28, 96  
 Martín, R., 3, 115  
 Martínez Arenas, L., 25  
 Martínez Chantar, M.L., 34  
 Martínez Delgado, S., 111  
 Martínez Echeverría, A., 79  
 Martínez Flores, C., 112  
 Martínez García de la Torre,  
     R.A., 28  
 Martínez Giner, G., 72  
 Martínez Porras, J.L., 102  
 Martínez Roma, M., 72  
 Martínez-Chantar, M.L., 4,  
     84  
 Martínez-Cruz, L.A., 88  
 Martínez-Alcocer, A., 49  
 Martínez-Arenas, L., 114,  
     115  
 Martínez-Chantar M.L., 3,  
     23, 24, 32, 39, 85, 86, 88,  
     93, 108, 109  
 Martínez-Cruz, L.A., 86, 93,  
     108  
 Martínez-Flórez, S., 87  
 Martínez-Gallo M., 14  
 Martínez-López, S., 50  
 Martínez-Naves, E., 4  
 Martínez-Sapiña Pérez,  
     A.M., 19  
 Martínez-Torres, I., 60  
 Martínez, A., 24, 98  
 Martínez, J., 24, 77  
 Martínez, J.L., 57  
 Martínez, L.A., 39  
 Martínez, O., 18  
 Martínez, S., 115  
 Martins, A.M., 57  
 Martori, C., 2  
 Martró Català, E., 68  
 Marzioni, M., 42  
 Masnou Ridaura, H., 89  
 Mateos, B., 18, 29  
 Matilla Peña, A., 21  
 Matilla Peña, A.M., 45  
 Matilla, A., 31  
 Mato, J.M., 109  
 Mattison, J.A., 90  
 Mauriz, J.L., 39, 41, 87  
 Maus, M., 84  
 Maya Miles, D., 91  
 Maya-Miles, D., 65, 95  
 Maya, D., 94  
 Mazzaferro, V., 33  
 Meana, C., 40  
 Mediavilla Santillán, P., 85  
 Medina, D., 72, 74  
 Medrano-Bosch, M., 8  
 Mehta, G., 51  
 Melero, G., 94  
 Melgar-Lesmes, P., 8, 46  
 Melitón Barbancho, S., 114  
 Méndez-Blanco, C., 39, 41  
 Méndez, M., 75, 76  
 Menéndez Blázquez, F., 81  
 Mercado-Gómez, M., 24, 88,  
     93  
 Merlos Rodrigo, M.Á., 32  
 Mesropian, A., 33  
 Mestre, D., 36  
 Micán, R., 101  
 Michálková, H., 32  
 Miguel Baptista, P., 114  
 Miguel, R., 113  
 Mikulits, W., 40  
 Milkiewicz, M., 35, 108, 109  
 Milkiewicz, P., 35, 108, 109  
 Millán-Domínguez, R., 65  
 Millán, R., 56  
 Mínguez Pérez, M., 60  
 Mínguez Sabater, A., 111  
 Minguez, B., 31, 37, 41, 43,  
     45  
 Minten, J., 6, 56  
 Miquel Planas, M., 78  
 Miquel Plaza, J., 112  
 Miquel, J., 63, 67  
 Miquel, M., 68  
 Miralles Macia, C., 54, 57  
 Miralles, C., 53  
 Miralpeix Vissi, A., 68  
 Mitzner, S., 6, 56  
 Moats, J.M., 90  
 Molero, J., 30  
 Moles, A., 107  
 Molina, E., 10  
 Monge Romero, M.I., 109,  
     114  
 Monsalve Alonso, S., 104  
 Monserrat, J., 24, 77  
 Montalvo-Romera, V., 3  
 Monte, M.J., 108, 110  
 Montejano, R., 101  
 Montero Alvarez, J.L., 7, 44  
 Montero Vallejo, R., 94  
 Montero-Vallejo, R., 28, 65,  
     89, 91, 94, 95, 96  
 Montes Ramírez, M.L., 101  
 Montironi, C., 20, 33, 87  
 Montoliu Llopis, S., 71  
 Montoliu, C., 51, 52, 55  
 Montón Rodríguez, C., 60  
 Montón, C., 55, 93, 111  
 Mookerjee, R.P., 6, 56  
 Mora Cuadrado, N., 99  
 Mora, A., 3  
