



## 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 46, Suplemento 2, Marzo 2023**

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023



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



OCALIVA<sup>®</sup>, en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC.

## OCALIVA<sup>®</sup> ACTÚA MEJORANDO LA BIOQUÍMICA<sup>1</sup> Y LA FIBROSIS EN LOS PACIENTES CON CBP,<sup>2</sup> DEMOSTRANDO RECENTEMENTE LA CONSECUENTE MEJORÍA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRASPLANTE.<sup>3</sup>

▼ 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.** Nevens F, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):631-43. **2.** Bowlus CL, et al. Long-Term Obeticholic Acid Therapy Improves Histological Endpoints in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(5):1170-1178.e6. **3.** Murillo Perez CF, et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. *Gastroenterology.* 2022;S0016-5085(22)01060-5.

▼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) 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. Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar si el paciente tiene una cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) o si ha sufrió una descompensación previa, porque el ácido obeticólico está contraindicado en estos pacientes (ver secciones 4.3 y 4.4). La dosis inicial de ácido obeticólico es de 5 mg una vez al día durante los primeros 6 meses. Después de los primeros 6 meses, para los pacientes que no hayan logrado una reducción adecuada de la fosfatasa alcalina (FA) y/o de la bilirrubina total y que toleren el ácido obeticólico, aumentar a una dosis máxima de 10 mg una vez al día. 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: 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. 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: El ácido obeticólico está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada (por ejemplo, Child-Pugh B o C) o con una descompensación previa (ver las secciones 4.3 y 4.4). 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). Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal no requieren ningún ajuste posológico (ver sección 5.2). Población pediátrica: El uso de ácido obeticólico en la población pediátrica para el tratamiento de 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. Pacientes con cirrosis descompensada (por ejemplo, Child-Pugh B o C) o con una descompensación previa (ver sección 4.4). Pacientes con obstrucción biliar completa.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Acontecimientos adversos hepáticos: Se han notificado casos de insuficiencia hepática, a veces mortales o que han dado lugar a un trasplante de hígado, con el tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con CBP con cirrosis compensada o descompensada. Algunos de estos casos se produjeron en pacientes con cirrosis descompensada tratados con una dosis superior a la recomendada para esa población de pacientes; sin embargo, se han seguido notificando casos de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis descompensada incluso cuando recibieron la dosis recomendada. Se ha observado un aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes que toman ácido obeticólico. También se han observado signos y síntomas clínicos de descompensación hepática. Estos acontecimientos incluso se han producido en el primer mes de tratamiento. Los acontecimientos adversos hepáticos se han observado principalmente con dosis más altas que la dosis máxima recomendada de 10 mg una vez al día (ver sección 4.9). Se debe controlar en todos los pacientes rutinariamente la progresión de la CBP, incluidas las reacciones adversas hepáticas, con una evaluación clínica y de laboratorio para determinar si es necesario interrumpir el tratamiento con ácido obeticólico. A los pacientes con un mayor riesgo de descompensación hepática, incluidos aquellos con niveles elevados de bilirrubina, evidencia de hipertensión portal (por ejemplo, ascitis, varices gastroesofágicas, trombocitopenia persistente), hepatopatía concomitante (por ejemplo, hepatitis autoinmunitaria, hepatopatía alcohólica) y/o enfermedad grave intercurrente, se les debe controlar de manera cuidadosa para determinar si es necesario interrumpir el tratamiento con ácido obeticólico. El tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática (por ejemplo, ascitis, ictericia, hemorragia por varices, encefalopatía hepática), incluyendo la progresión a Child-Pugh B o C, debe interrumpirse de forma permanente (ver sección 4.3). El tratamiento con ácido obeticólico debe interrumpirse durante una enfermedad grave intercurrente o en pacientes que presenten reacciones adversas hepáticas clínicamente significativas y debe vigilarse la función hepática del paciente. Tras la resolución y si no hay evidencia clínica o de laboratorio de descompensación hepática, deben considerarse los posibles riesgos y beneficios de reincidir el tratamiento con ácido obeticólico. 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 colesevamel, 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. Habría que vigilar la evolución del INR y, en caso necesario, ajustar la dosis de warfarina para mantener el intervalo de INR deseado cuando se administren de forma conjunta ácido obeticólico y warfarina. Interacción con sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho: El ácido obeticólico puede aumentar la exposición a medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP1A2. Se recomienda la monitorización terapéutica de los sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., teofilina y zanidina).

**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 por órganos y sistemas de 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 1. Frecuencia de reacciones adversas en pacientes con CBP.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos endocrinos		Disfunción tiroidea	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaringeo	
Trastornos gastrointestinales	Dolor y molestias abdominales	Estreñimiento	
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática, bilirrubina en sangre elevada, ictericia, cirrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Eczema, erupción	
Trastornos musculosqueléticos 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 debida al prurito (10 % y 1 % respectivamente). Los porcentajes de pacientes que precisaron una intervención (p. ej., ajustes de la dosis, interrupciones del tratamiento o inicio de un tratamiento con antihistamínicos o con resinas secuestradoras de los ácidos biliares) fueron el 41 % del grupo que tomaba 10 mg de 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 ensayos clínicos, 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), presentaron 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 farnesoidé (FXR), un receptor nuclear que se expresa en grandes cantidades en el hígado y el intestino. Se cree que el FXR es un regulador clave de los ácidos biliares y de las vías inflamatorias, fibroticas y metabólicas. La activación del FXR reduce las concentraciones intrahepatocitarias de los ácidos biliares al suprimir la síntesis de novo desde colesterol y al aumentar el transporte de ácidos biliares fuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan la cantidad total de ácidos biliares circulantes a la vez que fomenta la colerasis, con lo que se reduce la exposición del hígado a los ácidos biliares. 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 la variable primaria compuesta, 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 UI y 327 UI. 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 la variable primaria compuesta en todos los puntos durante el estudio (consultar tabla 2). 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 2. Porcentaje de pacientes con CBP que lograron la variable primaria compuesta<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 (%) IC 95 % correspondiente	37 (51) 39 %, 62 %	24 (34) 23 %, 45 %	5 (7) 1 %, 13 %
Valor p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NC
<b>Mes 12</b>			
Pacientes que responden, n (%) IC 95 % correspondiente	35 (48) 36 %, 60 %	32 (46) 34 %, 58 %	7 (10) 4 %, 19 %
Valor p <sup>d</sup>	< 0,0001	< 0,0001	NC
<b>Componentes de la variable primaria<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) UI en el grupo de 10 mg de ácido obeticólico, 138 (102, 174) UI en el grupo de ajuste de la dosis de ácido obeticólico y 8 (-32, 48) UI 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 la variable primaria compuesta, 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) UI comparado con un aumento de 17 (-7, 42) UI 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 de ácido obeticólico, lo que da lugar a su recirculación enterohepática. Los conjugados pueden desconjugarse en el ileón y el colon por la acción de la microbiota intestinal, con la consiguiente conversión en ácido obeticólico que puede reabsorberse o bien excretarse a través de las heces, la vía principal de eliminación. Después de administrar diariamente ácido obeticólico, se produce 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 (conjungados 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-glucurónido, pero se considera que su actividad farmacológica es mínima. Eliminación: Despues 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: Despues 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 ( $\geq 65$  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 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 (ver sección 4.2, 4.3 y 4.4). 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 hepatobilíario. 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 sódico de almidón (tipo A). Estearato 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:** ADVANZ PHARMA Limited, Suite 17, Northwood House, Northwood Avenue, Santry, Dublin 9, 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: 9 de noviembre de 2022. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 16/12/2022. **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 DISPENSACION:** 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>.

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

## 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>	Dra. María Teresa Arias Dr. Jesús Bañales Dr. Jordi Gracia-Sancho Dra. Rosa Martín Mateos Dra. Beatriz Mínguez

## COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

Dr. Edilmar Alvarado
Dr. Javier Ampuero
Dra. Teresa Broquetas
Dra. Isabel Campos
Dr. Javier Cubero
Dr. Álvaro Díaz
Dr. Rubén Francés
Dra. María Londoño
Dra. Ana Matilla
Dra. Zoe Mariño
Dra. Sofía Pérez del Pulgar
Dra. María Jesús Perugorría
Dra. María Reig
Dr. Miguel Ángel Rodríguez-Gandía
Dra. Macarena Simón-Talero
Dr. Luis Téllez
Dra. Meritxell Ventura
Dra. Carmen Vinaixa

# GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

## SUMARIO

Volumen 46. Suplemento 2, marzo de 2023

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

##### Comunicaciones orales

Sesión General N.º 1

1

Sesión General N.º 2

6

Sesión General N.º 3

11

Sesión General N.º 4

16

Sesión General N.º 5

21

Sesión General N.º 6

27

##### Pósteres

Cáncer de hígado “Básica”

33

Cáncer de Hígado “Clínica”

45

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

51

Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

59

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

68

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

71

Hepatitis virales “Clínica”

77

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

83

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”  
94

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”  
111

Trasplante hepático “Básica”  
118

Trasplante hepático “Clínica”  
120

### **Pósteres Virtuales**

Cáncer de hígado “Básica”  
132

Cáncer de Hígado “Clínica”  
136

Complicaciones de la cirrosis “Básica”  
139

Complicaciones de las cirrosis “Clínica”  
140

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología  
y DILI “Básica”  
147

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología  
y DILI “Clínica”  
148

Hepatitis virales “Básica”  
154

Hepatitis virales “Clínica”  
160

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”  
181

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”  
184

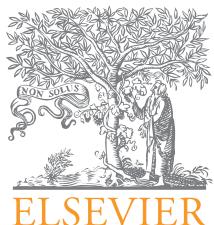
Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”  
193

Trasplante hepático “Básica”  
197

Trasplante hepático “Clínica”  
197

**Comunicaciones orales Enfermería**  
200

**Índice de autores**  
204



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Sesión General 1

##### Moderadores:

Sofía Pérez del Pulgar (Barcelona)

Jose Presa, Vila Real (Portugal)

#### Trasplante hepático "Clínica"

##### PREDICCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE RECHAZO EN TRASPLANTE HEPÁTICO USANDO UN MODELO BASADO EN CXCL-10 Y MICRORNAS 155-5P Y 181A-5P

Pablo Ruiz<sup>1</sup>, Olga Millán<sup>2</sup>, Judit Julián<sup>3</sup>, Alba Díaz<sup>4</sup>, Yiliam Fundora<sup>5</sup>, Giulia Pagano<sup>1</sup>, Gonzalo Crespo<sup>1</sup>, Jordi Colmenero<sup>1</sup>, Ana Lizana<sup>3</sup>, Miquel Navasa<sup>1</sup> y Mercè Brunet<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Laboratorio de Farmacología y Toxicología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. <sup>3</sup>Laboratorio de Farmacología y Toxicología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Cirugía Hepatobilíopancreática, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España. <sup>6</sup>Laboratorio de Farmacología y Toxicología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** El diagnóstico de rechazo en trasplante hepático (TH) se realiza habitualmente mediante biopsia hepática (BH) en el contexto de alteraciones de las pruebas de función hepática (PFH). El uso de biomarcadores para la predicción y diagnóstico del rechazo no solo evitaría la invasividad de la BH, sino

que además permitiría un ajuste más eficiente de la inmunosupresión. Ciertos biomarcadores como la expresión de algunos microRNA (155-5p, 122-5p, 181a-5p) o quimiocinas (CXCL-10) en plasma, se han relacionado en estudios previos con el desarrollo de rechazo en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.

**Métodos:** Estudio prospectivo y observacional en una cohorte de 79 pacientes seguidos durante el primer año tras el TH. Se recogieron muestras de plasma antes del TH y en puntos sucesivos durante el seguimiento para el análisis de los microRNA 155-5p, 122-5p, 181a-5p y de la quimiocina CXCL-10. En aquellos pacientes con alteraciones de las PFH se realizó una BH y se analizaron las variaciones de los biomarcadores previamente y coincidiendo con el diagnóstico de rechazo. Para su validación, los mismos biomarcadores se evaluaron en una cohorte independiente de 87 pacientes incluidos en un estudio previo.

**Resultados:** Se diagnosticaron un total de 24 episodios de rechazo en 22 pacientes (27,8% de la cohorte). La concentración plasmática de CXCL-10 y la expresión de los tres microRNA se encontró significativamente elevada en las determinaciones previas y coincidentes con el diagnóstico de rechazo. Estas y otras variables con variaciones significativas se utilizaron para hallar un modelo de regresión logística óptimo para la predicción y diagnóstico de rechazo. El modelo elegido incluyó la CXCL-10 y los microRNA 155-5p y 181a-5p. El área bajo la curva ROC para la predicción de rechazo fue de 0,97 (sensibilidad 81,6%, especificidad 98,7%) y para el diagnóstico de rechazo fue de 0,99 (sensibilidad 91,3%, especificidad 99,5%). Los mismos puntos de corte se usaron en la cohorte de validación ( $n = 87$ , con 14 episodios de rechazo) obteniendo curvas ROC para predicción y diagnóstico de rechazo de 0,89 y 0,92 respectivamente. Cuando se analizaron únicamente los pacientes con disfunción del injerto (56 individuos con PFH alteradas que fueron sometidos a BH: 37 con rechazo, 19 con otros hallazgos) de ambas cohortes, el modelo permitió identificar a aquellos con rechazo respecto a otras causas con un área bajo la curva ROC de 0,98 (sensibilidad 91,9%, especificidad 94,7%).

**Conclusiones:** El modelo basado en CXCL-10 y microRNAs 155-5p y 181a-5p permite predecir y diagnosticar el rechazo y diferenciarlo de otras causas de disfunción del injerto.

## Cáncer de hígado “Básica”

### LOS MACRÓFAGOS CXCL10+ IDENTIFICADOS POR SINGLE-CELL SEQUENCING SE ASOCIAN A RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO

Marta Piqué-Gili<sup>1,2</sup>, Sarah Cappuyns<sup>1,3,4,5,6</sup>, Roger Esteban-Fabró<sup>1,2</sup>, Gino Philips<sup>5,6</sup>, Roser Pinyol<sup>2</sup>, Vincent Vandecaveye<sup>7,8</sup>, Jordi Abril-Fornaguera<sup>1,2</sup>, Philipp K. Haber<sup>1,9</sup>, Chris Verslype<sup>3,4</sup>, Eric Van Cutsem<sup>3,4</sup>, Diether Lambrechts<sup>5,6</sup>, Augusto Villanueva<sup>1</sup>, Jeroen Dekervel<sup>3,4</sup> y Josep M. Llovet<sup>1,2,10</sup>

<sup>1</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>2</sup>Liver Cancer Translational Research Laboratory, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>3</sup>Digestive Oncology, Department of Gastroenterology, UZ Leuven, Bélgica. <sup>4</sup>Laboratory of Clinical Digestive Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Bélgica. <sup>5</sup>Laboratory for Translational Genetics, Department of Human Genetics, KU Leuven, Bélgica. <sup>6</sup>VIB Center for Cancer Biology, Leuven, Bélgica. <sup>7</sup>Radiology Department, University Hospitals Leuven, Bélgica. <sup>8</sup>Laboratory of Translational MRI, Department of Imaging and Pathology, KU Leuven, Bélgica. <sup>9</sup>Department of Surgery, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Alemania. <sup>10</sup>Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

**Introducción:** La secuenciación de ARN de células únicas (single cell RNA sequencing, scRNAseq) ha permitido la identificación de tipos celulares asociados a respuesta a inhibidores del punto de control inmunitario (ICPI) en carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado.

**Objetivos:** Este estudio tiene como objetivo generar firmas genéticas que recapitulen los distintos tipos celulares inmunes y evaluar su asociación con respuesta terapéutica a ICPI en CHC.

**Métodos:** Mediante el análisis de expresión génica diferencial de datos de scRNAseq de 31 biopsias de CHC (91,169 células únicas) generamos firmas genéticas que permiten identificar 35 fenotipos celulares inmunes. Dichas firmas fueron validadas con datos de scRNAseq de una cohorte independiente de 22 CHCs. Con el fin de expandir la aplicabilidad de estas firmas derivadas de scRNAseq, se llevaron a cabo a) análisis de enriquecimiento de genes a nivel de muestra individual (ssGSEA) y b) análisis de predicción de clases [*nearest template prediction* (NTP)] en datos de secuenciación del transcriptoma entero de 399 pacientes con CHC y de 83 pacientes con CHC avanzado tratados con ICPI, 28 de los cuales en primera línea. Finalmente, se evaluó el enriquecimiento de dichas firmas en las distintas subclases inmunitarias de CHC, así como su presencia en pacientes respondedores a inmunoterapia.

**Resultados:** De las 35 firmas genéticas generadas que recapitulan tipos celulares inmunes, 21 demostraron ser altamente específicas. El análisis de enriquecimiento de estas 21 firmas en el transcriptoma de 399 pacientes con CHC demostró que las subclases inmunológicas de CHC “Immune-active” y “Exhausted” estaban enriquecidas en firmas tanto de células T como de células mieloídes, mientras que las subclases “Immune-like” e “Intermediate” presentaron un enriquecimiento en poblaciones mieloídes. En el contexto de 28 muestras de pacientes con CHC avanzado tratados con ICPI en primera línea, los pacientes respondedores presentaron un enriquecimiento de la firma de macrófagos CXCL10+ PDL1+ ( $p = 0,001$ ) en comparación con los no respondedores, confirmando los resultados obtenidos en datos de scRNAseq. La presencia de dicha población de macrófagos CXCL10+ PDL1+, evaluada mediante NTP, también se encontró significativamente asociada con respuesta a ICPI ( $p = 0,02$ ). Asimismo, los pacientes respondedores presentaron

un enriquecimiento en firmas de células B ( $p = 0,035$ ) y de células T cooperadoras foliculares CD4+ y CXCL13+ ( $p = 0,039$ ), lo cual sugiere un rol potencial de las estructuras linfoides terciarias en la respuesta a inmunoterapia en CHC.

**Conclusiones:** Se generaron firmas genéticas representativas de 21 tipos celulares inmunes obtenidos con *single-cell sequencing* en pacientes con CHC tratados con ICPI. La firma que recapitula la presencia de macrófagos CXCL10+ PDL1+ se asoció a respuesta a inmunoterapia, y en la actualidad se está validando en una cohorte independiente de pacientes tratados con atezolizumab y bevacizumab.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### LOS NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR PORTOPULMONAR IDENTIFICAN A UN GRUPO DE PACIENTES CON CIRROSIS CON ALTO RIESGO DE MUERTE

Luis Téllez<sup>1,2,3,4</sup>, Antonio Guerrero<sup>1,2,3,4</sup>, Jesús Donate<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel Rodríguez-Gandía<sup>1,2,4</sup>, Susana del Prado<sup>2,5</sup>, Andrés Tenes<sup>2,6</sup>, Rosa María Martín Mateos<sup>1,2,3,4</sup>, Rosario González Alonso<sup>1,2,4</sup>, Javier Martínez<sup>1,2,3,4</sup>, Miguel García<sup>1,2,4</sup>, Rubén Sánchez-Aldehuelo<sup>1,2,4</sup>, Diego Burgos-Santamaría<sup>1,2,4</sup>, María Torres Guerrero<sup>1</sup>, Francisco Gea<sup>1,2,3,4</sup> y Agustín Albillos<sup>1,2,3,4</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>CIBERehd. <sup>4</sup>Universidad de Alcalá, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

**Introducción:** Los nuevos criterios diagnósticos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) utilizan puntos de corte inferiores de presión arterial pulmonar media (PAP) (antes  $\geq 25$ ; ahora  $\geq 20$  mmHg) y de resistencias vasculares pulmonares (RVP) (antes  $\geq 3$ ; ahora  $\geq 2$  UW) para definir HAP portopulmonar (HAPOp). Estos criterios identifican un grupo de pacientes con HAPOp incipiente (HAPOp-i, PAP 20-25 mmHg), cuyo significado pronóstico en la cirrosis no se ha estudiado. Nuestro objetivo fue analizar el impacto en el pronóstico de los nuevos criterios de HAP en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.

**Métodos:** Estudio observacional de una base de datos prospectiva que incluyó todos pacientes consecutivos con cirrosis y GPVH  $> 5$  mmHg a los que se realizó cateterismo hepático y cardiopulmonar entre 2015-2022. Los pacientes se clasificaron en: No-HAP (PAP  $< 20$  mmHg); HAPOp-i (PAP = 20-25 mmHg y RVP  $\geq 2$  UW); HAPOp-clásica (PAP  $\geq 25$  mmHg y RVP  $\geq 3$  UW); HAP-poscapilar (PAP  $\geq 20$  mmHg y PCP  $\geq 15$  mmHg); HAP-indeterminada (PAP  $\geq 20$  mmHg, PCP  $< 15$  mmHg y RVP  $< 2$  UW). Se analizaron las variables asociadas a peor pronóstico (muerte y/o trasplante) mediante regresión de Cox y las predictoras de HAPOp mediante regresión logística binaria.

**Resultados:** (Media [DE]). Se incluyeron 258 pacientes seguidos durante 104 [28] meses (72,5% varones; edad 58,6 [9,1] años), distribuidos en: No-HAP: 48,4%; HAPOp-i: 20,9%; HAPOp-c: 11,6%; HAP-poscapilar: 16,7%. Una peor función hepática (MELD), mayor hipertensión portal (GPVH) y la existencia de HAP se asociaron independientemente con una peor supervivencia global y supervivencia libre de trasplante ( $p < 0,01$ ). El pronóstico de los pacientes con HAPOp, ya sea incipiente (HR 4,5 [1,9-10,7]) o clásica (HR 5,4 [2,2-13,1]), fue peor ( $p < 0,01$ ) que el de aquellos sin HAP o con HAP-poscapilar. Aquellos con HAPOp (incipiente o clásica) presentaban niveles más altos ( $p < 0,05$ ) de proteína C reactiva, BNP y ácido

úrico y más bajos de albúmina que aquellos sin HAP. Las variables clínico-analíticas asociadas independientemente con HAPoP fueron la existencia de *shunt* portosistémico (OR 6,8 [2,0-22,8]) y BNP  $\geq$  80 pg/mL (OR 13,1 [2,7-65,0]). La velocidad pico de regurgitación tricuspídea (AUC 0,82 [0,7-0,9],  $p < 0,01$ ) y el área de la aurícula derecha (AUC 0,86 [0,8-0,9],  $p < 0,01$ ) fueron los parámetros ecoangiográficos que mejor discriminaban la existencia de HAPoP.

**Conclusiones:** Los nuevos criterios diagnósticos de HAP identifican un grupo de pacientes con cirrosis y HAPoP incipiente con riesgo alto de muerte. Disponemos de variables clínicas y analíticas que nos permiten sospechar la existencia de HAPoP.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Básica"

### LA EXPRESIÓN INTRAHEPÁTICA DIFERENCIAL DE GENES RELACIONADOS CON VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INMUNE EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE DISCRIMINA SUBGRUPOS CON DIFERENTE COMPORTAMIENTO CLÍNICO

Fernando Díaz-Fontenla<sup>1</sup>, Mario Romero Cristóbal<sup>1</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>1</sup>, Aránzazu Caballero Marcos<sup>1</sup>, Magdalena Salcedo Plaza<sup>1,2,3</sup>, Rafael Correa Rocha<sup>4</sup>, Javier Vaquero<sup>1,2,5</sup>, Jean S Campbell<sup>6,7</sup> y Rafael Bañares Cañizares<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>CIBERehd. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.

<sup>4</sup>Laboratorio de Inmuno-Regulación, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. <sup>6</sup>Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, EE.UU. <sup>7</sup>Lab Medicine Department, Pathology, University of Washington, Seattle, EE.UU.

**Introducción:** La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad de presentación clínica e historia natural heterogéneas. Si bien la biopsia hepática se considera esencial para el diagnóstico de la enfermedad, los cambios de expresión génica en tejido hepático han sido escasamente caracterizados.

**Objetivos:** Evaluar en tejido hepático de pacientes con HAI. La expresión de genes relacionados con la inmunidad y la posible existencia de vías patogénicas específicamente activadas en la HAI. Si perfiles distintos de expresión génica en la HAI se traducen en comportamientos clínicos diferentes.

**Métodos:** Se analizaron las biopsias hepáticas de 20 pacientes con HAI sin tratamiento previo, de 5 individuos sanos, y de 14 pacientes con otras enfermedades: hepatitis B (VHB), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), colangitis biliar primaria (CBP) y síndrome de solapamiento HAI-CBP. Para el análisis de expresión génica, se extrajo RNA de biopsias hepáticas en parafina, y se aplicó la tecnología nCounter® (Nanostring technologies). Se utilizó el "Autoimmune Profiling Panel", que incluye 770 genes implicados en enfermedades autoinmunes y en respuestas inmunes. Para el análisis de los datos se utilizó la plataforma ROSALIND® (San Diego, CA).

**Resultados:** El análisis transcriptómico identificó 71 genes sobreexpresados en la HAI frente a individuos sanos y a otras patologías hepáticas. Los genes con mayor expresión en la HAI estaban involucrados en la presentación antigénica tanto por el MHC-II (HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DPB1, HLA-DRA, HLA-DOA, HLA-DRB1, HLA-DPA1) como por el MHC-I (HLA-C), en la activación del sistema inmune innato y adaptativo (TLR2, LY96, CYBA, NLRP3, S100A9, SMAD3, TGFB1, IL17RC), y en la producción de quimiocinas (CX-3CL1, CXCL1, CCL3, CCL2, CCL18). El análisis de clustering de los genes diferencialmente expresados identificó un subgrupo de pa-

cientes con HAI con mayor expresión de genes relacionados con la activación del sistema inmune adaptativo y de la respuesta inflamatoria. Este subgrupo mostró además un comportamiento clínico y de laboratorio diferente, presentando mayor actividad histológica [HAI score: 9,4 (5-13) vs. 5,8 (2-10),  $p = 0,012$ ], mayores alteraciones bioquímicas [bilirrubina 3,7 mg/dl (0,8-8,1) vs. 2,7 mg/dl (0,4-13,6),  $p = 0,046$ ] y, notablemente, una respuesta completa a los 6 meses de tratamiento convencional considerablemente menor [22,2 vs. 81,8%,  $p = 0,022$ ].

**Conclusiones:** El hígado de pacientes con HAI presenta un perfil de expresión de genes relacionados con la inmunidad diferente al de pacientes con otras enfermedades hepáticas autoinmunes y no autoinmunes. El análisis transcriptómico identificó un subgrupo de pacientes con HAI con manifestaciones clínicas, histológicas y evolutivas diferentes. El análisis de vías de señalización propias de la HAI, por tanto, podría mejorar la capacidad pronóstica y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades autoinmunes y ayudar a identificar dianas terapéuticas específicas en la HAI.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI "Clínica"

### CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON EN ESPAÑA: PRIMEROS RESULTADOS DEL REGISTRO-WILSON AEEH

Zoe Marino<sup>1</sup>, Luis García-Villarreal<sup>2</sup>, Antonio Olveira<sup>3</sup>, Javier Ampuero<sup>4</sup>, Marina Berenguer<sup>5</sup>, Diego Burgos Santamaría<sup>6</sup>, Jose Ramón Fernández Ramos<sup>7</sup>, José María Moreno Planas<sup>8</sup>, María Lázaro Ríos<sup>9</sup>, Helena Masnou Ridaura<sup>10</sup>, María Luisa González Diéguez<sup>11</sup>, José María Pinazo Bandera<sup>12</sup>, Esther Molina Pérez<sup>13</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>14</sup>, Concepción González de Frutos<sup>15</sup>, Patricia Cordero Ruiz<sup>16</sup>, Carolina Muñoz<sup>17</sup>, Sara Lorente<sup>18</sup>, Alba Cachero<sup>19</sup>, Manuel Delgado Blanco<sup>20</sup>, Víctor Vargas<sup>21</sup>, Judith Gómez Camarero<sup>22</sup>, María Julia Morillas Ariño<sup>23</sup>, Francisca Cuenca Alarcón<sup>24</sup>, Luis Ibáñez Samaniego<sup>25</sup>, Miguel Fernández Bermejo<sup>26</sup>, Beatriz Álvarez Suárez<sup>27</sup>, Paula Iruzubieta<sup>28</sup>, Ana Arencibia Almeida<sup>29</sup>, Anna Miralpeix<sup>1</sup>, Pablo Alonso Castellano<sup>2</sup>, Pilar Castillo<sup>3</sup> y Registro-Wilson AEEH<sup>30</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>10</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>12</sup>Unidad de Hepatología, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>13</sup>Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz Tenerife, España. <sup>15</sup>Hospital Universitario de Toledo, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>18</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínico Lozano Blesa

de Zaragoza, IISS Aragón, España. <sup>19</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario A Coruña, España. <sup>21</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>23</sup>Hospital Universitario Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>24</sup>Unidad de Hígado, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>25</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>26</sup>Hospital Universitario de Cáceres, España. <sup>27</sup>Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España. <sup>28</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>29</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>30</sup>AEEH.

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) tiene una gran heterogeneidad clínica. Para homogeneizar su seguimiento en España, se constituyó el Registro-Wilson AEEH en 11/2021. Nuestro objetivo fue describir características basales, tratamiento y eventos clínicos a largo plazo de los pacientes del registro-Wilson hasta 11/2022.

**Métodos:** Exportación de datos y análisis estadístico de pacientes con, al menos, datos disponibles sobre el diagnóstico. El Registro-Wilson AEEH cuenta con la aprobación del CEIM de los centros y el CI de los pacientes.

**Resultados:** Se incluyeron 352 pacientes con EW (36 hospitales); 320 constituyeron la cohorte final de estudio al disponer de datos suficientes: 315 (95,3%) adultos en momento de inclusión, edad mediana: 42 años (IQR25-75 29-53), 228 (71,3%) casos índice, 167 hombres (52,2%), edad al diagnóstico de EW: 16 años (10-27,8), puntuación de Leipzig al diagnóstico: 7 (5-9) puntos (93,4% puntuación ≥ 3), ceruloplasmina inicial < 0,2 g/L en 265 (83%), cupruria > 100 µg/24 h en 148 (46,3%), cobre intrahepático > 250 µg/g en 152 casos (47,5%). Se genotiparon 242 pacientes (75%), un 25% permanece sin confirmación genética. El 85% de los genotipados presentaron doble mutación. Un tercio (32,2%) reportaron antecedentes familiares. La mayoría se diagnosticaron tras estudio de enfermedad hepática (78%); el fenotipo inicial predominante fue la forma hepática crónica (n = 158, 49%), seguido de formas presintomáticas (n = 66, 20,6%), neurológicas (n = 32, 10,1%), mixtas neurológicas/hepáticas (n = 29, 9,1%), y hepáticas agudas (n = 29, 9,1%). De estos últimos, 7 (2,2% del total) requirieron un trasplante hepático precoz (< 1 mes tras diagnóstico). Sesenta y dos pacientes (19,4%) presentaban cirrosis al debut. El tratamiento inicial predominante fue el uso de quelante (n = 213, 67%), sobre todo D-penicilamina (91,3%). Un 30% de la cohorte presentó efectos adversos tempranos; la actitud frente a estos se reportó en 222 pacientes: 62% sin cambios, 32,4% cambio de tratamiento y 5,9% ajuste de dosis. El 56% de la cohorte realiza actualmente un tratamiento diferente al inicial. El tiempo mediano de seguimiento hasta la última visita fue de 18 años (9-26) y hasta en 203 (64%) pacientes se realizó, al menos, una elastografía durante el seguimiento [valor 6,1 KPa (5-8,7)]. Se dispone de datos evolutivos en 170 de los pacientes (53% del total): en 42 (24,7%) consta desarrollo de cirrosis *de novo*, 27 (16%) con descompensación de cirrosis (principalmente ascitis), 1 (0,6%) cáncer hepático, 5 (2,9%) trasplante hepático electivo y 16 (9,4%) muertes (15 de ellas relacionadas con la EW).

**Conclusiones:** En este primer año del Registro-Wilson, se han recogido datos de 320 pacientes con EW, base conceptual para futuros estudios colaborativos en EW. En la cohorte actual predominan pacientes de fenotipo hepático al haber sido promovida desde Hepatología-AEEH. Un número significativo de pacientes no tiene a día de hoy la confirmación genética de la enfermedad.

## Cáncer de hígado “Básica”

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

Idoia Bilbao<sup>1</sup>, Miriam Recalde<sup>2</sup>, María Gárate-Rascón<sup>2</sup>, José María Herranz<sup>2,3</sup>, Fabrice Daian<sup>4</sup>, María Elizalde<sup>2</sup>, Carla Rojo<sup>2</sup>, María Azkona<sup>2</sup>, Mercedes Iñarrairaegui<sup>1,3,5</sup>, Maite G Fernandez-Barrena<sup>2,3,5</sup>, Bruno Sangro<sup>1,3,5</sup>, Loreto Boix<sup>6</sup>, María Reig<sup>6</sup>, Andrea Casadei-Gardini<sup>7</sup>, Matías A. Ávila<sup>2,3,5</sup>, Manuel F. Landecho<sup>1</sup>, Carmen Berasain<sup>2,3,5</sup> and María Arechederra<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Hepatology Unit, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

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

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a global health concern with increasing impact in our society. 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 early detection of HCC and the prediction of recurrence-progression to improve patient survival. In this regard, circulating tumor DNA methylation has demonstrated a great potential to serve as a blood-based biomarker for early diagnosis and precision treatment.

**Methods:** To discover and *in silico* validate a putative blood-based HCC Methyl Diagnostic panel (HepaMet Panel) we used public methylation datasets on non-tumoral (n = 318) and HCC (n = 977) tissue samples from five different GSEs and TCGA studies, as well as on leukocyte from healthy individuals (n = 656). TCGA methylation data on 28 other types of tumors (n = 8,706) were examined to identify HCC-specific and pan-cancer markers. Tissue and plasma samples from controls and HCCs were used for PCR followed by Sanger sequencing and targeted bisulfite sequencing.

**Results:** We identified 39 CpGs (HepaMet Panel) that robustly segregate non-tumor and HCC samples (98.2% accuracy). Importantly, these CpGs were methylated in HCC tissues but not (beta-value < 0.2) in non-tumoral samples nor in leukocytes from healthy individuals. Validation of HepaMet Panel in three independent HCC cohorts showed a sensitivity of 97-100%. Methylation differences were then verified in liver tissue samples from controls, and paired peritumoral/HCCs. We also *in silico* analyzed the methylation changes of these CpGs in other 27 cancer types, and identified CpGs specifically hypermethylated in HCC (HCC-specific markers) and CpGs hypermethylated in more than 50% of tumor samples (pan-cancer markers). Finally, validation of 16 out of these 39 CpGs using cfDNA from 8 early-stage HCCs, 35 advanced HCCs and 11 healthy controls succeeded to classify 81.4% of HCC patients.

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

## Complicaciones de las cirrosis "Clínica"

### REINGRESO PRECOZ EN LA CIRROSIS HEPÁTICA: LA COMBINACIÓN DEL ÍNDICE LACE, MELD Y DESCOMPENSACIÓN PREVIA DETERMINAN DIFERENTES GRUPOS DE RIESGO ASOCIADOS AL MISMO

Yolanda Sánchez-Torrijos<sup>1</sup>, Ana Torres<sup>2</sup>, Isabel Carmona<sup>3</sup>, Marta Casado<sup>4</sup>, Carlota Jimeno<sup>5</sup>, José Miguel Rosales<sup>2</sup>, Paula Fernández<sup>3</sup>, Miren García-Cortés<sup>6</sup>, Alberto García<sup>6</sup>, Javier Zamora<sup>7</sup>, Ángeles López-Garrido<sup>8</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup>, Carmen Sendra<sup>9</sup>, Matías Estevez<sup>10</sup>, Miguel Jiménez<sup>11</sup> y Javier Ampuero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Costa del Sol, Málaga, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Torrecárdenas, Almería, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. <sup>9</sup>Hospital Infanta Elena, Huelva, España. <sup>10</sup>Hospital de Poniente, El Ejido, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Regional de Málaga, España.

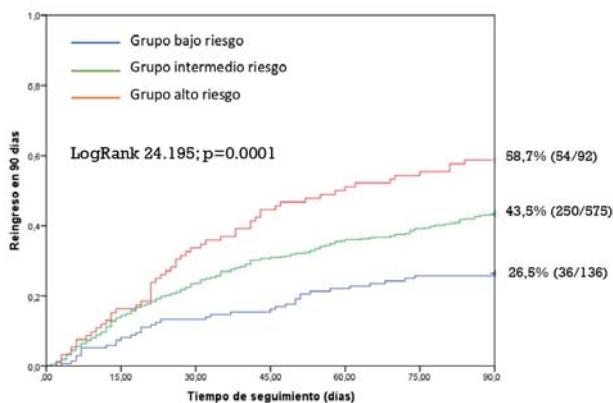
**Objetivos:** a) Identificar factores de riesgo asociados a reingreso < 30 días en pacientes con cirrosis; b) Establecer grupos de riesgo para reingreso y mortalidad < 90 días; c) Valorar la aplicabilidad del score en la gestión de consultas al alta.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo con 885 pacientes con cirrosis que tuvieron ingreso en Digestivo y fueron seguidos durante 90 días posteriores al alta. Se recogieron reingresos vía urgente durante el seguimiento, y el *exitus* de cualquier causa. Se calculó el índice LACE que comprende el índice Charlson, número de veces en urgencias 6 meses antes, ingreso urgente vs. programado y duración del ingreso.

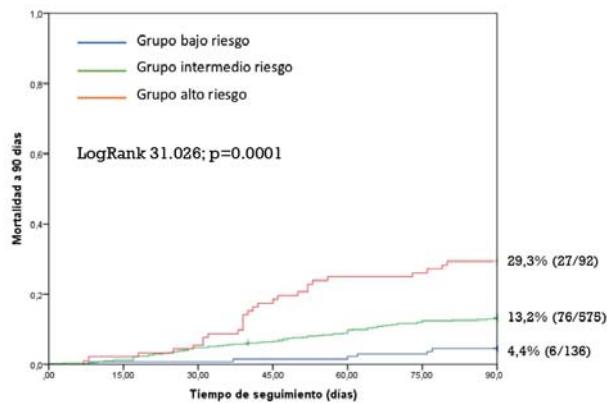
**Resultados:** Se incluyeron finalmente 818 pacientes, de los que el 23,2% (190/818) y el 42,4% (347/818) reingresaron en 30 y 90 días, respectivamente, y el 13,6% (111/818) fallecieron. El principal motivo de ingreso fue la ascitis (36%), seguida de la hemorragia (23%), y el de reingreso en < 30 días fue encefalopatía (35%). El índice LACE (OR 1,11 (IC95% 1,03-1,20); p = 0,006), MELD al alta (OR 1,05 (IC95% 1,02-1,08); p = 0,003) y descompensación previa al ingreso (OR 1,41 (IC95% 0,99-2,00); p = 0,056) se asociaron independientemente al reingreso en < 30 días. El modelo predijo tres grupos de riesgo de reingreso según 90% de sensibilidad y especificidad, así como para supervivencia durante el seguimiento (fig.). Aunque el tiempo hasta consulta de revisión poshospitalización fue similar entre grupos ( $45 \pm 38$  vs.  $46 \pm 40$  vs.  $50 \pm 42$  días) ( $p = 0,593$ ), el 33% (30/91) del grupo de alto riesgo reingresó antes de acudir a la consulta frente al 25,7% (148/575) y 14,7% (20/136) ( $p = 0,002$ ) de los grupos de intermedio y bajo riesgo, respectivamente.

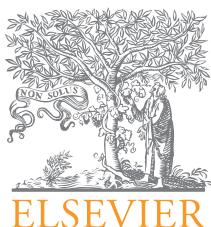
**Conclusiones:** La combinación del índice LACE, MELD al alta y descompensación previa al ingreso predice e identifica grupos de riesgo de reingreso y mortalidad en < 30 y < 90 días en pacientes con cirrosis. Este score debería considerarse para programar las consultas de revisión tras la hospitalización.

### Predicción de reingreso en < 90 días



### Predicción de mortalidad en < 90 días





## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Sesión General 2

Moderadores:

Teresa Broquetas (Barcelona)

Javier Cubero (Madrid)

#### Cáncer de Hígado “Clínica”

##### ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS) EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC Y DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Pablo Argüelles-Estrada<sup>1</sup>, Andrés Castaño-García<sup>1</sup>, Miriam Celada-Sendino<sup>1</sup>, Angela Suárez-Noya<sup>1</sup>, Pablo Flórez-Díez<sup>1</sup>, Sara Lamas-Alvarez<sup>1</sup>, Ana López-Mourelle<sup>1</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>1</sup>, Valle Cadahía-Rodrigo<sup>1</sup>, María Luisa González-Diéz<sup>1</sup>, Manuel Rodríguez<sup>1,2,3</sup> y María Varela<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Oviedo, España. <sup>2</sup>ISPA. <sup>3</sup>Universidad de Oviedo, España. <sup>4</sup>IUOPA, Oviedo, España.

**Introducción y objetivos:** En pacientes con infección crónica por VHC alcanzar la RVS reduce el riesgo de CHC (Kanwal *et al.* *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005). El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la forma de presentación del CHC en los pacientes con infección crónica por VHC de acuerdo al estatus de la infección (RVS vs. sin RVS) y su supervivencia.

**Métodos:** Estudio prospectivo unicéntrico de todos los casos consecutivos de CHC secundarios a infección crónica por VHC registrados entre 1/junio/2015 y 31/agosto/2022. Se evaluaron las características basales, el primer tratamiento aplicado y la supervivencia, censurada a fin de seguimiento, fecha de trasplante o de *exitus*. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, con RVS y sin RVS, en el momento del diagnóstico del CHC.

**Resultados:** Se incluyeron 280 pacientes, 75% varones, edad media 63,4 años, 81% Child A, 12% Child B. El 60% se diagnostica en el seno del programa de cribado y el 51,8% en estadio muy inicial/

inicial (BCLC-0/A). La mediana de supervivencia global fue de 24 meses. La mediana de tiempo entre alcanzar la RVS y el diagnóstico del CHC fue de 31 meses (IQR 8-53). El 55,4% (n = 155) se diagnosticó en RVS y 125 (44,6%) sin RVS. En el 37,6% de los pacientes sin RVS el CHC y la enfermedad hepática crónica se diagnosticaron a la vez. Los pacientes con RVS son más jóvenes (61,7 vs. 65,5; p = 0,001), se diagnostican más en el programa de cribado (74,2 vs. 42,4%; p < 0,001) y en estadios BCLC-0/A (62,5 vs. 38,4%, p < 0,0001). Asimismo, reciben con más frecuencia trasplante (14,2 vs. 3,2%) y termoablación (16,1 vs. 13,6%) y con menos frecuencia quedan en historia natural tras el diagnóstico (16,8 vs. 41,6% p = 0,0001). Los pacientes con RVS tienen mejor función hepática estimada mediante el índice ALBI (ALBI-1 64,3 vs. 34,1%, p < 0,001). La supervivencia global fue significativamente más alta en los pacientes con RVS (mediana 40 meses, IC95% 35,84-44,15) frente a la de los pacientes sin RVS (mediana 16 meses, IC95% 9,47-22,52) (p = 0,001). Los factores basales asociados de forma independiente con la supervivencia son la presencia de RVS (p = 0,038), estar en cribado (p = 0,005), el índice ALBI (p = 0,001) y el estadio BCLC (p = 0,0001).

**Conclusiones:** En nuestro medio todavía hay un número significativo de pacientes en los que el CHC es la primera manifestación de la infección crónica por VHC. En aquellos en que el CHC aparece tras alcanzar la RVS el estadiaje es más inicial y las opciones terapéuticas y la supervivencia son significativamente mejores.

#### Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

##### EL ACCESO ANTIGÉNICO MICROBIANO A LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA PROMUEVE UNA RESPUESTA INFLAMATORIA SELECTIVA DURANTE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA

Esther Caparrós Cayuela<sup>1,2</sup>, Benedikt Simbrunner<sup>3,4,5,6,7</sup>, Philipp Schwabl<sup>3,4,5,6,7</sup>, Philipp Königshofer<sup>3,4,5,6,7</sup>, David Bauer<sup>3,4</sup>, Rodrig Marculescu<sup>8</sup>, Michael Trauner<sup>3</sup>, Bernhard Scheiner<sup>3,4</sup>, Mattias Mandorfer<sup>3,4,5</sup>, Thomas Reiberger<sup>3,4,5,6,7</sup> y Rubén Francés<sup>1,2,9,10</sup>

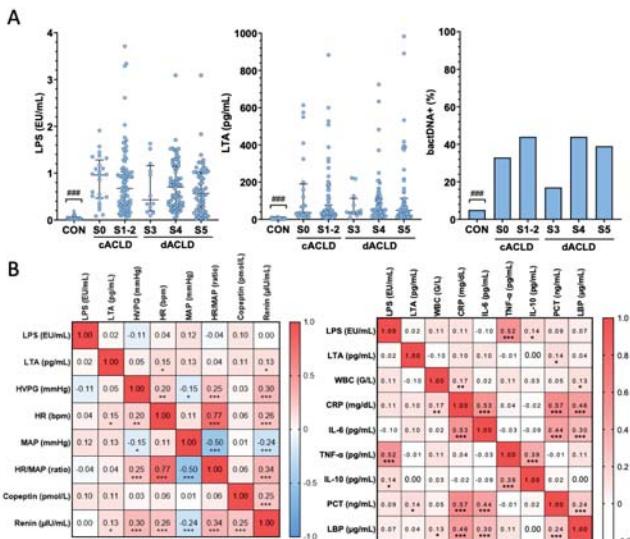
<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de

Alicante, España. <sup>2</sup>Instituto ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>4</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Laboratory, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>5</sup>Christian Doppler Laboratory for Portal Hypertension and Liver Fibrosis, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>6</sup>Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD), Vienna, Austria. <sup>7</sup>CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. <sup>8</sup>Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Austria. <sup>9</sup>CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>10</sup>Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, Elche, España.

**Introducción:** El acceso de antígenos bacterianos (TB) intestinales a la circulación promueve y agrava la inflamación sistémica, y se asocia con complicaciones de la cirrosis. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la TB en pacientes estratificados en grupos con enfermedad hepática crónica avanzada (ACLD) compensada y descompensada.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con ACLD (S0: PH subclínica (HVPG 6-9 mmHg), S1-2: PH clínicamente significativa (HVPG  $\geq$  10 mmHg, varices), S3: sangrado previo de varices, S4: un evento previo de descompensación no hemorrágica, y S5:  $\geq$  2 eventos de descompensación) sin descompensación aguda o infecciones ( $n = 249$ ) y un grupo de voluntarios sanos ( $n = 40$ ). Se recogieron variables clínicas y se midieron marcadores séricos de TB, inflamación sistémica y parámetros de disfunción circulatoria. Se realizó un seguimiento de 2 años.

**Resultados:** Los pacientes mostraron una mediana de GPVH de 18 (12-21) mmHg y el 56% tenían ACLD descompensada. Los valores de LPS, LTA y bactDNA no fueron significativamente diferentes entre las etapas clínicas de ACLD compensada y descompensada (fig. 1A), sin correlación significativa con HVPG y la hemodinámica sistémica. Las interacciones entre los antígenos en circulación sistémica con variables hemodinámicas y con variables inflamatorias se muestra en la figura 1B. TNF- $\alpha$  e IL-10 se correlacionaron con LPS ( $r = 0,523$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,143$ ,  $p = 0,024$ ). La presencia de bactDNA se asoció con niveles más altos de TNF- $\alpha$  (15,3 [6,31-28,1] vs. 20,9 [13,8-32,9] pg/mL). Durante una mediana de seguimiento de 14,7 (8,20-26,5) meses, GPVH, IL-6 y MAP fueron indicativos de descompensación o muerte relacionada con la enfermedad hepática, en contraste con los productos antigenicos en circulación.



**Conclusiones:** La TB puede ocurrir en etapas compensadas de ACLD y desencadena una respuesta inflamatoria sistémica vía TNF- $\alpha$  e IL-10 pero no se asoció con la hipertensión portal y la disfunción circulatoria en pacientes con ACLD estable.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

### RECAÍDA PRECOZ TRAS UN EPISODIO DE HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: IMPACTO CLÍNICO Y PERFILES DE RIESGO IDENTIFICADOS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Ana Clemente-Sánchez<sup>1,2</sup>, Stephen R. Atkinson<sup>1,3</sup>, Luke D. Tyson<sup>3</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>1,2</sup>, Josepmaría Argemí<sup>1</sup>, Nikhil Vergis<sup>3</sup>, Sylvia Manimaran<sup>4</sup>, Marsha Y Morgan<sup>4</sup>, Andrew McQuillin<sup>5</sup>, Dalia Morales-Arraez<sup>1</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>1,2</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>1</sup>, Aline Oliveira-Mello<sup>1</sup>, Juan G Abraldes<sup>6</sup>, Francisco Bosques<sup>7</sup>, Robert S Brown Jr<sup>8</sup>, Juan Caballería<sup>9,10</sup>, Guadalupe Garcia-Tsao<sup>11</sup>, Joan Genescà<sup>9,12</sup>, Michael Lucey<sup>13</sup>, Alexandre Louvet<sup>14</sup>, Phillip Mathurin<sup>14</sup>, Bernd Schnabl<sup>15</sup>, Debbie L Shawcross<sup>16</sup>, Elizabeth Verna<sup>17</sup>, Mark R. Thursz<sup>3</sup> y Ramón Bataller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC). Pittsburgh, PA, EE.UU. <sup>2</sup>CIBEREhd. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

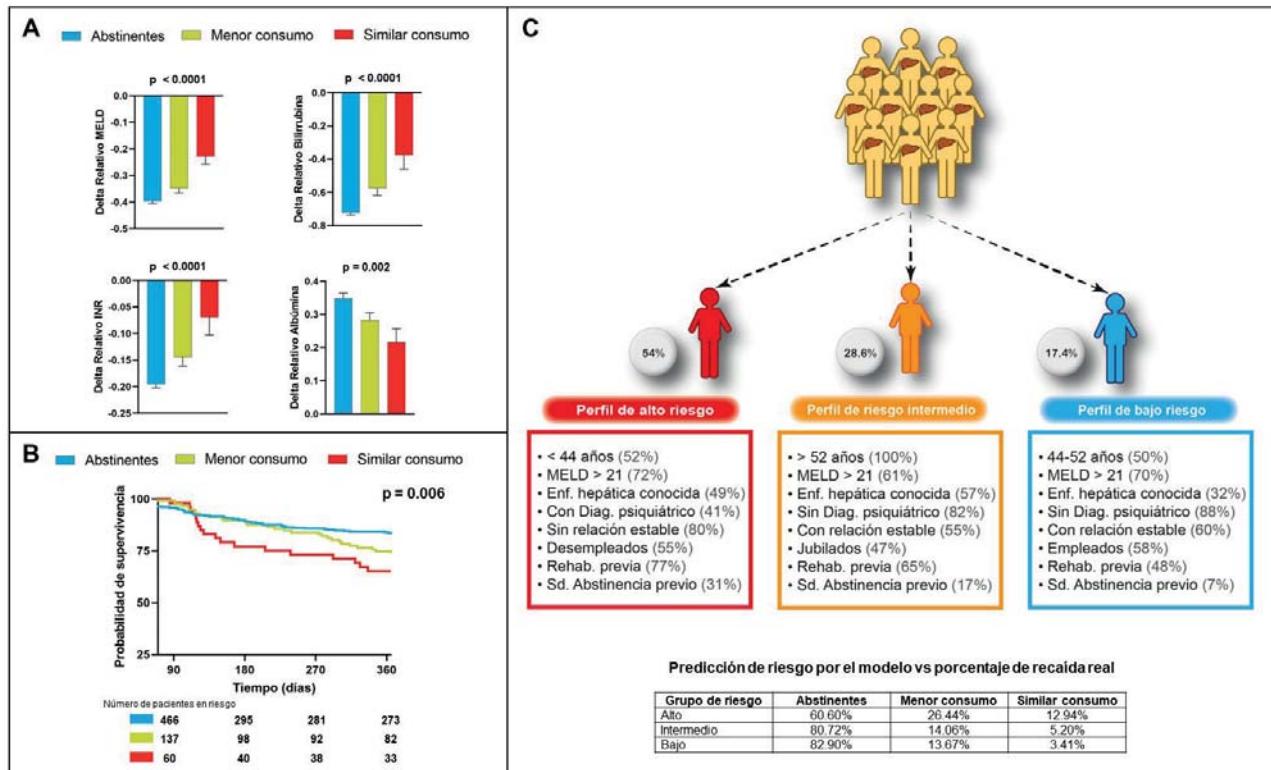
<sup>3</sup>Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College, London, Reino Unido. <sup>4</sup>UCL Institute for Liver & Digestive Health, Department of Medicine, Royal Free Campus, University College London, Reino Unido. <sup>5</sup>Molecular Psychiatry, Faculty of Brain Sciences, University College London, Reino Unido. <sup>6</sup>Division of Gastroenterology, Liver Unit, University of Alberta, Edmonton, Canadá. <sup>7</sup>Hospital Sant José Tecnológico de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México. <sup>8</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Weill Cornell Medical College, New York, NY, EE.UU. <sup>9</sup>Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, EE.UU. <sup>10</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>11</sup>Section of Digestive Diseases, Yale University, New Haven, Connecticut, Section of Digestive Diseases, Department of Veterans Affairs Connecticut Healthcare, West Haven, CT, EE.UU. <sup>12</sup>Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>13</sup>Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison WI, EE.UU. <sup>14</sup>Service des Maladies de L'appareil Digestif et Unité INSERM U995, Hôpital Huriez, Lille, Francia. <sup>15</sup>Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, EE.UU. <sup>16</sup>Liver Sciences, James Black Centre, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, Reino Unido. <sup>17</sup>Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Columbia College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York, NY, EE.UU.

La recaída en el consumo de alcohol influye negativamente en la supervivencia a largo plazo en la hepatitis asociada al alcohol (HA). No se ha evaluado específicamente el impacto de la gravedad de la recaída precoz a largo plazo en HA. Objetivo: determinar la prevalencia de la recaída en los 3 meses tras ingreso, su impacto en la función hepática, supervivencia y desarrollar una herramienta para estimar el riesgo. Se recogieron datos sociodemográficos, bioquímicos y de abstinencia a 90 días de 672 (cohorte del ensayo STOPAH y el consorcio de NIAAA InTeam). Se clasificó a los pacientes

en función de la gravedad de la recaída y se comparó la evolución de los parámetros de función hepática y la supervivencia al año según estas categorías. Se empleó un algoritmo de *machine learning* llamado "Latent Class Regression (LCR)" considerando la gravedad como covariable de la recaída para identificar perfiles latentes con diferente riesgo de recaída. La recaída a los 3 meses fue del 30%. Los pacientes con recaída experimentaron una menor mejoría de la función hepática a los 90 días de manera dosis-dependiente. La gravedad de la recaída se asoció a un descenso significativo de la supervivencia al año ( $p = 0.006$ ). Se identificó tres perfiles latentes: Alto riesgo, jóvenes, desempleados y sin relación estable. La

mayoría con intentos de rehabilitación previa y un porcentaje relevante de antecedentes psiquiátricos y síndrome de abstinencia; Riesgo intermedio, pacientes de mayor edad, jubilados, con relación estable y con enfermedad hepática conocida en su mayoría; y Bajo riesgo pacientes de mediana edad con empleo y relación estable en su mayoría sin que se conociera la existencia de enfermedad hepática previa. La prevalencia real de recaída grave en cada clase fue del 12,94%, 5,20% y 3,41%, respectivamente. La recaída precoz es un evento frecuente con impacto en la recuperación de la función hepática y mortalidad al año. LCR identifica perfiles con distintos riesgos.



## Hepatitis virales “Clínica”

### EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y VIROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B DURANTE EL EMBARAZO Y EL POSPARTO

Anna Pocurull Aparicio, Thais Leonel, Ester Garcia Pras, Cristina Collazos, Zoe Mariño, Sofía Pérez del Pulgar, Xavier Forns y Sabela Lens

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. CIBEREHD.

**Introducción:** Durante el embarazo se producen cambios inmunológicos que garantizan la tolerancia del feto, pero que pueden tener un impacto en la historia natural de la hepatitis crónica B. Aunque algunos de los cambios que se producen son conocidos, los nuevos marcadores virológicos del VHB permiten abordar mejor su estudio. El objetivo de nuestro trabajo es analizar en detalle la cinética de los marcadores bioquímicos y virológicos de la infección por el VHB durante y tras el embarazo ya que los datos son muy limitados.

**Métodos:** Se siguieron de forma prospectiva pacientes embarazadas con hepatitis crónica B en el Hospital Clínic de Barcelona

desde 2018 a 2021. Como control, se incluyó un grupo de mujeres embarazadas sin hepatitis B. Se realizó seguimiento durante el segundo y tercer trimestre de la gestación y en la semana 6 y 48 en el postparto. Se analizaron parámetros de la biología hepática y marcadores virológicos (ADN-VHB, qHBsAg y HBcrAg) en los diferentes puntos del seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes y 9 controles sin VHB. La mediana de edad fue de 34 (30-39) años y el 45% eran de origen asiático. En relación a la fase de la historia natural de hepatitis crónica B, el 86% eran infecciones crónicas HBeAg negativo, dos pacientes infección HBeAg positivo y una paciente hepatitis crónica HBeAg negativo. Tres pacientes (14%) precisaron tratamiento antiviral durante la gestación para prevenir la transmisión vertical. En las 19 pacientes sin tratamiento antiviral durante la gestación, se observó un aumento de los niveles de qHBsAg en la semana 6 después del parto respecto al 3<sup>er</sup> trimestre de gestación en el 74% de los pacientes (mediana 2.900 UI/mL vs. 4.820 UI/mL;  $p < 0.01$ ) sin que se acompañara de un aumento significativo del DNA-VHB. Los valores de HBcrAg fueron positivos en el 54% de pacientes (mediana de 4 log/mL) y se mantuvieron estables en el embarazo y el postparto. En las 3 pacientes tratadas se observó un descenso significativo del ADN-VHB pero no hubo cambios en qHBsAg y HBcrAg. A nivel bioquímico, 4 pacientes (18%) presentaron un flare (elevación de ALT más

de 2 veces el valor basal) a las 6 semanas del parto (2 pacientes bajo tratamiento antiviral), frente a ninguna paciente en el grupo control. Es importante destacar que tras más de 5 años en fase de infección crónica HBeAg-negativo, 2 pacientes (9%) perdieron el HBsAg a los 4 y 18 meses en el postparto. Desde el punto de vista de los recién nacidos, todos recibieron vacuna e inmunoglobulina antihepatitis B y no se detectaron casos de transmisión vertical.

**Conclusiones:** La cinética del qHBsAg indica que durante el embarazo e inmediatamente tras el parto existe un menor control virológico. No obstante, en algunas pacientes se produce un fenómeno de reconstitución inmune en el posparto que en algún caso se puede asociar a curación funcional. Actualmente estamos analizando los cambios en la respuesta inmune específica contra el virus en esta cohorte.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI "Básica"

### LA INHIBICIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR EL RECEPTOR ALK3 PROTEGE DEL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR PARACETAMOL

Patricia Marañón<sup>1</sup>, Esther Rey<sup>1</sup>, Hanghang Wu<sup>2</sup>, Carmen Choya-Foces<sup>3</sup>, Antonio Martínez-Ruiz<sup>3</sup>, Carmelo García-Monzón<sup>3</sup>, Francisco Javier Cubero<sup>2</sup> y Águeda González-Rodríguez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

<sup>2</sup>Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, CIBERehd, Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España.

El daño hepático inducido por paracetamol (APAP) es la principal causa de daño hepático agudo en países occidentales. Dada su progresión fulminante y la falta de tratamientos efectivos, la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas es de gran importancia. En este estudio, se pretende evaluar el papel de la señalización de las proteínas morfogenéticas óseas (en inglés *bone morphogenetic proteins*, BMP) mediante el estudio de los receptores BMP tipo 1: ALK2 y ALK3 en modelos de hepatotoxicidad inducida por APAP. Más específicamente, se estudió el papel de dicha ruta de señalización en mecanismos moleculares que regulan el balance entre muerte y supervivencia celular, así como la respuesta al estrés oxidativo inducido por APAP. Para ello, se utilizó la línea de hepatocitos humanos Huh7, en la cual se moduló la expresión de ALK2 y ALK3 mediante infección con partículas lentivirales o mediante el uso de diferentes inhibidores farmacológicos específicos para cada receptor. Además, se evaluó el impacto de la inhibición de la señalización mediada por las proteínas BMP en un modelo murino de daño hepático inducido por APAP mediante la administración del inhibidor farmacológico DMH2, el cual presenta una mayor afinidad por el receptor ALK3. La inhibición de la señalización de las proteínas BMP vía ALK3, conseguida mediante silenciamiento génico o con el uso de un inhibidor farmacológico específico para dicho receptor, el DMH2, resultó en una reducción de la muerte celular, tanto por necrosis como por apoptosis, de hepatocitos tratados con APAP. Asimismo, la producción de ROS inducida por APAP se vio disminuida y, de hecho, se redujo la fosforilación mediada por la producción de ROS de las MAP quinasas JNK y P38 en las células con inhibición de ALK3 en comparación con el control. Curiosamente, la inhibición de ALK3 resultó en un aumento concomitante de la ex-

presión del receptor ALK2 en estas células. La sobreexpresión de este receptor en la línea Huh7 mediante infección con partículas lentivirales mostró un marcado efecto antiapoptótico frente al APAP. Por último, en el modelo experimental murino, se observó una disminución del daño hepático inducido por APAP en aquellos ratones que recibieron DMH2 como postratamiento tras la administración de una sobredosis de APAP. Esto se reflejó en una menor área de necrosis del tejido hepático y una menor presencia de apoptosis, así como en una menor concentración en suero de la transaminasa GPT (conocido marcador de daño hepático) y una reducción de marcadores de estrés oxidativo. En conclusión, este estudio muestra el efecto protector de la inhibición del ALK3 frente a la hepatotoxicidad inducida por APAP, aportando nuevas evidencias respecto al papel de la señalización de las proteínas BMP en la patogénesis de daño hepático mediado por APAP y proponiendo un nuevo enfoque terapéutico para pacientes con daño hepático agudo debido a sobredosis de APAP.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Clínica"

### EVALUACIÓN NO INVASIVA DE PROGRESIÓN A COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN PACIENTES CON POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES

Álvaro Díaz-González<sup>1,2</sup>, Marta Alonso-Peña<sup>1,2</sup>, María J. Monte<sup>3,4</sup>, Christie Perelló<sup>5,6</sup>, Paula Irurzubia<sup>1,2</sup>, Marina Cobreros<sup>1,2</sup>, Juan Irure<sup>7,8</sup>, Marcos López-Hoyos<sup>7,8</sup>, José Luis Calleja<sup>5,6</sup>, José J. G. Marín<sup>3,4</sup> y Javier Crespo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>3</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Puerta Hierro-Segovia Arana (IDIPHISA), Madrid, España. <sup>7</sup>Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

**Introducción:** Solo un pequeño porcentaje de personas que presentan anticuerpos antimitocondriales (AMA+) desarrollan colangitis biliar primaria (CBP). Sin embargo, no existe ninguna herramienta que permita predecir quiénes lo harán ni cuál debe ser su manejo.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del perfil sérico de ácidos biliares (AB) como herramienta no invasiva de seguimiento en pacientes AMA+.

**Métodos:** Estudio ambispectivo bicéntrico en personas AMA+ identificadas en la cohorte ETHON (estudio transversal de base poblacional) en Cantabria y Madrid entre 2015-2017. Se analizaron 20 especies de AB y C4 mediante HPLC-MS/MS, tanto en la inclusión como en el seguimiento. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de CBP en el momento del reclutamiento.

**Resultados:** Se identificaron 54 personas AMA+ de las cuales 38 (73%) eran mujeres con una edad mediana de 49,5 años. Ninguna presentaba alteraciones en la biología hepática. La rigidez hepática basal fue normal (4,5 kPa). De la cohorte inicial, 47 (87%) continuaron el seguimiento y 6 (12,7%) desarrollaron CBP durante una mediana de 5,3 años. Se evaluó el perfil de AB de las personas que

no progresan (NOPROG) vs. aquellas que progresan a CBP (PROG) durante el seguimiento, tanto a nivel basal como evolutivo. A nivel basal, los individuos PROG presentaban una concentración mayor de AB no 12-alfa-hidroxilados (no-12aOH) (PROG 2,49 vs. NOPROG 1,45  $\mu$ M;  $p = 0,04$ ) y de AB glicoconjungados (PROG 1,75 vs. NOPROG 1,03  $\mu$ M;  $p = 0,06$  en el límite de la significación), así como distribución porcentual menor de la familia del ácido cárlico (CA) respecto a las NOPROG (9,9 vs. 17,1%  $p = 0,02$ ). En el seguimiento, las pacientes PROG presentaron valores superiores en la concentración de AB 12aOH (PROG 1,75 vs. NOPROG 0,69  $\mu$ M;  $p = 0,01$ ), AB no-12aOH (PROG 2,00 vs. NOPROG 0,84  $\mu$ M;  $p = 0,04$ ), AB glicoconjungados (PROG 1,86 vs. NOPROG 0,69  $\mu$ M;  $p = 0,05$ ) y libres (PROG 1,05 vs. NOPROG 0,49  $\mu$ M;  $p = 0,07$  en el límite de la significación). En el análisis pareado, los pacientes PROG presentaban un aumento de concentración y porcentaje de la familia del CA ( $p = 0,02$  y  $p = 0,04$ , respectivamente) y de la familia del ácido desoxicárlico ( $p = 0,07$  en el límite de la significación), aumento que se reflejó también en la concentración de AB 12aOH. Además, la concentración de AB no-12aOH en pacientes PROG se mantuvo elevada y estable ( $p = 0,91$ ). Por otro lado, en los sujetos NOPROG, el perfil de todos los AB se mantuvo estable durante el seguimiento, sin mostrar alteraciones en las concentraciones plasmáticas de AB ni en su distribución porcentual.

**Conclusiones:** Las personas AMA+ sin progresión a CBP muestran un perfil sérico de AB estable y no patológico, mientras que aquellas que progresan presentan cambios significativos en el perfil de AB. Los pacientes que progresan presentan a nivel basal unos valores de AB no-12aOH significativamente superiores a los que no progresan, no elevándose una vez establecida la enfermedad, pudiendo ser un marcador precoz de desarrollo de CBP.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### PREDICCIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR COMPLICACIONES HEPÁTICAS DE FORMA NO INVASIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Mònica Pons<sup>1</sup>, Jesús Rivera Esteban<sup>1</sup>, Mang M Ma<sup>2</sup>, Tracy Davyduke<sup>2</sup>, Adèle Delamarre<sup>3,4</sup>, Paul Hermabessière<sup>3</sup>, Julie Dupuy<sup>3</sup>, Grace Lai-Hung Wong<sup>5</sup>, Terry Cheuk-Fung Yip<sup>5</sup>, Grazia Pennisi<sup>6</sup>, Adele Tulone<sup>6</sup>, Calogero Cammà<sup>6</sup>, Salvatore Petta<sup>6</sup>, Victor de Lédinghen<sup>3,4</sup>, Vincent Wai-Sun Wong<sup>5</sup>, Salvador Augustin<sup>1,7</sup>, Juan Manuel Pericàs<sup>1,7</sup>, Juan G. Abraldes<sup>2</sup> y Joan Genescà<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>2</sup>Division of Gastroenterology (Liver Unit), University of Alberta, Edmonton, Canadá. <sup>3</sup>Service d'Hépatologie et de Transplantation hépatique, CHU Bordeaux et BRIC, Bordeaux, Francia. <sup>4</sup>INSERM U1312, Bordeaux University, Bordeaux, Francia. <sup>5</sup>Department of Medicine

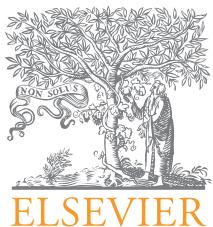
and Therapeutics, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, China. <sup>6</sup>Section of Gastroenterology and Hepatology, Dipartimento Di Promozione Della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica Di Eccellenza (PROMISE), University of Palermo, Italia. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Objetivos:** La predicción individual del riesgo de desarrollar eventos en pacientes con enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es útil tanto para una correcta estratificación pronóstica en práctica clínica como para el diseño de ensayos clínicos. El objetivo del estudio fue desarrollar un modelo basado en elastografía de transición (ET) para la predicción del riesgo individual de desarrollar eventos.

**Métodos:** Diseñamos un estudio multicéntrico retrospectivo utilizando dos cohortes prospectivas de pacientes con EHGNA. Una cohorte, con 2.638 pacientes no seleccionados con EHGNA, fue utilizada como cohorte de desarrollo del modelo y otra cohorte, con 679 pacientes con EHGNA y ET  $\geq 10$  kPa, como cohorte de validación. Los criterios de inclusión fueron tener ET hepática y analítica con un máximo de 3 meses entre pruebas, no haberse descompensado previamente y tener un seguimiento mínimo de 12 meses. Los pacientes con hepatocarcinoma previo o con otras etiologías de hepatopatía fueron excluidos. Los eventos fueron definidos como descompensación clínica, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte por enfermedad hepática. Utilizamos la regresión de Cox para desarrollar un nuevo modelo basado en ET sola y adaptar los modelos ANTICIPATE (basado en plaquetas y ET) y ANTICIPATE-NASH (basado en plaquetas, ET e índice de masa corporal (IMC)) desarrollados previamente para hipertensión portal clínicamente significativa. Nos basamos en la predicción de eventos a 3 años del seguimiento.

**Resultados:** En la cohorte de desarrollo un 53% eran varones, 61% diabéticos y la mediana de IMC era de 29 kg/m<sup>2</sup>. Un 69% tenía ET  $< 10$  kPa, 18% ET entre 10 y 15 kPa y un 12,9% tenía ET  $> 15$  kPa. Solo 131 pacientes (5%) tenían una ET  $\geq 25$  kPa. En la cohorte de validación el 56,4% eran varones, un 55% diabéticos y tenían una mediana de IMC 31,5 kg/m<sup>2</sup>. El 60% tenía una ET  $> 15$  kPa y 195 pacientes (28,7%) tenían una ET  $\geq 25$  kPa. En la cohorte de desarrollo ocurrieron 45 eventos en una mediana de seguimiento de 27 meses y en la cohorte de validación en una mediana de 31 meses, 77 eventos. Los 3 modelos desarrollados (ET sola, ANTICIPATE-LRE y ANTICIPATE-NASH-LRE) tenían una alta capacidad discriminativa en la cohorte de desarrollo (índice C Harrell 0,91; 0,91 y 0,87, respectivamente). En la cohorte de validación, el modelo de ET sola tuvo una menor discriminación (C Harrell 0,75) comparado con los otros dos modelos, siendo el modelo con mayor capacidad discriminativa el ANTICIPATE-NASH-LRE (C Harrell 0,81). El modelo ANTICIPATE-NASH-LRE mostró una muy buena calibración en la cohorte de validación (índice de calibración integrado 0,016). Con estos resultados desarrollamos una calculadora para calcular el riesgo de presentar eventos hepáticos a 3 años.

**Conclusiones:** El modelo ANTICIPATE-LRE y, especialmente, el modelo ANTICIPATE-NASH-LRE son modelos validados que pueden ser útiles para estimar el riesgo individual de presentar eventos a 3 años en pacientes con EHGNA.



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Sesión General 3

Moderadoras:

Anabel Fernández (Barcelona)  
Ana Matilla (Madrid)

#### Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Clínica"

##### RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS POR COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

Ana Lucena<sup>1</sup>, Esther Molina<sup>2</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>3</sup>, Marina Berenguer<sup>4</sup>, Elena Gómez<sup>5</sup>, Marta Casado<sup>6</sup>, Francisco Jorquerá<sup>7</sup>, Rosa Morillas<sup>8</sup>, María Luisa García-Buey<sup>9</sup>, Miguel Ángel Simón<sup>10</sup>, María Londoño<sup>11</sup>, Jose Manuel Sousa<sup>1</sup>, Conrado Fernández-Rodríguez<sup>12</sup>, Javier Martínez<sup>13</sup>, Judith Gómez<sup>14</sup>, Antonio Olveira<sup>15</sup>, Nerea Quintans<sup>16</sup>, Diana Horta<sup>17</sup>, Álvaro Díaz-González<sup>18</sup>, Indira Pérez-Medrano<sup>19</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>20</sup> y Javier Ampuero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>7</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España. <sup>10</sup>Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, España. <sup>11</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>15</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>16</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>17</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa,

España. <sup>18</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>19</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

**Objetivos:** a) Evaluar el riesgo de descompensación hepática en pacientes con cirrosis por colangitis biliar primaria (CBP) recibiendo primera, segunda o tercera línea de tratamiento; b) Determinar los factores de riesgo asociados a descompensación en pacientes con ácido obeticólico (OCA).

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo del registro COLHAI con 272 pacientes con cirrosis por colangitis biliar primaria. La cirrosis fue definida: a) biopsia; b) ecografía; c) elastografía > 16,9 kPa. Los pacientes se clasificaron según tratamiento de primera línea (ácido ursodesoxicólico, AUDC), segunda línea (AUDC más OCA o fibrato) y tercera línea (AUDC más OCA más fibrato). Se recogieron descompensaciones y *exitus* durante el seguimiento desde el inicio de cada tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron pacientes con AUDC = 173, AUDC + OCA = 37, AUDC + fibrato = 39, y AUDC + OCA + fibrato = 23. Las características basales se muestran en la tabla. Descompensación por 100 personas-año: a) AUDC, 2,73 (eventos = 47; seguimiento: 10,1 años); b) AUDC + OCA, 11,1 (eventos = 10; seguimiento: 2,5 años); c) AUDC + OCA incluyendo también aquellos con triple terapia, 12,1 (eventos = 17; seguimiento: 2,42 años); d) AUDC + fibrato 5,8 (eventos = 8; seguimiento: 3,54 años); e) AUDC + fibrato incluyendo también aquellos con triple terapia, 6,83 (eventos = 15; seguimiento: 3,59 años). Niveles de bilirrubina (OR 2,43 (IC95% 1,09-5,46; p = 0,031), albúmina (OR 0,09 (IC95% 0,01-0,66; p = 0,018) y diabetes (OR 11,35 (IC95% 1,94-66,36; p = 0,007) se asociaron con descompensación en pacientes con OCA (ROC 0,89 (IC95% 0,80-0,98; p = 0,0001)). Quince pacientes con OCA suspendieron el tratamiento (7 por progresión y 8 por efecto adverso).

**Conclusiones:** Los pacientes con cirrosis por CBP en doble y triple terapia están en mayor riesgo de progresión, probablemente por tener mayor tasa de descompensación previa. Los niveles de albúmina, bilirrubina y la presencia de diabetes predicen el riesgo de descompensación en pacientes con OCA.

Characteristic	AUDC (n=173)	AUDC + OCA (n=60) (including double and triple therapy)	AUDC + Fibrate (n=62) (including double and triple therapy)
Female sex	86.7% (150/173)	93.3% (56/60)	95.2% (59/62)
Age, years ± SD	68.3 ± 13.1	61 ± 11.3	60.5 ± 11.9
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	23.1% (40/173)	25% (15/60)	22.6% (14/62)
Arterial Hypertension	37.6% (65/173)	15% (9/60)	21% (13/62)
Type 2 Diabetes Mellitus	20.2% (35/173)	18.3% (11/60)	16.1% (10/62)
Dyslipidemia	30.1% (52/173)	48.3% (29/60)	45.2% (28/62)
AST ± SD (IU/L)	70 ± 121	58 ± 83	55 ± 43
ALT ± SD (IU/L)	64 ± 91	51 ± 48	48 ± 36
GGT ± SD (IU/L)	200 ± 212	136 ± 118	178 ± 156
Alkaline phosphatase ± SD (IU/L)	287 ± 382	251 ± 165	241 ± 143
Bilirubin ± SD (mg/dL)	1.05 ± 1.65	1.20 ± 0.97	1.54 ± 1.53
Albumin ± SD (g/dL)	3.98 ± 0.53	4.04 ± 0.44	4.06 ± 0.43
Creatinine ± SD (mg/dL)	0.80 ± 0.28	0.75 ± 0.26	0.69 ± 0.17
Platelet count ± SD (x 10 <sup>9</sup> /L)	170 ± 79	172 ± 90	190 ± 90
INR ± SD	1.08 ± 0.32	1.09 ± 0.3	1.05 ± 0.22
Decompensated cirrhosis	0% (0/173)	13.3% (8/60)	6.5% (4/62)
Transient elastography (kPa)	19.5 ± 14.3	24.5 ± 17.5	26.4 ± 18.4
Overlap syndrome	16.2% (28/173)	23.3% (14/60)	29% (18/62)

## Cáncer de hígado “Básica”

### IDENTIFICATION AND EXPERIMENTAL VALIDATION OF DRUGGABLE EPIGENETIC TARGETS IN HEPATOBLASTOMA

Alex Clavería-Cabello<sup>1</sup>, Jose María Herranz<sup>1,2</sup>, María Ujue Latasa<sup>1,2</sup>, María Arechederra<sup>1,2,3</sup>, Iker Uriarte<sup>1,2</sup>, Antonio Pineda-Lucena<sup>4</sup>, Felipe Prosper<sup>3,5</sup>, Pedro Berraondo<sup>6,7</sup>, Cristina Alonso<sup>8</sup>, Bruno Sangro<sup>2,3,9</sup>, Jose Juan García Marín<sup>2,10</sup>, María Luz Martínez Chantal<sup>2,11</sup>, Sergio Ciordia<sup>12</sup>, Fernando Jose Corrales<sup>2,12</sup>, Jessica Zucman-Rossi<sup>13</sup>, Emilie Indersie<sup>14</sup>, Stefano Cairo<sup>14,15</sup>, Montserrat Domingo-Sabat<sup>16</sup>, Laura Zanatto<sup>17</sup>, Pau Sancho-Bru<sup>2,17</sup>, Carolina Armengol<sup>2,16</sup>, Carmen Berasain<sup>1,2</sup>, Maite García Fernández-Barrena<sup>1,2</sup> and Matias A. Ávila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Program of Hepatology, CIMA, CCUN, University of Navarra.

Pamplona, Spain. <sup>2</sup>Ciberehd, ISCIII, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra, IdiSNA, Pamplona, Spain.

<sup>4</sup>Molecular Therapeutics Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>5</sup>Oncohematology Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>6</sup>Immunology and Immunotherapy Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>7</sup>CIBERonc, ISCIII, Madrid, Spain. <sup>8</sup>OWL Metabolomics, Derio, Spain. <sup>9</sup>Hepatology Unit, CCUN, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. <sup>10</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM) University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, Spain.

<sup>11</sup>Liver Disease Laboratory, Centre for Cooperative Research in Biosciences (CICBioGune) Basque Research and Technology Alliance (BRTA) Derio, Spain. <sup>12</sup>Functional Proteomics Laboratory, CNB, CSIC, Madrid, Spain. <sup>13</sup>Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, INSERM, Paris, France.

<sup>14</sup>XenTech Evry-Courcouronnes, France. <sup>15</sup>Champions Oncology, Rockville, MD, USA. <sup>16</sup>Childhood Liver Oncology Group, Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPCC) Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP) Badalona, Spain.

<sup>17</sup>Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

**Introduction and objectives:** Hepatoblastoma (HB) is the most frequent childhood liver cancer. Patients with aggressive tumors have limited therapeutic options; therefore, a better understand-

ing of HB pathogenesis is needed to improve treatment. HB have a very low mutational burden; however, epigenetic alterations are increasingly recognized. We aimed to identify epigenetic regulators consistently dysregulated in HB and to evaluate the therapeutic efficacy of their targeting in clinically relevant models.

**Methods:** We performed a comprehensive transcriptomic analysis of 180 epigenetic genes. Data from fetal, pediatric, adult, peritumoral (n = 72) and tumoral (n = 91) tissues were integrated. Selected epigenetic drugs were tested in HB cells. The most relevant epigenetic target identified was validated in primary HB cells, HB organoids, a PDX model, and a genetic HB mouse model induced by hydrodynamic tail vein injection of plasmids coding for DN90-b-catenin and S127A-Yap1. Transcriptomic, proteomic and metabolomic mechanistic analyses were implemented.

**Results:** Altered expression of genes regulating DNA methylation and histones modifications was consistently observed in association with molecular and clinical features of poor prognosis. The histone methyl-transferase G9a was markedly upregulated in tumors with epigenetic and transcriptomic traits of increased malignancy. Pharmacological targeting of G9a significantly inhibited HB cells, organoids and PDX's growth. Development of HB induced by oncogenic forms of b-catenin and YAP1 was ablated in mice with hepatocyte-specific deletion of G9a. We observed that HB undergo significant transcriptional rewiring in genes involved in amino acids metabolism and ribosomal biogenesis. G9a inhibition counteracted these pro-tumorigenic adaptations. Mechanistically, G9a targeting potently repressed the expression of c-MYC and ATF4, master regulators of HB metabolic reprogramming.

**Conclusions:** HBs display marked changes in the expression of epigenetic genes. Among them, G9a and DNMT1 are concomitantly upregulated in association with tumor aggressiveness. Pharmacological targeting of G9a/DNMT1 potently quells HB growth. Inhibition of G9a/DNMT1 abrogates the c-MYC and ATF4-mediated metabolic reprogramming that supports cancer cell survival. Our findings underscore the relevance of epigenetic alterations in HB and emphasize the potential of epigenetic drugs in the systemic treatment of this malignancy.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### EVALUATION OF FACTORS DEFINING THE RISK OF A FIRST EPISODE OF OVERT HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN CIRRHOSES

Maria Pilar Ballester<sup>1,2</sup>, Alessandra Fiorillo<sup>2</sup>, Juan Antonio Carbonell-Asins<sup>2</sup>, Javier Ampuero<sup>3</sup>, Annarein J.C. Kerbert<sup>4</sup>, Thomas H. Tranah<sup>5</sup>, Karen L. Thomsen<sup>6</sup>, Debbie L Shawcross<sup>5</sup>, María Desamparados Escudero<sup>1</sup>, Carmina Montoliu<sup>2,7</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>2</sup> and Rajiv Jalan<sup>4,9</sup>

<sup>1</sup>Digestive Disease Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain. <sup>2</sup>INCLIVA Biomedical Research Institute, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Ciberehd, Universidad de Sevilla, Spain.

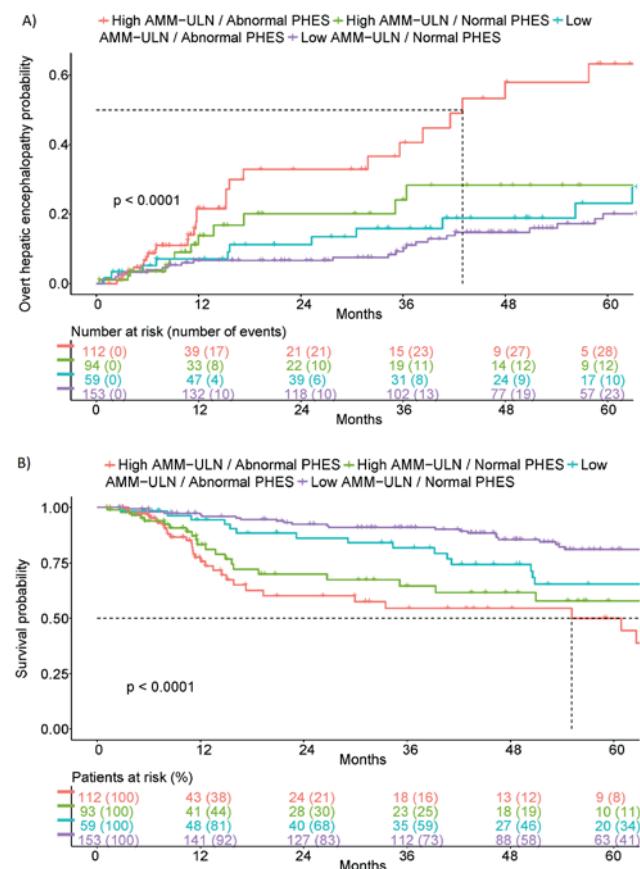
<sup>4</sup>Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Campus, London, United Kingdom. <sup>5</sup>Institute of Liver Studies, Department of Inflammation Biology, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, United Kingdom. <sup>6</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark.