 Mora, P., 100  
 Moragrega, Á.B., 92, 93, 95  
 Morales-Ruiz, M., 22, 46,  
     52, 54  
 Morales, A., 40  
 Morales, M., 79  
 Morales, R., 14  
 Moratalla, A., 53  
 Moreno Manzano, V., 47  
 Moreno Planas, J.M., 19  
 Moreno-Lanceta, A., 8, 46  
 Moreno, A., 19  
 Moreno, D., 38  
 Moreno, M., 40  
 Moreno, V., 101  
 Moreta Rodríguez, M., 116  
 Morgan, C., 6, 56  
 Morillas Aliño, J., 112  
 Morillas Cunill, R.M., 89  
 Morillas, R., 19  
 Morillas, R.M., 8, 13, 19, 97  
 Morillo, R., 75  
 Morland, B., 11, 33  
 Morón, W., 69  
 Mosteiro, L., 86  
 Moya Montoya, M.M., 83  
 Mozes, F., 103  
 Muntané Relat, J., 40  
 Muñoz González, F.J., 94  
 Muñoz Hernández, R., 96  
 Muñoz-Hernández, R., 91  
 Muñoz-Couselo, E., 14  
 Muñoz-Hernández, R., 28,  
     65, 94, 95  
 Muñoz-Martínez, S., 31  
 Muñoz, L., 7, 24, 77  
 Muñoz, R., 19  
 Muriach Pérez, V., 51  
 Muriach, V., 55  
 Najarro, A., 13  
 Napoleone, L., 17, 22, 46,  
     52, 54, 87  
 Narváez Rodríguez, I., 109,  
     114  
 Natha, M., 106  
 Navajas Hernández, P., 81  
 Navalón-López, M., 46  
 Navarro Aixalà, V., 68  
 Navarro Moreno, E., 79  
 Navarro-Villarán, E., 40  
 Navarro, L., 69  
 Navasa, M., 30  
 Navascués, C.Á., 53  
 Neff, G.W., 107  
 Nevzorova, Y.A., 4, 95  
 Nieto Sachica, J.C., 27  
 Nieva-Zuluaga, A., 3, 32, 36  
 Nieva, A., 86  
 Nistal, E., 87  
 Nogueiras, R., 3, 84, 85, 93,  
     109  
 Nogueiras, R.R., 88, 108  
 Nogueiras, F., 80  
 Not Gari, A., 68  
 Noureddin, M., 103  
 Novikov, N., 67  
 Novoa, E.M., 3  
 Núñez, S., 107  
 O'Rourke, C.J., 23, 35  
 Ocaña Wilhelmi, L., 85  
 Ocete Mochon, M.D., 72,  
     75, 83  
 Ochoa Mangado, E., 104  
 Odriozola Herrán, A., 12,  
     15, 102  
 Odriozola, A., 25  
 Oettl, K., 6, 56  
 Ojeda, A., 111  
 Olague Micheltorena, C., 13  
 Olaizola, P., 3, 23  
 Olalla Sierra, J., 80  
 Olavarria Delgado, A., 45  
 Olivas Alberch, P., 1  
 Olivas, I., 29  
 Olivas, P., 7, 20  
 Oliveira, M., 14  
 Oliveira, A., 19, 63, 100,  
     101, 106  
 Ortega Alonso, A., 79  
 Ortega González, E., 72  
 Ortega Pérez, E., 75  
 Ortega-Ribera, M., 7, 49  
 Ortega, E., 30  
 Ortiz Sánchez, A., 50  
 Ortiz-Velez, C., 14  
 Orts, L., 7, 116  
 Otero, A., 10, 115  
 Otón, E., 10  
 Oyarzabal, J., 9  
 Pacchiarotti, I., 69  
 Pacín Ruiz, B., 13, 64  
 Padilla Ávila, F., 105  
 Padillo, F.J., 40  
 Pagano, G., 30, 116  
 Palazón, A., 84, 93  
 Pallarés, J., 37  
 Pallett, L.J., 62  
 Palom, A., 19, 64, 70, 74  
 Paradís, V., 38  
 Pardo Balteiro, A., 71  
 Paredes, S., 38, 53  
 Parra-Robert, M., 8  
 Pascasio Acevedo, J.M., 19  
 Pascual Baño, S., 71  
 Pascual Bartolomé, S., 54  
 Pascual, F., 76  
 Pascual, S., 10, 38, 53, 111  
 Pastor Rojo, Ó., 85  
 Pastor, H., 28, 96  
 Pastor, M., 76  
 Pastor, T., 35  
 Pasual Bartolomé, S., 57  
 Patón Arenas, R., 112  
 Paul, T., 2  
 Paule, L., 24, 77  
 Pavesi, M., 6, 56  
 Pavides, M., 103  
 Pavone, L.M., 107  
 Pavý, A., 38  
 Payeras Otero, I., 112  
 Payo-Serafín, T., 39, 41  
 Peiró, G., 38  
 Peix, J., 17, 33  
 Pelayo Rodríguez, J., 21  
 Pelusi, S., 84  
 Peña Chilet, M., 91  
 Peña-Asensio, J., 63, 67  
 Peñas Herrero, I., 116  
 Pera, G., 98  
 Perdomo, A.G., 82  
 Perelló Muñoz, C., 82  
 Perelló, C., 31, 45, 57, 102  
 Pérez Álvarez, I., 83  
 Pérez Campos, E., 19, 79  
 Pérez del Pulgar, S., 69  
 Pérez Hernández, F., 77

- Pérez Martínez, E., 66  
Pérez Ruiz, M., 58, 106, 113  
Pérez-Carreras, M., 91  
Pérez-Gómez, J.M., 42  
Pérez-Araluce, M., 9  
Pérez-del-Pulgar, S., 62, 65, 67  
Pérez-Guasch, M., 17, 20, 22, 46, 52, 54, 87, 98  
Pérez-Hernández, F., 64  
Pérez-Medrano, I., 5, 29, 110  
Pérez-Melero, C., 108  
Pérez-Miranda, M., 116  
Pericàs, J.M., 13, 97, 98  
Perna Monroy, L.C., 85  
Perramón, M., 8, 46  
Perugorria Montiel, M.J., 109  
Perugorria, M.J., 23, 35  
Petrov, P., 24, 39, 108  
Petrov, P.D., 85, 93  
Philipp Jonas, J., 42  
Piano, S., 51  
Picó, J., 38, 53  
Picón Marín, C., 79  
Piedra Cerezal, A.M., 45  
Pinazo Bandera, J., 79  
Pinazo Bandera, J.M., 59  
Pinazo, J., 3  
Pineda-Lucena, A., 9  
Pineda, A., 34  
Pinto da Costa, A., 61  
Pinyol, R., 17, 33  
Piqué-Gili, M., 17  
Piqueras Alcol, B., 113  
Pistorio, V., 107  
Pizarro Vega, N.M., 113  
Plana, T., 69  
Poca Sans, M., 27., 50  
Poca, M., 11  
Poch, E., 54  
Pocurull, A., 68  
Pomares, M.T., 53  
Pomatto, L.C.D., 90  
Pons, M., 37  
Ponz-Sarvise, M., 42  
Porrini, E., 2  
Porteiro, B., 3, 109  
Pose, E., 3, 17, 20, 22, 46, 52, 54, 87  
Poveda Gómez, F., 106  
Poyato González, A., 7, 44  
Poyatos García, P., 55, 60  
Poza, J., 100  
Praena-Fernández, J.M., 40  
Precioso, M., 80  
Prevot, V., 93  
Price, N.L., 90  
Prieto Elordui, J., 81  
Prieto Martínez, C., 79  
Prieto-Fernández, E., 3, 93  
Prieto, J., 45  
Primo Martín, D., 99  
Primo, D., 28, 96  
Puchades Gimeno, F., 83  
Puchades, L., 100  
Puebla Maestu, A., 76  
Puente Sánchez, Á., 12, 15  
Puigserver, P., 4  
Puigvehi, M., 33  
Pujol, C., 11  
Quer Boniquet, J.C., 71  
Quer, J., 13  
Rajagopalan, D., 106  
Ramirez Verdyguer, M., 45  
Ramón Botella, E., 21  
Ramos López, J., 66  
Ramos Molina, B., 85  
Rando Segura, A., 69  
Rando-Segura, A., 62, 64, 70, 74, 84  
Rando, A., 13, 27  
Rasines, L., 102  
Ratziu, V., 106  
Raurell, I., 48  
Rautou, P.E., 49  
Recalde, M., 34, 44  
Reiberger, T., 1  
Reig, M., 31, 40., 44  
Reissing, J., 95  
Requena Lancharro, D., 94  
Resnick, M., 106  
Rey, E., 89  
Reyes Urueña, J., 68  
Rhinesmithb, T., 90  