<sup>7</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Valencia, Spain. <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Ciberehd, Universidad de Sevilla, Spain. <sup>9</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif).

**Introduction and objectives:** Psychometric tests are recommended as methods of choice to stratify cirrhotic patients for the risk of future overt hepatic encephalopathy (OHE) but their accuracy is limited. Hyperammonaemia is central in the pathogenesis of hepatic encephalopathy, but its predictive utility is unknown. This study aimed to determine the role of psychometric tests and ammonia levels to stratify the risk of the first episode of OHE in outpatients with cirrhosis.

**Methods:** This observational, prospective study included 426 outpatients with no history of OHE from 3 liver units followed for a median of 2.5 years. Psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) < -4 or critical flicker frequency (CFF) < 39 was considered abnormal. Ammonia was measured on the same day and corrected to the upper limit of normal (AMM-ULN) for the reference laboratory. Kaplan-Meier curves were constructed to evaluate time to development of OHE and mortality according to test performance and ammonia levels. Multivariable frailty competing risk analyses were performed to predict development of OHE and mortality.

**Results:** Significant differences were found in time to OHE (log-rank  $p < 0.001$ ) and mortality (log-rank  $p < 0.001$ ), with the highest risk for OHE and mortality in patients with high AMM-ULN and either abnormal (HR = 4.4; 95%CI = 2.4-8.1;  $p < 0.001$  and HR = 5.1; 95%CI = 3.01-8.5;  $p < 0.001$ ) or normal PHES (HR = 2.2; 95%CI = 1.1-4.5;  $p = 0.036$  and HR = 2.9; 95%CI = 1.7-5.3;  $p < 0.001$  vs. low AMM-ULN and normal PHES) (Fig. 1). On multivariable analysis, AMM-ULN but not PHES or CFF was an independent predictor for development of OHE and mortality ( $p = 0.015$  and  $p = 0.008$ , respectively). The best model to predict future OHE included sex, diabetes, albumin, creatinine and AMM-ULN.



**Conclusions:** Ammonia is an independent predictor for the first episode of OHE and mortality in outpatients with cirrhosis, which performed significantly better than PHES and CFF.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Básica"

### PAPEL DE LOS LINFOCITOS T Y B EN EL MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA BIOQUÍMICA TRAS LA RETIRADA DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1 (HAI-1)

Georgios Koutsoudakis<sup>1</sup>, Elena Perpiñan<sup>2</sup>, Laura-Patricia Llovet<sup>1</sup>, Thais Leonel<sup>1</sup>, Yasmín Roldán Piñeros<sup>1</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>3</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>4</sup>, Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Mercé Roget<sup>5</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, Alberto Sánchez-Fueyo<sup>2</sup> y María-Carlota Londono<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>2</sup>Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Medical Research Council (MRC) Centre for Transplantation, School of Immunology & Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, Reino Unido. <sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>5</sup>Consorci Sanitari de Terrassa, España.

**Introducción:** A largo plazo, el tratamiento inmunosupresor se asocia con una elevada tasa de efectos adversos y disminuye la calidad de vida de los pacientes con HAI-1. Sin embargo, la retirada de la inmunosupresión (RI) en estos pacientes es controvertida y se asocia con una elevada tasa de recaída (25-100%). Ningún estudio ha explorado el efecto de la RI en la respuesta inmune.

**Objetivos:** Estudiar el repertorio de linfocitos B y T (incluyendo células T antígeno-específicas) en pacientes sometidos a la RI y determinar su papel en el mantenimiento de la respuesta bioquímica (RB, transaminasas e IgG normal) tras la retirada.

**Métodos:** Diseño del estudio: se incluyeron 37 pacientes en RB durante al menos 3 años, y biopsia hepática sin actividad (mHAI < 3) sometidos a RI en un ensayo clínico prospectivo multicéntrico. Se aislaron las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) antes del inicio de la RI (basal), cada mes durante el primer año y posteriormente cada 3 meses. Las CMSP basales y en el momento de la recaída (o similar en pacientes que permanecían en RB) se analizaron por citometría de flujo espectral de alta dimensión y agrupamiento no supervisado. Además, se estimularon *in vitro* con antígenos hepáticos (receptor de asialoglicoproteína y proteína relacionada con la proteína 1 que interactúa con la huntingtina) durante 18 h y posteriormente se analizaron con citometría de flujo para identificar células T antígeno-específicas (CD154/CD69 en CD4+, CD137/CD69 en CD8+ y CD137/GARP en células T reguladoras, Tregs).

**Resultados:** 21 (57%) pacientes mantuvieron la RB y 16 (43%) presentaron una recaída. A nivel basal, se observó una frecuencia más elevada de células B (CD19+) precursoras de la zona marginal transicional 2 inmaduras (T2-MZP) y plasmablastos tempranos en pacientes que permanecieron en RB en comparación con aquellos que presentaron una recaída ( $p = 0.02$  y  $p = 0.03$ , respectivamente). La frecuencia de las subpoblaciones de células B transicionales (T1, T2, T2-MZP y T3) y de plasmablastos tempranos aumentaron significativamente después de la RI en ambos grupos y se correlacionaron positivamente con ALT en suero y los niveles de IgG ( $p < 0.01$ ). Por el contrario, la frecuencia de las células B de memoria disminuyó ( $p < 0.01$ ). No se encontraron diferencias significativas en las diferentes subpoblaciones de células T. Sin embargo, los pacientes que permanecieron en RB presentaban un aumento significativo en la frecuencia de células T reguladoras antígeno-específicas durante el seguimiento (Tregs) que no se observó en los pacientes que presentaron una recaída.

**Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren una activación de células B en todos los pacientes con HAI-1 después de la RI, la cual puede explicar el riesgo elevado de la recaída. Sin embargo, las Tregs parecen tener un rol importante en el mantenimiento de la RB, y pueden ser la base para diseñar estrategias de expansión de Tregs con el fin de la inducción de tolerancia en HAI-1.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### GTX-011 MEJORA LA FIBROSIS Y EL FENOTIPO DE LA CÉLULA ESTRELLADA EN UN MODELO TRIDIMENSIONAL DE LÁMINAS HEPÁTICAS HUMANAS

María Andrés-Rozas<sup>1</sup>, Zoe Boyer-Díaz<sup>1</sup>, Eugènia Ruiz-Cánovas<sup>2</sup>, Sergi Guixé-Muntet<sup>3,4</sup>, Peio Aristu-Zabalza<sup>1</sup>, Juan José Lozano<sup>4</sup>, Raúl Pastó<sup>3</sup>, Noemí García-Delgado<sup>2</sup>, Jaume Mercade<sup>2</sup>, Jaime Bosch<sup>3,4</sup> y Jordi Gracia-Sancho<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Liver Bioservices, Barcelona, España. <sup>2</sup>GAT Therapeutics, Barcelona, España. <sup>3</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

**Introducción:** GTX-011 es un fármaco *first-in-class* con un innovador mecanismo de acción: un modulador alostérico no esterooidal de la super familia de receptores nucleares 3C. En un estudio previo, demostramos que el tratamiento con GTX-011 confería efectos beneficiosos sobre la hipertensión portal y la fibrosis hepática en un modelo preclínico de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) a través de la desactivación de las células estrelladas hepáticas (HSC) y la restauración del fenotipo endotelial. El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de GTX-011 en Precision-Cut Liver Slices (PC LS) de tejido hepático humano, un modelo ex vivo tridimensional que mantiene la arquitectura y composición celular del hígado, constituyendo un punto intermedio entre la investigación experimental y la clínica.

**Métodos:** Se generaron PC LS a partir de hígado humano procedentes de resecciones y se cultivaron individualmente en presencia de GTX-011 (1 µM o 10 µM) o vehículo (DMSO 0,1%) durante 24h. Las alteraciones en la expresión génica de las PC LS se evaluaron mediante RNAseq ( $n = 6$ /grupo). Además, se llevó a cabo un análisis bioinformático de gene deconvolution, combinando los datos de nuestro RNAseq con datos de *single-cell* RNAseq disponibles en la literatura, para entender los cambios en el fenotipo de cada tipo celular en respuesta a tratamiento.

**Resultados:** Las PC LS tratadas con GTX-011 1 µM y 10 µM presentaron un total de 723 y 866 genes diferencialmente expresados ( $p < 0,05$ ,  $fc > 1,5$ ), respectivamente, de los cuales 345 fueron comunes en ambas concentraciones. El análisis transcriptómico reveló que el tratamiento con GTX-011 promovió la desactivación de las HSC y la inhibición de las vías profibrogénicas. Concretamente, se observó la infraregulación de marcadores de activación y proliferación de las HSC ( $\alpha$ -sma, desmina), la sobreexpresión de enzimas de remodelación de la matriz extracelular (mmp1, mmp3, mmp10, mmp14), así como una menor expresión de sus inhibidores (timp3, timp4). Por último, se observó una reducción de los niveles de expresión de colágeno (col6 $\alpha$ 6, col14 $\alpha$ 1). Por otro lado, el análisis de gene *deconvolution* confirmó que GTX-011 actúa principalmente sobre las HSC, disminuyendo su proporción celular en comparación al vehículo y promoviendo su desactivación. Dichos efectos se asociarían a la activación de vías apoptóticas definidas por la sobreexpresión de TRAIL, fas, fas-L, casp10, casp8, casp3, casp9, BAX/BAK, así como la reducción de marcadores de activación incluyendo sox9 y desmina.

**Conclusiones:** Este estudio demuestra por primera vez el efecto antifibrótico de GTX-011 en tejido hepático humano, confirmando los resultados obtenidos previamente en un modelo preclínico de NASH y alejando su evaluación clínica como tratamiento para esta enfermedad.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### AUMENTO EN LA FRECUENCIA Y LA MORTALIDAD DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA EN ESPAÑA TRAS LA PANDEMIA COVID-19. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HEPATOPATÍA POR ALCOHOL (REHALC)

Jordi Gratacós-Ginès<sup>1</sup>, Pilar Ruz Zafra<sup>2</sup>, Míriam Celada<sup>3</sup>, Aina Martí-Carretero<sup>4</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>5</sup>, Rosa Martín-Mateos<sup>6</sup>, Joaquín Cabezas<sup>7</sup>, Luis-Enrique Frisancho<sup>8</sup>, Sonia García García<sup>9</sup>, Mónica Barreales<sup>10</sup>, Javier Tejedor<sup>11</sup>, Sergio Vázquez<sup>12</sup>, Nuria Cañete Hidalgo<sup>13</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>14</sup>, María Valenzuela<sup>15</sup>, David Martí-Aguado<sup>16</sup>, Diana Horta<sup>17</sup>, Lorena Jara<sup>18</sup>, Vanesa Bernal<sup>19</sup>, Silvia Acosta<sup>20</sup>, Tomás Artaza<sup>21</sup>, José Pinazo<sup>22</sup>, Carmen Villar<sup>23</sup>, Ana Clemente-Sánchez<sup>24</sup>, Ester Badia<sup>25</sup>, Conrado Fernández<sup>18</sup>, Victoria Aguilera<sup>9</sup>, Pau Sancho-Bru<sup>26</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>4</sup>, Santiago Tome<sup>27</sup>, Joan Caballería<sup>1</sup> y Elisa Pose<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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 Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, España. <sup>12</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>13</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>14</sup>Hospital Universitari Puerta de Hierro, Majadahonda, España. <sup>15</sup>Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. <sup>16</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. <sup>18</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>21</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>23</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, España. <sup>24</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>25</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>26</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. <sup>27</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

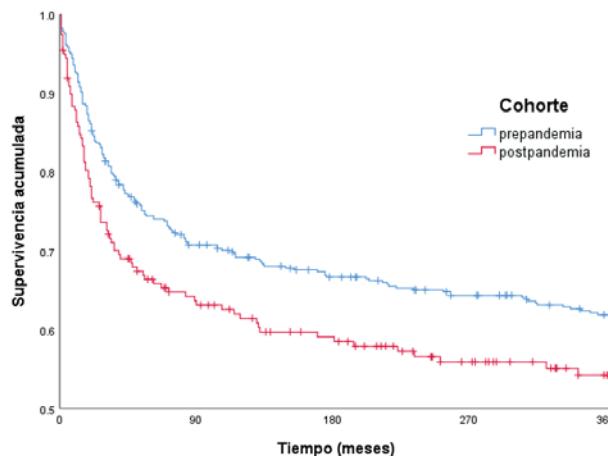
**Objetivos:** El consumo de alcohol ha aumentado desde la pandemia COVID-19. Se desconoce el impacto que ha tenido este aumento del consumo en la presentación de enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol en España. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la pandemia en la epidemiología y presentación de la hepatitis alcohólica (HA) en España.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de todos los casos de HA diagnosticados mediante los criterios de “HA probable” del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, entre enero de 2016 y diciembre de 2021, en 30 centros españoles. El inicio de la pandemia se marcó en marzo de 2020 y se establecieron dos cohortes: cohorte prepandemia (enero 2016-febrero 2020) y cohorte pos-

tpandemia (marzo 2020-diciembre 2021). Se comparó la frecuencia y características de los casos entre las cohortes y se realizó un análisis de supervivencia.

**Resultados:** Hubo 724 ingresos por HA en la cohorte prepandemia y 460 en la cohorte pospandemia. La ratio de admisiones fue mayor en la cohorte pospandemia con 20,9 HA/mes comparado con 14,5 HA/mes en la cohorte prepandemia ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en edad, proporción de mujeres y gravedad definida por MELD entre las dos cohortes. Se observó un aumento de la frecuencia de casos de HA grave (MELD > 20) postpandemia respecto al periodo prepandemia (10,9 vs. 7,5 HA grave/mes,  $p = 0,001$ ). Los casos de HA grave de la cohorte postpandemia presentaron mayor proporción de AKI (24 vs. 32%,  $p = 0,024$ ) y ACLF avanzado ( $\geq$  Grado 2; 13 vs. 20%,  $p = 0,010$ ), con mayor porcentaje de fracaso renal (9 vs. 15%,  $p = 0,022$ ) y hemodinámico (11 vs. 17%,  $p = 0,024$ ). Además, la cohorte pospandemia presentó mayor mortalidad a 1 año (38 vs. 44%,  $p = 0,033$ ), determinada por un incremento en la mortalidad intrahospitalaria (17 vs. 27%,  $p < 0,001$ ).

#### SUPERVIVENCIA DE LA HA GRAVE A UN AÑO



**Conclusiones:** la pandemia COVID-19 ha tenido un impacto relevante en la epidemiología de la HA en España, resultando en un incremento del número de casos y de la mortalidad.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### INFLUENCIA DE LA DESCOMPENSACIÓN RECURRENTE SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

Marta Garcia-Guix, Ana Brujats, Claudia Pujol, Edilmar Alvarado Tapias, Berta Cuyàs, Maria Poca, Xavier Torras, Angels Escorsell y Càndid Villanueva Sànchez

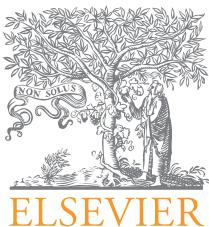
Hospital de Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** En la cirrosis descompensada se distinguen tres estadios con diferente pronóstico: hemorragia varicosa (HV) sin otras descompensaciones (HV-sola), ascitis sin HV (Ascitis-sola) y HV con ascitis ( $\pm$  EH) (HV + ascitis). El desarrollo de descompensación recurrente (DR) empeora el pronóstico, pero no ha sido bien caracterizada su influencia pronóstica sobre cada estadio inicial. Objetivo: establecer la influencia de la DR en la supervivencia de cada estadio de cirrosis descompensada e identificar predictores de DR.

**Métodos:** Evaluamos una cohorte de pacientes con cirrosis y HV, agrupados según si tenían ascitis previa ( $\pm$  EH) o solo tenían HV, y otra cohorte con ascitis y varices de riesgo sin HV previa. Diferenciamos en cada grupo a los pacientes según si presentaron DR durante el seguimiento o no. En todos se practicó un estudio hemodinámico basal. Posteriormente se inició tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes (con ligadura-endoscópica en aquellos con HV) y se repitió la hemodinámica 1-2 meses después para evaluar la respuesta. En cada grupo, se investigó la probabilidad de supervivencia sin trasplante (TOH), con o sin DR, y los factores predictivos de DR.

**Resultados:** Incluimos consecutivamente 476 pacientes: 103 con HV-sola, 186 con HV + ascitis ( $\pm$  EH), y 187 pacientes con Ascitis-sola. Tanto la función hepática como el GPP basales, empeoraron progresivamente del grupo con HV-sola al de ascitis-sola y de este al de HV + ascitis ( $\pm$  EH). Durante un seguimiento de 32m (RIQ, 12-58), tanto el riesgo de muerte como el de desarrollar DR fueron mayores en el grupo ascitis-sola vs. HV-sola y mayores en el grupo con HV + ascitis respecto a los otros dos. Al evaluar los grupos según si presentaron DR, en pacientes sin DR observamos una probabilidad de supervivencia sin TOH similar en los 3 grupos ( $\geq 95\%$  a 1-año y  $\geq 83\%$  a 3-años). En aquellos con DR dicha probabilidad fue significativamente inferior, en cada grupo, respecto a aquellos sin DR (y fue < 70% a 3-años) y fue inferior en el grupo con HV + ascitis (de 37% a 3a) que en los otros dos grupos. El descenso del GPP fue el parámetro con mejor capacidad predictiva independiente de DR en los 3 grupos mediante regresión de Cox con riesgo competitivo.

**Conclusiones:** En la cirrosis descompensada, el riesgo de mortalidad es moderado y similar con cada tipo de descompensación (hemorragia, ascitis o ambas), hasta que ocurre una descompensación recurrente. Con cada descompensación inicial, el riesgo de mortalidad es mayor en pacientes con descompensación recurrente. La ausencia de descenso del GPP es el principal factor de riesgo de descompensación recurrente. Todo ello sugiere que una reducción eficaz del GPP (p.e. con TIPS), podría evitar la descompensación recurrente y mejorar la supervivencia en la cirrosis descompensada sin respuesta a  $\beta$ -bloqueantes.



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Sesión General 4

##### Moderadores:

Isabel Campos Varela (Barcelona)

Pedro Rodrigues (San Sebastián)

#### Complicaciones de la cirrosis "Básica"

##### LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS: ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LA VENA PORTA Y LAS VENAS HEPÁTICAS EN EL DESARROLLO DE LA TROMBOSIS PORTAL

Aina Anton<sup>1,2</sup>, Genís Campreciós<sup>1,2</sup>, Sarah Shalaby<sup>1</sup>,  
María Luisa Botero<sup>1</sup>, Annabel Blasi<sup>1</sup>, Yiliam Fundora<sup>1</sup>, Lara Orts<sup>1</sup>,  
Carla Montironi<sup>1</sup>, Pol Olivas<sup>1,3</sup>, Cyntia Bazán<sup>1</sup>, Rommel Zambrano<sup>1</sup>,  
Rosa Montañés<sup>1,2</sup>, Héctor García<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos García-Pagán<sup>1,2,3,4</sup>  
y Virginia Hernández-Gea<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. <sup>4</sup>Medicine Department, Faculty of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

**Introducción y objetivos:** La trombosis venosa esplánica (TVE) -definida como la aparición de un trombo en la vena porta (VP) o sus ramas- es una complicación frecuente que afecta entre 10-25% de los pacientes con cirrosis (CH). Su fisiopatología no está bien definida y en ausencia de datos específicos la TVE se trata de igual forma que las trombosis venosas del territorio sistémico (TVS), con anticoagulación (AC). Sin embargo, hasta un 60% de los pacientes con TVE no responden a la AC, cosa realmente atípica en las TVS, sugiriendo que la composición del trombo venoso portal y/o su fisiopatología difiere de la TVS. Recientemente se ha sugerido que

en la TVE no existe un trombo como tal sino una hipertrofia de la capa íntima de la VP, aunque estos datos no se han confirmado y han generado escepticismo en el campo. El estudio histológico de la VP durante la progresión de la CH podría ayudar a conocer las especificidades del territorio portal y dilucidar el mecanismo responsable de la TVE y constituye el objetivo general de nuestro estudio.

**Métodos:** Se obtuvieron: 1. Muestras de VP extrahepática y vena suprahepática (SH) durante el trasplante hepático (15 donantes, 7 CH sin TVE y 14 CH con TVE), 2. Hilio portal de explantes (19 CH sin TVE, 8 CH con TVE, 8 poliquistosis y 4 PSVD) y 3. VP de ratas tratadas con CCl4 en diferentes fases ( $n = 5/\text{grupo}$ ): control, CH inicial, CH con ascitis y regresión. Tras fijación y tinción con H&E las muestras se analizaron de forma independiente por dos patólogos expertos.

**Resultados:** Durante el daño hepático, la VP tanto extrahepática como en el hilio portal, sufre cambios notorios en su composición con engrosamiento y fibrosis de las túnicas íntima (TI) y media (TM), tanto en ratas como en pacientes con cirrosis. El grosor medio de la VP en ratas fue: control  $0,04 \pm 0,01$  mm, CH inicial  $1,2$  mm, CH avanzada  $1,1 \pm 0,3$  mm, regresión  $0,7 \pm 0,4$  mm, evidenciando que los cambios aparecen de forma temprana con incrementos ligeros de presión portal y mejoran discretamente durante la regresión. Estos cambios no se relacionan con la presencia de trombosis (que nunca se ha descrito en modelos murinos). En pacientes con cirrosis estos cambios son incluso más marcados en los pacientes con trombosis portal (CH  $0,6 \pm 0,5$  mm vs. CH+TVE  $1,33 \pm 0,69$  mm) y también aparecen en la vena SH (control  $0,1 \pm 0,0$  mm vs. CH  $0,36 \pm 0,25$  mm vs. CH+TVE  $0,7 \pm 0,61$  mm). Este engrosamiento también se observó en los pacientes con HTP sin CH sugiriendo su relación con el aumento de la presión y no a la CH per se.

**Conclusiones:** La hipertensión portal (HTP) se asocia con una remodelación vascular, caracterizada por engrosamiento y fibrosis de las TI y TM. Estos cambios aparecen de forma independiente a la presencia de TVE, se asocian con el grado de HTP y son más acusados en pacientes con TVE. Estos datos abren nuevas hipótesis sobre la fisiopatología y los mecanismos moleculares involucrados en la remodelación vascular y el desarrollo de TVE.

## Trasplante hepático “Clínica”

### EVOLUCIÓN DE LA FRAGILIDAD DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

Lorena Puchades<sup>1,2</sup>, Julia Herreras<sup>1</sup>, Erick Reyes<sup>3</sup>, Gonzalo Crespo<sup>2,3</sup>, Manuel Rodríguez-Perálvarez<sup>2,4</sup>, Luis Cortés<sup>5,6</sup>, Trinidad Serrano<sup>2,5</sup>, Ainhoa Fernández-Yunquera<sup>2,7</sup>, Eva Montalvá<sup>1,2,8</sup> y Marina Berenguer<sup>1,2,9,10</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Grupo de Hepatología y Trasplante Hepático. Valencia, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad Hepática, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Unidad de Trasplante Hepático, UGC de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, IMIBIC. Córdoba, España. <sup>5</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Grupo de investigación traslacional en patología digestiva, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>8</sup>Unidad de Cirugía Hepatobilíopancreática y Trasplante, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España. <sup>10</sup>Universidad de Valencia, Departamento de Medicina, Valencia, España.

**Introducción:** La fragilidad física es una condición prevalente en los candidatos a trasplante hepático (TH) y suele evaluarse de forma objetiva mediante el índice hepático de fragilidad (IHF) y/o mediante la impresión clínica subjetiva (ICS). Datos basados en amplios estudios prospectivos norteamericanos han demostrado que el estado de fragilidad pretrasplante predice la categoría de fragilidad postrasplante. El objetivo del estudio es investigar cómo evoluciona la fragilidad después del TH en el ámbito español.

**Métodos:** Pacientes ambulatorios con cirrosis incluidos en lista de espera (LE) de TH entre el 07/11/2018-22/12/2020 en 5 centros trasplantadores españoles, fueron sometidos a  $\geq 1$  evaluaciones de fragilidad pretrasplante mediante la ICS respecto a su estado de salud global (bueno, regular o malo) y el IHF (valores más elevados = mayor fragilidad). Se analizaron los datos de 180 receptores de TH con  $\geq 1$  evaluaciones de fragilidad subjetiva y objetiva a los 3 y/o 6 meses postrasplante. “frágiles”, “prefrágiles” y “robustos” fueron definidos si IHF  $\geq 4,2$ , entre 3,2-4,1 o  $< 3,2$ , respectivamente.

**Resultados:** Las medidas de fragilidad postrasplante estuvieron disponibles para 118 (66%) receptores a los 3 meses y para 140 (78%) receptores a los 6 meses postrasplante. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de evaluaciones de fragilidad postrasplante en función de la categoría de fragilidad pretrasplante ni mediante el IHF ( $p = 0,738$  y  $p = 0,695$  a los 3 y 6 meses postrasplante) ni mediante la ICS ( $p = 0,900$  y  $p = 0,339$  a los 3 y 6 meses postrasplante). La mediana del IHF pretrasplante fue de 3,9, se mantuvo similar a los 3 meses postrasplante (3,8;  $p = 0,331$ ) y mejoró a los 6 meses postrasplante (3,6;  $p = 0,001$ ). El porcentaje de pacientes robustos pretrasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante fue de 12%, 18% y 22%; el porcentaje de frágiles fue de 37%, 25% y 26%. Por el contrario, la ICS mejoró de forma significativa respecto al pretrasplante desde los 3 meses tras el TH (la proporción de pacientes con una ICS “mala” disminuyó del 11% al 1% mientras que la de aquellos con una ICS “buena” aumentó del 54 al 89%;  $p < 0,001$ ) para luego permanecer estable entre los 3-6 meses postrasplante ( $p = 1,00$ ). En el análisis univariante, cada aumento de 0,1 punto del IHF pretrasplante se asoció a una

disminución de la probabilidad de ser robusto en un 25% (OR = 0,75;  $p < 0,001$ ) a los 3 meses y del 26% a los 6 meses postrasplante (OR = 0,74;  $p < 0,001$ ). Estos resultados no cambiaron de forma sustancial tras el ajuste multivariante.

**Conclusiones:** En España, el IHF pretrasplante de pacientes ambulatorios con cirrosis también resultó ser un potente predictor de robustez postrasplante por lo que se necesitan estudios prospectivos que investiguen el beneficio de programas de pre- y rehabilitación en el contexto del TH.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI “Básica”

### EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE IMPLANTES 3D DE CÉLULAS ENDOTELIALES SOBRE LA FIBROSIS, LA INFLAMACIÓN Y LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

Mireia Medrano Bosch<sup>1</sup>, Alazne Moreno Lanceta<sup>1,2</sup>, Blanca Simón Codina<sup>1</sup>, Laura Macías Muñoz<sup>3</sup>, Elazer Edelman<sup>4,5</sup>, Vladimiro Jiménez<sup>1,3</sup> y Pedro Melgar Lesmes<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, 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>Servicio de Bioquímica y genética molecular, Hospital Clínico, Barcelona, España.

<sup>4</sup>Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, EE.UU. <sup>5</sup>Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.

**Introducción:** Las células endoteliales (CE) ejercen múltiples funciones protectoras en los vasos sanguíneos (modulación del sistema inmunitario y control de la hiperplasia, entre otras) que pueden potenciarse al ser integradas en matrices 3D de colágeno (CEMC). De hecho, las CEMC han mostrado resistencia a factores inflamatorios y propiedades estimuladoras de la regeneración en animales sanos con resección hepática. Sin embargo, se desconoce si los implantes de CEMC podrían ser de interés terapéutico para sujetos con fibrosis hepática y hepatectomía.

**Métodos:** Ratones con fibrosis hepática (inyecciones i.p. de CCI4 durante 8 semanas) con o sin hepatectomía parcial del 40% (HP40) fueron tratados con implantes perihepáticos o subcutáneos de CEMC o matrices acelulares (MA). A los 7 días, se analizó un panel de expresión de genes proinflamatorios (NOS2, COX-2, IL1β), anti-inflamatorios (ARG1, MRC1 y RETN1A), de factores activadores de células estrelladas (Oncostatina M, PDGF-BB y TGF-β), de genes relacionados con la matriz extracelular (MMP9, TIMP1, COL1A1 y ACTA2) y de genes de proliferación hepática (HGF e IGF1) mediante PCR a tiempo real. Se cuantificó la extensión de la fibrosis, la función hepática y los efectos sobre la regeneración hepática mediante técnicas de histología y serología. La influencia que ejercen las CEMC sobre la polarización de los macrófagos se evaluó en estudios *in vitro*. **Resultados:** Los hígados fibróticos de ratones tratados con implantes perihepáticos de CEMC mostraron una reducción significativa de la expresión de factores proinflamatorios y un incremento de la expresión de factores antiinflamatorios. Asimismo, se observó una reducción significativa de activadores de células estrelladas, una menor expresión de matriz extracelular, TIMP-1 y una mayor presencia de la gelatinasa MMP-9. En consecuencia, se observó una menor extensión de la fibrosis con el tratamiento con CEMC ( $8,3 \pm 0,4$  vs.  $6,4 \pm 0,2$  área fibrótica,  $p < 0,01$ ), acompañada de una mejoría en la función hepática y de la inducción de HGF y de la regeneración hepática. En cambio, los ratones fibróticos

que recibieron implantes subcutáneos no mostraron una mejoría en la fibrosis, función hepática o inflamación. Los hígados fibróticos de ratones con HP40 tratados con implantes perihepáticos de CEMC mostraron una menor expresión de genes proinflamatorios y profibrogénicos, una reducción del 24% del área fibrótica y una estimulación significativa de HGF y de la regeneración hepática ( $5,3 \pm 0,4$  vs.  $16,7 \pm 0,2$  células PCNA positivas,  $p < 0,01$ ). Experimentos *in vitro* demostraron que las CEMC inducen la polarización de los macrófagos hacia un perfil antiinflamatorio y prorregenerativo.

**Conclusiones:** Los implantes 3D de células endoteliales reducen la fibrosis y la inflamación en el hígado fibrótico y promueven la regeneración hepática tras una resección. La terapia celular con CEMC podría ser de utilidad para mejorar el pronóstico en pacientes con fibrosis y resección hepática.

## Complicaciones de la cirrosis "Básica"

### UNRAVELING THE PROTEOLYTIC NETWORK CONTROLLING COLLAGEN REMODELING DURING LIVER FIBROSIS

María Fernández-Fernández<sup>1,2</sup>, Paloma Ruiz-Blázquez<sup>1,2</sup>, Valeria Pistorio<sup>1,3,4</sup>, Celia Martínez-Sánchez<sup>2,5</sup>, Michele Costanzo<sup>3</sup>, Paula Iruzubieta<sup>6</sup>, Susana Núñez<sup>2</sup>, Ekaterina Zhuravleva<sup>7</sup>, Jesper B. Andersen<sup>7</sup>, Margherita Ruoppolo<sup>3</sup>, Javier Crespo<sup>6</sup>, Carmen García-Ruiz<sup>1,2,5,8</sup>, Mar Coll<sup>2,5,9</sup>, Luigi Michele Pavone<sup>3</sup>, José Fernández-Checa<sup>1,2,5,8</sup> and Anna Moles<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). <sup>3</sup>University of Naples Federico II, Napoli, Italy. <sup>4</sup>Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France.

<sup>5</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Research Institute Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain. <sup>7</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>8</sup>USC Research Center for ALPD, Los Angeles, EE.UU. <sup>9</sup>Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

**Introduction and objectives:** Liver fibrosis is caused by an excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) proteins. Macrophages are important effectors for ECM remodelling through recycling 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:** A novel macrophage-cathepsin D KO mouse strain (CtsD<sup>ΔMyel</sup>) was generated by breeding LysMCre (macrophages) with CtsD-floxed mice. Fibrosis was established by chronic CCl<sub>4</sub> administration and bile duct ligation in CtsD<sup>F/F</sup> or CtsD<sup>ΔMyel</sup> mice and determined by hydroxyproline, Sirius Red, α-SMA, Col1A1 and TGF-β RT-PCR. Proteomic profile was determined by LC-MS/MS in fibrotic livers. Reversion was assessed 72h post-challenge in a 4-week CCl4 model. Collagen degradation in liver was determined by R-CHP staining. Macrophage polarization and proteolytic secretome was assessed by RT-PCR and protease array, respectively. Collagen degradation and endocytosis was determined by FACS in Kupffer cells (KC). Single-cell RNA sequencing analysis was performed using GSE136103 dataset.

**Results:** ScRNAseq analysis and CtsD IHP demonstrated high expression of CtsD in liver macrophages from cirrhotic patients. Next, CtsD<sup>ΔMyel</sup> mouse was validated by FACS and WB in KC and dual IHP (F4/80-CtsD) in liver. CtsD deletion in macrophages enhanced liver fibrosis with enriched matrisome proteomic signatures in chronic CCl<sub>4</sub> and BDL models. Analysis of KC isolated from 72h-CCl<sub>4</sub>-treated livers demonstrated significantly lower expression of markers associated with resolute macrophages (CD206, TREM-2 and TGF-β) and defective proteolytic secretome profile in CtsD<sup>ΔMyel</sup> KC. In addition, CtsD<sup>ΔMyel</sup> KC displayed defective proteolytic processing of collagen I without impairment of the Endo180 receptor-mediated endocytosis demonstrated by FACS. Analysis of CtsD macrophage subclusters in control and cirrhotic human livers, confirmed cirrhotic CtsD-expressing subclusters were differentially enriched in ECM degradation and organization signalling pathways. In addition, it revealed a decrease in the number of CtsD-expressing macrophage subclusters in cirrhotic livers, which could contribute to inadequate ECM recycling, perpetuating fibrosis and hampering resolution. Indeed, CtsD<sup>ΔMyel</sup> mouse was unable to remodel collagen *in vivo* when subjected to a fibrosis reversion model determined by both percentage of HP and fluorescent intensity of collagen hybridizing peptide (CHP) binding to liver tissue.

**Conclusions:** CtsD is essential in regulating the collagenolytic activity of macrophages during liver fibrosis and is part of a novel and currently unknown degradome landscape of restorative macrophages.

## Complicaciones de las cirrosis "Clínica"

### EL MELD-SARCOPENIA Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA COMO PREDICTORES INDEPENDIENTES DE RIESGO EN LA EVOLUCIÓN DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Elba Llop Herrera, Marta Hernández Conde, Marta López Gómez, Christie Perelló, Carlos Fernández Carrillo, Javier Abad, José Luis Martínez, Natalia Fernández Puga, María Trapero Marugán, Enrique Fraga y José Luis Calleja Panero

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. IDIPHISA. CIBERhd, Madrid, España.

**Introducción:** En la cirrosis hepática la hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) y la puntuación MELD-sarcopenia se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad. Nuestro objetivo fue evaluar la relación entre ambas en la descompensación hepática y en la mortalidad.

**Métodos:** Estudio prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron pacientes consecutivos con cirrosis hepática a los que se realizaba analítica basal, valoración antropométrica, impedanciometría, evaluación de sarcopenia (por TAC de abdomen si tenían indicación clínica (SMI < 50 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> en varones y < 39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> en mujeres) o por Handgrip (< 19,5 kg) y medición del gradiente de presión venosa hepática (GPHV) o de Fibroscan® para la evaluación de hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS; GPHV ≥ 10 mmHg o Fibroscan® ≥ 25 KPa en el resto). Los criterios de exclusión fueron coinfección por VIH, hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milán y TIPS. La hepatitis C debía estar curada, la hepatitis B controlada con tratamiento y los pacientes debían demostrar (mediante AUDIT) abstinencia de al menos 6 meses. El seguimiento clínico se realizó hasta diciembre de 2022.

**Resultados:** Desde enero de 2016 a diciembre de 2019 se incluyeron 196 pacientes con un seguimiento medio de 47 meses (DE 20). Edad media 63 años (DE 10), 67,9% varones y etiología predo-

minante VHC 52,6%, CHILD-PUGH A/B/C fue 83,2%/5,1%/1,5%. El MELD medio fue 9,4(DE 2,7) y 32,7% tenían sarcopenia, el MELD-sarcopenia medio fue 12,6 (5,1). 46,4% tenía HPTCS. La presencia de sarcopenia mostró correlación baja con el MELD ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,02$ ). No se evidenció correlación entre la HTPCS y la sarcopenia, tanto en pacientes con medición de GPVH ( $n = 60$ ) como en la cohorte global ( $r = 0,1$ ;  $p = 0,5$ ,  $r = 0,05$ ;  $p = 0,5$ ). Durante el seguimiento se descompensaron 51 (26%), 38 (19,4%) fallecieron y 18 (9,3%) se trasplantaron. El análisis de riesgos competitivos mostró que tanto la HTPCS como el MELD-sarcopenia fueron predictores independientes de riesgo de descompensación hepática durante el seguimiento (SHR 2,2 (IC95 1,2-4,0;  $p = 0,01$ ); SHR 1,07 (IC95 1,02-1,1;  $p = 0,01$ ) respectivamente). Asimismo, también demostró que el MELD-sarcopenia fue un predictor independiente de mortalidad (SHR 1,1 (IC95 1,02-1,14);  $p < 0,01$ ), si bien la HTPCS mostró una SHR 1,9 (IC95 0,93-3,9;  $p = 0,07$ ). El área bajo la curva ROC del modelo de regresión logística que incluía las variables MELD-sarcopenia e HTPCS tenía un área bajo la curva del 0,7 para predecir descompensación hepática. En el subgrupo de pacientes CHILD A únicamente la HTPCS fue predictora de descompensación hepática (SHR 2,6 (IC95 1,3-5,4;  $p = 0,03$ ); obteniendo sin embargo el MELD-sarcopenia una SHR 1,1 (IC95 1,1-12);  $p = 0,07$ .

**Conclusiones:** El MELD-sarcopenia y la HTPCS son dos factores independientes que determinan la evolución de la enfermedad hepática. La medición de ambos es relevante para conocer el pronóstico del paciente.

## Cáncer de hígado “Clínica”

**EL PATRÓN HISTOLÓGICO MACROTRABECULAR MASIVO SE ASOCIA A FACTORES DE AGRESIVIDAD, PERO NO ES UN PREDICTOR INDEPENDIENTE DE RECURRENCIA TUMORAL NI DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON RESECCIÓN HEPÁTICA**

Ezequiel Mauro<sup>1,2,3,4</sup>, Carla Fuster-Anglada<sup>1,2,3,5</sup>,  
Joana Ferrer-Fàbrega<sup>1,2,3,6</sup>, Berta Caballo<sup>2,4</sup>,  
Marco Sanduzzi-Zamparelli<sup>1,2,3,4</sup>, Jordi Bruix<sup>1,2,3,6</sup>, Josep Fuster<sup>1,2,3,6</sup>,  
María Reig<sup>1,2,3,4</sup>, Alba Diaz<sup>1,2,3,5</sup>, Alejandro Forner<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Universitat de Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, ICMDM. Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>5</sup>Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>6</sup>Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, ICMDM, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** La presencia de patrón histológico macrotrabecular masivo (MTM: trabéculas de > 6 células de grosor y cuyo patrón constituye > 50% del tumor) recientemente se ha asociado a un mayor riesgo de recurrencia tumoral precoz y a menor supervivencia global (SG) tras resección hepática (RH) en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). El objetivo del presente estudio es describir el subgrupo de pacientes con CHC- MTM, así como también evaluar su asociación con recurrencias agresivas y SG tras RH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes BCLC-0/A tratados con RH entre febrero 2000 y noviembre 2020. Se registraron las principales variables clínicas al momento de la cirugía y durante el seguimiento. Las características histológicas fueron evaluadas por dos patólogos independientes. Se

definió recurrencia agresiva como aquellas que excedían los criterios de Milán en la 1<sup>a</sup> recurrencia. Se realizó un subanálisis de sensibilidad utilizando el punto de corte de ≥ 30% del tumor para la definición de MTM.

**Resultados:** Se incluyeron 218 pacientes (30% BCLC 0 y 70% BCLC A), la mediana (rango intercuartil) de edad y tamaño tumoral fue de 63 (54-69) años y 28 (19-42) mm, respectivamente. La prevalencia de MTM, invasión vascular y/o satélites (mIV/S) fue del 7,8% y 39%, con una índice kappa entre ambos patólogos de 0,81 y 0,77. La presencia de patrón histológico MTM se asoció de forma significativa a una mayor prevalencia de mIV/S (35,8 vs. 82,4%,  $p < 0,001$ ), grado III y IV de diferenciación de la clasificación de WHO (17,4 vs. 47,1%,  $p < 0,001$ ) y de Edmonson Steiner (36,8 vs. 82,4%,  $p < 0,001$ ), y valores más elevados de AFP [6 (3-20) vs. 185 (7-664) ng/mL,  $p < 0,001$ ]. La mediana de seguimiento a la 1<sup>a</sup> recurrencia fue de 34 (14-59) meses y 127 (58%) pacientes presentaron recurrencia del CHC. El tiempo libre de recurrencia fue de 51 (41-61) meses. La prevalencia de recurrencia agresiva fue del 35% (44/127, con 20 recurrencias como enfermedad avanzada). La mediana de seguimiento para el objetivo de SG fue de 49 (23-85) meses, con una SG a 5 años de 81%. La presencia de MTM no se asoció de forma significativa con recurrencia global [HR: 1,57 (0,84-2,92),  $p: 0,154$ ] ni con recurrencia agresiva [HR: 1,57 (0,53-4,43),  $p: 0,154$ ]. En cuanto a SG, en el análisis univariado la presencia de MTM se asoció a un mayor riesgo de muerte [HR: 2,50 (1,19-5,29),  $p: 0,016$ ], pero tras ajustar por AFP y mIV/S, no fue un predictor independiente de SG [HR: 1,32 (0,49-3,52),  $p: 0,573$ ]. El subanálisis utilizando el punto de corte ≥ 30% para MTM tampoco identificó este patrón histológico como factor de riesgo independiente.

**Conclusiones:** El patrón MTM se asocia de forma significativa con características clínicas e histológicas de mal pronóstico (peor grado de diferenciación, mIV/S y valores elevados de AFP), pero no representa un factor independiente de riesgo de recurrencia global o recurrencia agresiva ni de peor SG.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

**PROPIUESTA DE UN ALGORITMO EN 2 PASOS PARA EL MANEJO DE LAS HEPATITIS INMUNOMEDIADAS GRAVES E IMPACTO DE LA REPUESTA INMUNE PERIFÉRICA: RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO HEPIRAES**

Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, Ana Barreira-Díaz<sup>1</sup>, María-Teresa Salcedo<sup>3</sup>, Ana Callejo-Pérez<sup>4</sup>, Eva Muñoz-Couselo<sup>4</sup>, Patricia Iranzo<sup>4</sup>, Carolina Ortiz-Velez<sup>4</sup>, Susana Cedrés<sup>4</sup>, Nely Díaz-Mejía<sup>4</sup>, Juan Carlos Ruiz-Cobo<sup>1</sup>, Rafael Morales<sup>4</sup>, Juan Aguilar-Company<sup>4</sup>, Ester Zamora<sup>4</sup>, Mafalda Oliveira<sup>4</sup>, María-Teresa Sanz-Martínez<sup>5,6</sup>, Lluís Viladomiu<sup>1</sup>, Mónica Martínez-Gallo<sup>5,6</sup>, Enriqueta Felip<sup>4</sup> y María 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 Patología, Hospital

Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de

Oncología médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron,

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

Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>6</sup>Translational

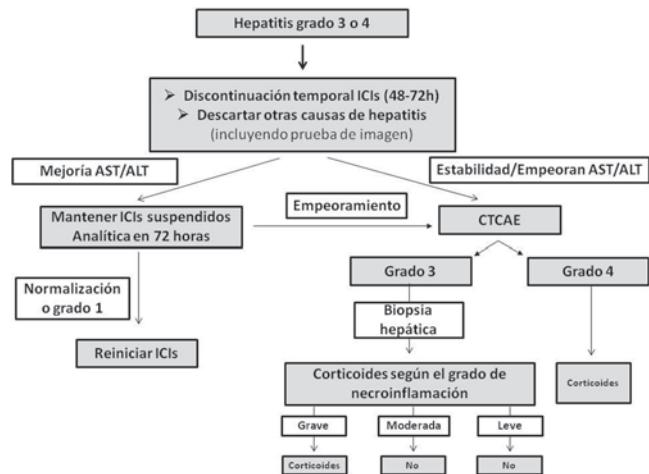
Immunology Group, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Existe evidencia creciente sobre la utilidad de la suspensión temporal de la inmunoterapia y la biopsia hepática en pacientes con hepatitis inmunomediada (IMH) grave por inhibidores de *checkpoint* (ICI), aunque no hay algoritmos para facilitar su tratamiento. Nuestro objetivo fue la creación de un al-

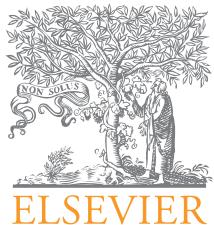
goritmo en 2 pasos para el manejo de las IMH graves basados en los resultados finales del estudio HepirAEs, y analizar la respuesta inmune periférica en estos pacientes.

**Métodos:** HepirAEs es un estudio prospectivo que incluyó a todos los sujetos con IMH grado 3 o 4. En todos se suspendieron los ICI (paso-1), y se repitió la analítica en las primeras 72h; si mejoría se mantenían suspendidos hasta normalización; si no, se realizaba una biopsia (paso-2), sin iniciarse corticoides salvo necroinflamación grave, o empeoramiento analítico posterior.

**Resultados:** De enero/2020 a noviembre/22 se incluyeron 35 sujetos con IMH grado-3 (N = 27) o 4 (N = 8): 54% mujeres, 68,5% anti-PD1/anti-PD-L1, 22,8% combo ICI, 8,6% anti-CTLA-4; DILI severity score: 28 (80%) leve, 6 (17,1%) moderada, 1 (2,9%) grave. En total, 24/35 (68,6%) pacientes se beneficiaron de no iniciar corticoides: 18 (51,4%) por el paso-1 (suspensión ICI), y 6 (17,1%) por el paso-2 (grado de necroinflamación). La biopsia hepática mostró relevancia clínica sobre todo en IMH grado-3, evitando la corticoterapia en 6/11 sujetos que no mejoraron tras la suspensión de ICI. Basado en nuestros resultados se propone el siguiente algoritmo de manejo clínico (fig.). El estudio de respuesta inmune mostró un aumento de la respuesta de memoria central T CD4+ en aquellos que requirieron corticoterapia ( $p = 0,065$ ), y de la expresión de HLA-DR en linfocitos CD8+ ( $p = 0,002$ ).



**Conclusiones:** Un algoritmo en 2 pasos (suspensión ICI y biopsia hepática) evita la corticoterapia en el 69% de los casos de IMH grave. El estudio de respuesta inmune T podría ayudar a identificar los pacientes que requerirán corticoterapia.



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Sesión General 5

Moderadoras:

Teresa Cardoso (Bilbao)

Christie Perello (Madrid)

#### Trasplante hepático “Clínica”

##### EVALUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA SILENTE CON EXPLORACIONES FUNCIONALES Y ANATÓMICAS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS DE UN PROTOCOLO ESTRATIFICADO DE ACUERDO AL RIESGO

Giulia Pagano<sup>1</sup>, Judit Mestres<sup>2</sup>, Julia Martínez-Ocon<sup>3</sup>, Salvatore Brugaletta<sup>4</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, Pablo Ruiz<sup>1</sup>, Jordi Colmenero<sup>1</sup> y Gonzalo Crespo<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic,

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

**Introducción:** Existen incertezas acerca de la mejor manera de realizar la evaluación de la coronariopatía silente en candidatos a trasplante hepático (TH). Nos planteamos evaluar la capacidad de un protocolo que utiliza, en función del riesgo basal, exploraciones funcionales (test de estrés) y anatómicas (cuantificación del calcio coronario [CACS] por TC, y angiografía por TC [CTCA]) para diagnosticar coronariopatía silente antes del TH y predecir la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) post-TH.

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo que incluyó a todos los pacientes evaluados para TH entre 7/2015 y 9/2020. El protocolo de evaluación de la coronariopatía silente incluyó, en función de

los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) a) ninguna exploración específica; b) CACS seguido de CTCA; o c) test de estrés. Se realizó coronariografía invasiva en función de los hallazgos de los test no invasivos. Se evaluó la asociación entre los resultados de test no invasivos y los hallazgos de la coronariografía, así como la capacidad de aquéllos para predecir la incidencia de ECV (arritmia, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, ictus, arteriopatía periférica) durante los dos primeros años post-TH.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, se evaluó a 634 candidatos y 351 de ellos recibieron un TH. Entre los candidatos, se realizó como test primario CACS en 244 (39%) y test de estrés en 81 (13%, la mayoría ecocardiograma de estrés con dobutamina), mientras que en 309 (49%) no se indicaron exploraciones específicas. Se realizó coronariografía invasiva en 122 pacientes. La prevalencia de CACS = 0 (ausencia de calcificaciones) fue del 22%, mientras que se objetivaron calcificaciones coronarias severas (CACS  $\geq 400$ ) en el 26% de pacientes. La mayoría de ecocardiogramas con dobutamina (61%) fueron no diagnósticos, y un mínimo número de test de estrés fue positivo. La prevalencia de lesiones significativas en la coronariografía invasiva fue del 23%, y no se asoció con el resultado de CACS, los hallazgos del CTCA ni los test de estrés. Entre los pacientes que recibieron TH, la incidencia acumulada de ECV a 2 años fue del 12%. La incidencia más baja fue en pacientes sin indicación de exploraciones específicas para la coronariopatía silente (7%) y la más alta (38%) en pacientes con CACS preTH  $\geq 400$  ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariante ajustado, CACS preTH  $\geq 400$  y la indicación de test de estrés fueron predictores independientes de ECV post-TH.

**Conclusiones:** A pesar de asociarse de manera escasa con la presencia de coronariopatía silente antes del TH, un CACS elevado identifica con precisión a pacientes con TH en mayor riesgo de presentar ECV tras el TH, probablemente reflejando su rol como biomarcador de aterosclerosis sistémica. Además, los test de estrés son poco útiles en candidatos a TH. Nuestros resultados pueden contribuir a actualizar las guías clínicas de evaluación cardiovascular de candidatos a TH.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### EL RIVAROXABÁN MEJORA LA PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRASPLANTE Y DESCOMPENSACIÓN, EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA MODERADA. ESTUDIO DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO

Angela Puente<sup>1</sup>, Fanny Turón<sup>2,3</sup>, Javier Martínez<sup>3,4</sup>, Jose Ignacio Fortea<sup>1</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>5</sup>, Edilmar Alvarado<sup>3,6</sup>, Mónica Pons<sup>7</sup>, Marta Magaz<sup>2,3</sup>, Elba Llop<sup>8</sup>, Carmen Alvarez Navascués<sup>9</sup>, Jose Castellote<sup>10</sup>, Marina Berenguer<sup>11</sup>, Helena Masnou<sup>3,12</sup>, Rafael Bañares<sup>3,13</sup>, Marta Casado<sup>14</sup>, Javier Ampuero<sup>15</sup>, Georgina Casanovas<sup>16</sup>, Carlos Redondo Figueras<sup>1</sup>, Manuel Rodriguez<sup>9</sup>, Victoria Aguilera<sup>11</sup>, Patricia Huelin<sup>1</sup>, Luis Tellez<sup>3,4</sup>, Dalia Morales Arráez<sup>5</sup>, Anna Baiges<sup>2,3</sup>, Virginia Hernandez Gea<sup>2,3</sup>, Christie Perello<sup>8</sup>, Jose Luis Calleja<sup>8</sup>, Joan Genesca<sup>7</sup>, Candid Villanueva<sup>6</sup>, Carlos Gonzalez -Alayón<sup>5</sup>, Agustín Albillos<sup>3,4</sup>, Javier Crespo<sup>1</sup> y Juan Carlos García Pagán<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

<sup>2</sup>Laboratorio de Hemodinámica hepática, Liver Unit, Hospital Clínica IDIBAPS, Barcelona, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), España.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>6</sup>Unidad de Sangrantes, Servicio de Patología Digestiva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>7</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>9</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>10</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Bellvitge, Barcelona, España. <sup>11</sup>Servicio de Digestivo, Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>12</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>13</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>14</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España. <sup>15</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>16</sup>Medical Statistics Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Estudios observacionales y un estudio prospectivo no doble ciego han sugerido que el tratamiento anti-coagulante disminuye la probabilidad de presentar complicaciones de la hipertensión portal (HTP) y mejora la supervivencia de pacientes con cirrosis. Sin embargo, la anticoagulación no se ha introducido en la práctica clínica, siendo necesarios estudios adicionales. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del anticoagulante directo rivaroxabán en pacientes con cirrosis.

**Métodos:** Estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (EudraCT: 2014-005523-27), en pacientes cirróticos con HTP e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh:7-10) comparando rivaroxabán 10 mg/24 horas vs. placebo durante 24 meses. El objetivo principal fue un evento compuesto de muerte/trasplante o desarrollo de complicaciones de la HTP (ascitis grado > II, encefalopatía grado > II o hemorragia por HTP). Se realizó un análisis por intención de tratamiento (mITT) y por protocolo (PP).

**Resultados:** Se incluyeron 90 pacientes (edad media:  $58,1 \pm 7,6$  años; 82,2% varones; Child-Pugh:  $7,4 \pm 0,8$ ; MELD:  $12,4 \pm 2,5$ ; 86,7% cirrosis alcohólica), la mediana de seguimiento fue de 10,1 (0,4-24) meses. 49 recibieron placebo (P) y 41 rivaroxabán (R) sin diferencias en las características basales. En el análisis por mITT, 34 pa-

cientes desarrollaron el objetivo principal compuesto, 23 (46,9%) en el grupo P vs. 11 (26,8%) en el grupo R. La incidencia acumulada del evento principal a 1 y 2 años fue del 34% y 46,9% en el grupo P vs. 19,5% y 26,8% en el grupo R (log-rank; p = 0,069). Esta diferencia alcanzó significación estadística al ajustar el efecto del tratamiento por el score de Child-Pugh (HR = 0,466 [IC95% 0,222-0,980] p = 0,044). Este efecto beneficioso era especialmente relevante en el subgrupo de pacientes Child-Pugh B7 (n = 66), donde R mejoró de forma marcada la supervivencia libre de eventos (HR: 0,292 [IC95% 0,098-0,870] p = 0,027). Tanto en la cohorte global como en el subgrupo Child-Pugh B7, el beneficio principal recae en la prevención de la ascitis (log-rank; p = 0,056 y p = 0,026). Doce pacientes (8 en P y 4 en R) mostraron desviación del protocolo por incumplimiento terapéutico. En el análisis PP (n = 78 pacientes (41 P; 37 R), el evento principal se alcanzó en 19 pacientes (38,7%) en el grupo P vs. 9 (21,9%) en grupo R (log-rank; p = 0,05). Treinta y un pacientes (23,7%) presentaron un efecto adverso hemorrágico (R: n = 22 vs. P: n = 9) [OR 3,34 (IC95% 1,36-7,74) p = 0,008]. No hubo diferencias entre los grupos en eventos hemorrágicos graves [R (n = 6) vs. P (n = 2), OR 1,31 (IC95% 0,21-8,12, p = 0,768)]. Se registró una muerte asociada a hemorragia grave (hemoperitoneo) en el grupo P.

**Conclusiones:** En pacientes con cirrosis con insuficiencia hepática moderada, el tratamiento con rivaroxabán mejora la supervivencia libre de complicaciones de la HTP, sin incrementar de forma significativa los eventos hemorrágicos graves.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### MICROVESÍCULAS DE ORIGEN ENDOTELIAL Y PLAQUETARIO COMO BIOMARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Sheila Gato, Rocío Muñoz Hernández, Rocío Montero Vallejo, María del Carmen Rico, Vanessa García Fernández, Ángela Rojas, Antonio Gil Gómez, Javier Gallego, Rocío Gallego Durán, Douglas Maya Miles, Javier Ampuero y Manuel Romero Gómez

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España.

**Objetivos:** Evaluar el nivel de microvesículas (PMVs y EMVs) en pacientes con EHmet y estudiar su relación con el riesgo cardiovascular (RCV).

**Métodos:** 97 pacientes diagnosticados mediante biopsia hepática y clasificados según el SAF score en esteatosis (EST) o esteatohepatitis (EH). Evaluamos la presencia de aterosclerosis subclínica mediante el índice tobillo brazo (ITB) y el índice de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Cuantificamos las PMVs (AV+CD31+CD41+), EMVs (AV+CD31+CD41+) y EMVs activadas (AV+CD62e+) en plasma heparina por citometría de flujo.

**Resultados:** Las características de los pacientes se representan en la Tabla 1. No observamos diferencias en la proporción de pacientes con ITB y ASCVD patológicos entre los distintos grupos de EHmet. En cambio, las PMVs (AV+ CD41+) están incrementadas en pacientes con EH vs. EST (p = 0,02) (fig. 1a), aunque los niveles de plaquetas son similares. Además, los pacientes con inflamación lobulillar presentan niveles más elevados de PMVs (AV+CD31+CD41+) que aquellos sin inflamación (p = 0,029, fig. 1b); en cambio, no hay diferencias según el grado de degeneración balonizante. Al clasificar a los pacientes en función de la gravedad de enfermedad hepática y presencia de aterosclerosis, no observamos diferencias en los

niveles de EMVs ni PMVs (tabla 2). Finalmente, los niveles de EMVs activadas (AV+CD62e+) están aumentados en los pacientes EHmet e HTA vs. aquellos sin HTA ( $p = 0,037$ ) (fig. 1c), del mismo modo, se ven incrementados en pacientes con ASCVD > 10% ( $n = 16$ ) vs. aquellos con ACSVP < 10% ( $n = 17$ ) ( $365,7 \pm 104,3$  vs.  $649,7 \pm 158,6$ ;  $p = 0,045$ ).

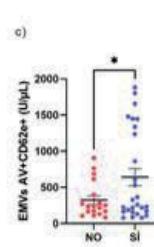
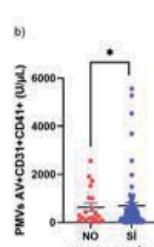
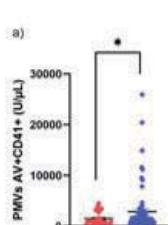
**Tabla 1.** Características bioquímicas y antropométricas de los pacientes. Los datos cuantitativos se expresan como  $\bar{x} \pm SD$ . Los datos cualitativos se expresan como n, %.

	SS (n=23)	NASH (n=74)	p valor
Edad (años)	$50,04 \pm 13,22$	$58,28 \pm 10,28$	0,002
Sexo masculino (n, %)	16 (69,6%)	34 (45,9%)	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$31,48 \pm 5,14$	$34,78 \pm 7,21$	0,04
HTA (n, %)	9 (39,1%)	54 (73%)	0,005
DM (n, %)	11 (47,8%)	42 (57,5%)	ns
Hipercolesterolemia (n, %)	12 (52,2%)	36 (48,6%)	ns
Hipertrigliceridemia (n, %)	8 (34,8%)	32 (43,2%)	ns
AST (U/L)	$31,61 \pm 14,53$	$53,73 \pm 34,07$	<0,001
ALT (U/L)	$38,91 \pm 20,92$	$63,18 \pm 44$	0,012
GGT (U/L)	$63,7 \pm 55,54$	$109,07 \pm 126,7$	ns
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	$208,13 \pm 64,31$	$217,29 \pm 63,4$	ns
Bilirrubina (mg/dL)	$0,87 \pm 1,13$	$0,55 \pm 0,33$	ns
HOMA-IR	$3,52 \pm 1,83$	$6,77 \pm 4,85$	<0,001
CT (mg/dL)	$179,43 \pm 52,17$	$187,59 \pm 41,37$	ns
LDL (mg/dL)	$105,63 \pm 41,64$	$107,38 \pm 37,75$	ns
HDL (mg/dL)	$45,39 \pm 17,42$	$47,68 \pm 12,79$	ns
Fibrosis (grado)	$1,04 \pm 1,26$	$1,8 \pm 1,38$	0,021
Cirrosis (n, %)	1 (4,3%)	7 (9,5%)	ns
ITB patológico (n, %)	8 (42,1%)	24 (35,8%)	ns
ASCVD>10% (n, %)	8 (66,7%)	35 (63,6%)	ns

	EST (n=23)		EH (n=74)		p valor
	ACSVd < 10%	ACSVd > 10%	ACSVd < 10%	ACSVd > 10%	
Edad (años)	$53,75 \pm 6,55$	$60,5 \pm 4,18$	$51,7 \pm 7,48$	$63,77 \pm 6,29$	<0,001
Sexo masculino (n, %)	1 (25%)	6 (75%)	5 (21,7%)	18 (78,3%)	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$29,7 \pm 5,63$	$29,97 \pm 3,57$	$37,42 \pm 5,69$	$33,32 \pm 5,02$	ns
HTA (n, %)	0 (0%)	7 (37,5%)	0,01	11 (55%)	29 (82,9%)
DM (n, %)	2 (50%)	5 (62,5%)	ns	6 (30%)	24 (66,6%)
Hipercolesterolemia (n, %)	3 (75%)	5 (62,5%)	ns	8 (40%)	19 (54,3%)
Hipertrigliceridemia (n, %)	0 (0%)	4 (50%)	ns	11 (55%)	13 (37,1%)
AST (U/L)	$31 \pm 10,13$	$27,25 \pm 9,4$	ns	$52,5 \pm 31,2$	$58 \pm 41,17$
ALT (U/L)	$41 \pm 25,46$	$29,25 \pm 15,7$	ns	$65,15 \pm 34,8$	$62,86 \pm 47,31$
GGT (U/L)	$61,25 \pm 22,72$	$54,75 \pm 28,86$	ns	$95,85 \pm 98,24$	$115,6 \pm 118,19$
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	$187,25 \pm 46,95$	$188,25 \pm 37,06$	ns	$229,7 \pm 51,88$	$209,66 \pm 71,92$
Bilirrubina (mg/dL)	$0,67 \pm 0,21$	$0,66 \pm 0,45$	ns	$0,51 \pm 0,25$	$0,53 \pm 0,34$
HOMA-IR	$5,42 \pm 2,11$	$3,43 \pm 1,28$	ns	$5,89 \pm 4,67$	$7,88 \pm 5,46$
CT (mg/dL)	$199,5 \pm 26,2$	$184,63 \pm 38,81$	ns	$184,85 \pm 19,13$	$200,94 \pm 43,85$
LDL (mg/dL)	$136,5 \pm 12,23$	$101,23 \pm 31,07$	0,019	$105,4 \pm 17,2$	$118,14 \pm 42,81$
HDL (mg/dL)	$53,75 \pm 11$	$47,75 \pm 11,06$	ns	$47,8 \pm 10,93$	$49,83 \pm 14,6$
Fibrosis (grado)	$1,75 \pm 2,06$	$1,63 \pm 1,19$	ns	$1,35 \pm 1,27$	$2,17 \pm 1,32$
Cirrosis (n, %)	1 (25%)	0 (0%)	ns	1 (5%)	5 (14,3%)
PMVs AV+CD31+CD41+ (U/ $\mu$ L)	$1158,77 \pm 306,75$	$669,14 \pm 310,33$	ns	$794,67 \pm 301,14$	$600,27 \pm 162,54$
PMVs AV+CD41+ (U/ $\mu$ L)	$1775,36 \pm 579,1$	$1654 \pm 156,3$	ns	$3306,4 \pm 1115,3$	$2639,93 \pm 860,5$
EMVs AV+CD31+CD41- (U/ $\mu$ L)	$179,36 \pm 49,92$	$73,02 \pm 27,1$	ns	$185,3 \pm 33,49$	$176,24 \pm 34,71$
EMVs AV+CD62e+ (U/ $\mu$ L)	$185,72 \pm 48,48$	$1238,26 \pm 79,58$	ns	$404,35 \pm 124,65$	$453,54 \pm 136,57$

**Tabla 2b.** Características bioquímicas y antropométricas de los pacientes y diferencias en los niveles de MVs en función del estadio de Ehmet y del ITB.

	EST (n=23)		EH (n=74)		p valor
	ITB NO PAT	ITB PAT	ITB NO PAT	ITB PAT	
Edad (años)	$51,18 \pm 14,7$	$49 \pm 11,9$	$58,7 \pm 10,5$	$57,8 \pm 10,3$	ns
Sexo masculino (n, %)	6 (54,5%)	6 (75%)	16 (37,2%)	16 (66,7%)	0,02
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$29,5 \pm 4,9$	$33 \pm 5,3$	$34,2 \pm 7,2$	$34,3 \pm 6,6$	ns
HTA (n, %)	4 (36,4%)	3 (37,5%)	30 (69,8%)	19 (79,2%)	ns
DM (n, %)	4 (36,4%)	5 (62,5%)	25 (59,5%)	12 (50%)	ns
Hipercolesterolemia (n, %)	5 (45,5%)	4 (50%)	20 (46,5%)	14 (58,3%)	ns
Hipertrigliceridemia (n, %)	4 (36,4%)	2 (25%)	19 (44,2%)	10 (41,7%)	ns
AST (U/L)	$32 \pm 19,6$	$33,63 \pm 9$	$54 \pm 39,3$	$56,5 \pm 27,5$	ns
ALT (U/L)	$32,73 \pm 17,1$	$45,8 \pm 27,5$	$61,3 \pm 37,7$	$68,4 \pm 58,5$	ns
GGT (U/L)	$79,4 \pm 64,4$	$57,4 \pm 52,7$	$103,2 \pm 116,9$	$127,5 \pm 157,8$	ns
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	$184 \pm 54,9$	$228,5 \pm 59$	$210,2 \pm 56,3$	$225,7 \pm 78,5$	ns
Bilirrubina (mg/dL)	$1,1 \pm 1,6$	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,4$	ns
HOMA-IR	$3,3 \pm 2,1$	$3,8 \pm 1,8$	$6,5 \pm 4,8$	$6,8 \pm 4,3$	ns
CT (mg/dL)	$202,2 \pm 58,2$	$169,3 \pm 40,9$	$185,4 \pm 42$	$186,5 \pm 40,6$	ns
LDL (mg/dL)	$115,7 \pm 44,7$	$102,6 \pm 44,9$	$108,2 \pm 40,9$	$105,9 \pm 32,9$	ns
HDL (mg/dL)	$45,2 \pm 11,9$	$49,8 \pm 25,5$	$47,5 \pm 9,8$	$48,8 \pm 18,4$	ns
Fibrosis (grado)	$1,4 \pm 1,5$	$1 \pm 1,1$	$1,6 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,3$	ns
Cirrosis (n, %)	1 (9,1%)	0 (0%)	5 (1,6%)	2 (8,3%)	ns
PMVs AV+CD31+CD41+ (U/ $\mu$ L)	$592,8 \pm 245,8$	$1774,7 \pm 877,9$	$623,1 \pm 145,9$	$402,3 \pm 56,2$	ns
PMVs AV+CD41+ (U/ $\mu$ L)	$1463,3 \pm 434,8$	$1658,41 \pm 433,2$	$2395,2 \pm 525,3$	$1605,1 \pm 229,6$	ns
EMVs AV+CD31+CD41- (U/ $\mu$ L)	$80,5 \pm 28,9$	$205,8 \pm 178,5$	$180 \pm 28,9$	$134,1 \pm 25,4$	ns
EMVs AV+CD62e+ (U/ $\mu$ L)	$878,13 \pm 417,7$	$770,9 \pm 272,3$	$393,5 \pm 94,4$	$645,7 \pm 344,4$	ns



**Figura 1.** a) Nivel de PMVs AV+ CD41+ según EST vs. EH. b) Nivel de PMVs AV+ CD31+ CD41+ según pacientes con inflamación vs. Sin inflamación. c) Nivel de EMVs AV+ CD62e+ según pacientes con HTA vs. sin HTA.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

**REDUCCIÓN DE TGF-β Y MEJORÍA DE LA FIBROSIS TRAS LA OPTIMIZACIÓN DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CON UN HIDROGEL DE COLOCACIÓN ENDOSCÓPICA EN UN MODELO MURINO DE ESTEATOHEPATITIS CON FIBROSIS**

Ramon Bartoli Sole<sup>1,2</sup>, Ignacio Iborra Chaques<sup>1,3</sup>, Maria Doladé<sup>4</sup>, Marta Fortuny<sup>3</sup>, Maria Torner<sup>3</sup>, Ariadna Clos<sup>3</sup>, Alba Ardèvol<sup>3</sup>, Helena Masnou<sup>1,2,3</sup> y Rosa Mª 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 (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>4</sup>Departamento de Análisis Clínicos y Bioquímica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

**Introducción:** La microbiota intestinal ha surgido como un factor clave en el desarrollo y la progresión del hígado graso no alcohólico al incidir en los sistemas inmunitario y metabólico e influir en la integridad de la mucosa intestinal. Aunque el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha propuesto como una nueva estrategia terapéutica, 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:** Comparar la eficacia del TMF mediante el uso de covergel frente al método estándar sobre la permeabilidad intestinal y los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias (IL1-b) y profibróticas (TGF-b) y su efecto sobre la esteatosis y fibrosis en un modelo murino de esteatohepatitis con fibrosis (EHNA).

**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 EHNA). 6 ratas recibieron pienso estándar (ratas control). En la semana 12 se recogieron heces de ratas EHNA y sanas para TMF. En la semana 13, las ratas EHNA se aleatorizaron en tres grupos para TMF por colonoscopia: 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 EHNA en 3,5 mL covergel (EHNA-covergel-TMF). A la semana 15 se sacrificaron los animales y se evaluó la ratio hígado/peso corporal, el grado de fibrosis (tricrómico de Mason) y esteatosis (*oil red*) en hígado y se cuantificaron endotoxemia, IL1-b y TGF-b en plasma.

**Resultados:** Se observó una normalización en la ratio hígado/peso corporal únicamente en el grupo HS-covergel-TMF. 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 significativamente la fibrosis (grupo 2 vs. grupo 3;  $p = 0,001$ ) y además, mostró una mejora significativa en comparación con HS-estándar-TMF (grupo 2 vs. grupo 1,  $p = 0,034$ ). TMF no modificó el grado de esteatosis siendo este significativamente superior en todos los grupos respecto al control. La endotoxemia y los niveles de TGF-b disminuyeron significativamente con HS-covergel-TMF frente a EHNA-covergel-TMF (grupo 2 vs. Grupo 3;  $p = 0,046$ ), alcanzando valores similares a los controles sanos. Además, los niveles de TGF-b se correlacionaron con el grado de fibrosis (Pearson = 0,797,  $p < 0,01$ ). Sin embargo, el TMF fue incapaz de reducir los niveles de IL1-b, siendo estos similares en todos los grupos de TMF.

**Conclusiones:** El TMF con covergel reduce significativamente la fibrosis en comparación con el método estándar. Además, reduce la relación hígado/peso, la endotoxemia y los niveles de TGF-b. El uso de covergel mejora la eficacia del TMF estándar.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Clínica"

**ESTUDIO PROSPECTIVO A LARGO PLAZO DE UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE CBP TRATADA CON ÁCIDO OBETICÓLICO. EFECTO DE LA INTERACCIÓN DE LA TRIPLE TERAPIA CON FIBRATOS**

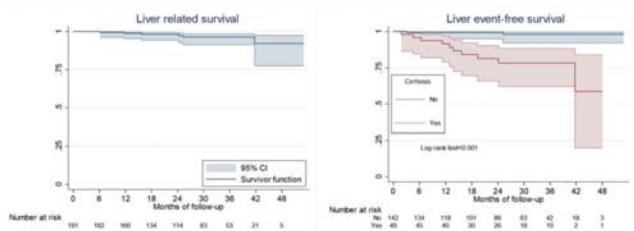
Elena Gómez<sup>1</sup>, Esther Molina<sup>2</sup>, María Luisa García-Buey<sup>3</sup>, Marta Casado<sup>4</sup>, Marina Berenguer<sup>5</sup>, Isabel Conde<sup>5</sup>, Miguel Ángel Simón<sup>6</sup>, Pedro Costa-Moreira<sup>7</sup>, Guilherme Macedo<sup>7</sup>, Rosa Morillas<sup>8</sup>, José Presa<sup>9</sup>, Francisco Jorquer<sup>10</sup>, Javier Ampuero<sup>11</sup>, José Manuel Sousa<sup>11</sup>, Antonio Olveira<sup>12</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>13</sup>, Juan Ignacio Arenas Tapiador<sup>14</sup>, Arsenio Santos<sup>15</sup>, Armando Carvalho<sup>15</sup>, Juan Uriz<sup>16</sup>, María Luisa Gutiérrez<sup>17</sup>, Elia Pérez Fernández<sup>17</sup> y Conrado Fernández<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, España. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación IIS-HP, Universidad Autónoma de Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>5</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Ciberehd, IIS La Fe, Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IISA), Zaragoza, España. <sup>7</sup>Centro Hospitalar Universitario São João, Porto, Portugal. <sup>8</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>9</sup>Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Portugal. <sup>10</sup>Servicio de Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León, IBIOMED y CIBEREhd, León, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>14</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Donostia, Guipúzcoa, España. <sup>15</sup>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal. <sup>16</sup>Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Instituto de Investigación HUFA (IIHUFA), Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España.

**Introducción:** Un tercio de los pacientes con CBP tienen una respuesta subóptima al ácido ursodesoxicólico y, por tanto, un peor pronóstico. Existen pocos datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de los tratamientos de segunda línea ya que los ensayos clínicos evalúan a los 12 meses. **Metodología:** Estudio prospectivo y multicéntrico de pacientes que no responden por París-II de 17 hospitales que recibieron ácido obeticólico (OCA) u OCA más fibratos. Los objetivos fueron evaluar la seguridad y la eficacia a 36 meses (marcadores bioquímicos, función hepática, scores GLOBE-PBC y UK-PBC a 5 años y tasa de respuesta según criterio POISE a 12, 24 y 36 meses). Se evaluaron las tasas de descompensación, supervivencia y seguridad hepática.

**Resultados:** Se incluyeron 191 pacientes; mediana de seguimiento 26,6 meses (RIC 16,1-36,9). Se observaron reducciones significativas en fosfatasa alcalina, GGT, aminotransferasas y Globe-PBC score ( $p < 0,01$ ), y un aumento significativo de albúmina ( $p = 0,012$ ), a los 36 meses de inicio de OCA. Por intención de tratar, el 40,1% (IC95%: 32,9-47,8) alcanzaron respuesta según el criterio POISE a los 12 meses, presentando mejor tasa de respuesta aquejillos en triple terapia (adjusted RR = 0,63, IC95% 0,43-0,93,  $p = 0,02$ ). Al comparar los pacientes con respuesta POISE a los 12 me-

ses con aquellos que alcanzaron respuesta posteriormente, estos respondedores tardíos presentaban más tiempo desde el diagnóstico ( $p = 0,007$ ) y niveles basales de albúmina menores ( $p = 0,009$ ). Los eventos clínicos hepáticos fueron más frecuentes en pacientes cirróticos ( $p < 0,001$ ), destacando aquellos con valores anormales de plaquetas y de albúmina sérica  $< 1,3 \times \text{LSN}$ .



**Conclusiones:** Este estudio demuestra una mejora a 36 meses en bioquímica, función hepática y Globe-PBC score en pacientes en tratamiento de segunda línea con OCA. La respuesta POISE se asoció con estadios más tempranos de enfermedad y triple terapia. El tratamiento fue seguro en pacientes con cirrosis en estadios tempranos.

## Cáncer de hígado “Básica”

### CARACTERIZACIÓN PROTEÓMICA DEL MATRISOMA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR: DESREGULACIÓN DE INHIBIDORES DE SERÍN-PROTEASAS

Natalia Hermán-Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, Juan L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, Samanta Lozano-de la Haba<sup>1,2,3,4</sup>, Javier M. Zamora-Olaya<sup>1,5,6</sup>, Víctor Amado<sup>1,5,6</sup>, Manuel Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</sup>, Raúl M. Luque<sup>1,2,3,4</sup> y Manuel 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.

El matrisoma es el conjunto de proteínas que componen y regulan la matriz extracelular juega un papel esencial en el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC), su capacidad de invasión y de metástasis. El estudio de la expresión de estos componentes es complejo, dada la importancia de mecanismos post-transcripcionales en su regulación, desde la síntesis y degradación de proteínas hasta el transporte intracelular y la exportación. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue caracterizar, mediante proteómica cuantitativa de dos fracciones subcelulares (citosol y núcleo), la abundancia y potencial clínico de los componentes del matrisoma en CHC. El proteoma nuclear y citóslico de tejidos hepáticos de pacientes con CHC ( $n = 42$ ; CHC vs. tejido adyacente) se determinó mediante la técnica SWATH-MS. Las proteínas del matrisoma hepático, obtenidas de la base de datos MatrisomeDB, se identificaron y analizaron a partir de los datos de proteómica. La desregulación de las proteínas de mayor interés se corroboró en 2 cohortes adicionales (ARNm; CHC vs. tejido adyacente,  $n = 93$  y  $n = 58$ , respectivamente) y en 8 cohortes *in silico* (ARNm y proteína) de CHC primario y metastásico. Finalmente, la modulación de la expresión *in vitro* del inhibidor de serín-proteasas SERPINF2 se llevó a cabo en líneas celulares de cáncer de hígado (Hep3B, SNU-387). Mediante proteómica cuantitativa se identificaron 82 proteínas pertenecientes al matrisoma en fracciones citosólicas y 113 en fracciones nucleares. De ellas, 34 en citosol y 61 en núcleo estaban significativamente desreguladas entre tejido tumoral y tejido adyacente no tumoral. Además, al separar a pacientes con invasión microvascular, encontramos un panel de 13 proteínas que permitían diferenciar correctamente casi un 90% de los tejidos tumorales de estos pacientes. En ambas aproximaciones se encontró una gran desregulación de proteínas de la familia de las serpinas, inhibidores de serín proteasas, sobreexpresadas en fracciones citosólicas y/o nucleares de la cohorte proteómica. De hecho, la expresión de SERPINF2 era la que mejor separaba entre tejido tumoral y adyacente tanto en la cohorte general como en los pacientes con microinvasión. La desregulación de la expresión de 6 de estos genes (SERPINA6, SERPINF2, SERPINA1, SERPIN1D, SERPIN1F y SERPIN1G) se corroboró en otras cohortes de CHC y, en el caso de SERPINF2, en una cohorte externa de metástasis venosa. Además, la sobreexpresión *in vitro* de SERPINF2 produjo un aumento de la agresividad tumoral (proliferación, migración, formación de colonias y tumorosferas) en líneas celulares de CHC. Este trabajo demuestra una fuerte desregulación del matrisoma y, especialmente de la familia de las serpinas, en CHC. Concretamente, SERPINF2 podría ser una diana terapéutica de interés en CHC.

**Financiación:** ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”; PI20/01301), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN, CIBERobn y CIBERehd.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### MODELOS PREDICTIVOS DEL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) Y CIRROSIS DESCOMPENSADA AL DIAGNÓSTICO

Pinelopi Arvaniti<sup>1,2</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>1,3</sup>, Ignasi Olivais<sup>1</sup>, Álvaro Díaz-González<sup>4</sup>, Isabel Conde<sup>5</sup>, Beatriz Mateos<sup>6</sup>, Diana Horta<sup>7</sup>, Rosa Ma Morillas<sup>3,8</sup>, María Torner-Simó<sup>8</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>3,9</sup>, Juan-Carlos Ruiz-Cobo<sup>9</sup>, Indhira Pérez-Medrano<sup>10</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>11</sup>, Inmaculada Castelló<sup>12</sup>, Ana Arencibia<sup>13</sup>, Judith Gómez<sup>14</sup>, Elena Gómez<sup>15</sup>, Magdalena Salcedo<sup>16</sup>, Carmen Vila<sup>17</sup>, Sara Lorente-Perez<sup>18</sup>, Vanesa Bernal<sup>19</sup>, Eva-Maria Fernández<sup>19</sup>, Paqui Cuenca<sup>20</sup>, George N. Dalekos<sup>2</sup> y María-Carlota Londoño<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, Full Member of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), General University Hospital of Larissa, Grecia. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España. <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>5</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, España. <sup>8</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España.

<sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>16</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. <sup>17</sup>Servicio de Digestivo (Endumsalut), Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, España. <sup>18</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, España. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miquel Servet, Zaragoza, España. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

**Introducción:** Un tercio de los pacientes con HAI presentan fibrosis avanzada o cirrosis establecida al diagnóstico. En estos pacientes la administración del tratamiento inmunosupresor es prioritaria. Sin embargo, no existen recomendaciones sobre el tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada (CD) al diagnóstico de la HAI.

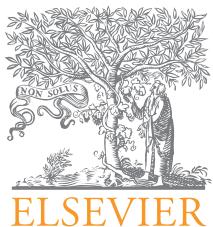
**Objetivos:** 1) determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento inmunosupresor en pacientes con CD-HAI, e 2) identificar los factores predictivos de respuesta bioquímica (RB), recompensación, y supervivencia libre de trasplante hepático (SL-TH).

**Métodos:** Estudio multicéntrico, retrospectivo en el que se incluyeron 113 pacientes con CD al diagnóstico de la HAI confirmada por biopsia. Se realizó un análisis de riesgos competitivos para determinar la supervivencia, y la probabilidad de RB y recompensación.

Se calcularon modelos predictivos de SL-TH y RB mediante regresión logística.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran mujeres (n = 68, 60%), con una mediana de edad de 60 años (IQR:17-83), y una mediana de seguimiento de 38 meses (IQR:0,5-239). Ciento seis (94%) pacientes presentaban ascitis y 29 (26%) encefalopatía hepática (EH). Los niveles de ALT (318 vs. 42, p < 0,001), el índice de actividad histológica (mHAI, 7 vs. 3, p = 0,02) y la bilirrubina (6 vs. 2,7, p = 0,003) fueron significativamente más elevados en los pacientes tratados (n = 100, 88,5%). Todos los pacientes no tratados fallecieron o necesitaron TH. En pacientes tratados la probabilidad de SL-TH a los 38 meses fue del 80%. El mejor modelo predictivo de SL-LT (AUC: 0,89; IC95%: 0,82-0,95) incluyó la ausencia de EH y el MELD al diagnóstico, la ausencia de infecciones durante el seguimiento, la recompensación y el delta MELD a las 4 semanas de iniciar el tratamiento ( $\Delta$ MELD4). Cincuenta y siete (57%) pacientes se recompensaron. Los factores predictivos de recompensación fueron la ausencia de EH al diagnóstico, el delta ALT a las 4 semanas ( $\Delta$ ALT4) y el  $\Delta$ MELD4 (AUC: 0,84, IC95%: 0,75-0,91). Cincuenta y cinco (55%) pacientes presentaron RB al final del seguimiento. La ausencia de EH al diagnóstico, la recompensación, los niveles de ALT y bilirrubina, y el MELD a las 4 semanas se asociaron con la RB. Durante el seguimiento el tratamiento fue suspendido en 14 pacientes (8 por falta de respuesta, 3 por progresión de la enfermedad, 2 por infección grave y 1 por intolerancia). La presencia de EH grado  $\geq 2$  al diagnóstico, el mHAI, el  $\Delta$ MELD4, el delta bilirrubina a las 4 semanas ( $\Delta$ BIL4) más bajos, y la falta de respuesta al tratamiento a las 4 semanas se asociaron con una mayor probabilidad de retirar el tratamiento.

**Conclusiones:** La ausencia de EH al diagnóstico, la recompensación y los parámetros de laboratorio a las 4 semanas de iniciar el tratamiento predicen la supervivencia y la respuesta al tratamiento en pacientes con CD-HAI y pueden ayudar en la decisión de inicio y/o retirada precoz del tratamiento para evitar complicaciones.



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Sesión General 6

Moderadores:

Maria Arechederra (Pamplona)

Antonio Guerrero (Madrid)

#### Cáncer de hígado "Básica"

##### SCAVENGER RECEPTOR MARCO IS ASSOCIATED WITH AN IMMUNOSUPPRESSIVE MICROENVIRONMENT AND TUMOR PROGRESSION IN INTRAHEPATIC CHOLANGIOPRINCIPAL

Aloña Agirre-Lizaso<sup>1</sup>, Maider Huici-Izagirre<sup>1</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>2</sup>, Ekaterina Zhuravleva<sup>2</sup>, Ana Korosec<sup>3</sup>, Mikel Azkargorta<sup>4,5</sup>, Felix Elortza<sup>4,5</sup>, Javier Vaquero<sup>6</sup>, Sumera I. Ilyas<sup>7</sup>, Gregory J. Gores<sup>7</sup>, Jesper B. Andersen<sup>2</sup>, Gernot Schabbauer<sup>3</sup>, Luis Bujanda<sup>1,4</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,4,8</sup>, Omar Sharif<sup>3</sup>, Jesus M. Banales<sup>1,4,8,9</sup> and Maria J. Perugorria<sup>1,4,10</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>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>3</sup>Institute for Vascular Biology, Centre for Physiology and Pharmacology, Medical University Vienna; Christian Doppler Laboratory for Arginine Metabolism in Rheumatoid Arthritis and Multiple Sclerosis, Vienna, Austria. <sup>4</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. <sup>5</sup>Proteomics Platform, CIC biogUNE, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>6</sup>TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain; National Biomedical Research Institute on Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France. <sup>7</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. <sup>8</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

<sup>9</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>10</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of malignant tumors with dismal prognosis. During the last years, different studies have highlighted the key role of the immune system in the development of intrahepatic CCA (iCCA) and several combinational therapies targeting the tumor microenvironment (TME) have shown promising results for anti-cancer therapy. In this regard, the macrophage receptor with collagenous structure (MARCO) is a class A scavenger receptor found on particular subsets of macrophages that has been described to play a determining role in macrophage polarization and consequently in adaptive immune responses in many solid tumors. However, its role in iCCA is still unknown. This study aims to unravel the role of MARCO in iCCA development and progression.

**Methods:** The cell-type specific MARCO expression was examined in iCCA human tumors by using publicly available single-cell RNA sequencing data from different studies and MARCO-expressing tumor-associated macrophages (TAMs) were phenotypically characterized. MARCO mRNA expression was analyzed in human control and iCCA liver tissue samples and associated to different immune cell types and immune-functionality scores employing state-of-the-art technologies as ConsensusTME, Tumor Immune Dysfunction and Exclusion (TIDE) tool and Tumor Immunophenotype Profiling (TIP). To study the role of MARCO in murine cholangiocarcinogenesis, wild type (WT) and Marco-/ mice were subjected to 3 different iCCA murine models and flow cytometry analysis of the TME was carried out to characterize different lymphocytic and myeloid populations.

**Results:** Single-cell RNA sequencing data indicate that MARCO is expressed in a specific subtype of TAMs in patients with iCCA. Besides, high MARCO expression levels in the liver samples of patients with iCCA are linked with worse clinical outcome. In line with this, MARCO expression in human iCCA tumors is associated to cell types involved in tumor progression such as M2 macrophages, and related with T cell dysfunction. Regarding the potential role of MARCO in murine models of iCCA, Marco-/ mice show a trend to be protected from iCCA development, the mechanisms behind this effect

being likely associated to a reduction of the innate immune cells such as CD9+Ly6C-F4/80+ resident macrophages and type-2 innate lymphoid cells (ILC2). Noteworthy, in a context of a syngenic orthotopic experimental model, Marco-/- mice exhibit a reduced presence of immune checkpoint molecules in innate and adaptive immune cells, including a lower percentage of PD-L1+Ly6C-F4/80+ resident macrophages and, PD-1<sup>+</sup> and CTLA-4<sup>+</sup> cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells in comparison to WT mice.

**Conclusions:** High MARCO expression is associated to a worse outcome in patients with iCCA and is associated to an immunosuppressive TME. Importantly, Marco-/- mice display a reduced presence of immunosuppressive cell populations. Therefore, MARCO arises as a novel therapeutic target for iCCA.

## Hepatitis virales “Clínica”

### ANÁLISIS DEL USO DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA CONTRA EL VHC DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO EN EL REGISTRO HEPA-C

Sabela Lens García<sup>1</sup>, Inmaculada Fernández<sup>2</sup>, José Manuel Sousa<sup>3</sup>, Christie Perelló<sup>4</sup>, Xavier Torras<sup>5</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>6</sup>, Beatriz Mateos<sup>7</sup>, Joaquín Cabezas<sup>8</sup>, Carmen Vinaixa<sup>9</sup>, José María Moreno<sup>10</sup>, Magdalena Salcedo<sup>11</sup>, Rosa Morillas<sup>12</sup>, José Miguel Rosales<sup>13</sup>, Moisés Diago<sup>14</sup>, Juan Turnes<sup>15</sup>, Ester Badía<sup>16</sup>, Paula Fernández Álvarez<sup>17</sup> y Xavier Forns<sup>1</sup>, en representación de los miembros del Registro Hepa-C

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>3</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>4</sup>Hospital Puerta del Hierro, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>7</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Hospital de Albacete, España. <sup>11</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>12</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>13</sup>Hospital Costa del Sol, Málaga, España. <sup>14</sup>Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>15</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>17</sup>Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España.

**Introducción:** Los antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (VHC) han permitido tratar y curar pacientes con VHC incluso con enfermedad hepática avanzada. No obstante, no hay estudios que hayan analizado las diferencias en cuanto al grado enfermedad hepática y tipo de tratamiento antiviral desde una perspectiva de sexo al nacimiento.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron antivirales orales en el Registro multicéntrico de la AEEH Hepa-C desde el año 2014. Análisis de las diferencias en las características clínicas y epidemiológicas entre hombres y mujeres, así como en el tratamiento antiviral recibido y la respuesta virológica.

**Resultados:** Se analizaron 13.605 pacientes incluidos en el registro, 5.426 mujeres (39,9%) y 8179 hombres (60,1%). Al inicio del tratamiento, la mediana de edad de las mujeres era superior (59 vs. 53 años, p < 0,001). En relación a las comorbilidades, la distribución de DM e insuficiencia renal fue similar en ambos grupos, pero entre las mujeres destacaba menor consumo de alcohol y coinfección por VIH. El uso de AINE, inhibidores de la bomba de protones, ansiolíticos y antidepresivos fue mayor entre mujeres que hombres. No obstante, los hombres tomaban con mayor frecuencia insulina y antipsicóticos (p < .05). En relación a la infección VHC, aunque el genotipo 1 era predominante en ambos grupos, la distribución de genotipos fue diferente con mayor proporción de hombres con infección por los genotipos 1a, 3 y 4 (p < 0,001). A

pesar de mayor edad, las mujeres presentaban una enfermedad hepática menos avanzada con menor proporción de cirrosis (29 vs. 37%), varices esofágicas (8 vs. 12%) y descompensación (4,6 vs. 6,6%); p < 0,001. La mediana (IQR) de elastografía basal también fue menor en mujeres que hombres: 8 (5,3-14) vs. 9,6 (6,3-16,8) kPa; p < 0,001. Se detectaron diferencias notables en el tipo de tratamiento antiviral administrado siendo 3D, GZP/EBV y GP más comúnmente administrados a mujeres. Asimismo, una mayor proporción de mujeres recibieron tratamientos cortos de 8 semanas (28 vs. 20%) y con menor frecuencia recibieron ribavirina (28 vs. 36%); p < 0,001. La proporción de pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento fue mayor en hombres que en mujeres (3,6 vs. 2,3%; p < 0,001).

**Conclusiones:** El análisis desde una perspectiva de género demuestra diferencias claras en las características basales de las mujeres y hombres con hepatitis C que acceden al tratamiento antiviral. A pesar de mayor edad, las mujeres presentan enfermedad hepática menos avanzada. Este factor, sumado a las diferencias en comorbilidades y medicación concomitante, hace que la distribución de regímenes antivirales y la tasa de fracaso terapéutico sea diferente entre ambos sexos.

## Cáncer de Hígado “Clínica”

### CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR SOBRE HÍGADO NO CIRRÓTICO: RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Marta Romero-Gutiérrez<sup>1</sup>, Sonia Pascual<sup>2</sup>, Carles Aracil<sup>3</sup>, Teresa Ferrer<sup>4</sup>, Vanesa Bernal<sup>5</sup>, Mireia Miquel<sup>6</sup>, Laura Márquez<sup>7</sup>, Diana Horta<sup>8</sup>, Cristina Alarcón<sup>9</sup>, Cristina Fernández<sup>10</sup>, Belén Piquerias<sup>11</sup>, Jesús González Santiago<sup>12</sup>, Ana Martín<sup>13</sup>, Mariano Gómez-Rubio<sup>14</sup>, Julia Morillas<sup>15</sup>, Raquel Latorre<sup>16</sup>, Paloma Rendón<sup>17</sup>, Sonia Blanco<sup>18</sup>, Milagros Testillano<sup>19</sup>, Dalia Morales<sup>20</sup>, María Luisa Gutiérrez<sup>21</sup>, Inmaculada Chico<sup>22</sup>, Carolina Delgado<sup>1</sup>, Ana Matilla<sup>7</sup> y Rafael Gómez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>6</sup>Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

<sup>7</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Mútua de Terrassa, España.

<sup>9</sup>Hospital General de Villalba, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, España.

<sup>12</sup>Hospital Universitario de Salamanca, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Getafe, España. <sup>15</sup>Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Son Llátzer, Palma de Mallorca, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España. <sup>18</sup>Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España.

<sup>19</sup>Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>21</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España.

**Introducción:** Existen pocos datos en la literatura sobre los resultados de la resección quirúrgica en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) sobre hígado no cirrótico.

**Métodos:** Se incluyeron prospectivamente 141 pacientes con diagnóstico histológico de CHC sin cirrosis (23 centros, mayo 2018-octubre 2022). Se excluyó cirrosis por criterios histológicos. En 90 pacientes (63,8%) se realizó resección quirúrgica. Se analizaron las características basales, evolución y factores pronósticos.

**Resultados:** Mediana de edad: 70,4 años (rango: 31-86), varones 83,3%. Presentaron otros cánceres 25,6%, familiares con CHC 2,2%, HTA 56,7% y DM 35,6%. Tóxicos: no fumador 27,8%, no alcohol 52,2%. El 20% presentaba hígado sano y el 80% hepatopatía subyacente. La etiología de la hepatopatía fue: EHNA ± etílica (ET) 26,7%, infección viral ± ET 25,5% (VHC 17,7%, VHB 7,8%), ET 14,6%, otras 8,8%, desconocida 4,4%. El grado de fibrosis más frecuente fue 0-1 en 57,8%, seguido de 2 en 20%, 3 en 18,9% y desconocido 3,3%. La puntuación ALAMAP fue de bajo riesgo en 14,4%. El diagnóstico fue en 23,3% por ecografía de seguimiento, en 56,7% casual, y en 20% por síntomas. Nódulo único en 85,6%. Mediana de tamaño: 49 mm (10-190 mm). Comportamiento típico de CHC en TC y/o RMN en 60%. Invasión macrovascular 2,2% y afectación extrahepática 1,1%. Mediana de AFP: 3,6 ng/ml, rango: 0,9-24.868 ng/ml (21,1 > 20 ng/ml). ECOG 0: 88,9%. Estadio BCLC: A 7,8%, A 80%, B 10%, C 2,2%. La resección quirúrgica precisó quimoembolización transarterial (QETA) previa en 6,7% (6 casos, 2 por hemoperitoneo) y embolización 1,1% (por hemoperitoneo). El tipo de resección fue: 85,7% anatómica (39,6% laparoscopia/46,1% laparotomía), 14,3% no anatómica (1,1% laparoscopia/13,2% laparotomía), con maniobra de Pringle en 46,2%. En la pieza quirúrgica: 25,3% con invasión microvascular, 7,7% satélites y 36,3% cápsula. Grado de diferenciación: 28,9% bien, 61,1% moderadamente, 4,4% poco, 1,1% indiferenciado y 6% otros. Hubo complicaciones en 15 casos (16,7%): 10 leves y 5 graves, con 2 casos de mortalidad perioperatoria (2,2%). Mediana de seguimiento: 31 meses (rango 2-53). Recidiva al año 19%, 2 años 31%, 3 años 35%. La AFP ( $\leq 20 / > 20$  ng/ml) fue predictor de recidiva. El 28,9% recibió terapia secuencial: 6,7% cirugía, 2,2% QETA, 13,4% sistémica, 2,2% ablación, 4,4% otros (1 trasplante). Supervivencia: 1 año 95,5%, 2 años 84%, 3 años 77%, 4 años 63,5%. Fallecidos 23,3% (71,4% causa hepática). El estadio BCLC, grado de diferenciación e invasión microvascular fueron predictores de supervivencia.

**Conclusiones:** En este estudio multicéntrico y datos prospectivos de CHC sin cirrosis, se muestran las características y evolución de los pacientes tratados con cirugía (64%) en nuestro medio. Nuestro estudio muestra que la resección quirúrgica en el tratamiento del CHC sobre hígado no círrótico es una aproximación terapéutica razonable, con buenos resultados incluso en tumores extensos.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

### FUNCTIONAL AND MECHANISTIC ROLE OF LNCRNA-C1 IN CHOLESTATIC LIVER DISEASES

Joan Blázquez Vicens<sup>1</sup>, Alberto Jesús Tinahones Ruano<sup>1</sup>, Jorge Cañas Martín<sup>1</sup>, Luigi Borzacchello<sup>2</sup>, Alba Capelo Díz<sup>1</sup>, Bartłomiej Dziechciarz<sup>3</sup>, Cristina Riobello Suárez<sup>1</sup>, Marcos Fernández Fondevila<sup>4</sup>, Begoña Porteiro<sup>5</sup>, M. Bunyan-Woodcraft<sup>6</sup>, J.L. Lavin<sup>6</sup>, D. Fernandez-Ramos<sup>7</sup>, M.J. Perugorria Montiel<sup>8</sup>, M. García-Fernandez de Barrena<sup>9</sup>, J. Lozano<sup>10</sup>, J.C. García-Pagán<sup>11</sup>, M. Coll<sup>11</sup>, P. Sancho-Bru<sup>12</sup>, J.M. Bañales<sup>8</sup>, P. Milkiewicz<sup>13</sup>, B. Sangro<sup>14</sup>, L. Bujanda-Fernández<sup>8</sup>, M.A. Ávila<sup>7</sup>, Ana M. Aransay<sup>15</sup>, J.M. Mato<sup>7</sup>, Ruben Nogueiras<sup>4</sup>, María Luz Martínez-Chantar<sup>6</sup>, J. Turnes-Vazquez<sup>16</sup>, Ashwin Woodhoo<sup>1</sup> and Marta 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>Nottingham Trent University. United Kingdom. <sup>4</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. <sup>5</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. <sup>6</sup>Liver disease Laboratory, CIC bioGUNE-

Ciberehd, Spain. <sup>7</sup>Liver metabolism Laboratory, CIC bioGUNE-CIBERehd. <sup>8</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU); National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Spain. <sup>9</sup>Hepatology Program, CIMA, University of Navarra. Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA. CIBERehd. Bioinformatics Platform, CIBEREHD, Spain. <sup>10</sup>Bioinformatics Platform, CIBEREHD, Spain. <sup>11</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, University of Barcelona, Spain. <sup>12</sup>Liver cell plasticity and tissue repair, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, University of Barcelona. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. CIBERehd, Spain. <sup>13</sup>Translational Medicine Group, Pomeranian Medical University, Szczecin, Liver and Internal Medicine Unit, Medical University of Warsaw, Poland. <sup>14</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA. CIBERehd. Hepatology Unit, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. <sup>15</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. <sup>16</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Spain.

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 and cholestasis however remains largely unexplored. Using deep RNA-sequencing in mice models of hepatic fibrosis and computational approaches, we 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 patients 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), mice fed with a cholic acid diet and MDR2-KO mice. 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, 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, 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. Finally, we observed a positive correlation between the levels of lncRNA-C1 in serum and the hepatic levels of col1a1 and col1a2 mRNA, suggesting the potential role of lncRNA-C1 as non-invasive biomarker for hepatic fibrosis. 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.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### UNA INTERVENCIÓN MULTIFACTORIAL BASADA EN EJERCICIO FÍSICO EN DOMICILIO, PROBIÓTICOS Y AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA MEJORA LA FRAGILIDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS

Eva Román Abal<sup>1,2,3</sup>, Naujot Kaur<sup>4,5</sup>, María Poca Sans<sup>2,4</sup>, Josep Padros Valls<sup>6</sup>, M<sup>a</sup> Josep Nadal Castells<sup>6</sup>, Berta Cuyàs Espí<sup>4</sup>, Edilmar Alvarado Tapia<sup>2,4,5</sup>, Silvia Vidal Alcorisa<sup>3,5,7</sup>, Elena Juanes Borrego<sup>8</sup>, Elvira Hernández Martínez de Esparza<sup>1,3</sup>,

Rosalía Santesmases Masana<sup>1,3</sup>, Carlos Guarner Aguilar<sup>2,3,4</sup>,  
Maria Àngels Escorsell Mañosa<sup>4</sup> y Germán Soriano Pastor<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>3</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>5</sup>Institut de Recerca IIB-Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>7</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

**Introducción:** La fragilidad es un factor predictivo de hospitalización y mortalidad en los pacientes con cirrosis, independientemente del grado de insuficiencia hepática. El ejercicio físico, los probióticos y los aminoácidos ramificados (AAR) podrían tener un efecto sinérgico y mejorar la fragilidad en estos pacientes.

**Objetivos:** Analizar si una intervención multifactorial que incluya ejercicio, un probiótico multiespecies y AAR puede prevenir la progresión de la fragilidad en pacientes con cirrosis.

**Métodos:** Se han evaluado consecutivamente pacientes con cirrosis ambulatorios que se clasificaron según el Liver Frailty Index (LFI) (fuerza de presión, levantarse de la silla y equilibrio) en: > 4,4 frágiles, 4,4-3,2 prefrágiles o < 3,2 robustos. Los pacientes prefrágiles y frágiles se asignaron al azar 1:1 al grupo de intervención (GI): ejercicio en domicilio 3 días/semana, probiótico multiespecies Vivomixx 1 sobre (450 × 10<sup>9</sup> UFC)/12h y AAR (10 gramos antes del ejercicio), o grupo control (GC): sin ninguna intervención. Los pacientes se siguieron de forma prospectiva cada 3 meses hasta completar 1 año para determinar el LFI, la incidencia de caídas, consultas a urgencias, hospitalizaciones y mortalidad. Se consideró mejoría clínicamente significativa del LFI: moderada si ≥ 0,2 y sustancial si ≥ 0,5 (Lai, 2020). Se realizaron llamadas telefónicas semanales para fomentar la adherencia al programa.

**Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes, 28 prefrágiles y 4 frágiles, 65,7 (8,4) años, hombres 59,4%, mujeres 40,6%, etiología alcoholica 68,7%, MELD 8,2 (2,0). A 17 se les asignó el GI y a 15 el GC, con características clínicas y analíticas basales similares. Seis pacientes (35,3%) del GI abandonaron el programa: 4 después de 3 meses y 2 después de 6 meses. En el GI, el LFI basal [3,94 (3,83-4,08)] disminuyó de forma clínicamente significativa a los 3, 6, 9 y 12 meses [3,68 (3,33-3,74), 3,68 (3,31-3,94), 3,28 (3,15-3,58) y 3,13 (2,96-3,49), respectivamente] ( $p < 0,01$  en todos los tiempos), sin cambios en el GC. El cambio en el LFI ( $\Delta$ LFI) a los 12 meses fue -0,67 (0,23) en el GI y -0,13 (0,33) en el GC ( $p < 0,001$ ), siendo similar en mujeres y hombres. Durante el seguimiento, los pacientes del GI presentaron una menor probabilidad al año de caídas (6 vs. 49%,  $p = 0,03$ ) y consultas a urgencias (11 vs. 48%,  $p = 0,04$ ) que los pacientes del GC. Ningún paciente del GI y dos del GC (13,3%) precisaron hospitalización (pNS), y ningún paciente falleció. El grado de cumplimiento durante la permanencia en el programa fue: ejercicio 77% (57-95%), AAR 100% (85-100%) y probióticos 100% (92,5-100%). No se registraron eventos adversos derivados de la intervención multifactorial.

**Conclusiones:** La intervención multifactorial que incluye ejercicio en domicilio, probióticos y AAR mejoró de forma clínicamente significativa la fragilidad en pacientes con cirrosis ambulatorios y se asoció a una disminución en la incidencia de eventos clínicos como caídas y consultas a urgencias.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI "Clínica"

### ENFERMEDADES VASCULARES PORTOSINUSOIDALES CON HIPERTENSIÓN PORTAL: HISTORIA NATURAL Y FACTORES PRONÓSTICOS

Marta Magaz<sup>1</sup>, Heloise Giudicelli-Lett<sup>2</sup>, Juan Abraldes<sup>3</sup>, Neil Rajoriya<sup>4</sup>, Karlien Raymenants<sup>5</sup>, Sophie Hillaire<sup>2</sup>, Luis Téllez<sup>6</sup>, Laure Elkrief<sup>7</sup>, Lara Orts<sup>1</sup>, Filipe Nery<sup>8</sup>, Akash Shukla<sup>9</sup>, Hélène Larue<sup>10</sup>, Helena Degroot<sup>11</sup>, Victoria Aguilera<sup>12</sup>, Elba Llop<sup>13</sup>, Laura Turco<sup>14</sup>, Stefania Gioia<sup>15</sup>, Giulia Tosetti<sup>16</sup>, Niccolò Bitto<sup>16</sup>, Chiara Beccetti<sup>17</sup>, Edilmar Alvarado<sup>18</sup>, Cristina Roig<sup>18</sup>, Raquel Diaz<sup>19</sup>, Michael Praktiknjo<sup>20</sup>, Anna-Lena Konicek<sup>20</sup>, Pol Olivas<sup>1</sup>, José Ignacio Fortea<sup>21</sup>, Alba Ardevol<sup>22</sup>, Carmen A Navascués<sup>23</sup>, Marta Romero-Gutiérrez<sup>24</sup>, Bernhard Scheiner<sup>25</sup>, Georg Semmler<sup>25</sup>, Mattias Mandorfer<sup>25</sup>, Filipe Damião<sup>26</sup>, Anna Baiges<sup>1</sup>, Fanny Turon<sup>1</sup>, Macarena Simón-Talero<sup>27</sup>, Carlos González-Alayón<sup>28</sup>, Alba Díaz<sup>29</sup>, Ángeles García-Criado<sup>30</sup>, Andrea de Gottardi<sup>31</sup>, Joan Genescà<sup>27</sup>, Olivier Roux<sup>2</sup>, Carlos Noronha Ferreira<sup>26</sup>, Thomas Reiberger<sup>25</sup>, Manuel Rodríguez<sup>23</sup>, Rosa María Morillas<sup>22</sup>, Javier Crespo<sup>21</sup>, Jonel Trebicka<sup>32</sup>, Rafael Bañares<sup>19</sup>, Cándid Villanueva<sup>18</sup>, Sarah Shalaby<sup>1</sup>, Annalisa Berzigotti<sup>17</sup>, Massimo Primignani<sup>16</sup>, Vincenzo La Mura<sup>16</sup>, Oliviero Riggio<sup>15</sup>, Filippo Schepis<sup>14</sup>, Bogdan Procopet<sup>33</sup>, Xavier Verhelst<sup>11</sup>, José Luis Calleja<sup>13</sup>, Cristophe Bureau<sup>10</sup>, Agustín Albillós<sup>6</sup>, Frederik Nevens<sup>5</sup>, Virginia Hernández-Gea<sup>1</sup>, Dhiraj Tripathi<sup>4</sup>, Pierre-Emmanuel Rautou<sup>2</sup> y Juan Carlos García-Pagán<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, DHU Unity, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. <sup>3</sup>Liver Unit, Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, AB, Canadá. <sup>4</sup>The Liver Unit, University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Reino Unido. <sup>5</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital KU Leuven, Leuven, Bélgica. <sup>6</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>7</sup>Service d'Hépato-Gastroentérologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Suiza. Service d'Hépato-Gastroentérologie, CHU de Tours. Université de Paris, Centre de recherche sur l'inflammation, Inserm, U1149, CNRS, ERL8252, F-75018 Paris, Francia. <sup>8</sup>Liver Unit, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Sto Antonio, Porto, Portugal. <sup>9</sup>Department of Gastroenterology, Lokmanya Tilak Municipal General Hospital and Lokmanya Tilak Municipal Medical College, Sion, Mumbai, India. <sup>10</sup>Department of Hepatology, Rangueil Hospital, CHU Toulouse, University Paul Sabatier of Toulouse, Francia. <sup>11</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica.

<sup>12</sup>Liver Transplantation and Hepatology Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Valencia, España. <sup>13</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERehd, Madrid, España. <sup>14</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Modena & Reggio Emilia and Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Italia. <sup>15</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Centre for the Diagnosis and Treatment of Portal Hypertension, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italia.

<sup>16</sup>Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Division of Gastroenterology and Hepatology, CRC "A.M. and A. Migliaivacca" Center for Liver Disease, Milan, Italia. <sup>17</sup>Hepatology Group, Swiss Liver Center, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, Bern, Suiza. <sup>18</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology Hospital Sant Pau, Barcelona Autonomous University. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>19</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Gregorio Marañón Hospital, IISGM, CIBERehd, Madrid, Spain. <sup>20</sup>Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Alemania. <sup>21</sup>Liver Unit, Digestive Disease Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Cantabria University, Santander, España. <sup>22</sup>Liver Unit, University Hospital Germans Trias i Pujol, Centre for Biomedical Research in Liver and Digestive Diseases Network (CIBERehd), Badalona, España. <sup>23</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Central de Asturias, University of Oviedo, España. <sup>24</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>25</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>26</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Santa María - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisbon, Portugal. <sup>27</sup>Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>28</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario de Canarias. Tenerife, España. <sup>29</sup>Department of Histopathology, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, España. <sup>30</sup>Department of Radiology, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, España. <sup>31</sup>Servizio di Gastroenterologia e Epatologia, Ente Ospedaliero Cantonale, Università della Svizzera Italiana, Lugano, Suiza. <sup>32</sup>Translational Hepatology, Department of Internal Medicine I, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Alemania. European Foundation for Study of Chronic Liver Failure, Barcelona, España. <sup>33</sup>Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian Fodor", Hepatology Department and "Juliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, Cluj-Napoca, Rumanía.

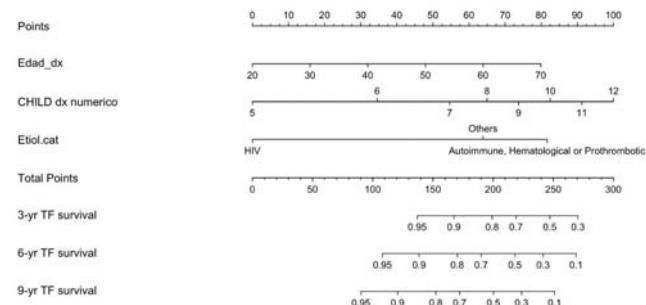
**Introducción:** La historia natural y los factores pronósticos de las enfermedades vasculares portosinusoidales (PSVD) no son bien conocidos.

**Objetivos:** Describir la historia natural y los factores pronósticos de pacientes con PSVD y HTP.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con PSVD e HTP registrados prospectivamente en 28 centros europeos. Se realizó un análisis de Cox para identificar variables con valor predictivo independiente de supervivencia libre de trasplante.

**Resultados:** Se identificaron 587 pacientes: edad mediana 47 (33;59) años, 220 (37,5%) mujeres. En 210 pacientes el diagnóstico se estableció por una complicación de la HTP y 377 (64,2%) estaban asintomáticos. El Child-Pugh medio 5,8 puntos. Las etiologías asociadas fueron: enfermedad autoinmune (23,5%), hematológica (54%), vih (8,3%), azatioprina (8%), oxaliplatino (7,2%), protrombótica (7,2%), familiar (3,7%), otras (1,2%) y el 31,7% idiopáticas. El seguimiento medio fue 68 [1-469] meses. Cincuenta (8,5%) pacientes fueron trasplantados y 109 (18,6%) fallecieron. En 50/109 (45,9%) la muerte estuvo relacionada con complicaciones de la PSVD. La supervivencia libre de trasplante fue 97%, 92,6%, 83%, y 71,8% a 1, 2, 5, y 10 años respectivamente. Las variables asociadas con peor pronóstico fueron una mayor edad, etiología autoinmune/hepatológica/protrombótica, peor función hepática y ascitis al diagnóstico. VIH como etiología se asoció con mejor pronóstico.

Esto permitió crear un modelo predictivo basado en Child-Pugh, etiología y edad (nomograma). En 327 pacientes se disponía de GPVH (sin comunicantes vena-vena). En este subgrupo, el GPVH mejoraba el valor predictivo del modelo.



**Conclusiones:** Los pacientes con PSVD e HTP, tienen un buen pronóstico a largo plazo. Este es especialmente favorable en pacientes con buena función hepatocelular al diagnóstico y con enfermedad asociada diferente a la protrombótica/autoinmune/hematológica. El HVPG ofrece un valor pronóstico adicional.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

### SISTEMA ENDOCANNABINOIDE COMO NUEVA DIANA FISIOPATOLOGICA Y DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA

Ana Clemente-Sánchez<sup>1,2</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>2,3</sup>, Resat Cinar<sup>4</sup>, Judith Harvey-White<sup>4</sup>, Josepmaría Argemí<sup>1</sup>, Stephen R. Atkinson<sup>3,5</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, AlcHepNet Consortia<sup>6</sup>, George Kunos<sup>7</sup>, Ramón Bataller<sup>1</sup> y Samhita Ravi<sup>1</sup>

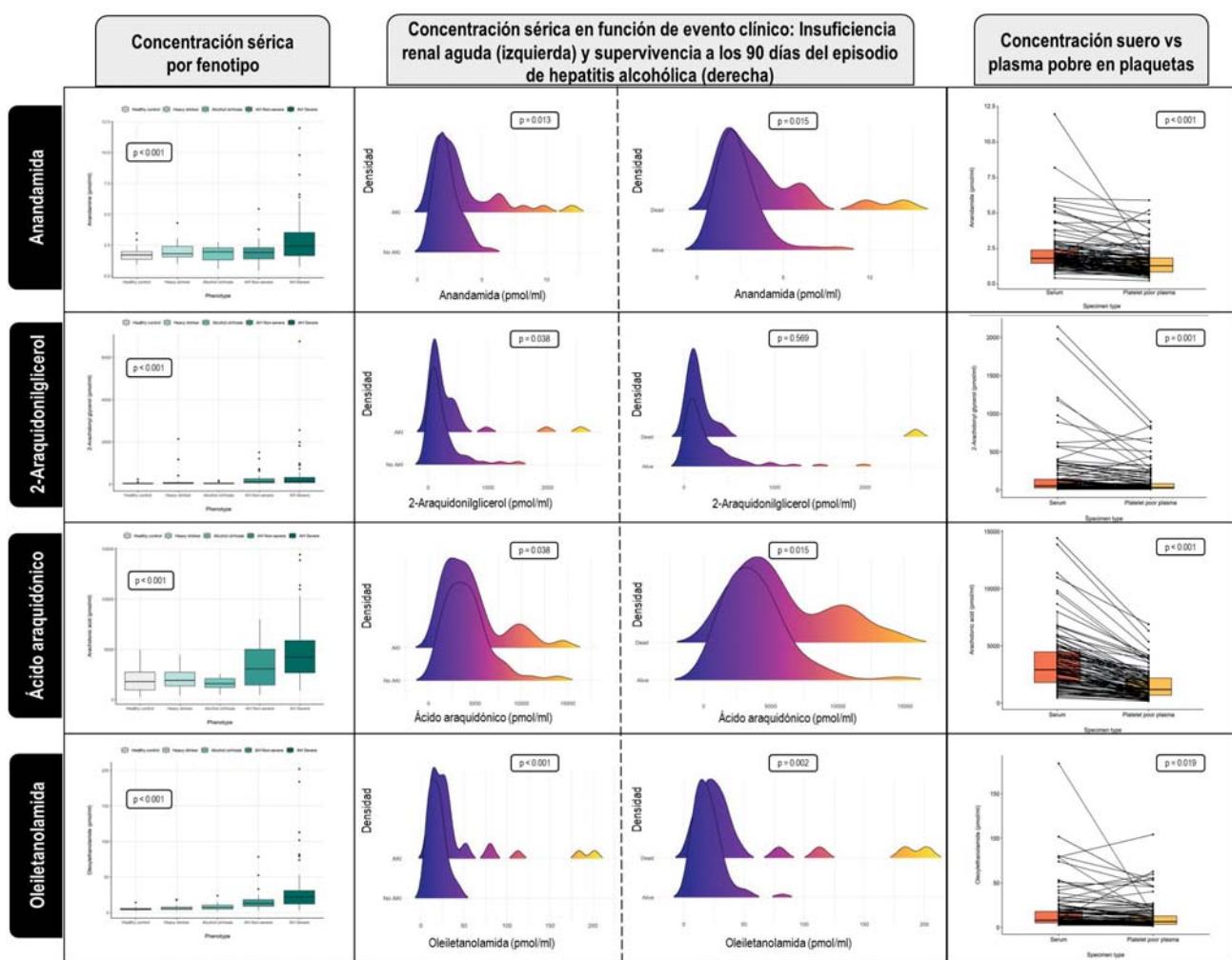
<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC). Pittsburgh, PA, EE.UU. <sup>2</sup>CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

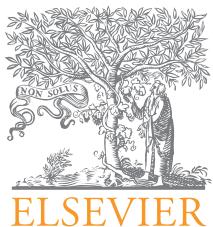
<sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC). Pittsburgh, PA, EE.UU. <sup>4</sup>Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, EE.UU. <sup>5</sup>Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College, London, Reino Unido. <sup>6</sup>AlcHepNet Consortia. <sup>7</sup>Division of Clinical and Biological Research, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EE.UU.

La hepatitis asociada al alcohol (HA) tiene una elevada mortalidad y existe una necesidad urgente de identificar nuevas dianas terapéuticas. La inflamación sistémica y la hipotensión arterial (hTA) predisponen al desarrollo de AKI. Los endocannabinoides son potentes vasodilatadores que podrían actuar como mediadores en el desarrollo de hTA en pacientes con HA. Se llevó a cabo determinación sérica de las principales moléculas del sistema endocannabinoide en pacientes con HA, cirróticos debidos a alcohol (AC), pacientes con trastorno por consumo de alcohol sin enfermedad hepática (HD) y controles sanos (HC) [anandamida, 2-araquidonil glicerol, ácido araquidónico y oleoiletanolamida mediante HPLC (High Performance Liquid Chromatography)]. Se comparó la concentración de endocannabinoides y su relación con eventos clínicos de relevancia en los pacientes con HA. Se comparó la concentra-

ción de endocannabinoides en pacientes con muestras pareadas de suero y plasma pobre en plaquetas. Se incluyó un total de 218 pacientes (HA = 123; AC = 20; HD = 30; HC = 45). Se encontró diferencias estadísticamente significativas en la concentración sérica de endocannabinoides entre los diferentes grupos. También se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con HA grave (MELD > 21) y moderada. Dentro del grupo de pacientes con HA, la concentración de endocannabinoides fue significativamente superior en los pacientes que desarrollaron AKI y en aquellos que falle-

cieron a los 90 días del episodio. En 117 (todos los fenotipos) se disponía de muestras pareadas de suero y plasma pobre en plaquetas. La concentración de endocannabinoides fue significativamente superior en suero con respecto al plasma pobre en plaquetas para todos los endocannabinoides. En los pacientes con HA existe un aumento significativo de los niveles de endocannabinoides que se asocia a desarrollo de AKI y mortalidad a 90 días. La concentración en suero es significativamente superior que en plasma deplecionado en plaquetas.





## PÓSTERES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Cáncer de hígado "Básica"

##### P-1. KLF5 UPREGULATION IS A COMMON EVENT IN CHOLANGIOPRINCIPAL, ACTING AS AN ONCOGENE AND CONSTITUTING A BAD PROGNOSTIC FACTOR

Pedro Miguel Rodrigues<sup>1,2,3</sup>, Oihane Erice<sup>1</sup>, Ana Landa-Magdalena<sup>1</sup>, Nuno André Paiva<sup>1</sup>, Maite García Fernández-Barrena<sup>2,4</sup>, Paula Olaizola<sup>1,2</sup>, Ainhoa Lapitz<sup>1</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>5</sup>, Jesper B. Andersen<sup>6</sup>, Diego F. Calvisi<sup>6</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2,7</sup>, Félix Elortza<sup>2,7</sup>, Ibai Goicoechea<sup>8</sup>, Charles H. Lawrie<sup>3,8,9</sup>, Luis Bujanda<sup>1,2</sup>, María Jesús Perugorria<sup>1,2,10</sup> and Jesús M. Bañales<sup>1,2,3,11</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"), Spain. <sup>3</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>4</sup>Division of Hepatology, CIMA-University of Navarra, Pamplona, Spain.

<sup>5</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>6</sup>Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Germany. <sup>7</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>8</sup>Molecular Oncology group, Biodonostia Research Institute, San Sebastian, Spain. <sup>9</sup>Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, United Kingdom. <sup>10</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>11</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 poor prognosis. Krüppel-like factors (KLF) are a family of transcription factors involved in large variety of biological processes, including organogenesis, differentiation and cellular homeostasis. Here, we investigated the role of KLF5 in cholangiocarcinogenesis and evaluated the therapeutic potential of its inhibition during CCA tumorigenesis.

**Methods:** KLF5 expression was determined in human CCA tissues (Copenhagen (n = 210), TCGA (n = 36), Job (n = 78), TIGER-LC (n =

90) and San Sebastian cohorts (n = 12)] and cell lines. KLF5-/ CCA cells were generated by CRISPR/Cas9. Proteomic analyses were carried out by mass spectrometry and the functional effects of KLF5 genetic ablation or chemical inhibition with ML264 were evaluated *in vitro* and *in vivo*.

**Results:** KLF5 expression was upregulated in human CCA tissues from 5 different patient cohorts compared to surrounding normal liver tissue. High KLF5 levels correlated with lymph node invasion and worse overall survival. *In vitro*, KLF5 protein and mRNA levels were found upregulated in human CCA cells compared to normal human cholangiocytes. Proteomic analysis of KLF5-/ CCA cells revealed that most of the altered pathways are related with the modulation of cell cycle, proliferation, survival and migration. In agreement, KLF5-/ CCA cells displayed decreased cell proliferation, colony formation and migration while promoting cell cycle arrest at G1/S and apoptosis *in vitro*, when compared with CCA control cells. Instead, no signs of tumor development were evident after subcutaneous or orthotopic injection in xenograft animal models of CCA. Likewise, pharmacological inhibition of KLF5 with ML264 hampered CCA cells proliferation and migration *in vitro* and blocked tumor growth *in vivo* in distinct animal models. Lastly, both genetic and pharmacological inhibition of KLF5 sensitized CCA cells to chemotherapy-induced apoptosis *in vitro*, and the combination of the standard of care chemotherapy (gemcitabine + cisplatin) with ML264 completely halted CCA tumor growth in mice.

**Conclusions:** Increased KLF5 is a general event in CCA, contributing to cancer progression by promoting cell survival and proliferation, as well as, chemoresistance. KLF5 inhibition with ML264 may represent a potential therapeutic strategy for CCA.

##### P-2. ANTITUMORAL ACTIVITY OF THE G9A INHIBITOR EZM8266 IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA: POTENTIAL FOR COMBINATION WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Maite G. Fernández-Barrena<sup>1,2</sup>, Jose M. Herranz<sup>1,2</sup>, Borja Castello<sup>1</sup>, Felipe Prosper<sup>3</sup>, Bruno Sangro<sup>2,4,5</sup>, María Arechederra<sup>1,2,5</sup>, Carmen Berasain<sup>1,2</sup>, Verónica Gibaja<sup>6</sup> and Matías A. Ávila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Program of Hepatology. CIMA. CCUN. 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>*Hemato-Oncology Program CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain.* <sup>4</sup>*Liver Unit, Clínica Universidad de Navarra, CCUN, Pamplona, Spain.* <sup>5</sup>*Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA, Pamplona, Spain.*  
<sup>6</sup>*Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA, USA.*

**Introduction and objectives:** Advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treatment has radically changed with the advent of immune-checkpoint inhibitors (ICIs). Still, a significant proportion of patients show innate or acquired resistance to ICI-based therapies. Therefore, new strategies to overcome resistance and increase efficacy are needed. Epigenetic alterations are increasingly recognized to participate in hepatocarcinogenesis. Moreover, these mechanisms are known to repress the expression of chemokines that promote tumor lymphocyte infiltration, as well as that of immunogenic neoantigens, such as cancer testis antigens (CTAs). As we previously showed, one attractive epigenetic target in HCC is the histone-methyltransferase G9a. In this study, we tested the *in vitro* and *in vivo* anti-HCC activity of EZM8266, a highly specific G9a inhibitor with favorable pharmacokinetic properties.

**Methods:** We performed a comprehensive transcriptomic analysis of 180 epigenetic genes and validated *in silico* the upregulation of G9a expression in a combined cohort including 292 HCC tissue samples, and explored its association with the different immune tumor tissue signatures. We examined the effects of EZM8266 on the growth of human (Hep3B, HuH7, PLC/PRF5, HepG2, SNU449) and mouse (PM299L) HCC cell lines. We performed colony formation, migration, invasion and anchorage-independent growth assays. EZM8266 was tested on the basal and IFNg-triggered expression of CXCL9 and CXCL10 chemokines and CTAs in HCC cells. The effects of EZM8266 on the growth of PM299L cells orthotopically implanted in immunocompetent mice, alone and in combination with a-PD1 antibodies, were also evaluated.

**Results:** G9a is consistently overexpressed in HCCs, positioned as one of the most highly deregulated epigenetic modifiers in HCC patients and most prominently in the “non-inflamed” transcriptomic subclasses. EZM8266 inhibited HCC cells proliferation and all malignant traits tested *in vitro*. EZM8266 induced the expression of CTAs, CXCL9 and CXCL10, potentiating the effect of IFNg on these chemokines. *In vivo*, EZM8266 inhibited the growth of PM299L cells, and enhanced the effects of a-PD1 resulting in a remarkable antitumoral activity. No signs of systemic or liver toxicity were observed.

**Conclusions:** G9a is confirmed as an effective druggable target in HCC. Pharmacological inhibition of G9a with EZM8266 antagonizes HCC cells growth and leverages the efficacy of ICIs. Our findings provide strong support for the combination immunotherapy with epigenetic drugs such as EZM8266 for HCC treatment.

### P-3. NOVEL PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS HALT CHOLANGIOPRINCIPAL PROGRESSION THROUGH THE INDUCTION OF INTER-STRAND DNA BREAKS, PREVENTING DNA REPAIR MECHANISMS

Irene Olaizola<sup>1</sup>, Mikel Odriozola<sup>2</sup>, Maitane Asensio<sup>3,4</sup>, Paula Olaizola<sup>1,4</sup>, Ivan Rivilla<sup>2,5</sup>, Amanda Guimaraes<sup>2</sup>, Francisco J. Caballero-Camino<sup>1</sup>, Elisa Herraez<sup>3,4</sup>, Oscar Briz<sup>3,4</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,4,5</sup>, Maria J. Perugorria<sup>1,4,6</sup>, Luis Bujanda<sup>1,4</sup>, Jose J. Garcia Marín<sup>3,4</sup>, Fernando Cossío<sup>2</sup> and Jesus M. Banales<sup>1,4,5,7</sup>

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

<sup>2</sup>*Department of Organic Chemistry I, Center of Innovation in Advanced Chemistry (ORFEÓ-CINQA), Faculty of Chemistry, University of the Basque Country (UPV/EHU) and Donostia*

*International Physics Center (DIPC), San Sebastian, Spain.*

<sup>3</sup>*Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Salamanca, Spain.* <sup>4</sup>*National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Spain.* <sup>5</sup>*IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.* <sup>6</sup>*Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.* <sup>7</sup>*Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.*

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of biliary malignant tumors characterized by dismal prognosis. The first-line treatment for advanced CCA [cisplatin (CisPt) and gemcitabine] is considered palliative due to the high chemoresistance of this cancer, barely impacting on patients' overall survival. Here, we aimed to design, synthesize and study a new generation of platinum (Pt)-derived chemotherapeutic drugs that produce inter-strand DNA breaks (vs classical single-strand breaks induced by CisPt and related compounds) and thus prevent the development of DNA repair mechanisms in cancer cells.

**Methods:** Ten Pt-derivatives (Aurki-Pt#s) were designed and synthesized. Atomic Force Microscopy (AFM) and Transmission Electron Microscopy (TEM) were used to characterize the binding of Aurki-Pt#s to DNA. The antitumoral effect of these Aurki-Pt#s was evaluated by measuring the viability of human CCA cells (EGI-1 and HUCCT1), newly generated CisPt-resistant EGI-1 CCA cells and normal human cholangiocytes (NHC). The DNA damage induced by the two best candidates (Aurki-Pt#1 and #2) was assessed using the comet assay. To ascertain the internalization mechanism of Aurki-Pt#1 and #2, substrate competition studies through flow cytometry and accumulation studies using HPLC-MS/MS were carried out. Finally, the effect of Aurki-Pt#1 and #2 was also tested *in vivo* on a subcutaneous xenograft model of CCA.

**Results:** Aurki-Pt#s induced inter-strand DNA breaks, and the subsequent DNA fragmentation, contrary to CisPt. Aurki-Pt#1 and #2 significantly reduced CCA cell viability. Both compounds triggered increased DNA damage in CCA cells when compared to CisPt, thus being more effective when inducing apoptosis *in vitro*. Importantly, Aurki-Pt#1 and #2 also promoted cell death in CisPt-resistant CCA cells, while this lethal effect was absent in NHC in culture. On the other hand, Aurki-Pt#1 and #2 decreased the proliferation of those CCA cells that survived but did not have any effect on NHC. Aurki-Pt#1 and #2 were transported into cells through OCT1, OCT3, CTR1 and OATP1A2, which did not transport CisPt. Finally, Aurki-Pt markedly hampered tumor growth on a subcutaneous xenograft model of CCA in comparison with CisPt or vehicle control.

**Conclusions:** This new generation of Pt-derived chemotherapeutic drugs selectively diminishes CCA cell viability through the induction of inter-strand DNA breaks, representing a promising therapeutic tool for naïve or CisPt-resistant CCA tumors.

### P-4. IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO EN PLASMA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER DE HÍGADO MEDIANTE EL ESTUDIO PROTEÓMICO

Álvaro del Río-Álvarez<sup>1,2</sup>, Juan Carrillo-Reixach<sup>1,2</sup>, Laura Royo<sup>1</sup>, Montse Domingo-Sàbat<sup>1</sup>, Mikel Azkargorta<sup>3</sup>, Christian Vokuhl<sup>4</sup>, Rita Alaggio<sup>5</sup>, Ronald de Krijger<sup>6</sup>, Roland Kappler<sup>7</sup>, Marta Garrido<sup>8</sup>, Gabriela Guillen<sup>9</sup>, Constantino Sábado<sup>10</sup>, Laura Guerra<sup>11</sup>, Francisco Hernández<sup>12</sup>, María Elena Mateos<sup>13</sup>, Manuel López-Satamaría<sup>14</sup>, Barbara Torres<sup>15</sup>, María Pilar Abad<sup>16</sup>, Bajčiová Viera<sup>17</sup>, Piotr Czauderna<sup>18</sup>, Marie Annick Buendia<sup>19</sup>, Keith Wheatley<sup>20</sup>, Félix Elortza<sup>3</sup>, Bruce Morland<sup>21</sup> y Carolina Armengol<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Childhood Liver Oncology Group (c-LOG), Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain.

<sup>2</sup>CIBER, Hepatic and Digestive Diseases, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE-ProteoRed-ISCIII, Derio, Spain. <sup>4</sup>Section of Pediatric Pathology, Department of Pathology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany. <sup>5</sup>Unit of Pathology, Children's Hospital Bambino Gesù IRCCS, Rome, Italy. <sup>6</sup>Princess Maxima Centre for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands.

<sup>7</sup>Department of Pediatric Surgery, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Munich, Lindwurmstr. <sup>8</sup>Hospital Vall d'Hebron, Pathology Department, Barcelona, Spain. <sup>9</sup>Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Surgery Department, Barcelona, Spain.

<sup>10</sup>Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Oncology Department, Barcelona, Spain. <sup>11</sup>University Hospital La Paz, Pathology Department, Madrid, Spain. <sup>12</sup>University Hospital La Paz, Pediatric Surgery Department, Madrid, Spain. <sup>13</sup>Pediatric Oncology Unit, Department of Pediatrics, University Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain. <sup>14</sup>University Hospital La Paz, Pediatric Surgery Department, Madrid, Spain. <sup>15</sup>Medical Oncology Department, Pediatric Oncology Department, University Hospital La Fe, Valencia, Spain. <sup>16</sup>University Hospital Germans Trias i Pujol, Pediatric Surgery Department, Badalona, Spain.

<sup>17</sup>Department of Pediatric Oncology, Childrens University Hospital Brno, Brno, Czech Republic. <sup>18</sup>Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland. <sup>19</sup>INSERM, UMR 1193, Paul-Brousse Hospital, Hepatobiliary Centre, Villejuif, France. <sup>20</sup>University of Birmingham Clinical Trials Unit, Birmingham, United Kingdom.

<sup>21</sup>Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, United Kingdom.

**Introducción:** El cáncer hepático infantil es una enfermedad rara pero con una incidencia creciente. Existen tres tipos tumorales: hepatoblastoma (HB), carcinoma hepatocelular pediátrico (pHCC) y neoplasia maligna hepatocelular no especificada (HCN-NOS) cuya histología recuerda a un HB con características de HCC. El pronóstico sigue siendo desalentador para pacientes con tumores quimiorresistentes y de difícil resecabilidad. Actualmente, el manejo clínico de estos pacientes se basa principalmente en parámetros clínicos y patológicos.

**Objetivos:** Analizar la proteómica de los tres tipos principales de cáncer de hígado infantil para identificar biomarcadores en plasma que mejoren su diagnóstico y estratificación pronóstica.

**Métodos:** Estudiamos 99 muestras de tejido (70 tumores primarios, 7 metástasis y 22 hígado no tumoral) de 71 pacientes con HB ( $n = 58$ ), pHCC ( $n = 8$ ), HCN-NOS ( $n = 5$ ), 100 plasmas de 88 pacientes con HB ( $n = 73$ ), pHCC ( $n = 10$ ), HCN-NOS ( $n = 5$ ) obtenidas al diagnóstico o a final del tratamiento (EOT) y 17 plasmas de niños sanos. Los datos proteómicos obtenidos por LC-MS/MS se analizaron mediante los softwares MaxQuant y R, y GSEA. Los biomarcadores se validaron por ELISA.

**Resultados:** El análisis supervisado de las 5.417 proteínas identificadas reveló la desregulación significativa de 695 proteínas entre las que seleccionamos una proteína secretada ( $FC > 2.5$ ;  $FDR < 0.05$ ) para su validación. Se identificó la expresión diferencial plasmática de un potencial biomarcador diagnóstico que demostró una alta sensibilidad (80%) y especificidad (97%) y cuyos niveles se redujeron significativamente a EOT ( $p = 0.0039$ ). El análisis no supervisado mostró que las muestras de pHCC tenían un perfil proteómico homogéneo, mientras que las de HCN-NOS mostraban un perfil heterogéneo que solapaba con HB y pHCC. Además, se identificaron dos grupos (PC-1 y PC-2) asociados a características clínicas y moleculares de agresividad tumoral como multifocalidad ( $p = 0.029$ ), subclase epigenética ( $p = 0.006$ ) y HB de alto riesgo molecular ( $p = 0.009$ ). Los pacientes con tumores PC-1, con una activación de vías relacionadas con el sistema inmune y la apoptosis, presentaban buena respuesta a la quimioterapia medida por el % de

áreas necróticas ( $p < 0.0001$ ). Los pacientes con tumores PC-2 presentaron peor pronóstico que aquellos con tumores PC-1 (EFS: 67 vs. 95%; log-rank = 0,016). Entre las 345 proteínas diferencialmente expresadas (PC2/PC1,  $FDR < 0.0001$ ), relacionadas principalmente con vías de *splicing* y modificación del ARNm, identificamos un biomarcador pronóstico secretado (PC-2/PC-1 FC = 7;  $FDR < 0.0001$ ) incrementado en el plasma de estos pacientes ( $FC$  vs. control sano: ~2,  $p = 0.0041$ ). Además, pacientes con elevados niveles plasmáticos de este biomarcador presentaban peor pronóstico (log-rank = 0,026).

**Conclusiones:** Hemos identificado nuevos biomarcadores diagnóstico y pronóstico que podrían utilizarse como biopsia líquida para mejorar el manejo del cáncer de hígado infantil.

## P-5. NOVEL BIOMARKER PANEL OF HCC BASED ON CIRCULATING MONOCYTE PROTEIN EXPRESSION

Tony Paul<sup>1</sup>, Gemma Aran<sup>1</sup>, Érica Téllez<sup>1</sup>, Lucía Sanjurjo<sup>2</sup>, Miquel de Homdedeu<sup>1,3,4</sup>, Juan Carrillo<sup>5,6</sup>, Mikel Azkargorta<sup>6,7</sup>, Rosa M<sup>a</sup> Morillas<sup>6,8</sup>, Félix Elortza<sup>6,7</sup>, Ariadna Clos<sup>8</sup>, Helena Masnou<sup>6,8</sup>, Carolina Armengol<sup>1,6</sup>, Marga Sala<sup>6,9</sup> and María-Rosa Sarrias<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup>Innate Immunity Group, Germans Trias i Pujol Research Institute, Campus Can Ruti (IGTP), Badalona, Spain. <sup>2</sup>Innate Immunity Group, Germans Trias i Pujol Research Institute, Campus Can Ruti (IGTP), Badalona, Spain. <sup>3</sup>Experimental Tuberculosis Unit, Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Badalona, Spain. <sup>4</sup>Department of Genetics and Microbiology, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Childhood Liver Oncology Group, Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPCC), IGTP, Spain.

<sup>6</sup>Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBEREHD), Spain. <sup>7</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Spain.

<sup>8</sup>Hepatology Unit, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. <sup>9</sup>Gastroenterology Department, Josep Trueta Hospital, Girona, Spain. <sup>10</sup>Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBEREHD), Spain.

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is usually asymptomatic until advanced stages, when the majority of treatments are no longer feasible. Circulating blood monocytes react to noxious stimuli, which results in changes to their expression profiles. Therefore, we hypothesized that HCC development could induce phenotypic alterations in these cells, thereby constituting a novel blood-based biomarker to facilitate HCC early diagnosis when effective therapies, particularly radical ones, can be applied. Our aim was to study changes in monocyte protein profiling from compensated cirrhotic patients as compared to compensated cirrhotics with HCC, and to evaluate their potential as diagnostic biomarker of HCC.

**Methods:** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated by Ficoll-Paque density gradient centrifugation from  $n = 8$  cirrhotics and  $n = 6$  HCC patients, (HCV+, 24 months post beginning of DAA therapy) and then monocytes were further purified by adherence. The percentage of CD14+ cells was 94.98% ( $\pm 3.26\%$ ). Protein was extracted from monocyte pellets, trypsinized and then analyzed by mass spectrometry. Protein identification and quantification was carried out using PEAKS software (Bioinformatics Solutions Inc.). DAVID and TIMER2 databases were used to identify and validate pathways and biomarkers, respectively.

**Results:** The proteomic results revealed over 100 deregulated proteins in HCC when compared to cirrhosis, on the basis of p-value ( $t$ -test  $p \leq 0.05$ ) and fold change [ $FC$ ]  $\geq 1.5$ . We found a deregulation of KEGG pathways including endocytosis, antigen processing and presentation and complement activation, which are key monocytic activities linked to the control of liver pathologies. We select-

ed a panel of  $n = 14$  membrane receptor proteins based on differential expression and involvement in these pathways. Interestingly, analysis of the TCGA database showed expression of the selected proteins in HCC tissue and their association with patient survival. Based on these data, we designed a flow cytometry panel to validate their use as minimally invasive biomarker of HCC.

**Conclusions:** We have identified a novel cell receptor combination panel in circulating monocytes that could be used as new blood biomarker for the diagnosis of HCC.

#### P-6. UN NUEVO INHIBIDOR ESPECIFICIDAD CONTRA EL CARCINOMA DE HEP QUINASAS ATOCELULAR CON MUTACIONES EN $\beta$ -CATENINA

Alex Rialdi<sup>1,2</sup>, Jordi Abril-Fornaguera<sup>2,3</sup>, Mary Duffy<sup>1</sup>, Alex P. Scopton<sup>1</sup>, Frank Fonseca<sup>1</sup>, Julia Nanyi Zhao<sup>1,2</sup>, Megan Schwarz<sup>1,2</sup>, Pedro Molina-Sánchez<sup>2,4</sup>, Slim Mzoughi<sup>1</sup>, Elisa Arceci<sup>1,2</sup>, Austin Meadows<sup>1</sup>, Marina Ruiz de Galarreta<sup>2,4</sup>, Denis Torre<sup>1,1,2</sup>, Augusto Villanueva<sup>2</sup>, Eleftherios Michailidis<sup>5</sup>, Ype P De Jong<sup>5</sup>, Charles M Rice<sup>5</sup>, Ivan Marazzi<sup>6</sup>, Dan Hasson<sup>7</sup>, Radoslaw M Sobota<sup>8</sup>, Josep M Llovet<sup>2,3,9</sup>, Amaia Lujambio<sup>2,4,10</sup>, Ernesto Guccione<sup>1,2,10</sup> y Arvin C. Dar<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Center for Therapeutics Discovery, Department of Oncological Sciences and Pharmacological Sciences, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. <sup>2</sup>Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. <sup>3</sup>Laboratori de Recerca Translacional en Oncología Hepática, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Department of Oncological Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. <sup>5</sup>Laboratory of Virology and Infectious Disease, The Rockefeller University, New York, USA. <sup>6</sup>Department of Microbiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. <sup>7</sup>Bioinformatics for Next Generation Sequencing (BiNGS) Shared Resource Facility, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. <sup>8</sup>Institute of Molecular and Cell Biology, Agency for Science, Technology and Research, Singapore. <sup>9</sup>Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain. <sup>10</sup>The Precision Immunology Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

**Introducción:** El carcinoma hepatocelular (CHC) presenta mutaciones de  $\beta$ -catenina codificada por el gen CTNNB1. Este oncogén se asocia a un microambiente inmunitario de exclusión y en la actualidad no tiene tratamiento específico.

**Objetivos:** Descubrir fármacos específicos para la mutación de CTNNB1 y evaluar su eficacia antitumoral en modelos preclínicos.

**Métodos:** Hemos generado una librería de compuestos químicos derivados de inhibidores multiquinasa (MKI) ya aprobados en la clínica para identificar nuevas terapias específicas contra el CHC con mutaciones en CTNNB1. Organoides derivados de CHC humano y murino con distintas características genéticas fueron tratados con los nuevos compuestos. Análisis multiómicos (fosfoproteómica, RNAseq y ChIP-seq) y distintos análisis *in vitro* e *in vivo* fueron usados para definir la eficacia y caracterizar el mecanismo de acción de la nueva terapia específica para los CHC-CTNNB1.

**Resultados:** Con esta estrategia identificamos WNTinib, un nuevo MKI con alta especificidad para los modelos humanos y murinos con CTNNB1 mutado. Demostramos que WNTinib inhibe la vía de señalización KIT/MAPK en múltiples puntos. Además, demostramos que la baja afinidad de WNTinib con las quinasas BRAF y p38 $\alpha$  es necesaria para evitar los efectos compensatorios de la señalización que generan las otras terapias, provocando así una duradera y selectiva inhibición transcripcional de la vía de Wnt a través de la

translocación nuclear del represor transcripcional EZH2. Finalmente, demostramos que este mecanismo único de WNTinib le proporciona una actividad antitumoral superior que otras terapias clínicas en modelos *in vivo*, incluyendo un modelo ortotópico con CTNNB1 mutado ( $n = 10$  ratones/tratamiento; WNTinib:  $p = 0,0002$  vs. control, resistente a otras terapias (Sorafenib:  $p = 0,0568$  vs. control).

**Conclusiones:** Este estudio identifica un nuevo modulador de la vía de Wnt y demuestra un mecanismo hasta ahora desconocido en que la modulación de la vía KIT/MAPK/EZH2 es capaz de inhibir de manera potente y selectiva los efectos transcripcionales de la vía Wnt, alterada en los CHC con mutaciones en CTNNB1. Estos datos aportan la base racional para explorar WNTinib en ensayos clínicos enriquecidos con los CHC avanzados con mutaciones en CTNNB1.

#### P-7. NIVELES DE CITOQUINAS Y PERFIL DE DNA CIRCULANTE EN PLASMA COMO BIOMARCADORES DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

Elena Vargas-Accarino<sup>1,2</sup>, Mónica Higuera<sup>1</sup>, María Bermúdez<sup>1,2,3,4</sup>, Mónica Pons<sup>1,2,3,4</sup>, María Torrens<sup>1</sup>, Ana María Aransay<sup>4,5</sup>, Jose Ezequiel Martín<sup>4,5</sup>, Xavier Merino<sup>6</sup> y Beatriz Minguez<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Research group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Genome Analysis Platform, CIC bioGUNE-BRTA, Derio, Spain. <sup>6</sup>Radiology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

**Introducción:** Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) han revolucionado el manejo terapéutico del carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. La combinación de anti-PDL1 (atezolizumab) y anti-VEGF (bevacizumab) y la de anti-PDL1 (durvalumab) y anti-CTLA4 (tremelimumab) se han convertido en tratamientos de primera línea. El objetivo de este estudio fue estudiar potenciales marcadores serológicos de respuesta al tratamiento con ICIs.

**Métodos:** Cohorte prospectiva de 25 pacientes tratados con ICIs (nivolumab ( $n = 14$ ), atezolizumab/bevacizumab ( $n = 8$ ), durvalumab/tremelimumab ( $n = 2$ ) y lenvatinib/pembrolizumab ( $n = 1$ )). Se recogieron muestras de plasma basal y después de 3 meses del tratamiento. Se analizaron niveles de 24 citoquinas por ELISA, niveles de DNA libre circulante (cfDNA), DNA tumoral circulante (ctDNA) y el porcentaje de mutación TERT en cfDNA por ddPCR. El perfil de ctDNA basal de 21 de estos pacientes se analizó mediante Onco-500 TruSight.

**Resultados:** El 84% eran varones, la mediana de edad 71 años y el 76% eran BCLC-C al inicio del tratamiento. El 76% tenía enfermedad hepática subyacente, siendo VHC la etiología más frecuente (52%). El 8% presentó respuesta radiológica completa (CR), 20% respuesta radiológica parcial (PR), el 52% enfermedad estable (SD) y el 20% progresión radiológica (PD) como mejor respuesta radiológica (RECIST 1.1). Los niveles de MCP-1 a los 3 meses de iniciar el tratamiento fueron significativamente más bajos en pacientes con progresión radiológica como mejor respuesta [mediana (DE)] [12,1 (3,5) en los pacientes con PD vs. 54,8 (47,7) pg/ml en el resto] ( $p < 0,01$ ). Por el contrario, fueron significativamente mayores en los pacientes con CR [124,81 (47,06) en los pacientes con CR vs. 37,97 (38,61) pg/ml en el resto] ( $p < 0,05$ ). Los niveles de cfDNA al inicio del tratamiento fueron significativamente diferentes en los pacientes que presentaron CR/PR [2,3 (0,58) ng/ $\mu$ l] que en los pacientes con SD/PD [8,95 (6,89) ng/ $\mu$ l]. Del mismo modo, a los 3 meses del inicio del tratamiento los niveles de cfDNA fueron significativamente más bajos en pacientes con CR/PR que en los pacientes con SD/PD [2,12 (0,92) vs. 10,08 (10,01) ng/ $\mu$ l], así como los niveles de

ctDNA medidos a los 3 meses [0,55 (0,35) en CR/PR y 4,34 (5,5) ng/ul en SD/PD] ( $p < 0,005$ ). En cuanto a la secuenciación del ctDNA basal, los pacientes con respuesta radiológica tenían significativamente más CNV (97 vs. 1 respectivamente) ( $p = 0,03$ ). Mutaciones en CTNNB1 estaban presentes en el 100% de los pacientes con PD, pero solo en el 45% de los que presentaban SD, PR o CR.

**Conclusiones:** El perfil de expresión de citoquinas, la cantidad de cfDNA y ctDNA y la presencia de CNV medidos basalmente y a los 3 meses muestran diferencias significativas entre pacientes con CHC avanzado con y sin respuesta radiológica a los ICIs y podrían ser de utilidad para identificar pacientes que se benefician más de esta aproximación terapéutica. Análisis moleculares en mayor profundidad están actualmente en curso.

#### P-8. DESREGULACIÓN DE LA MAQUINARIA ARN-EXOSOMA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

Samanta Lozano de la Haba<sup>1,2,3,4</sup>, Natalia Hermán Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, Betsaida Ojeda Pérez<sup>1,2,3,4</sup>, Prudencio Sáez Martínez<sup>1,2,3,4</sup>, Antonio García Estrada<sup>1,2,3,4</sup>, Juan Luis López Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, Manuel Rodríguez Peralvarez<sup>1,5,6</sup>, Raúl Miguel Luque<sup>1,2,3,4</sup> y Manuel David Gahete Ortiz<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 Patofisiología 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 carcinoma hepatocelular (CHC) representa el tipo más común de cáncer de hígado, presentando una incidencia creciente, un comportamiento agresivo y un mal pronóstico. Estudios previos indican que existe una profunda desregulación de las maquinarias moleculares relacionadas con el procesamiento y metabolismo del ARN en el desarrollo de CHC y otros tipos de cáncer. Una de estas maquinarias es el ARN-exosoma, un complejo de ribonucleasas que coopera con múltiples cofactores en el procesamiento, control de calidad y degradación de prácticamente todas las clases de ARN, cuyo papel ha sido poco explorado en CHC. Nuestro objetivo es caracterizar la desregulación y la implicación funcional de la maquinaria del ARN-exosoma en el desarrollo y la progresión del CHC, para identificar biomarcadores tempranos y nuevas dianas terapéuticas. Para ello se analizaron los niveles de expresión de los componentes del ARN-exosoma en muestras de CHC y controles no tumorales de dos cohortes retrospectivas ( $n = 94$  y  $n = 62$  respectivamente) y siete cohortes en silicio (Zhou, Roessler 2, Mas, Wurmbach, Arendt, Pinyol y TGCA) y se analizó su relación con parámetros clínicos clave en la patología. Además, se realizaron ensayos funcionales en las líneas celulares de CHC Hep3B y SNU-387 en respuesta al silenciamiento (mediante siRNA) de componentes seleccionados. Los resultados mostraron un patrón de desregulación heterogéneo en la expresión génica/proteica de gran parte de los componentes del ARN-exosoma, (p.e. EXOSC4, EXOSC9, EXOSC10, ZFC3H1, MPHOSPH6, TTC37). Los elementos más consistentemente alterados en las cohortes de CHC fueron EXOSC9, EXOSC10 y EXOSC4. La expresión de estos componentes se asoció con parámetros clínicos (ej. supervivencia global) y moleculares (ej. expresión de MKI67/CDK1/c-MYC) de mayor agresividad. El silenciamiento (a nivel de ARNm/proteína) *in vitro* de algunos de estos componentes (p.e. EXOSC4 o ZFC3H1) redujo parámetros tumorales clave como la proliferación celular, la capacidad de migrar o de formar colonias y tumrosferas en células Hep3B y/o SNU-387. En conjunto, nuestros resultados indican que los componentes de la maquinaria

del ARN-exosoma están alterados en CHC y asociados con la agresividad tumoral. Por lo tanto, podrían representar nuevos biomarcadores y/o potenciales candidatos para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas en CHC (a través de la regulación de su expresión génica), capaces de reducir la letalidad de esta patología y/o mejorar la calidad de vida de los pacientes.

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

#### P-9. IMPACTO DE LA INACTIVACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES EN EL FENOTIPO DE RESISTENCIA A MÚLTIPLES FÁRMACOS (MDR) DE LAS CÉLULAS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Oscar Briz<sup>1,2,3</sup>, Anabel Sánchez Martín<sup>1,2</sup>, Marta R. Romero<sup>1,2,3</sup>, Maitane Asensio<sup>1,2</sup>, Alvaro G. Temprano<sup>1,2,3</sup>, Jesús M. González Santiago<sup>2,4</sup>, María A. Serrano<sup>1,2,3</sup> y José J.G. Marín<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red para el estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Salamanca, España.

**Introducción:** A pesar de los recientes avances farmacológicos, la mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) no responden a los tratamientos disponibles actualmente, lo que contribuye a su mal pronóstico. El amplio espectro de alteraciones moleculares que determinan la heterogeneidad tumoral puede desempeñar un papel esencial en el marcado fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (MDR) de este cáncer. Muchos genes supresores tumorales (TSG) se encuentran inactivados frecuentemente en el HCC debido a alteraciones genéticas y epigenéticas.

**Objetivos:** Investigar el impacto de la pérdida de función de los TSG más frecuentemente alterados en el HCC en el fenotipo MDR y de malignidad de este cáncer.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica para identificar los TSG más frecuentemente alterados en el HCC. Para ello, se utilizó la base de datos TCGA-LIHC. Se analizó la presencia de mutaciones y la expresión génica en los tumores y se relacionó con la supervivencia mediante análisis de Kaplan-Meier. Mediante CRISPR/Cas9, se silenciaron los TSG seleccionados en líneas celulares de HCC. La sensibilidad a los fármacos se determinó mediante los test de MTT-formazán y sulforodamina B. La expresión de  $\approx 100$  genes implicados en mecanismos MDR se determinó mediante TLDA. Como características adicionales de malignidad se evaluaron la proliferación celular, la capacidad de formación de colonias y la migración celular.

**Resultados:** Entre los TSG más frecuentemente inactivados en HCC seleccionamos TP53, ARID1A, PTEN y CDH1. El análisis *in silico* de los datos de TCGA reveló una menor expresión de CDKN1A (diaña de p53), ARID1A, PTEN y CDH1 en el tejido tumoral respecto al tejido hepático no tumoral. La presencia de mutaciones en TP53 y ARID1A y la baja expresión de PTEN y CDH1 se correlacionaron con un peor pronóstico de los pacientes. El silenciamiento completo de TP53 en células HepG2 indujo un aumento de la resistencia a cisplatino, doxorrubicina y regorafenib, una mayor sensibilidad a cabozantinib y ningún efecto en la respuesta a sorafenib y lenvatinib. El silenciamiento de TP53 modificó la expresión de algunos genes MDR, principalmente relacionados con la apoptosis. Las células HepG2 TP53KO también mostraron un aumento de la migración y de la capacidad de formación de colonias, aunque no se observaron cambios en la proliferación celular. El silenciamiento de ARID1A en células PLC/PRF/5 indujo una mayor sensibilidad a cisplatino y ca-

bozantinib, pero no aumentó otras características de malignidad en estas células. Los modelos celulares de PTENKO y CDH1KO mostraron cambios mínimos en las características de malignidad y respuesta a los fármacos.

**Conclusiones:** El deterioro de la expresión y la función de algunos TSG, principalmente TP53, está implicado en la heterogeneidad del HCC en cuanto a la respuesta a los fármacos y otras características de malignidad, que contribuye al mal pronóstico de estos pacientes.

#### P-10. EJE E2F/MCM: NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA EL COLANGIOPARCINOMA IMPLICADA EN LA REPROGRAMACIÓN DEL METABOLISMO DE LÍPIDOS

Mikel Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, Ane Nieva-Zuluaga<sup>1</sup>, Maider Apodaka-Biguri<sup>1</sup>, Francisco González-Romero<sup>1</sup>, Nerea Muñoz<sup>1</sup>, Paul Gómez<sup>1</sup>, Beatriz Gómez-Santos<sup>1</sup>, Xabier Buqué<sup>1</sup>, Igor Aurrekoetxea<sup>1,2</sup>, Igotz Delgado<sup>1</sup>, Idoia Fernández-Puertas<sup>1</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>3,4,5</sup>, Diego F. Calvisi<sup>6</sup>, Jesús M. Bañales<sup>3,4,5,7</sup> y Patricia Aspichuela<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Facultad de Medicina y Enfermería, Departamento de Fisiología, Leioa, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, 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>Instituto Nacional para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), España. <sup>5</sup>IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, España. <sup>6</sup>Instituto de Patología, Universidad de Regensburg, Regensburg, Alemania. <sup>7</sup>Departamento de Bioquímica y Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

El colangiocarcinoma (CCA) agrupa a conjunto heterogéneo de cánceres biliares caracterizados por mal pronóstico. Recientemente demostramos que en aquellos CCAs con gran capacidad proliferativa se produce una fuerte remodelación del metabolismo de lípidos, que sirven como sustrato energético. Los factores de transcripción E2F1/2, reguladores del ciclo celular y del metabolismo energético, están aumentados en la enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG), considerada un importante factor de riesgo de CCA. E2F1/2 promueven el desarrollo del carcinoma hepatocelular (HCC) asociado a EHMG estableciendo un entorno procarcinogénico rico en lípidos. Las proteínas de la familia MCM, helicasas implicadas en la replicación del ADN y en la progresión del ciclo celular, son dianas reconocidas de los E2Fs. Por tanto, los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar la implicación del eje E2F/MCM en el desarrollo y progresión del CCA, y 2) investigar el potencial papel del eje E2F/MCM en la reprogramación del metabolismo lipídico en CCA. Se analizó el lipidoma y el proteoma de 5 líneas celulares de CCA humano y de 4 cultivos primarios de colangiocitos humanos normales (NHGs), así como el lipidoma hepático de un modelo animal de CCA basado en la sobreexpresión de Akt1 y del dominio citoplasmático intracelular de NOTCH1 (Nidc1). Se determinó la viabilidad y proliferación celular en presencia y ausencia de ciprofloxacino (CPX), inhibidor de la actividad helicase del complejo MCM2-7, combinado o no con un inhibidor de la actividad E2F (HLM006474). Se utilizaron datos de la cohorte de pacientes del The Cancer Genome Atlas TCGA-CHOL. Los resultados mostraron que los niveles de E2F1 y E2F2 estaban incrementados en CCA, tanto en la cohorte TCGA como en líneas de CCA humanas y en el modelo animal en comparación con sus respectivos controles. El análisis de expresión de la familia MCM indicó que los niveles de cada miembro de la familia estaban incrementados (MCM1-MCM7) en la cohorte TCGA y en las líneas celulares, y que cada uno pre-

sentaba una correlación positiva con la expresión de E2F1 y E2F2. El análisis lipidómico mostró que en CCA se produce una remodelación de las subespecies de TG acompañada del incremento de su concentración total. La inhibición de la actividad MCM en las células humanas de CCA con CPX redujo su contenido de TG y provocó una disminución dosis-dependiente de su viabilidad, proliferación y del crecimiento de esferoides. El tratamiento con el inhibidor de E2Fs, el HLM006474, también disminuyó la viabilidad celular, proliferación y el tamaño de los esferoides *in vitro*. La combinación de los dos fármacos, el CPX y el HLM006474, indujo una mayor reducción de la viabilidad celular *in vitro* que ambos tratamientos independientes. En conclusión, el eje E2F/MCM está activado en CCA y es necesario para su supervivencia y proliferación, potencialmente afectando, entre otros mecanismos, la remodelación en el metabolismo de TGs que caracteriza a este cáncer.

#### P-11. IMPACTO DE LA DISFUNCIÓN DE P53 EN LA QUIMIORRESISTENCIA DEL COLANGIOPARCINOMA

Paula Sanchón-Sánchez<sup>1,2</sup>, Elisa Lozano<sup>1,2</sup>, Oscar Briz<sup>1,2</sup>, Rocío I.R. Macías<sup>1,2</sup>, María Reviejo<sup>1,2</sup>, Sara Ortiz-Rivero<sup>1,2</sup>, María A. Serrano<sup>1,2</sup> y José 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 de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III), Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** Una dificultad en el tratamiento del colangiocarcinoma (CCA) es su elevada quimiorresistencia. El gen supresor tumoral TP53 (p53), presenta una alta frecuencia de mutaciones en muchos tumores incluido el CCA; sin embargo, se desconoce el impacto de la disfunción de p53 en el fenotipo de quimiorresistencia a múltiples fármacos (MDR) característico del CCA.

**Métodos:** Tanto *in silico* (utilizando la base de datos TCGA) como mediante RT-qPCR en biopsias de pacientes ( $n = 30$ ), se evaluó la expresión de TP53 en CCA intrahepático y en el tejido adyacente. Se desarrollaron vectores lentivirales portadores de la ORF de TP53 *wild-type* (WT) y virus control (Mock) para transducir células de CCA (EGI-1 y TFK-1). El efecto de la sobreexpresión de TP53 se determinó midiendo el ARNm de su gen diana CDKN1A (p21). El resistoma se analizó determinando mediante Taqman Low Density Array (TLDA) y *western blot* los niveles de ARNm de  $\approx 100$  genes implicados en quimiorresistencia. La proliferación y la viabilidad celular se determinaron utilizando un Holomonitor y el test de MTT.

**Resultados:** Los datos de la base de datos TCGA mostraron que los niveles de ARNm de TP53 no están disminuidos en CCA. Este hecho se confirmó experimentalmente en la cohorte de biopsias de CCA. Sin embargo, el ARNm de su diana CDKN1A se encuentra significativamente reducido en CCA, lo que se relaciona con la alta frecuencia de mutaciones que hacen disfuncional a p53. Cuando se sobreexpresó TP53-WT en células EGI-1 y TFK-1 se encontró un aumento de p21 asociado a una menor proliferación celular. El análisis del resistoma reveló que las células transducidas con TP53 mostraban un cambio significativo ( $> 50\%$ ) en la expresión de genes asociados a la quimiorresistencia (aumento de FAS, BAX, TYMP y CES2, y disminución de DHFR, RRM1 y BIRC5), el cual se acompañaba de una mayor sensibilidad al cisplatino, oxaliplatin, 5-fluorouracilo y gemcitabina.

**Conclusiones:** La disminución de la función de p53 en CCA se asocia con el desarrollo de un fenotipo MDR. La restauración experimental de dicha función utilizando vectores virales que contienen la ORF de TP53, además de suprimir la proliferación celular, poten-

cia la sensibilidad a fármacos antitumorales, mediante la modificación de la expresión de genes del resistoma.

#### P-12. MODULACIÓN DE LA RUTA WNT/β-CATENINA COMO POTENCIAL ESTRATEGIA QUIMIOSENSIBILIZANTE EN EL COLANGIOPAPILOMA

Elisa Lozano Esteban<sup>1,2</sup>, Luke Boulter<sup>3</sup>, Paula Sanchón Sánchez<sup>1,2</sup>, Oscar Briz Sánchez<sup>1,2</sup>, Rocío I. Rodríguez Macías<sup>1,2</sup>  
y José Juan García 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>MRC Unidad de Genética Humana, Instituto de Genética y Cáncer, Universidad de Edimburgo, Reino Unido.

**Introducción:** Una importante limitación en el tratamiento del colangiocarcinoma (CCA) es su escasa respuesta a la quimioterapia, debida a la presencia en las células tumorales de diversos mecanismos que determinan la resistencia a múltiples fármacos (MDR). De entre las vías de señalización modificadas en CCA se encuentra la ruta de Wnt/β-catenina, que está hiperactivada en este tumor, en el que juega un papel clave en la proliferación celular, migración y angiogénesis. Aunque en algunos cánceres se ha descrito una vinculación entre la ruta de Wnt/β-catenina y la MDR, en el caso del CCA esta relación no se conoce bien.

**Objetivos:** Dilucidar el papel de la ruta Wnt/β-catenina en la MDR en CCA, y evaluar la utilidad de nuevas estrategias terapéuticas consistentes en la combinación de la inhibición de la ruta de Wnt con fármacos antitumorales.

**Métodos:** Se realizaron ensayos *in vitro* con líneas de CCA humano intrahepático (CC-LP1 y CC-SWI) tratadas con inhibidores de la ruta de Wnt (C59 y PRI724) para evaluar la expresión de genes diana y genes implicados en MDR. Se utilizaron Taqman Low-Density Arrays (TLDA) para medir la expresión de mRNA de ~100 genes de quimiorresistencia. La proliferación y viabilidad celular fueron determinadas por el test de la resazurina tras 72 h de tratamiento con los inhibidores de Wnt ± fármacos antitumorales (cisplatino, gemcitabina o 5-FU). Se utilizó Synergyfinder para evaluar el potencial sinérgico de cada una de las combinaciones farmacológicas ensayadas. Se desarrolló CCA en ratas mediante inducción con tiacetamida (TAA) administrada durante 26 semanas en el agua de bebida; estos animales fueron tratados con PRI724 solo o con 5-FU para evaluar el efecto antitumoral.

**Resultados:** El tratamiento con C59 y PRI724 en las líneas celulares de CCA inhibió la actividad de la ruta de Wnt, demostrado por la caída de expresión de los genes diana BIRC5, AXIN2 y cMYC (RT-qPCR y WB). La inhibición de la ruta moduló los niveles de expresión de varios genes implicados en MDR, como genes de la superfamilia ABC, los cuales codifican para bombas exportadoras de fármacos y que están altamente expresados en CCA (MRP1, MRP3 y MDR1). Los ensayos *in vitro*, demostraron que el tratamiento combinado utilizando el inhibidor de Wnt/β-catenina PRI724 con fármacos antitumorales (cisplatino o 5-FU) inducía un efecto aditivo reduciendo la proliferación celular. Igualmente, los ensayos *in vivo* demostraron que las ratas con CCA que fueron tratadas con la combinación del inhibidor de Wnt (PRI724) junto a 5-FU presentaban una significativa reducción del área tumoral en comparación con los animales control.

**Conclusiones:** La inhibición de la ruta de señalización Wnt/β-catenina tiene un efecto quimiosensibilizante en CCA, mediante la reducción de la expresión de algunas bombas ABC. El uso de estrategias terapéuticas que combinen de la inhibición de la ruta de Wnt con quimioterapia puede suponer una ventaja farmacológica en el tratamiento del CCA.