Riado Mínguez, D., 66  
Riado, D., 3  
Rialdi, A., 33  
Riano, I., 35  
Riba, C., 46  
Rico Briñas, M., 101  
Rico, M.C., 28, 51, 65, 96  
Rimola, J., 31  
Rincón Rodríguez, D., 21  
Rinella, M.E., 106  
Ríos, M.P., 51, 55  
Ripollés, E., 60  
Riva, A., 51  
Rivas Rivas, C., 12, 102  
Rivas Ruiz, F., 58, 80, 106  
Rivas-Rivas, C., 99  
Riveiro Barciela, M., 13, 14, 19, 64  
Riveiro-Barciela, M., 5, 27, 29, 70, 74, 110  
Rivera, J., 98  
Rivero, M., 99  
Robáina, J.M., 82  
Robledo, M.F., 104  
Robles Diaz, M., 79  
Rocio Gutiérrez, M.C., 56  
Rodica Tomescu, D., 6, 56  
Rodrigues, C., 94  
Rodrigues, P.M., 23, 35  
Rodríguez, M., 25  
Rodríguez Amado M.A., 113  
Rodríguez Candelaria, E., 77  
Rodríguez Cuéllar, E., 91  
Rodríguez de Cía, J., 89  
Rodríguez Duque, J.C., 12  
Rodríguez Fries, F., 13, 69  
Rodríguez García, M., 25  
Rodríguez López, A., 109, 114  
Rodríguez Marezca, M., 74  
Rodríguez Perálvarez, M., 7, 42  
Rodríguez Perálvarez, M.L., 44  
Rodríguez San Juan, J.C., 15  
Rodríguez Soler, M., 54, 57  
Rodríguez Tajes, S., 19, 68, 69  
Rodríguez-Agudo, R., 24, 32, 39, 86, 88, 93, 108  
Rodríguez-Castellano, A., 71  
Rodríguez-Duque, J.C., 99, 100, 102  
Rodríguez-Frías, F., 27, 62, 64, 70, 74, 84  
Rodríguez-Gandía, M.Á., 45  
Rodríguez-Iruretagoyena, B., 85  
Rodríguez-Perálvarez, M., 29, 36, 90  
Rodríguez-Perálvarez, M.L., 25  
Rodríguez-Soler, M., 115  
Rodríguez-Tajes, S., 19, 29, 62, 65, 68  
Rodríguez, C., 45  
Rodríguez, L., 102  
Rodríguez, M., 53, 68, 72, 73, 78, 112  
Rodríguez-Agudo, R., 85  
Rojas Álvarez-Ossorio, Á., 91  
Rojas, Á., 65, 94, 95  
Rojo, C., 44  
Rojo, D., 25  
Román Abal, E., 27, 50  
Román-Sagüillo, S., 87  
Román, E., 51  
Romero Cristóbal, M., 21, 112  
Romero Gómez, M., 80, 94, 105  
Romero Moreno, S., 105  
Romero-Gómez, M., 8, 13, 19, 22, 29, 56, 65, 88, 89, 91, 94-97, 101, 103  
Romero, M., 63, 100  
Romero, M.R., 108  
Rosales Zábal, J.M., 58, 80, 106, 113  
Rosales, J.M., 8  
Royo, L., 11, 33  
Royo, L., 37  
Rubí, A.R., 70  
Rubin, Á., 10  
Rubio, A.B., 17, 22, 46, 52, 54, 87  
Rudderow, A., 90  
Rudler, M., 1  
Rueda Gotor, J., 99  
Rueda, M., 76  
Ruiz Antorán, B., 45  
Ruiz Blázquez, P., 107  
Ruiz de Gauna, M., 32, 36, 86  
Ruiz Eguiluz, P., 81  
Ruiz Escalano, E., 50, 80  
Ruiz Fuentes, P., 113  
Ruiz Ruiz, J.J., 79  
Ruiz Salinas, G., 84  
Ruiz-de-Gauna, M., 3  
Ruiz, G., 100  
Ruiz, J.J., 76  
Ruiz, P., 10, 30, 116  
Ruz-Zafra, P., 3  
Ryan, P., 69  
Sábado, C., 11, 37  
Sabio, G., 3  
Saborowski, A., 42  
Sabroso, S., 10  
Sacleux, S.C., 6, 56  
Sacristán López, S., 85  
Sáenz de Miera Olivera, I., 71  
Sáenz de Urturi, D., 86  
Sáenz-de-Urturi, D., 3  
Sáez-Martínez, P., 90  
Sáez-Palma, M., 65  
Sáez, E., 82  
Sahuco, I., 51  
Sala-Llinás, M., 19  
Sala, M., 2, 11  
Salamanca Santamaría, F.J., 91  
Salcedo Plaza, M., 112  
Salcedo, M., 5, 10, 25, 29, 110  
Salcedo, M.T., 14  
Saldaña García, L., 113  
Salgúero Fernández, S., 66  
Saliba, F., 6, 56  
Salinas, J.A., 37  
Salmón Olavarriá, P., 79  
Saludes Montoro, V., 68  
Salvatella, A., 49  
San Miguel Espinosa, J., 61  
San Miguel, T., 55  
San Segundo, D., 15  
San-Miguel, B., 87  
Sánchez Antolín, G., 73  
Sánchez de Blas, B., 108  
Sánchez Frías, M., 7, 42  
Sánchez Huertas, C., 47  
Sánchez Ramos, E., 83  
Sánchez Serrano, J., 55, 60  
Sanchez Torrijos, Y., 101  
Sánchez-Campos, S., 87  
Sánchez-Frias, M.E., 90  
Sánchez-Monteagudo, A., 60  
Sánchez-Moral, L., 2  
Sánchez-Ocaña, R., 116  
Sánchez-Torrijos, Y., 28, 56, 96  
Sánchez, C., 51  
Sánchez, E., 51  
Sánchez, L., 30  
Sánchez, M., 6, 56  
Sánchez, Y., 51  
Sancho-Bru, P., 24, 28, 32, 37  
Sanduzzi Zamparelli, M., 31  
Sangro, B., 9, 34, 40, 44, 109  
Sanjurjo, L., 2  
Sansó, A., 70  
Santaella Leiva, I., 74, 117  
Santaella, I., 80  
Santana Delgado, A., 2  
Santos de Lamadrid, R., 73, 78  
Santos-Laso, Á., 13, 42, 97, 102  
Santos, Á., 94, 100  
Santos, E., 57, 61  
Sanyal, A., 106  
Sanz Herrero, F., 83  
Sanz Vázquez, E., 73, 78

- Sanz-de Villalobos, E., 63, 67  
 Sanz-García, C., 4  
 Sanz-Parra, A., 85  
 Sarmento-Cabral, A., 90  
 Sarrias, M.R., 2, 11  
 Sastre-Bataller, I., 60  
 Sastre, L., 30  
 Sauerbruch, T., 1  
 Schaeper, U., 86, 88, 108  
 Scheiter, A., 42  
 Schilcher, G., 6, 56  
 Schmid, T., 40  
 Scripcariu, V., 42  
 Sehrawat, T., 20  
 Sendra, C., 56  
 Senosiain, M., 115  
 Serra Desfilis, M.Á., 52  
 Serra, I., 98  
 Serra, M.Á., 55, 100  
 Serrano-Maciá, M., 24, 32, 39, 86, 88, 93, 108  
 Serrano, M., 23, 82, 84  
 Serrano, T., 10, 25  
 Shah, A., 106  
 Shah, N., 104  
 Shah, V., 20  
 Sharma, R., 51  
 Shawcross, D., 52, 55  
 Sheikh, M., 6, 56  
 Shelat, N., 106  
 Sia, D., 17, 33  
 Sicras-Mainar, A., 75  
 Sigüenza, R., 101  
 Simon, J., 24, 32, 39, 84-86, 88, 93, 108  
 Simón, M., 18  
 Solà, E., 17, 22, 46, 52, 54  
 Solé, C., 17, 22, 52, 54  
 Solís Muñoz, P., 104  
 Sollace, K., 105  
 Sopena Santisteve, S., 64  
 Soria, A., 17, 22, 46, 52, 54, 87  
 Soriano Pastor, G., 27, 50  
 Soriano Varela, A., 98  
 Soriano, G., 8, 51  
 Soutullo Castiñeiras, C., 111  
 Sparchez, Z., 42  
 Spigarelli, I., 100  
 Stadlbauer, V., 6, 56  
 Stange, J., 6, 56  
 Suárez Cordero, A.T., 109, 114  
 Suárez Gil, P., 53  
 Suárez Noya, Á., 112  
 Suárez Zambrano, E., 64  
 Suárez-Darias, R., 64  
 Suárez-Noya, Á., 73  
 Suárez, C., 100  
 Suárez, E., 68  
 Subirán, R., 88  
 Subramanian, M., 106  
 Syn, W.-K., 3  
 Tabernero, D., 13, 64, 69, 84  
 Tardón, L., 69  