#### P-13. EL DAÑO MITOCONDRIAL CAUSADO POR CABOZANTINIB ES CLAVE EN SU EFICACIA FRENTE AL CARCINOMA HEPATOCELULAR Y POTENCIABLE POR EL MIMÉTICO DE BH3 NAVITOCLAX

Anna Tutusaus, Patricia Rider, Blanca Cucarull, Carlos Cuño, Pablo García de Frutos, Montserrat Marí y Albert Morales

Departamento de Muerte y Proliferación Celular, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

**Introducción:** El daño mitocondrial inducido por sorafenib y regorafenib participa en su acción antitumoral frente al carcinoma hepatocelular (CHC). Ambos inhibidores de tirosinas cinasas (TKI) inducen muerte celular dependiente de mitocondria que puede ser potenciada por miméticos BH3, inhibidores selectivos de proteínas BCL-2. De hecho, navitoclax, inhibidor de BCL-2 y BCL-xL, se administra con sorafenib en ensayos clínicos en tumores sólidos (NCT02143401). La utilización de terapias mitocondriales para potenciar la eficacia del cabozantinib en el tratamiento del CHC no ha sido estudiada.

**Métodos:** El crecimiento tumoral se determinó en un modelo sín-génico de ratón tratado con cabozantinib y/o ABT-263 después de la inyección subcutánea de células Hepa1-6. Las líneas celulares de hepatoma (HepG2, Hep3B, PLC5) se trataron con cabozantinib y miméticos BH3 (ABT-263, navitoclax: BCL-2 y BCL-XL, ABT-199: BCL-2, A-1331852: BCL-xL). Las células se caracterizaron mediante Western, qPCR y microarrays. Se analizó la funcionalidad mitocondrial, la activación de caspasas, la liberación de ADN mitocondrial (mitDNA) y la inducción de apoptosis.

**Resultados:** La muerte celular en células de hepatoma inducida por cabozantinib es potenciada por miméticos BH3. Las células resistentes a sorafenib, que exhibieron niveles alterados de proteínas BCL-2, fueron menos sensibles a cabozantinib; efecto que fue superado por la coadministración de navitoclax. El cabozantinib disminuyó el crecimiento tumoral en un modelo de CHC en ratones inmunocompetentes, reducción que fue potenciada en combinación con navitoclax por un mecanismo mitocondrial como evidenció el análisis proteómico y genético del tumor. Analizando su acción a nivel celular, el cabozantinib indujo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales en células de hepatoma, causó la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, la liberación de proteínas apoptóticas y la muerte celular apoptótica, que fue particularmente incrementada tras la adición de navitoclax. El cabozantinib promovió la liberación citosólica del mtDNA, causante de la inducción de genes estimulados por interferón (ISGs), como pudo comprobarse empleando células carentes de mtDNA, sugiriendo este mecanismo de detección de DNA celular como relevante en su acción citotóxica.

**Conclusiones:** La eficacia de cabozantinib puede reducirse después de otros tratamientos con TKI con impacto mitocondrial, como con sorafenib o regorafenib. Sin embargo, la muerte celular inducida por cabozantinib se potencia en el CHC experimental mediante fármacos dirigidos a la mitocondria, como el navitoclax, proporcionando una nueva estrategia de tratamiento y apuntando a su señalización mitocondrial como diana de otras actuaciones.

#### P-14. EL AUMENTO DE LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL GENERA UNA ADAPTACIÓN METABÓLICA INMUNOSUPRESORA EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>1,2</sup>, Leire Egia-Mendikute<sup>3</sup>, Miren Bravo<sup>1</sup>, Marina Serrano-Maciá<sup>1</sup>, Teresa C. Delgado<sup>1</sup>, Iraia Ladero<sup>4</sup>, Elena Molina<sup>4</sup>, Sofía Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, Rubén Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, Janire Castelo<sup>5</sup>, Diego Barriales<sup>5</sup>,

Begoña Rodríguez-Iruretagoyena<sup>1</sup>, Eva Santamaría<sup>6</sup>, María Mercado-Gómez<sup>1</sup>, Irene González-Recio<sup>1</sup>, Mercedes Rincón<sup>7</sup>, Matías A. Ávila<sup>6,8</sup>, Juan Anguita<sup>5</sup>, Natalia Elguezabal<sup>4</sup>, Asís Palazón<sup>3</sup> y María Luz Martínez-Chantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, Centre for Cooperative Research in Biosciences CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, Derio, España. <sup>2</sup>CIBEREHD. <sup>3</sup>Cancer Immunology and Immunotherapy Lab, Centre for Cooperative Research in Biosciences CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, Derio, España. <sup>4</sup>Animal Health Department, NEIKER-Instituto Vasco de Investigación y Desarrollo Agrario. Derio, España. <sup>5</sup>Inflammation and Macrophage Plasticity Lab, Centre for Cooperative Research in Biosciences CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, Derio, España. <sup>6</sup>CIBEREHD and Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA, Pamplona, España. <sup>7</sup>Department of Medicine, Immunobiology Division, University of Vermont, Burlington, VT, EE.UU. <sup>8</sup>Hepatology Program, Cima-University of Navarra, Pamplona, España.

Recientemente se ha podido observar que un metabolismo basado en la respiración mitocondrial es necesario para el crecimiento tumoral. Nos fundamentamos en dichos estudios para investigar el papel de MCJ, regulador endógeno negativo del complejo I mitocondrial, en el contexto del carcinoma hepatocelular (CHC). El microambiente tumoral impone restricciones metabólicas que dificultan la acción antitumoral de las células inmunes, y modular dichas adaptaciones metabólicas podría ayudar a recuperar el potencial antitumoral. Este trabajo pretende demostrar la mayor malignidad de tumores con un aumento de la respiración mitocondrial y analizar las diferentes respuestas inmunes dependiendo del microambiente metabólico. Se utilizaron dos modelos experimentales de CHC. En primer lugar, ratones Wt y Mcj<sup>-/-</sup> fueron tratados con dietilnitrosamina (DEN) durante 5, 8 o 12 meses. En segundo lugar, los ratones c57/BL6 fueron inyectados con una combinación de plásmidos MYC; sgp53 y se silenció Mcj específicamente en los hepatocitos. En ambos modelos se evaluaron la progresión tumoral, el metabolismo hepático, la actividad mitocondrial y la infiltración de células inmunes. El análisis *in silico* mediante UALCAN reveló una expresión reducida de MCJ en pacientes con CHC en estadio IV. *In vivo*, la falta de MCJ aumentó la tumorigénesis y la tasa de mortalidad tras el tratamiento con DEN. Se confirmó un fenotipo altamente oxidativo en los tumores Mcj<sup>-/-</sup>, ya que la respiración mitocondrial era significativamente mayor, con niveles intracelulares elevados de ATP, NAD<sup>+</sup> y NADPH. El estudio de las células inmunitarias infiltrantes en los tumores mostró una reducción de los linfocitos T efectores (CD44+ CD62L-) y de los neutrófilos (GR1+CD11b+) en los ratones Mcj<sup>-/-</sup>. El análisis de las citocinas séricas y hepáticas puso de manifiesto una reducción de IFNg y TNF inflamatorios en los ratones Mcj<sup>-/-</sup>. El aumento significativo de los niveles de PDL-1 en los ratones Mcj<sup>-/-</sup> apuntaba a una posible inmunosupresión. Por otra parte, el silenciamiento hepático de Mcj potenció la tumorigénesis en el modelo MYC;sgp53, junto con una reducción de los niveles de IFNg y TNF y un aumento de PDL-1. Curiosamente, casi el 30% de los ratones silenciados desarrollaron metástasis cerebral. Desde el punto de vista mecanístico, se observaron mayores niveles de adenosina hepática, lo cual promueve inmunosupresión en las células T. En general, la disminución de los niveles de MCJ en el hígado, que también se observa en pacientes con CHC avanzado, fomenta la respiración oxidativa y conduce a una adaptación metabólica que impide el potencial antitumoral a través de la señalización ATP-ectoenzima-adenosina y promueve la tumorigénesis e incluso la metástasis. Por lo tanto, la medición de los niveles de MCJ junto con la caracterización de la respiración glucolítica frente a la oxidativa podría ayudar a determinar el tratamiento más adecuado, como el bloqueo del eje adenosina en combinación con inmunoterapia.

#### P-15. LIQUID BIOPSY PROTEINS AS PSC-SPECIFIC AND PAN-CCA BIOMARKERS OF CANCER RISK, EARLY DIAGNOSIS AND SURVIVAL MIRRORING TUMOR CELLS

Ainhoa Lapitz<sup>1</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2,3</sup>, Piotr Milkiewicz<sup>4,5</sup>, Paula Olaizola<sup>1</sup>, Ekaterina Zhuravleva<sup>6</sup>, Marit M. Grimsrud<sup>7</sup>, Christoph Schramm<sup>8,9,10</sup>, Ander Arbelaitz<sup>1</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>6</sup>, Adelaida La Casta<sup>1</sup>, Małgorzata Milkiewicz<sup>11</sup>, Tania Pastor<sup>1</sup>, Mette Vesterhus<sup>7,12</sup>, Raul Jimenez-Agüero<sup>1</sup>, Michael T. Dill<sup>13,14</sup>, Angela Lamarca<sup>15</sup>, Juan W. Valle<sup>15</sup>, Rocío I.R. Macias<sup>3,16</sup>, Laura Izquierdo-Sánchez<sup>1</sup>, Ylenia Pérez Castaño<sup>1,17</sup>, Francisco Javier Caballero-Camino<sup>1</sup>, Ioana Riano<sup>1</sup>, Marcin Krawczyk<sup>18,19</sup>, Cesar Ibarra<sup>20</sup>, Javier Bustamante<sup>20</sup>, Luiz Miguel Nova-Camacho<sup>21</sup>, Juan M. Falcon-Perez<sup>3,22,23</sup>, Felix Elortza<sup>2,3</sup>, María J. Perugorria<sup>1,3,24</sup>, Jesper B. Andersen<sup>6</sup>, Luis Bujanda<sup>1,3</sup>, Tom H. Karlsen<sup>7</sup>, Trine Folsæras<sup>7,25</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,3,23</sup> and Jesus M. Banales<sup>1,3,23,26</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, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), 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>Liver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Poland <sup>5</sup>Translational Medicine Group, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland <sup>6</sup>Biotech Research and Innovation Centre, Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark <sup>7</sup>Norwegian PSC Research Center, Department of Transplantation Medicine, Division of Surgery, Inflammatory Medicine and Transplantation, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway <sup>8</sup>European Reference Network Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), Hamburg, Germany. <sup>9</sup>1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. <sup>10</sup>Martin Zeitz Centre for Rare Diseases, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. <sup>11</sup>Department of Medical Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland. <sup>12</sup>Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway. <sup>13</sup>Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Intoxication, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany <sup>14</sup>Experimental Hepatology, Inflammation and Cancer, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany <sup>15</sup>Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust/Division of Cancer Sciences, University of Manchester, United Kingdom. <sup>16</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM), University of Salamanca, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. <sup>17</sup>Osakidetza Basque Health Service, Bidasoa IHO, Bidasoa Hospital, Department of Digestive System, Irun, Spain.

<sup>18</sup>Department of Medicine II, Saarland University Medical Centre, Saarland University, Homburg, Germany <sup>19</sup>Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Centre for Preclinical Research, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Warsaw, Poland <sup>20</sup>Osakidetza Basque Health Service, Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces IHO, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. <sup>21</sup>Osakidetza Basque Health Service, Donostialdea IHO, Donostia University Hospital, Department of Pathology, San Sebastian, Spain. <sup>22</sup>Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Exosomes Laboratory, Derio, Spain. <sup>23</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>24</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>25</sup>Section of Gastroenterology, Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway. <sup>26</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 searched for protein biomarkers in serum extracellular vesicles (EVs).

**Methods:** EVs from patients with isolated PSC (n = 45), concomitant PSC-CCA (n = 42), PSC who developed CCA during follow-up (PSC to CCA; n = 25), CCAs from non-PSC etiology (n = 56), hepatocellular carcinoma (n = 34) and healthy individuals (n = 55) were characterized by mass-spectrometry. Diagnostic biomarkers of PSC-CCA, non-PSC CCA or CCAs regardless etiology (pan-CCAs) were defined, and their expression was evaluated in human organs/tissues and within CCA tumors at single-cell level. Prognostic EV-biomarkers for CCA were investigated.

**Results:** High-throughput proteomics identified candidate diagnostic biomarkers for PSC-CCA, non-PSC CCA or pan-CCA, as well as and for differential diagnosis of intrahepatic CCA and HCC, that were cross-validated by ELISA using total serum. Machine learning logit modelling disclosed CRP/FRIL/Fibrinogen algorithm with diagnostic value for early-stage PSC-CCA v/s isolated PSC (AUC = 0.944; OR = 82.0), overpowering CA19-9 (AUC = 0.735; OR = 9.3). An algorithm combining CRP/VWF/PIGR/ /Fibrinogen allowed the diagnosis of early-stage non-PSC CCAs compared to healthy individuals (AUC = 0.999; OR = 1.115). Noteworthy, levels of Fibrinogen/CRP/PIGR/FRIL showed predictive capacity for CCA development in patients with PSC before clinical evidences of malignancy. Multi-organ transcriptomic analysis revealed that serum EVbiomarkers were mostly expressed in hepatobiliary tissues, and scRNA-seq and immunofluorescence analysis of CCA tumors showed their presence mainly in malignant cholangiocytes. Multivariable analysis unveiled EV-prognostic biomarkers independent to clinical features, with COMP/GNAI2/CFA1 and ACTN1/MYCT1/PF4V associated negatively or positively to patients' survival, respectively.

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

#### P-16. NUEVOS INHIBIDORES DE LAS BOMBAS ABC COMO AGENTES SENSIBILIZANTES DEL HEPATOBLASTOMA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Candela Cives-Losada<sup>1,2</sup>, Oscar Briz<sup>1,2,3</sup>, Stefano Cairo<sup>4</sup>, Thomas Efferth<sup>5</sup>, María L. Martínez-Chantar<sup>3,6</sup>, Matías A. Ávila<sup>3,7</sup>, Carolina Armengol<sup>3,8</sup>, Rocío I.R. Macías<sup>1,2,3</sup>, Elisa Lozano<sup>1,2,3</sup> y José J.G. Marín<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de I+D, XenTech, Evry, Francia. <sup>5</sup>Departamento de Biología Farmacéutica, Instituto de Farmacia y Bioquímica, Universidad Johannes Gutenberg, Mainz, Alemania. <sup>6</sup>Liver Disease Lab, Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>7</sup>Programa de Hepatología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdeISNA, Cima-Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>8</sup>Childhood Liver Oncology Group, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España.

**Introducción:** El 20% de los pacientes con hepatoblastoma (HB) presentan mal pronóstico debido principalmente a su deficiente

respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, basada en cisplatino y doxorrubicina. Previamente, hemos demostrado que la elevada expresión de bombas exportadoras de fármacos pertenecientes a la superfamilia de proteínas ABC de "ATP-binding cassette", principalmente MDR1, MRP1 y MRP2, juega un papel determinante en la quimiorresistencia del HB.

**Objetivos:** Buscar nuevos agentes inhibidores de estos transportadores y evaluar *in vitro* su capacidad para sensibilizar a las células HB a la quimioterapia antitumoral.

**Métodos:** Se utilizaron líneas celulares con alta expresión endógena o químicamente inducida de MDR1 (HepG2/DR) o MRP1/MRP2 (HB-282). Su expresión se determinó mediante RT-qPCR, Western blot e inmunofluorescencia. La actividad transportadora de las proteínas ABC se determinó por citometría de flujo utilizando sustitutos fluorescentes e inhibidores específicos. Se realizó un análisis *in silico* mediante docking molecular para buscar potenciales inhibidores de las bombas ABC, utilizando modelos de estas proteínas creados por homología y una librería de 40.000 compuestos naturales o semisintéticos. Se descartaron los compuestos potencialmente dañinos según la predicción de toxicidad utilizando ProTox-II. La viabilidad celular se determinó mediante los tests MTT-formazán y sulforodamina B. Mediante SynergyFinder 3.0 se determinó la existencia de sinergias al combinar quimiosensibilizadores y fármacos citostáticos.

**Resultados:** Además de los inhibidores conocidos de MDR1 (verapamilo, elacridar y tariquidar), se seleccionaron 40 compuestos, de los cuales 11 redujeron significativamente el eflujo de rodamina-123 desde las células HepG2/DR. De los agentes sin efecto citotóxico, el CCL-40 fue capaz de aumentar ligeramente la sensibilidad de las células a la doxorrubicina, mientras que el CCL-17 y el CCL-24, potenciaron notablemente el efecto citostático de la doxorrubicina, gracias a un mecanismo sinérgico. Por otra parte, el estudio de docking molecular identificó 1.000 compuestos que podrían interaccionar con las bombas MRP1 y MRP2. Se seleccionaron ocho compuestos en base a su baja energía de unión a ambas proteínas, mínima toxicidad prevista y su disponibilidad comercial. Los análisis posteriores mostraron que dos de ellos, CCL-45 y CCL-46, reducían significativamente el eflujo de calceína mediado por MRP1/MRP2 en las células HB-282. La potencia quimiosensibilizante del CCL-45 fue mayor que la de MK-571, un inhibidor típico de MRP1/MRP2.

**Conclusiones:** La inhibición de bombas ABC exportadoras de fármacos, como MDR1, MRP1 y MRP2, mediante diferentes compuestos naturales o fármacos utilizados en la clínica con otros fines, podría ser una buena estrategia para superar la falta de respuesta a la quimioterapia en pacientes con HB.

#### P-17. LA RESTRICCIÓN CALÓRICA POTENCIA EL EFECTO SINÉRGICO DEL CÓCTEL SORAFENIB-METFORMINA EN CÁNCER DE HÍGADO

Juan Luis López-Cánovas, Beatriz Naranjo Martínez, Pedro Navarro Amador y Alberto Diaz-Ruiz

Grupo de Intervenciones Nutricionales, Nutrición de Precisión y Envejecimiento, Instituto IMDEA Alimentación, Madrid, España.

La restricción calórica/nutricional (NR) ha surgido como una estrategia factible frente a diferentes tipos de cáncer. Tratamientos de amplio uso clínico, como el sorafenib, y con actividad mimética de NR, como la metformina, tienen efecto sinérgico frente al cáncer de hígado. Por ello, el objetivo de este estudio fue explorar el efecto funcional de la combinación de NR con el cóctel sorafenib-metformina (NR:SM) en cáncer de hígado. En primer lugar, se realizaron ensayos de proliferación celular mediante MTT, en tres líneas celulares de cáncer de hígado (HepG2, Hep3B y SNU-87) en respuesta al 80% de NR, en presencia o ausencia de sorafenib solo

(1-5  $\mu$ M), metformina sola (0,5-10 mM), o su combinación. Nuestros resultados mostraron una reducción de la proliferación celular en respuesta a metformina y sorafenib, siendo potenciando su efecto sinérgico por NR. Consistente con los resultados obtenidos en proliferación celular, un análisis de apoptosis celular mediante tinción de anexina-V reveló un aumento en los eventos apoptóticos tempranos con NR:SM en comparación con NR, metformina sola o sorafenib solo. El ratio de expresión proapoptótico Bcl-xS/Bcl-xL, aumentó tras el tratamiento con NR:SM. Posteriormente, estudiamos la dinámica del ciclo celular en respuesta a los tratamientos descritos, y en línea con los resultados anteriores, NR:SM indujo una mayor retención celular en fase SubG1, sugiriendo la presencia de fragmentos de ADN por apoptosis celular. Metformina y Sorafenib, tienen un papel clave en la actividad mitocondrial, por ello realizamos un análisis dinámico de la función mitocondrial, que resultó en la atenuación de la respiración ligada a ATP mitocondrial, la respiración máxima y la capacidad respiratoria de reserva por NR:SM. Además, la actividad glucolítica disminuyó drásticamente después de la intervención de NR:SM, debido a la reducción glucólisis basal, la reserva y capacidad glucolítica, así como la expresión de enzimas claves en la glucogénesis y las vías glucolíticas. Por último, se realizó un análisis de proteómica, basada en TMT, en respuesta a los tratamientos descritos, para esclarecer sus mecanismos de acción. En consistencia con todos los resultados obtenidos, el análisis proteómico determinó una potenciación de las rutas alteradas (metabolismo celular) en respuesta a metformina, sorafenib y/o su combinación, por NR. Además, NR:SM específicamente alteró proteínas en rutas claves del metabolismo de ARNr. En conjunto, nuestros resultados demuestran que la implementación *in vitro* de NR aumenta el efecto anticancerígeno del cóctel sorafenib-metformina, por lo que nuestros resultados sugieren que esta estrategia puede representar una herramienta terapéutica prometedora en esta patología tumoral.

Financiación: Comunidad de Madrid - Talento Grant 2018-T1/BMD-11966, Ministerio de Ciencia e Innovación - PID2019-106893RA-I00 and RYC2021-033751-I, AECC - Ayuda Ideas Semilla AECC 2022 - IDEAS222846DIAZ.

#### P-18. FUNCTIONAL AND MECHANISTIC ROLE OF LNCRNA-A1 IN CHOLANGIOPANCREATIC CANCER

Alberto Jesús Tinahones Ruano<sup>1</sup>, Joan Blázquez-Vicens<sup>1</sup>, Jorge Cañas Martín<sup>1</sup>, Alba Capelo Díz<sup>1</sup>, J.L. Lavin<sup>2</sup>, M.J. Perugorria Montiel<sup>3</sup>, M. García-Fernández de Barrena<sup>4</sup>, M. Fernández Fondevila<sup>5</sup>, B. Porteiro<sup>6</sup>, J. Lozano<sup>6</sup>, M. Coll<sup>7</sup>, P. Sancho-Bru<sup>7</sup>, Ester González-Sánchez<sup>8</sup>, J.M. Bañales<sup>3</sup>, P. Milkiewicz<sup>9</sup>, M. Milkiewicz<sup>9</sup>, L. Bujanda-Fernández<sup>2</sup>, M.A. Ávila<sup>4</sup>, Ana M<sup>a</sup> Aransay<sup>2</sup>, Rubén Nogueiras<sup>10</sup>, J. Turnes-Vázquez<sup>11</sup>, J. Amengual<sup>12</sup>, L. Sánchez-Garrido<sup>13</sup>, F.J. Tinahones<sup>13</sup>, M. Clemente-Postigo<sup>13</sup>, Isabel Fabregat<sup>8</sup>, J. Vaquero<sup>8</sup>, A. Woodhoo<sup>14</sup> and M. Varela-Rey<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory. CiMUS-USC, Xunta de Galicia, Spain. <sup>2</sup>Genomic Platform, CIC bioGUNE-Ciberehd. <sup>3</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU); National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), San Sebastián, Spain. <sup>4</sup>Hepatology Program, CIMA, University of Navarra. Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA. CIBERehd, Pamplona, Spain. <sup>5</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. <sup>6</sup>Bioinformatics Platform, CIBERehd, Spain. <sup>7</sup>Liver cell plasticity and tissue repair, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Spain. <sup>8</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, Spain. <sup>9</sup>TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute

(IDIBELL), Barcelona, Spain. <sup>10</sup>Translational Medicine Group, Pomeranian Medical University, Szczecin, Liver and Internal Medicine Unit, Medical University of Warsaw, Poland. <sup>11</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn). <sup>12</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Spain. <sup>13</sup>TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. <sup>14</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Spain. <sup>15</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory. CiMUS-USC, Xunta de Galicia, Spain.

Cholangiocarcinoma (CCA) constitutes a cluster of highly heterogeneous biliary malignant tumors that can arise at any point of the biliary tree. The silent presentation of these tumors combined with their highly aggressive nature and refractoriness to chemotherapy contribute to their alarming mortality (2% of all cancer-related deaths worldwide yearly). Long non-coding RNAs (lncRNA) 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 cholangiocarcinoma development, however, remains largely unexplored. In key preliminary experiments, 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-A1) was significantly upregulated in liver samples from patients 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), mice fed with a cholic acid diet and MDR2-KO mice. Surprisingly, we did not observe any change in its expression in livers from NAFLD models [(high fructose high fat diet or CCl4 intoxicated mice, suggesting that the upregulation of this gene is restricted to cholestatic liver injury. At cellular level, we observed that lncRNA-A1 was upregulated specifically in the biliary tree from MDR2-KO mice, but was not significantly altered in hepatocytes, Kupffer, endothelial or HSC. Remarkably, lncRNA-A1 was also overexpressed in 9 of the 11 cell lines of CCA studied. In addition, we found that lncRNA-A1 was consistently elevated in tumoral liver from three different animal models of CCA (SB1-Singeneic, AKT-NICD and AKT-YAP) in comparison with non-tumoral liver. Next, we performed *in vitro* targeting of lncRNA-A1 and examined its effects in CCA cell lines and immortalized cholangiocytes (MMNK-1). Silencing of this lncRNA induced cell death in CCA lines and had no effect on MMNK-1, and reduced the expression of proliferative genes while increasing the expression of apoptotic ones in CCA lines. Altogether these data suggest that hepatic upregulation of lncRNA-A1 in liver could be involved in CCA survival, although the physiological and mechanistic relevance of this upregulation is still under further investigation.

#### P-19. CICLINA M1, NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Irene Gonzalez Recio<sup>1</sup>, Patricia Peña-San Félix<sup>1</sup>, Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>1,2</sup>, Sofía Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, César Martín<sup>1</sup>, Natalia Herman-Sánchez<sup>3</sup>, Manuel D Gahete<sup>3</sup>, Jose Juan García Marin<sup>4</sup>, L Alfonso Martínez-Cruz<sup>1</sup> y María L Martínez-Chantar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Liver disease lab, CIC bioGUNE, Basque research and technology alliance, BRTA, Derio, Bizkaia, España. <sup>2</sup>CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. <sup>3</sup>Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, University of Córdoba,

*Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba; Sofia University Hospital, Córdoba, España. <sup>4</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM), IBSAL, University of Salamanca, España.*

**Introducción:** El carcinoma hepatocelular (CHC) es el sexto cáncer más frecuente en el mundo y la segunda causa de mortalidad por cáncer. En EE.UU., el pronóstico es de aproximadamente 5 años con una supervivencia del 14%. La alteración de los niveles plasmáticos de Mg<sup>2+</sup> está asociada con la progresión del CHC. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a esta asociación apenas se conocen. Teniendo en cuenta la alteración del Mg<sup>2+</sup> en CHC y el papel de los transportadores de Mg<sup>2+</sup> para permitir el flujo a través de las membranas celulares, en este trabajo hemos estudiado el papel del transportador de Mg<sup>2+</sup> Ciclina M1 (CNNM1) en la transición epitelio-mesénquima (EMT) en el CHC.

**Métodos:** Se determinó la expresión de CNNM1 en una cohorte de pacientes con CHC. Además, se realizó un análisis *in silico* de la expresión de CNNM1 y de marcadores mesenquimales en 450 pacientes a través de la plataforma cBioPortal. En un modelo preclínico, se analizó la expresión de CNNM1 en ratones tratados con dietilnitrosamina (DEN) durante 5, 8 y 12 meses. En estudios *in vitro*, se midió la expresión de CNNM1 así como los niveles citosólicos de Mg<sup>2+</sup> en células epiteliales y mesenquimales humanas.

**Resultados:** La cohorte de pacientes con CHC mostró un aumento de la expresión de CNNM1 en CHC. A su vez, el análisis *in silico* reveló un aumento de los niveles de CNNM1 en pacientes con tumores en estadio T1, mientras que su expresión se redujo en pacientes con tumores en estadio avanzado. En cuanto al modelo preclínico, los niveles de CNNM1 aumentaron significativamente en ratones tratados con DEN durante 5 y 8 meses. En cuanto a los estudios *in vitro*, observamos una discrepancia entre los niveles de expresión de CNNM1 a nivel de ARNm y a nivel de proteína en las células humanas EMT. A su vez, se observó la misma controversia en la línea hep3b tratada con el modulador mesenquimal tgfb. Dado que CNNM1 es un transportador de Mg<sup>2+</sup>, medimos los niveles de Mg<sup>2+</sup> citosólicos en las líneas EMT. Las líneas mesenquimales, que poseen altos niveles de expresión de CNNM1 a nivel de proteína, presentaron niveles más bajos de Mg<sup>2+</sup> que las líneas epiteliales, sugiriendo que CNNM1 actúa como un extrusor de Mg<sup>2+</sup>.

**Conclusiones:** La modulación de la homeostasis del Mg<sup>2+</sup> a través de CNNM1 podría emerge como un nuevo enfoque terapéutico para tratar el CHC.

#### P-20. SCAVENGER RECEPTOR MARCO IS ASSOCIATED WITH A WORSE OUTCOME IN HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND MIGHT REPRESENT A POTENTIAL NOVEL THERAPEUTIC TARGET

Maider Huici-Izagirre<sup>1</sup>, Aloña Agirre-Lizaso<sup>1</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>2</sup>, Ekaterina Zhuravleva<sup>2</sup>, Jesper B Andersen<sup>2</sup>, Luis Bujanda<sup>1,3</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,3,4</sup>, Omar Sharif<sup>5</sup>, Jesus M. Banales<sup>1,3,4,6</sup> and Maria J. Perugorria<sup>1,4,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain. <sup>2</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>3</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Spain. <sup>4</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>5</sup>Institute for Vascular Biology, Centre for Physiology and Pharmacology, Medical University Vienna; Christian Doppler Laboratory for Arginine Metabolism in Rheumatoid Arthritis and Multiple Sclerosis, Vienna, Austria. <sup>6</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra,

Pamplona, Spain. <sup>7</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

**Introduction and objectives:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver tumor and due to the limited curative options, it represents the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. Most of HCC tumors arise in the context of chronic liver injury and inflammation; moreover, several studies have demonstrated the relevance of the innate immune system during the progression and development of HCC. The macrophage receptor with collagenous structure (MARCO) is a class A scavenger receptor found on particular subsets of macrophages. Recent evidences in solid tumors indicate that MARCO is particularly expressed in tumor associated macrophages (TAMs), contributing to the development and progression of those tumors. Nevertheless, the importance of MARCO in liver tumorigenesis remains unclear. Thus, the aim of this study is to analyze the role of the scavenger receptor MARCO in the development and progression of HCC.

**Methods:** mRNA expression of MARCO was examined in liver tissue samples of healthy individuals and tumor samples from patients with HCC. Moreover, MARCO protein levels were analyzed in HCC human samples by immunohistochemistry. Publicly available single-cell RNA sequencing data from different studies were employed in order to examine the cell-type specific MARCO expression in HCC human tumors. In addition, MARCO expression was associated with immune cell types and functionality by utilizing state-of-the-art technologies such as ConsensusTME and Tumor Immunophenotype Profiling (TIP) in two cohorts of patients with HCC. MARCO mRNA expression levels were also analyzed in the liver of two mice models of HCC: chronic diethylnitrosamine (DEN) administration for 40 weeks and chronic thioacetamide (TAA) administration for 40 weeks.

**Results:** MARCO mRNA expression is significantly lower in human HCC tumor tissues as compared to healthy liver tissues and surrounding non-tumor tissues from patients with HCC. High expression of MARCO is associated to a worse clinical outcome. These results were also confirmed in two mice models of hepatocarcinogenesis, where MARCO expression was lower in tumor samples as compared to the corresponding surrounding tissue. According to the single-cell RNA sequencing data, MARCO is expressed in a specific subtype of tumor-associated macrophages (TAMs) in human HCC tumors. The ConsensusTME shows that MARCO expression is positively associated with M1 macrophages and monocytes, among others. Moreover, TIP indicates that MARCO expression in HCC tumor samples is linked to the trafficking of immune cells to tumors (4<sup>th</sup> step), including the recruitment of different immune cells such as macrophages, T cells and neutrophils.

**Conclusions:** MARCO is mainly expressed in the surrounding tissue of human HCC tumor samples and its high expression is correlated to a worse clinical outcome. Pending further research, MARCO might represent a potential novel therapeutic target for HCC.

#### P-21. EL SILENCIAMIENTO DE CNNM4 EN COLANGIOPAPILLOMA INHIBE LA PROGRESIÓN TUMORAL PROMOVENDO FERROPTOSIS EN LAS CÉLULAS

Maria Mercado-Gómez<sup>1</sup>, Alvaro Eguileor Giné<sup>1</sup>, Miren Bravo<sup>1</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2,3</sup>, Marina Serrano-Macià<sup>1</sup>, Petar D. Petrov<sup>3,4</sup>, Irene González-Recio<sup>1</sup>, Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, Sofia Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, Clàudia Gil-Pitarch<sup>1</sup>, Miguel A Merlos<sup>14</sup>, Marta Rodríguez Romero<sup>3,5</sup>, Judit Domenech<sup>6</sup>, Rubén Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, Leidy Estefanía Zapata-Pavas<sup>1</sup>, Patricia Peña San Felix<sup>1</sup>, Hana Michalkova<sup>14</sup>, Luis Alfonso Martínez-Cruz<sup>1</sup>, Angela Lamarca<sup>7,8</sup>, Victor Moreno<sup>9</sup>, Zbynek Heger<sup>14</sup>, Teresa C. Delgado<sup>1</sup>, Felix Elortza<sup>2,3</sup>, Matías A. Avila<sup>3,10</sup>, Francisco Javier Cubero<sup>3,11,12</sup>, César Martín<sup>13</sup>, Diego F. Calvisi<sup>15</sup>, Jose J.G. Marín<sup>3,5</sup> y María L. Martínez-Chantar<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Institute of Health, Madrid, España. <sup>4</sup>Experimental Hepatology Unit, IIS Hospital La Fe, Valencia, España.

<sup>5</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, España.

<sup>6</sup>Laboratory of Protein Phosphorylation & Proteomics, Department of Cellular & Molecular Medicine, KU Leuven, Bélgica. <sup>7</sup>Department of Oncology-OncoHealth Institute, Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, España.

<sup>8</sup>Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation, Manchester; Division of Cancer Sciences, University of

Manchester, Manchester, Reino Unido. <sup>9</sup>START Madrid-FJD, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

<sup>10</sup>Hepatology Programme, CIMA, Idisna, Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>11</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, España. <sup>12</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. <sup>13</sup>Departamento de Bioquímica, Instituto Biofísika (UPV/EHU, CSIC), Universidad del País Vasco, Bilbao, España. <sup>14</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University in Brno, República Checa. <sup>15</sup>Institute of Pathology, University of Regensburg, Alemania.

Se denomina colangiocarcinoma (CCA) a un grupo heterogéneo de neoplasias del conducto biliar que representan el segundo cáncer hepático primario más común, después del carcinoma hepatocelular. Debido a la agresividad, el diagnóstico tardío y la capacidad inmunorreguladora de la enfermedad, el CCA presenta un pronóstico desfavorable, con una mediana de supervivencia de 6 meses. Actualmente, el único tratamiento potencialmente curativo del CCA es el quirúrgico siendo este aplicable en solo el 25% de los casos y con una recidiva tumoral frecuente, por lo que es de vital importancia el estudio de nuevas terapias. Recientes investigaciones muestran como mutaciones en algunos genes como en la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, cuyo inhibidor se usa como tratamiento en casos irresecables de CCA, frena la proliferación celular, invasión y metástasis mediante ferroptosis, una muerte celular programada causada por la peroxidación lipídica dependiente de hierro. En este estudio, analizamos el papel de CNNM4 (de sus siglas en inglés, Cyclin and CBS Domain Divalent Metal Cation Transport Mediator 4), un extrusor de Mg<sup>2+</sup> que se encuentra sobreexpresado en CCA tanto a nivel transcripcional como en tejido de biopsias humanas. El silenciamiento de CNNM4 en las líneas tumorales humanas de CCA, EGI-1 y TFK-1, que presentan alta expresión de este gen, no solo aumenta el Mg<sup>2+</sup> intracelular, sino que también reduce la proliferación celular, sensibiliza las células al tratamiento con agentes quimioterapéuticos y altera la formación de esferoides. Asimismo, líneas celulares EGI-1 con silenciamiento estable de CNNM4 mostraron una menor capacidad de formación del tumor, así como metastatizar y colonizar otros órganos evaluada empleando el modelo *in vivo* de membrana corioalantoidea de embrión de pollo. El uso de proteómica en estas células evidencia una alteración del metabolismo energético, una disfunción mitocondrial asociada a un incremento de especies reactivas de oxígeno y un aumento del estrés del retículo endoplasmático. La alteración del metabolismo del hierro tras la modulación de CNNM4 en ambas líneas tumorales asociada a una disminución de NUPR1, un represor de la ferroptosis, explica el posible mecanismo de estos efectos. En un modelo murino de CCA con transfección hidrodinámica (myr-AKT/YapS127A), el silenciamiento tras el desarrollo del tumor, mediante una molécula específicamente dirigida al hígado (CNNM4 siRNA STS44077v4L50, GalNAc) produce una reversión del mismo. En resumen, el silenciamiento de CNNM4 es una potencial diana

terapéutica para el tratamiento de colangiocarcinoma cuyo efecto podría ser mediado por muerte celular dependiente de hierro.

## P-22. THERAPEUTIC POTENTIAL OF TARGETING PROTEIN HYPER-SUMOYLATION IN CHOLANGIOCARCINOMA

Paula Olaizola<sup>1,2</sup>, Irene Olaizola<sup>1</sup>, Marta Fernandez de Ara<sup>1</sup>, Maite G. Fernandez-Barrena<sup>2,3,4</sup>, Laura Alvarez<sup>3</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2,5</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>6</sup>, Pui-Yuen Lee-Law<sup>1,7</sup>, Luiz Miguel Nova-Camacho<sup>8</sup>, Jose J.G. Marin<sup>2,9</sup>, Maria L. Martinez-Chantar<sup>2,10</sup>, Matias A. Avila<sup>2,3,4</sup>, Patricia Aspichueta<sup>2,11,12</sup>, Felix Elortza<sup>2,5</sup>, Jesper B. Andersen<sup>6</sup>, Luis Bujanda<sup>1,2</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,2,13</sup>, Maria J. Perugorria<sup>1,2,14</sup> and Jesus M. Bañales<sup>1,2,13,15</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), Spain. <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>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>6</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>7</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands. <sup>8</sup>Oskidetza Basque Health Service, Donostialdea IHO, Donostia University Hospital, Department of Pathology, San Sebastian, Spain. <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), Spain.

<sup>11</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>12</sup>BioCrucies Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. <sup>13</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>14</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>15</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 SUMOylation, result in abnormal protein dynamics, cell disturbances and disease. Here, we investigate the role of SUMOylation in CCA development and progression.

**Methods:** levels and function of SUMOylation, together with response to S-adenosylmethionine (SAMe) and ML792 (SUMOylation inhibitors) or CRISPR/Cas9 against UBE2I were evaluated *in vitro*, *in vivo* and/or in patients with CCA. The impact of SUMOylation in CCA cells on tumor-stroma crosstalk was assessed performing co-culture experiments with CCA-derived cancer-associated fibroblasts (CAFs) and monocytes. Proteomic analyses were carried out by mass spectrometry.

**Results:** the SUMOylation machinery was found overexpressed and overactivated in human CCA cells and tumors, correlating with poor prognosis. Most SUMOylated proteins found upregulated in CCA cells, after SUMO1-immunoprecipitation and further proteomics, participate in cell proliferation, survival or cell homeostasis. Genetic (CRISPR/Cas9-UBE2I) and pharmacological (SAMe and ML792) inhibition of SUMOylation reduced CCA cell proliferation and impeded colony formation *in vitro*. Moreover, both SAMe and ML792 induced apoptotic cell death in CCA cells *in vitro*. SUMOyla-

tion depletion (SAMe, ML792 or CRISPR/Cas9-UBE2I) halted tumorigenesis in subcutaneous models of CCA *in vivo*. Furthermore, SUMOylation deficiency in CCA cells reduced fibroblast proliferation and impaired macrophage polarization towards an anti-inflammatory M2-like phenotype.

**Conclusions:** Aberrant protein SUMOylation contributes to cholangiocarcinogenesis by promoting cell survival and proliferation. Moreover, SUMOylation impacts the CCA-stroma crosstalk. Impaired SUMOylation halts CCA growth and, thus, may represent a potential new therapeutic strategy for patients with CCA.

#### P-23. NMS-01940153E, AN MPS1 INHIBITOR WITH ANTI-TUMOR ACTIVITY IN RELAPSED OR REFRACTORY UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Maria Reig<sup>1,2,3,4</sup>, Silvia Damian<sup>5</sup>, Domenico Roberti<sup>6</sup>, Sara Maruzzelli<sup>6</sup>, Patrizia Crivori<sup>6</sup>, Laura Gianellini<sup>7</sup>, Maria Teresa de Pietro<sup>6</sup>, Nicola Personeni<sup>8,9,10</sup>, Marco Sanduzzi-Zamparelli<sup>1,2,3,4</sup>, Matteo Duca<sup>5</sup>, Luca Disconzi<sup>11</sup>, Alessia Montagnoli<sup>12</sup>, Arturo Galvani<sup>7</sup>, Elena Ardini<sup>12</sup>, Antonella Isacchi<sup>13</sup>, Elena Colajori<sup>6</sup>, Cristina Davite<sup>6</sup>, Lisa Mahnke<sup>6</sup> and Lorenza Rimassa<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic Barcelona, Liver Oncology Unit, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>BCLC group, FUNDACIO/IDIBAPS, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>CIBEREHD, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Universitat de Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Medical Oncology Unit, Milan, Italy. <sup>6</sup>Nerviano Medical Sciences S.r.l., Global Clinical Development, Nerviano-Milan, Italy. <sup>7</sup>Nerviano Medical Sciences S.r.l., Discovery Pharmacology, Nerviano-Milan, Italy. <sup>8</sup>Humanitas University, Department of Biomedical Sciences, Pieve Emanuele, Milan, Italy. <sup>9</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Medical Oncology and Hematology Unit, Rozzano-Milano, Italy. <sup>10</sup>ASST Garda, Oncology Unit, Manerbio-Brescia, Italy. <sup>11</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Diagnostic Department, Rozzano-Milano, Italy. <sup>12</sup>Nerviano Medical Sciences S.r.l., Global Asset Leadership, Nerviano-Milan, Italy. <sup>13</sup>Nerviano Medical Sciences S.r.l., Oncology-Discovery, Nerviano-Milan, Italy.

**Introduction:** Monopolar Spindle 1 (MPS1) kinase is overexpressed in several tumors, including hepatocellular carcinoma (HCC) where it correlates with tumor features and poor overall and disease-free survival. NMS-01940153E is a highly potent and selective inhibitor of MPS1 with strong preclinical anti-tumor activity in different tumor types. It was previously tested in a FIH study, CL1-81694-001 (EudraCT 2014-002023-10), where activity in HCC was detected. The Sponsor further explored preclinical activity and initiated a Phase 1-2 study, MPSA-153-001 (EudraCT 2020-001002-26), in patients with HCC previously treated with more than one systemic therapy.

**Methods:** Preclinically, a panel of 6 HCC cell lines was assessed for antiproliferation activity. In the phase 1, a 3+3 escalation design started at 100 mg/m<sup>2</sup>/wk, with planned dose-increment, to determine MTD and RP2D. Secondary objectives were safety, PK, and preliminary anti-tumor activity. NMS-01940153E was administered IV, on days 1, 8 and 15 every 4 wks.

**Results:** We present results from the phase 1 part of the trial and supporting pre-clinical data. In HCC lines NMS-01940153E showed ~2-Log higher anti-proliferative activity compared to sorafenib, lenvatinib, and regorafenib. Twelve HCC patients were evenly enrolled. Median age was 64 years, median number of prior systemic therapies was 2 (range 1-3). At the data cut-off date, 02-Dec-2022, 11 patients had discontinued treatment, 8 due to disease progression (PD). Two DLTs (neutropenia G4 with either sepsis G4 or urinary tract infection G2) occurred at 135 mg/m<sup>2</sup>/wk. Overall, most frequent ( $\geq 10\%$ ) any grade drug-related TEAE were neutropenia (50% in the overall population, 2 out of 6 patients at 100 mg/m<sup>2</sup>/

wk, all G  $\geq 3$ ), chromaturia and thrombocytopenia/platelet count decrease (25%, 1/6 and 0/6), anemia, asthenia, diarrhea, and injection site reaction (16.7%, 0/6, 1/6, 0/6 and 0/6). Out of 11 patients evaluable for efficacy, two (one for each dose level) had confirmed investigator-assessed PR with duration of 11.1 and 40.3 wks (2.5 and 9.3 months); both discontinued treatment due to PD at 6.5 and 11.1 months from treatment start, respectively. Two further patients, one for each dose level, had long-lasting SD, one progressing after 10.9 months from treatment initiation, and the other one still on treatment at cycle 22 (20.8 months after enrollment). Three patients, two with PR and one with SD, showed AFP down-modulation. The PK profiles of parent and metabolite showed an increase in exposure with the dose with approximately 4-day half-life for the parent drug; the metabolite accounted for 3% of the parent drug exposure.

**Conclusions:** NMS-01940153E showed preclinical and clinical activity in HCC with manageable safety features. This MPS1 inhibitor is currently under evaluation in the phase 2 part of the study in patients with unresectable HCC SoC systemic treatment, with at least one immunotherapy-based first line and one TKI line.

#### Cáncer de Hígado “Clínica”

#### P-24. ¿SON LAS VARICES DE RIESGO UNA CONTRAINDICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO CON ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)?

Jose Luis Herrera Fajes<sup>1</sup>, Cristina Navarrete Marín<sup>1</sup>, Laura Carrión Martín<sup>1</sup>, Laura Márquez Pérez<sup>1</sup>, Alba González Estévez<sup>1,2</sup>, Ana Clemente Sánchez<sup>1</sup>, Beatriz Merino Rodríguez<sup>1</sup>, María Vega Catalina Rodríguez<sup>1</sup>, Diego Rincón Rodríguez<sup>1,3</sup>, Rafael Bañares Cañizares<sup>1,3,4,5</sup> y Ana María Matilla Peña<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Investigación de CHC, España. <sup>3</sup>CIBEREHD.

<sup>4</sup>Cátedra de Medicina, UCM, Madrid, España. <sup>5</sup>Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERISCIII, Madrid, España.

**Introducción:** La combinación de atezolizumab-bevacizumab (AB) es actualmente el estándar de tratamiento en primera línea en pacientes con CHC avanzado o con tumores más precoces no candidatos a terapias locorregionales, la mayoría de los cuales presentan hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) con potencial riesgo de desarrollar varices esofagogastricas. Las terapias sistémicas con efecto antiangiogénico pueden favorecer la aparición de hemorragia por varices, sobre todo los regímenes que incluyen bevacizumab lo que ha generado controversia respecto a su seguridad en pacientes con varices de riesgo con o sin trombosis portal (TP) extensa. El objetivo del estudio fue evaluar el riesgo de hemorragia por HTP en los pacientes con CHC tratados con AB.

**Métodos:** Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. Se analizaron variables clínicas, analíticas y radiológicas de todos los pacientes con CHC tratados con AB en un hospital terciario desde enero del 2021 hasta la actualidad.

**Resultados:** Durante el período de estudio recibieron tratamiento con AB 36 pacientes. La edad media fue de 64,4 (DE 7,3 años) y el 75% eran hombres. El 81,6% presentaban Hepatopatía crónica avanzada (ACLD). La distribución de las etiologías fue VHC (47,2%), consumo perjudicial de alcohol (47,2%) y MAFLD (47,2%), coexistiendo más de un factor etiológico en el 58,3% de los casos. El 91,7% (n = 33) eran Child A y el 8,3% Child B (6 puntos). La distribución por estadios tumorales de la BCLC fue: A 2/B 11/C 23. Quince

pacientes (41,7%) no presentaban varices esofágicas al inicio del tratamiento, 12 (33,3%) presentaban varices pequeñas y 9 (25%) varices de riesgo. 22 pacientes (61,1%) no presentaban TP maligna, 4 (11,1%) presentaban TP Vp1/Vp2, 6 (16,7%) trombosis Vp3 y 4 (11,1%) Vp4. El 69,5% (n = 25) de los pacientes estaba en profilaxis primaria con betabloqueantes durante el tratamiento con AB (carvedilol en el 80% de los casos a una dosis mínima de 12,5mg al día) mientras que tres pacientes eran portadores de TIPS, como profilaxis secundaria. Diecisiete pacientes (47,2%) tenían alto riesgo de hemorragia por HTP (Varices de riesgo y/o TP maligna Vp3/Vp4). Tras un tiempo mediano de seguimiento de 4,8 meses (media 6,5 meses), solo un paciente (2,8%) presentó hemorragia por varices esofágicas recibiendo tratamiento estándar con buena evolución. En la actualidad el paciente está recibiendo atezolizumab en monoterapia.

**Conclusiones:** La incidencia de hemorragia por varices en pacientes con CHC tratados con AB es muy baja si se adoptan estrategias de prevención apropiadas, incluyendo pacientes con alto riesgo de hemorragia. La presencia de varices de riesgo y/o TP Vp3/Vp4 no debería ser una contraindicación absoluta para el inicio de AB.

#### P-25. INDIVIDUALIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO Y CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA (HCC) EN PACIENTES VHC CON FIBROSIS AVANZADA TRAS RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS)

Tsveta Vladi Valcheva<sup>1</sup>, Enrique Vidal<sup>2</sup>, Ángela Carvalho<sup>2</sup>, Iván Sahuco<sup>2</sup>, Almudena Cubells<sup>2</sup>, Ariadna Bono<sup>2</sup>, Eva Silgo<sup>2</sup>, Ángel Rubín<sup>2</sup>, Isabel Conde<sup>2</sup>, Carmen Vinaixa<sup>2</sup> y Marina Berenguer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Comarcal de Vinarós, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

**Introducción:** En pacientes VHC con fibrosis avanzada (F3-4) y RVS tras tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) persiste un riesgo de desarrollar HCC. Se han creado varios modelos que predicen dicho riesgo en un intento de individualizar el seguimiento y tipo de cribado.

**Objetivos:** Validar los diferentes modelos publicados en la literatura (Pons *et al.* J Hepatol. 2020;72(3):472-80; Fan *et al.* J Hepatol. 2020;73(6):1368-78; Ioannou *et al.* J Hepatol. 2018;69(5):1088-98; Ioannou *et al.* Gastroenterology. 2019;157(5):1264-78.e4; Alonso López *et al.* Hepatology. 2020;72(6):1924-34; Semmler *et al.* J Hepatol. 2022;76(4):812-21) en una cohorte de pacientes VHC con fibrosis avanzada, RVS y seguimiento de al menos 3 años.

**Métodos:** Se incluyen los pacientes tratados con AAD entre 2015 y 2018 con fibrosis basal avanzada o cirrosis (F3-4) y RVS. Se han

evaluado los siguientes modelos Pons, aMAP, HCCrisk, Ioannou, Alonso, y Semmler usando las variables incluidas en dichos modelos. Se realizan estudios de regresión de Cox multivariadas.

**Resultados:** Se recogieron un total de 357 pacientes F3-4 (valor medio 18,5 Kpas), 69,7% con cirrosis, de los cuales 7% desarrolló un HCC. La edad media es de 63,0 años, siendo un 42,0% mujeres. El número de pacientes analizados por cada modelo varió entre 82 (Semmler) y 353 (HCC risk) en función del número de variables disponibles. La sensibilidad de los diferentes modelos varió entre 0,17 (Semmler) y 1 (Alonso, y aMAP). En nuestra cohorte el modelo que permitiría reducir con mayor fiabilidad el seguimiento/cribado de HCC sería el de Ioannou (tabla) con una sensibilidad del 96% y una proporción de pacientes etiquetados de alto riesgo del 72%.

**Conclusiones:** Un tercio de los pacientes de nuestra cohorte con fibrosis basal avanzada podría evitarse ecografías de seguimiento con muy alta fiabilidad tras obtener una RVS.

#### P-26. PREVALENCIA Y PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

Daniel Muñoz Domínguez<sup>1</sup>, Alejandro Mínguez Sabater<sup>2</sup>, Eduardo Junquera Alonso<sup>3</sup>, Marta García Calonge<sup>1</sup>, María Helena González Sánchez<sup>1</sup>, Andrés Castaño García<sup>1</sup>, Manuel Rodríguez<sup>1,4</sup> y María Varela Calvo<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España.

**Introducción:** La abstinencia de alcohol se asocia a un menor riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis compensada. Sin embargo, la evolución del CHC en relación con la abstinencia se desconoce.

**Objetivos y métodos:** 1) Determinar el consumo de alcohol (CA) en pacientes con CHC independientemente de su etiología, presencia de cirrosis y consumo de alcohol previo. 2) Valorar la utilidad del AUDIT-C para detectar cualquier CA en pacientes con CHC. 3) Comparar el AUDIT-C con otros métodos de uso común (CAGE y marcadores biológicos). Se incluyen de forma prospectiva 102 pacientes con CHC. Se recogen variables clínicas y demográficas, cuestionarios AUDIT-C y CAGE y se recoge el CA en todos los pacientes. También se registra el consumo de cerveza 0,0.

**Resultados:** Los datos basales se muestran en tabla 1. El alcohol es causa de CHC en 60 pacientes (58,5%), bien solo o con otras etiologías. La prevalencia de CA es 35,3% (n = 36). La prevalencia de consumo de cerveza 0,0 es 49% (n = 50). No hubo diferencias en CA según edad, nivel educativo o toma de fármacos; pero los que viven en áreas urbanas tienen más CA que en áreas rurales, y los que nunca fumaron beben menos que los (ex)fumadores. El CA no fue diferente según cirrosis de base, causa alcohólica o en pacientes en tratamiento activo vs. vigilancia de recidiva. Por contra el CA fue mayor en hombres, pacientes diagnosticados hace más de un año vs. nuevos diagnósticos y en pacientes con estadios BCLC precoz/muy precoz vs. otros. Los pacientes de etiología alcohólica beben más cerveza 0,0 que los de otras causas. Un AUDIT-C ≥ 3 (AUROC 0,849) predice cualquier CA con una sensibilidad (S) del 75% y una especificidad (E) del 84%. Sin embargo, CAGE y los valores analíticos (VCM, GGT) tienen baja S y E para determinar cualquier CA en esta población (tabla 2).

**Conclusiones:** 1/3 de los pacientes beben alcohol; mayor en hombres, áreas urbanas, historia de tabaco, CHC de más de un año y estadio precoz/muy precoz. Un AUDIT ≥ 3 predice cualquier CA.

Modelo	Nº	Nº alto riesgo	Nº HCC	Nº de alto riesgo que desarrolla HCC	Proporción clasificados como alto riesgo	Sensibilidad
Alonso	133	84	7	7	0.63	1
aMAP	350	313	24	24	0.89	1
Ioannou	352	253	24	23	0.72	0.96
Semmler7	144	33	7	5	0.23	0.71
Semmler7_noOH	144	23	7	4	0.16	0.57
Semmler6	82	10	6	2	0.12	0.33
Semmler6_noOH	82	4	6	1	0.05	0.17
HCCrisk	353	175	24	17	0.5	0.71
Pons	146	31	7	3	0.21	0.43

Tabla 1:

Edad, media + DE [rango], años	69 ± 7,6 (53-85)
Hombre, n (%)	88 (86,27)
Fumadores y ex fumadores, n (%)	83 (81,4)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico [meses], mediana [rango]:	25 (1-172)
<b>Medicaciones concomitantes</b>	
Benzodiazepinas, n (%)	43 (42,6)
Antidepresivos, n (%)	18 (17,6)
Antipsicóticos, n (%)	5 (4,9)
<b>Nivel de educación</b>	
Primaria, n (%)	55 (53,92)
Secundario, n (%)	36 (35,29)
Universidad, n (%)	11 (10,78)
Medio urbano*, n (%)	83 (81,37)
Cirrosis, n (%)	81 (79,41)
AFP, mediana [rango], ng/mL	4,14 (0,9-8220)
GGT, mediana [rango], UI/L	73 (10-1010)
AST, mediana [rango], UI/L	29 (12-131)
ALT, mediana [rango], UI/L	23,5 (5-198)
Triglicéridos, mediana [rango], mg/dL	97 (38-326)
Ácido úrico, mediana [rango], mg/dL	5,2 (3,4-9,8)
VCM, mediana [rango], fl	91,6 (64,4-107)
<b>Etiología del CHC, n (%)</b>	
Alcohol, VHC, alcohol + MALFD, alcohol + VHB, VHB, otras	39 (38), 29 (28), 13 (13), 6 (6), 3 (3), 12 (12)
<b>Etapa BCLC actual, n (%)</b>	
BCLC-0, BCLC-A, BCLC-B, BCLC-C, BCLC-D	14 (14), 38 (37), 17 (17), 29 (28), 4 (4)
<b>Terapia actual para CHC, n (%)</b>	
Resección, ablación, intraarterial**, sistémica, ninguna, seguimiento activo	6 (5,88), 4 (3,92), 13 (12,74), 36 (35,29), 9 (8,82), 34 (33,33)
SD desviación estándar, AFP alfa-fetoproteína, GGT gamma-glutamil-transpeptidasa, AST aspartato-aminotransferasa, ALT alanina-aminotransferasa, MCV volumen corpuscular medio, HCC hepatocarcinoma, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer.	
Una unidad estándar de alcohol contiene 10 g de alcohol puro.	
*Media urbano definido como poblaciones de 2.500 habitantes o más.	
**Terapia intraarterial: 10 pacientes recibieron DEB-TACE y 3 recibieron TARE-Y90.	

Tabla 2:

	AUROC	SENSIBILIDAD (IC 95%)	ESPECIFICIDAD (IC 95%)
AUDIT > 3	0,849	72,41 (54,42-90,40)	88,89 (80,94-96,84)
AUDIT > 8	0,48	22,86 (7,52-38,20)	74,55 (62,12-86,97)
CAGE > 1	0,626	72,22 (56,20-88,24)	53,03 (40,23-65,83)
CAGE > 2	0,615	47,22 (29,53-64,92)	75,76 (64,66-86,85)
VCM > 85 fl	0,509	0,81 (68,94- 96,08)	21,2 (6,20-26,50)
γGT > 40 IU/L	0,487	75 (62,81-92,75)	33 (18,46-42,15)
VCM: volumen corpuscular medio, γGT: gamma-glutamil-transpeptidasa.			

## P-27. RIESGO DE FRACASO DE TRATAMIENTO Y MUERTE TRAS ESQUEMA SECUENCIAL DE ABLACIÓN EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR

Sergio Muñoz-Martínez<sup>1,2,3</sup>, Marco Sanduzzi-Zamparelli<sup>1,2,3,4</sup>, Víctor Sapena<sup>5,6</sup>, Ángeles García Criado<sup>1,3,7</sup>, Anna Darnell<sup>1,3,7</sup>, Alejandro Forner<sup>1,2,3,4</sup>, Ernest Belmonte<sup>1,3,7</sup>, Jordi Rimola<sup>1,2,7</sup>, Alexandre Soler<sup>1,7</sup>, Neus Llarch<sup>1,2,3,4</sup>, Gemma Isern<sup>1,2,3,4</sup>, Ezequiel Mauro<sup>1,2,3</sup>, Carmen Ayuso<sup>1,2,3,7</sup>, Jose Ríos<sup>5,6</sup>, Jordi Bruix<sup>1,2,3,4</sup>, Ramón Vilana<sup>1,2,7</sup> y María Reig<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Universitat de Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>5</sup>Departamento de Farmacología Clínica y Plataforma de Estadística Médica, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>6</sup>Unidad de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>7</sup>Departamento de Radiología, CDI, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** La ablación percutánea es uno de los tratamientos de primera línea para los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio BCLC-0/A. Sin embargo, la evidencia es escasa sobre la evolución tras la recurrencia o progresión. El objetivo del presente estudio fue analizar el impacto de las características clínicas, analíticas y radiológicas al momento de la recurrencia sobre la evolución y el manejo de los pacientes.

**Métodos:** Fueron incluidos retrospectivamente los pacientes BCLC-0/A tratados con ablación percutánea entre enero 2010 y noviembre 2018. Se registraron características clínicas y radiológicas como la edad, la localización tumoral al momento de la ablación, el patrón de recurrencia/progresión y las comorbilidades durante el seguimiento. La localización tumoral se dividió en "subóptima" vs. "óptima" para la ablación. El proceso de toma de decisión clínica se estableció en base a la carga tumoral, la disfunción hepática y las comorbilidades.

**Resultados:** Se incluyeron 225 pacientes [39,1% BCLC-0 y 60,9% BCLC-A] de los cuales 190 tenían CHC unifocal (82,6% de estos < 3 cm). La tasa de respuesta completa y la mediana de supervivencia global fueron del 96% y 60,7 meses, respectivamente. El número de nódulos de CHC (hazard ratio - HR 3,1), e I Child-Pugh (HR 2,4), y el ALBI score (HR 3,2) se asociaron a riesgo de muerte durante el seguimiento. La localización "subóptima" del CHC se asoció a menor tiempo hasta la recurrencia y todas las principales complicaciones menos una estaban en ese grupo. Cuando las comorbilidades impedían el tratamiento loco-regional posterior a la recurrencia/progresión, el riesgo de muerte aumentó (HR 2,0; p = 0,0369) en comparación con aquellos pacientes que sí recibieron tratamiento.

**Conclusiones:** Los resultados presentados exponen el perfil de una población que queda huérfana de tratamiento tras presentar progresión de la enfermedad, y para la cual es necesario investigar nuevas estrategias terapéuticas.

## P-28. SBRT EN HEPATOCARCINOMA: RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Carolina de la Pinta Alonso<sup>1</sup>, Jose Luis Lledó<sup>2</sup>, Miguel García<sup>2</sup>, Antonio Guerrero<sup>2</sup>, Francisco Gea<sup>2</sup>, Miguel Ángel Rodríguez<sup>2</sup>, Javier Nuño Vazquez<sup>3</sup>, Andreina Olavarria<sup>4</sup>, Rut Romera<sup>4</sup>, Jorge Cobos<sup>4</sup>, Jose Urbano<sup>4</sup>, Margarita Martín<sup>1</sup>, Alberto Martínez-Lorca<sup>5</sup>, Lourdes Oña<sup>2</sup>, Roberto Peromingo<sup>3</sup>, Luis Tellez<sup>2</sup>, Rosa Martín<sup>2</sup>, Carmen Guillén<sup>6</sup>, Javier Blazquez<sup>4</sup>, Adolfo López Buenadicha<sup>3</sup>, Agustín Albillas<sup>2</sup> y Sonsoles Sancho<sup>1</sup>

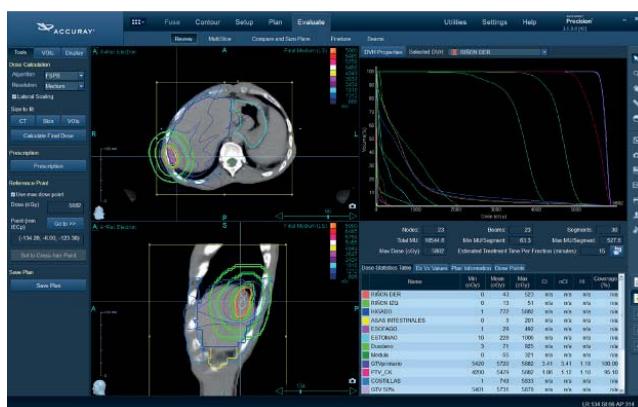
<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía general y digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

**Introducción:** La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una técnica que permite administrar altas dosis de radiación en un número limitado de sesiones protegiendo los órganos sanos de alrededor. En este trabajo presentamos nuestra experiencia tras la implementación y tratamiento con SBRT en hepatocarcinoma en un centro de tercer nivel.

**Métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con hepatocarcinoma tras el fracaso o la contraindicación de otras terapias. Los pacientes recibieron SBRT en aceleradores Synergy® o Infinity® o Cyberknife®.

**Resultados:** Desde septiembre de 2017 hasta noviembre de 2022 se analizaron 25 pacientes (31 lesiones). La mediana de edad fue de 67 años (53-93). Después de la inmovilización mediante sistema de compresión abdominal o tratamiento mediante el sistema de tracking de Cyberknife®, los pacientes recibieron dosis medianas de SBRT de 50 (26-50) en 5 fracciones. Las lesiones estaban localizadas en diferentes segmentos. Veinte pacientes presentaban un estado CP A5-6 y cinco pacientes presentaban un B7-8. La mediana de las lesiones era de 9,85 cc (0,86-75,11). La mediana de la alfa-fetoproteína antes del tratamiento fue de 4,21 ng/mL (1,17-

2.106,16). Tras la SBRT se trasplantaron cuatro pacientes, dos de ellos con respuesta completa. La mediana de seguimiento fue de 7 meses (1-57). La supervivencia libre de progresión (SLP) local de 1 año fue del 96%. La SLP hepática, la SLP a distancia y la SG a la mediana de 7 meses fueron, respectivamente, del 84%, el 92% y el 64% al fin del estudio. Se observó una respuesta objetiva en el 88% de los pacientes. La toxicidad aguda consistió en 3 pacientes con gastritis de grado 1. En dos pacientes empeoró su CP en 1 punto después del primer mes del tratamiento, recuperando valores de inicio posteriormente. No hubo toxicidades grado 3 o 4.



**Conclusiones:** La SBRT es factible y segura en pacientes que no responden o no son elegibles para otros tratamientos.

P-29. CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES SIN CIRROSIS HEPÁTICA CON DEBUT COMO HEMOPERITONEO POR ROTURA ESPONTÁNEA

Marta Romero-Gutiérrez<sup>1</sup>, Sonia Pascual<sup>2</sup>, Laura Márquez<sup>3</sup>,  
Mariano Gómez-Rubio<sup>4</sup>, Mireia Miquel<sup>5</sup>, Cristina Alarcón<sup>6</sup>,  
Teresa Ferrer<sup>7</sup>, Carles Aracil<sup>8</sup>, Diana Horta<sup>9</sup>, Raquel Latorre<sup>10</sup>,  
Jesús González Santiago<sup>11</sup>, Pamela Estévez<sup>12</sup>, Vanesa Bernal<sup>13</sup>,  
Cristina Fernández<sup>14</sup>, Belén Piquerias<sup>15</sup>, María Luisa Gutiérrez<sup>16</sup>,  
Ana Martín<sup>17</sup>, Julia Morillas<sup>18</sup>, Dalia Morales<sup>19</sup>, Sonia Blanco<sup>20</sup>,  
Paloma Rendón<sup>21</sup>, Inmaculada Chico<sup>22</sup>, Milagros Testillano<sup>23</sup>,  
Concepción González de Frutos<sup>1</sup>, Ana Matilla<sup>3</sup>  
y Rafael Gómez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, España. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>3</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Getafe, España. <sup>5</sup>Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>6</sup>Hospital General de Villalba, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario Mútua de Terrassa, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario Son Llátzer, Palma de Mallorca, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Salamanca, España. <sup>12</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Pontevedra, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>15</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Madrid, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España. <sup>18</sup>Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España. <sup>21</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España. <sup>23</sup>Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya, España.

**Introducción:** La rotura espontánea es una complicación infrecuente del carcinoma hepatocelular (CHC), tumor que suele asen-

tar sobre hígados con cirrosis. La estadificación BCLC no contempla este debut y el sistema TNM lo considera T4 por la perforación visceral hacia peritoneo. En la literatura existe discrepancia sobre el riesgo de metástasis intraperitoneales. En el episodio agudo de hemoperitoneo se recomienda embolización/quimioembolización transarterial (ETA/QETA) o cirugía. El tratamiento tumoral posterior no está estandarizado.

**Métodos:** Del registro prospectivo multicéntrico (23 centros) de pacientes sin cirrosis diagnosticados histológicamente de CHC (mayo 2018-octubre 2022), 7 de los 141 pacientes incluidos debutaron con CHC roto (5%). Se excluyó cirrosis por criterios histológicos (71%), y criterios Mittal nivel 2 (29%).

**Resultados:** Mediana edad 69 años (rango: 36-80), 86% varones. Presentaban hígado sano 4 pacientes, y hepatopatía crónica 3 (1 VHC con fibrosis 0; 2 EHNA con fibrosis 1 y 2). Nódulos: 1 nódulo en 3 casos, resto multinodular. Rango tamaño nódulo principal: 2,5-13 cm. Un paciente presentó invasión macrovascular y ninguno diseminación extrahepática. Todos presentaron dolor abdominal, con shock hemodinámico solo en los multinodulares. El diagnóstico se sospechó por TC, pero ninguno presentó características típicas radiológicas de CHC. Rango AFP: 0,96-25.0078 ng/ml (3 pacientes > 20 ng/ml). Grado de diferenciación CHC: bien (2), moderado (3), pobre (1), otros (1). La terapia hemostática inicial y el tratamiento para el CHC se individualizó, según las características del paciente y del tumor. En los pacientes con lesión única se realizó: resección (1,  $\text{AFP} \geq 20 \text{ ng/ml}$ ) con recidiva a los 4 meses tratada con QETA y sorafenib; ETA/QETA y posterior cirugía (2,  $\text{AFP} < 20 \text{ ng/ml}$ ), uno en remisión a los 43 meses y otro con recidiva a los 18 meses tratado con trasplante hepático (TH) a los 2 años y 6 meses del hemoperitoneo (14 meses en remisión). En los pacientes con lesiones múltiples: ETA/cirugía hemostática urgente y posterior terapia sistémica (2,  $\text{AFP} \geq 20 \text{ ng/ml}$ ), uno recibió lenvatinib (supervivencia 1 año) y otro sorafenib (supervivencia 5 meses); ETA y cirugía con posterior terapia sistémica (1,  $\text{AFP} < 20 \text{ ng/ml}$ : supervivencia 15 meses); cirugía hemostática inicial, pero falleció en el ingreso (1,  $\text{AFP} \geq 20 \text{ ng/ml}$ : supervivencia 1,4 meses). Ningún paciente desarrolló metástasis intraperitoneales. Mediana de seguimiento: 15 meses (1,4-48 meses). Mediana de supervivencia: 15 meses (IC95%: 7,3 a 22,7 meses). Al año la supervivencia fue del 57,1% y a los 2 años del 42,9%.

**Conclusiones:** En nuestra serie de CHC sin cirrosis, el 5% debutó como hemoperitoneo por CHC roto, lográndose hemostasia en todos. El tratamiento posterior se individualizó según el estadio BCLC. El debut en forma de hemoperitoneo no se asoció al desarrollo de metástasis peritoneales en ningún caso y por tanto no parece impactar en las decisiones de acuerdo a la recomendación del BCLC.

## P-30. ANÁLISIS DESAGREGADO POR GÉNERO DEL HEPATOCARCINOMA: ASPECTOS DIAGNÓSTICOS, TERAPÉUTICOS Y PRONÓSTICOS

María Hernández Aínsa<sup>1</sup>, Julia Parra Serrano<sup>2</sup>, Sara Lorente Pérez<sup>1</sup>  
y Trinidad Serrano Aulló<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.  
<sup>2</sup>Universidad de Zaragoza, España.

**Introducción:** El hepatocarcinoma (HCC) tiene una incidencia claramente superior en hombres que en mujeres, con una relación 3-4:1 (H:M). Una recopilación de datos desglosados por género proporciona una visión más ajustada de las características de este tumor, permitiendo un manejo más individualizado y reduciendo las inequidades en salud.

**Objetivos:** Analizar las características clinicopatológicas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas entre hombres y mujeres con HCC.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, que analiza una muestra de 388 pacientes diagnosticados de HCC entre enero de 2008 y diciembre de 2019.

**Resultados:** La proporción entre H/M fue de 82,5%/17,5%. Se encontraron diferencias significativas en la edad de presentación del tumor (apareciendo antes en hombres), así como en el consumo de tabaco y alcohol (mayor en hombres). No hubo diferencias en cuanto a raza, IMC o estadio Child-Pugh. En cuanto a causas de hepatopatía, aunque el orden de frecuencia fue igual en ambos sexos, el porcentaje de cada una en los dos grupos sí que presentó diferencias significativas (1º VHC con 43,31% H / 55,23% M y 2º alcohol con 34,39% H / 11,94% M). En cuanto al diagnóstico, se detectaron más HCC mediante screening en mujeres (65,2%) que en hombres (45,9%), con  $p = 0,007$ . Sin embargo, no hubo diferencias en los criterios de Milán ni en el estadio BCLC. Respecto al tratamiento, solo se encontraron diferencias en cuanto a la terapia ablativa (31,3% en mujeres vs. 17,5% en hombres), sin detectarse en el resto de opciones terapéuticas. Tampoco se detectaron diferencias en cuanto a la supervivencia entre ambos grupos. Los datos se muestran en la tabla.

	Total n=388	Hombres n=320 (82,5%)	Mujeres n=68 (17,5%)	p
<b>Edad</b>	62,8 (11,6)	62,0 (11,1)	66,7 (13,1)	<b>0,008</b>
<b>Raza</b>				0,450
Caucásica	375 (97,2%)	310 (97,2%)	65 (97,0%)	
Negra	9 (2,33%)	8 (2,52%)	1 (1,49%)	
Asiática	2 (0,52%)	1 (0,31%)	1 (1,49%)	
<b>IMC</b>	27,7 (5,17)	28,2 (4,91)	26,2 (5,82)	0,201
<b>Tabaco</b>				<b>0,014</b>
Nunca	140 (49,8%)	105 (46,3%)	35 (64,8%)	
Exfumador	94 (33,5%)	84 (37,0%)	10 (18,55%)	
Fumador activo	47 (16,7%)	38 (16,7%)	9 (16,7%)	
<b>Alcohol</b>	113 (29,2%)	156 (51,8%)	13 (20,3%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	113 (29,2%)	90 (28,2%)	23 (33,8%)	0,437
<b>Cáncer previo</b>	31 (8%)	28 (8,75%)	3 (4,4%)	0,3523
<b>CHILD</b>				0,759
A	201 (51,8%)	163 (50,9%)	38 (55,9%)	
B	149 (38,4%)	125 (39,1%)	24 (35,3%)	
C	38 (9,79%)	32 (10,0%)	6 (8,82%)	
<b>MELD</b>	13,78±0,4	12,5 (±0,9)	14 (±0,45)	0,1
<b>Diagnóstico por screening</b>	187 (49,2%)	144 (45,9%)	43 (65,2%)	<b>0,007</b>
<b>Criterios Milán</b>	205 (53,1%)	162 (50,9%)	43 (63,2%)	0,087
<b>Tamaño nódulo principal (cm)</b>	4,47 (3,98)	4,66 (4,24)	3,58 (2,24)	<b>0,004</b>
<b>Invasión vascular</b>	45 (11,7%)	162 (50,9%)	43 (63,2%)	0,147
<b>Extensión extrahepática</b>	33 (8,62%)	29 (9,18%)	4 (5,97%)	0,542
<b>AFP (UI/ml)</b>	4532 (36606)	4328 (38479)	5553 (25421)	0,760
<b>BCLC</b>				0,705
<b>0</b>	13 (3,35%)	10 (3,12%)	3 (4,41%)	
<b>A</b>	194 (50,0%)	156 (48,8%)	38 (55,9%)	
<b>B</b>	91 (23,5%)	76 (23,8%)	15 (22,1%)	
<b>C</b>	64 (16,5%)	56 (17,5%)	8 (11,8%)	
<b>D</b>	26 (6,70%)	22 (6,88%)	4 (5,88%)	

Tabla 1. Características clinicopatológicas de los pacientes diagnosticados de HCC.

**Conclusiones:** En nuestra población, se ha observado que, en las mujeres, el HCC se diagnostica a edades más tardías. No obstante, en ellas se detecta con una mayor frecuencia dentro del programa de cribado. Sin embargo, esto no se ha traducido en diferencias en la estatificación tumoral ni en supervivencia.

### P-31. OPCIONES DE TRATAMIENTO EN ESTADÍO INTERMEDIO (BCLC B) DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR: NO SIEMPRE ES TACE

Ana Hurtado Soriano<sup>1</sup>, Cayetano Miralles Maciá<sup>2</sup>, Juan Matías Bernabé<sup>3</sup>, Javier Irurzun<sup>3</sup>, Iván Herrera Marante<sup>2</sup>, María Rodríguez Soler<sup>2,4</sup>, Pablo Bellot García<sup>2,4,5</sup>, Lucía Gómez<sup>6</sup> y Sonia Pascual Bartolome<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

<sup>2</sup>Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. <sup>3</sup>Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. <sup>4</sup>ISABIAL, Alicante, España. <sup>5</sup>CIBERehd, España. <sup>6</sup>Servicio de Oncología, Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante, España.

**Introducción:** El estadio intermedio (BCLC B) del carcinoma hepatocelular (CHC) es heterogéneo y esto tiene consecuencias a nivel pronóstico y terapéutico. Actualmente el tratamiento (tto) recomendado por las guías EASL y AASLD es la TACE y su aplicabilidad se ha relacionado con la escala ALBI y los criterios Up-to-Seven (UTS). La última actualización del BCLC estratifica a los pacientes en estadio B en base a la carga tumoral y la función hepática, planteando tratamiento con trasplante hepático (THO), TACE y tratamiento sistémico (TS).

**Objetivos:** Comparar la supervivencia entre los grupos de tto en pacientes en estadio BCLC B de CHC. Explorar los factores asociados a la decisión TACE vs. TS (función hepática definida en base a escala ALBI y CHILD PUGH; carga tumoral del CHC definida según criterios UTS IN, o OUT si excede UTS).

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de CHC BCLC B entre 2008 y 2020 ( $n = 205$ ) en nuestro centro y tratados según protocolo interno. Se recogieron las características demográficas, clínicas, del tto y el tumor. La supervivencia (SV) se define como el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de CHC hasta la muerte o fin de seguimiento (mayo-2022), expresado en meses (m). Se usó el análisis de Kaplan-Meier y el test de log-rank para comparar la SV. Valor de significación  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 86% eran hombres, media edad 67 años (31-87). Etiología hepatopatía: 37% alcohol, 29% VHC, 17% alcohol + virus. Factores CHC: mediana AFP 1.782 ng/dl (1-19.900), 41% UTS IN. Función hepática: 68% CHILD A, 22% ALBI grado 1 y 71% grado 2. La SV global fue 20,7 m (IC95% 17,2-24,4). La SV en función del tratamiento mostró diferencias ( $p = 0,0001$ ): TACE ( $n = 128$ ) 22,87 m (IC95% 20,8-24,2); THO ( $n = 15$ ) 122,83 m (IC95% 97,9-134,2); TS ( $n = 17$ ) 11,13 m (IC95% 1,03-23,9); Resección hepática ( $n = 6$ ) 31,5 m (IC95% 1,2-90,9); No tratamiento ( $n = 39$ ) 6,8 m (IC95% 3,9-9,6). Las variables asociadas a una mayor SV tras la TACE ( $p < 0,05$ ) fueron: CHILD PUGH (A: 37,8 m vs. B: m) y la escala ALBI (1: 36,9 m vs. 2: 20,5 m vs. 3: 15,2 m). No se hallaron diferencias asociadas a la SV tras la TACE en relación con: UTS IN ( $n = 56$ ) o OUT ( $n = 72$ ), sexo, edad, etiología hepatopatía. Todos los pacientes que recibieron tto sistémico (sorafenib) fueron UTS OUT. En el grupo de pacientes UTS OUT, se hallaron diferencias ( $p = 0,016$ ) al comparar la SV según el tto recibido: TACE ( $n = 72$ ) 32,5 m (IC95% 20,8-24,9) o TS ( $n = 17$ ) 11,13 m (IC95% 1,03-23,9).

**Conclusiones:** Las opciones terapéuticas en pacientes CHC BCLC B incluyen resección hepática, THO, TACE y TS. El THO alcanza la mejor tasa de SV y debería ser considerado siempre que sea factible. Las escalas de función hepática ALBI y CHILD PUGH son los mejores predictores de SV tras la TACE en BCLC B y debería consi-

derarse en la toma de decisiones. Los pacientes con CHC BCLC B que exceden criterios UTS pueden ser tratados con TACE si se considera apropiado.

### P-32. DESCOMPONIENDO EL TRANSCRIPTOMA HEPÁTICO HUMANO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PERFILES ENDOTELIALES SINUSOIDALES EN LA CIRROSIS

Sergi Guixé-Muntet<sup>1,2</sup>, Anabel Fernández-Iglesias<sup>1,2</sup>, David Sanfeliu-Redondo<sup>1,2</sup>, Zoe Boyer-Díaz<sup>3</sup>, Raúl Pastó<sup>1</sup> y Jordi Gracia-Sancho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

<sup>3</sup>Barcelona Liver Bioservices, Barcelona, España.

**Introducción:** Los datos transcriptómicos de tejido hepático representan mayoritariamente los tipos celulares más abundantes, enmascarando otros con alto interés para el estudio de la enfermedad hepática crónica (CLD) como las células sinusoidales. El objetivo de este estudio fue describir la dinámica transcriptómica de células endoteliales sinusoidales (LSEC) en la CLD y proponer paneles de marcadores específicos que permitan definir el estado del sinusodo hepático fácilmente.

**Métodos:** Se reanalizaron los datos de sc-RNAseq hepática disponibles en la literatura obteniéndose 6 subpoblaciones endoteliales y se generó una matriz de genes específicos de cada una de ellas mediante herramientas bioinformáticas. Dichas matrices fueron aplicadas a datos de RNAseq de tejido hepático humano de una cohorte interna ( $n = 12$  control vs.  $n = 12$  EtOH-cirrosis) y externa ( $n = 10$  control y  $n = 68$  NAFLD-NASH) para estimar las proporciones de subpoblaciones endoteliales y definir perfiles transcripcionales específicos.

**Resultados:** Se observó que un 78% (EtOH) y 45% (NAFLD-NASH) de las LSEC sanas se desdiferencian y dan lugar a una nueva subpoblación de células capilarizadas (cLSEC). En comparación a LSEC sanas, la presencia de cLSEC se incrementa 5,7 veces en cirrosis-EtOH y 3 veces en NAFLD-NASH. El análisis génico definió paneles compuestos por 76 y 23 genes totalmente específicos de LSEC y cLSEC, respectivamente, independientes de la etiología. Por último, se creó una firma específica de capilarización compuesta por pfkp, gabrd, krt222, col15a1 y nol12.

**Conclusiones:** Definimos por primera vez un panel, no sesgado y específico, de genes descriptoros de la desdiferenciación de LSEC en la CLD humana. El análisis de dicho panel constituye una herramienta accesible y económica para caracterizar el fenotipo endotelial en muestras de tejido hepático. Además, este método podrá aplicarse a estudios preclínicos, a otras enfermedades hepáticas y para la caracterización de otras subpoblaciones celulares.