 Taub, R.A., 107  
 Tauband, R.A., 105  
 Tejedor, J., 3  
 Tellez, É., 2  
 Téllez, L., 18  
 Temprano, Á.G., 108  
 Tessema, Y.G., 65  
 Thabut, D., 1  
 Thiele, M., 98  
 Thu Ma, A., 22, 52  
 Tinahones Ruano, A.J., 109  
 Tomé, S., 3  
 Tormo, B., 102  
 Torralba, M., 63, 67  
 Torras Colell, X., 73  
 Torras, X., 11  
 Torrens, L., 33  
 Torrens, M., 37  
 Torres Domínguez, A., 58, 80, 106, 113  
 Torres Guerola, B., 37  
 Torres-Martin, M., 17, 33  
 Torres, E., 80  
 Torres, G., 37  
 Torres, M., 18  
 Tosca Cuquerella, J., 60  
 Tosca, J., 55, 93  
 Trabal, J., 30  
 Tranah, T., 52, 55  
 Trapero Marugan, M., 112  
 Trapero, M., 57  
 Trautwein, C., 95  
 Trebicka, J., 49  
 Trelles, M., 70  
 Treviño, L., 84  
 Trujillo, B., 84  
 Tudor, A., 6, 56  
 Tugores, A., 60  
 Tuñón, M.J., 87  
 Turnes, J., 5, 8, 13, 75, 88, 97  
 Tzoumpa, A., 53  
 Tzoumpar, A., 38  
 Unfried, J.P., 34  
 Urbano García, J., 45  
 Uriarte, I., 34  
 Urios, A., 51, 55  
 Uriz Otano, J.I., 78, 79  
 Urman, J.M., 34  
 Urquijo Ponce, J.J., 75, 83  
 Urquijo, J.J., 19, 45  
 Uson, E., 51  
 Utpatel, K., 42  
 Valdés Granado, C., 81  
 Valdivieso, A., 32  
 Valencia Pereira, R., 109  
 Valencia, E., 101  
 Valencia, J., 69  
 Valenti, L., 84  
 Valentine, A., 105  
 Valenzuela, M., 3  
 Valer López-Fando, M.P., 113  
 Valera, I., 2  
 Vales Aranguren, A., 13  
 Valle López, V., 79  
 Valle, J.W., 42  
 Valledor, A.F., 2  
 Vallette, M., 38  
 Vallverdú, J., 28  
 van Pelt, J., 41  
 Vaque, J.P., 99  
 Vaquero, J., 4, 35, 38, 40, 84, 95  
 Varela-Rey, M., 3, 109  
 Varela, M., 25, 31, 45, 53, 72, 73, 78, 112  
 Vargas Pérez, M.L., 109  
 Vargas-Accarino, E., 37, 41, 43, 74  
 Vázquez-Ogando, E., 4  
 Vega Saenz, J., 74  
 Vega, P., 82  
 Velásquez Orozco, F., 84  
 Ventura-Cots, M., 3  
 Vergara, M., 19  
 Verslype, C., 41  
 Vesterhus, M., 35  
 Viciana Ramos, I., 79  
 Vico-Romero, J., 70, 74  
 Vidal Alcorisa, S., 27  
 Vidal, J., 18  
 Vidili, G., 42  
 Vila-Vecilla, L., 93  
 Vila, M., 64  
 Vilanova Serra, M., 71  
 Vilella, À., 70  
 Villa García, J., 91  
 Villa, R., 7  
 Villanueva, C., 11  
 Villota-Rivas, M., 69  
 Vinuesa Campo, R., 76  
 Viñals, C., 30  
 Vogel, A., 42  
 Wack, K., 106  
 Wang, S., 57  
 Waterstradt, K., 6, 56  
 Willoughby, C.E., 33  
 Woodhoo A., 109  
 Wright, G., 6, 56  
 Yago, G., 30  
 Young Lee, S., 93  
 Younossi, Z., 106  
 Yubero Fernandez, A., 104  
 Zamora Olaya, J., 7, 25, 44  
 Zamora Olaya, J.M., 42  
 Zamora, E., 14  
 Zanatto, L., 37  
 Zannatto, L., 28  
 Zapater Hernández, P., 54, 57  
 Zapater, P., 38, 53  
 Zhang, I.W., 47, 49  
 Zhuravleva, E., 35  
 Zozaya Urmeneta, J.M., 79  
 Zubiaga, A.M., 36, 86  
 Zugasti Gotchalk, C., 71  
 Zulet, M.A., 44

Intercept