### P-33. EL SECRETOMA PROINFLAMATORIO EN IMLSECS ESTIMULADAS CON LIGANDOS DE LSECTIN AUMENTA EN EL MODELO IN VITRO LSECTIN-CRISPR

Sebastián Martínez-López<sup>1,2</sup>, Enrique Ángel Gomis<sup>1,2</sup>, Isabel Gómez-Hurtado<sup>1,3</sup>, Paula Boix Navarro<sup>1</sup>, Esther Caparrós Cayuela<sup>1,2</sup> y Rubén Francés Guarinos<sup>1,2,3</sup>

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

**Introducción:** LSEctin es una lectina tipo-C (receptor de patógeno y ligando de células T) expresada en células endoteliales del sinusodo hepático (LSECs). Esta proteína disminuye su expresión

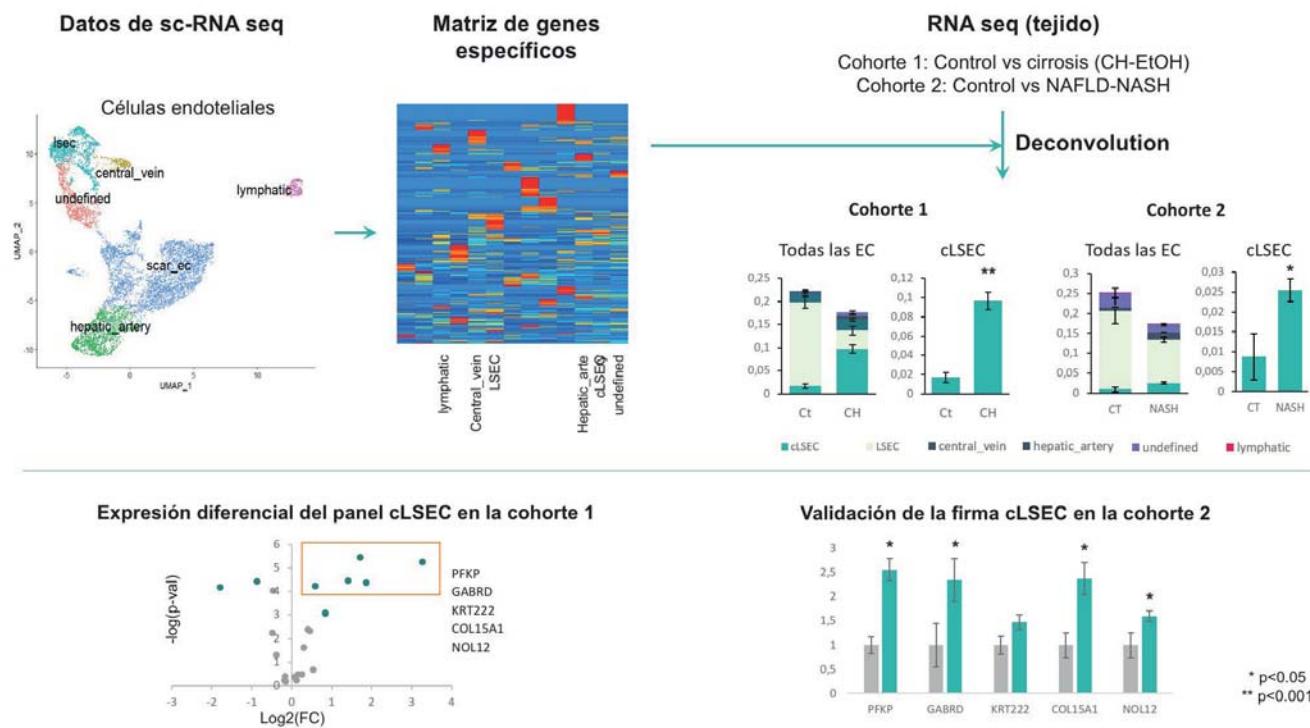


Figura P-32

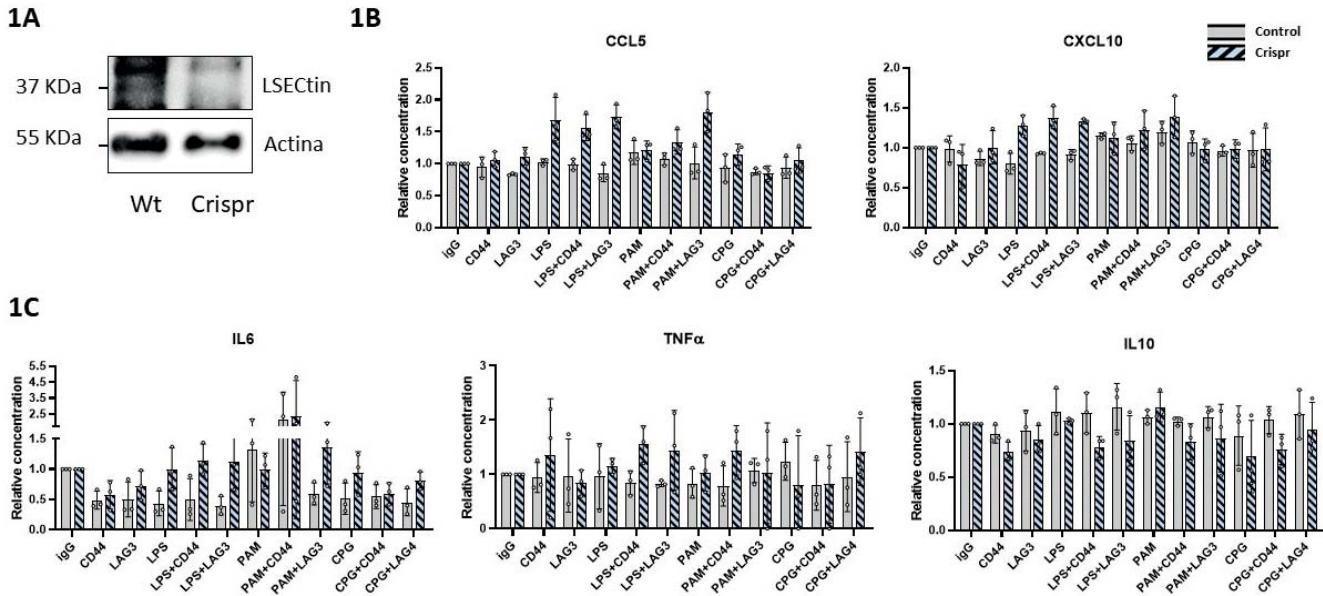


Figura P-33

durante la enfermedad hepática crónica lo que acompaña al incremento de la respuesta inflamatoria hepática.

**Objetivos:** La pérdida de expresión de LSECtin inhibe el control de la respuesta inflamatoria regulada por receptores antígenicos en las LSECs. El objetivo principal es discriminar la producción de citocinas inflamatorias por LSECs en un modelo *in vitro* de reducción de expresión de LSECtin.

**Métodos:** Se realizaron cultivos de líneas inmortalizadas de LSECs (imLSECs) de ratón wt y de LSECtin-CRISPR (Crispr), confirmándose la reducción de LSECtin por WB. Las células se trataron con los ligandos de LSECtin (CD44Fc y LAG3Fc a 1  $\mu$ g/mL) o en combinación con ligandos de Toll-Like Receptors (TLRs) (LPS, Pam3CSK4 y CpGs a 0,1  $\mu$ g/mL). Tras 72 horas se recogieron los sobrenadantes. Se realizó un análisis del secretoma mediante inmunoensayos multiplexados de *beads* fluorescentes. Los resultados se analizaron mediante citometría de flujo. Se realizaron todos los experimentos por triplicado.

**Resultados:** Las imLSECs LSECtin-crispr muestran una caída marcada de la expresión de LSECtin medida por WB (fig. 1A). La secreción de mediadores quimioatractantes (CCL5 o CXCL10) (fig. 1B) y de citocinas proinflamatorias (IL-6 o TNF $\alpha$ ) (fig. 1C) aumenta significativamente en respuesta a diferentes estímulos solos o en combinación en las células LSECtin-crispr. Por el contrario, la producción de IL10 es menor en las células LSECtin-crispr en respuesta a estos estímulos (fig. 1C).

**Conclusiones:** LSECtin regula el secretoma inducido por LSECs modificando el microambiente inflamatorio, limitando la producción de mediadores proinflamatorios y favoreciendo la secreción de IL-10. Este efecto podría contribuir al perfil proinflamatorio presente en la cirrosis.

## Complicaciones de la cirrosis “Básica”

### P-34. LA CARACTERIZACIÓN POR RNA-SEQ DE CÉLULA ÚNICA IDENTIFICA LA HETEROGENEIDAD POBLACIONAL DE HSCS DERIVADAS DE iPSCs

Raquel Adela Martínez García de la Torre<sup>1</sup>, Júlia Vallverdú<sup>1</sup>, Zhengqing Xu<sup>1</sup>, John R. Wilson-Kanamori<sup>2</sup>, Neil C. Henderson<sup>2</sup> y Pau Sancho-Bru<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Liver cell plasticity and tissue repair group. Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona, España. <sup>2</sup>Centre for Inflammation Research, The Queen’s Medical Research Institute, Edinburgh BioQuarter, University of Edinburgh, Edinburgh, Reino Unido. <sup>3</sup>University of Barcelona, Barcelona, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), España.

**Introducción y objetivos:** Las células estrelladas hepáticas (HSC) son el principal tipo celular fibrogénico en las enfermedades crónicas del hígado. Recientemente el uso de técnicas de RNA-seq de célula única (sc RNA-seq) ha descrito un escenario de heterogeneidad fenotípica y diversidad funcional existente en la población de HSCs (regenerativas, inflamatorias, remodeladoras vasculares, miofibroblastos). Mediante la caracterización del protocolo de diferenciación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) a HSC (dHSC) queremos entender las poblaciones finales que se generan y si mimetizan en parte, la heterogeneidad de las HSC *in vivo*.

**Métodos:** Las dHSC humanas se obtuvieron siguiendo el protocolo de diferenciación descrito por Vallverdú *et al.* 2021. Para la caracterización, se hicieron inmunofluorescencias a diferentes puntos del proceso. Las muestras celulares se procesaron a día 0, 4, 8 y 12 para sc RNA-seq. Los datos transcriptómicos de los diferentes puntos temporales fueron integrados usando el algoritmo de *harmony*. La clusterización mediante el algoritmo de Louvain, identificó 12 clústeres que fueron anotados en base a sus DEGs y la base de datos de PanglaoDB.

**Resultados:** Mediante inmunohistoquímica, observamos heterogeneidad de las dHSCs para marcadores característicos de HSCs como RELN, RSPO3, PCDH7 y PDGFRB. La integración del estudio temporal de la diferenciación a nivel de sc RNA-seq, identifica 12 poblaciones celulares. El mayor grado de heterogeneidad se obtiene a punto final de la diferenciación. Las células de día 0 se caracterizan por la expresión de marcadores pluripotentes y tener el mismo potencial de diferenciación a cualquier linaje celular. Las células de día 4, presentan una alta dispersión que responde a diferentes grados de diferenciación. Estas células sufren un proceso de EMT, similar a la transición que se observa entre las células mesoteliales a submesoteliales durante la diferenciación *in vivo* de las HSCs. El protocolo de diferenciación genera 4 tipos diferentes de HSC que responden a diferentes grados de maduración y/o acti-

vación. Brevemente, identificamos el clúster de dHSCs progenitoras (IGFBP5); dHSCs quiescentes (BAMBI); dHSCs activadas (TAGLN) y dHSCs proliferantes (MKI67). La proporción de dHSCs producida en tres diferenciaciones independientes es altamente reproducible, aunque la proporción de los 4 tipos de estrelladas identificados es diferenciación-dependiente. Además, también se producen progenitores cardíacos, células endoteliales y células con características neuronales.

**Conclusiones:** En conjunto, estos resultados identifican la trayectoria de la diferenciación de las dHSCs mimetizando los fenotipos mesoteliales y submesoteliales. Además, demuestra el potencial de las iPSCs para modelar las diferentes poblaciones de células estrelladas presentes en el hígado.

### P-35. PRESENCIA DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA DE BAJO GRADO EN LA CIRROSIS COMPENSADA CON HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

Rubén Sánchez Aldehuelo<sup>1,2</sup>, Càndid Villanueva<sup>3,4,5,6</sup>, Joan Genescà<sup>5,6,7,8</sup>, Joan C. García-Pagan<sup>6,9,10</sup>, Anna Brujats<sup>3,4</sup>, José Luis Calleja<sup>9,11,12,13</sup>, Carles Aracil<sup>14</sup>, Rafael Bañares<sup>5,15,16,17</sup>, Rosa M. Morillas<sup>6,18</sup>, María Poca<sup>3,4,6</sup>, Beatriz Peñas<sup>1,2,6</sup>, Salvador Augustín<sup>5,6,7,8</sup>, Juan G. Abraldes<sup>6,9,10,19</sup>, Edilmar Alvarado<sup>3,4,6</sup>, Ferrán Torres<sup>10,20</sup>, Jaume Bosch<sup>6,9,10,21</sup> y Agustín Albillos<sup>1,1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. <sup>2</sup>Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>3</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>4</sup>Instituto de investigación biomédica (IIB Sant Pau), Barcelona, España. <sup>5</sup>Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

<sup>7</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>8</sup>Instituto de Investigación del Hospital Vall d'Hebron (VHRI), Barcelona, España. <sup>9</sup>Laboratorio de hemodinámica hepática, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>10</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

<sup>11</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

<sup>12</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>13</sup>Universidad Autónoma de Madrid, España. <sup>14</sup>Institute of Biomedical Research, Arnau de Vilanova University Hospital (IRBLleida), Lleida, España. <sup>15</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>16</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. <sup>17</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

<sup>18</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>19</sup>Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá. <sup>20</sup>Unidad de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>21</sup>Hospital Universitario de Berna (Inselspital), Suiza.

**Introducción y objetivos:** La hipertensión portal (HTP) promueve la progresión de la cirrosis y la aparición de descompensaciones. En la cirrosis descompensada la inflamación sistémica contribuye a acelerar el curso de la enfermedad. No obstante, la evidencia de su papel en la cirrosis compensada es limitada. Los objetivos del estudio fueron investigar: 1) La presencia de inflamación sistémica en cirrosis compensada con HTP; 2) Si el empeoramiento se relaciona con el desarrollo de complicaciones.

**Métodos:** Estudio de cohortes anidado en el estudio PREDESCI (ensayo clínico doble ciego, controlado, aleatorizado y multicéntrico que evaluó la eficacia de los betabloqueantes en la prevención de la descompensación). Incluyó pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS, gradiente de presión venosa hepática  $\geq 10$  mmHg). Se determinaron biomarcadores en sangre (basalmente y 1 año) y las complicaciones derivadas de la HTP. Se incluyó un grupo de 35 controles sanos.

**Resultados:** 201 pacientes fueron incluidos con una mediana de seguimiento de 37 meses (27-47). La etiología mayoritaria de la cirrosis fue hepatitis crónica C (56,2%). El 17,4% de los pacientes presentó descompensación (mediana 24 meses [13,6-31,4]), siendo la ascitis la más frecuente (14,4%). En cirrosis se encontraron mayores cifras de IL-6, factor von Willebrand (FvW), CD163 y proteína ligadora de ácidos grasos (FABP), basalmente y al año comparado a los controles, sugiriendo inflamación sistémica de bajo grado (Tabla). Identificamos un incremento significativo de IL-6 al año en los pacientes que presentaron descompensación (de 2,52 pg/mL a 5,36;  $p = 0,03$ ) frente a los que no (2,32 a 2,91;  $p = 0,07$ ). No hubo diferencias significativas en TNFa, IL-1b, IL-8, LBP ni CD14.

		Basal			1 año			p intra
		Mediana	RIQ	Valor p	Mediana	RIQ	Valor p	
IL-6 (pg/mL)	Controles (n=30)	1.6	1.01-2.6	<0.05	Cirrosis (n=97)	2.93	1.29-5.16	0.001
	Cirrosis (n=116)	2.3	1.3-3.6					
CD163 (ng/mL)	Controles (n=34)	258.74	210.7-362.4	<0.001	Cirrosis (n=101)	820.35	524.2-1087.1	<0.001
	Cirrosis (n=157)	857.72	605.5-1117					
FvW (ng/mL)	Controles (n=20)	2.95	1.46-5.13	<0.001	Cirrosis (n=108)	4.79	2.78-9.18	0.005
	Cirrosis (n=160)	6	3.61-9.81					
FABP (ng/mL)	Controles (n=30)	0.31	0.19-0.50	<0.001	Cirrosis (n=103)	0.73	0.419-1.01	<0.001
	Cirrosis (n=149)	0.72	0.52-1.04					

p: controles vs cirrosis; p intra: basal vs 1 año; RIQ: rango intercuartílico; FvW: factor von Willebrand; FABP: fatty acid binding protein

**Conclusiones:** Los pacientes con cirrosis compensada e HPCS presentan inflamación sistémica de bajo grado, no en controles sanos. El empeoramiento de la inflamación precede a la aparición de descompensación de la cirrosis.

### P-36. EL DESARROLLO DE ATROFIA HEPÁTICA ES UN EVENTO CLAVE EN LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA EXPERIMENTAL

Iris Asensio<sup>1,2,3</sup>, Carolina Franco-Herrera<sup>1,2</sup>, Ignacio Benedicto<sup>4,5</sup>, Elena Vázquez-Ogando<sup>1,2</sup>, Johanna Sierra<sup>1,2</sup>, Elena Blázquez-López<sup>1,2</sup>, Marta Puerto<sup>1,2,3</sup>, Beatriz Salinas<sup>6,7,8,9</sup>, Lorena Cussó<sup>6,7,9</sup>, Manuel Desco<sup>6,7,8,9</sup>, Rosa del Campo<sup>10,11,12</sup>, Manuel Ponce-Alonso<sup>10,11,12</sup>, Mario Romero-Cristobal<sup>1,2</sup>, Carmen Rubio<sup>1,2</sup>, Christian Ruiz<sup>1,2</sup>, David Blanco<sup>1,2</sup>, Jean S Campbell<sup>13,14</sup>, Diego Rincón<sup>1,2,3,15</sup>, Francisco Javier Cubero<sup>1,2,3,4,16</sup>, Jordi Gracia-Sancho<sup>3,17,18</sup>, Laura Moreno<sup>19,20</sup>, Raquel Herrero<sup>20,21</sup>, Rafael Bañares<sup>1,2,3,15</sup> y Javier Vaquero<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>IISGM, España. <sup>3</sup>CIBEREHD, España. <sup>4</sup>Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. <sup>5</sup>CNIC, Madrid, España. <sup>6</sup>Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, IISGM, Madrid, España. <sup>7</sup>Unidad de Imagen Avanzada, CNIC, Madrid, España. <sup>8</sup>Departamento de Bioingeniería, UC3M, Madrid, España. <sup>9</sup>CIBERSAM, España. <sup>10</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>11</sup>IRYCIS, Madrid, España. <sup>12</sup>CIBERINFEC, España. <sup>13</sup>Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, EE.UU. <sup>14</sup>Department Lab Medicine, Pathology, University of Washington, Seattle, EE.UU. <sup>15</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

<sup>16</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital, RWTH Aachen, Alemania. <sup>17</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>18</sup>University of Bern, Suiza. <sup>19</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. <sup>20</sup>CIBERES, España.

<sup>21</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Getafe, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital de Getafe, Madrid, España.

**Introducción:** La atrofia hepática es una consecuencia de la enfermedad hepática crónica, pero su impacto en la enfermedad es poco conocido. Hemos examinado sistemáticamente el impacto de la atrofia hepática en múltiples características bioquímicas, fisiológicas y moleculares en un modelo de enfermedad hepática crónica en ratas.

**Métodos:** Se indujo cirrosis hepática en ratas SD macho mediante la administración orogástrica de CCI4 dos veces por semana. Las ratas Control recibieron agua. Se realizaron quincenalmente imágenes por resonancia magnética (RM) de 7T (Bruker) para calcular el volumen hepático. En sets experimentales adicionales, se realizaron análisis anatómicos, bioquímicos, fisiológicos, hemodinámicos, histológicos hepáticos, microbiómicos (16S rDNA), y transcriptómicos (RNAseq) de tejidos hepáticos y pulmonares en ratas tratadas durante 2, 4, 8 y 12 semanas ( $n = 10-20$  por grupo y tiempo). La atrofia hepática se definió como la ratio peso del hígado/peso corporal menor a la media y una desviación estándar del grupo Control.

**Resultados:** La ratio volumen del hígado/peso corporal tendió a disminuir con la edad en el grupo Control, mientras que la mayoría de las ratas tratadas con CCI4 desarrollaron (a velocidades muy heterogéneas) hepatomegalia seguida de atrofia progresiva. El volumen hepático evaluado por RM se correlacionó estrechamente con el peso del hígado. Las ratas tratadas con CCI4 mostraron daño hepático (ALT, AST, FAL) en comparación con el grupo Control, pero solo las ratas con atrofia del hígado presentaron insuficiencia hepática (albúmina y fibrinógeno bajos, INR y bilirrubina altos). La atrofia hepática, y no la duración del tratamiento con CCI4 o el grado de fibrosis, fue la característica que determinó la aparición de ascitis e hidrotórax, y los empeoramientos del daño hepático, la fibrosis, la hipertensión portal y la hipertrofia cardiaca. El impacto de la atrofia hepática sobre estos parámetros se mantuvo en ratas con grados similares de fibrosis. Los análisis transcriptómicos corroboraron los resultados fisiológicos, ya que las ratas se agruparon por la presencia de atrofia hepática pero no por el grado de fibrosis o la duración del tratamiento con CCI4. Únicamente las ratas con atrofia hepática mostraron alteraciones en el perfil transcriptómico del pulmón. En comparación con el grupo Control, la microbiota fecal solo se alteró en las ratas sondadas con CCI4 sin atrofia hepática.

**Conclusiones:** El desarrollo de atrofia hepática es un acontecimiento clave en la historia natural de la cirrosis, y se relaciona con el riesgo de insuficiencia hepática y complicaciones. La medición de la ratio peso hígado/peso corporal mejoraría la reproducibilidad en la cirrosis experimental al identificar ratas con características fisiopatológicas, microbiómicas y transcriptómicas homogéneas. Los resultados también proporcionan una base racional a recientes estudios sobre el valor de determinar el volumen hepático en la práctica clínica.

### P-37. HEPATOCYTE CELL-SPECIFIC ROLE OF CATHEPSIN D IN THE DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS

Paloma Ruiz Blázquez<sup>1,2</sup>, María Fernández-Fernández<sup>1,2</sup>, Valeria Pistorio<sup>1,3,4</sup>, Susana Núñez<sup>2</sup>, Carmen García-Ruiz<sup>1,2,5,6</sup>, José Fernández-Checa<sup>1,2,5,6</sup> and Anna Moles<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain.

<sup>3</sup>University of Naples Federico II, Napoli, Italy. <sup>4</sup>Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France. <sup>5</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>6</sup>USC Research Center for ALPD, Los Angeles, USA.

**Introduction:** During liver fibrosis, proteolytic activity is timely regulated in infiltrating and liver resident cells depending on the

cellular demands and controls not only matrix turnover but also, the activation and repression of growth factors and chemokines. Despite our growing understanding of the roles played by lysosomal proteases in liver fibrosis, our knowledge of their specific targets and signalling networks remains limited. Thus, the aim of this study was to analyse Cathepsin D (CtsD) cell-specific role in hepatocytes during liver fibrosis.

**Methods:** We generated and validated a novel knock-out mouse strain (CtsDDHep) by breeding Albumin-Cre (hepatocytes) mice with CtsD floxed mice. Fibrosis was established using bile duct ligation (BDL) for 14 days or CCI4 chronic administration twice a week for 8 weeks in CtsDF /F and CtsDDHep mice. Liver damage was determined by serum ALT. CtsD deletion was assessed by enzymatic activity assay, WB, IF and RTPCR. Fibrosis was analysed by Sirius Red staining, liver hydroxyproline (HP),  $\alpha$ -SMA IHP and  $\alpha$ -SMA, Col1A1 and TGF- $\beta$  RTPCR. Liver inflammation was determined by NIMP and F4/80 IHP and TNF- $\alpha$ , CCL2 and CCL3 RTPCR.

**Results:** CtsD cell-specific deletion in hepatocytes was validated by CtsD WB in primary mouse hepatocytes and dual IF (F4/80-CtsD) in liver sections from CtsDF/F and CtsDDHep mice. Of note, CtsD expression remained unaffected in liver non-parenchymal cells. Next, fibrosis was established for 14 days using BDL. CtsD deletion in CtsDDHep livers was confirmed by CtsD activity assay and gene expression. CtsD deletion in hepatocytes did not affect liver damage (ALT) and liver fibrosis as determined by Sirius red staining, HP,  $\alpha$ -SMA IHP and hepatic  $\alpha$ -SMA, Col1A1 and TGF- $\beta$  gene expression. Furthermore, liver inflammation was also not significantly affected in CtsDDHep mice after BDL as assessed by NIMP and F4/80 IHP and TNF- $\alpha$ , CCL2 and CCL3 gene expression. In agreement, no significant changes in liver damage, fibrosis and inflammation were observed between CtsDF/F and CtsDDHep mice after chronic CCI4 administration supporting our results in the BDL model.

**Conclusions:** CtsD expressed in hepatocytes does not play an essential role in liver fibrosis development.

### P-38. EL PROPRANOLOL RESTAURA LA HOMEOSTASIS GLOBAL DE LA BARRERA INTESTINAL, DISMINUYENDO LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

Elisa Castillo<sup>1,2</sup>, Lorena Paule<sup>1,2</sup>, Leticia Muñoz<sup>1,2</sup>, Manuel Ponce-Alonso<sup>3,4</sup>, Rosa del Campo<sup>3,4</sup>, Óscar Pastor<sup>5</sup>, Miguel A Ortega<sup>1,6</sup>, Melchor Álvarez-Mon<sup>1,2,7</sup> y Agustín Albillas<sup>1,2,8</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, 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 Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas, CIBERInfec, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. <sup>6</sup>Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, IRYCIS, Madrid, España. <sup>7</sup>Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>8</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

**Introducción:** Los betabloqueantes adrenérgicos no selectivos como el propranolol modifican la historia natural de la cirrosis. Se ha sugerido que este beneficio podría deberse no solo a su capacidad para reducir la presión portal, sino también a efectos no hemodinámicos vinculados a mejoría de la barrera intestinal con reducción de la traslocación bacteriana intestinal (TBI), pero la evidencia al respecto es escasa.

**Objetivos:** Estudiar el efecto del propranolol en la barrera mucoepitelial y vascular del intestino, la composición de la microbiota y la TBI en diferentes modelos de ratas cirróticas con ascitis.

**Métodos:** Se administró propranolol (30 mg/kg.d agua bebida) o placebo durante 14 días hasta su sacrificio en: 1) controles sanos; 2) ratas cirróticas por CCI4 tras la aparición de ascitis; 3) 21días posligadura del conducto biliar (LCB). Se evaluó en ileón terminal: la barrera mucoepitelial e inflamación mucosa (PAS y RT-qPCR), la barrera vascular: estructural (coexpresión PV1/CD34) y funcionalmente (visualización en hígado de dextrano-4 KDa inyectado en asa intestinal). La microbiota adherida a la mucosa (NGS) y la TBI a ganglios linfáticos mesentéricos (MALDI-TOF).

**Resultados:** En comparación con los controles, las ratas cirróticas CCI4 presentaron i) alteración en la barrera mucoepitelial, ii) aumento de la permeabilidad vascular definida por un incremento de PV1/CD34 y la identificación de dextrano y iii) disbiosis de la microbiota con predominio de las familias bacteroidata, gamma-proteobactereria y verrucomicrobiota. Como se ve en la tabla, el propranolol disminuyó las alteraciones a nivel de barrera, mejorando la sobreexpresión de PV1/CD34 y el número de partículas que alcanzan el hígado. Además, normalizó el perfil bacteriano y redujo drásticamente la TBI. El propranolol causó efectos similares en las ratas LCB.

	<b>Control</b>		<b>Cirrosis por CCI4</b>	
	Placebo n=5	Placebo n=7	Propranolol n=6	
<b>Hemodinámica</b>				
Latidos por minuto (BPM)	398±35	540±60 <sup>†</sup>	357±60 <sup>‡</sup>	
Presión sistólica (mmHg)	157±16	133±18	129±24	
Presión diastólica (mmHg)	103±34	78±37	88±38	
<b>Barrera muco-epitelial</b>				
Espesor del moco (μm)	87±6	13±7 <sup>†</sup>	40±15 <sup>‡</sup>	
ZO-1 (U.R.)	1	0,15±0,05 <sup>†</sup>	0,65±0,07 <sup>‡</sup>	
Ocludina (U.R.)	1	0,22±0,08 <sup>†</sup>	0,59±0,1 <sup>‡</sup>	
<b>Inflamación mucosa</b>				
TNFα (U.R.)	1	121,6±14,9 <sup>†</sup>	73,8 ±9,4 <sup>‡</sup>	
<b>Barrera vascular</b>				
Ratio de co-expresión PV1/CD34	0,04±0,0,03	0,81±0,11 <sup>†</sup>	0,42±0,09 <sup>‡</sup>	
Partículas de dextrano-FITC	0	11±3 <sup>†</sup>	4±1 <sup>‡</sup>	
<b>Traslación bacteriana</b> (% de animales que traslocan)				
Ganglio mesentérico	0%	86% <sup>†</sup>	33% <sup>‡</sup>	
Líquido ascítico	0%	57% <sup>†</sup>	0% <sup>‡</sup>	

† p-valor <0,001 respecto al grupo control placebo  
‡ p-valor <0,05 respecto al grupo cirrosis por CCI4 placebo  
U.R. Unidades Relativas

**Conclusiones:** El propranolol mejora las barreras mucoepitelial y vascular del intestino, disminuyendo la hiperpermeabilidad y la TBI asociadas a la cirrosis.

#### P-39. USO DE XILOGLUCANO EN LA PREVENCIÓN DE LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA EN UN MODELO MURINO DE CIRROSIS CON ASCITIS

Ignacio Iborra<sup>1</sup>, Ramon Bartolí<sup>2,3</sup>, Marta Fortuny<sup>4</sup>, Ariadna Clos<sup>1</sup>, Eva Vayreda<sup>4</sup>, Alba Ardèvol<sup>1</sup>, Anna Calm<sup>4</sup>, Maria Torner<sup>1</sup>, Ana Bargalló<sup>5</sup>, Helena Masnou<sup>1,2,3</sup> y Rosa M. Morillas<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>5</sup>EndosMedicina, Servicio de Aparato Digestivo,

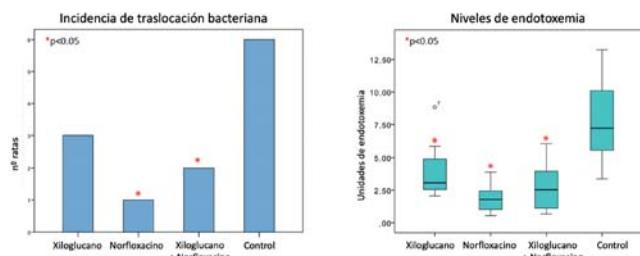
HM Nou Delfos, Barcelona, España.

**Introducción:** En la cirrosis se produce una alteración multifactorial de la barrera intestinal que comporta un incremento de su permeabilidad y favorece la translocación bacteriana (TB) y el desarrollo de infecciones bacterianas. Actualmente la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino (NFX) es la única estrategia útil para disminuir la TB y la más utilizada para disminuir las infecciones asociadas a la cirrosis. El xiloglucano (XG) mejora la integridad de la mucosa por sus propiedades mucoprotectoras y mucoequivalentes, lo cual podría tener un efecto beneficioso sobre la permeabilidad intestinal y la TB. No existen datos de su papel en la TB asociada a la cirrosis.

**Objetivos:** Evaluar el efecto del XG solo o en combinación con NFX sobre la TB y la endotoxemia en un modelo de ratas cirróticas con ascitis.

**Métodos:** Modelo de inducción de cirrosis y ascitis mediante administración orogástrica de tetracloruro de carbono en 32 ratas. Posteriormente, división en 4 grupos según el tratamiento oral recibido: 1-XG, 2-NFX, 3-XG+NFX, 4-agua (grupo control). Sacrificio de los animales a la semana y determinación de endotoxemia y cultivo de ganglios mesentéricos para determinar la TB y de heces para cuantificar carga bacteriana.

**Resultados:** La incidencia de TB en los grupos de tratamiento fue menor respecto al grupo control (1: 37,5%, 2: 12,5%, 3: 25%, 4: 75%) y significativamente inferior en los grupos 2 y 3. La endotoxemia disminuye de forma significativa en los tres grupos respecto al control, correlacionándose con la incidencia de TB (Pearson = 0,598, p < 0,01). No se observaron diferencias de mortalidad ni de carga bacteriana cecal entre los 4 grupos.



**Conclusiones:** El xiloglucano reduce la translocación bacteriana y la endotoxemia, dos factores implicados en la patogenia de las infecciones en la cirrosis. Se requerirán más estudios para evaluar su papel en la prevención de las infecciones asociadas a la cirrosis.

#### P-40-A. ESTUDIO DEL CONTROL EPIGENÉTICO DE LSECTIN EN APCS HEPÁTICAS DURANTE LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

Enrique Ángel Gomis<sup>1,2</sup>, Sebastián Martínez-López<sup>1,2</sup>, Isabel Gómez-Hurtado<sup>2,3</sup>, Paula Boix Navarro<sup>1</sup>, Esther Caparrós Cayuela<sup>1,2</sup> y Rubén Frances Guarinos<sup>1,2,3</sup>

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

**Introducción:** LSECtin es una lectina tipo-C (receptor de patógeno y ligando de células T) expresada en células endoteliales del sinusoide hepático (LSECs) y células de Kupffer (KCs) que disminuye su expresión en modelos de cirrosis experimental.

**Objetivos:** La pérdida de expresión de LSECtin inhibe el control de la respuesta inflamatoria asociada a la progresión de la enfer-

medad hepática crónica avanzada. El objetivo principal es caracterizar el control epigenético de LSEC n en cirrosis (metilación del ADN y modificaciones postraduccionales de histonas, HPTMs) para evaluar estrategias potenciales que contribuyan a su recuperación.

**Métodos:** Se incluyeron animales C57BL/6 control y tratados con tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) intragástrico durante 16 semanas. Tras laparotomía y perfusión hepática, se aislaron KCs y LSECs mediante *cell sorting*. Se llevaron a cabo ensayos de metilación del ADN (Infinium Mouse Methylation BeadChip Array-Illumina) e inmunoprecipitación de cromatina seguida de secuenciación (ChIP-Seq) en ambas subpoblaciones.

**Resultados:** El análisis de la metilación permitió identificar sondas diferencialmente medidas en comparaciones por pares (*p*-valor ajustado según Benjamini-Hochberg < 0,05) ubicadas en el cuerpo genómico y región promotora proximal de Clec4g, que codifica la proteína LSEC n (fig. 1A). El experimento de ChIP-Seq para HPTMs asociadas al silenciamiento de la expresión génica mostró un perfil diferencial para todas las condiciones en control *vs.* CCl<sub>4</sub> (KCs, H3K27Me3: 1099/300; H3K9Me3: 11594/4571; LSECs, H3K27Me3: 346/455; H3K9Me3: 2573/5802). El perfil específico de picos para las comparaciones por pares de la región flanqueante de Clec4g se muestra en la figura 1B.

**Conclusiones:** La región promotora de LSECtin muestra marcas epigenéticas específicas en las APCs hepáticas durante la cirrosis que incluyen cambios en la metilación y diferencias en la modificación de histonas H3K9Me3 y H3K27Me3 asociadas a silenciamiento genómico.

#### P-40-B. LOS NEUTRÓFILOS PROMUEVEN LA RESOLUCIÓN DEL DAÑO CRÓNICO DEL HÍGADO

Silvia Ariño<sup>1</sup>, Laura Sererols-Viñas<sup>1</sup>, Beatriz Aguilar-Bravo<sup>1</sup>, Iván Ballesteros<sup>2</sup>, Andrea Rubio-Ponce<sup>2</sup>, Raquel A. Martínez García de la Torre<sup>1</sup>, Juan José Lozano<sup>3</sup>, Andrés Hidalgo<sup>2</sup> y Pau Sancho-Bru<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CiberEHD), Barcelona, España.

**Introducción:** La enfermedad hepática crónica avanzada se caracteriza por una pérdida de funcionalidad hepatocitaria, acompañada por acumulación de fibra, expansión de la reacción ductular y reclutamiento de neutrófilos. Resultados previos de nuestro laboratorio han mostrado la participación de los neutrófilos en la progresión del daño hepático crónico. Sin embargo, se desconoce cuál es el papel de los neutrófilos en un contexto de resolución.

**Métodos:** Se evaluó mediante histología y niveles de transaminasas en suero la regresión del daño en un modelo de ratón tratado durante 3 semanas con dieta DDC seguido por períodos de resolución de 1, 3 o 5 días con dieta estándar. Para evaluar el papel de los neutrófilos, se deplecionaron usando un ratón transgénico con expresión del receptor de toxina difteria bajo el promotor específico de neutrófilos MRP8. En este modelo se evaluó el impacto de la depleción durante 5 días de regresión mediante histología y expre-

1.

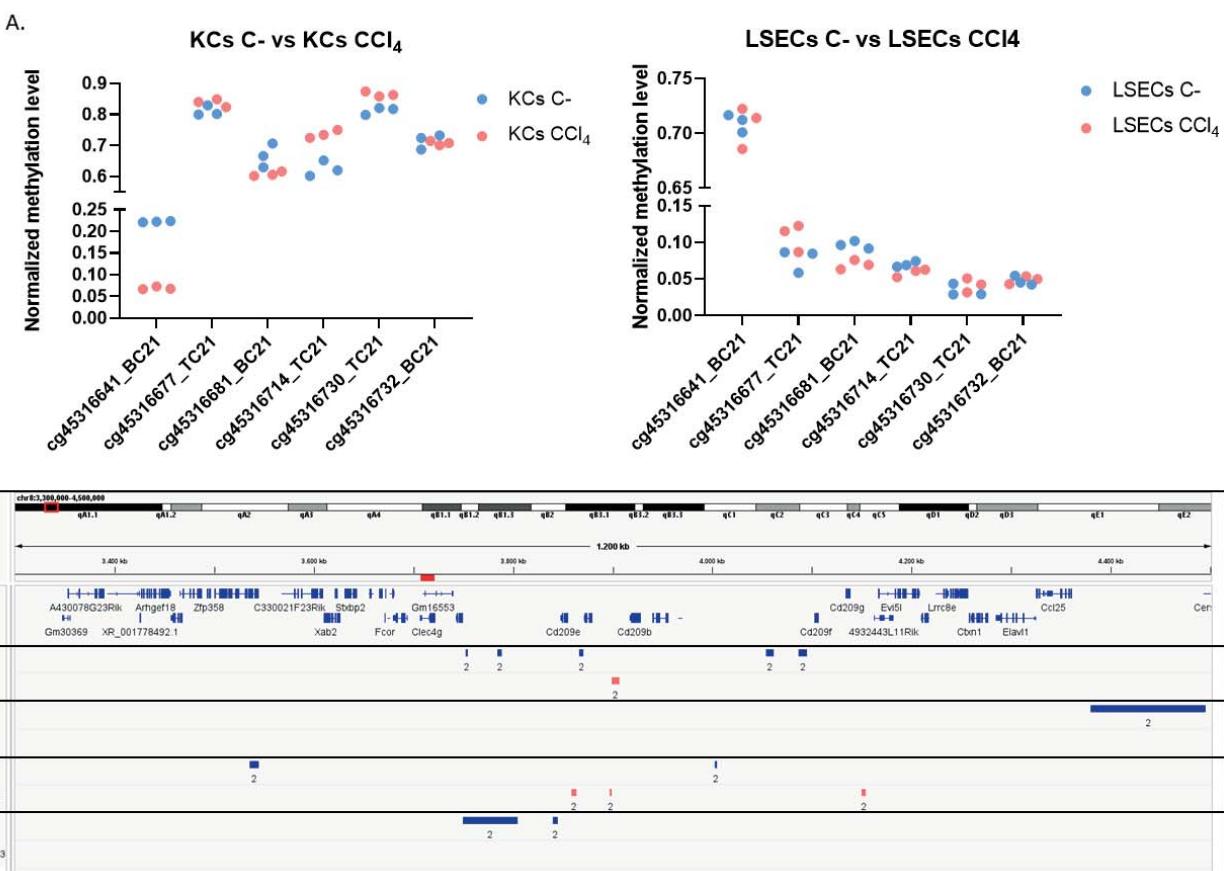


Figura P-40-B

sión génica. Por último, se aislaron y secuenciaron los neutrófilos de hígado sano, tratado con DDC y tras 3 días de regresión.

**Resultados:** Tras 24 horas del cese de administración de dieta DDC los niveles de transaminasas en suero se redujeron significativamente. Histológicamente, no fue hasta los 3 días de regresión cuando se observó un aumento en la proliferación de hepatocitos; y hasta los 5 días cuando el número de neutrófilos, expansión de la reacción ductular y acumulación de fibra disminuyó significativamente. La deplección específica de neutrófilos durante 5 días de resolución conllevó una menor regresión de la reacción ductular y de la fibrosis. Además, se observó una menor proliferación de los hepatocitos en el modelo neutrógeno de regresión, sugiriendo la participación de los neutrófilos en el proceso de regeneración tisular. Por último, la secuenciación de los neutrófilos aislados de hígado mostró cambios transcriptómicos significativos entre las tres condiciones, destacando el enriquecimiento de vías implicadas en reparación tisular, respuesta a LPS y secreción de factores mitogénicos (TNF $\alpha$ , IL6) en los neutrófilos reclutados durante la resolución.

**Conclusiones:** Nuestro estudio muestra la implicación de los neutrófilos en la resolución del daño hepático crónico, presentando a los neutrófilos como una población plástica capaz de adquirir un fenotipo pro-resolutivo y promover la regeneración del hígado.

#### P-41. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL MODELO DE INDUCCIÓN DE CIRROSIS CON ASCITIS POR CCL4 ORAL EN RATAS

Ramon Bartolí Solé<sup>1,2</sup>, Ignacio Iborra Chaques<sup>1,3</sup>, Marta Fortuny<sup>3</sup>, Ariadna Clos<sup>3</sup>, Eva Vayreda<sup>3</sup>, Alba Ardèvol<sup>3</sup>, Anna Calm<sup>3</sup>, Ana Bargalló<sup>4</sup>, Helena Masnou Ridaura<sup>1,2,3</sup> y Rosa M<sup>a</sup> 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 (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>4</sup>EndosMedicina, Servicio de Aparato Digestivo, HM Nou Delfos, Barcelona, España.

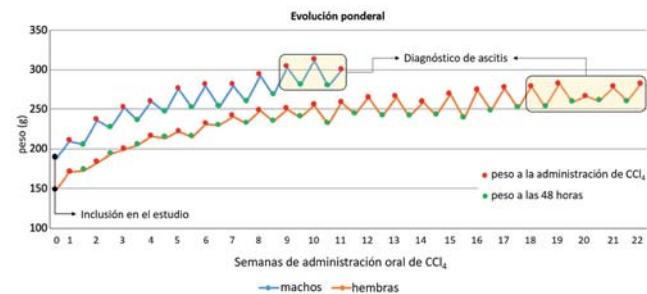
**Introducción:** Históricamente los estudios preclínicos con modelos murinos se han realizado con machos. La normativa vigente obliga a la paridad de género en los procedimientos experimentales. Diversos estudios han demostrado diferencias significativas entre géneros en modelos murinos de fibrosis hepática, pero no se dispone de datos en enfermedad hepática avanzada.

**Objetivos:** Describir las diferencias relacionadas con el género en el modelo murino de cirrosis con ascitis por administración oral de tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>).

**Métodos:** 52 ratas de 6-7 semanas de edad, 26 de cada género. Estabilización por parejas, alimentación *ad libitum* y agua de bebida enriquecida con fenobarbital. Administración semanal de CCl<sub>4</sub> oral y ajuste de dosis según cambio de peso cada 48 h tras la administración del tóxico y hasta la aparición de ascitis (Runyon *et al.*, Gastroenterology 1992). Registro y comparación del peso en la inclusión y en el diagnóstico de ascitis, dosis de CCl<sub>4</sub> total, tiempo hasta desarrollar ascitis y mortalidad asociada al modelo.

**Resultados:** La mediana de tiempo de aparición de ascitis fue significativamente superior en hembras (19 vs. 10 semanas). Los machos presentaban un peso superior tanto a la inclusión (209,7 vs. 171,2 g) como al diagnóstico de ascitis (316,1 vs. 292,3 g), aunque el incremento porcentual fue significativamente superior en hembras (97,4 vs. 67,3%). La toxicidad del CCl<sub>4</sub>, evaluada como pérdida de peso a las 48h, fue significativamente mayor en machos (fig.). La dosis acumulada de CCl<sub>4</sub> fue significativamente mayor en hembras, tanto al diagnóstico de ascitis (10,7 vs. 1,5 mL), como en semana 10 (tiempo medio de diagnóstico en machos) (3,9 vs. 1,5 mL).

La mortalidad fue similar en ambos géneros (31% machos vs. 27% hembras).



**Conclusiones:** En este modelo las hembras requieren dosis mayores de CCl<sub>4</sub> y más tiempo para desarrollar ascitis que los machos. Es necesario adaptar los modelos experimentales a estas diferencias.

#### P-42. UN NUEVO MARCADOR DE OSTEOPOROSIS QUE PODRÍA PREDECIR DE FORMA PRECOZ EL RIESGO DE FRACTURA EN PACIENTES CIRRÓTICOS: EL TRABECULAR BONE SCORE (TBS)

Laura Monserrat López Torres<sup>1</sup>, Concepción González de Frutos<sup>1</sup>, Rafael Gómez Rodríguez<sup>1</sup>, Coral Sánchez Martín<sup>2</sup>, Luis Alegre Durán<sup>2</sup> y Jose María Moreno Planas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, España. <sup>2</sup>UCLM, España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario de Albacete, España.

**Introducción:** La osteoporosis es una enfermedad ósea caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) que predisponde a un mayor riesgo de fractura. La cirrosis es un factor de riesgo para su desarrollo, y su aparición podría condicionar un empeoramiento de la calidad de vida de nuestros pacientes. El diagnóstico clásicamente se ha realizado mediante la medición de densidad mineral ósea (DMO) utilizando la absorciometría dual de rayos X (DXA). Sin embargo, recientemente se han incorporado nuevos parámetros como el TBS (del inglés *trabecular bone score*), que analiza la microarquitectura ósea y es un predictor independiente de riesgo de fractura.

**Objetivos:** Demostrar que el TBS puede ser superior a la DMO para identificar precozmente el riesgo de fractura en pacientes cirróticos.

**Métodos:** Se han reclutado 30 pacientes de la consulta de Aparato Digestivo en el Hospital Universitario de Toledo, a los que se les ha realizado un DXA. Hemos estimado el riesgo de fractura mayor osteoporótica y de fractura de cadera mediante la herramienta de cálculo de riesgo absoluto de fractura denominada Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Se ha estratificado el riesgo de fractura combinando los valores de DMO y TBS. Hemos analizado los valores de ambos para identificar cuál predice mejor el riesgo en estos pacientes.

**Resultados:** El 93,3% de la muestra tenía al menos riesgo moderado de fractura, siendo en el 66,7% alto o muy alto. El TBS clasifica al 46,7% de los pacientes en el grupo de osteoporosis mientras que el valor T solo identifica al 16,7% en la determinación de columna y al 3,3% en la de cadera. La media de riesgo de fractura de fractura mayor osteoporótica es del 8,9% y de cadera del 2,5%. El 93% de los pacientes reclutados tenían un estadio A de Child-Pugh.

**Conclusiones:** La prevalencia de osteoporosis en los pacientes cirróticos podría ser más elevada de lo que pensamos. Un porcentaje muy alto de los pacientes de la muestra se encontraban en un grupo alto o muy alto de fractura. El TBS ha identificado un mayor

número de estos pacientes en comparación con la DMO. Es importante destacar que la práctica totalidad de nuestra muestra la componen pacientes con cirrosis compensada, por lo que este escenario podría ser incluso peor en estadios más avanzados. Se requieren estudios más potentes para poder establecer unas estrategias de cribado efectivas.

#### P-43. FACTORS ASSOCIATED WITH IMMUNOLOGIC RESPONSE TO COVID-19 VACCINATION AND BREAKTHROUGH SARS-COV-2 INFECTION IN CIRRHOSIS

Maria Pilar Ballester<sup>1</sup>, Gautam Mehta<sup>2,3,4</sup>, Antonio Riva<sup>5,6</sup>, Eva Uson<sup>7</sup>, Montserrat Pujadas<sup>7</sup>, Ángela Carvalho-Gomes<sup>8,9</sup>, Ivan Sahuco<sup>8,9</sup>, Ariadna Bono<sup>8,9</sup>, Federico D'Amico<sup>10,11</sup>, Raffaela Vigano<sup>12</sup>, Elena Diago<sup>13,14,15</sup>, Beatriz Tormo Lanseros<sup>13,15</sup>, Elvira Inglesi<sup>12</sup>, Dani Martinez Vázquez<sup>16</sup>, Rajni Sharma<sup>5</sup>, Hio Lam Phoebe Tsou<sup>3</sup>, Nicola Harris<sup>3</sup>, Annelotte Broekhoven<sup>17</sup>, Marjolein Kikkert<sup>18</sup>, Shessy P. Torres Morales<sup>18</sup>, Sebenzile K. Myeni<sup>18</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>16</sup>, Adriana Palomo<sup>16</sup>, Nicola Zeni<sup>19</sup>, Alessandra Brocca<sup>19</sup>, Annarosa Cussigh<sup>20</sup>, Sara Cmet<sup>20</sup>, Desamparados Escudero-García<sup>1</sup>, Matteo Stocco<sup>1</sup>, Leonardo Antonio Natola<sup>21</sup>, Donatella Ieluzzi<sup>21</sup>, Veronica Paon<sup>21</sup>, Angelo Sangiovanni<sup>22</sup>, Elisa Farina<sup>22</sup>, Clara di Benedetto<sup>22</sup>, Yolanda Sánchez-Torrijos<sup>23</sup>, Ana Lucena-Varela<sup>23</sup>, Eva Román<sup>24,25</sup>, Elisabet Sánchez<sup>24</sup>, Rubén Sánchez-Aldehuelo<sup>26</sup>, Julia López-Cardona<sup>26</sup>, Itzel Canas-Pérez<sup>4</sup>, Christine Eastgate<sup>4</sup>, Dhaarica Jeyanesan<sup>27</sup>, Alejandro Esquivel Morocho<sup>27</sup>, Simone di Cola<sup>28</sup>, Lucia Lapenna<sup>28</sup>, Giacomo Zacherini<sup>29</sup>, Deborah Bongiovanni<sup>29</sup>, Paola Zanaga<sup>30,31</sup>, Katia Sayaf<sup>30,31</sup>, Sabir Hossain<sup>32</sup>, Javier Crespo<sup>33,34</sup>, Mercedes Robles-Díaz<sup>35</sup>, Antonio Madejón<sup>36</sup>, Helena Degroote<sup>37,38,39</sup>, Javier Fernández<sup>7,40</sup>, Marko Korenjak<sup>41</sup>, Xavier Verhelst<sup>37,38,39</sup>, Javier García-Samaniego<sup>36</sup>, Raúl J. Andrade<sup>15,35</sup>, Paula Irizubia<sup>33,34</sup>, Gavin Wright<sup>32</sup>, Paolo Caraceni<sup>29,42</sup>, Manuela Merli<sup>28</sup>, Vishal C Patel<sup>5,27</sup>, Amir Gander<sup>4</sup>, Agustín Albillos<sup>26</sup>, Germán Soriano<sup>15,24</sup>, Maria Francesca Donato<sup>22</sup>, David Sacerdoti<sup>21</sup>, Pierluigi Toniuotto<sup>20</sup>, Maria Buti<sup>16</sup>, Christophe Duvoux<sup>43</sup>, Paolo Antonio Grossi<sup>44</sup>, Thomas Berg<sup>45</sup>, Wojciech G. Polak<sup>46</sup>, Massimo Puoti<sup>47</sup>, Anna Bosch-Comas<sup>7</sup>, Luca Belli<sup>12</sup>, Patrizia Burra<sup>30,31</sup>, Francesco Paolo Russo<sup>30,31</sup>, Minneke Coenraad<sup>17</sup>, José Luis Calleja Panero<sup>13,15</sup>, Giovanni Perricone<sup>12</sup>, Marina Berenguer<sup>8,9</sup>, Joan Claria<sup>7,48</sup>, Richard Moreau<sup>7,49,50</sup>, Vicente Arroyo<sup>7</sup>, Paolo Angeli<sup>19</sup>, Cristina Sánchez<sup>7</sup>, Javier Ampuero<sup>23</sup>, Salvatore Piano<sup>19</sup>, Shilpa Chokshi<sup>5</sup> and Rajiv Jalan<sup>4,51</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain. <sup>2</sup>Institute for Liver and Digestive Health, University College London, United Kingdom.

<sup>3</sup>The Roger Williams Institute of Hepatology, Foundation for Liver Research, London, United Kingdom. <sup>4</sup>Royal Free London NHS Foundation Trust, London, United Kingdom. <sup>5</sup>The Roger Williams Institute of Hepatology, Foundation for Liver Research, London, United Kingdom. <sup>6</sup>Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, United Kingdom. <sup>7</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF CLIF), EASL-CLIF Consortium and Grifols Chair, Barcelona, Spain. <sup>8</sup>Hepatology, HBP Surgery and Transplantation, Hepatology & Liver Transplant Unit, La Fe University Hospital, Valencia, Spain. <sup>9</sup>Ciberehd, Universidad de Valencia, Spain. <sup>10</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Infectious Diseases Unit, Milan, Italy. <sup>11</sup>Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, Postgraduate School of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Milan, Italy. <sup>12</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Hepatology and Gastroenterology Unit, Milan, Italy. <sup>13</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHIM, Madrid, Spain. <sup>14</sup>Central Unit of Clinical Research and Clinical Trials, Hospital

Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, Spain. <sup>15</sup>CIBERehd, Madrid, Spain. <sup>16</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona, Spain. <sup>17</sup>Leiden University Medical Center, Department of Gastroenterology and Hepatology, RC Leiden, the Netherlands. <sup>18</sup>Leiden University Medical Center, Department of Medical Microbiology, RC Leiden, the Netherlands. <sup>19</sup>Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine-DIMED, University of Padova, Padova, Italy. <sup>20</sup>Hepatology and Liver Transplantation Unit, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, University of Udine, Udine, Italy. <sup>21</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Italy. <sup>22</sup>Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Division of Gastroenterology and Hepatology, Milan, Italy. <sup>23</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, Spain. <sup>24</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. <sup>25</sup>EUI-Sant Pau School of Nursing, Barcelona, Spain. <sup>26</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYCIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>27</sup>Institute of Liver Studies, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, United Kingdom. <sup>28</sup>Department of Translational and Precision Medicine, University of Rome Sapienza, Roma, Italy. <sup>29</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy. <sup>30</sup>Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padova, Padova, Italy. <sup>31</sup>Gastroenterology and Multivisceral Transplant Units, Azienda Ospedale Università' di Padova, Padova, Italy. <sup>32</sup>Mid & South Essex NHS Foundation Trust, Basildon, United Kingdom. <sup>33</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain. <sup>34</sup>Clinical and Translational Digestive Research Group, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain. <sup>35</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Spain. <sup>36</sup>Liver Unit, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Spain. <sup>37</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital, Belgium. <sup>38</sup>Liver Research Center Ghent, Ghent University, Belgium. <sup>39</sup>European Reference Network (ERN) RARE-LIVER. <sup>41</sup>European Liver Patients' Association (ELPA). <sup>40</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEREHD), Barcelona, Spain. <sup>41</sup>European Liver Patients' Association (ELPA). <sup>42</sup>Unit of Semeiotics, Liver and Alcohol-related Diseases, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy. <sup>43</sup>Department of Hepatology-Liver Transplant Unit, Henri Mondor Hospital-APHP, Paris Est University, Paris, France. <sup>44</sup>Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, Infectious and Tropical Diseases Unit, ASST Sette Laghim, Varese, Italy. <sup>45</sup>European Association for the Study of the Liver (EASL). <sup>46</sup>Department of Surgery, Division of HPB and Transplant Surgery, Erasmus MC Transplant Institute, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands. <sup>47</sup>University of Milano Bicocca, Infectious Diseases Niguarda Great Metropolitan Hospital, Milan, Italy. <sup>48</sup>Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEREHD) and Universitat de Barcelona, Spain. <sup>49</sup>INSERM and Université Paris Cité, Centre de Recherche sur l'inflammation (CRI), Paris, France. <sup>50</sup>APHP, Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France. <sup>51</sup>Institute for Liver and Digestive Health, University College London, United Kingdom.

**Introduction and objectives:** The COVID-19 pandemic has taken a large toll on patients with cirrhosis. Vaccination represents the

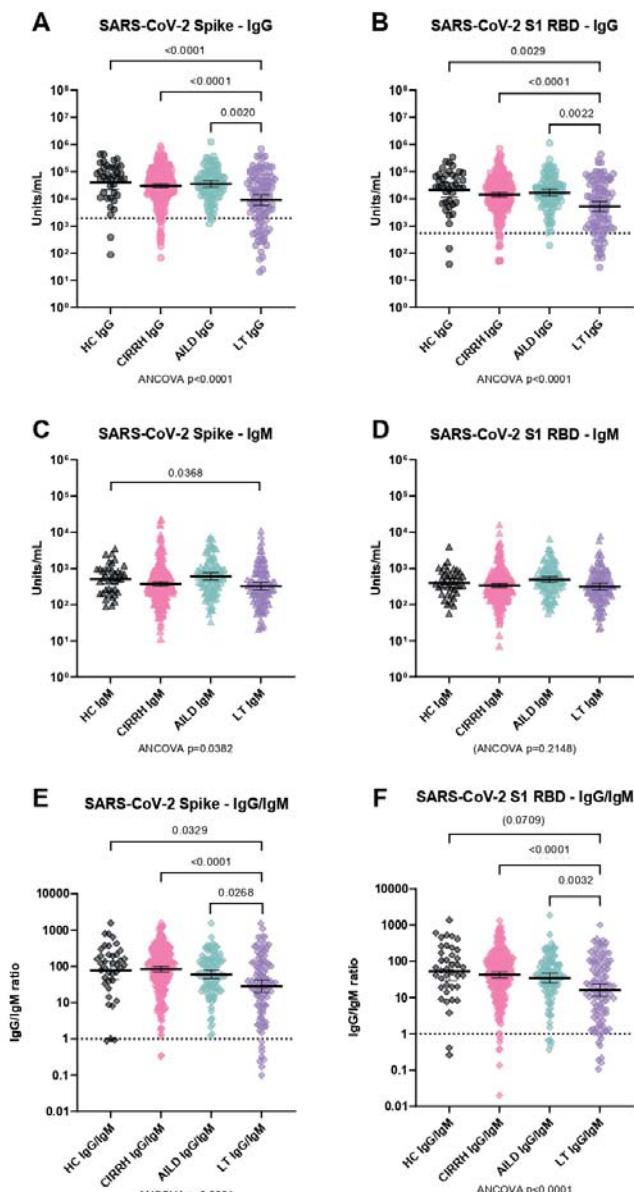
best long-term solution against SARS-CoV-2 infection, but factors predicting vaccine response or breakthrough infection are unknown. The primary aim of the COBALT study was to measure humoral responses to Covid-19 vaccination in liver disease patients. Secondary aims included determination of factors predicting vaccine immunogenicity and breakthrough infection.

**Methods:** COBALT is a prospective, multicentre, observational case-control study. Participants were recruited and sampled at 4-10 weeks following the second vaccine dose, in cirrhosis ( $n = 325$ ; 94% mRNA vaccine), autoimmune liver disease (AILD) ( $n = 120$ ; 77% mRNA and 23% viral vaccine), post-liver transplant (LT) ( $n = 146$ ; 96% mRNA) and healthy control (HC) ( $n = 51$ ; 72% mRNA and 24% viral). Participants were followed for up until third dose for incident SARS-CoV-2 infection.

**Results:** After adjusting by age, sex and time of sample collection, anti-Spike IgG levels were the lowest in post-LT patients compared to cirrhosis ( $p < 0.001$ ), AILD ( $p = 0.002$ ) and HC groups ( $p < 0.001$ ) (fig.). Factors predicting reduced anti-Spike IgG in-

cluded older age, Child Pugh B/C and elevated IL-6 levels in cirrhosis; non-mRNA vaccine in AILD; and coronary artery disease, use of mycophenolate, and dysregulated B-cell activating factor and lymphotxin- $\alpha$  levels in LT patients. Incident infection occurred in 7% of cirrhosis, 11% of AILD, 7% of LT participants and 18% of HC. Independent factors predicting infection in cirrhosis included low albumin concentration and higher Omicron neutralization capacity.

**Conclusions:** LT patients present the lowest response to Covid-19 vaccine. In cirrhosis, reduced response is associated with older age, stage of liver disease and systemic inflammation and breakthrough infection is associated with low albumin, and a paradoxical association with Omicron-neutralizing antibodies.



#### P-44. LA HERRAMIENTA LDUST PREDICE MORTALIDAD, DESCOMPENSACIÓN E INGRESO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CIRROSIS HEPÁTICA

Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>, Elena Betoré Glaria<sup>1</sup>, Ana Belén Julián Gomara<sup>1,2</sup>, Carmen Yagüe Caballero<sup>1</sup>, Alejandro Sanz París<sup>2,3</sup>, Vanesa Bernal Monterde<sup>1,2</sup>, Eva María Fernández Bonilla<sup>1</sup>, Javier Fuentes Olmo<sup>1,2</sup>, María Pilar García Sobreviela<sup>2</sup> y José Miguel Arbonés Mainar<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISa), España. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>4</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), España. <sup>5</sup>Centro de investigación biomédica en red fisiopatología de la obesidad y nutrición (ciberOBN), España.

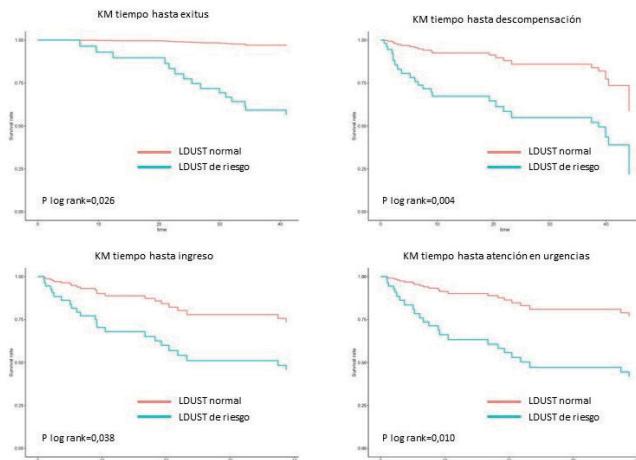
**Introducción:** Existen numerosos modelos predictivos diseñados para pronosticar la evolución de los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, la mayoría no incluyen los resultados reportados por el paciente (PROs). El cuestionario LDUST es un PROM para cribado de malnutrición en pacientes ambulatorios.

**Objetivos:** Evaluar la capacidad del cuestionario LDUST para predecir el riesgo de *exitus*, descompensación hepática e ingreso en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática e hipertensión portal.

**Métodos:** Estudio prospectivo, que incluye a todos los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal atendidos en consultas externas en abril de 2019. Se valoró la función hepática, estado nutricional (criterios GLIM) y sarcopenia (criterios EWGSOP2). Todos los pacientes completaron el cuestionario LDUST.

**Resultados:** Se reclutaron de manera consecutiva 57 pacientes (36,8% mujeres, edad  $63,5 \pm 9,9$  años). El 56,1% eran Child A y la etiología más frecuente fue el alcohol (50,9%). La mediana de seguimiento fue de 41 meses. En cuanto a la herramienta LDUST, un 54,4% presentaban un resultado de riesgo de malnutrición. Un 14,3% de la cohorte presentaban sarcopenia y el 39,3% presentaban malnutrición. En el análisis multivariante mediante regresión de Cox, ajustado por sexo, edad, descompensación previa, sarcopenia, estado nutricional y función hepática, los pacientes con un LDUST de riesgo presentaron mayor riesgo de *exitus* [HR 25,96 (1,47-456,78)], descompensación [HR 9,78 (2,08-45,89)], ingreso [HR 4,86 (1,09-21,61)] y atención en urgencias [HR 7,37 (1,63-33,34)]. Analizando solo los pacientes con Child A, aquellos con LDUST en riesgo presentaron también mayor riesgo de *exitus* (23,5 vs. 0%,  $p = 0,019$ ), ingreso [HR 30,56 (2,74-340,74)] y descompensación [HR 36,55 (2,28-584,85)].

**Conclusiones:** La herramienta LDUST presenta una gran capacidad para predecir complicaciones en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática y debería incorporarse en la práctica clínica.



Curvas Kaplan Meier de supervivencia en función de LDUST ajustadas por sexo, edad, Child, MELD, sarcopenia, estado nutricional y descompensación previa.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### P-45. LA ANEMIA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO ES UN FACTOR DE RIESGO PARA HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARICES ESOFAGOGÁSTRICAS Y MORTALIDAD

Elena Santos Pérez, Elba Llop Herrera, Marta López Gómez, Marta Hernández Conde, Carlos Fernández Carrillo, Esther Maderuelo González, Jiacheng Cao, Natalia Fernández Puga, José Luis Martínez Porras, Javier Abad Guerra, Christie Perelló, María Trapero Marugán, Enrique Fraga Rivas y José Luis Calleja Panero

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

**Introducción:** En la cirrosis hepática (CH), la anemia se ha relacionado con un empeoramiento del estado hiperdinámico asociado a la hipertensión portal, desconociéndose su impacto clínico. Faltan estudios longitudinales que analicen la anemia como factor de riesgo de desenlaces relevantes en la CH, como la hemorragia por varices esofagogastricas (HDA por VVEE) y mortalidad.

**Métodos:** Casos y controles. Se incluyó una serie retrospectiva de casos consecutivos con CH y HDA por VVEE (enero 2017-diciembre 2021), con analítica en el primer año previo al episodio y una cohorte histórica de pacientes control con CH sin HDA por VVEE durante su seguimiento prospectivo. Se analizaron datos demográficos, analíticos basales y clínicos hasta la muerte.

**Resultados:** Se seleccionaron 556 pacientes (61 casos, 495 controles). El tiempo de seguimiento medio de los casos fue de 24 meses (DE 21,7) y de los controles 92,3 meses (DE 23,1). Dada la influencia conocida de edad, sexo y función hepática (Child-Pugh) en la HDA por VVEE se realizó un apareamiento 3:1 según dichas variables, incluyéndose finalmente 252 pacientes (51 casos, 151 controles). En el análisis multivariado de los datos apareados, el único factor independiente asociado a HDA por VVEE fue la hemoglobina basal (OR 2,57; p = 0,01). La prevalencia de muerte en la cohorte global fue 111 (20,2%). El análisis de riesgos proporcionales de Cox confirmó la anemia (Hb < 12 g/dL) como variable basal independientemente relacionada con la mortalidad (HR 2,0; IC 1,3-3,0; p = 0,002), así como la edad (HR 1,03; IC 1,02-1,05; p < 0,001), la función hepática (Child Pugh B/C) (HR 1,8; IC 1,2-2,7; p = 0,03) y la HDA por VVEE (HR 6,7; IC 3,9-11,6; p < 0,001).

**Conclusiones:** La anemia en el paciente cirrótico ha de ser considerada como un factor de riesgo para la HDA por VVEE y se asocia de manera global a mayor mortalidad, siendo necesario estudiar si se corresponde con un peor estado hiperdinámico y realizar vigilancia estrecha cuando aparece.

	Paciente cirrótico CON hemorragia digestiva por VVEE	Paciente cirrótico SIN hemorragia digestiva por VVEE	ODDS RATIO	P
<b>Antecedentes personales</b>				
Edad media	61,78	62,91		NS
Sexo (mujer)	14 (27,45%)	37 (25,53%)	2,34	NS
Consumo alcohol				
Nunca consumidor	24 (47%)	71 (51,1%)		
Ex-consumidor	13 (25,5%)	45 (32,37%)		
Consumo activo	14 (27,5%)	23 (16,6%)		
Consumo tabaco			2,27	0,031
Nunca consumidor	21 (41,2%)	69 (49,6%)		
Ex-consumidor	9 (17,7%)	34 (24,5%)		
Consumo activo	21 (41,2%)	36 (25,9%)		
Cardiopatía isquémica	4 (2,9%)	4 (1,7%)	1,08	NS
Fibrilación auricular	3 (6%)	6 (4,29%)	0,78	NS
HTA	22 (43,1%)	55 (39,3%)	0,89	NS
DM	18 (36%)	37 (26,4%)	1,34	NS
Etiología cirrosis			0,26	NS
Alcohol	20 (39,2%)	46 (33,1%)		
VHC	12 (23,5%)	62 (44,6%)		
VHB	2 (1%)	2 (1,4%)		
MFLD	12 (6,3%)	10 (7,2%)		
Autoinmune	7 (3,7%)	7 (5%)		
CBP/CE	9 (4,7%)	4 (2,9%)		
Overlap	14 (7,3%)	4 (2,9%)		
Otros	6 (3,1%)	4 (2,9%)		
Tratamiento previo				
Antisangüígeno	4 (7,8%)	13 (9,3%)	0,91	NS
Antiangrégante	7 (13,3%)	14 (10%)	1,11	NS
Betabloqueantes	29 (56,9%)	37 (26,4%)	2,73	0,001
IBP	24 (47,1%)	45 (32,4%)	1,81	NS
Corticoides	5 (9,8%)	8 (5,7%)	1,6	NS
Rifaxima	9 (17,65%)	9 (6,43%)	2,21	NS
<b>Descompensaciones hepáticas previas o datos de hepatopatía</b>				
Ascitis previa	26 (52%)	44 (31,43%)	2,63	p < 0,023
Encefalopatía previa	11 (21,6%)	19 (13,6%)	1,61	NS
PBE previa	2 (3,9%)	5 (3,6%)	0,68	NS
Deterioro FR previo	10 (19,6%)	18 (13,24%)	1,19	NS
Trombosis previa	10 (19,6%)	10 (7,1%)	4,89	p < 0,017
CHC previo	8 (15,7%)	20 (14,3%)	1,46	NS
VWE conocidas	42 (82,4%)	68 (45%)	2,01	p < 0,01
Infección previa	5 (10%)	24 (17,5%)	0,39	NS
Elastografía (Kpa, SD)	32,6 (6,33)	20,4 (1,59)		p < 0,01
Diámetro bazo (cm, SD)	14,6 (3,6)	12,7 (2,9)		p < 0,001
<b>Datos analíticos basales (p60)</b>				
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,83	0,62	NS
Bilirrubina (mg/dL)	1	1,1	1,11	NS
INR	1,28	1,1	0,96	NS
Fibrinógeno (mg/dL)	294,5	306	1	NS
Plaquetas	102.000	126.500	1	NS
Hemoglobina (g/dL)	11,35	14,2	0,69	p < 0,001
Hierro (mg/dL)	79	91	0,99	NS

### P-46. LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA PD1-PDL1 SE ASOCIA AL DESARROLLO DE INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON CIRROSIS NO HOSPITALIZADOS

Adrià Juanola<sup>1,2,3</sup>, Gabriel Mezzano<sup>1</sup>, Simone Incicco<sup>4</sup>, Elisa Pose<sup>1,2,3</sup>, Dèlia Blaya<sup>2</sup>, Cristina Solé<sup>1</sup>, Natalia Jiménez-Esquível<sup>1</sup>, Joaquín Castillo<sup>1</sup>, Jordi Ribera<sup>2,3,5</sup>, Xènia Almodovar<sup>2</sup>, Martina Pérez-Guasch<sup>1,2,3</sup>, Ana Belén Rubio<sup>2,3</sup>, Marta Cervera<sup>2,3</sup>, Marta Carol<sup>2,3,6</sup>, Ruth Nadal<sup>2,3</sup>, Anita Arslanow<sup>2,3</sup>, Jordi Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, Anna Soria<sup>1,2,3</sup>, Núria Fabrellas<sup>1,2,3,6</sup>, Paolo Angelí<sup>4</sup>, Manuel Morales-Ruiz<sup>2,3,5,6</sup>, Mar Coll<sup>2,3</sup>, Isabel Graupera<sup>1,2,3</sup>, Salvatore Piano<sup>4</sup>, Elsa Solà<sup>7</sup> y Pere Ginès<sup>1,2,3,6</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, 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 Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>4</sup>Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine DIMED, University of Padova, Padova, Italia. <sup>5</sup>Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic of Barcelona, España. <sup>6</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España. <sup>7</sup>Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EE.UU.

**Introducción:** Las infecciones bacterianas, a menudo recurrentes, son una complicación muy característica de la cirrosis hepática y representan una causa muy frecuente de hospitalización y muerte en estos pacientes. Datos previos de nuestro grupo indican que la vía del PD1-PDL1 está relacionada con el desarrollo de infecciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática. El presente estudio pretende seguir investigando en esta relación a través de analizar la asociación existente entre los niveles séricos de PDL1 y el desarrollo de infecciones en pacientes con cirrosis no hospitalizados, en una cohorte con características distintas a las previamente reportadas.

**Métodos:** Estudio prospectivo de 110 pacientes con cirrosis hepática (76% hombres, 53% etiología enólica, mediana de MELD 12). Los niveles séricos de PDL1, que estiman la forma soluble del PDL1

expresado en los macrófagos, se midieron por ELISA. Durante el año siguiente a la inclusión en el estudio se recogieron las nuevas infecciones bacterianas.

**Resultados:** Durante el seguimiento, 36 pacientes (33%) desarrollaron al menos un nuevo episodio de infección. Las infecciones más frecuentes en el seguimiento fueron las respiratorias (12, 33%), seguidas de las urinarias (5, 14%) y la PBE (5, 14%). En el momento de la inclusión en el estudio, los niveles de PDL1 en pacientes que desarrollaron infecciones fueron significativamente superiores a los de los pacientes que no desarrollaron infecciones [135 (108-206) vs. 92 (81-145) pg/mL, respectivamente;  $p = 0,030$ ]. En un análisis multivariado, los factores predictivos independientes del desarrollo de infección fueron MELD score y niveles de PDL1.

**Conclusiones:** En pacientes con cirrosis descompensada no hospitalizados, los niveles séricos de PDL1 se correlacionan con el desarrollo de infecciones durante un período de seguimiento de un año. Estos resultados, juntamente con los previamente reportados confirman la existencia de una asociación entre el desarrollo de infecciones bacterianas y la activación del sistema PD1-PDL1 en la cirrosis hepática.

#### P-47. ALTERACIONES EN MOVIMIENTOS OCULARES EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

Franc Casanova-Ferrer<sup>1</sup>, Cecilia E. García-Cena<sup>2</sup>, Juan-Jose Gallego<sup>1</sup>, Alessandra Fiorillo<sup>1</sup>, Amparo Urios<sup>1</sup>, Andrea Cabrera<sup>1</sup>, María-Pilar Ballester<sup>1,3</sup>, María Pilar Ríos<sup>4</sup>, Lucía Durbán<sup>5</sup>, Desamparados Escudero García<sup>6,7</sup>, Marta R. Hidalgo<sup>8</sup>, Francisco García<sup>8</sup>, Vicente Felipo<sup>9</sup> y Carmina Montoliu<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup>Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España. <sup>2</sup>Universidad Politécnica de Madrid, Centro de Automática y Robótica, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>6</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>7</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. <sup>8</sup>Unidad de Bioinformática y Bioestadística, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España. <sup>9</sup>Laboratorio de Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España. <sup>10</sup>Departamento de Patología, Universidad de Valencia, Valencia, España.

**Introducción y objetivos:** Entre un tercio y la mitad de los pacientes con cirrosis sufre encefalopatía hepática mínima (EHM) que causa un deterioro de las capacidades cognitivas y la coordinación de las personas que la sufren. La EHM se diagnostica con la batería Psychometric hepatic encephalopathy score (PHES). No obstante, estas pruebas son difíciles de realizar en la práctica clínica, y la mayoría de los pacientes con EHM permanecen sin diagnosticar y sin tratar en todo el mundo. Existe una clara necesidad de encontrar nuevas herramientas para la detección temprana de la EHM de forma objetiva, rápida, reproducible y sensible. La evaluación de los movimientos sacádicos es útil para la detección temprana de alteraciones cognitivas en diferentes patologías. Mediante el análisis computarizado de los múltiples parámetros de este tipo de movimiento ocular es posible detectar numerosas alteraciones neurológicas en los pacientes estudiados. El objetivo de este estudio es caracterizar las alteraciones en los movimientos sacádicos en pacientes con EHM, su relación con las alteraciones cognitivas y su utilidad para el diagnóstico de la EHM.

**Métodos:** Se sometió a una muestra de 35 controles sanos y 118 pacientes con cirrosis (86 sin EHM y 32 con EHM) a una batería de 10 test de movimientos sacádicos, que incluyen: sáceras visuales,

antisáceras, sáceras de memoria, fijación y seguimiento lento. Se obtuvieron 177 parámetros de movimientos sacádicos, que fueron analizados y correlacionados con la ejecución de otros test psicométricos.

**Resultados:** Se observaron alteraciones estadísticamente significativas en 56 de los 177 parámetros de movimientos sacádicos al comparar a los pacientes con y sin EHM. Por lo general, los pacientes con EHM presentaban una mayor latencia y peor ejecución en la mayoría de test del estudio, con una mayor proporción de movimientos incorrectos, una menor precisión en el posicionamiento de la mirada y una mayor cantidad y magnitud de movimientos involuntarios durante la fijación. Estas alteraciones estaban especialmente presentes en los test de antisáceras, que evalúan la capacidad inhibitoria de los pacientes y son cognitivamente más exigentes. Las alteraciones observadas muestran también correlaciones fuertes y significativas con alteraciones de la velocidad de procesamiento y atención de los pacientes.

**Conclusiones:** Tomando como base las alteraciones características de los movimientos sacádicos de los pacientes con EHM sería posible, en un futuro, desarrollar un método de análisis y diagnóstico rápido y objetivo que fuese capaz de diagnosticar de forma temprana a los pacientes que sufren EHM.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

**Financiación:** Agencia Valenciana de Innovación, Generalitat Valenciana (Consolidació Cadena Valor); Generalitat Valenciana: GRSOLIAP/2019/003; ACIF/2018/284; ACIF/2019/232; CIAPOT/2021/20, CIPROM2021/082 cofinanciado por FEDER; Donación F. Sarabia (PRV00225).

#### P-48. NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Adrià Juanola<sup>1,2,3</sup>, Ann T Ma<sup>1,2,3,4</sup>, Koos de Wit<sup>5</sup>, Kohilan Gananandan<sup>6</sup>, Olivier Roux<sup>7</sup>, Giacomo Zaccherini<sup>8</sup>, César Jiménez<sup>9</sup>, Marta Tonon<sup>10</sup>, Cristina Solé<sup>11</sup>, Clara Villaseca<sup>12</sup>, Frank Uschner<sup>13</sup>, Isabel Graupera<sup>1,2,3</sup>, Elisa Pose<sup>1,2,3</sup>, Elsa Solà<sup>14</sup>, Rubén Hernández<sup>15</sup> y Pere Ginès<sup>1,2,3,16</sup>, en nombre de los investigadores del Consorcio LiverHope.

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, 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), Barcelona, España. <sup>4</sup>Toronto Centre for Liver Disease, University Health Network, Canadá. <sup>5</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, University of Amsterdam, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Países Bajos. <sup>6</sup>University College London, Institute for Liver and Digestive Health, London, Reino Unido. <sup>7</sup>Hepatology and Liver Intensive Care Unit, Hospital Beaujon, APHP, Clichy, Francia. <sup>8</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna; Unit of Semeiotics, Liver and Alcoholrelated Diseases, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Italia. <sup>9</sup>Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron and Vall d'Hebron Research Unit (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>10</sup>Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine DIMED, University of Padova, Italia. <sup>11</sup>Hepatology Unit, Digestive Service, Parc Taulí University Hospital, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España.

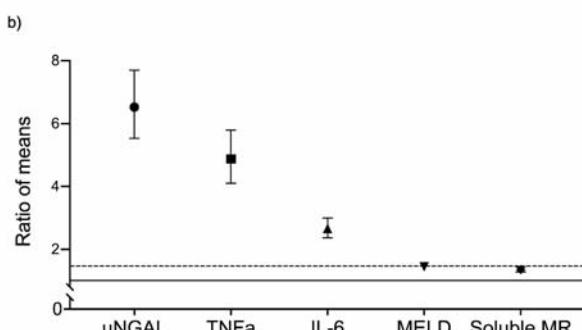
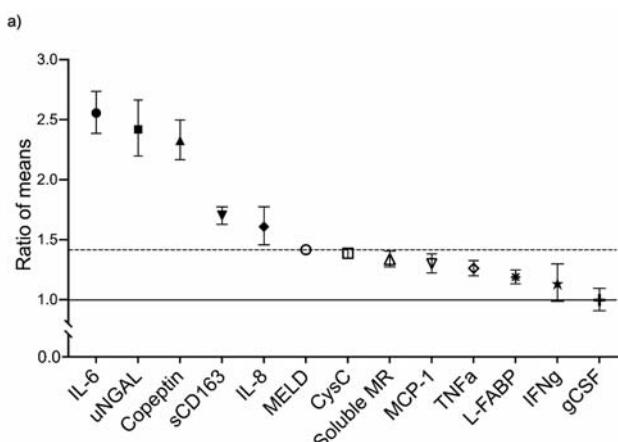
<sup>12</sup>Department of Hepatology, Digestive Service, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>13</sup>Department of Internal Medicine I, Goethe University Frankfurt, Alemania. <sup>14</sup>Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford

*University School of Medicine, Stanford, California, EE.UU.  
<sup>15</sup>Section of Gastroenterology, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, TX Center, Houston, TX; VA HSR&D Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, TX. Section of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, EE.UU. <sup>16</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España.*

**Introducción:** Los pacientes con cirrosis descompensada (DC) tienen un mal pronóstico. Las herramientas clásicas para predecir la mortalidad como el MELD presentan limitaciones. Se ha propuesto el uso de biomarcadores (BM) para mejorar estos índices. Nuestro objetivo fue revisar sistemáticamente y metaanalizar la evidencia sobre nuevos BM, definidos como aquellos que no se usan de forma rutinaria en la clínica para predecir la mortalidad en esta población.

**Métodos:** Se obtuvo una lista de 32 BM a partir de una encuesta realizada a 17 expertos en DC. Se realizaron búsquedas en EMBASE y PUBMED hasta el 31/12/2021 de artículos que informaran sobre los BM seleccionados en pacientes con DC y reportaran datos de mortalidad a 90 o 28 días. Usamos un modelo de efectos aleatorios para agrupar las tasas de mortalidad y el cociente de medias (RoM) para comparar los valores entre vivos y muertos, evitando las diferencias en las unidades de medida.

**Resultados:** De los más de 6.043 artículos identificados, incluimos 95 en el análisis. De estos, 72 informaron de mortalidad a 90 días. Cuarenta y cuatro estudios proporcionaron datos sobre mortalidad a 28 días. La tasa de mortalidad a 90 días fue de 0,25 (IC95%: 0,23-0,28), siendo los BM con más datos reportados IL-6, uNGAL, copeptina y cistatina C. La IL-6 tuvo la mayor RoM para mortalidad a 90 días, seguida de uNGAL y copeptina [2,56 (2,39-2,74), 2,42 (2,20-2,66) y 2,34 (2,17-2,50), respectivamente, fig. A]. La tasa de mortalidad a 28 días fue de 0,21 (0,18-0,23), y los BM más reportados fueron la IL-6, sCD163, uNGAL y TNFa. La uNGAL tuvo el RoM más elevado [6,52 (5,53-7,70)], seguida del TNFa [4,88 (4,10-5,79)] (fig. B).



**Conclusiones:** Algunos BM, como IL-6, uNGAL y copeptina, podrían mejorar nuestra capacidad para predecir el pronóstico de los pacientes con DC. Sin embargo, la heterogeneidad en los estudios limita la generalización de los datos por lo que se requiere de estudios prospectivos específicamente diseñados antes de introducir dichos BM en la práctica clínica.

#### P-49. A META-ANALYTIC REVIEW OF THE ROLE OF PREOPERATIVE TIPS IN CIRRHOTIC PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE AND EMERGENCY SURGERY

Alba Jiménez-Masip<sup>1</sup>, Ramiro Manzano-Nunez<sup>1</sup>, Jesus Rivera-Esteban<sup>1</sup>, Elena Sena<sup>1</sup>, Julian Chica<sup>2</sup>, Juan Bañares<sup>1</sup>, Monica Pons<sup>1</sup>, Mercedes Pérez-Lafuente<sup>1</sup>, Iratxe Diez-Miranda<sup>1</sup>, Juan M. Pericas<sup>1</sup> and Joan Genescà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Introduction and objectives:** In this systematic review (SR) and meta-analysis (MA), we examined the available knowledge and evidence about the perioperative characteristics, management approaches, and outcomes of cirrhotic patients undergoing surgery with a preoperative TIPS as a procedure to achieve portal decompression, allowing to perform surgeries more safely. We hypothesized that TIPS preoperative deployment would decrease morbidity and mortality in cirrhotic patients requiring surgery.

**Methods:** We searched MEDLINE and Scopus. Studies were considered eligible for inclusion if they reported the characteristics and outcomes of cirrhotic patients undergoing extrahepatic surgery with preoperative TIPS. The outcomes of interest were: 1. Achievement of surgery after TIPS; 2. Mortality; 3. Perioperative transfusions requirements; and 4. Postoperative liver-related events (LRE). A DerSimonian and Laird random-effects meta-analysis was performed.

**Results:** Twenty-seven articles, including 426 patients, were included. Of these patients, 256 (60.1%) underwent preoperative TIPS to achieve portal decompression in anticipation of surgery, of which 70% (n = 179) underwent preoperative TIPS placement in a bridge to surgery. In contrast, 77 underwent preoperative TIPS placement as a therapeutic tool for an LRE that was present/in progress when surgery was scheduled/planned. Random effects MA showed significantly lower odds of postoperative ascites if preoperative TIPS was created (2 studies: OR = 0.40, 95%CI: 0.22-0.72; I<sup>2</sup> = 0%). In contrast, the MA found no significant differences in 90-day mortality (3 studies: OR = 0.78, 95%CI: 0.33-1.85; I<sup>2</sup> = 21%), perioperative transfusion requirement (3 studies: OR = 0.95, 95%CI: 0.26-3.47; I<sup>2</sup> = 78%), postoperative hepatic encephalopathy (2 studies: OR = 0.97, 95%CI: 0.35-2.69; I<sup>2</sup> = 0%) and postoperative ACLF (3 studies: OR = 1.02, 95%CI: 0.15-6.8, I<sup>2</sup> = 78.9%).

**Conclusions:** Preoperative TIPS is safe in cirrhotic patients with portal hypertension who undergo surgical procedures and may have a potential role in postoperative ascites control.

#### P-50. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES ESTÁN IMPLICADAS EN LA MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

Juan José Gallego<sup>1</sup>, Alessandra Fiorillo<sup>1</sup>, Franc Casanova-Ferrer<sup>1</sup>, Amparo Urios<sup>1</sup>, María-Pilar Ballester<sup>1,2</sup>, Lucia Durbán<sup>3</sup>, María Pilar Ríos<sup>3</sup>, Javier Megías<sup>4</sup>, Teresa San Miguel<sup>4</sup>, Andrea Cabrera-Pastor<sup>1</sup>, Adrià López-Gramaje<sup>1</sup>, Teresa Rubio<sup>5</sup>, Desamparados Escudero-García<sup>2</sup>, Paloma Lluch<sup>2</sup>, Vicente Felipo<sup>5</sup> y Carmina Montoliu<sup>1,4</sup>

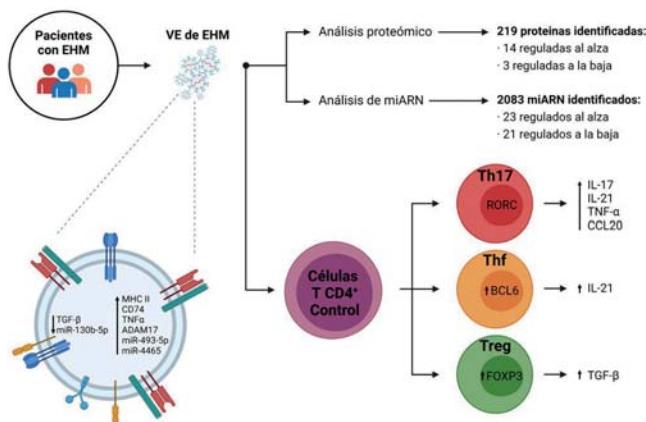
<sup>1</sup>Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España. <sup>2</sup>Servicio de Medicina

Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.  
<sup>3</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>4</sup>Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España. <sup>5</sup>Laboratorio de Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

**Introducción y objetivos:** La encefalopatía hepática mínima (EHM) se asocia con cambios en el sistema inmunitario, con el incremento del ambiente proinflamatorio y alteración de la diferenciación de los linfocitos T CD4+. El mecanismo que induce estos cambios no se conoce. Cambios en el contenido proteico y en miARNs de las vesículas extracelulares (VE) pueden tener un papel importante como mediadores de las alteraciones en el sistema inmunitario asociados con la EHM. El objetivo es evaluar si las VE de plasma de pacientes con EHM juegan un papel en la inducción del ambiente proinflamatorio y la alteración de la diferenciación a subtipos de linfocitos T CD4+ en pacientes con EHM.

**Métodos:** Se caracterizó el contenido proteico y de miARNs en VE de plasma de 50 pacientes cirróticos (27 sin y 23 con EHM) y 24 controles. Linfocitos T CD4+ de controles fueron cultivados con VE de plasma de los tres grupos de estudio y se analizó las citoquinas liberadas y la diferenciación a subtipos de linfocitos T CD4+.

**Resultados:** Las VE de plasma de pacientes con EHM presentan alterado el contenido en proteínas y miARNs y están enriquecidas en factores inflamatorios en comparación con controles y pacientes sin EHM. Las VE de plasma de pacientes con EHM modulan la liberación de las citoquinas pro-inflamatorias IL-17, IL-21 y TNF- $\alpha$  y de la citoquina antiinflamatoria TGF- $\beta$  en cultivos de linfocitos T CD4+ control.



**Conclusiones:** las VE de plasma pueden jugar un papel importante en la inducción de los cambios a nivel inmunológico observados en la EHM.

**Financiación:** Agencia Valenciana de Innovación, Generalitat Valenciana (Consolidació Cadena Valor); Generalitat Valenciana: GRI-SOLIAP/2019/003; ACIF/2018/284; ACIF/2019/232; CIAPOT/2021/20, CIPROM2021/082 cofinanciado por FEDER; Donación F. Sarabia (PRV00225).

#### P-51. ANÁLISIS PRELIMINAR DEL ESTUDIO MULTICÉNTRICO ANDALUZ “INFLUENCIA DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN EL ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE”

María del Carmen García Gavilán<sup>1</sup>, Marta Guerrero Misas<sup>2</sup>, Alberto García García<sup>3</sup>, Marta Casado Martín<sup>4</sup>, Laura Castillo Molina<sup>5</sup>, Yolanda Sánchez Torrijos<sup>6</sup>, Carmen Sendra<sup>7</sup> y José Miguel Rosales Zábal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>2</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>3</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>4</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Especialidades Torrecárdenas, Almería, España. <sup>5</sup>Unidad Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Jaén, España. <sup>6</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>7</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Elena, Huelva, España.

**Objetivos:** El objetivo principal fue analizar la posible asociación entre la toma crónica de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el *acute-on-chronic liver failure* (ACLF). Los objetivos secundarios fueron evaluar la asociación entre el uso crónico de IBP con cada forma de descompensación aguda dentro del ACLF y la mortalidad asociada al ACLF según la toma o no de IBP.

**Métodos:** Estudio de cohortes prospectivo andaluz de 7 hospitales, donde se incluyeron desde agosto 2020-2022, los pacientes que ingresaron con criterios de ACLF. Al ingreso se clasificaron como grupo expuesto o no expuesto, según la toma crónica de IBP. Se excluyeron aquellos con diagnóstico previo de hepatocarcinoma, inmunosupresión, cirugía del tracto digestivo y toma de IBP < 3 meses. Al ingreso se valoró el consumo crónico de IBP, tipo y dosis, así como de norfloxacino, rifaximina, lactulosa, estatinas, antiagregación/anticoagulación. Se determinó el score CLIF-C-OF al ingreso y CLIF-C-ACLF al ingreso, 3 y 7 días, el Child, MELD-Na y tipo de descompensación. Además, se recogieron variables analíticas de función hepática, renal y hematológica. Posteriormente, se registraron los ingresos en la unidad de cuidados críticos (UCI), los nuevos ingresos por ACLF y la mortalidad a los 28 días, 3 y 6 meses del episodio.

**Resultados:** Se incluyeron 49 pacientes (mediana de edad de 59 años), 29 no consumidores de IBP y 20 consumidores crónicos de IBP (80% omeprazol). En el 79,2% de los expuestos no se encontró una indicación para el consumo crónico del IBP. Como tratamiento habitual el 26,5% tomaban lactulosa, 10,2% rifaximina, 16,3% norfloxacino, 8,2% estatinas, 6,8% antiagregación crónica y 9,1% anticoagulación crónica. Al ingreso presentaban una mediana de CLIF-C-OF de 9, CLIF-C-ACLF de 52,50, Child de 10 y Meld-Na de 30. El tipo de descompensación más frecuente fue la encefalopatía hepática, seguida de la descompensación hidrópica y las infecciones (63,3%, 55,1% y 49% respectivamente). La infección respiratoria fue la más frecuente (20,4% de los casos), seguida de la peritonitis bacteriana espontánea (18,4%). El 45,8% falleció durante el ingreso y un 15,2% ingresó en UCI. Al analizar nuestra muestra, el grupo expuesto fue similar al no expuesto, no encontrándose inicialmente relación con la gravedad del ACLF ( $p = 0,40$  para el CLIF-C-OF y  $p = 0,49$  para el CLIF-C-ACLF), con la mortalidad durante el ingreso ( $p = 1,00$ ), a los 28 días ( $p = 0,89$ ) y a los 3 meses ( $p = 1,00$ ). Tampoco se encontró relación significativa con cada tipo de descompensación aguda dentro del ACLF. Se encontró una relación estadísticamente significativa con los niveles más elevados de creatinina ( $p = 0,027$ ) y los niveles más bajos de albúmina ( $p = 0,04$ ), aunque sin clara repercusión clínica.

**Conclusiones:** Segundo los resultados preliminares, el consumo crónico de IBP no parece influir en la gravedad del ACLF, así como tampoco con cada forma descompensación aguda dentro del ACLF ni con la mortalidad del episodio.

#### P-52. EL CUESTIONARIO LDUST INCREMENTA LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PARA MORTALIDAD Y DESCOMPENSACIÓN DE LOS ÍNDICES CHILD Y MELD

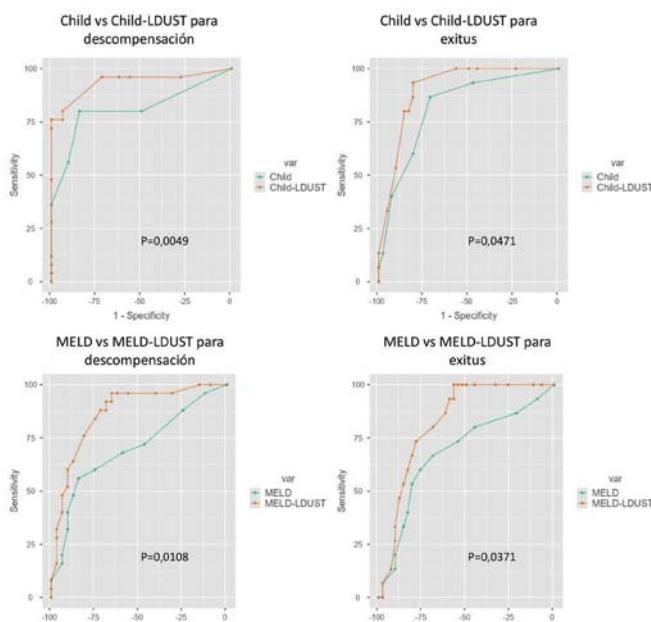
Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>, Elena Betoré Glaria<sup>1</sup>, Ana Belén Julián Gomara<sup>1,2</sup>, Carmen Yagüe Caballero<sup>1</sup>, Alejandro Sanz París<sup>2,3</sup>, Vanesa Bernal Monterde<sup>1,2</sup>, Eva María Fernández Bonilla<sup>1</sup>, Javier Fuentes Olmo<sup>1,2</sup>, María Pilar García Sobreviela<sup>2</sup> y José Miguel Arbonés Mainar<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISa), España. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>4</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), España. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CiberOBN), España.

**Introducción:** Los pacientes con cirrosis hepática tienen altas tasas de descompensación y *exitus*. Sin embargo, los modelos predictivos son subóptimos y no incorporan medición de resultados reportados por los pacientes (PROMS). El cuestionario LDUST está diseñado como cribado nutricional en pacientes con cirrosis hepática y podría complementar los modelos MELD y Child-Pugh.

**Métodos:** Estudio prospectivo, con seguimiento longitudinal. Se incluyeron a todos los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal atendidos en consultas del Hospital Miguel Servet durante abril de 2019. Como modelos de función hepática se utilizaron el MELD y el Child-Pugh. Los pacientes completaron el cuestionario LDUST. Se han utilizado modelos de regresión logística para calcular los coeficientes. Posteriormente se ha comparado mediante curvas ROC la capacidad predictora de los nuevos índices MELD-LDUST y Child-LDUST con los originales.

**Resultados:** Se incluyeron 57 pacientes (36,8% mujeres, edad media  $63,5 \pm 9,9$  años). El 56,1% eran Child A y la mediana de seguimiento fue de 41 meses. [34,3-53,5]. 25 (43,9%) pacientes se descompensaron y 15 (26,3%) fallecieron. En los modelos de regresión logística, la combinación del cuestionario LDUST con los modelos Child y MELD mejoraba la capacidad de predicción en ambos casos. El área bajo la curva del modelo Child-LDUST fue de 0,932 para descompensación y 0,904 para *exitus*. Para el modelo MELD-LDUST, el área bajo la curva para descompensación fue de 0,861 y para *exitus* de 0,824. Comparando las curvas ROC de los modelos combinados con los originales, los combinados fueron superiores significativamente: Child en descompensación (0,932 vs. 0,796,  $p = 0,005$ ) y *exitus* (0,904 vs. 0,819,  $p = 0,047$ ) y MELD en descompensación (0,861 vs. 0,710,  $p = 0,011$ ) y *exitus* (0,824 vs. 0,683,  $p = 0,037$ ).



**Conclusiones:** La combinación de los modelos de función hepática con la herramienta LDUST mejora la capacidad de predicción en pacientes ambulatorios con cirrosis.

## P-53. CHARACTERIZATION AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE IN LATIN AMERICAN: A MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY

Maria Hernández-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Francisco Idalsoaga<sup>4</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, Luis Antonio Díaz<sup>4</sup>, Gustavo Ayares<sup>4</sup>, Jorge Arnold<sup>4</sup>, Victor Meza<sup>5</sup>, Franco Manzur<sup>5</sup>, Joaquín Sotomayor<sup>5</sup>, Hernán Rodríguez<sup>5</sup>, Franco Chianale<sup>5</sup>, Sofía Villagrán<sup>5</sup>, Maximiliano Schalper<sup>5</sup>, Pablo Villafranca<sup>5</sup>, María Jesús Veliz<sup>6</sup>, Paz Uribe<sup>6</sup>, Pablo Bustamante<sup>7</sup>, Herman Aguirre<sup>7</sup>, Javiera Busquets<sup>7</sup>, Gabriel Mezzano<sup>7</sup>, Juan Pablo Roblero<sup>8</sup> and Juan Pablo Arab<sup>4,9,10,11</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>5</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>6</sup>Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>7</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Salvador, Santiago, Chile. <sup>8</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>9</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>10</sup>Alimentiv, London, Ontario, Canada. <sup>11</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada.

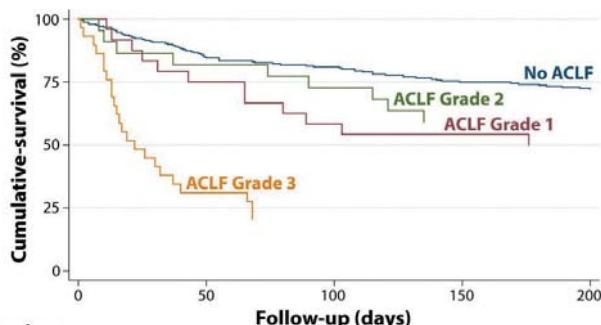
**Introducción:** Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome characterized by acute decompensation (AD) of chronic liver disease associated with organ failures (OFs) and high short-term mortality. Few ACLF reports have been published in Latin America.

**Objetivos:** To characterize patients with ACLF in a multicenter study in Chile, identifying triggers, OF, and survival at 30/90/180 days compared to those with AD without ACLF, and defining prognostic factors and alcohol intake (AI) effect on transplant-free survival (TFS).

**Métodos:** A retrospective cohort study of decompensated cirrhotic patients hospitalized in 3 centers in Chile between 2017-2019. ACLF criteria were applied according to the EASL-CLIF definition. We evaluated TFS using Kaplan-Meier curves and Cox regression.

**Results:** 398 patients were included, median age  $65,3 \pm 11,7$ , 50,5% female, 91 (22,9%) presented ACLF (8% ACLF-1, 6,3% ACLF-2, 8,6% ACLF-3); 6,6% underwent liver transplantation. Patients with ACLF were younger ( $63,6$  vs.  $66,0$ ;  $p = 0,045$ ) and had a higher MELD-Na (27 [23-32] vs. 17 [13-23];  $p < 0,001$ ) and APACHE II scores (20,5 [16-25] vs. 14 [10-15];  $p < 0,001$ ) at admission. The most common triggers in both groups were infections (42,4%), gastrointestinal bleeding (23,2%), and AI (31,3%). Among decompensating factors, the presence of acute kidney injury at admission was associated with higher mortality (HR 2,2, 95%CI: 1,4-3,4;  $p < 0,001$ ). The main OF during hospitalization were renal (60,4%), circulatory (49,5%), and brain (48,4%). All OFs were more frequent in ACLF-3, except renal failure (greater in ACLF-1). TFS at 180 days was 73,7% in patients without ACLF and 40% in ACLF ( $p < 0,001$ ). In a Cox regression adjusted by age and sex, TFS was significantly lower in ACLF-3, when compared with patients without ACLF (HR 3,7, 95%CI: 2,3-5,7;  $p < 0,001$ ) (Fig.).

**Conclusions:** ACLF is an entity of younger patients, with lower global and TFS at 180 days and multiple OF compared to decompensated cirrhotic patients without ACLF.

**Transplant-free survival according to presence of ACLF**

Number at risk	0	50	100	150	200
No ACLF	247	210	201	186	178
ACLF 1	24	19	15	14	13
ACLF 2	22	19	17	14	14
ACLF 3	29	10	8	8	8

**P-54. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A METAMIZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA TRAS UNA CIRUGÍA ORTOPÉDICA MAYOR**

Lidia Canillas<sup>1,2,3</sup>, Amalia Pelegrina<sup>2,3,4</sup>, Elena Colominas-González<sup>3,5</sup>, Aina Salis<sup>3</sup>, César Enriquez-Rodríguez<sup>2,3</sup>, Antonia Caro<sup>1</sup>, Marc Puigvehí<sup>1,2</sup>, Teresa Broquetas<sup>1,2</sup>, Susana Coll<sup>1,2</sup>, Nuria Cañete<sup>1,2</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>1,2</sup>, Xavier Bessa<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos Álvarez<sup>6</sup> y Jose A. Carrión<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>2</sup>IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital del Mar, Barcelona, España.

**Introducción:** El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metamizol es frecuente después de una cirugía ortopédica y traumatológica (COT), pero pueden producir insuficiencia renal aguda (AKI) en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA). **Objetivos:** evaluar en pacientes con EHCA sometidos a COT: 1) porcentaje de pacientes tratados con metamizol/AINE, y desarrollo de AKI, 2) la asociación entre el tratamiento con metamizol/AINE y el desarrollo de AKI.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y unicéntrico, en pacientes con EHCA intervenidos durante 2010-2019 de COT mayor (grandes articulaciones y amputaciones). Se recogieron datos de la EHCA, comorbilidad, intervención, tratamiento con metamizol/AINEs, AKI, tipo de AKI (Kidney Disease Improving Global Guidelines), y hemorragia postoperatoria (digestiva o partes blandas). Las diferencias se compararon con una chi-cuadrado o U-Mann Whitney, y el análisis multivariado con una regresión logística binaria.

**Resultados:** Se han excluido 13 (11%) de los 123 pacientes sometidos a COT por falta de datos. La mediana (RIQ) de edad fue 73 (62-82) años, y 61 (55%) eran mujeres. La EHCA era viral en 52 (47%) y alcohólica en 40 (36%); el Child-Pugh era A en 59 (75%). La estancia hospitalaria fue de 11 (5-18) días. Se dispensaron AINE en 23 (21%), metamizol + AINE en 17 (15%) y metamizol en 45 (41%). Durante el ingreso, se objetivó AKI en 25 (23%) pacientes: 20 (80%) AKI-I, 4 (16%) AKI-II y 1 (4%) AKI-III. En los pacientes con AKI, se administró metamizol en 19 (76%), metamizol + AINE en 3 (12%), y ninguno de estos fármacos en 3 (12%) ( $p < 0,001$ ). La edad de los pacientes con AKI fue superior (83 vs. 70 años;  $p = 0,001$ ). Desarrollaron AKI el 36% (22/62) de los tratados con metamizol respecto el

6% (3/49) sin metamizol ( $p < 0,001$ ); y el 36% (8/22) de los pacientes con hemorragia respecto el 19% (17/89) sin hemorragia ( $p = 0,08$ ). La presencia de AKI no se relacionó con la hipertensión arterial, diabetes, Child-Pugh, hipertensión portal ni el ASA ( $p = ns$ ). En el análisis multivariado, la edad [aOR 1,06 (1,01-1,11);  $p = 0,01$ ] y el uso de metamizol [aOR 8,01 (2,18-29,47)  $p < 0,01$ ] se asociaron con la aparición de AKI.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes con EHCA, el uso de metamizol después de una cirugía ortopédica y traumatológica fue muy frecuente, y se relacionó con la aparición de insuficiencia renal aguda durante el ingreso.

**P-55. UTILIDAD CLÍNICA DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA Y ESPLÉNICA EN EL MANEJO DE PACIENTES QUE VIVEN CON ENFERMEDAD HEPÁTICA**

Carmen Lara Romero<sup>1,2</sup>, María del Barrio Izazeta<sup>3</sup>, María Carmen Rico<sup>1,2</sup>, Belén Pino<sup>4</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>1,5,6</sup>

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

<sup>2</sup>Ciberehd, España. <sup>3</sup>UGC Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, España. <sup>6</sup>Universidad de Sevilla, España.

**Introducción:** La hipertensión portal es responsable de la progresión de las enfermedades hepáticas y el desarrollo de complicaciones. En pacientes con elastografía hepática < 10 kPa se descarta enfermedad hepática avanzada.

**Objetivos:** a) Analizar la prevalencia de hipertensión portal y enfermedad vascular portosinusoidal en pacientes con enfermedad hepática; b) Identificar parámetros no invasivos de sospecha de EVPSH y/o HTP oculta; c) valorar el impacto clínico de la rigidez esplénica elevada.

**Métodos:** Cohorte prospectiva de 276 pacientes consecutivos sometidos a estudio de elastografía hepática y esplénica (Fibroscan 630, Echosens, Francia). Los umbrales de enfermedad avanzada fueron LSM > 10 kPa de HTP SSM > 45 kPa. Se valoró: función hepática, renal, metabólica, tratamiento concomitante, ecografía, endoscopia, histología y hemodinámica. Análisis estadístico: t-Student, ANOVA, chi-cuadrado, coeficiente de Spearman, U-Mann-Whitney, Wilcoxon, Regresión logística y correlación lineal.

**Resultados:** 23/154 casos (14,9%) tenían SSM > 45 kPa y LSM < 10 kPa, frente a 56/122 (45,9%) con LSM > 10 kPa;  $p < 0,001$ . Los parámetros predictores de SSM > 45 kPa y LSM < 10 kPa se recogen en la tabla (plaquetas, INR, Child-Pugh y MELD 3.0), en el análisis multivariante, la cifra de plaquetas y el MELD 3.0 se relacionaron independientemente con SSM > 45 kPa y LSM < 10 kPa. La tasa de descompensaciones (encefalopatía hepática, ascitis o hemorragia por varices) fue del 1,5% en pacientes con LSM < 10 kPa y SSM < 45 kPa (2/131), frente al 13% en pacientes con LSM < 10 kPa y SSM > 45 kPa (3/23), 15,4% en pacientes con LSM > 10 kPa y SSM < 45 kPa (10/65) y del 44% en pacientes con LSM > 10 kPa y SSM > 45 kPa (24/54);  $p < 0,0001$ .

Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado		
	SSM≤45kPa (n=129)	SSM>45kPa (n=23)	p	HR (IC95%)	p
Plaquetas	240±83	173±112	<0,001	0,982 (0,973-0,991)	=0,008
INR	0,99±0,18	1,13±0,29	<0,073		
MELD 3.0	6,93±0,98	8,75±2,93	<0,055	1,335 (1,002-1,778)	P=0,048
Child-Pugh	5,0±0,0	5,75±1,36	<0,082		

**Conclusiones:** SSM permite detectar hasta un 15% de casos de HTP/ EVPSH oculta en pacientes LSM < 10 kPa y SSM > 45 kPa. En pacientes con elastografía hepática < 10 kPa el descenso de la cifra de plaquetas o el incremento del MELD 3.0 deben hacer sospechar HTP. SSM alterado se asocia a mayor número de eventos hepáticos.

**P-56. MEJORÍA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA TRAS UNA INTERVENCIÓN CLÍNICA. ESTUDIO CUASIEXPERIMENTAL**

Xavier Xiol Quingles<sup>1,2</sup>, Alberto Amador Navarrete<sup>1,2</sup>, Silvia Salord Vila<sup>1,2</sup>, Marta García Guix<sup>1,2</sup>, Elisabet Maristany Bosch<sup>1,2</sup>, Alba Cachero Ros<sup>1,2</sup>, M. Carme Ballielas Comellas<sup>1,2</sup>, Rosa Rota Roca<sup>1,2</sup> y José Castellote Alonso<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, España. <sup>2</sup>IDIBELL, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** La actualización de los hepatólogos en el seguimiento ambulatorio de los pacientes con cirrosis hepática puede mejorar la calidad asistencial de los pacientes y prevenir complicaciones. En 2017 realizamos un estudio para evaluar la calidad de la asistencia prestada de forma ambulatoria a los pacientes con cirrosis hepática. El objetivo de nuestro estudio actual es comprobar la variación en los ítems de calidad asistencial después de una intervención clínica, comparado con los datos pre-intervención, según el grado de cumplimiento de los indicadores y según la experiencia del médico tratante.

**Métodos:** Estudio cuasiexperimental. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática y visitados en el segundo semestre de 2017 en el primer estudio, evaluándose indicadores relacionados con cinco áreas de calidad asistencial: registrar etiología de la cirrosis y valoración de la gravedad, cribado de hepatocarcinoma, profilaxis de la hemorragia variceal y vacunación. Posteriormente, se realizó una intervención en forma de protocolo asistencial detallado, sesión clínica y elaboración de *check-list* y se revisaron los mismos indicadores post-intervención en una muestra de pacientes durante el segundo semestre de 2019. Se elaboró posteriormente un análisis comparativo de los indicadores antes y después de la intervención.

**Resultados:** Durante el segundo período se incluyeron 280 pacientes, que se compararon con los 324 pacientes incluidos en el estudio anterior. La intervención mejoró, de manera significativa, los siguientes indicadores de calidad en el análisis global: valoración de la gravedad (91,2 vs. 74,7%, p = 0,000), ecografía semestral realizada (96,5 vs. 90,6%, p = 0,005), registro de dosis de betabloqueantes (60,9 vs. 43,9%, p = 0,006), vacunación VHB (70,5 vs. 60,2%, p = 0,008) y vacunación del neumococo/gripe (71,5 vs. 56,5%, p = 0,000) post vs. preintervención. No se observaron diferencias respecto a registrar la etiología, la endoscopia inicial y sucesivas de screening de varices ni en la profilaxis de la hemorragia. Según categoría del médico, los senior mejoraron en la valoración de la dosis de betabloqueantes, valoración de gravedad y vacunación, los facultativos jóvenes en la ecografía semestral y la gravedad y los residentes en la ecografía semestral y la vacunación.

**Conclusiones:** La actualización de los médicos en el seguimiento ambulatorio a pacientes con cirrosis ha mejorado los ítems de calidad asistencial, predominantemente en la valoración de gravedad, cribado de hepatocarcinoma y vacunación, y es una medida efectiva para mantener una asistencia sanitaria de calidad.

**P-57. PERSISTENCIA DE VARICES ESOFÁGICAS A PESAR DE ELIMINAR EL FACTOR ETIOLÓGICO Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA. ESTUDIO PRUEBA DE CONCEPTO EVALUANDO EL GPVH Y EL GPP**

Pol Olivas Alberch<sup>1,2,3</sup>, Jose Antonio Carrión<sup>4</sup>, Alexandre Soler Parromat<sup>5</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>3,6</sup>, Sabela Lens<sup>1,3</sup>, Jose Ferrusquía-Acosta<sup>7</sup>,

Valeria Perez-Campuzano<sup>1,2,3</sup>, Fanny Turón<sup>1,2,3</sup>, Anna Baiges<sup>1,2,3</sup>, Joan Carles García-Pagán<sup>1,2,3</sup>, María Angeles García-Criado<sup>5</sup> y Virginia Hernández-Gea<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Barcelona Hemodynamic Laboratory, Health Care Provider of the European Reference network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. <sup>4</sup>Liver Section Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>5</sup>Department of Radiology, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>6</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>7</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

**Introducción:** La eliminación del factor etiológico en pacientes con cirrosis hepática (CH) mejora la fibrosis y reduce la hipertensión portal (HP) a nivel sinusoidal. En modelos animales, a pesar de la mejoría de la fibrosis, la persistencia de alteraciones vasculares en el territorio esplácnico puede perpetuar la HP. Este fenómeno no se ha descrito en humanos, pero si la persistencia o desarrollo de varices esofágicas (VE) tras control del agente etiológico a pesar de la reducción del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) por debajo del valor de HP clínicamente significativa (HPCS = GPVH ≥ 10 mmHg). Si las VE reflejan la existencia de HP presinusoidal no identificable por el GPVH o si pueden persistir en ausencia de HP no es conocido y representa el objetivo de nuestro estudio.

**Métodos:** Estudio prueba de concepto incluyendo pacientes con CH por alcohol o hepatitis C con persistencia de VE a pesar de GPVH < 10 mmHg tras al menos 5 años de abstinencia o respuesta viral sostenida (RVS), respectivamente. Tras la aceptación para participar en el estudio, se realizó la medición directa de la presión portal (PP) mediante punción portal percutánea ecoguiada. La presión de la vena hepática enclavada (PSHE) y vena hepática libre (PSHL) se midieron por vía transyugular en el mismo momento. El GPVH se calculó como la diferencia entre la PSHE y la PSHL y el GPP como la diferencia entre la PP y la PSHL. Todos los pacientes con tratamiento betablockante lo interrumpieron 4 días antes del procedimiento.

**Resultados:** Evaluamos 10 pacientes, pero 2 se excluyeron por anatomía desfavorable para la punción portal. La edad en el momento de la punción era 56 años (55-63) y el 75% eran hombres. Seis pacientes tenían CH por VHC y dos CH por OH. Todos los pacientes tenían gastroscopia, analítica, elastografía hepática (LSM) e imagen abdominal en los últimos seis meses. En el momento de la punción portal todos tenían la vena porta permeable y estaban compensados (Child de 5 y MELD de 8), 3 (37,2%) tenían esplenomegalia con un diámetro del bazo de 13,2 cm (10-15,4) y 7 (87,5%) tenían trombopenia con un valor de plaquetas de 129.500 × 10<sup>6</sup> (73.000-171.000). El valor de LSM fue de 18,6 kPa (12,1-23,6) comprendido en todos los casos entre 12-25 kPa. Las VE eran grandes en 3 pacientes y 6 estaban en profilaxis primaria/secundaria. No existieron diferencias significativas entre la PSHE 19 mmHg (17-20) y la PP 18 mmHg (16-19,5), ni tampoco entre el GPVH 7 mmHg (6-8,5) y el GPP 6,5 mmHg (5-8). Se observó una buena correlación entre GPP y GPVH. A pesar de la presencia de VE ningún paciente presentó HPCS valorada por GPVH o por GPP. No hubo complicaciones en el estudio.

**Conclusiones:** El GPVH refleja correctamente el GPP tras la eliminación del factor etiológico de la CH. Las VE pueden persistir tras la abstinencia de alcohol o la RVS incluso en pacientes sin HPCS. El riesgo de sangrado de estas VE y la necesidad de tratamiento debería evaluarse en estudios futuros.

**P-58. LA PRESENCIA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA, FRAGILIDAD Y MALNUTRICIÓN EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA PREDICEN MORTALIDAD Y COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO Y EN LOS MESES POSTERIORES AL ALTA**

Carmen Yague Caballero<sup>1</sup>, Javier Fuentes Olmo<sup>1,2</sup>  
y Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto Aragonés de Investigación Sanitaria, Zaragoza, España.

**Introducción:** La malnutrición, la encefalopatía hepática mínima y la fragilidad son complicaciones estrechamente relacionadas entre sí, muy prevalentes en los pacientes con cirrosis y que frecuentemente aparecen de forma concomitante. En estudios realizados en pacientes ambulatorios y en lista de trasplante hepático, la presencia de malnutrición, fragilidad o encefalopatía mínima ha demostrado capacidad pronóstica de la progresión de la enfermedad, pero son escasos los estudios en el paciente hospitalizado. El objetivo del presente estudio es realizar una valoración integral de los pacientes con cirrosis descompensada que requieren ingreso y evaluar la relación del estado basal al ingreso con la evolución y el desarrollo de complicaciones durante el mismo y en los meses posteriores.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, observacional, prospectivo, realizado en la unidad de hospitalización del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron por cirrosis hepática descompensada durante los meses de mayo a octubre de 2022. En las primeras 24 horas de ingreso se realizaban a todos los pacientes el test Liver Frailty Index para valorar la fragilidad, el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) para evaluar la encefalopatía mínima y Minimal Nutritional Assessment Short-F or r m (MNA-SF) para cribado nutricional. Posteriormente se han analizado las complicaciones hospitalarias, el tiempo de estancia, la tasa de *exitus* y la tasa y tiempo de reingreso.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes (40% mujeres, edad media  $64,1 \pm 12,4$ ). El 20% eran Child A. El 75% de los pacientes presentaban encefalopatía mínima, el 65% eran frágiles y un 25% presentaban riesgo de malnutrición. El 80% tenía alguna de las 3 condiciones y un 20% presentaban las tres. La encefalopatía mínima se asoció al desarrollo de encefalopatía abierta durante el ingreso ( $66,7$  vs.  $12,5\%$ ,  $p = 0,017$ ). El diagnóstico de fragilidad también se asoció a una mayor tasa de desarrollo de encefalopatía abierta ( $61,5$  vs.  $14,3\%$ ,  $p = 0,043$ ). El cribado positivo de malnutrición según el MNA-SF se asoció a ingresos más prolongados ( $13,4 \pm 7,6$  vs.  $6,7 \pm 3,8$ ,  $p = 0,017$ ). La presencia simultánea de las tres condiciones analizadas se asoció con mayor riesgo de desarrollo de encefalopatía abierta ( $100$  vs.  $31,2\%$ ,  $p = 0,028$ ) y descompensación edematoascítica ( $75$  vs.  $25\%$ ,  $p = 0,028$ ) en el ingreso, así como con una estancia más prolongada ( $16 \pm 5,6$  vs.  $6,5 \pm 3,8$ ,  $p = 0,041$ ) y mayor mortalidad ( $50$  vs.  $6,2\%$ ,  $p = 0,028$ ).

**Conclusiones:** La presencia de fragilidad, encefalopatía hepática mínima y malnutrición al ingreso tiene importantes implicaciones pronósticas, prediciendo mayor riesgo de descompensación, ingreso hospitalario más prolongado y mayor mortalidad durante el ingreso y tras el alta.

**P-59. VALIDACIÓN DEL CONTAJE CELULAR AUTOMÁTICO BASADO EN IMPENDACIOMETRÍA Y CITOMETRÍA DE FLUJO EN MUESTRAS DE LÍQUIDO ASCÍTICO**

Aitor Odriozola Herrán<sup>1</sup>, Ángela Antón Rodríguez<sup>1</sup>,  
Ángela María Puente Sánchez<sup>1,2</sup>, Romina García Sardina<sup>3</sup>,  
David San Segundo Arribas<sup>4</sup>, María Martino González<sup>5</sup>,  
María del Barrio Azaceta<sup>1</sup>, Sara Alonso Fernandez<sup>1</sup>,

Víctor José Echavarria Rodríguez<sup>1</sup>, Andrea González Pascual<sup>1</sup>,  
Carmen Ribes Peiró<sup>1</sup>, Carlos Gutierrez Garcia<sup>1</sup>,  
Clara Esparza del Valle<sup>3</sup>, Elena González López<sup>4</sup>,  
Mónica Renuncio García<sup>4</sup>, Alejandra Comins Boo<sup>4</sup>,  
Marcos López Hoyos<sup>2,4,6</sup>, Antonio Cuadrado Lavin<sup>1,2</sup>,  
Emilio Fábrega Garcia<sup>1,2</sup>, Juan Irure Ventura<sup>4</sup>, Adriel Roa Bautista<sup>4</sup>,  
Carolina Castro Hernandez<sup>4</sup>, Dzmitry Mikhalkovich<sup>4</sup>,  
Nerea Mota Pérez<sup>4</sup>, Javier Crespo Garcia<sup>1,2</sup>  
y José Ignacio Fortea Ormaechea<sup>1,2</sup>

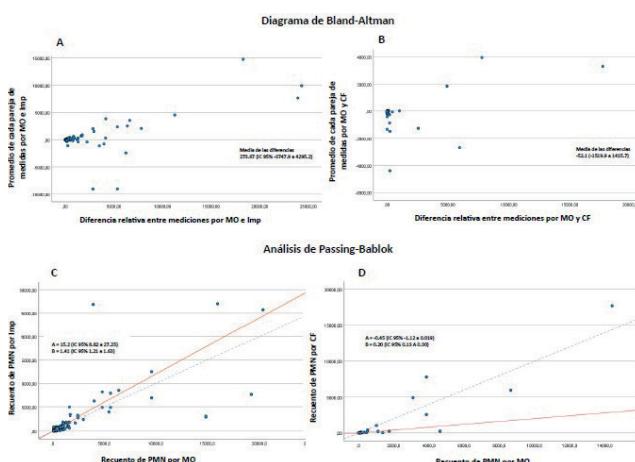
<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

<sup>2</sup>Universidad de Cantabria, Santander, España. <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

**Introducción:** La prueba de referencia para el recuento de polymorfonucleares (PMN) en líquido ascítico es el contaje manual por microscopía óptica (MO). Unos pocos estudios han objetivado una buena correlación entre el recuento por MO y el automático basado en impedanciometría (Imp) y citometría de flujo (CF). Nuestro objetivo fue evaluar la precisión de estas técnicas en el recuento de PMN y en el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) ( $> 250/\text{mm}^3$  PMN).

**Métodos:** Estudio unicéntrico prospectivo que incluyó apacientes sometidos a paracentesis entre enero de 2020 y agosto de 2022. El recuento se realizó en cámara de Neubauer (MO), DxH 900 Beckman Coulter (Imp), y AQUIOS CL (CF). La concordancia entre las técnicas con la MO se evaluó mediante el cociente de correlación intraclass (CCI) y los métodos Bland-Altman (BA) y Passing-Bablok (PB). El gold estándar para el diagnóstico de PBE fue la MO, obteniéndose el área bajo la curva (AUC) y el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

**Resultados:** Se incluyeron 330 paracentesis de 98 pacientes, 213 (64,5%) diagnósticas. El origen de la ascitis fue la cirrosis en 290 (87,9%). El CCI fue de 0,78 (IC95%, 0,70-0,83;  $p < 0,001$ ) para la Imp y de 0,92 (0,88-0,94;  $p < 0,001$ ) para la CF. El diagrama de BA mostró unos límites de acuerdo más amplios para la Imp (Figuras A y B) y el método de PB mostró diferencias de tipo constante y proporcional para la Imp (i.e. Imp y MO son técnicas no comparables), y solo de tipo proporcional para la CF (Figuras C y D) (i.e. necesidad de ajuste de calibración). 33 (10%) pacientes tuvieron PBE. El AUC, VPP y VPN para la Imp fue de 0,96, 79,4% y 97,7%, y para la CF de 0,98, 100% y 94,8%.



**Conclusiones:** En comparación con la Imp, la CF mostró una mayor concordancia y fiabilidad para el diagnóstico de PBE, pero su implementación en la práctica clínica requiere valorar si ha de realizar un ajuste de calibración.

#### P-60. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA UTILIZACIÓN TIPS MEDIANTE PRÓTESIS CUBIERTA DE 10-MM EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS. ESTUDIO DE COHORTE RETROSPETIVO

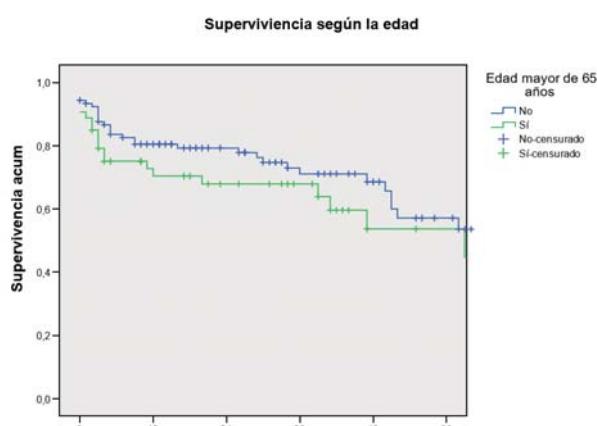
Samuel Juan Fernández-Prada<sup>1</sup>, Esteban Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>, Cristina Martínez Cuevas<sup>1</sup>, Alicia Sanjosé Crespo<sup>1</sup>, Félix García-Pajares<sup>1</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>1</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>1</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Hermógenes Calero-Aguilar<sup>2</sup>, Elena Villacastín-Ruiz<sup>2</sup>, Rebeca Pintado-Garrido<sup>2</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La utilización de TIPS es una opción eficaz para el manejo de complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Sin embargo, se desconocen los datos de eficacia y seguridad de la utilización de TIPS en pacientes mayores. El objetivo principal fue el evaluar la tasa de éxito técnico en pacientes mayores de 65 años.

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo incluyendo todos los TIPS realizados entre 2009 y 2022. Se agruparon en 2 grupos,  $\geq 65$  años y  $< 65$  años. Se consideró éxito técnico como la implantación correcta de prótesis cubierta de 10 mm y creación de shunt portosistémico. Se describieron las complicaciones inmediatas durante el mismo ingreso y complicaciones tardías aquellas que requirieron ingreso. Se describió la supervivencia mediante método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Durante este periodo se realizaron 201 TIPS, 133 pacientes  $< 65$  años y 68 pacientes  $\geq 65$  años. Respecto a las características basales, incluyendo indicación, sexo, función hepática, Na basal, albúmina, bilirrubina total basal e INR eran similares, excepto la creatinina basal que era superior en pacientes  $\geq 65$  años ( $< 65$  años: 0,83 mg/dl vs.  $\geq 65$  años: 1,1,  $p = 0,006$ ). El éxito técnico fue similar en ambos grupos (86,4 vs. 80,9%;  $p = 0,31$ ). Las complicaciones inmediatas fueron similares (23,3 vs. 25%;  $p = 0,79$ ). Tampoco se observaron diferencias respecto al éxito clínico (87,1 vs. 93,7%,  $p = 0,17$ ) ni respecto a las complicaciones tardías (39,7 vs. 42,6%,  $p = 0,7$ ), ni al desarrollo de encefalopatía hepática (21,1 vs. 26,5%,  $p = 0,39$ ). Tras una mediana de 66 meses (RIC 30-122) de seguimiento, 20 pacientes  $< 65$  años requirieron trasplante hepático vs. 3 pacientes  $\geq 65$  años (15,4 vs. 4,5%,  $p = 0,026$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia (*log rank p = 0,13*).



**Conclusiones:** La implantación del TIPS en pacientes mayores parece una opción eficaz y segura, sin diferencias respecto a la implantación en pacientes menores de 65 años.

#### P-61. IMPACTO Y ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE TRES DETERMINACIONES EN LA MEDICIÓN DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (FIBROSCAN®)

Carlos Valdivia Krag, Daniela Samantha Ortiz Chimbo, Antonio Cerezo Ruiz, Ana María Monobel Lancho y Antonio Reyes López

UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España.

**Introducción:** La medición de la rigidez hepática (LSM) mediante FibroScan® es considerado un método rápido y no invasivo para evaluar la fibrosis hepática en pacientes con diversas patologías hepáticas, y así decidir estrategias de tratamiento, predecir el pronóstico y monitorizar la progresión de la enfermedad. Se recomiendan una serie de condiciones para asegurar la fiabilidad de la técnica, entre ellas la realización de 10 mediciones válidas (VM), sin embargo, las recomendaciones no se basan en evidencia científica establecida.

**Objetivos:** Primarios: evaluar la correlación y grado de acuerdo entre un protocolo alternativo de tres mediciones frente al protocolo estándar de diez mediciones para determinar el grado de elasticidad hepática mediante elastografía de transición (ET). Secundario: analizar el impacto clínico sobre el grado de fibrosis (F) de la aplicación del protocolo alternativo frente al estándar.

**Métodos:** Se recogieron de forma prospectiva las diez mediciones preceptivas de LSM obtenidas mediante ET (Fibroscan®) en 109 pacientes consecutivos que se realizaron la prueba diagnóstica por distintas indicaciones en nuestro centro, desde el 1 de abril al 23 de junio 2022. En un primer momento, se aplicó tanto el coeficiente de correlación lineal de Pearson ( $r$ ) como el diagrama de Bland-Altman para evaluar el grado de correlación y acuerdo respectivamente entre la mediana del protocolo estándar y la del protocolo alternativo de los mismos pacientes. En un segundo tiempo, se comparó el grado de fibrosis (F) obtenido según los dos protocolos, valorando la migración entre grupos resultante del uso del nuevo protocolo.

**Resultados:** Se obtiene un Coeficiente de correlación lineal de Pearson de  $r = 0,978$  ( $p < 0,001$ ) que muestra una alta correlación entre la mediana de las tres y las diez primeras medidas válidas. El diagrama de Bland-Altman muestra un buen grado de acuerdo con una media de la diferencia de elasticidad hepática entre las dos modalidades de medición de  $-0,509 \pm 2,105$  KPa, estando los límites de acuerdo alrededor de la media situados entre -2,61 y 1,59 KPa con un 95% de confianza. El protocolo alternativo de medición no alteró el grado de fibrosis en un 89% de los pacientes.

**Conclusiones:** La realización de tres VM obtenidas mediante ET tiene una buena correlación y grado de acuerdo respecto a la realización de diez mediciones, sugiriéndose como una cantidad suficiente de mediciones para valorar el LSM. La realización de tres mediciones no implica grandes cambios en el grado fibrosis (F) resultante. El empleo de tres MV para determinar el LSM podría permitir el acceso de esta técnica no invasiva a un mayor número de pacientes, y mejorar el rendimiento de los equipos de ultrasonidos.

#### P-62. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE (IHAG): EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Carmen Alonso-Martín<sup>1</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Ramón Sánchez-Ocaña Hernández<sup>1</sup>, Esteban Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>,

Carolina Almohalla-Álvarez<sup>1</sup>, Félix García Pajares<sup>1</sup>, Guillermo Javier Posadas Pita<sup>2</sup>, Jesús Sánchez Ballesteros<sup>2,2</sup> y Gloria Sánchez-Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La IHAG es un síndrome infrecuente caracterizado por un deterioro severo de la función hepática sobre un hígado previamente sano. La supervivencia del cuadro ha mejorado desde la introducción del trasplante hepático (TOH) que consigue supervivencias al año hasta del 70%. Se sabe que el traslado precoz a unidades de referencia, identificar precozmente la etiología y administrar un tratamiento específico si es posible permite alcanzar una supervivencia libre de trasplante hasta en la mitad de los casos.

**Objetivos:** Describir las características de pacientes ingresados por IHAG en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital de referencia de trasplante hepático en 10 años: etiología, supervivencia libre de trasplante, el uso de medidas de soporte hepático extracorpóreo y tasa de pacientes trasplantados.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los pacientes con IHAG incluidos en una base de datos prospectiva de una unidad de cuidados críticos de hepatología y TOH durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y septiembre de 2022.

**Resultados:** En el periodo de estudio, ingresaron en UCI 34 pacientes por IHAG, con una incidencia media de 1,4 casos por millón de población. El 51% varones, la edad media fue 45 años (rango 42-66). La etiología más frecuente fue la tóxica (29,41%) desconocida en el 23,52%, enfermedad autoinmune en el 20,58% y virus hepatotropos en el 17,64%. Se utilizaron sistemas de depuración extracorpórea en 70,6% de los pacientes (50% diálisis, 25% plasmaféresis de alto volumen y 4,16% MARS). En 7 pacientes (20,58%) se inició tratamiento dirigido a su patología de base. Finalmente, 22 pacientes (64,7%) tenían indicación de trasplante, pero solo 18 cumplían criterios para TOH. Finalmente se trasplantaron 16 pacientes (47% del total IHAG). La mayoría de los pacientes trasplantados eran de etiología desconocida 37,5%, el 25% por tóxicos, el 18,75% viral y el 18,75% autoinmune. La supervivencia al año del trasplante fue del 81%. De los 18 pacientes no trasplantados fallecieron 8 (23% del total). La supervivencia libre de trasplante fue de 29,41% (10/34), pero la supervivencia global de la serie fue 67,64%. De los 10 pacientes que sobrevivieron libres de trasplante: todos fueron admitidos en UCI de manera precoz en menos de 24h desde el inicio de la encefalopatía, en 6 se realizó algún tipo de terapia depurativa y en 7 se inició tratamiento dirigido a su patología de base.

**Conclusiones:** La incidencia de IHAG en nuestra CCAA es 1,4 casos/millón población, similar a la publicada previamente. El diagnóstico y la derivación precoz a una UCI especializada en cuidados hepáticos se ha relacionado con un aumento de la supervivencia en los pacientes con IHAG. En nuestro medio, la etiología tóxica fue la más frecuente, pero los pacientes con etiología desconocida tuvieron peor pronóstico y precisaron más TOH. Los sistemas de asistencia extracorpórea se han posicionado como terapias prometedoras en este campo.

#### P-63. TEST DE OLFATO UPSIT® COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ENCUBIERTA (COVERT HEPATIC ENCEPHALOPATHY, CEH)

Sonia Albertos Rubio<sup>1</sup>, Marta Arroyo Huidobro<sup>2</sup> y Jessica Garcés Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterología y Hepatología, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Geriatría, CSAPG, España.

<sup>3</sup>Investigación, CSAPG, España.

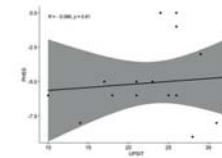
**Introducción:** La encefalopatía hepática encubierta (CEH) del cirrótico es difícil de detectar en la práctica clínica, requiriendo la realización de test psicométricos, como el PHES, que pese a su complejidad, es considerado el *gold standard* (Lauridsen M. J Clin Exp Hepatol. 2018). Existe una correlación positiva entre el grado de EH abierta y la anosmia (Heiser C. Ann Hepatol. 2018). Sin embargo, no se ha valorado la en pacientes con CEH. La prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSTIT®), compuesta por 40 olores microencapsulados, es la prueba olfatoria más fiable. Su realización es de 10-15 minutos (Doty R. Laryngoscope. 1984).

**Objetivos:** Objetivo principal: valorar si la función olfatoria se ve alterada en pacientes con CEH, mediante la comparación de PHES con el test del olfato UPSIT®.

**Métodos:** Estudio piloto transversal observacional de validez diagnóstica, en pacientes cirróticos. Se incluyeron cirróticos compensados y con West-Haven < 2, realizando el mismo test UPSIT y PHES. Se consideró que el paciente presentaba CEH si tenía una PHES patológico. Se excluyeron pacientes con coexistencia de factores precipitantes de la EH, comorbilidad neurológica o psiquiátrica que dificulte la valoración de la EH y alteraciones en el olfato (cuestionario).

**Resultados:** Se incluyen 16 cirróticos: 12 presentaban CEH y 4 no. La presencia de anosmia fue de 0% en pacientes sin CEH y 33% si existía CEH. La existencia de anosmia, tiene un valor predictivo positivo de 100% para CEH. Existe una tendencia entre presentar déficit de olfato y la existencia de CEH.

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS		No CEH (%)	SI CEH (%)
Edad, Media (SD)		58,5 (12,88)	67,3 (7,05)
Sexo, N (%)	Hombre	8 (75,00%)	12 (33,3%)
	Mujer	2 (25,00%)	2 (33,3%)
Média de encefalopatía (0-2)			17,9 (1,92) 11,4 (3,87)
SÍNTOMAS DE CIRROSIS			
Anosmia, N (%)		4 (33,33%)	10 (83,33%)
Hígado graso no alcohólico, N (%)		0 (0,00%)	0 (0,00%)
Encefalopatía N (%)		0 (0,00%)	1 (8,33%)
DECOMPAÑAMIENTOS PREVIA			
Decompensación bactémica, N (%)		2 (17,50%)	10 (83,33%)
Peritonitis bacteriana infecciosa, N (%)		1 (12,50%)	0 (0,00%)
Intrahepatitis hepática, N (%)		1 (12,50%)	2 (16,67%)
TOH por venas estenóticas, N (%)		0 (0,00%)	0 (0,00%)
MIGRACIÓN			
Migr. lento, Media (SD)		11,8 (4,88)	10,2 (5,42)
Migr. fa. Score, Media (SD)		13,7 (6,36)	12,8 (4,87)
Dash Pugh Score, Media (SD)		7 (2)	7 (5)
Anomio migra., Media (SD)		0,04 (0,07)	0,13 (0,08)
MEDICIÓN			
Fluorimetría, N (%)		2 (17,50%)	8 (66,67%)
Ammonium, N (%)		1 (12,50%)	9 (75,00%)
Bilirrubina, N (%)		0 (0,00%)	1 (8,33%)
Alfa-fetoproteína, N (%)		1 (12,50%)	2 (16,67%)
RESULTADOS DE TESTS		No CEH (%)	SI CEH (%)
Animal test, Media (SD)		11,0 (0,82)	13,6 (1,68)
PHES, Media (SD)		-3,00 (1,43)	-6,42 (1,31)
UPSTIT, Media (SD)		26,2 (2,06)	27,2 (6,70)
Resultado UPSTIT, N (%)			
normosmia			0 (0,00%) 0 (0,00%)
mild-micrommia			0 (0,00%) 2 (16,67%)
moderada-micrommia			3 (25,00%) 3 (25,00%)
severa-micrommia			1 (25,00%) 4 (33,33%)
anosmia			0 (0,00%) 4 (33,33%)
Probable similitud			0 (0,00%) 0 (0,00%)



**Conclusiones:** Según este estudio piloto, un UPSIT® patológico (anosmia) presenta un VPP 100% para el diagnóstico de CEH. Un tercio de los cirróticos con CEH, prestó anosmia, por lo que no sería necesario realizarles el test PHES. Aunque requiere un estudio más amplio, podríamos plantear el test de olfato como una nueva herramienta, sencilla y rápida, para detectar CEH en pacientes con cirrosis.

#### Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI "Básica"

#### P-64. EL AGONISTA DE PPAR-GAMMA GW1929 DIRIGIDO SELECTIVAMENTE A MACRÓFAGOS MEDIANTE NANOPARTÍCULAS DE DENDRÍMERO-GRAFENO REDUCE LA FIBROSIS Y LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA

Alazne Moreno Lanceta<sup>1,2</sup>, Mireia Medrano Bosch<sup>1</sup>, Blanca Simón Codina<sup>1</sup>, Wladimiro Jiménez<sup>1,2,3</sup> y Pedro Melgar Lesmes<sup>1,2,4</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>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>4</sup>Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.

**Introducción:** Los macrófagos son esenciales para la regulación del balance entre la fibrogénesis y la regresión en la enfermedad hepática crónica (EHC). La activación del receptor nuclear PPAR $\gamma$  en los macrófagos se ha asociado a la adquisición de un fenotipo antiinflamatorio. Sin embargo, actualmente no existen agonistas de PPAR $\gamma$  que actúen específicamente en los macrófagos. En este estudio, evaluamos los efectos terapéuticos sobre la inflamación y la fibrosis de la activación selectiva de PPAR $\gamma$  en macrófagos hepáticos.

**Métodos:** Se sintetizaron y caracterizaron nanopartículas macrófago-selectivas de dendrímero-grafeno (NDG) unidas al agonista de PPAR $\gamma$  GW1929 (NDG-GW) o a manitol (NDG-Man) como control. Se evaluó la capacidad de incorporación de NDG-GW y su actividad antiinflamatoria en macrófagos inflamados con TNF-a en cultivo. Doce ratones con fibrosis hepática inducida por inyecciones i.p. de CCL4 fueron administrados vía i.v. con NDG-GW (NDG: 50 mg/Kg y GW: 2,5 mg/Kg) o NDG-Man cada 3 días durante 9 días. Se analizó la acumulación de NDG en macrófagos hepáticos, la expresión de genes pro y antiinflamatorios y profibrógenicos en hígado por PCR en tiempo real, la fibrosis hepática mediante tinción Sirius Red y la función hepática.

**Resultados:** Las NDG-GW y NDG-Man mostraron una distribución de tamaños uniforme (media: 212,9 y 213,6 nm, respectivamente) y carga de superficie negativa (-12,1 y -13,3 mV) adecuada para su administración *in vivo*. Macrófagos estimulados *in vitro* con TNF-a captaron mayor cantidad de NDG-GW y mostraron menor expresión de genes proinflamatorios en comparación con los tratados con NDG-Man. La activación selectiva de PPAR $\gamma$  en macrófagos hepáticos de ratones fibróticos con NDG-GW redujo la expresión de genes proinflamatorios (NOS2: 1,1 ± 0,1 vs. 0,8 ± 0,1 expresión relativa, er, p < 0,05; COX2: 1,1 ± 0,1 vs. 0,7 ± 0,1 er, p < 0,05) y aumentó la expresión de genes anti-inflamatorios (MRC: 0,9 ± 0,1 vs. 1,4 ± 0,2 er, p < 0,05; ARG1: 1 ± 0,1 vs. 1,2 ± 0,1 er, p < 0,05) en comparación a los ratones tratados con NDG-Man. El tratamiento con NDG-GW también produjo una regresión histológica en la fibrosis (7,4 ± 1,1 vs. 2,5 ± 0,6% de área fibrótica, p < 0,01) y una disminución de la expresión de a-actina (1,3 ± 0,1 vs. 0,7 ± 0,1 er, p < 0,05), sin observarse diferencias significativas en transaminasas, albúmina y proteína total en suero. Curiosamente, NDG-GW no produjo cambios en la expresión del inhibidor de la metaloproteínaasa 1 ni en colágeno 1A. La disminución en la fibrosis se asoció a un aumento en la expresión de la gelatinasa metaloproteína 9 (0,9 ± 0,1 vs. 1,3 ± 0,1 er, p < 0,05).

**Conclusiones:** La activación selectiva de PPAR $\gamma$  en macrófagos hepáticos promueve específicamente la reducción de la inflamación hepática y la estimulación de mecanismos de degradación de matriz extracelular en la fibrosis hepática experimental. En este escenario, las NDG-GW pueden ser una interesante herramienta terapéutica para el tratamiento de la EHC.

#### P-65. NEDDYLATION INHIBITION RECOVERS DRUG-INDUCED LIVER INJURY THROUGH THE STABILIZATION OF Tamm41

Clàudia Gil-Pitarch<sup>1</sup>, Marina Serrano-Maciá<sup>1</sup>, Jorge Simon<sup>1</sup>, Rubén Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, Sofía Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, María Mercado-Gómez<sup>1</sup>, Irene González-Recio<sup>1</sup>, Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, Teresa C Delgado<sup>1</sup>,

Luis Alfonso Martínez<sup>1</sup>, Rubén Nogueiras<sup>2</sup>, Paula Iruzubieta<sup>3</sup>, Javier Crespo<sup>3</sup>, Steven Masson<sup>4,5</sup>, Misti Vanette McCain<sup>5</sup>, Helen L. Reeves<sup>4,5</sup> and María L. Martínez-Chantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio; CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Spain. <sup>2</sup>Department of Physiology, School of Medicine-Instituto de Investigaciones Sanitarias, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>3</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Clinical and Translational Digestive Research Group, IDIVAL, Santander, Spain. <sup>4</sup>The Liver Unit, Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne NE7 7DN, United Kingdom. <sup>5</sup>Newcastle University Translational and Clinical Research Institute, The Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, NE2 4HH, United Kingdom.

In Western countries, acute liver failure is a serious disorder, being the majority cases caused by drug-induced liver injury (DILI), commonly associated to acetaminophen (APAP) overdose. DILI does not have an effective late stage treatment. Neddylation is a ubiquitin-like post-translational modification, usually associated to protein stabilization. It is upregulated in several liver diseases. The accumulation of Cullin-Ring E3 ligase (CRL) substrates induce cell-cycle arrest, senescence and apoptosis, thus, its proteolytic degradation is needed and occurs with posttranslational neddylation of CRL impelled by Nedd8-activating enzyme (NAE). MLN4924 is an anticancer small molecule, which is currently in phase I trials. MLN4924 inhibits NAE, therefore, blocks cullin neddylation allowing CRL substrates accumulation and triggering cell-cycle arrest, senescence and apoptosis in cancer cells. Studying neddylation role in DILI offers an attracting approach to improve DILI treatment. Tamm41 catalyzes the formation of CDP-diacylglycerol (CDP-DAG) which is central in phospholipid biosynthesis pathways in cells. Those are branched into several pathways, one of which chiefs to the synthesis of Cardiolipin (CL). CL is an essential lipid for the activity of key mitochondrial enzymes that are involved in the cellular energy metabolism. Tamm41 has been identified when inhibiting neddylation, thus, it is accurate to elucidate the relation Tamm41 might have with the neddylation pathway, and, as a consequence, with a possible treatment for DILI. Nedd8 was measured immunohistochemically and in serum by ELISA assay in clinical DILI samples. The effects of APAP overdose and its treatment with the neddylation inhibitor MLN4924 were evaluated in isolated mouse hepatocytes and pre-clinical three months mice models C57BL/6 and two BirA transgenic mice models, BioNEDD8, and BioUB. Serum and liver samples were cryopreserved, and part of the liver tissue was embedded in paraffin for histological procedures. Neddylation was inhibited to study its implication in cell death, mitochondrial dynamics and respiration, redox balance, endoplasmic reticulum stress, proteome homeostasis and metabolic pathways. Tamm41 was silenced to study its effect and relation along with neddylation pathway. Neddylation was induced in DILI. Its inhibition reduced cell death and inflammation and promoted regeneration mitochondrial activity. The proteomic analysis of BioNEDD8, and BioUB transgenic mice liver reflected the stabilization of Tamm41. Tamm41 silencing resulted in the abolition of the positive effects caused by neddylation inhibition. Neddylation was upregulated in DILI causing cell damage. Inhibiting neddylation in DILI, returning it at the normal basal activity, restored the correct functioning of the cell by the stabilization of Tamm41.

#### P-66. BIOPSIAS HEPÁTICAS EN LA ENFERMEDAD DE WILSON

Clàudia Garcia<sup>1</sup>, Zoe Mariño<sup>2</sup>, Cristina Collazos<sup>1</sup>, Anna Miralpeix<sup>1</sup>, Ernest Belmonte<sup>3</sup> y Alba Díaz<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-Rare Liver, Universitat de Barcelona, España.

<sup>3</sup>Servicio de Radiología, Sección abdomen, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** Se dispone de poca información sobre el valor de la biopsia hepática (BH) en pacientes con enfermedad de Wilson (EW). Nuestro objetivo fue describir los hallazgos histológicos de una cohorte de pacientes con EW, y su correlación con la elastografía hepática (ET).

**Métodos:** Inclusión de pacientes con EW y BH. Se recogieron datos histológicos, clínicos, analíticos, elastográficos y ecográficos, así como los motivos por los que se solicitó la BH. La fibrosis y actividad necroinflamatoria (ANI) se recogieron mediante escala METAVIR. El análisis estadístico se realizó con SPSS v.27; las variables se expresaron en n (%) y mediana (IQR25-75).

**Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes con BH: edad actual 38 (29-49) años, 21 (77,8%) hombres, 17 (63%) con fenotipo hepático, mediana ALT 54,5 (37-68,2) UI/L, elastografía 6,7KPa (4,9-8,8) y CAP 264 dB/ms (211-316). La BH se realizó tras una mediana de 12 años (2-22) desde el diagnóstico de EW; la indicación principal fue por alteración del perfil hepático (22,2%) o ET (18,5%), sospecha de enfermedad hepática avanzada (11,1%) o sospecha de comorbilidad (18,5%); en 6 (22,2%) casos, la BH se realizó al diagnóstico de la EW. En 8 pacientes (29,6%) la ET era  $\geq$  8 Kpa (punto de corte para F  $\geq$  2 en NAFLD) y hasta 18 pacientes (67%) presentaban transaminasas por encima de la normalidad ( $>$  40 UI/L) en el momento de BH. En 7 pacientes (26%) se reportó cirrosis hepática (CH) en algún momento de su historia clínica (al diagnóstico 4 o evolutivo en 3), y 10 pacientes (37%) presentaban esplenomegalia en la ecografía abdominal. La mayoría de las BH (n = 21, 77,8%) fueron realizadas percutáneamente. La mediana de espacios porta (EP) fue de 10 (6-11) (44,4% con  $\geq$  6 EP). En 10 casos (37%) se describió la presencia de esteatosis histológica moderada (33-66%) o grave ( $>$  66%); la esteatosis se describió como macrovesicular (33%) o mixta (41%). La presencia de esteatosis moderada/grave en la BH se asoció de forma significativa ( $p < 0,001$ ) con un CAP de S2-S3 ( $>$  261 dB/ms) en la ET. Con respecto a la fibrosis, 10 BH (37%) presentaban fibrosis significativa (F2-F4) y 6 (22,2%) fibrosis avanzada (F3-F4). De este último grupo con F3-4 (n = 6), 5/6 casos tenían diagnóstico previo de CH ( $p < 0,01$ ), pero no hubo asociación con la presencia de esplenomegalia en ecografía. La presencia de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) se asoció con ET  $\geq$  8 Kpa ( $p = 0,014$ ) (ET en pacientes F0-1 5 Kpa (4,6-6,7) vs. ET 8,8 Kpa (7-11,6),  $p = 0,005$ ). La mayoría de las muestras presentaban actividad necroinflamatoria leve (n = 23, 85,2%), sin asociación con el nivel de transaminasas. El cobre intrahepático se cuantificó en 13 casos, con valor de 480  $\mu$ g/g (266-773).

**Conclusiones:** Los hallazgos histológicos de pacientes con EW son muy heterogéneos. La presencia de esteatosis hepática moderada/severa y la presencia de fibrosis significativa fueron bien detectados por métodos no invasivos (CAP  $>$  261 y ET  $\geq$  8 Kpa, respectivamente), lo que avala su uso durante el seguimiento clínico.

#### P-67. LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR AMOXICILINA-CLAVULANATO MODIFICA EL METABOLISMO DE ÁCIDOS BILIARES EN UN MODELO *IN VITRO* DE HEPATOCITOS HUMANOS

Sara Román-Sagüillo<sup>1</sup>, Polina Soluyanova<sup>2</sup>, Raisa Quiñones Castro<sup>3</sup>, María Juárez-Fernández<sup>1,4</sup>, Susana Martínez-Flórez<sup>1</sup>, Javier González-Gallego<sup>1,4</sup>, Francisco Jorquera Plaza<sup>3</sup>, José V. Castell<sup>2,4,5</sup>, María Victoria García-Mediavilla<sup>1,4</sup>, Esther Nistal<sup>1,4</sup>, Sonia Sánchez-Campos<sup>1,4</sup> y Ramiro Jover<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>3</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, Servicio de Aparato Digestivo, León, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España.

<sup>5</sup>Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Valencia, España.

**Introducción:** El daño hepático inducido por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) es la causa principal de fallo hepático agudo en el mundo. Actualmente, la combinación amoxicilina-clavulanato (AC) es uno de los fármacos mayormente implicados en la aparición de DILI, en su forma colestásica e idiosincrásica. La microbiota intestinal se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades colestásicas, aunque su papel en la aparición de DILI por AC se desconoce. Objetivo: estudiar la implicación de la microbiota intestinal en la patogénesis de DILI-AC en un modelo *in vitro* de hepatocitos humanos.

**Métodos:** Se seleccionaron pacientes tratados con AC (grupo NO DILI) y tratados con AC que desarrollaron DILI (grupo DILI), además de individuos sanos como control (grupo C). Se recogieron muestras de sangre para la realización de un análisis bioquímico, además de muestras fecales para su secuenciación masiva (Illumina MiSeq) y obtención de agua fecal. Se trataron células intestinales Caco-2 con agua fecal procedente de dichos pacientes en combinación o no con clavulanato, para la obtención de los medios condicionados con los cuales se trataron los hepatocitos Upcyte® durante 24 horas.

**Resultados:** El análisis bioquímico mostró una alteración significativa de la actividad hepática en los pacientes con DILI. En base a estos parámetros, un individuo de cada grupo se seleccionó para el experimento *in vitro* (pacientes DILI y NO DILI). El análisis microbiano de las muestras fecales de los pacientes DILI y NO DILI mostraron una composición significativamente diferente tanto a nivel de filo como de género, destacando una mayor abundancia relativa de los géneros *Parabacteroides* y *Lachnospiraceae* en el paciente NO DILI en comparación con el paciente DILI. El paciente DILI mostró una mayor abundancia de *Alistipes* y *Prevotella*. El modelo *in vitro* mostró que, tras el tratamiento de las células Upcyte® con los medios condicionados, la expresión de los genes transportadores de ácidos biliares (AB) BSEP y OSTA se reprimió significativamente en el grupo DILI, mientras que el grupo NO DILI mostraba niveles similares al grupo C. Un patrón similar se observó en otros genes relacionados con el transporte y con la síntesis de AB, como Mdr2 y CYP8B1, respectivamente. Además, FGF19, inhibidor de CYP7A1, mostró una expresión significativamente reducida en el grupo NO DILI en comparación con el grupo DILI. Estos resultados mostraron una tendencia similar cuando se analizaron los medios condicionados suplementados con clavulanato.

**Conclusiones:** La microbiota intestinal y sus metabolitos ejercen un papel clave en la síntesis y transporte de AB en el hígado, pudiendo tener así un papel protector o predisponente en el desarrollo y progresión de DILI colestásico causado por AC. Sin embargo, estos resultados son preliminares, siendo necesario un estudio más pormenorizado de los mecanismos implicados.

**Financiación:** PID2020-120363RB-I0, LE017-P20. CIBERehd financiado por ISCIII.

#### P-68. LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA 6 (BMP6) ESTÁ IMPLICADA EN LA PROGRESIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR PARACETAMOL

Elena del Fresno<sup>1</sup>, Patricia Marañón<sup>2</sup>, Esther Rey<sup>2</sup>, Patricia Rada<sup>1</sup>, Carmelo García-Monzón<sup>2</sup>, Ángela M. Valverde<sup>1</sup> y Ángela González-Rodríguez<sup>1</sup>

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

El fallo hepático agudo (en inglés, *acute liver failure*, ALF) se caracteriza por presentar una progresión fulminante y una alta tasa de mortalidad. Entre sus principales causas se encuentran las enfermedades autoinmunes, las hepatitis víricas y el daño hepático inducido por fármacos (en inglés *drug induced liver injury*, DILI). De hecho, en países occidentales, la toxicidad causada por paracetamol (en inglés, *acetaminophen*, APAP) es la principal causa de ALF. La falta de tratamientos efectivos, el desarrollo de complicaciones y la rápida progresión del ALF hacen que la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas frente a esta patología sea de máxima urgencia. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la proteína morfogenética ósea (BMP) 6 en el desarrollo de ALF inducido por APAP. Para ello, se evaluó la expresión hepática y secretada de BMP6 en un modelo animal de DILI por sobredosis de APAP y en un modelo celular de hepatotoxicidad por APAP en hepatocitos humanos Huh7. Asimismo, en estas células se silenció el gen del BMP6 (siBMP6) para evaluar sus efectos sobre la toxicidad por APAP y se utilizó el medio condicionado (MC) de hepatocitos siBMP6 y de sus respectivos controles (siC) para evaluar el efecto paracrino de esta proteína en macrófagos humanos THP1. Por último, se estimuló la línea THP1 con BMP6 para evaluar el efecto de BMP6 en macrófagos. Los resultados obtenidos mostraron un incremento de la expresión hepática de BMP6 tanto a nivel de ARNm como de proteína en los hígados de los ratones tratados con APAP respecto a los controles, proporcional al daño hepático inducido por el APAP. Asimismo, se observó un aumento de los niveles de BMP6 circulante en los ratones tratados con APAP, que correlaciona tanto con su expresión hepática como con la transaminasa GPT. En el modelo celular se observó un aumento en la expresión de BMP6 en la línea Huh7 tras la inducción con APAP, así como la liberación de esta proteína al medio de cultivo. Aunque el silenciamiento transitorio de BMP6 en hepatocitos no alteró el efecto tóxico del APAP, la estimulación con MC procedente de hepatocitos siC indujo una activación M1 y M2 de células THP1, mientras que el MC procedente de hepatocitos siBMP6 redujo la expresión de marcadores M2 en estos macrófagos. Para comprobar si este efecto se debe a la ausencia de BMP6 en el MC, tratamos los macrófagos con esta proteína, observando un aumento únicamente de los marcadores M2. En conclusión, estos resultados demuestran la implicación de BMP6 en la progresión del ALF. Por un lado, BMP6 circulante podría ser un biomarcador eficaz para el diagnóstico no invasivo y para el pronóstico de pacientes con DILI por APAP. Por otro lado, BMP6 podría ser una nueva diana farmacológica para el tratamiento del ALF inducido por APAP ya que el BMP6 de origen hepatocitario favorece la activación antiinflamatoria (M2) de los macrófagos.

#### P-69. IMPACT OF STATINS ON CELL DEATH PATHWAYS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL ADVANCED CHRONIC LIVER DISEASE (ACLD)

Alejandro Hionides Gutiérrez<sup>1</sup>, Kang Zheng<sup>1,2</sup>, Zoe Boyer-Díaz<sup>3</sup>, Arantza Lamas-Paz<sup>1</sup>, Javier Vaquero<sup>4,5,6</sup>, Rafael Bañares<sup>4,5,6</sup>, Mar Coll<sup>4,7</sup>, Isabel Graupera<sup>4,7,8</sup>, Pere Ginès<sup>4,7,8</sup>, Mará Dolores Frutos<sup>9</sup>, Bruno Ramos Molina<sup>4,10</sup>, Jordi Gracia-Sancho<sup>3,4,11</sup>, Jonel Trebicka<sup>12,13</sup>, Yulia A. Nevzorova<sup>1,4,5</sup>, Carlos Sanz-García<sup>1</sup> and Francisco Javier Cubero<sup>1,4,6</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Zhongda Hospital, Medical School, Southeast University, Nanjing, China. <sup>3</sup>Liver Vascular

Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), 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. <sup>7</sup>Laboratorio de Plasticidad de Células Hepáticas y Reparación de Tejidos, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

<sup>8</sup>Unidad de Hígado, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. <sup>9</sup>Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain. <sup>10</sup>Laboratorio de Obesidad y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain. <sup>11</sup>Hepatology, Department of Biomedical Research, University of Bern, Switzerland.

<sup>12</sup>Translational Hepatology, Department of Internal Medicine I, University Clinic Frankfurt, Germany. <sup>13</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure-EF Clif, Barcelona, Spain.

**Introduction and objectives:** Chronic liver disease (CLD) and its complications constitute a significant cause of mortality and morbidity worldwide. Most deaths are secondary to the decompensation of cirrhosis and increased portal hypertension. Current evidence from preclinical and clinical studies suggests that statins might have positive impact on CLD. However, how statins function in liver cells remains poorly understood. In this work, we hypothesized that statins have an impact in cell death-related pathways.

**Methods:** Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) was used to induce advanced chronic liver disease (ACLD) in 16-month-old Wistar and Sprague Dawley rats between body weight of 100-120 g, and statins (eg: Simvastatin and Atorvastatin) were administered, respectively. Upon sacrifice, qRT-PCR, Western blot, and IF analysis was carried out. In addition, functional experiments were carried out in a human hepatocyte cell line (HepG2) after treatment with CCl<sub>4</sub> and/or TNF/GaIN in the presence or absence of statins. Finally, immunoblotting for cell-death related pathways was performed in liver explants of obese patients following bariatric surgery with NAFLD activity scores (NAS) ranging from 0 to 3. Additionally, a microarray analysis of patients with healthy livers and advanced chronic liver disease (ACLD) was analyzed.

**Results:** Cell death markers (CC3/8/RIPK1/3/pMLKL) were over-expressed in liver extracts of obese patients with NAFLD and ACLD. Statins reduced CCl<sub>4</sub>-induced inflammation (IL1β/NF-κB), markers of liver fibrosis (TGFβ/ αSMA/Collagen I and III) and cell death (CC3/8) in animals with ACLD. Interestingly, statin treatment significantly reduced the expression of CC3/8. Furthermore, statin therapy protected HepG2 cells from acute (CCl<sub>4</sub>/TNF-GaIN)-induced cell death.

**Conclusions:** Preclinical models of ACLD showed that statins have an important effect in the progression of the disease by modulating cell death, thus significantly improving liver function and systemic inflammation. These results open novel therapeutic effects of statins that need to be considered.

#### Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI "Clínica"

#### P-70. GESTACIÓN, LACTANCIA Y ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON ENFERMEDAD DE WILSON EN ESPAÑA: RESULTADOS DEL REGISTRO-WILSON AEEH

Marta Romero-Gutiérrez<sup>1</sup>, Pablo Alonso Castellano<sup>2</sup>, Marina Berenguer<sup>3</sup>, Antonio Olveira<sup>4</sup>, María Luisa González Diéguez<sup>5</sup>, Paula Iruzubieta<sup>6</sup>, Helena Masnou Ridaura<sup>7</sup>, Manuel Delgado Blanco<sup>8</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>9</sup>, Sara Lorente<sup>10</sup>, María Lázaro Ríos<sup>11</sup>,

José María Moreno Planas<sup>12</sup>, Concepción González de Frutos<sup>1</sup>, Paula Fernández Álvarez<sup>13</sup>, Francisca Cuenca Alarcón<sup>14</sup>, Julia Morillas Ariño<sup>15</sup>, Judith Gómez Camarero<sup>16</sup>, Luis García Villarreal<sup>1</sup> y Zoe Mariño<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, España. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España. <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>7</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario A Coruña, España.. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>10</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa, IIS Aragón, Zaragoza, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>12</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>14</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>15</sup>Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>17</sup>Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** Existe heterogeneidad en las recomendaciones sobre gestación y lactancia a pacientes con enfermedad de Wilson (EW). Nuestro objetivo fue recoger datos sobre historia gestacional, lactancia, ajustes terapéuticos, y anticoncepción en pacientes con EW en España.

**Métodos:** Estudio multicéntrico nacional ambispectivo de mujeres  $\geq 18$  años (Registro-Wilson AEEH).

**Resultados:** Se incluyeron 92 mujeres con EW, edad 43,7 años (rango: 18-81), edad al diagnóstico de EW 15,7 años (3-67). Treinta y cuatro mujeres (37%) sin gestación, y 58 (63%) con historia de embarazo [total gestaciones: 143, mediana: 2 embarazos/mujer (1-8)]. El diagnóstico de EW se realizó durante el embarazo en 2 (3,4%), 41 (70,7%) antes y 15 (25,9%) después. En el 33,6% de las gestaciones ( $n = 35$ ), las pacientes no recibieron ningún tratamiento anticoagulante (91,4% por diagnóstico posgestación). En aquellas gestaciones bajo tratamiento ( $n = 69$ ), los fármacos fueron: 52,2% D-Penicilamina (D-P), 5,8% trientina y 42% zinc. La actitud terapéutica durante el embarazo fue: 62,3% sin cambios, 10,1% descender dosis, 7,3% cambio D-P a zinc y 7,3% abandono voluntario; un 13% lo desconocía. Cuatro pacientes (6,9%) empeoraron de su EW durante el embarazo (3 con alteración de la analítica hepática, 1 exacerbación de síntomas neurológicos). El 48,8% de las pacientes fueron seguidas durante al menos un embarazo en consultas de alto riesgo de ginecología. La edad mediana en el primer parto fue de 26,1 años (18-40). Veintitrés (39,6%) pacientes con EW reportaron historia de aborto, la mayoría durante el primer trimestre, principalmente espontáneo (74%). Se recogieron datos de 106 recién nacidos (RN) vivos: 98 a término, 6 prematuros, 2 postérmino; en 4 RN (3,8%) se reportó patología significativa. Se obtuvo información sobre la lactancia en 78 embarazos: 26,9% materna, 60,3% artificial, 12,8% mixta. La decisión sobre el tipo de lactancia fue en 37,2% por decisión de la paciente, 17,9% recomendación hepatología, 30,8% recomendación ginecología, 7,7% otras, no disponible en 6,4%. La mayoría de los casos que optaron por lactancia artificial (68%) fue tras recomendación médica (hepatología/ginecología). Tras el diagnóstico de EW, el 26,1% no usó ninguna anticoncepción, el 29,4% empleó anticonceptivos hormonales, 21,7% de barrera, 5,4% DIU, 10,9% otros/combinado, y 6,5% se desconoce. Preguntadas específicamente, las pacientes con EW refirieron tener miedo a la gestación (48,1%), mayoritariamente por efecto de la EW y del tratamiento sobre el feto (64,5%). Más de la mitad (53,2%) consideraron suficiente la información recibida desde el personal facultativo.

**Conclusiones:** En este estudio, con datos retrospectivos y entrevista activa en pacientes con EW, se muestra por primera vez la

historia gestacional de las mujeres con EW en España. Casi el 50% de la cohorte refirió algún temor a la gestación. La lactancia más frecuente fue la artificial, principalmente por recomendación médica.

#### P-71. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD ENTRE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON EN ESPAÑA: ESTUDIO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL MULTICÉNTRICO

Zoe Mariño<sup>1</sup>, Marina Berenguer<sup>2</sup>, Luis Peña<sup>3</sup>, Antonio Olveira<sup>4</sup>, Anna Miralpeix<sup>1</sup>, FJ Pérez-Sádaba<sup>5</sup> y Anna Anguera<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>3</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España. <sup>5</sup>Outcomes'10 SLU, Castellón de la Plana, España. <sup>6</sup>Departamento Médico, Alexion Pharma Spain, España.

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) puede impactar negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) así como en otros aspectos emocionales y sociales de los pacientes, poco explorados hasta la fecha. Se evaluó el impacto de la EW sobre la CVRS, la adherencia al tratamiento, el uso de recursos sanitarios y sus costes asociados.

**Métodos:** Estudio observacional transversal, multicéntrico con pacientes con EW de  $\geq 12$  años,  $\geq 1$  año de seguimiento, y consentimiento informado firmado. Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y de tratamiento. Se realizaron 1) cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L, 2) cuestionario *ad hoc* sobre impacto social/emocional de la EW, y 3) cuestionario de adherencia a medicación (SMAQ). Además, se recogió el uso de recursos sanitarios del último año y la productividad, y se estimaron los costes por paciente/mes (€). Se realizó un análisis descriptivo considerando 2 subgrupos de pacientes: afectación hepática aislada (grupo H,  $n = 83$ , 81,4%) y afectación extrahepática (grupo EH,  $n = 19$ , 18,6%). El análisis de datos se realizó con STATA v.14. Las variables se expresaron en% o mediana (RIO25-75).

**Resultados:** Participaron 102 pacientes: edad 35 (22-47) años, 57,8% hombres, tras 16,2 (10,6-29,4) años desde el diagnóstico; 14,7% con cirrosis (93,3% Child-Pugh A; 33,3% con varices), tratamiento con sales de zinc (48%) o D-Penicilamina (32,4%). El 46,1% recibía algún tratamiento concomitante, especialmente fármacos de la esfera neuropsiquiátrica (46,8%). El grupo H presentó mejor puntuación mediana de EQ-VAS (88 [75-92]) vs. grupo EH (76 [50-85]), con mejores puntuaciones en movilidad, autocuidado, actividades cotidianas o dolor. Sin embargo, hasta el 42% tenía algún grado de ansiedad/depresión en ambos grupos. El grupo EH reportó mayor afectación sobre las actividades diarias y la función ejecutiva. A nivel social, los pacientes del grupo EH tenían más dificultad en hacer amigos (42,2% EH vs. 16,9% H) o tener citas (57,9% EH vs. 13,2% H). Aunque la afectación emocional fue mayor en el grupo EH (47%), hasta el 30% del grupo H reportó tristeza, ansiedad, frustración o enfado en relación con la EW. Según el SMAQ, solo un 18,1% del grupo H mostraron ser totalmente adherentes al tratamiento vs. 42,1% del grupo EH. En el último año, los pacientes realizaron una mediana de 4 visitas a especialistas (3 a hepatología). El grupo EH consumió más recursos sanitarios fuera del SNS que el grupo H (31,6% fisioterapeuta, 21,1% logopeda). Globalmente, la mediana de coste por paciente/mes fue de 59,6 (32,4-96,1) € en el grupo H vs. 114,9 (76,4-1.752) € en el grupo EH.

**Conclusiones:** Los pacientes EH mostraron peor CVRS, mayor consumo de recursos y costes que el grupo H. A pesar del menor compromiso general de la salud el grupo H, presentaba porcentajes significativos de ansiedad/depresión, y reportó dificultades en as-

pectos emocionales/sociales. La adherencia fue baja evidenciando que es un campo de mejora en la EW.

#### P-72. ESTUDIO GENÉTICO NACIONAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON (EW): DISTRIBUCIÓN REGIONAL DE SU USO, TIPOS DE MUTACIONES Y SU RELACIÓN CON LA CLÍNICA Y EL BENEFICIO PARA PACIENTES Y SISTEMA SANITARIO

Pablo Alonso Castellano<sup>1</sup>, Zoe Mariño<sup>2</sup>, Antonio Olveira<sup>3</sup>, Javier Ampuero<sup>4</sup>, Marina Berenguer<sup>5</sup>, Diego Burgos Santamaría<sup>6</sup>, Jose Ramón Fernández Ramos<sup>7</sup>, José María Moreno Planas<sup>8</sup>, María Lázaro Ríos<sup>9</sup>, Helena Masnou Ridaura<sup>10</sup>, María Luisa González Diéguez<sup>11</sup>, María Pinazo Bandera<sup>12</sup>, Esther Molina Pérez<sup>13</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>14</sup>, Marta Romero<sup>15</sup>, Patricia Cordero Ruiz<sup>16</sup>, Carolina Muñoz<sup>17</sup>, Sara Lorente<sup>18</sup>, Alba Cachero<sup>19</sup>, Manuel Delgado Blanco<sup>20</sup>, Víctor Vargas<sup>21</sup>, Judith Gómez Camarero<sup>22</sup>, María Julia Morillas Ariño<sup>23</sup>, Francisca Cuenca Alarcón<sup>24</sup>, Luis Ibáñez Samaniego<sup>25</sup>, Miguel Fernández Bermejo<sup>26</sup>, Beatriz Álvarez Suárez<sup>27</sup>, Paula Iruzubieta<sup>28</sup>, Ana Arencibia Almeida<sup>29</sup>, Anna Miralpeix<sup>2</sup>, Pilar Castillo<sup>3</sup> y Luis García-Villarreal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España.

<sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>10</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>12</sup>Unidad de Hepatología, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>13</sup>Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España.

<sup>15</sup>Hospital Universitario de Toledo, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>18</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínico Lozano Blesa, IISS Aragón, Zaragoza, España. <sup>19</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario A Coruña, España. <sup>21</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>23</sup>Hospital Universitario Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>24</sup>Unidad de Hígado, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>25</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>26</sup>Hospital Universitario de Cáceres, España. <sup>27</sup>Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España. <sup>28</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>29</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

**Introducción:** No disponemos en España de datos muy completos de las mutaciones causantes de la EW y la posible relación con las características de los pacientes. Recientemente se ha realizado un primer registro nacional auspiciado por la AEEH.

**Métodos:** Recogida de datos a través del Registro-Wilson AEEH y análisis de la utilización del estudio genético por regiones y por

forma de presentación, de las mutaciones, su distribución geográfica, casos de homocigosis y la relación con los fenotipos.

**Resultados:** Se han recibido casos de 13/17 autonomías (entre 1 y 80 casos) desde 29 centros (1-71 casos) y hemos estudiado aquellos con Leipzig > 2 (320/357). Hemos encontrado 132 mutaciones diferentes, la mayoría en menos de 4 alelos; las más frecuentes fueron Met645Arg (17,3%, península y Canarias), Leu708Pro (12,6%, solo Canarias) e His1069Gln (6,5%, solo península). Solo 15 aparecieron en homocigosis y con más de 3 casos: Leu708Pro (n = 24), c.1708-1G>A (n = 5) y Met645Arg (n = 4), la segunda restringida a etnia gitana de 4 hospitales alejados. Se hizo estudio genético en 242 pacientes (75%), con los dos alelos en 89% (24% homocigotos y 65% heterocigotos compuestos). Por comunidades, el uso de la genética osciló entre 0% y 100%, (3 comunidades con menos del 40% y 4 con más del 85% de sus casos). En comunidades con más de un centro hay diferencias de más del 50% entre ellos. Los alelos más frecuentes en heterocigosis y homocigosis mostraron diferencias en las frecuencias de cirrosis inicial (mayor en Leu708Pro, p < 0,05), de asintomáticos (mayor en His1069Gln, p < 0,05), de la forma de presentación (hepática antigua más frecuente en Met645Arg, neurológica reciente en c.1708-1G>A, neurológica antigua en Leu708Pro, p < 0,001 global). Al estudiar estas mutaciones solo en homocigosis solo observamos diferencias en casos neurológicos recientes (mayor en c.1708-1G > A; p < 0,05) y diagnóstico después de 40 años (poco frecuente en Leu708Pro y más frecuente en Met645Arg; p < 0,001 global). En cuanto al impacto en el diagnóstico, sin datos genéticos el 45% no alcanzaría Leipzig > 3. En los casos estudiados por cribado, la genética se usó en el 85% (49/58); sin genética no alcanzarían Leipzig > 3 dos tercios de ellos (33/49).

**Conclusiones:** Disponemos del primer mapa nacional de genética para EW observando gran dispersión de mutaciones, con las excepciones de Leu708Pro en Gran Canaria y c.1708-1G > A en la etnia gitana, con posible mayor endogamia. La genética es de uso muy heterogéneo con grandes diferencias entre comunidades y dentro de ellas. Su uso es muy alto en los pacientes de cribado, lo que probablemente ahorra pruebas al paciente y al sistema sanitario. La mutación más frecuente fuera de Canarias parece presentar casos menos graves (menor penetrancia) y la canaria casos más tempranos y severos. La mutación restringida a la etnia gitana presenta con más frecuencia clínica neurológica reciente. La ampliación de este registro a más hospitales podrá confirmar estos hallazgos.

#### P-73. EFECTOS Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DEL CIERRE DE LOS SHUNTS PORTOSISTÉMICOS CONGÉNITOS: EXPERIENCIA EN ADULTOS

Anna Baiges<sup>1,2</sup>, Aurelie Plessier<sup>3</sup>, Macarena Simón Talero<sup>2,4</sup>, Stephanie Tasayco<sup>2,4</sup>, Javier Bueno<sup>5</sup>, Kamal Zekrini<sup>3</sup>, Stephanie Franchi Abella<sup>6</sup>, Florent Guérin<sup>6</sup>, Amar Mukund<sup>7</sup>, CE Eapen<sup>8</sup>, Goel Ashish<sup>8</sup>, Shyamkumar Nidugala Keshava<sup>9</sup>, Sandra Coenen<sup>10</sup>, Andrea De Gottardi<sup>11</sup>, Avik Majumdar<sup>12</sup>, Simona Onali<sup>12</sup>, Akash Shukla<sup>13</sup>, Jose Carrilho Flair<sup>14</sup>, Lucas Nacif<sup>14</sup>, Massimo Primignani<sup>15</sup>, Giulia Tosetti<sup>15</sup>, Vincenzo LaMura<sup>15</sup>, Frederik Nevens<sup>16</sup>, Peter Witters<sup>16</sup>, Dhiraj Tripathi<sup>17</sup>, Luis Tellez<sup>18,19</sup>, Javier Martínez<sup>18</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>20</sup>, Miguel Fraile<sup>20</sup>, Bogdan Procopet<sup>21</sup>, Fabio Piscaglia<sup>22</sup>, Barbara de Koning<sup>23</sup>, Elba Llop<sup>2,24</sup>, Cristobal Mario Romero<sup>2,25</sup>, Eric Tjwa<sup>26</sup>, Alberto Monescillo-Francia<sup>27</sup>, Marco Senzolo<sup>28</sup>, Mattias Mandorfer<sup>29</sup>, Mercedes Pérez-La Fuente<sup>30</sup>, Sarin Shiv<sup>31</sup>, Fanny Turon<sup>2,32</sup>, Virginia Hernández-Gea<sup>32,33</sup>, David Patch<sup>12</sup>, Wim Laleman<sup>16</sup>, Hartog Hermien<sup>34</sup>, Dominique Valla<sup>3</sup>, Joan Genescà<sup>35</sup> y Joan Carles García Pagán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Clínic Barcelona Hospital, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.

<sup>2</sup>CIBERehd <sup>3</sup>DHU Unity, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif,

*Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia.*

<sup>4</sup>*Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, España.* <sup>5</sup>*Pediatric Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, España.* <sup>6</sup>*Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique et de radiologie Pédiatriques. Groupeement Hospitalier Paris Sud (GHUPS), Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN BICETRE, Francia.*

<sup>7</sup>*Department of Radiology, Institute of Liver and Biliary Sciences, Vasant Kunj, New Delhi, India.* <sup>8</sup>*Hepatology Department, Christian Medical College, Vellore, India.* <sup>9</sup>*Department of Radiology, Christian Medical College, Vellore, India.* <sup>10</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos.* <sup>11</sup>*Hepatology, Clinic of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital and Department of Clinical Research, University of Bern, Suiza.* <sup>12</sup>*Sheila Sherlock Liver Unit and UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and UCL, London, Reino Unido.* <sup>13</sup>*Department of Gastroenterology, Seth G S Medical College & KEM Hospital, Mumbai, Maharashtra, India.* <sup>14</sup>*Digestive Organ Transplantation Division, Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, SP, Brasil.* <sup>15</sup>*M. e A. Migliavacca" Center for Liver Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Italia.* <sup>16</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Bélgica.* <sup>17</sup>*Liver Unit, Queen Elisabeth Hospital, Birmingham, Reino Unido.*

<sup>18</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, University of Alcalá, Madrid, España.* <sup>19</sup>*CIBERehd, España.* <sup>20</sup>*Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.*

<sup>21</sup>*Department of Gastroenterology, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "O Fodor", Cluj-Napoca, Rumanía.* <sup>22</sup>*Unit of Internal Medicine, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italia.* <sup>23</sup>*Division of Pediatric Gastroenterology, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Países Bajos.*

<sup>24</sup>*Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, España.* <sup>25</sup>*Digestive Diseases and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.*

<sup>26</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Países Bajos.* <sup>27</sup>*Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas, España.* <sup>28</sup>*Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Padua University Hospital, Padua, Italia.* <sup>29</sup>*Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria.*

<sup>30</sup>*Interventional Radiology Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, España.*

<sup>31</sup>*Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India.* <sup>32</sup>*Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Clínic Barcelona Hospital, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.* <sup>33</sup>*CIBERehd, España.*

<sup>34</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos.* <sup>35</sup>*Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España.*

**Introducción:** Los shunts portosistémicos congénitos son una malformación cada vez más reconocida que condiciona un riesgo

elevado de complicaciones graves como encefalopatía hepática, hipertensión pulmonar, síndrome hepatopulmonar, adenomas o hepatocarcinoma. La probabilidad de desarrollar complicaciones graves a los 10, 20 y 40 años es de 21%, 37% y 65%. El cierre del shunt se ha propuesto como tratamiento curativo en población pediátrica, pero la experiencia en adultos es escasa. El objetivo de este estudio es describir la evolución después del cierre de shunt en adultos.

**Métodos:** Estudio internacional retrospectivo incluyendo 86 pacientes con una media de edad en el diagnóstico de 22 años ± 19, de los cuales al final del seguimiento 64 (74%) eran adultos ( $\geq 16$  años) y de estos en 17 (26%) se cerró el shunt.

**Resultados:** De los pacientes adultos, 21 (33%) presentaron EH, 11 (17%) complicaciones pulmonares ( $n = 9$  hipertensión pulmonar,  $n = 2$  síndrome hepatopulmonar) y 42 (66%) nódulos hepáticos, de los cuales 10 eran adenoma y 10 eran hepatocarcinoma. El shunt se cerró a una edad media de 30 años (rango 16 -67 años) y con un seguimiento posterior de 4,8 ± 1 años. Las indicaciones fueron cierre profiláctico ( $n = 2$ ), EH ( $n = 7$ ); HTpulmonar ( $n = 4$ ), síndrome hepatopulmonar ( $n = 2$ ), adenoma ( $n = 1$ ) y sangrado rectal ( $n = 1$ ). En 10 casos (58,8%) fue un procedimiento quirúrgico y en 7 endovascular. Los casos de encefalopatía, síndrome hepatopulmonar y adenoma mejoraron o estabilizaron después de cerrar el shunt; sin embargo, la hipertensión pulmonar solo mejoró en el 50% de los casos. Seis pacientes (35%) presentaron complicaciones posprocedimiento, sin diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre procedimiento quirúrgico o endovascular: trombosis esplánica ( $n = 4$ ); desarrollo de hipertensión portal ( $n = 3$ ) y sangrado ( $n = 3$ ). Todas las complicaciones se controlaron médica mente. Destaca también el desarrollo de hipertensión pulmonar de nueva aparición 1 y 7 años después de cerrar el shunt en 2 pacientes (en uno de ellos combinado con hipertensión portal).

**Conclusiones:** El cierre del shunt es un procedimiento útil para tratar y prevenir las complicaciones de un shunt portosistémico también en edad adulta, aunque la experiencia disponible es mayoritariamente pediátrica. Los pacientes requieren un seguimiento posterior para detectar el desarrollo de posibles nuevas complicaciones.

#### P-74. CLINICAL PRESENTATION AND OUTCOME OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH PRIOR DRUG ALLERGIES: AN ANALYSIS FROM THE SPANISH DILI REGISTRY

Pablo Solís-Muñoz<sup>1,2</sup>, Rocío Romero-Flores<sup>2</sup>, Miguel Eugenio Zoubek<sup>2</sup>, Hao Niu<sup>2,3</sup>, Judith Sanabria-Cabrera<sup>2</sup>, Mercedes Robles-Díaz<sup>2,3</sup>, Miren García-Cortés<sup>2,3</sup>, Aida Ortega-Alonso<sup>2,3</sup>, José Pinazo<sup>2</sup>, Inmaculada Medina-Caliz<sup>2</sup>, María R Cabello<sup>2</sup>, M. Isabel Lucena<sup>2,3</sup>, Raúl J Andrade<sup>2,3</sup> and Ismael Álvarez-Álvarez<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain.*

<sup>2</sup>*UGC de Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Spain.* <sup>3</sup>*Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain.*

**Introduction:** Drug allergies encompass a plethora of hypersensitivity reactions with heterogeneous mechanisms. Whether the presence of prior drug allergies (PDAs) influences the outcome in patients that develop idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) remains uncertain. We aimed to determine the differences in clinical phenotype and outcomes of patients with DILI according to the presence or absence of PDA.

**Methods:** Information about PDAs in patients from the Spanish DILI Registry was retrieved. Only well-documented drug allergies were considered PDAs. Non-drug allergies, other types of adverse drug reactions, or insufficiently documented allergies were not considered PDAs. Demographic and clinical characteristics, biochemical parameters, and outcomes of these patients were examined based on the history of PDAs. The pharmacological classification was conducted following the Anatomical, Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. A backward stepwise regression model was built to identify prognostic factors in DILI patients with PDAs.

**Results:** Of 913 cases with DILI, 62 (6.8%) had well-documented PDAs, while 851 (93.2%) did not. DILI cases with PDAs were older than those without PDAs (mean age 60 vs. 54 years,  $p = 0.011$ ). A hepatocellular injury pattern was the most prevalent in both groups ( $p = 0.234$ ). However, the median value of alkaline phosphatase (ALP) levels (times over the upper limit of normal, ULN) was significantly lower in patients with PDAs compared to those without PDAs (1.3 vs. 1.6;  $p = 0.024$ ), while AST levels were higher (8.7 vs. 6.2;  $p = 0.049$ ). The most common pharmacological groups implicated in PDAs were anti-infectives (65%), musculoskeletal system drugs (16%), and central nervous system agents (14%). The most frequent drugs were penicillin (39%), acetylsalicylic acid (6.5%), and codeine (6.5%). In 16 DILI patients with PDAs (25.8%), the drug responsible for DILI and PDA belonged to the same ATC pharmacological group, and in five patients (8.1%), to the same pharmacological subgroup. However, the individual agent responsible for the PDA was never the same as that causing DILI, and these drugs did not even belong to the same chemical group. DILI patients with PDAs developed a fatal outcome (liver-related death/liver transplantation) more frequently than cases without PDAs (15 vs. 3.1%,  $p < 0.001$ ). All fatal cases with PDAs presented jaundice and required hospitalization. Indeed, increased bilirubin levels at DILI recognition were a prognostic factor for fatal outcomes in DILI patients with PDAs (OR = 1.24; 95%CI 1.08-1.51).

**Conclusions:** DILI patients with PDAs were older, presented with a hepatocellular injury, had lower ALP and higher AST levels, and were much more likely to develop a fatal outcome. Our findings support the hypothesis that a history of an immunoallergic reaction related to drugs may be associated with a poor outcome in patients with DILI.

#### P-75. INCREMENTO PROGRESIVO DE INGRESOS POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL EN LA ÚLTIMA DÉCADA: PERFIL Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES EN UN CENTRO DE REFERENCIA

Anna Pocurull Aparicio, Helena Hernández-Evole, Cristina Collazos, Elia Canga, Ana Martínez Ibáñez, David Toapanta, Enric Reverter y Xavier Forns

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS. CIBEREHD. Universidad de Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** El paracetamol es uno de los analgésicos más utilizados para el tratamiento del dolor. Los casos de sobredosis intencionada o accidental pueden ocasionar insuficiencia hepática aguda grave por toxicidad directa. Aunque en países anglosajones es la etiología más frecuente de trasplante por insuficiencia hepática aguda grave, en España no era especialmente frecuente. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de hepatitis aguda causada por paracetamol en un centro de referencia, así como caracterizar el fenotipo clínico.

**Métodos:** Se han analizado retrospectivamente los ingresos por toxicidad hepática asociada al paracetamol en nuestro servicio de Hepatología desde 2010 a agosto de 2022. Se registraron los datos demográficos, medicación o drogas concomitantes al episodio y co-

morbilidades psiquiátricas. Además, se valoró la gravedad del cuadro clínico según la afectación hepática.

**Resultados:** Se incluyeron 105 pacientes con una media de edad de 31 (22-45) años; el 65% eran mujeres. Del 2017 al 2022 se observó una mediana de 11 casos/año comparado con 5 casos/año en el periodo 2010-2017, representando un aumento de 120% en los últimos 5 años. La media de ingreso hospitalario fue de 5,2 (3-6) días. En el 93% de pacientes, la ingesta fue con intención autolítica y en el 69% era el primer intento. El 66% tenían comorbilidad psiquiátrica, siendo las patologías más frecuentes la depresión (29%), la ansiedad (25%) y el trastorno límite de personalidad (16%). Más de la mitad (55%) de los pacientes habían tomado otros fármacos o drogas concomitantes: AINE (37%), drogas de abuso (22%) como cocaína, éxtasis y alcohol, y benzodiacepinas (22%). El 81% presentaba hepatitis con criterios de gravedad ( $TP < 40\%$ , acidosis metabólica o encefalopatía hepática) y 87% ingresaron en la unidad de críticos o semicríticos para vigilancia estrecha. De los factores asociados a la gravedad destacaban la intención autolítica y la existencia de antecedentes psiquiátricos ( $p < 0.05$ ). La toxicidad hepática se resolvió con tratamiento específico (N-acetilcisteína) en el 87% pacientes, pero el 4% precisaron algún tipo de soporte orgánico (re-cambios plasmáticos o terapia renal sustitutiva). Un paciente (1%) requirió trasplante hepático y desafortunadamente 6 pacientes (6%) fallecieron.

**Conclusiones:** La incidencia de hepatitis por paracetamol parece haber aumentado de forma significativa en los últimos años. Se trata de un perfil de pacientes caracterizado por ser mujeres jóvenes con síntomas de ansiedad y/o depresión, que realizan la sobre-ingesta con intención autolítica. Aunque la mayoría de los casos se resuelven con tratamiento específico, en algunos casos precisan de medidas de soporte que hacen necesario el traslado a un centro con programa de trasplante hepático.

#### P-76. DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS-HFE EN UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA (CA) DEL NORTE DE ESPAÑA

Sara Lamas<sup>1</sup>, Pablo Argüelles<sup>1</sup>, Raquel Montaña<sup>2</sup>, Ana López-Mourelle<sup>1</sup>, Rosa García<sup>3</sup>, Juan de la Vega<sup>4</sup>, José Ramón Vidal-Castiñeira<sup>2</sup> y Manuel Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España.

**Introducción:** La homocigosis C282Y en el gen HFE es la principal causa de hemocromatosis (HC). Aunque la EASL recomienda análisis genotípico únicamente cuando el IST está persistentemente elevado, con o sin elevación de ferritina, es probable que en práctica clínica el análisis genético se solicite con diferentes criterios. Por otra parte, la incidencia y características de la HC en nuestro medio no son conocidas. **Objetivos:** Analizar la tasa de homocigotos (HCGT) C282Y, su incidencia, así como sus características y manejo. **Pacientes:** Se incluyeron todas las determinaciones genéticas del HFE (PCR a tiempo real) realizadas de jun/14 a dic/21 en el laboratorio de referencia de la CA. Se realizó un análisis retrospectivo de datos demográfico-clínico-biológicos de los HCGT diagnosticados durante el estudio.  $IST > 50\%$  en hombres y 45% en mujeres y ferritina  $> 300 \text{ ng/ml}$  en hombres y 200 en mujeres se consideraron elevados. Se definió fibrosis hepática avanzada si F3/F4 en biopsia, FibroScan  $> 12 \text{ kPa}$  o datos sugestivos de cirrosis en pruebas de imagen.

**Resultados:** Entre 5.623 análisis genéticos, se detectaron 137 HCGT (2,4%) y 716 heterocigotos (12,6%). La tasa anual de HCGT osciló entre 1,7% en 2016 y 3,9% en 2020. Entre las Áreas Sanitarias

de la CA la tasa de HCGT varió entre 1,4% y 5,6%. Se observó una relación inversa entre el número de análisis y la tasa de HCGT. La incidencia anual media de HC-HFE fue de 2,03/100.000 adultos, aumentando desde 1,52 en 2015-6 hasta 2,67 en 2020-21. Se analizaron 123/137 HCGT (14 excluidos por datos incompletos). El 54% hombres, con edad 58 años (44-67), sin diferencias entre géneros. La indicación más frecuente del estudio genético fue elevación del IST y/o ferritina (78,9%) y los principales solicitantes fueron Digestivo (43%), Interna (26%) y Primaria (15%). La ferritina al diagnóstico fue de 569 ng/ml (308-977), superior en hombres (658) que en mujeres (428) ( $p = 0,01$ ) y el IST de 66,5% (46-84). Un 7% tenía IST elevado/ferritina normal, 66,7% elevación de ambos y 26,3% IST normal/ferritina elevada. La ferritina fue > 1.000 en 30 (24,4%). Se realizó elastometría en 59 (48%) [85% Digestivo, 20% otras especialidades ( $p < 0,01$ )]. Presentaban fibrosis avanzada el 14% (26 hombres, 4,5% mujeres;  $p = 0,04$ ). Se trataron 80 pacientes (81,2% sangrías, 11,2% eritroaféresis, 7,6% otros). Conclusiones: La tasa de HCGT en las pruebas genéticas del gen HFE realizadas en nuestra CA es baja (2,4%), probablemente debido a que la hiperferritinemia, en lugar del IST, constituye la indicación de la prueba en una alta proporción de casos. La incidencia anual de casos de HC-HFE se ha incrementado durante el período del estudio, alcanzando 2,67/100.000 adultos en 2020-21. En general, la enfermedad se diagnostica en estadios precoces de sobrecarga férrica y de fibrosis hepática, aunque existe una alta variabilidad en la evaluación de los pacientes. Una mayor adherencia a las recomendaciones de la guía EASL podría mejorar estos indicadores.

#### P-77. PREGNANCY IN PATIENTS WITH PORTAL CAVERNOMA: IS THERE AN UNBEARABLE RISK?

Andrés Conthe<sup>1,2</sup>, Luis Ibáñez-Samaniego<sup>1,2</sup>, María Fernández Muñoz<sup>3</sup>, Virginia Ortega<sup>3</sup>, Paula Saralegui<sup>1</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>1,2</sup>, Mario Romero<sup>1,2</sup>, Fátima Yllana<sup>3</sup>, María Vega Catalina<sup>1,2</sup> and Rafael Bañares<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red. Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain. <sup>3</sup>Department of Gynecology & Obstetrics, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain.

**Introduction:** Non-cirrhotic portal cavernoma is a cause of portal hypertension (PH) frequently afflicting women of childbearing age with prothrombotic hematological disorders or history of complicated abdominal infection or surgery. Secondly, the hemodynamic changes seen during pregnancy are similar to those found in patients with PH, thus a higher risk of complications could be expected. Nevertheless, the available information in this scenario is scarce.

**Methods:** Retrospective observational study in a tertiary care referral hospital evaluating maternal and fetal outcomes in patients with portal cavernoma undergoing pregnancy.

**Results:** A total of 8 pregnancies in 5 patients (6 spontaneous and 2 with *in vitro* fertilization) fulfilled the eligibility criteria. Mean age was 34.7 years old. All patients had a known cause for portal cavernoma, 6 of which received anticoagulation during pregnancy and postpartum. One episode of variceal bleeding was reported at week 28 which was successfully treated with splenic vasoconstrictors and endoscopic variceal band ligation. Mean platelet count at delivery was 69,000 per microliter. In six cases cesarean section were scheduled to avoid labor while two urgent cesarean section were indicated due to fetal distress and intrauterine growth restriction (IGR). No hemorrhagic complications were reported during surgery or postpartum. Overall, there were four cases of IGR without any miscarriages, infant deaths or malformations.

Table 1. Patients characteristics and outcomes.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5			
<b>Clinical findings</b>								
Prior diagnosis of cavernoma	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes			
Cause of portal cavernoma	Neonatal omphalitis	Antithrombin III deficiency	Antithrombin III deficiency	Porto-sinusoidal vascular liver disease	Neonatal omphalitis			
Esophageal Varices	Yes	No	Yes	No	No			
Prominent collateral circulation	No	Splenorenal shunt	Gastrohepatic, peripancreatic and splenoportal shunt	Splenorenal shunt	Splenoperitoneal shunt			
Prior complications of PH	None	None	Variceal Bleeding	None	Ascites			
Baseline anticoagulation	No	Yes	Yes	No	No			
Beta-blockers	Propranolol	No	Propranolol	No	Propranolol			
TIPS	No	No	No	No	No			
<b>Pregnancies information</b>								
Number of pregnancies	2	1	2	2	1			
	Pregnancy 1	Pregnancy 2	Pregnancy 1	Pregnancy 2	Pregnancy 1	Pregnancy 2		
Spontaneous pregnancy	Yes	Yes	Yes	Yes	No (IVF)	No (IVF)		
Age (years)	31	37	36	32	36	37	39	30
Anticoagulation during pregnancy	No	No	LMWH	LMWH	LMWH	LMWH	LMWH	LMWH
PH complication	Variceal bleeding (week 28)	None	None	None	None	None	None	None
Thrombotic complication	None	None	None	None	None	None	None	None
Antenatal corticosteroid therapy	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes
Delivery	Scheduled cesarean	Scheduled cesarean	Scheduled cesarean	Urgent cesarean <sup>a</sup>	Scheduled cesarean	Scheduled cesarean	Scheduled cesarean	Scheduled cesarean
Platelet count at delivery	65.000	60.000	64.000	37.000 <sup>b</sup>	35.000 <sup>b</sup>	76.000	95.000	117.000
Anticoagulation during post-partum	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Pregnancies outcomes</b>								
Gestational age at birth (weeks)	36	37	38	33	34	38	38	30
Umbilical-cord arterial pH	7.36	7.27	7.32	7.21	7.35	7.31	7.37	7.23
Child weight (gr)	2160 (IGR)	2020 (IGR)	2930	1270 (IGR)	2700	2710	3360	1094 (IGR)
Child long-term morbidities	None	None	None	None	None	None	None	None

IVF: *in-vitro* fertilization. LMWH: low molecular weight heparin. PH: portal hypertension. TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt. IGR: intrauterine growth restriction

LMWH was adjusted according to each patient's weight, renal function and platelet count. It was suspended 24 hours prior to surgery.

<sup>a</sup> Urgent cesarean was performed in week 33 due to cardiotocographic signs of fetal distress with diagnosis or intrauterine growth restriction

<sup>b</sup> Platelet transfusion was administered before cesarean section

**Conclusions:** To our knowledge, we herein report the largest series of patients with portal cavernoma undergoing pregnancy. According to our results, pregnancy in patients with portal cavernoma has an overall favorable outcome although a higher risk of PH derived complications and IGR can be expected. Hence PC diagnosis must not be considered a contraindication for pregnancy albeit a thorough risk evaluation and multidisciplinary management are of key importance.

#### P-78. EL NIVEL DE HBSAG DEFINE DIFERENTES FENOTIPOS CLÍNICOS DE INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB EAG(-) RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE LA RESPUESTA CD8 VHB-ESPECÍFICA

Julia Peña-Asensio<sup>1</sup>, Henar Calvo<sup>1,2</sup>, Jeniffer Martínez<sup>1,3</sup>, Alberto Delgado<sup>1</sup>, Joaquín Miquel<sup>1</sup>, Eduardo Sanz-de Villalobos<sup>1</sup>, Alejandro González-Praetorius<sup>1</sup>, Miguel Torralba<sup>1,2</sup> y Juan-Ramón Larrubia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología Traslacional, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, Guadalajara, España.

<sup>3</sup>Departamento de Biología de Sistemas, España.

**Introducción:** La infección crónica por VHB e-Ag negativo (ICBe(-)) se caracteriza por una escasa progresión de la fibrosis hepática y

una respuesta CD8+ VHB-multiespecífica y vigorosa. El nivel de antígeno de superficie del VHB (HBsAg) se correlaciona con la masa de hepatocitos infectados y podría diferenciar distintos subtipos de ICBe(-).

**Objetivos:** Evaluar si el nivel de HBsAg se correlaciona con distintos fenotipos clínicos de ICBe(-) y con la calidad de la respuesta CD8+ VHB-específica.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico en una cohorte de 56 pacientes con ICBe(-) diagnosticados durante un seguimiento de al menos un año (IC95%: 5,5-7,5) con ALT < 50 UI/ml, carga viral (CV) VHB < 20.000 UI/ml, APRI < 0,5 y Fibroscan < 7 KPa. Se correlacionó el nivel HBsAg (< 300 UI/ml, 300-1.000 UI/ml, > 1.000 UI/ml) con el nivel de ALT, AST, APRI, rigidez hepática por elastografía, plaquetas, CV VHB, porcentaje de mediciones de CV VHB > 2000 UI/ml, ratio APRI/años de evolución, Fibroscan (KPa)/años de evolución. En los pacientes HLA-A2 positivos también se analizó la capacidad de proliferación de las células CD8+ VHB-específicas contra los epítopos del core18-27, polimerasa456-63y envoltura183-91tras el encuentro antigenico, mediante tecnología pentamérica por citometría de flujo.

**Resultados:** Se observó una tendencia lineal positiva entre el nivel de HBsAg y el nivel de APRI ( $p = 0,002$ ), Fibroscan ( $p = 0,004$ ), ALT ( $p = 0,018$ ), AST ( $p = 0,009$ ), CV VHB ( $p = 0,037$ ), frecuencia de CV VHB > 2.000 UI/ml ( $p = 0,046$ ) y una correlación negativa con el nivel de plaquetas ( $p = 0,024$ ), aunque el nivel de todos estos valores se encontró siempre dentro del rango considerado normal. La frecuencia de casos con respuesta CD8+ VHB-específica contra al menos dos epítopos del VHB fue significativamente mayor en los casos con HBsAg < 1.000 UI/ml ( $p = 0,037$ ) y esto fue debido a una diferente respuesta contra polimerasa456-63 ( $p = 0,022$ ). Esta respuesta estaba disminuida en los casos con HBsAg > 1.000 UI/ml, mientras que la respuesta contra VHBcore18-27 estaba preservada y la respuesta contra envoltura183-91 estaba abolida, independientemente del nivel de HBsAg. Los casos con respuesta celular CD8+ contra VHB polimerasa456-63 preservada tenían menor ratio KPa/duración de infección ( $p = 0,036$ ) y APRI/duración infección ( $p = 0,004$ ). La intensidad de la respuesta CD8+ VHB-polimerasa456-63específica se correlacionó negativamente con la ratio Fibroscan (KPa)/años de evolución de la infección ( $p = 0,027$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con ICBe(-) con HBsAg > 1.000 UI/ml presentan datos indirectos de mayor grado de inflamación, rigidez hepática y de velocidad de progresión de la fibrosis que se relacionan con una respuesta CD8+contra VHB-polimerasa456-63 alterada. En los casos de ICBe(-) con HBsAg > 1.000 UI/ml se debería evaluar la respuesta celular T citotóxica contra polimerasa y en caso de estar ausente realizar biopsia hepática para evaluar la necesidad de tratamiento.

Juan Manuel Pascasio Acevedo<sup>3</sup>, Xavier Forns<sup>1</sup>, María Buti<sup>2</sup> y Sabela Lens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, 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:** Existen diferencias significativas en los aspectos epidemiológicos en pacientes con hepatitis víricas en función del sexo del paciente. Además, ser hombre se asocia a mayor progresión de la enfermedad hepática o desarrollo de hepatocarcinoma en caso de infección crónica por VHC o VHD (en torno al 20-30% sin tratamiento antiviral). No obstante, no se ha definido el papel que puede tener el sexo en el campo de la coinfección VHB/VHD.

**Métodos:** Análisis de los datos epidemiológicos, clínicos y virológicos en el momento del diagnóstico y en último seguimiento de pacientes con VHD y seguimiento activo incluidos en el registro multicéntrico Delta de la AEEH. Se evaluaron las diferencias al clasificar a los pacientes por sexo.

**Resultados:** Se incluyeron 215 pacientes, 105 (49%) mujeres. Al inicio del seguimiento, la distribución de edad fue similar entre hombres y mujeres situándose la mayoría (63%) entre 40-60 años. El porcentaje de pacientes de origen extranjero fue del 45% sin diferencias entre sexos. En relación a los factores de riesgo de transmisión, no hubo diferencias en los antecedentes de uso de drogas o la presencia de coinfección por VIH o VHC. Sin embargo, la presencia de ARN-VHD positivo al diagnóstico fue superior en mujeres que hombres (76 vs. 60%,  $p = 0,04$ ) sin que esto se asociara a diferencias en relación al uso de interferón pegilado ni de análogos de nucleós(t)idos. Esta diferencia en viremia positiva no se tradujo en diferencias en la prevalencia de cirrosis (37 vs. 39%) o hipertensión portal (11 vs. 15%) al diagnóstico en mujeres vs. hombres. El porcentaje de pacientes con cirrosis y hipertensión portal aumentó en ambos grupos al finalizar el seguimiento (un 10% y un 16%, respectivamente), aunque sin diferencias significativas entre sexos. El desarrollo de hepatocarcinoma, sin embargo, fue más frecuente entre hombres (7 vs. 2%,  $p = 0,1$ ). A nivel virológico, la proporción de pacientes tratados con interferón pegilado fue similar entre ambos sexos y no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que presentó negativización del ARN-VHD (35%) durante el seguimiento.

**Conclusiones:** Estos datos sugieren que en la coinfección por VHD, a diferencia de otros virus hepatotropos, el sexo femenino no se asocia a un menor desarrollo de hepatopatía avanzada, aunque sí existe una tendencia a una menor incidencia de hepatocarcinoma. La elevada progresión a fibrosis apoya la relevancia de diagnosticar aquellos casos con infección activa de forma precoz en ambos性別。

## Hepatitis virales “Clínica”

### P-79. ELEVADA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA EN MUJERES CON COINFECCIÓN POR HEPATITIS DELTA

Sergio Rodríguez Tajes<sup>1</sup>, Adriana Palom<sup>2</sup>, Álvaro Giráldez Gallego<sup>3</sup>, Antonio Moreno<sup>3</sup>, Raquel Muñoz<sup>4</sup>, Marta Hernández<sup>5</sup>, Javier Fuentes<sup>6</sup>, Ana María Martínez-Sapiña Pérez<sup>6</sup>, Marta Casado<sup>7</sup>, Elena Pérez Campos<sup>7</sup>, Rosa María Morillas<sup>8</sup>, Susana Llerena<sup>9</sup>, Joaquín Cabezas<sup>9</sup>, Javier García-Samaniego<sup>10</sup>, Antonio Olveira<sup>10</sup>, Juan José Urquijo<sup>11</sup>, Rafael Granados<sup>12</sup>, Mercè Delgado<sup>13</sup>, Diana Horta<sup>14</sup>, José María Moreno Planas<sup>15</sup>, Mar Riveiro Barciela<sup>2</sup>, Jose Luis Calleja<sup>5</sup>, Inmaculada Fernández<sup>4</sup>,

**P-80. LA CAÍDA DE  $\geq 2\log$  EN EL ARN-VHD DISMINUYE EL RIESGO DE EVENTOS CLÍNICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO**

Adriana Palom<sup>1,2</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>2,3</sup>, Ariadna Bono<sup>4</sup>, Antonio Madejón<sup>2,5</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, Angela Carvalho<sup>2,4</sup>, Sabela Lens<sup>2,3</sup>, Marina Berenguer<sup>2,4</sup>, Javier García-Samaniego<sup>2,5</sup> y María Butí<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España.

<sup>3</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>4</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

**Introducción:** Una variable subrogada de respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica D (HCD) en los ensayos clínicos es el descenso de  $\geq 2\log$  del ARN-VHD. El impacto de esta respuesta en la evolución clínica de la enfermedad es aún incierto ya que requiere de un largo seguimiento. El objetivo de este estudio multicéntrico fue evaluar el impacto del descenso de 2 log en el ARN-VHD en el desarrollo de eventos clínicos de pacientes con HCD.

**Métodos:** Se analizaron 576 muestras consecutivas de suero pertenecientes a 80 pacientes con HCD (ARN-VHD detectable) y un seguimiento  $\geq 2$  años. En todos, se correlacionó la evolución de los valores de ARN-VHD (niveles estables vs. caída  $\geq 2\log$  pero detectables vs. indetectables) con el desarrollo de eventos clínicos (descompensación hepática, hepatocarcinoma (HCC), trasplante o muerte de causa hepática). Asimismo, se determinan parámetros bioquímicos (ALT) y virológicos (ADN-VHB, ARN-VHD).

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran varones (53,8%), caucásicos (83,8%), edad mediana 46 años, 78% HBeAg negativos y 74% en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos. Treinta (37,5%) eran cirróticos, y 8 (10%) habían descompensado previamente al estudio. Basalmente, los niveles de ARN-VHD eran 5,3 (IQR 4,3-6,3) logIU/ml. El 77,5% presentaba viremia del VHB detectable, con una mediana de 1,3 (1,3-2,4) logIU/ml. El 24% presentaba niveles normales de ALT. Durante un seguimiento medio de  $6,4 \pm 4,7$  años, 42 (52%) individuos presentaron ARN-VHD con niveles estables, 15 presentaron una caída  $\geq 2\log$  con ARN-VHD detectable y 23 negativizaron el ARN-VHD. Un total de 19 pacientes presentaron algún evento clínico durante el seguimiento, 13/42 (31%) con niveles estables ARN-VHD, 3/15 (20%) con caída  $\geq 2\log$  y 3/23 (13%) posteriormente indetectables ( $p = 0,250$ ). Cinco (13,2%) sujetos perdieron el HBsAg durante el seguimiento, todos ellos con ARN-VHD indetectable ( $p = 0,001$ ). Analizando solo los sujetos cirróticos, aquellos con caída  $\geq 2\log$  (7/30) presentaron menos descompensaciones que los virémicos estables (14 vs. 47%,  $p = 0,149$ ), si bien el riesgo de desarrollar HCC (14 vs. 12%,  $p = 0,664$ ) fue similar. Globalmente, el riesgo de padecer eventos clínicos en sujetos cirróticos (descompensación, HCC, mortalidad/trasplante) también tendió a ser menor en aquellos con caída  $\geq 2\log$  del ARN-VHD que en los estables (29 vs. 59%,  $p = 0,185$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con una caída de  $\geq 2\log$  en los niveles de ARN-VHD sin llegar a ser indetectables tienen una tendencia a presentar menos eventos clínicos que aquellos con viremia estable. Estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado serían necesarios para confirmar estos resultados.

Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI20/01692).

**P-81. LA CINÉTICA DE HBsAg EN MES 9 TRAS SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE NÚCLEOS(T)IDOS EN LA HEPATITIS CRÓNICA B EAG(-) PREDICE EL CONTROL DEL VHB A LARGO PLAZO**

Henar Calvo<sup>1,2</sup>, Julia Peña-Asensio<sup>1</sup>, Jeniffer Martínez<sup>1,3</sup>, Alberto Delgado<sup>1</sup>, Joaquín Miquel<sup>1</sup>, Eduardo Sanz-de Villalobos<sup>1</sup>, Alejandro González-Praetorius<sup>1</sup> y Miguel Torralba<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología Traslacional, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Hospital Universitario de Guadalajara, España. <sup>3</sup>Departamento de Biología de Sistemas, España.

**Introducción:** La suspensión del tratamiento con análogos de núcleos(t)idos (NUCs) en la hepatitis crónica por VHB eAg(-) (HCBeAg(-)) puede conducir al control del VHB. Sin embargo, no existen marcadores que predigan quien se beneficia de esta estrategia.

**Objetivos:** Evaluar si la cinética de HBsAg tras suspensión de NUCs se asocia al control del VHB a largo plazo.

**Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal de 22 pacientes con HCBeAg(-) tratados con NUC previamente durante más de 3,5 años y con fibrosis hepática < F3. Tras suspensión de tratamiento, los pacientes se siguieron mensualmente el primer trimestre y posteriormente trimestralmente, con un seguimiento de tres años. En cada vista de seguimiento se cuantificó la carga viral de VHB, nivel de HBsAg y nivel de alanina aminotransferasa sérica (ALT). Al final del seguimiento (mes 36), se consideró que un paciente era controlador de la infección por VHB si la carga viral (HBV36) era < 2.000 UI/ml y el nivel de ALT (ALT36) era normal. Se analizó si el descenso de HBsAg en el mes 9 tras suspensión de tratamiento se correlacionaba con el control del VHB en mes 36 post-suspensión y con la probabilidad de tener una respuesta CD8 funcional VHB-multiplespecífica, según el modelo predictivo de regresión logística previamente descrito por nuestro grupo (Peña-Asensio *et al.* Aliment Pharm Ther 2022).

**Resultados:** Tras la suspensión del tratamiento con NUCs, se observó un descenso global del nivel de HBsAg tras 36 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ) que fue mayor en el grupo con HBV36 < 2.000 UI/ml ( $p = 0,004$ ). El porcentaje de descenso del nivel de HBsAg tras 9 meses de suspensión del tratamiento con NUC, se correlacionó con la presencia de HBV36 < 2.000 UI/ml y ALT36 normal (Área bajo curva ROC. -IC95%: 0,58-0,92,  $p = 0,037$ ). La ausencia de descenso de HBsAg en mes 9 tras suspensión de NUC presentó un VPN del 100% de control viral en mes 36, mientras que un descenso  $\geq 40\%$  se asoció a un VPP del 100% de HBV36 < 2.000 UI/ml. El nivel de descenso de HBsAg en mes 9 se correlacionó de manera positiva con la probabilidad de tener una respuesta CD8+ VHB-multiplespecífica funcional al final de tratamiento con NUCs, según el modelo predictivo descrito por nuestro grupo (Peña-Asensio *et al.* Aliment Pharm Ther 2022), ( $r = 0,566$ ,  $p = 0,009$ ).

**Conclusiones:** Un descenso del nivel HBsAg  $\geq 40\%$  en mes 9 tras suspensión de NUCs en la HCBeAg(-) se asocia a control del VHB a largo plazo, mientras que la ausencia de descenso de antigenemia en mes 9 implica la reactivación de la infección durante el seguimiento. El nivel de descenso de HBsAg en mes 9 se correlaciona de manera positiva con la probabilidad de haber recuperado una respuesta celular CD8 VHB-multiplespecífica funcional durante el tratamiento.

**P-82. IMPACTO DE LA TERAPIA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y ASCITIS. REGISTRO HEPA-C**

Alvaro Hidalgo Romero<sup>1</sup>, Sabela Lens<sup>2</sup>, Beatriz Mateos<sup>3</sup>, Teresa Ferrer<sup>4</sup>, Marta Hernández Conde<sup>5</sup>, Manuel Rodríguez<sup>6</sup>,

José Castellote<sup>7</sup>, Joaquín Cabezas<sup>8</sup>, Jordi Llaneras<sup>9</sup>, Sonia Alonso<sup>10</sup>, José María Moreno Planas<sup>11</sup>, Jose Carrión<sup>12</sup>, Javier Torras<sup>13</sup>, Ester Badia<sup>14</sup>, Ester Molina<sup>15</sup>, Mercedes Serrano<sup>16</sup>, Juan Turnes<sup>17</sup>, Paula Fernández Álvarez<sup>18</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>19</sup>, Olga Hernández<sup>1</sup>, Pau Bellot<sup>20</sup>, Conrado Fernández<sup>21</sup> e Inmaculada Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>4</sup>Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>6</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>10</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Sant Pau, Barcelona, España. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santiago de Compostela, España. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Valme, Sevilla, España. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>21</sup>Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

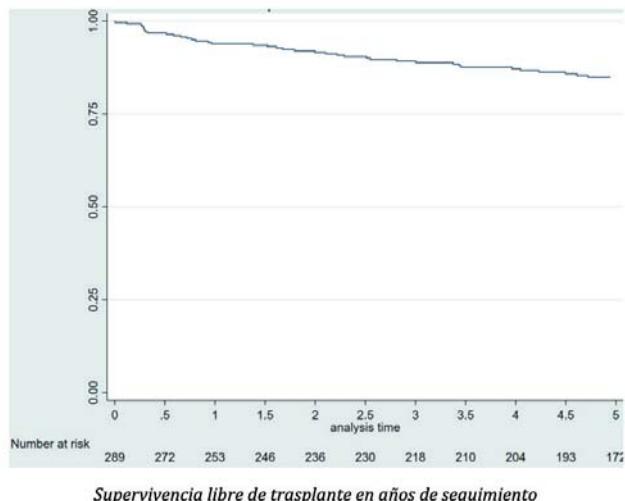
**Introducción:** Los antivirales de acción directa (AAD) han cambiado la historia natural de la enfermedad en pacientes con cirrosis compensada por VHC. Sin embargo, no conocemos el impacto a largo plazo sobre la función hepática y supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada. Nuestro objetivo fue evaluar el beneficio a largo plazo de los AAD en pacientes con cirrosis y ascitis.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, que incluyó pacientes con cirrosis por VHC y ascitis, previa o simultánea al tratamiento con AADs, que iniciaron entre 2014-noviembre 2018. Se evaluó en el seguimiento a largo plazo (5 años) los parámetros de función hepática, la supervivencia y la necesidad de trasplante. En el análisis se empleó el software STATA, con regresión de Cox para variables categóricas y análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier y test log-rank.

**Resultados:** Se incluyeron 289 pacientes, 274 (94,8%) con antecedente de ascitis y 132 (45,7%) con ascitis al inicio del tratamiento. La edad media fue 56 años (50-66), 64% hombres. Función hepática: 144 (49%) Child A y 128 (44%) Child B, MELD medio 11,8 (9-14). La supervivencia global a los 5 años fue del 77,8%, siendo factores predictivos negativos la hipoalbuminemia ( $p: 0,048$ ) y la edad avanzada ( $p: 0,001$ ). En total, 43 pacientes (15%) recibieron un trasplante hepático. La supervivencia libre de trasplante a 5 años fue del 84,9%, siendo factores predictivos negativos la hipobilirrubinemia ( $p: 0,000$ ), MELD ( $p: 0,006$ ) y la clasificación Child-Pugh ( $p: 0,000$ ). Se produjo una reducción a largo plazo de 2 puntos en el Child ( $p < 0,001$ ), con mejoría de la bilirrubina ( $p < 0,001$ ) y albúmina ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con AAD mejora parámetros de función hepática a largo plazo incluso en pacientes con ascitis, haciendo que la supervivencia a los 5 años de seguimiento de estos

pacientes sea elevada en comparación a la esperada según historia natural de la hepatitis C sin tratamiento.



### P-83. FACTORES PREDICTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE EVENTOS HEPÁTICOS TRAS LA RVS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA AVANZADA TRATADOS CON AAD

Paula Fernández Alvarez<sup>1</sup>, María Fernanda Guerra Veloz<sup>2</sup>, Ángel Vilches Arenas<sup>1</sup>, Patricia Cordero Ruiz<sup>1</sup>, Francisco Bellido Muñoz<sup>1</sup>, Ángel Caunedo Álvarez<sup>1</sup> e Isabel Carmona Soria<sup>1</sup>

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>2</sup>King's College Hospital, Reino Unido.

**Introducción:** Una vez alcanzadas las altas tasas de curación ofrecidas por los antivirales de acción de directa (AAD), el interés actual se centra en redefinir el grupo de pacientes que se va a beneficiar de mantener la vigilancia tras la respuesta virológica sostenida (RVS). Nuestro principal objetivo fue determinar factores predictores de eventos hepáticos, así como establecer la capacidad predictiva de los marcadores serológicos de fibrosis tras la RVS en el desarrollo de estas complicaciones.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico que incluía pacientes con hepatopatía crónica avanzada definida por elastografía de transición  $> 10$  kPa (o en su defecto FIB-4  $> 3,25$  y/o APRI  $> 1,5$ ) y/o criterios radiológicos/endoscópicos que habían alcanzado la RVS con AAD.

**Resultados:** 321 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Durante 48 (37; 56,0) meses de seguimiento, un 3,7% desarrollaron un hepatocarcinoma (CHC) y un 10% alguna descompensación hepática (DH) por hipertensión portal. En el análisis multivariable la edad [HR 1,13 (1,05;1,22),  $p = 0,001$ ], genotipo 3 [HR 33,18 (6,24;176,50),  $p < 0,001$ ] y la diabetes [HR 4,92 (1,26;19,22),  $p = 0,022$ ] se asociaron al riesgo de CHC y el Child-Pugh a la DH [HR 4,13 (1,74;9,81),  $p < 0,001$ ]. Solo el FIB-4 se mantuvo como predictor para cualquier tipo de evento hepático antes y después de la RVS. Se determinaron las áreas bajo la curva para la obtención de puntos de corte óptimos de FIB-4 en la predicción de eventos hepáticos, incluyendo posteriormente estos valores en el análisis multivariable. De este modo, un FIB-4  $\geq 2,42$  [HR 6,14 (1,60; 23,57),  $p = 0,008$ ], y  $\geq 2,70$  [HR 14,15 (3,03; 66,00),  $p = 0,001$ ], al año y dos post-RVS, respectivamente, predijo un mayor riesgo de CHC. FIB-4  $\geq 2,03$  [HR 6,19 (2,28; 16,78),  $p < 0,001$ ], y  $\geq 2,21$  [HR 9,26 (3,10; 27,64),  $p < 0,001$ ], al año y dos post-RVS, respectivamente, se asoció con un riesgo alto de DH.

**Conclusiones:** El índice FIB-4 se mantuvo como un adecuado predictor de riesgo de eventos hepáticos antes y después de alcanzar la RVS. Estudios con mayor número de pacientes que confirmen estos resultados podrían cambiar las recomendaciones actuales y permitir una selección individualizada de los pacientes que precisan vigilancia tras la RVS.

#### P-84. EXPERIENCIA INICIAL EN PRÁCTICA CLÍNICA CON BULEVIRTIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA D EN ESPAÑA

M. Buti<sup>1,2</sup>, M. Ballester<sup>3</sup>, M.J. Devesa<sup>4</sup>, J. Flores<sup>5</sup>, M. García-Eliz<sup>6</sup>, M. Pérez<sup>7</sup>, M. Ríos<sup>5</sup>, A. Sardiña<sup>8</sup>, M. Siles<sup>9</sup>, C. Vinaixa<sup>6</sup> y M. Berenguer-Haym<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>4</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Universitari La Fe, Valencia, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Móstoles, España. <sup>9</sup>Hospital Universitari de la Ribera, Alzira, España.

**Introducción:** La hepatitis crónica D en nuestro país afecta a aproximadamente el 6% de los portadores del HBsAg y se asocia a una elevada progresión a cirrosis hepática y cáncer hepático. La bulevirtida (BLV), un inhibidor de la entrada del VHB y el VHD fue condicionalmente aprobada por la EMA en julio del 2020. El objetivo de este trabajo es analizar los primeros casos de hepatitis delta tratada con BLV en nuestro país desde que está disponible en algunos hospitales.

**Métodos:** En total se han incluido 9 pacientes con hepatitis crónica D tratados con BLV 2 mg al día durante más de 6 meses. La respuesta virológica se definió por caída de 2 o más log en los valores de ARN-VHD o por debajo del límite de cuantificación (LIC) o de detección (LID). La respuesta bioquímica se definió por valores normales de ALT y la respuesta combinada por la asociación de las dos anteriores.

**Resultados:** De los 9 pacientes incluidos 66% eran mujeres, 65% caucásicos, edad media 54,77 años y todos ellos tenían cirrosis hepática. Siete habían sido tratados previamente con interferón (6 sin respuesta y una recaída). La duración media del tratamiento con BLV fue de 8,7 meses. En el momento de inicio de BLV, todos tenían valores de ALT elevados, ADN-VHB indetectable (7 con NUCs) y el ARN-VHD era detectable en todos los casos. Este último estaba cuantificado en 4 casos. A los 3 meses de seguimiento, los valores de ALT se normalizaron en 69% (7/9) casos y el ARN-VHD fue inferior al LID en 5/7 (55,5%) casos. La respuesta combinada se observó en 5 (55,5%) casos. A los 6 meses de BLV, 4/6 (67%) mantenían ALT normales, 5/7 (83%) respuesta virológica y 4/7 (67%) respuesta combinada. Cuatro pacientes han alcanzado los 9 meses de tratamiento siendo los valores de ALT normales en 3 casos y el ARN-VHD inferior al LID en 3 casos. En un paciente que continuaba con ALT y valores de ARN-VHD elevados se interrumpió el tratamiento por falta de respuesta. La tolerancia fue buena y no se observaron descompensaciones de la enfermedad hepática ni desarrollo de carcinoma hepatocelular. La utilización de distintas técnicas cuantitativas y cualitativas no permite un análisis más exhaustivo de los resultados.

**Conclusiones:** Los resultados preliminares en pacientes con hepatitis D y cirrosis hepática compensada muestran que el tratamiento fue bien tolerado y la eficacia fue similar a la reportada en estudios de otros países europeos.

#### P-85. EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO REALIZADO EN LOS PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA (F3) EN NUESTRA COMUNIDAD DESPUÉS DE ALCANZAR LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. CRIBADO Y RIESGO DE HEPATOCARCINOMA

Belén Julián Gomara<sup>1,2</sup>, Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>, Olivia Sierra Gabarda<sup>1</sup>, Luis Javier Lamuela<sup>3</sup>, Carmen Yagüe Caballero<sup>1</sup>, Silvia Espina Cadena<sup>2,4</sup>, Trinidad Serrano Aulló<sup>2,5</sup>, José Miguel Arbonés Mainar<sup>2,6,7</sup> y Vanesa Bernal-Monterde<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>6</sup>Unidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza, España. <sup>7</sup>CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Introducción:** El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (HCC) persiste en los pacientes con cirrosis y hepatitis C (VHC) que alcanzan respuesta viral sostenida (RVS) con los antivirales de acción directa (AAD). En los pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis (F3) el riesgo no está bien establecido y las diferentes guías clínicas difieren en sus recomendaciones. Nuestro objetivo fue describir el manejo y evolución post-RVS de los pacientes con fibrosis avanzada en nuestra comunidad, así como evaluar la incidencia de HCC.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo con inclusión de todos los pacientes monoinfectados con VHC y fibrosis avanzada sin cirrosis (Fibroscan [TE] > 9,5 kPa y < 14,5 kPa) que alcanzaron RVS con AAD entre noviembre 2015 y Abril 2021 en los 8 Hospitales de la Comunidad Autónoma de Aragón. Se realizó seguimiento hasta el desarrollo de HCC, fallecimiento, última visita registrada o enero 2022. Se realizó análisis estadístico con el software R.

**Resultados:** Se incluyeron 258 pacientes (edad 58 (11,6) años; 163 (63%) varones). [TE] media = 10,9 (1,26). 39 (15%) eran diabéticos, 60 (23,3%) hipertensos y 20 (7,8%) mantenía un consumo perjudicial de alcohol. En la ecografía pre-RVS, 42 (17%) presentaban esteatosis y 32 (13,2%) alteraciones inespecíficas de la ecoestructura hepática. 193 pacientes (74,8%) han continuado cribado de CHC y, de ellos, a 107 (55%) se les ha realizado un Fibroscan posterior (F0-1: 27,1%, F2: 5,8%; F3: 7%, F4: 1,6%). Entre los factores asociadas con realizar cribado se observó el mayor grado de fibrosis por TE pre-RVS (10,6 vs. 11,1 kPa; p = 0,021), la presencia de esteatosis (1,5 vs. 21,7%, p < 0,001) y/o alteraciones inespecíficas en la ecografía (3,1 vs. 38,6%; p < 0,001) y el servicio prescriptor (68% hepatología, 24% digestivo y 8% infecciosos; p < .001). Durante el seguimiento (mediana 53,4 meses), 5 de 193 (2,59%) pacientes desarrollaron HCC. Un FIB4 post-RVS > 3,25 se relacionó de manera independiente con su aparición.

**Conclusiones:** La realización de cribado de HCC de los pacientes con fibrosis avanzada y VHC que alcanzan RVS es heterogéneo en nuestra comunidad, y viene determinado por los hallazgos ecográficos pre-RVS, el grado de fibrosis (TE) pre-RVS y el servicio prescriptor. La incidencia de HCC es baja en estos pacientes. La evaluación de la fibrosis post-RVS con el índice FIB-4 nos puede ayudar a seleccionar para cribado a los pacientes con de mayor riesgo.

**P-86. EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVR EN PACIENTES CON HEPATITIS C QUE HAN FRACASADO A SOFOSBUVIR/VELPATASVIR O GLECAPREVR/PIBRENTASVIR COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**

Juan Carlos Ruiz-Cobo<sup>1</sup>, Jordi Llaneras<sup>1</sup>, María Buti<sup>1,2</sup>, Isabel Conde<sup>3,4</sup>, Ana Arencibia<sup>5</sup>, Javier García-Samaniego<sup>2,6,7</sup>, Xavier Form<sup>2,8,9</sup>, José Castellote<sup>10,11</sup>, Susana Llerena<sup>12,13</sup>, Beatriz Mateos<sup>2,14,15</sup>, Manuel Rodríguez<sup>16</sup>, Inmaculada Fernández<sup>17</sup>, José Miguel Rosales<sup>18</sup>, Jose Luis Calleja<sup>2,19,20</sup>, Elisa del Pilar Rodriguez<sup>21,22</sup>, Silvia Montoliu<sup>23</sup>, Rosa María Morillas<sup>2,24</sup>, Raúl Andrade<sup>2,25,26</sup>, Manuel Hernandez-Guerra<sup>27</sup>, Ester Badia<sup>28</sup>, Carlota Jimeno<sup>29</sup>, Vanesa Bernal<sup>30</sup>, Moisés Diago<sup>31</sup> y Sabela Lens<sup>2,8,9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. <sup>3</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>4</sup>Grupo de Investigación en Hepatología, Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>9</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

<sup>10</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. <sup>11</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>13</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>15</sup>Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYS), Madrid, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>18</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>20</sup>Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHISA), Madrid, España. <sup>21</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>22</sup>Departamento de Biología celular, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España. <sup>23</sup>Hospital Universitario de Tarragona Juan XXIII, Tarragona, España. <sup>24</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>25</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>26</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, España. <sup>27</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>28</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>29</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España. <sup>30</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>31</sup>Consorcio Hospital General de Valencia, España.

**Introducción:** Las combinaciones pangenotípicas de antivirales de acción directa (AAD) sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) y glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) son la primera línea de tratamiento de la hepatitis C crónica consiguiendo tasas de curación superiores al 95%. El tratamiento de rescate aprobado en no respondedores es la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) con tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) elevadas. Sin embargo, existen escasos datos de su eficacia a fallos de AAD pangenotípicos.

**Objetivos:** Analizar la efectividad y seguridad de SOF/VEL/ VOX en una cohorte de vida real a partir del registro nacional de la AEEH para el retratamiento de pacientes con hepatitis C con fracaso a SOF/VEL o GLE/PIB.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó sujetos que habían fracasado a SOF/VEL o GLE/PIB y fueron retratados con SOF/VEL/VOX durante 12 semanas.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 130 pacientes de 23 hospitales. 89 (68%) habían fracasado a SOF/VEL y 41 (32%) a GLE/PIB. De ellos, 105 (81%) fueron retratados con SOF/VEL/VOX, 72 (69%) fracasos a SOF/VEL y 33 (31%) a GLE/PIB. La edad mediana de los pacientes era de 55 años (IQR 49-59), 84% varones y el 96% caucásicos. 13/104 (13%) estaban coinfectados por VIH y hasta el 50% tenían antecedente de consumo de drogas por vía parenteral. 38/102 (37%) pacientes eran cirróticos y el genotipo predominante fue el GT 3 en 48/101 (48%) seguido del GT 1 en 38/102 (37%) casos. En el momento actual 91 pacientes habían alcanzado la semana 12 post tratamiento. La RVS se observó en 79 (87%) casos mientras que 12 (13%) pacientes no respondieron al tratamiento. De ellos 11 habían presentado buena adherencia y 1 abandonó el tratamiento de forma precoz. La tasa de RVS fue superior en los fracasos a GLE/PIB (91%) vs. SOF/VEL (84%) ( $p = 0,3$ ). No se observaron diferencias significativas en la tasa de RVS entre pacientes con cirrosis (83%) o sin cirrosis (90%) ( $p = 0,5$ ), ni entre genotipos, siendo en el GT3 84% frente al 89% en otros genotipos ( $p = 0,54$ ). De los 11 pacientes que fracasaron a SOF/VEL/VOX a pesar de la correcta adherencia, 9 (82%) eran varones, 7 (64%) genotipo 3, 5 (45%) cirróticos y 8 (73%) fracasos a SOF/VEL. De todos los pacientes retratados, solo 6 (6%) recibieron SOF/VEL/VOX y ribavirina, 3 cirróticos, 4 (67%) genotipo 3 y 3 (50%) fallos a SOF/VEL y todos ellos presentaron RVS. No se reportó ningún efecto adverso relevante que condicionara la discontinuación del tratamiento.

**Conclusiones:** El retratamiento con SOF/VEL/VOX es seguro y consigue tasas de RVS del 87% siendo más elevadas en los fracasos GLE/PIB. A pesar del escaso número de pacientes, la adición de ribavirina al tratamiento con SOF/VEL/VOX podría aumentar la tasa de RVS y podría plantearse en pacientes con factores de riesgo de mala respuesta.

**P-87. IMPACTO DEL TEST REFLEJO ANTI-VHD EN LA REDUCCIÓN DE LA CARGA FUTURA DE LA HEPATITIS D EN ESPAÑA**

Maria Buti<sup>1,2</sup>, Raquel Domínguez-Hernández<sup>3</sup>, Adriana Palom<sup>1,2</sup>, Ariadna Rando-Segura<sup>2,4</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, Rafael Esteban<sup>1,2</sup> y Miguel Ángel Casado<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España.

<sup>3</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de Microbiología, Laboratorios Clínicos, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** La hepatitis crónica D (HCD) es la forma más grave de hepatitis viral crónica debido a la rápida progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. El diagnóstico y tratamiento detiene la progresión de la enfermedad si se alcanza la supresión de la replicación viral. El objetivo fue evaluar el impacto de la realización del test reflejo de anti-VHD en los sujetos HBsAg positivo en la carga de la HCD en España en los próximos años.

**Métodos:** Se diseñó un árbol de decisión que simuló la cascada de atención de la HCD desde el cribado hasta el tratamiento. Se compararon dos escenarios: el escenario actual de cribado (7,64% de los pacientes HBsAg positivo), y un escenario de cribado por test reflejo (100% de los pacientes). La población diana se estimó a partir de la población española (18-80 años). La prevalencia estimada de HBsAg-positivo fue del 0,22% y la de anti-VHD entre el 7,7-9,6% de los HBsAg positivos. El ARN-VHD fue detectable en el 60-73% de los casos. Se asumió que el 66% de los pacientes virémicos recibirían pegIFN (tasa de respuesta persistente del 10%). El horizonte temporal fue de 8 años. La incidencia de complicaciones y mortalidad hepática se estimó a partir del porcentaje de eventos clínicos.

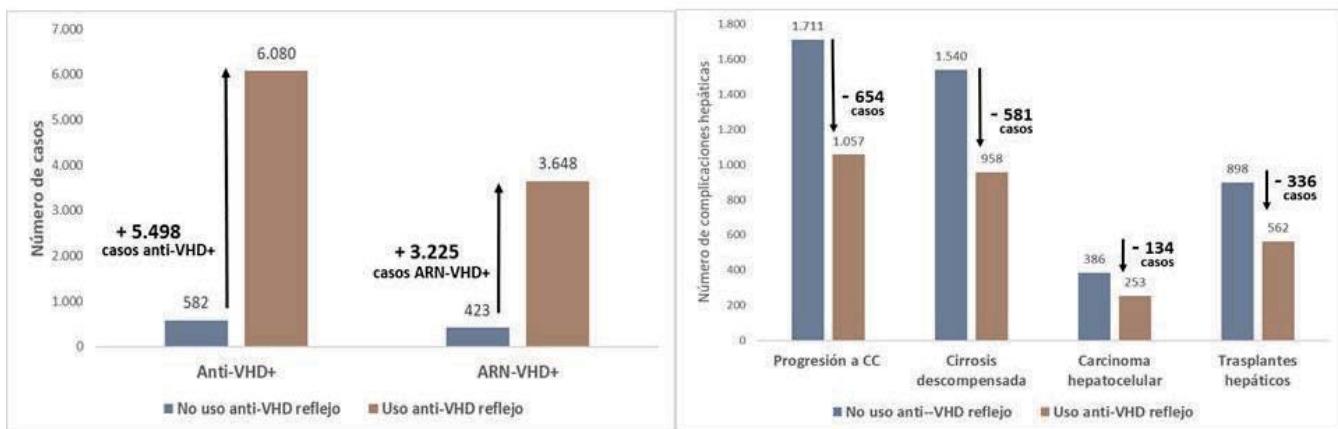


Figura P-87

**Resultados:** La aplicación del test reflejo anti-VHD en la población española HBsAg-positivo (total 78.965 sujetos) incrementaría el diagnóstico de 5.498 casos de anti-VHD positivos en comparación con el escenario actual (fig.), de los cuales 3.225 serían virémicos. El coste por cada caso virémico diagnosticado sería de 557€. Considerando que con el uso del test reflejo 2.128 pacientes más recibirían tratamiento y 213 eliminarían el ARN-VHD, en la mediana de tiempo del análisis, las complicaciones hepáticas se reducirían entre 7-31% en los pacientes con HCD.

**Conclusiones:** En España, la utilización del test reflejo anti-VHD aumentaría más de 9 veces los diagnósticos de HCD, reduciendo la carga clínica y económica de la enfermedad en España en los próximos 8 años.

#### P-88. EVOLUCIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR DESCOMPENSACIÓN O CARCINOMA HEPATOCELULAR TRAS LA CURACIÓN DEL VHC EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA

Miriam Celada-Sendino<sup>1</sup>, Miguel Fraile-López<sup>1</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>1</sup>, María Luisa González-Díeguez<sup>1</sup>, María Varela<sup>1</sup>, Valentina Chiminazo<sup>2</sup>, Andrés Castaño-García<sup>1</sup>, Valle Cadahía<sup>1</sup>, Lorena Carballo-Folgoso<sup>1</sup> y Manuel Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>Plataforma de Bioestadística y Epidemiología, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España.

**Introducción:** La curación de la infección por VHC con antivirales de acción directa (AAD) reduce el riesgo de desarrollar descompensaciones y carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis compensada. Sin embargo, la evolución del riesgo de desarrollar estos eventos tras la curación de la infección no está establecida.

**Objetivos:** Conocer la evolución del riesgo de desarrollar descompensación o CHC en pacientes con cirrosis compensada en los 5 años siguientes a la curación del VHC con AAD.

**Métodos:** 261 pacientes con cirrosis por VHC, sin descompensaciones de la enfermedad y sin CHC previos o en el momento de la respuesta virológica sostenida (RVS) obtenida con AAD. La mayoría (68,3%) varones, con edad de 54,5 (49,7-62,2) años, 73,3% infectados por GTO 1, 14% coinfectados con VIH, 15,6% con diabetes, 35% con varices y 26% en tratamiento con β-bloqueantes. Fueron seguidos de forma prospectiva tras la RVS con ECO y AFP semestrales, recogiéndose la aparición de descompensación y CHC. El seguimiento fue censurado en caso de pérdida, muerte, desarrollo de

CHC o trasplante hepático. Para el análisis estadístico se utilizaron las técnicas habituales.

**Resultados:** Durante una mediana de seguimiento de 59 meses (37-72), 31 (11,8%) pacientes fueron perdidos o cambiaron de residencia, 17 (6,5%) fallecieron de causa no hepática, 5 (1,9%) desarrollaron descompensación (2 ascitis, 2 encefalopatía y 1 hemorragia por varices) y 32 (12,2%) desarrollaron CHC. La mitad de los pacientes (n = 128) completaron el 5º año de seguimiento tras RVS. La probabilidad acumulada del desarrollo de descompensación a 1, 2, 3 y 5 años fue de 0,4%, 0,4%, 2,7% y 2,7%, sin observarse nuevos eventos después del tercer año de seguimiento. La incidencia anual de descompensación durante los 5 primeros años tras la RVS fue: 0,38%, 0,38%, 1,75%, 0% y 0%. Con respecto al CHC, 32 pacientes desarrollaron el tumor. La mayoría (68,8%) varones, con edad de 63 (58-67,7) años, 68% infectados por GTO-1, 12,5% diabéticos, 15,6% coinfectados con VIH y 47% con varices. La probabilidad acumulada de CHC a 1, 3 y 5 años fue del 2%, 6,6% y 13%, respectivamente. La incidencia anual de CHC durante los 5 primeros años tras la RVS fue de: 1,92%, 0,42%, 4,05%, 2,06% y 4,17%. **Conclusiones:** La evolución del riesgo de desarrollar descompensación o CHC tras la RVS en pacientes con cirrosis compensada por VHC es divergente. Mientras que el riesgo de descompensaciones desaparece tras el tercer año de seguimiento, el de CHC se incrementa progresivamente hasta el 5º año. El progresivo aumento de la edad junto con la persistencia de los cambios epigenéticos ocasionados por el VHC probablemente actúa como la combinación ideal para explicar el incremento en el riesgo de desarrollar CHC. Estos resultados deben tenerse en cuenta en la planificación del seguimiento tras la RVS en pacientes con cirrosis compensada.

#### P-89. LA EVALUACIÓN DE PERSONAS CON SOSPECHA DE ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL PRECISA DE HERRAMIENTAS PARA EL DIAGNÓSTICO INTEGRAL DE LAS HEPATITIS VIRALES Y VIH

Joaquín Cabezas<sup>1</sup>, Eva Torres-Sangiao<sup>2</sup>, Susana Llerena<sup>1</sup>, Carmen Ribes<sup>1</sup>, Carlos Gutiérrez<sup>1</sup>, Sara Alonso<sup>1</sup>, Víctor Echavarría<sup>1</sup>, Ángela Antón<sup>1</sup>, Andrea González<sup>1</sup>, María Eliecer Cano<sup>2</sup>, Jorge Calvo<sup>2</sup> y Javier Crespo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España.

**Introducción:** La prevalencia de las hepatitis virales es superior en los pacientes con una enfermedad de transmisión sexual (ETS). La Organización Mundial de la Salud recomienda descartar la existencia de una ETS secundaria y/o una hepatitis viral concomitante en todas las personas con sospecha de ETS. **Objetivo:** evaluación el diagnóstico simultáneo de las hepatitis virales en sujetos con sospecha de una ETS.

**Métodos:** Revisión de los estudios de ETS (sífilis, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* y *Neisseria gonorrhoeae*) para evaluar la realización de test diagnósticos para hepatitis B, hepatitis C y VIH en los tres meses previos o posteriores a la muestra índice para el diagnóstico de ETS. Se evaluaron los resultados disponibles entre abril de 2019 y septiembre de 2022 del Servicio de Microbiología de nuestro centro.

**Resultados:** Se han evaluado unas 157.185 determinaciones de serologías frente a sífilis y/o exudados frente a otras ETS. De las 49.664 serologías para estudio de sífilis, en el 62,2% de los casos se determinó la serología para VHC; en 1.092 sujetos con sífilis se detectó una prevalencia de anti-VHC de 2,3%; 3 virémicos, 12 con respuesta viral sostenida y 8 aclaramiento espontáneo. En un 82,4% se solicitó HBsAg, detectándose 20 casos positivos (prevalencia de 0,8% en los pacientes con anticuerpos antitreponémicos). Finalmente, se evaluó la presencia de anti-VIH en el 89,3% de las solicitudes para sífilis, siendo positivos en 150 casos (prevalencia = 5,8%; 72 nuevos casos y 78 ya conocidos). La determinación de HBsAg, de anticuerpos anti-VHC y anti-VIH en sujetos con otras ETS fueron respectivamente: 1) *Trichomonas vaginalis* (27.924 muestras): El 1,6% de los casos disponían de estudio para HBsAg, detectando 2 positivos; 1% estudio para VHC (1 positivo) y 1,6% estudio para VIH (2 positivos). 2) *Chlamidia trachomatis* (6.018 muestras): El 2,2%, 2,3% y 2,7% disponían de estudio VHB, VHC y VIH respectivamente; detectando 2 sujetos anti-VHC positivos y 4 anti-VIH positivos. 3) *Mycoplasma genitalium* (4.879 muestras): El 1,9%, 2,1% y 2,5% disponían de estudio VHB, VHC y VIH respectivamente, detectando 2 anti-VHC positivo y 4 anti-VIH positivo. 4) *Neisseria gonorrhoeae* (5.978): El 2,2%, 2,3% y 2,7% disponían de estudio VHB, VHC y VIH respectivamente, identificando 3 sujetos anti-VHC positivo y 4 anti-VIH positivo.

**Conclusiones:** En sujetos con una sospecha de sífilis existe un infradiagnóstico de las hepatitis virales, mayor para el VHC que para el VHB (60 vs. 80%). El diagnóstico reflejo del VIH aunque no es óptimo, es claramente mejor (90%). La ausencia de un estudio diagnóstico destinado a descartar una infección concomitante por hepatitis viral es la regla en el resto de las ETS. Estos resultados ponen de relieve la necesidad de implementar medidas para el diagnóstico completo e integral de las hepatitis virales en sujetos con sospecha de enfermedades de transmisión sexual.

#### P-90. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS HEPATITIS VÍRICAS AGUDAS EN ADULTOS EN EL PERÍODO 2010-2022

Marta García-Calonge<sup>1</sup>, Helena González-Sánchez<sup>1</sup>, Daniel Muiño<sup>1</sup>, Carmen Álvarez Navascués<sup>1</sup>, María Varela<sup>1</sup>, M. Luisa González-Diegués<sup>1</sup>, Valle Cadahía<sup>1</sup>, Mercedes Rodríguez<sup>2</sup>, Marta E. Alvarez-Argüelles<sup>2</sup> y Manuel Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>Sección de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

**Introducción:** La incidencia y epidemiología de las hepatitis víricas agudas (HVA) son procesos dinámicos, influenciados por numerosos factores entre los que destacan los cambios en los hábitos de la población.

**Objetivos:** Conocer la etiología y epidemiología de las HVA en nuestro medio y analizar las modificaciones observadas en el periodo 2010-2022.

**Métodos:** Todos los adultos diagnosticados de HVA en un hospital terciario en 2010-2022, recogidos prospectivamente. El diagnóstico de HVA se basó en la presencia de ALT>10xLSN (UI/L) y de marcadores de infección aguda por virus A, B, C, E, CMV, EB o HS, determinados en todos los casos. En aquellos con HVA-B se determinaron anti-VHD. El diagnóstico de cada tipo de HVA se basó en los criterios universalmente aceptados. En todos se realizó una encuesta epidemiológica predefinida. Se estableció el diagnóstico de HVA grave cuando el INR fue > 1,5.

**Resultados:** Se diagnosticaron 252 episodios de HVA, la mayoría (85%) en varones, nacidos en España (91%) y con mediana de edad de 45 años. La etiología fue: HVA-A: 39%, HVA-E: 21%, HVA-B: 16%, HVA-C: 12% y HVA-CMV/EB/HS: 12%. En ninguno de los 41 pacientes con HVA-B se detectaron anti-VHD. Los pacientes con HVA-A fueron más jóvenes (40 años) que aquellos con HVA-B (50 años), HVA-C (52,5 años) y HVA-E (57 años) ( $p < 0,001$ ). La proporción de varones fue mayor en HVA-A (92%) y HVA-C (90%) que en HVA-B (76%) y HVA-E (73%) ( $p = 0,006$ ). El 9% de los episodios ocurrieron en pacientes nacidos fuera de España, sin diferencias entre las distintas etiologías. Los pacientes con HVA-B inmigrantes fueron más jóvenes (40 años) que los nacidos en España (51 años) ( $p = 0,038$ ). Globalmente, el factor de riesgo más frecuente fue el sexo entre hombres (31%), especialmente en HVA-A (47%) y HVA-B (39%). En HVA-C, el principal mecanismo de transmisión fue nosocomial (37%), implicado también en el 10% de los casos de HVA-E. Los genotipos del VHB aislados con mayor frecuencia fueron el A (39%), el D (24%) y el F (10%), mientras que en las HVA-C fueron 1a (40%), 1b (33%) y 3 (13%). El 10% de los casos de HVA-C fueron reinfecciones, todas observadas a partir de 2016. Se observó HVA grave en el 13% de los casos (HVA-A: 15,4%, HVA-B: 17%, HVA-C: 3,3%, HVA-E: 11,5%). En 3 casos, todos HVA-B, el curso fue fulminante. La incidencia anual de casos permaneció estable, salvo en el caso de la HVA-A con un "pico" en 2017-8 (74 casos) y en la HVA-B con un "pico" en 2017 (12 casos).

**Conclusiones:** A pesar de la disponibilidad de vacunas frente a VHA y VHB y de tratamientos eficaces frente a VHC, las HVA siguen constituyendo un problema sanitario que afecta fundamentalmente a varones en la edad media de la vida. El sexo entre hombres es actualmente el principal mecanismo de transmisión de las HVA. La incidencia de HVA-A tras el brote epidémico de 2017-8 ha vuelto a los valores previos. En nuestro medio las coinfecciones por VHB/VHD han desaparecido, mientras que la HVA-E se ha convertido en la segunda causa de HVA.

#### Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

#### P-91. POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL RECEPTOR DE NEURONOSTATINA GPR107 EN LA PROGRESIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA HACIA HEPATOCARCINOMA

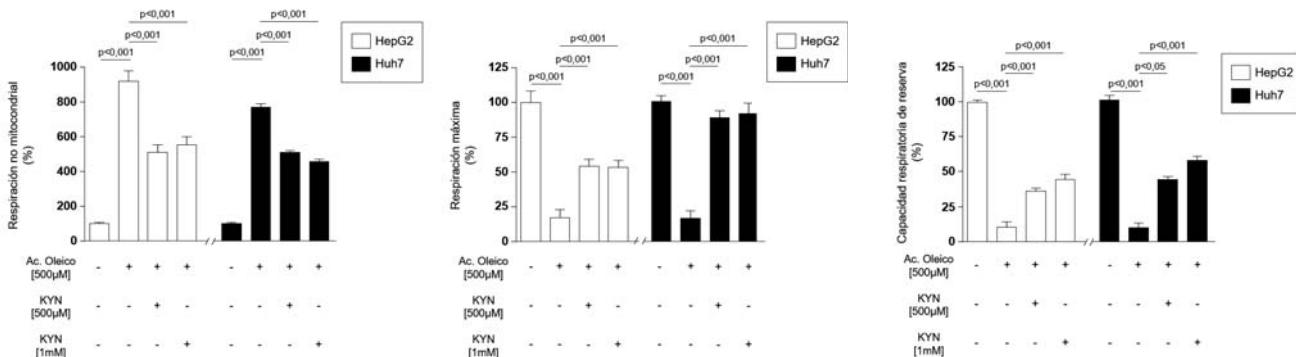
Antonio García-Estrada<sup>1,2,3,4</sup>, Natalia Hermán-Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, Juan L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, Prudencio Sáez-Martínez<sup>1,2,3,4</sup>, Javier M. Zamora-Olaya<sup>1,5,6</sup>, Manuel Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</sup>, Raúl M. Luque<sup>1,2,3,4</sup> y Manuel D. Gahete<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 Patofisiología 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.**

Los receptores asociados a proteínas G (GPCRs) huérfanos están emergiendo como una novedosa fuente de biomarcadores y dianas terapéuticas en la lucha contra el cáncer. Entre ellos, se encuentra GPR107, para el que se ha propuesto como ligando la neuronostatina (NST), un péptido derivado del procesamiento postraduccional alternativo de la prosomatostatina, con la que conforma un sistema endocrino clave en la regulación del metabolismo, la proliferación y la diferenciación celular. Anteriormente se ha descrito la sobreexpresión de GPR107 y el efecto antiproliferativo de la NST en cáncer de próstata. Por ello, en el presente trabajo nos propusimos determinar la expresión de GPR107 y el papel del sistema NST/GPR107 en la esteatosis hepática metabólica (EHMet) y el hepatocarcinoma (CHC). Para ello, se analizó la expresión de GPR107 en 2 cohortes retrospectivas de enfermedad hepática crónica y CHC [cohorte 1: tejido tumoral vs. adyacente ( $n = 93$ ); cohorte 2: tejido tumoral vs. adyacente ( $n = 58$ ), cirrótico ( $n = 39$ ) y sano ( $n = 5$ )], 6 cohortes *in silico* de CHC [Mas ( $n = 107$ ), Pinyol ( $n = 141$ ), Roessler 2 ( $n = 247$ ), TCGA-LIHC ( $n = 369$ ), Wurmbach ( $n = 65$ ), Zhou-CPTAC ( $n = 165$ )], 7 cohortes *in silico* de EHMet [Ahrens ( $n = 73$ ), Arendt ( $n = 63$ ), Hoang ( $n = 78$ ), Horvath ( $n = 109$ ), Lake ( $n = 45$ ), Suppli ( $n = 57$ ), Xanthakos ( $n = 67$ )] y 3 líneas celulares de hepatoblastoma (HepG2) y CHC (Hep3B, SNU-387). En estas últimas, también se evaluó el impacto sobre la proliferación celular de la aplicación de la NST y la sobreexpresión o silenciamiento de GPR107, solos o en combinación, medido a través del ensayo de reducción de la resazurina. GPR107 se observó sobreexpresado en el tejido tumoral de la cohorte 1. Esta sobreexpresión demostró ser consistente en las cohortes *in silico* de CHC, validándose en 5 de 6. El análisis de GPR107 en las cohortes de EHMet mostró un aumento de su expresión en la progresión EHMet-CHC, detectándose en el inicio de la EHMet frente a tejido hepático de individuos sanos y obesos en 4 de las 7 cohortes estudiadas. En las líneas celulares, la expresión de GPR107 se detectó principalmente en Hep3B, en menor medida en SNU-387 y no se detectó en HepG2. A nivel funcional, la aplicación de NST se tradujo en un descenso de la proliferación de todas las líneas celulares. Igualmente, la sobreexpresión de GPR107 en Hep3B y SNU-387 aumentó su tasa de proliferación, mientras que su silenciamiento las redujo. Por último, la combinación de la aplicación de NST y la sobreexpresión de GPR107 disminuyó la proliferación de Hep3B y SNU-387 frente a la sobreexpresión en ausencia de NST. Nuestros resultados nos permiten posicionar el sistema NST/GPR107 como una novedosa vulnerabilidad en la progresión de la EHMet hacia CHC, con potencial para ser clínicamente explotada mediante el uso de GPR107 como biomarcador en la interacción obesidad-cáncer y como diana terapéutica a través de su activación con NST.

**Figura 1****Figura P-92****P-92. LA QUINURENINA COMO POTENCIAL BIOMARCADOR Y METABOLITO PROTECTOR DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA**

Alvaro Santos-Laso<sup>1</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, David Merino<sup>2</sup>, Laura Izquierdo-Sánchez<sup>3</sup>, María Gutiérrez-Larrañaga<sup>4</sup>, Paula do Rego<sup>2</sup>, Enara Markaide<sup>3</sup>, Juan Manuel Medina<sup>1</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Jesús M. Banales<sup>3</sup>, Marcos López-Hoyos<sup>4</sup> y Javier Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Unidad de citometría de flujo y aislamiento celular, IDIVAL, Santander, 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>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Trasplante y Autoinmunidad, IDIVAL, Santander, España.

**Introducción:** La disbiosis participa en la patogénesis de la enfermedad hepática metabólica (EHmet). En este sentido, la quinurenina (KYN), un metabolito del triptófano (TRP) regulado por la composición de la microbiota intestinal, podría ser relevante en la EHmet, aunque se desconocen los mecanismos moleculares que modula. Nos propusimos determinar el impacto de la KYN en la progresión de la EHmet y evaluar su utilidad como biomarcador de esta enfermedad.

**Métodos:** Los niveles serológicos de KYN y TRP fueron determinados mediante ELISA en sujetos sanos ( $n = 23$ ) y pacientes con EHmet diagnosticados por biopsia ( $n = 64$ ). Como modelo *in vitro* de EHmet se emplearon las líneas celulares HepG2 y Huh7 incubadas con ácido oleico (500 µM), que fueron tratadas con KYN. Mediante citometría de flujo se midieron los niveles intracelulares de lípidos neutros (NLs) y fosfolípidos (PLs), y de las especies reactivas del oxígeno (ROS). También se analizó la funcionalidad mitocondrial en presencia de KYN utilizando la tecnología Seahorse.

**Resultados:** Los pacientes con EHmet presentaron niveles serológicos significativamente mayores de KYN, así como mayor actividad de la enzima IDO1, que los sujetos sanos. Además, los niveles de KYN en suero fueron mayores en pacientes EHmet con fibrosis avanzada (F3-F4) que en pacientes con F ≤ 2 (746,3 ng/mL ± 45,4 vs. 626,8 ng/mL ± 26,5;  $p = 0,02$ ). El tratamiento con KYN de los modelos *in vitro* de EHmet mostró una reducción significativa de los niveles de NLs y PLs, así como de ROS. Asimismo, la KYN también redujo la respiración no mitocondrial, y aumentó la respiración máxima y la capacidad respiratoria de reserva, restaurando parcialmente la función mitocondrial de las líneas celulares HepG2 y Huh7 (fig.).

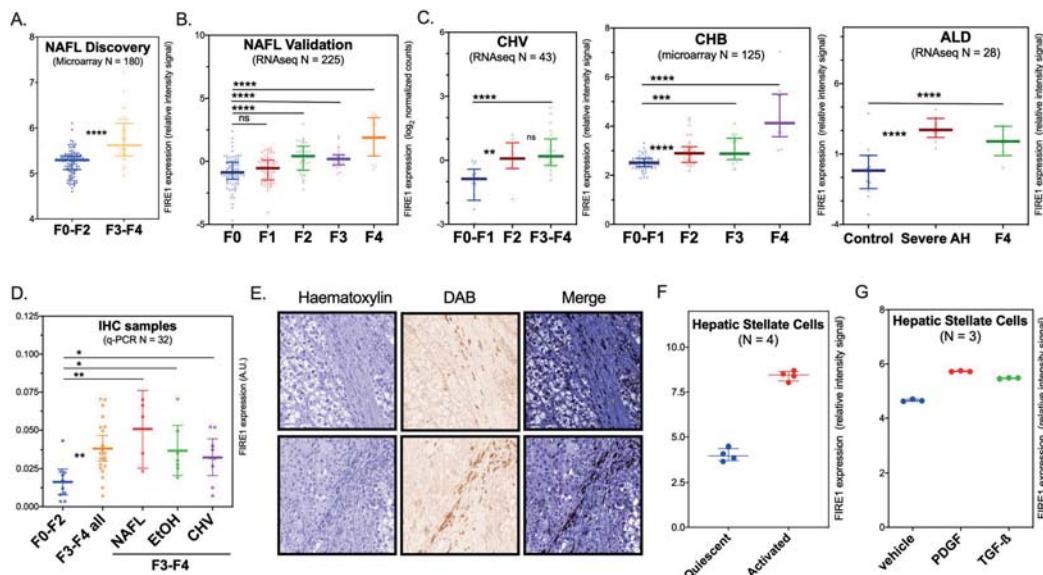
**Conclusiones:** La KYN circulante podría representar un potencial biomarcador no invasivo de EHMet avanzada. Además, a nivel hepático parece tener efectos protectores frente a la progresión de la EHMet, aunque es necesario continuar estudiando su papel.

#### P-93. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE FIRE1, UNA NUEVO CANDIDATO A DIANA TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS AVANZADA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

Douglas Maya-Miles<sup>1</sup>, Anabel Fernández Iglesias<sup>2</sup>, Javier Gallego Pinos<sup>1</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>1</sup>, Rocío Montero-Vallejo<sup>1</sup>, Juan Antonio Cordero Varela<sup>3</sup>, Raquel Martínez García de la Torre<sup>4</sup>, María Peña Chilet<sup>5</sup>, Sheila Gato-Zambrano<sup>1</sup>, Antonio Gil Gómez<sup>1</sup>, Rocío Muñoz Hernández<sup>1</sup>, Ángela Rojas Álvarez-Ossorio<sup>1</sup>, Joaquín Dopazo<sup>5</sup>, Pau Sancho Bru<sup>4</sup>, Jordi Gracia-Sancho<sup>2</sup>, Javier Ampuero<sup>1</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/Seliver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IUVIR/CSIC/US)/Departamento de Medicina Universidad de Sevilla/Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEREHD), Sevilla, España.

<sup>2</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red. Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad de Bioinformática y Biología Computacional, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, España. <sup>4</sup>Plasticidad y reparación tisular en enfermedades hepáticas, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>5</sup>Área de Bioinformática, Fundación progreso y Salud, Junta de Andalucía/Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Raras (CIBERER), España.



**Figura 1.** A. Expresión de FIRE1 en pacientes EHMet (NAFL) en función del grado de fibrosis en función de la presencia de fibrosis avanzada en la cohorte de estimación (microarray/relative intensity signal) B. Expresión de FIRE1 en pacientes EHMet (NAFL) en función del grado histológico de fibrosis en la cohorte de validación (RNA-seq/normalized log<sub>2</sub> counts). C. Expresión de FIRE1 en diferentes estadios de fibrosis y progresión de la enfermedad en hepatopatías de origen vírico por infección crónica con virus C (CHV RNA-seq) o con virus B (CHB microarray), y de origen alcohólico (RNA-seq). D. Validación del aumento de FIRE1 en presencia de fibrosis avanzada mediante q-PCR (FIRE1/GAPDH ratio) en cohorte mixta (N = 32). E. Imagen representativa de la distribución de FIRE1 a lo largo de los tractos fibrosos de un paciente cirrótico por EHMet. F y G. Niveles de expresión (RNA-seq) en líneas primarias de células hepáticas estrelladas tras un proceso de activación por cultivo en plástico durante 24 horas y tras 2 horas de estimulación con PDGF-β y TGF-β. Análisis estadísticos empleados para determinar asociación significativa: FDR Benjamini Hochberg (Límita) para microarray y RNA-seq. T-test no pareados para análisis por q-PCR. Test adicionales empleados ROUT (outliers), Varianza (Fisher) Normalidad (Shapiro Wilk o Kolmogorov Smirnov). Nivel de significación (\* p ≤ 0.05; \*\* p ≤ 0.01 \*\*\* p ≤ 0.001; \*\*\*\* p ≤ 0.0001). Abreviaturas: NAFL = Esteatosis hepática metabólica; CHV = Hepatitis crónica por virus C; CHB: Hepatitis crónica por virus B; EtOH: Hepatopatía alcohólica; DAB = 3,3'-Diaminobenzidina

Figura P-93

**Objetivos:** Identificar nuevas rutas y proteínas asociadas a la presencia de fibrosis avanzada en pacientes con EHMet para evaluar su potencial terapéutico.

**Métodos:** La selección de candidatos se realizó comparando la expresión génica en tejido hepático de pacientes EHMet clasificados por histología (F0-F2 vs. F3-F4, log<sub>2</sub> FC ≥ 0,5 y FDR ≤ 0,05). Este metaanálisis multicohorte integró datos de arrays como cohorte de estimación (N = 180) y datos de secuenciación como validación (N = 225). Los candidatos identificados fueron validados con criterios similares (*Fold change* ≥ 1,5 y FDR ≤ 0,05) en datos procesados de una cohorte adicional procedente del registro europeo de pacientes de NAFLD (N = 205). El candidato seleccionado fue analizado mediante una batería de pruebas sobre 1) datos y muestras de tejido hepático de pacientes diagnosticados con EHMet, enfermedad hepática alcohólica (EtOH) y hepatopatías víricas (HBV y/o HCV), 2) Modelos preclínicos murinos de EHMet (ratón DIAMOND sometido a dieta HFD o CDA-HFD) y de fibrosis avanzada (ratas CCI4 y BDL) y; 3) Modelos celulares de hepatocitos y células hepáticas estrelladas.

**Resultados:** FIRE1 presentó buena correlación con el grado histológico de fibrosis hepática en pacientes (fig. 1A y 1B) y en modelos murinos de EHMet. FIRE1 también se asoció a fibrosis en otras etiologías (fig. 1C y D), así como a modelos murinos de fibrosis, y parece estar Enriquecido mayormente en células presentes en los tractos fibrosos (fig. 1E), y algunos hepatocitos y ductos biliares colindantes. Su análisis en líneas celulares indica un cambio muy significativo de los niveles de expresión de esta proteína en células hepáticas estrelladas cuando estas son sometidas a diferentes estímulos asociados a su activación (fig. 1D).

**Conclusiones:** Nuestro análisis confirma una asociación robusta y directa entre los niveles de expresión de FIRE1 y la progresión de la fibrosis hepática. Su evaluación preclínica terapéutica está actualmente en proceso.

## P-94. GLUTAMINOLISIS EN LA TRANSICIÓN DE ESTEATOSIS A ESTEATOHEPATITIS: PAPEL DE LA GLUTAMINASA

Antonio Gil Gómez<sup>1,2</sup>, Ángela Rojas<sup>1,2</sup>, Javier Gallego<sup>1</sup>, Rocío Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, Vanessa García Fernández<sup>1</sup>, María del Rosario García-Lozano<sup>1,2</sup>, Rocío Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, Sheila Gato Zambrano<sup>1,2</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, Douglas Maya-Miles<sup>1,2</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>1,2,3</sup> y Manuel Romero Gómez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Virgen del Rocío University Hospital/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España. <sup>2</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>UGC Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** Estudios previos apuntan a que la glutaminolisis juega un papel en la patogenia de la EHmet, además de en la activación de las HSCs. El objetivo de este trabajo fue estudiar la implicación de la glutaminasa y su regulación a nivel genético *in vivo* y en una cohorte de pacientes diagnosticados por biopsia.

**Métodos:** Se indujo NASH en ratones C57BL/6J a través de una dieta HFHC (40% Kcal grasas, 1% colesterol y 42g/L glu/fru)(n = 26) o chow (n = 5) durante 52 semanas. Se analizó la expresión génica (qPCR), proteica (IHQ) y actividad (PicoProbeTM Activity Assay Kit) de GLs. Los niveles de amonio se determinaron utilizando el Ammonia Kit (Arkray). En una cohorte de 110 pacientes con EHmet, determinamos la expresión hepática de GLS, los niveles de glutamina y glutamato circulantes. Se genotiparon SNPs previamente asociados con la enfermedad (PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, HSD17B13) y se determinó la longitud del microsatélite en la región promotora de GLS mediante electroforesis capilar.

**Resultados:** En el modelo animal, encontramos un aumento de la expresión génica de GLs en NASH respecto de esteatosis o los controles (fold-4,04 ± 1,33; p = 0,019 y p = 0,033, respectivamente), también asociada a la presencia de *ballooning* (p = 0,006) y de fibrosis (p = 0,019). Además, la actividad glutaminasa mitocondrial también se vio aumentada en NASH vs. control (34,6 ± 5,7 vs. 12,6 ± 1,9 mU/mg; p = 0,015), correlacionando con la expresión proteica medida por IHQ (p < 0,05) y con los niveles de amonio plasmáticos (81,2 ± 8,7 vs. 36,2 ± 4,2 umol/L; p = 0,001). En humanos observamos una mayor expresión de GLS en NASH con fibrosis avanzada vs. leve (fold- 5,2 ± 4,4; p < 0,05; n = 6/grupo). La concentración de glutamato en plasma (324 ± 94 vs. 438 ± 216 uM; p = 0,009), así como el ratio glutamato/glutamina (0,9 ± 1,0 vs. 4,1 ± 8,4; p = 0,035), reflejo de una mayor actividad glutaminasa, se encontró aumentado en los pacientes con NASH. El análisis multivariado demostró que la longitud del microsatélite y el genotipo de PNPLA3 estaban asociados de manera independiente al fenotipo de EHmet.

**Conclusiones:** Tanto la expresión como actividad de glutaminasa están aumentadas en muestras de hígado (humanas y murinas) de NASH, lo que confirma el papel de GLS en la patogenia de la EHmet. La longitud del microsatélite en la región promotora de GLS se asoció con el diagnóstico de NASH, independientemente de otros factores clínicos y genéticos previamente conocidos. Por lo tanto, es necesario comprender la implicación del microsatélite en la regulación de GLS en el campo de la EHmet.

## P-95. NUEVOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA DESREGULACIÓN METABÓLICA DE NASH: E2F2 Y RESPUESTA AL DAÑO AL DNA

Idoia Fernández-Puertas<sup>1</sup>, Ane Nieva<sup>1</sup>, Mikel Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, Maider Apodaka-Biguri<sup>1</sup>, Francisco González-Romero<sup>1</sup>, Diego Saenz de Urturi<sup>1</sup>, Igotz Delgado<sup>1</sup>, Igor Aurrekoetxea<sup>1,2</sup>, Lorena Mosteiro<sup>2</sup>, Gaizka Errazti<sup>2</sup>, Sonia Gaztambide<sup>2</sup>, Luis Castaño<sup>2</sup>, Luis Bujanda<sup>3,4</sup>, Jesús M. Banales<sup>3,4,5</sup>, Xabier Buque<sup>1</sup>, Ana M Zubiaga<sup>6</sup>, Beatriz Gómez-Santos<sup>1</sup> y Patricia Aspichuela<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España. <sup>2</sup>Biotrue 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, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. <sup>5</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España. <sup>6</sup>Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España.

La lipotoxicidad derivada de la enfermedad hepática metabólica grasa (EHmet) provoca estrés mitocondrial y la liberación de especies que activan la respuesta al daño al DNA (DDR), la cual se ha vinculado a la progresión de la EHmet y se caracteriza por la activación de los factores de transcripción E2F. Sin embargo, se desconoce cómo la DDR genera cambios en el metabolismo lipídico y si los E2Fs podrían estar implicados. Los objetivos fueron: 1) definir el papel de la activación de DDR en la desregulación metabólica de EHmet; 2) identificar la contribución de E2F2 en la desregulación asociada a DDR. Se empleó una cohorte de pacientes obesos con EHmet o hígado normal donde se analizaron los niveles hepáticos de pH2AX (marcador de daño del ADN), diversos parámetros hepáticos y séricos y la actividad de los complejos mitocondriales hepáticos. Se utilizaron ratones knockout para E2f2 (E2f2<sup>-/-</sup>) y sus controles, inyectados con dietilnitrosamina (DEN) (agente inductor de daño al DNA) y alimentados con una dieta rica en grasa (DEN-HFD) durante 10 semanas y una dieta deficiente en colina y HFD (CD-HFD) durante 6 meses para inducir una EHmet progresiva. Se utilizaron cultivos primarios de hepatocitos para inducir daño al DNA mediante radiación ultravioleta (UV) o ácido palmítico (PA). Los resultados mostraron que los niveles hepáticos de pH2AX correlacionaban positivamente con parámetros metabólicos de peor pronóstico. Aquellos pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y mayor daño al DNA, presentaban mayor concentración hepática de triglicéridos (TG), diglicéridos (DG) y una mayor actividad del complejo IV mitocondrial, sin mostrar mayores niveles de cuerpos cetónicos, sugiriendo una mayor actividad generadora de ROS pero una oxidación de ácidos grasos (FAO) ineficiente. En pacientes con NASH con altos niveles hepáticos de E2F2 (45% de pacientes vs. 21% en los no NASH), se observó un aumento en parámetros séricos asociados a disfunción hepática. Los resultados mostraron que los ratones E2f2<sup>-/-</sup> estaban protegidos frente a la activación de la DDR inducida tanto por DEN como por dietas lipotóxicas (CD-HFD o HFD-DEN). Además, los cultivos mostraron que los hepatocitos E2f2<sup>-/-</sup> estaban más protegidos que los hepatocitos salvajes frente al daño al DNA inducido por el PA o por UV. La inducción al daño al DNA con UV, tal y como ocurre con el PA, generó cambios en el metabolismo lipídico en los hepatocitos, que resultaron más tenues cuando los hepatocitos eran deficientes en E2f2<sup>-/-</sup>. En concreto, mostraron menores niveles de TG, DG y esteroles mientras que la FAO estaba incrementada. En conclusión, el daño al DNA provoca una desregulación metabólica que afecta al metabolismo lipídico implicado en la progresión de la EHmet en un mecanismo dependiente de E2F2. La falta en E2F2 protege frente al daño al DNA. Por tanto, E2F2 es un mediador clave en el desarrollo de DDR vinculado a EHmet.

## P-96. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA BMP8A DURANTE EL PROCESO DE FIBROSIS HEPÁTICA

Stephanía C Isaza<sup>1</sup>, Patricia Marañón<sup>1</sup>, Carlos Ernesto Fernández-García<sup>1</sup>, Esther Rey<sup>1</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>2</sup>, Rocío Montero-Vallejo<sup>2</sup>, Javier Rodríguez de Cía<sup>1</sup>, Javier Ampuero<sup>2</sup>,

Manuel Romero-Gómez<sup>2</sup>, Carmelo García-Monzón<sup>1</sup>  
y Águeda González-Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

<sup>2</sup>Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Hospital Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla, España. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España.

La lesión hepatocelular es el principal evento desencadenante de la respuesta de cicatrización de heridas que conduce a la fibrosis hepática. La activación de las células estelares hepáticas (HSC) es crucial para desencadenar el proceso fibrogénico, ya que son la principal fuente de componentes de la matriz extracelular. Las proteínas morfogenéticas óseas (en inglés, *Bone Morphogenetic Proteins*, BMP) son factores de crecimiento que ejercen efectos pleiotrópicos, regulando la homeostasis de varios tejidos. Respecto al BMP8A, su papel en patologías hepáticas apenas ha sido estudiado. Por ello, el objetivo de este estudio fue determinar la expresión de BMP8A en distintas situaciones de daño hepático mediado por fibrosis. Para ello, se realizó un análisis histológico y se cuantificó la expresión de BMP8A en distintos modelos de fibrosis hepática: ratones sometidos a inyección intraperitoneal con tetracloruro de carbono, ratones sometidos a ligación de conducto biliar, y ratones alimentados con una dieta alta en grasa, reproduciendo la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EGHNA), que puede cursar con diferentes grados de fibrosis concomitante. Asimismo, se estudiaron tejidos hepáticos de 36 pacientes con EGHNA, 25 sin fibrosis y 11 con fibrosis, diagnosticados mediante biopsia hepática. Para reproducir las condiciones experimentales de los modelos preclínicos de fibrosis hepática, se determinaron los niveles de BMP8A en hepatocitos (HuH7) tratados con medio condicionado de células estelares hepáticas (LX2) estimuladas con TGFβ. Primero, se validaron los modelos murinos mediante análisis histológico y molecular de marcadores de fibrosis hepática. A continuación, se determinaron los niveles de ARNm de BMP8A mediante RT-qPCR observando que la expresión hepática de esta proteína aumentó significativamente en todos los modelos animales de daño fibrótico en comparación con sus respectivos controles. De hecho, existe una correlación positiva entre los niveles hepáticos de BMP8A y el grado de fibrosis, así como con diferentes marcadores de daño fibrogénico. Resultados similares se encontraron en el estudio clínico: la expresión de BMP8A fue mayor en el hígado de pacientes con fibrosis en comparación con aquellos sin signos fibróticos. Asimismo, los resultados obtenidos de los experimentos en el sistema celular mostraron que la expresión de esta proteína BMP aumentó en células HuH7 tratadas con el medio condicionado de células LX2 activadas con TGFβ. En conclusión, estos resultados demuestran por primera vez que la expresión hepática de BMP8A aumenta durante la fibrosis hepática y su detección en suero podría ser útil para el diagnóstico no invasivo y pronóstico de esta enfermedad. Además, sugieren que BMP8A podría estar involucrada en la progresión de la fibrosis hepática, pudiendo ser terapéuticamente relevante, y, por tanto, sería interesante estudiar su papel en el proceso fibrogénico.

#### P-97. LOS MACRÓFAGOS PERIVASCULARES PROMUEVEN LA ANGIOGENESIS EN EL TEJIDO ADIPOSO EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Celia Martínez Sánchez<sup>1,2</sup>, Xenia Almodovar<sup>2</sup>, Octavi Bassegoda<sup>3</sup>, Laia Aguilar<sup>2</sup>, Alex Guillamon<sup>2</sup>, Hilmar Berger<sup>4</sup>, Anna Soria<sup>3</sup>, Irina Luzco<sup>3</sup>, Josep Vidal<sup>3</sup>, Ana de Hollanda<sup>3</sup>, Pere Gines<sup>1,2,3</sup>, Isabel Graupera<sup>1,2,3</sup> y Mar Coll<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

<sup>3</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>4</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin, Alemania. <sup>5</sup>Universidad de Barcelona, España.

En la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EGHNA) se ha descrito que los macrófagos infiltrantes del tejido adiposo adquieren un fenotipo proinflamatorio que contribuyen al daño hepático. Aun así, se desconoce la heterogeneidad de los macrófagos del tejido adiposo a lo largo de la enfermedad. Con el objetivo de revelar los diferentes subtipos de macrófagos que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad, se secuenciaron mediante *single cell RNA sequencing* (scRNAseq) los macrófagos del tejido adiposo de 6 pacientes con EGHNA en estadios tempranos y tardíos de la enfermedad. Se aislaron monocitos y macrófagos de resecciones de tejido adiposo de pacientes EGHNA a través del marcador de superficie CD14 y se secuenciaron mediante scRNAseq. El análisis de los datos reveló la existencia de 10 subtipos celulares distintos basados en su expresión génica entre los que se identificaron monocitos, macrófagos y células dendríticas. La distribución de estas subpoblaciones a lo largo de la enfermedad identificó los macrófagos perivasculares (PVMs) como la subpoblación enriquecida en el tejido adiposo de pacientes con hepatopatía avanzada. Este incremento de la subpoblación de PVMs a lo largo de la enfermedad se confirmó en una cohorte de validación incluyendo pacientes con EGHNA sin y con fibrosis hepática ( $n = 25$  y  $n = 11$ , respectivamente) por análisis de expresión génica e inmunohistoquímica. Además, el incremento de este subtipo de macrófagos se correlacionó con un mayor grado de fibrosis hepática pero no con el peso ni con el índice de masa corporal de los pacientes con EGHNA. El estudio funcional *in silico* de los PVMs reveló su potencial papel en la regulación positiva de la proliferación de las células endoteliales, entre otros. La asociación de la subpoblación de PVMs con la angiogénesis del tejido adiposo se confirmó mediante la determinación del grado de neovascularización en el tejido adiposo a lo largo de la progresión del EGHNA y su correlación positiva con la presencia de PVMs. Finalmente, se identificó EGFL7 como una de las citoquinas secretadas por los PVMs como un inductor de la angiogénesis en el tejido adiposo. En este estudio se describe el incremento de los macrófagos perivasculares en el tejido adiposo a lo largo de la progresión del EGHNA, los cuales promoverían la angiogénesis local, contribuyendo a la progresión de la enfermedad hepática mediante la liberación de mediadores inflamatorios al sistema circulatorio.

#### P-98. HEPATIC ACYL-COA SYNTHETASE 5 (ACSL5) PROMOTES HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN EXPERIMENTAL NAFLD

Yasmeen M.F. Hamed<sup>1</sup>, Nicholas J. He<sup>1</sup>, Mariana Acuña<sup>2</sup>, David. E. Cohen | Manuel Romero-Gómez<sup>3</sup>, William R. Lagor<sup>1</sup> and Michele Alves-Bezerra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Integrative Physiology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. <sup>2</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. <sup>3</sup>Department of Medicine, Institute of Biomedicine of Seville, University of Seville, Spain.

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is caused by a pathologic accumulation of triglycerides in the liver which is often observed in the setting of overnutrition. This is likely due to increases in hepatic lipogenic activities. The hepatocellular mechanisms controlling hepatic lipogenic rates are still unclear and advances in understanding these mechanisms are critical to the development of targeted therapies. Acyl-CoA synthetases (ACSL) catalyze the esterification of fatty acids to CoA to form acyl-CoA, which is an obligatory step in the metabolism of fatty acids. ACSL and ACSL isoforms are highly expressed in human and murine livers and evidence from *in vitro* studies suggests that these enzymes

promote the synthesis of acyl-CoA pools to be used as substrates in lipogenic metabolic pathways. However, the true contributions of ACSL3 and ACSL5 in the liver remain unclear. Aim: the present study was designed to elucidate the contribution of ACSL3 and ACSL5 to the onset of NAFLD in response to overnutrition. We hypothesize that ACSL3 and ACSL5 function in the liver to direct acyl-CoA towards lipid synthesis, thereby promoting hepatic triglyceride accumulation and VLDL-triglyceride secretion.

**Methods:** Acsl3, Acsl5, and Double liver-specific knockout mice (L-KO) were generated via AAV-CRISPR/Cas9 gene editing ( $5 \times 10^{11}$ GC/mouse). Animals injected with AAV-CRISPR/Cas9 without gRNA were used as controls. Mice (8-12/group; 50% females) were fed either a chow or a high fat diet (60% cal from fat) for 12 w. Hepatic steatosis was assessed histologically and biochemically. Plasma and hepatic lipid concentrations were determined by enzymatic assays. Rates of fatty acid oxidation were measured by radiolabel-based assay using liver homogenates.

**Results:** Liver-specific disruption of ACSL3 or ACSL5 did not change body weight gain in chow-fed or high-fat diet fed mice. Liver weights, plasma ALT levels, and histological features also remained normal. Liver and plasma lipid concentrations remained unchanged in mice fed a chow-diet. In mice fed a high-fat diet, hepatic triglyceride concentrations remained unchanged in the analyzed groups. However, we observed a 26% decrease in plasma triglyceride concentrations in high-fat fed Acsl5 L-KO mice compared with control group. This was specific to triglyceride lipid class as plasma concentrations of free-fatty acids, phospholipids, free-cholesterol, and cholesterol-esters remained unchanged. The reduction in plasma triglycerides of high-fat-fed Acsl5 L-KO mice could not be explained by increased fatty acid oxidation as the livers from these animals did not exhibit alterations in lipid oxidative rates.

**Conclusions:** Our findings demonstrate a novel role of hepatic ACSL5 in promoting hepatic triglyceride secretion into the plasma under conditions of excess caloric intake. This reveals a new rationale for targeting ACSL5 in the management of NAFLD-associated hypertriglyceridemia.

## P-99. ALCOHOL-ASSOCIATED HEPATITIS IN LATIN AMERICA: RESULTS FROM THE AH-LATIN STUDY

Maria Hernández-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Luis Antonio Díaz<sup>4</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, Jorge Arnold<sup>4</sup>, Francisco Idalsoaga<sup>4</sup>, Gustavo Ayares<sup>4</sup>, María Ayala-Valverde<sup>5</sup>, Diego Perez<sup>5</sup>, Jaime Gomez<sup>5</sup>, Rodrigo Escarate<sup>5</sup>, Eduardo Fuentes-López<sup>6</sup>, Juan Pablo Roblero<sup>7</sup>, Blanca Norero<sup>8</sup>, José Antonio Velarde<sup>9</sup>, Janett Jacobo<sup>10</sup>, Jesús Varela<sup>11</sup>, Scherezada Mejía Loza<sup>12</sup>, Jacqueline Córdova<sup>12</sup>, Rita Silva<sup>13</sup>, Cristina Melo Rocha<sup>14</sup>, Roberta C. Araujo<sup>15</sup>, Gustavo Henrique Pereira<sup>16</sup>, Claudia Couto<sup>17</sup>, Fernando Bessone<sup>17</sup>, Mario Tanno<sup>17</sup>, Gustavo Romero<sup>18</sup>, Manuel Mendizabal<sup>19</sup>, Sebastián Marciano<sup>20</sup>, Melisa Dirchwolf<sup>21</sup>, Pedro Montes<sup>22</sup>, Patricia Guerra Salazar<sup>23</sup>, Geraldine Ramos<sup>23</sup>, Juan Carlos Restrepo<sup>24</sup>, Gabriel Díaz<sup>25</sup>, Luis Guillermo Toro<sup>26</sup>, Enrique Carrera<sup>27</sup>, Mayur Brahmania<sup>28</sup>, Ashwani Singal<sup>29</sup>, Ramon Bataller<sup>1,2</sup>, Vijay Shah<sup>30</sup>, Patrick S. Kamath<sup>30</sup>, Marco Arrese<sup>4</sup> and Juan Pablo Arab<sup>3,4,31,32</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>5</sup>Servicio Medicina Interna, Hospital El Pino, Santiago, Chile. <sup>6</sup>Department of Health Sciences, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica

de Chile, Santiago, Chile. <sup>7</sup>Sección Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Escuela de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>8</sup>Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile.

<sup>9</sup>Hospital Civil de Guadalajara, Mexico. <sup>10</sup>Hospital General Manuel Gea González, Mexico City, Mexico. <sup>11</sup>Hospital Dublán, Chihuahua, Mexico. <sup>12</sup>Hospital Juárez de México, Mexico City, Mexico.

<sup>13</sup>Unidade de Transplante de Fígado e do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto, São Paulo, Brazil. <sup>14</sup>Fhaj Fundação Hospital Adriano Jorge, Amazonas, Brazil.

<sup>15</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brazil. <sup>16</sup>Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brazil. <sup>17</sup>Hospital das Clínicas Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. <sup>18</sup>Hospital de Gastroenterologia "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", Buenos Aires, Argentina. <sup>19</sup>Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. <sup>20</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>21</sup>Hospital Privado de Rosario, Argentina. <sup>22</sup>Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión Callao, Bellavista, Peru. <sup>23</sup>Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés, Cochabamba, Bolivia.

<sup>24</sup>Hospital Pablo Tobon Uribe, Universidad de Antioquia, Medellin, Colombia. <sup>25</sup>Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia. <sup>26</sup>Hospital San Vicente Fundación Rionegro, Antioquia, Colombia. <sup>27</sup>Hospital Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador. <sup>28</sup>Department Of Medicine, Division of Gastroenterology, Western University, London Health Sciences Center, London, Ontario, Canada.

<sup>29</sup>Department of Medicine, University of South Dakota Sanford School of Medicine, Division of Transplant Hepatology, Avera Transplant Institute, Sioux Falls, SD, USA. <sup>30</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. <sup>31</sup>Alimentiv, London, Ontario, Canada. <sup>32</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada.

**Introduction:** Severe alcohol-associated hepatitis (AH) is an entity with high morbidity and mortality; however, data in Latin America is limited. We aimed to characterize patients hospitalized for AH in a multinational cohort in Latin America.

**Methods:** Multicenter prospective cohort study. We included patients admitted with severe AH between 2015-2022. Sociodemographic and clinical information were recorded. The analysis included survival analysis using Kaplan-Meier curves. This study was approved by the institutional ethics committee.

**Results:** 470 patients from 24 centers (8 countries: Mexico, Chile, Argentina, Brazil, Peru, Bolivia, Colombia, and Ecuador) were included. Age  $49.8 \pm 10.6$  years, 85.6% of men and 45% had a previous diagnosis of cirrhosis. Median MELD at admission was 26.9 [22-32] points. 26.5% met SIRS criteria and 34.3% had an acute kidney injury (AKI) on admission. Only 36.8% of patients were treated with corticosteroids. Survival at 30 days was 75.0% (95%CI: 70.1-79.3%) and 62.8% (95%CI: 57.1-68.0%) at 90 days. A total of 191 (45.8%) patients presented infections, 31.4% at admission and 24.9% during hospitalization. The most frequent locations of community-acquired infections were respiratory (33.5%), urinary (32.1%), spontaneous bacterial peritonitis (14.9%), and skin (10.5%), while the most frequent pathogens were *Escherichia coli* (40%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), and *Enterococcus* (6%). The presence of infection at admission was associated with a decreased survival at 90-days (66.9 vs. 48.1%, p = 0.0002). AKI at admission was also associated with decreased survival at 90-days (86.8 vs. 51.3%, p < 0.0001). In the long term, only 3.2% of patients have been transplanted.

**Conclusions:** This multicenter study shows high morbidity and mortality in patients with severe AH, which is comparable to other regions worldwide. The presence of infections and AKI at admission were frequent and were associated with higher mortality. Unfortunately, the access to liver transplantation was extremely low in our cohort.

## P-101. MIR34A-5P: UNA DIANA DE E2F2 IMPLICADA EN LA DESREGULACIÓN DEL METABOLISMO BILIAR EN NASH

Maider Apodaca-Biguri<sup>1</sup>, Francisco González-Romero<sup>1</sup>, Daniela Mestre<sup>1</sup>, Igor Aurrekoetxea<sup>1,2</sup>, Beatriz Gómez-Santos<sup>1</sup>, Igotz Delgado<sup>1</sup>, Xabier Buque<sup>1,2</sup>, Ane Nieva-Zuluaga<sup>1</sup>, Mikel Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, Idoia Fernandez-Puertas<sup>1</sup>, Ainhoa Iglesias-Ara<sup>3</sup>, Ana M. Aransay<sup>4,5</sup>, Juan-José Lozano<sup>5,6</sup>, César A. Martín<sup>7,8</sup>, Irantz Bernales<sup>9</sup>, André L. Simão<sup>10</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>5,11</sup>, Jesús M. Banales<sup>5,11,12</sup>, Ana M. Zubiaga<sup>3</sup>, Rui E. Castro<sup>10</sup> y Patricia 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, España. <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 Bociencias (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 Clínic, 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. <sup>10</sup>Instituto de investigación de medicamentos, Facultad de Farmacia, Universidad de Lisboa, Portugal. <sup>11</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>12</sup>IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, España.

El acúmulo de ácidos biliares y lípidos hepatotóxicos promueven la progresión de la esteatohepatitis (NASH), caracterizada por altos niveles de los factores de transcripción E2F. La deficiencia en E2F2, protege frente al desarrollo de NASH y su progresión. La relación entre E2F2 y el metabolismo biliar hepático se desconoce. Por ello, los objetivos fueron 1) identificar si E2F2 en hígado regula el metabolismo biliar en la progresión a NASH; 2) investigar la implicación de E2F2 en el daño hepático inducido por ácidos biliares. Para ello, se indujo NASH en ratones E2f2-/ y salvajes (WT) administrando dietilnitrosamina (DEN) y una dieta rica en grasa (HFD) durante 6 meses o mediante una dieta deficiente en colina y rica en grasa (ChD-HFD) durante 6 meses. Como control se utilizaron ratones alimentados con dieta estándar (CD). Se sobreexpresó E2F2 específicamente en el hígado mediante virus adenoasociados serotipo 8. Como modelo de colestasis se utilizó el de ligadura de conducto biliar (BDL). Se realizó una secuenciación de miRNAs en hígado, se analizaron flujos metabólicos, el transcriptoma, el contenido lipídico, y la expresión de distintos genes. Los ratones E2f2-/ estaban protegidos frente al desarrollo de NASH en los modelos HFD-DEN y ChD-HFD. La expresión de Chpt1, involucrado en la síntesis de fosfatidilcolina (PC), Abcg5 y Abcg8, reguladores de la secreción de colesterol (CL) en bilis y Cyp7a1 y Bsep, implicados en el metabolismo de ácidos biliares, estaba incrementada en ratones HFD-DEN E2f2-/ y ChD-HFD E2f2-/ respecto a sus correspondientes WT. El análisis de flujos metabólicos mostró un incremento de la síntesis de PC y CL en ratones HFD-DEN E2f2-/ que no supuso su acumulación hepática. Además, el contenido hepático de ácidos biliares era menor en los ratones ChD-HFD E2f2-/ que en sus controles. La secuenciación de miRNAs y su validación mostraron que en ratones DEN-HFD E2f2-/ la expresión de miR34a-5p, miR155-5p y miR146a-5p estaba disminuida. miR34a-5p fue el único que se

mantenía disminuido en ratones E2f2-/ alimentados con CD y que aumentaba cuando se sobreexpresaba E2F2 específicamente en hígado. Los ratones E2f2-/ ChD-HFD también mostraron niveles más bajos de miR34a-5p respecto a sus WT control. Un análisis cruzado entre los genes cuya expresión aumentaba en el transcriptoma hepático de los ratones HFD-DEN E2f2-/ y la predicción de genes que interactúan con miR34a-5p según miRWalk, mostró que los genes previamente analizados, implicados en síntesis y secreción de ácidos biliares y lípidos biliares, se encontraban entre las dianas. Los resultados, además, mostraron que los ratones E2f2-/ estaban protegidos frente a la colestasis inducida por BDL, modelo en el que E2F2 y miR34a-5p están incrementados. En conclusión, E2F2 regula la expresión de miR34a-5p en la enfermedad hepática. Su deficiencia promueve la generación y salida de ácidos y lípidos biliares, protegiendo al hígado frente a su acúmulo en NASH y colestasis.

## P-102. LACK OF SUCNR1 IMPROVES HEPATIC FIBROSIS BUT WORSENS STEATOSIS, INFLAMMATION AND GLYCOGEN METABOLISM IN DIET-INDUCED NASH

Anna Marsal-Beltran<sup>1,2</sup>, Victòria Ceperuelo-Mallafré<sup>1,2,3</sup>, Adrià Rodríguez-Castellano<sup>1,4</sup>, Enrique Calvo<sup>3</sup>, Ana Madeira<sup>1,2</sup>, Cati Núñez-Roa<sup>1,2</sup>, María del Mar Rodríguez-Peña<sup>1,2</sup>, Breno Astiarraga<sup>1,2,3</sup>, Patricia Rada<sup>2,5</sup>, Patricia Aspichueta<sup>6,7,8</sup>, Bruno Ramos-Molina<sup>9</sup>, Jorge Joven<sup>1,3,10</sup>, Albert Pardo<sup>1,4</sup>, Joan Carles Quer<sup>1,4</sup>, José Manuel Fernández-Real<sup>11,12,13</sup>, Àngela Valverde<sup>2,5</sup>, Joan Vendrell<sup>1,2,3,4</sup> and Sonia Fernández-Veledo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, Spain. <sup>2</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain. <sup>4</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain. <sup>5</sup>Institut de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM), Madrid, Spain. <sup>6</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Spain. <sup>8</sup>CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>9</sup>Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, Spain. <sup>10</sup>Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Spain. <sup>11</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGI), Salt, Spain. <sup>12</sup>CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad (CIBEROBN)-Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>13</sup>Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Spain.

**Introduction and objectives:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has reached a prevalence of 25% and it is becoming the most common cause of liver transplantation. However, the most used method to diagnose it is still the liver biopsy, which is invasive, and no drugs have been approved for its treatment thus far. In this context, succinate, a well-known intermediate of the tricarboxylic acid cycle, emerges as a signaling metabolite that functions through its receptor Succinate receptor 1 (SUCNR1). Remarkably, circulating succinate is elevated in NAFLD and SUCNR1 role in hepatic stellate cells has been linked to their activation and subsequent hepatic fibrosis. Nevertheless, the studies assessing succinate levels in blood have been conducted with small cohorts and SUCNR1 expression in liver has never been analyzed in patients with different stages of NAFLD. Additionally, the role of succinate-SUCNR1 axis in hepatocytes and Kupffer cells has not been deeply studied and, therefore, its impact in NAFLD beyond fibrosis needs to be clarified.

**Methods:** We determined succinate levels from patients at risk of NAFLD and we analyzed the expression of SUCNR1 in liver biopsies from patients with different stages of NAFLD. Furthermore, we

induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) through diet to WT and total or myeloid-specific Sucnr1 KO mice to study their metabolic and hepatic phenotype. We also analyzed the role of SUCNR1 in hepatocytes treated with palmitic acid to mimic NASH.

**Results:** Circulating succinate was a good predictor of fatty liver in patients at risk of NAFLD. Remarkably, SUCNR1 expression was enhanced in livers from patients with NASH and fibrosis. In response to diet-induced NASH, the expression of Sucnr1 and succinate transporters was also increased in the liver, hepatocytes and Kupffer cells from mice. In this preclinical model, Sucnr1 deficiency provoked both beneficial (reduced fibrosis and endoplasmic reticulum stress) and harmful (increased steatosis and inflammation and decreased glycogen content) effects in the liver, which was reflected at a systemic level with alterations in glucose homeostasis. The experiments performed in hepatocytes confirmed the role of SUCNR1 controlling lipid and glycogen metabolism. On the other hand, myeloid-specific deficiency of Sucnr1 disrupted glucose homeostasis and the hepatic response to NASH.

**Conclusions:** Overall, our results indicate that the succinate-SUCNR1 axis may be regulating several of the alterations driving NAFLD and suggest the need for cell-specific pharmacology.

#### P-103. A NOVEL FUNCTION FOR X-BOX BINDING PROTEIN 1 IN HEPATIC STELLATE CELLS DURING LIVER FIBROSIS

Hanghang Wu<sup>1</sup>, Hui Ye<sup>1,2</sup>, Juan Francisco Vilchez-Gómez<sup>1</sup>, Marcos F. Fondevilla<sup>3,4</sup>, Aveline A. Filliol<sup>5</sup>, Robert F. Schwabe<sup>5</sup>, Javier Vaquero<sup>6,7,8</sup>, Rafael Bañares<sup>6,7,8</sup>, Rubén Nogueiras<sup>3,4,9</sup>, Eduardo Martínez-Naves<sup>1</sup>, Scott L. Friedman<sup>10</sup>, Yulia A. Nevzorova<sup>1,7,8</sup> and Francisco Javier Cubero<sup>1,7,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology & ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Department of Anaesthesiology, ZhongDa Hospital Southeast University, Nanjing, China. <sup>3</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>4</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Spain.

<sup>5</sup>Department of Medicine, Columbia University, New York; Institute of Human Nutrition, Columbia University, New York, NY, USA. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. <sup>8</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. <sup>9</sup>Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, Spain. <sup>10</sup>Division of Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.

**Introduction and objectives:** Hepatic fibrosis is a pathogenic condition triggered by persistent inflammation, in which hepatic stellate cells (HSC) are the main cell type responsible for the over-expression of extracellular matrix (ECM) proteins. Endoplasmic reticulum (ER) stress is a major contributor to the development of fibrosis. However, the role of ER stress in liver fibrosis remains elusive. **Methods:** Mice harboring a conditional floxed allele of Xbp1 (Xbp1f/f), were crossed with Lrat-Cre mice to obtain an HSC-specific knockout of Xbp1 (Xbp1ΔHSC). Overnight-fasted 8-12 week-old male Xbp1f/f and Xbp1ΔHSC mice were either fed a MCD diet, challenged with carbon tetrachloride (CCl4) [0.6 ml/kg] or corn oil for 4 weeks, or given a Western diet (WD) in combination with CCl4 [0.2 ml/kg] for 12 weeks. Upon sacrifice, qRT-PCR, Western blot, and IF analysis, were performed. In addition, functional experiments were carried out in primary isolated Xbp1-deficient HSCs and in LX2 cells treated with TGFβ (0-24 h) or vehicle. Finally, scRNA-seq of HSC from fibrotic mouse liver induced by 19 injections of CCl4 and HSCs from normal and cirrhotic human livers was used.

**Results:** Interestingly, Xbp1ΔHSC mice exhibited significantly increased lipid accumulation (Oil Red O) and steatosis as well as cell death (TUNEL, CC3) and compensatory proliferation (Ki-67), compared with Xbp1f /f knockout mice, after 4 weeks of MCD diet. Moreover, one month CCl4 challenge additionally elevated serum markers of liver damage (ALT, AST) to Xbp1ΔHSC. These changes were accompanied with aggravated periportal fibrosis (H&E, Sirius red), a robust increase of αSMA, an indicator of HSC activation, and the overexpression of ECM components (Vimentin, Desmin), and the production of proinflammatory proteins (Tnfα, IL-6, Tgfβ). Finally, combined WD/CCl4 treatment exacerbated liver injury, periportal fibrosis and inflammation in Xbp1ΔHSC compared with Xbp1f/f mice. Additionally, LX2 cells challenged with TGFβ exhibited increased markers of the IRE1-XBP1. Finally, enrichment of Xbp1 in HSCs was found in fibrotic murine and cirrhotic human livers.

**Conclusions:** Our data highlighted a novel function of Xbp1 specifically in HSCs in NAFLD/NASH models, thus its modulation could potentially be used clinically to satisfy the current lack of effective treatments against hepatic fibrosis.

#### P-104. S-ADENOSYLMETHIONINE PREVENTS LIVER DAMAGE DURING FASTING

J. Cañas-Martín<sup>1</sup>, A. Capelo-Díz<sup>1</sup>, S. Lachiendo<sup>2</sup>, D. Fernández-Ramos<sup>3,4</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>2</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>2</sup>, MJ Gonzalez-Rellan<sup>5</sup>, L. Mosca<sup>6</sup>, J. Blázquez Vicens<sup>1</sup>, A. Tinahones Ruano<sup>1</sup>, M. Fondevila<sup>7</sup>, Mason Buyan<sup>2</sup>, T. Cardoso-Delgado<sup>1</sup>, V. Gutiérrez de Juan V<sup>8</sup>, P. Ayuso-García<sup>1</sup>, A. Sánchez-Rueda<sup>1</sup>, S. Velasco-Aviles<sup>1</sup>, H. Fernández Susavila<sup>1</sup>, C. Riobello-Suarez<sup>1</sup>, Cristina Montiel Duarte<sup>9</sup>, F. Lopitz-Otsoa<sup>3</sup>, J. Bilbao García<sup>3</sup>, G. Bernardo<sup>3</sup>, M. Bizkarguenaga<sup>3</sup>, A. Senra<sup>1</sup>, M. Soriano-Navarro<sup>10</sup>, O. Millet<sup>11</sup>, A. Díaz.-Lagares<sup>12</sup>, A.B. Crujeira Martinez<sup>13</sup>, D. Cabrera<sup>14</sup>, S. Van Liempd<sup>14</sup>, M. Tamayo Carro<sup>15</sup>, L. Borzacchiello<sup>6</sup>, B. Gómez Santos<sup>16</sup>, X. Buque<sup>16</sup>, D. Sáenz de Urturi<sup>16</sup>, F. González-Romero<sup>16</sup>, J. Simón<sup>17</sup>, R. Rodríguez-Agudo<sup>17</sup>, A. Ruiz-Nuñez<sup>18</sup>, C. Maturé<sup>18</sup>, D. Beiroa<sup>19</sup>, J.M. Falcón<sup>14,20,21</sup>, P. Aspichueca<sup>22,23</sup>, J. Rodríguez<sup>24</sup>, M. Porcel<sup>16</sup>, M. Pajarecz<sup>25</sup>, C. Ameneiro<sup>21</sup>, M. Fidalgo<sup>21</sup>, A.M. Aransay<sup>26</sup>, T. Lama Diaz<sup>27</sup>, M.G. Blanco<sup>28</sup>, R. Nogueiras<sup>4,5,29</sup>, A. Woodhoo<sup>1,15,30</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>2,4</sup> and M. Varela-Rey<sup>1,17,31</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>2</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>3</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <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>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>6</sup>Department of Precision Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy. <sup>7</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>8</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>9</sup>The John van Geest Cancer Research Centre, Nottingham Trent University, Nottingham, United Kingdom. <sup>10</sup>Electron Microscopy Core Facility, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain. <sup>11</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, Bizkaia Science and Technology

Park, Derio, Bizkaia, Spain. <sup>12</sup>Grupo de Epigenómica del Cáncer, Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain.  
<sup>13</sup>Epigenómica en Endocrinología y Nutrición Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain. <sup>14</sup>Metabolomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>15</sup>Nerve Disorders Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>16</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>17</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>18</sup>Laboratory of Neurobiology, Achucarro, Basque center for neuroscience & Faculty of Medicine and Nursery, Department of Neuroscience, Leioa & Barakaldo, Spain. <sup>19</sup>USC Experimental Biomedicine Center (CEBEGA), Spain. <sup>20</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>21</sup>Stem Cells and Human Diseases, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>22</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>23</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain. <sup>24</sup>Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>25</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPAZ), Madrid, Spain. <sup>26</sup>Genome Analysis Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>27</sup>DNA Repair and Genome Integrity, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>28</sup>23DNA Repair and Genome Integrity, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>29</sup>Oportunus program, Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Spain. <sup>30</sup>Oportunus program, Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Spain. <sup>31</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Spain.

In previous studies we have reported that nutritional stress regimes (fasting and caloric restriction), which stimulate lipid catabolism, are accompanied by a profound decrease in hepatic levels of the principal biological methyl donor SAMe. Notably, by artificially reducing SAMe levels *in vivo*, using mice lacking hepatic MAT1A, we were able to mimic the enhanced lipid catabolism seen in nutritional stress, even under a fed state. Furthermore, we found that synthesis of SAMe during fasting fine-tunes the b-oxidation and ATP synthesis in liver and prevents liver damage. This suggest that SAMe levels could play a key physiological role as a metabolic sensor of nutrition. Here, to examine the molecular mechanisms involved in SAMe-mediated regulation of b-oxidation and liver damage during fasting, we have used fluxomic experiment by NMR spectroscopy to track the incorporation of <sup>13</sup>C-labeled methionine into other cellular metabolites. We found that during fasting methionine and SAMe fluxes towards phosphatidylethanolamine synthesis in a reaction catalyzed by phosphatidylethanolamine methyltransferase (PEMT). Pemt silencing during fasting decreases PC/PE ratio, enhancing b-oxidation and ER stress. Importantly, MAT1A protein location at ER-mitochondria contacts was highly enriched during fasting, and the absence of the SAMe synthetizing enzyme MAT1A in hepatocytes enhanced the percentage of contact between mitochondria and ER. Finally, we found that in crude mitochondria extracts, the levels of SAMe were significantly lower in 24-hour fasted from MAT1A-KO mice compared to WT. These data

suggest that food deprivation or restriction induce the compartmentalization of SAMe synthesis at specific intracellular locations where methylation reactions are required, which would be an important mechanism to counter-balance the global reduction in SAMe levels caused by lack of nutrients, preventing excessive b-oxidation and ER stress, thus protecting against liver damage.

#### P-105. EFFECT OF THE ANTIRETROVIRAL DRUG RILPIVIRINE ON THE MITOCHONDRIAL FUNCTION AS PART OF ITS ANTIFIBROGENIC ACTION *IN VITRO*

Ana María Benedicto Elena<sup>1,2</sup>, Federico Lucantoni<sup>3</sup>, Isabel Fuster Martínez<sup>1,2</sup>, Ángela Beatriz Moragrega Ecolano<sup>1,2</sup>, Pedro Díaz Pozo<sup>2</sup>, Víctor Manuel Víctor<sup>2,4,5</sup>, Juan Vicente Espluga Mota<sup>1,2,5</sup>, Ana Blas García<sup>2,4,5</sup> and Nadezda Apostolova<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia, Spain. <sup>2</sup>FISABIO Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Spain. <sup>5</sup>CIBERehd, Spain.

Activation and the subsequent trans-differentiation of hepatic stellate cells (HSC) from quiescent cells to myofibroblast-like (activated, aHSC) plays a fundamental role in the liver response to injury through the process of liver fibrosis. Given that this is a highly energetic process, reprogramming of the mitochondrial function plays a crucial role in HSC activation. Our group has recently described that the anti-HIV drug Rilpivirine (RPV) displays hepatoprotective effects in animal models of subchronic/chronic liver injury and *in vitro*, including STAT1-dependent induction of apoptosis and altered autophagy in aHSC (Marti-Rodrigo *et al.*, Gut 2020; Lucantoni *et al.*, Cell Death & Dis. 2022). In the present study we assessed whether alterations in the mitochondrial function are implicated in this antifibrogenic action of RPV in aHSC. An *in vitro* approach consisted of HSC (the human immortalized cell line LX-2) activated with the profibrotic cytokine TGF-β (2.5 ng/mL) and co-exposed to clinically relevant concentration of RPV (1-8 µM) or its vehicle (DMSO) for 48h. A set of parameters indicative of mitochondrial function and morphology were analysed through protein levels by western blot, mRNA expression by RT-PCR, live-cell fluorescence microscopy (Leica) and the Seahorse Cell Mito Stress Test kit (Agilent). We report that when activated with TGF-β for 48h, LX-2 cells display altered mitochondria in terms of their function (increased oxygen consumption and diminished mitochondrial membrane potential), morphology (diminished branching) and dynamics (increased fission). While mitochondrial mass in relative terms did not seem to be affected (studied through mitochondrial protein levels in comparison to cytosolic housekeeping proteins, assessed by WB), LX2 cells under TGF-β were much bigger (hypertrophied) than those exposed to vehicle and therefore has much more mitochondrial signal (fluorescence microscopy, mitochondria stained with NAO). Moreover, treatment with TGF-β activated NLRP3 inflamasome, as observed by caspase-1 activation, which is in line with altered mitochondrial function in these cells. Co-treatment with clinically relevant concentrations of the antiretroviral drug RPV rescued fully or partially all these TGF-β induced effects. This action of RPV might be relevant in the search for targets in the therapeutics of liver fibrosis focused on HSC, both as novel pharmacological approaches as well as repurposing of already used medicines.

#### P-106. THE BENEFICIAL EFFECTS OF THE DIET WITHDRAWAL AND PHYSICAL EXERCISE ON STEATOHEPATITIS OF DUAL ETIOLOGY

Olga Estévez-Vázquez<sup>1</sup>, Raquel Benedé-Ubieta<sup>1,2</sup>, Héctor Leal-Lassalle<sup>3</sup>, Jeanne Fabre<sup>3,3</sup>, Johanna Reissing<sup>4</sup>,

Marina Mazariegos León<sup>1</sup>, Carlos Sanz García<sup>3</sup>, Tony Bruns<sup>4</sup>, Javier Vaquero<sup>5,6,7</sup>, Rafael Bañares<sup>1,5,6,7</sup>, Francisco Javier Cubero<sup>1,5,6</sup> and Yulia A. Nevzorova<sup>1,4,5,6</sup>

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

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

**Introduction and objectives:** changes and physical activity are recommendable therapeutic strategies. Whether steatohepatitis is reversible remains a relevant clinical question and is a constant matter of debate. In the present study, we used a model of NASH and alcohol consumption with steatohepatitis, and studied the biological impact of physical exercise and dietary changes on the progression of chronic liver disease.

**Methods:** C57BL/6 male mice received 10% alcohol in sweetened drinking water together with a Western diet (DUAL model) for short (10 weeks) and long (23 weeks) period followed by either (i) the replacement with chow diet and normal water; or (ii). chow diet/normal water plus treadmill sessions for 21 days. Metabolic syndrome (MS), serum parameters, liver and e-WAT (epididymal white adipose tissue, WAT) histology, were analysed in detail.

**Results:** Compared to the 10 weeks DUAL-fed mice, all animals in the diet withdrawal and withdrawal plus exercise groups showed significant decrease in body mass, liver and fat weight, remarkable improvement in liver and fat morphology, attenuated hepatic steatosis with improved hepatic triglyceride (TG) content, diminished hepatic injury and inflammation. Nevertheless, after the long-term DUAL feeding the diet replacement with or without physical exercise resulted in the significant improvement of serum parameters of liver damage, but only slightly decreased the body and liver weight, faintly diminished hepatic steatosis and TG content in the liver. Importantly, e-WAT cellular hypertrophy and the central markers of the hepatic inflammation (CD45 and F4/80 levels) were reversible only in the group of the diet withdrawal in combination with physical exercises.

**Conclusions:** Dietary modification, alone or combination with physical exercisers in patients with the initial stages of steatohepatitis might be considered as an efficient non-pharmacological therapy, reducing body weight, hepatomegaly, steatosis and liver inflammation. However, only a combination of dietary changes and physical activity can lead to the clinical improvement at the advance stages of steatohepatitis.

#### P-107. HEPATIC LEVELS OF S-ADENOSYLMETHIONINE REGULATES THE ADAPTIVE RESPONSE TO FASTING

Alba Capelo Díz<sup>1</sup>, Sofía Lachiondo<sup>2</sup>, David Fernández Ramos<sup>2</sup>, Jorge Cañas Martín<sup>3</sup>, Naro Goikoetxea-Usandizaga<sup>2</sup>, Marina Serrano-Maciá<sup>2</sup>, María Jesús González-Rellán<sup>4</sup>, Laura Mosca<sup>5</sup>, Joan Blázquez Vicens<sup>3</sup>, Alberto Tinahones Ruano<sup>3</sup>, Marcos Fondevila<sup>4</sup>, Mason Buyan<sup>2</sup>, Teresa Cardoso Delgado<sup>2</sup>, Virginia Gutiérrez de Juan<sup>6</sup>, Paula Ayuso García<sup>3</sup>, Alejandro Sánchez Rueda<sup>3</sup>, Sergio Velasco Avilés<sup>3</sup>, Héctor Fernández Susavila<sup>3</sup>, Cristina Riobello Suárez<sup>3</sup>, Cristina Montiel Duarte<sup>7</sup>, Fernando Lopitz-Otsoa<sup>6</sup>, Jon Bilbao García<sup>6</sup>, Ganeko Bernardo<sup>6</sup>, Maider Bizkarguenaga<sup>6</sup>, Ana Senra<sup>3</sup>, Mario Soriano Navarro<sup>8</sup>, Óscar Millet<sup>9</sup>,

Ángel Díaz Lagares<sup>10</sup>, Ana Belén Crujeiras Martínez<sup>11</sup>, Diana Cabrera<sup>12</sup>, Sebastiaan Martijn Van Liempd<sup>12</sup>, Tamayo Carro M<sup>13</sup>, Borzacchiello L<sup>5</sup>, Gomez Santos B<sup>14</sup>, Xabi Buqué<sup>14</sup>, Diego Sáenz de Urturi<sup>14</sup>, Francisco González-Romero<sup>14</sup>, Jorge Simón<sup>2</sup>, Rubén Rodríguez Agudo<sup>2</sup>, Asier Ruiz Nuñez<sup>15</sup>, Carlos Matute<sup>15</sup>, Daniel Beiroa<sup>3</sup>, Juan Manuel Falcón<sup>12,16</sup>, Patricia Aspichueta<sup>14,17</sup>, Rodriguez J<sup>18</sup>, Marina Porcellis<sup>15</sup>, María Pajares<sup>19</sup>, Cristina Ameneiro<sup>20</sup>, Miguel Fidalgo<sup>20</sup>, Ana M Aransay<sup>21</sup>, Tomás Lama Díaz<sup>22</sup>, Miguel González Blanco<sup>22</sup>, Rubén Nogueiras<sup>4</sup>, Ashwin Woodhoo<sup>3,13</sup>, María Luz Martínez Chantar<sup>2</sup> and Marta Varela Rey<sup>2,3,23</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>2</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>3</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>4</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>5</sup>Department of Precision Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy. <sup>6</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>7</sup>The John van Geest Cancer Research Centre, Nottingham Trent University, Nottingham, United Kingdom.

<sup>8</sup>Electron Microscopy Core Facility, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain. <sup>9</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>10</sup>Grupo de Epigenómica del Cáncer, Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain. <sup>11</sup>Epigenómica en Endocrinología y Nutrición Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain. <sup>12</sup>Metabolomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>13</sup>Nerve Disorders Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>14</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>15</sup>Laboratory of Neurobiology, Achucarro, Basque center for neuroscience & Faculty of Medicine and Nursing, Department of Neuroscience, Leioa & Barakaldo, Spain.

<sup>16</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

<sup>17</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain.

<sup>18</sup>Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>19</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPAZ), Madrid, Spain. <sup>20</sup>Stem Cells and Human Diseases, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>21</sup>Genome Analysis Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>22</sup>DNA Repair and Genome Integrity, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>23</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Spain.

There is compelling evidence that demonstrates the effectiveness of fasting as an effective strategy to bolster optimal health, delay aging, prevent and treat chronic diseases. Recent studies have started to uncover the molecular mechanisms by which fasting

triggers the adaptative cellular responses in the major organs of the body, including the liver and adipose tissue. In this study, we uncover an altogether novel layer of regulation that drives the adaptative metabolic response to fasting. We show that S-adenosylmethionine (SAMe), the principal methyl donor, decreased significantly during nutrient deprivation (as during fasting and caloric restriction). Using the MAT1A-KO mice, which is characterized by a marked SAMe deficiency in the liver, we have demonstrated that chronic hepatic SAMe deficiency increases weight lost, postnatal mortality, and energy expenditure by enhancing lipolysis, thermogenesis, BAT and ingWAT browning, and hepatic  $\beta$ -oxidation and ATP production. More importantly, hepatic SAMe deficiency during food restriction (as fasting, caloric restriction or alternated day fasting) exacerbates weight lost inducing hepatic ER stress and liver damage. Notably, we observed that low hepatic SAMe levels induce FGF21 promoter hypomethylation, enhancing its synthesis and secretion to promote lipid catabolism in white and brown adipose tissues and increasing energy expenditure. Altogether, our data indicates that hepatic SAMe acts as a metabolic sensor of nutrition to fine-tune the catabolic-fasting response by modulating  $\beta$ -oxidation and ATP production in the liver, and FGF-21-mediated lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. More importantly, we have observed that production of hepatic SAMe during fasting, plays a critical role preventing ER stress and liver damage. In sum, this study demonstrates the previously undescribed importance that SAMe levels play in the hepatic adaptative catabolic lipid response to fasting.

#### P-108. ESTUDIO DEL PAPEL DE LA CITOQUINA LIGHT SOBRE LAS SUBPOBLACIONES INMUNES EN UN MODELO MURINO DE EHGNA

María Aguilar-Ballester<sup>1</sup>, Elena Jiménez-Martí<sup>1,2,3</sup>, Gema Hurtado-Genovés<sup>1</sup>, Alida Taberner-Cortés<sup>1</sup>, Ángela Vinué<sup>1</sup>, Andrea Herrero-Cervera<sup>1</sup>, Sergio Martínez-Hervás<sup>1,4,5</sup> y Herminia González-Navarro<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universitat de València, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, Madrid, España.

<sup>4</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de València, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Madrid, España.

**Introducción:** La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) es una de las principales complicaciones metabólicas de la diabetes mellitus tipo 2. La inflamación hepática induce la transición a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), una condición metabólica disfuncional hepática caracterizada por fibrosis que podría terminar en hepatocarcinoma celular (HCC). Algunos estudios sugieren efectos divergentes de los sublinajes hepáticos de las células T naturales asesinas (células NKT, del inglés natural killer T cells), en la modulación de la progresión de EHGNA-EHNA-HCC. Estudios previos nuestros han demostrado que la deficiencia de la citoquina LIGHT disminuye la expresión de Plzf, un factor clave en la diferenciación de las células NKT, lo que sugiere que LIGHT podría modular estas poblaciones de células inmunes hepáticas durante la progresión de la enfermedad hacia EHNA. En el presente estudio se ha realizado la caracterización de las diferentes células NKT intrahepáticas y un posible papel de LIGHT en un modelo murino de EHNA inducido por dieta.

**Métodos:** Los ratones Wt y Light-/ recibieron una dieta control (DC) o una dieta rica en azúcares, grasa y colesterol (DEHNA) durante 16 semanas. Después de la dieta, se determinó el porcentaje del área de colágeno con tinción tricrómica de Masson y la puntuación

NAS en secciones transversales hepáticas. Además, se realizaron análisis de leucocitos circulantes y subpoblaciones de linfocitos, incluidas las células NKTs, y monocitos intrahepáticos mediante citometría de flujo los 4 grupos de ratones.

**Resultados:** Como era de esperar la puntuación NAS y el contenido de colágeno aumentó en los ratones Light-/ y Wt alimentados con DEHNA en comparación con sus homólogos alimentados con DC. Sin embargo, el contenido de colágeno en los ratones Light-/ alimentados con DEHNA se redujo significativamente en comparación con los ratones Wt. El análisis de células inmunitarias intrahepáticas mostró un contenido reducido de macrófagos antiinflamatorios F4/80+ Cd206c+ en ratones Light-/ y Wt alimentados con DEHNA consistente con un estado inflamatorio reducido. El examen de linfocitos hepáticos mostró un aumento en las células NKT17 proinflamatorias en ratones Wt tratados con DEHNA pero no en los ratones Light-/.

**Conclusiones:** La deficiencia de Light reduce el contenido de colágeno en ratones alimentados con DEHNA, lo que podría indicar un estado de fibrosis reducido. Además, los cambios observados en las poblaciones de células inmunes intrahepáticas sugieren un papel de esta citoquina en la diferenciación de las células NKT durante la progresión de EHGNA a EHNA.

**Financiación:** Proyectos PI19/00169 y PI22-00062 financiados por el ISCIII y cofinanciados con fondos FEDER y Proyecto Paula.

#### P-109. IMPACTO DE LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA EN EL METABOLISMO PEROXISOMAL DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Elisa Herráez<sup>1,2</sup>, Marta Alonso-Peña<sup>1,3,4</sup>, Ricardo Espinosa-Escudero<sup>1</sup>, Heike M. Hermanns<sup>4</sup>, Oscar Briz<sup>1,2</sup>, José M. Herranz<sup>2,5</sup>, Carmen García-Ruiz<sup>2,6,7</sup>, José C. Fernández-Checa<sup>2,6,7</sup>, Javier Juamperez<sup>8</sup>, Matías Ávila<sup>2,5</sup>, Josepmaría Argemí<sup>2,5,9</sup>, Ramón Bataller<sup>9</sup>, Javier Crespo<sup>2,3</sup>, María J. Monte<sup>1,2</sup>, Andreas Geier<sup>4</sup> y José J.G. Marin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, 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>Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Hepatología, Departamento de Medicina II, Hospital Universitario de Würzburg, Alemania. <sup>5</sup>Departamento de Medicina, Clínica Universidad de Navarra y Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Programa de hepatología, Instituto de Investigación de Navarra (IdisNA), Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IIBB), CSIC, Barcelona, España. <sup>7</sup>Center for ALPD, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, EE.UU. <sup>8</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, Barcelona, España. <sup>9</sup>Center for Liver Diseases, Pittsburgh Liver Research Center, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

**Introducción:** La síntesis de ácidos biliares (ABs) a partir del colesterol (27 carbonos) por parte de los hepatocitos es inhibida por las citoquinas inflamatorias mediante la represión de CYP7A1, la enzima clave en la iniciación de la biotransformación de su núcleo esteroideo. Se desconoce si la expresión de las enzimas peroxisomales que determinan el acortamiento y la conjugación de la cadena lateral se afecta de igual manera.

**Objetivos:** Investigar si la inflamación hepática altera la capacidad de los hepatocitos para generar ABs maduros de 24 carbonos (ABs-C24) a partir de intermediarios ABs-C27 y conjugarlos con glicina o taurina.

**Métodos:** Se analizaron *in silico* datos transcriptómicos de pacientes con inflamación hepática procedentes de bases de datos públicas (GEO) y de una cohorte de validación. El análisis de los perfiles séricos de ABs en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se determinó mediante HPLC-MS/MS. Los estudios *in vitro* se realizaron en líneas celulares de hígado humano (IHH, HepG2 y HepaRG).

**Resultados:** En cultivos celulares, los agonistas de los receptores nucleares FXR, LXR y PPAR no afectaron a la expresión de las enzimas peroxisomales relacionadas con el metabolismo de los ABs. En cambio, la inhibición de HNF4α reprimió la expresión de la acil-CoA oxidasa 2 (ACOX2), clave en el acortamiento de la cadena lateral. La expresión de ACOX2 también se reducía en presencia de FGF19, lo que se evitó con la inhibición de la vía ERK. Estos cambios fueron paralelos a la alteración en la síntesis de ABs-C24 a partir de ABs-C27. Las citoquinas capaces de reprimir la expresión de CYP7A1 tuvieron poco efecto sobre las enzimas peroxisomales implicadas en la síntesis de ABs-C24, excepto ACOX2 y la enzima conjugante BAAT, cuya expresión fue inhibida, principalmente por la oncostatina M (OSM). Este efecto se podía prevenir por la inhibición de JAK, que restauró el acortamiento de la cadena lateral de ABs-C27 y la conjugación de ABs-C24 con glicina o taurina. La adhesión de la OSM a la matriz extracelular determinó que su efecto sobre las células persistiese después de eliminar la citoquina del medio de cultivo. El análisis *in silico* de datos transcriptómicos procedentes de cuatro bases de datos ( $n = 201$ ) y una cohorte de validación ( $n = 90$ ) reveló una relación inversa entre la inflamación del hígado y la expresión de ACOX2 y BAAT, que se asoció con cambios en los niveles de HNF4α. El análisis de los perfiles plasmáticos de los pacientes con NASH no reveló un acúmulo de ABs-C27 ni un descenso de las especies conjugadas.

**Conclusiones:** El acortamiento de la cadena lateral de los ABs-C27 y su posterior conjugación son inhibidos por los efectores inflamatorios. Sin embargo, estos procesos metabólicos no son limitantes, o bien otros mecanismos implicados en la homeostasis de los ABs contrarrestan un impacto significativo en el perfil sérico de ABs en los pacientes con inflamación hepática, al menos en el caso de NASH.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### P-110. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA Y FIBROSIS HEPÁTICA EN POBLACIÓN PENITENCIARIA DE CATALUÑA. RESULTADOS DEL ESTUDIO PRISONAFLD

Jesús Rivera-Estebar<sup>1</sup>, Andrés Marco<sup>2</sup>, Ramiro Manzano-Núñez<sup>1</sup>, Salvador Augustin<sup>1</sup>, Rafael Guerrero<sup>2</sup>, Pablo Gabriel-Medina<sup>3</sup>, Roser Ferrer-Costa<sup>3</sup>, Francisco Rodríguez-Friás<sup>3</sup>, Elisabeth Turu<sup>2</sup> y Juan M. Pericàs<sup>1</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>Programa de Salud Penitenciaria, Instituto Catalán de la Salud, Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica Clínica, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, España.

**Introducción:** La población penitenciaria ha experimentado un aumento progresivo de la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente del síndrome metabólico (SM). En este contexto, es esperable que una proporción significativa de reclusos padezcan esteatosis hepática metabólica (EHMet), la manifestación hepática del SM. Sin embargo, no existen datos disponi-

bles de prevalencia de EHMet y de fibrosis hepática en esta población. El objetivo del estudio es describir la prevalencia de EHMet y de fibrosis asociada en la población penitenciaria de Cataluña.

**Métodos:** Estudio observacional, transversal, en el que participaron 8 centros penitenciarios de Cataluña con una población diana de 7.000 internos. Se seleccionaron sujetos en régimen no abierto con al menos un criterio metabólico definido por NCEP-ATP III. Se excluyeron pacientes con sospecha de otras enfermedades hepáticas y/o un consumo de alcohol de riesgo según el test AUDIT. A los sujetos incluidos se les realizó una elastografía de transición (ET) que incluyó el parámetro de atenuación controlada (CAP). Un ET  $\geq 8$  kPa y un CAP  $\geq 275$  dB/m fueron diagnósticos de fibrosis significativa y EHMet, respectivamente. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para identificar factores predictores de fibrosis significativa.

**Resultados:** De los 4.338 internos estudiados, el 29,7% ( $n = 1.290$ ) presentaba algún criterio de SM, siendo finalmente incluidos 660 pacientes (15,2%) tras exclusiones y pérdidas. La edad media de la población analizada fue de  $47,8 \pm 12,1$  años, siendo el 88,8% ( $n = 586$ ) varones, mayoritariamente nacidos en países de la Unión Europea (63,5%). El 5,9% ( $n = 34$ ) presentó una serología positiva para VIH. La mediana de ET fue 5,4 kPa (4,4-6,8), objetivándose una ET  $\geq 8$  kPa y  $\geq 10$  kPa en el 16,0% ( $n = 106$ ) y el 7,8% ( $n = 52$ ) de los pacientes, respectivamente. Por otra parte, la mediana de CAP fue de 245 dB/m (208-295) y un 33,2% ( $n = 219$ ) fue diagnosticado de EHMet, siendo la prevalencia de EHMet significativamente superior en sujetos con ET  $\geq 8$  kPa (57,5 vs. 28,5%;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con fibrosis significativa presentaron mayores tasas de obesidad (50,0 vs. 35,0%;  $p < 0,004$ ), diabetes mellitus (27,4 vs. 16,8%;  $p < 0,01$ ) y dislipemia (52,8 vs. 41,8%;  $p < 0,03$ ), así como cifras más elevadas de ALT ( $27 \pm 18$  vs.  $23 \pm 13$ ;  $p < 0,045$ ) y una mayor prevalencia de VIH (12,8 vs. 4,7%;  $p < 0,004$ ) que aquellos con una ET  $< 8$  kPa. En el análisis multivariante, la EHMet (OR = 2,91; IC95% 1,74-4,85;  $p < 0,001$ ) y el VIH (OR = 3,53; IC95% 1,51-8,35;  $p < 0,003$ ) se asociaron con un mayor riesgo de fibrosis hepática significativa, al contrario que valores alterados de transaminasas o un aumento del perímetro abdominal.

**Conclusiones:** La población penitenciaria presenta una importante carga metabólica que condiciona una elevada prevalencia de EHMet. La EHMet, sumada a otros factores de riesgo específicos de esta población, como el VIH, se asocian a un mayor riesgo de fibrosis hepática.

### P-111. ASSESSMENT OF MODELS FOR PREDICTING RESPONSE TO CORTICOID TREATMENT IN ALCOHOL-ASSOCIATED HEPATITIS: A GLOBAL COHORT STUDY

Maria Hernández-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Francisco Idalsoaga<sup>4</sup>, Ravi Samhita<sup>1</sup>, Antonio Díaz Luis<sup>4</sup>, Gustavo Ayares<sup>4</sup>, Jorge Arnold<sup>4</sup>, Winston Dunn<sup>5</sup>, Li Yamming<sup>6</sup>, Singal Ashwani<sup>6</sup>, Doug Simonetto<sup>7</sup>, María Ayala-Valverde<sup>8</sup>, Diego Pérez<sup>8</sup>, Jaime Gómez<sup>8</sup>, Rodrigo Escarate<sup>8</sup>, Eduardo Fuentes-López<sup>9</sup>, Carolina A. Ramírez<sup>10</sup>, Dalia E. Morales-Arraez<sup>11,12</sup>, Zhang Wei<sup>13</sup>, Steve Qian<sup>13</sup>, Joseph Ahn<sup>7</sup>, Buryska Seth<sup>7</sup>, Mehta Heer<sup>5</sup>, Muhammad Waleed<sup>6</sup>, Horia Stefanescu<sup>14</sup>, Adelina Horhat<sup>14</sup>, Andreea Bumbu<sup>14</sup>, Attar Bashar<sup>15</sup>, Grawal Rohit<sup>15</sup>, Joaquín Cabezas<sup>16</sup>, Inés García-Carrera<sup>16</sup>, Berta Cuyás<sup>17</sup>, María Poca<sup>17</sup>, Germán Soriano Pastor<sup>17</sup>, Shiv K. Sarin<sup>18</sup>, Maiwall Rakhi<sup>18</sup>, Prasun K. Jalal<sup>19</sup>, María Fátima Higuera de la Tijera<sup>20</sup>, Anand Kulkarni<sup>21</sup>, Rao P. Nagaraja<sup>21</sup>, Patricia Guerra Salazar<sup>22</sup>, Natália Bystrianska<sup>23</sup>, Veronica Prado<sup>24</sup>, Ana Clemente-Sánchez<sup>1,25</sup>, Diego Rincón<sup>25</sup>, Haider Tehseen<sup>26</sup>, Gustavo A. Romero<sup>27</sup>, Florencia D. Pollarsky<sup>27</sup>, Juan Carlos Restrepo<sup>28</sup>, Luis G. Toro<sup>29</sup>, Pamela Yaquich<sup>30</sup>, Manuel Mendizábal<sup>31</sup>, María Laura Garrido<sup>32</sup>, Sebastian Marciano<sup>33</sup>, Melisa Dirchwolf<sup>34</sup>, Victor Vargas<sup>35</sup>, César Jiménez<sup>35</sup>, Guadalupe García-Tsao<sup>36</sup>, Guillermo Ortiz<sup>36</sup>,

Juan G. Abraldes<sup>37</sup>, Patrick Kamath<sup>7</sup>, Marco Arrese<sup>38</sup>, Shah Vijay<sup>7</sup>, Ramon Bataller<sup>1,2</sup> and Juan Pablo Arab<sup>3,38,39</sup>

<sup>1</sup>Center For Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>5</sup>University of Kansas Medical Center, KS, USA. <sup>6</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of South Dakota Sanford School of Medicine, Sioux Falls, SD, USA. <sup>7</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. <sup>8</sup>Servicio DE Medicina Interna, Hospital El Pino, Santiago, Chile. <sup>9</sup>Department of Health Sciences, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>10</sup>Departamento de Anestesiología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile. <sup>11</sup>Center For Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, PA, USA. <sup>12</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, University Hospital of the Canary Islands, Tenerife, Spain. <sup>13</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Florida, Gainesville, FL, USA <sup>14</sup>Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania. <sup>15</sup>Division of Gastroenterology & Hepatology, Cook County Health and Hospital Systems, Chicago, Illinois, USA.

<sup>16</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, University Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; Research Institute Valdecilla (Idival), Santander, Spain. <sup>17</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ciberehd, Barcelona, Spain. <sup>18</sup>Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India. <sup>19</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. <sup>20</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico. <sup>21</sup>Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India. <sup>22</sup>Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés, La Paz, Bolivia. <sup>23</sup>Division of Hepatology, Gastroenterology and Liver Transplantation, Department of Internal Medicine II, Slovak Medical University, F. D. Roosevelt University Hospital, Banska Bystrica, Slovak Republic. <sup>24</sup>Centre Hospitalier de Luxembourg. <sup>25</sup>Liver Unit, Department of Digestive Diseases Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Ciberehd Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, Spain. <sup>26</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA. <sup>27</sup>Sección de Hepatología, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina. <sup>28</sup>Hospital Pablo Tobon Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. <sup>29</sup>Hospitales de San Vicente Fundación, Medellín, Rionegro, Antioquia, Colombia. <sup>30</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. <sup>31</sup>Hepatology and Liver Transplant Unit, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. <sup>32</sup>Hospital Central San Luis, San Luis, Argentina. <sup>33</sup>Liver Unit, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. <sup>34</sup>Unidad de Hígado, Hospital Privado de Rosario, Argentina. <sup>35</sup>Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron, Ciberehd, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. <sup>36</sup>Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine/VA-CT Healthcare System, New Haven/West Haven, USA. <sup>37</sup>Division of Gastroenterology, Liver Unit, University of Alberta, Edmonton, Canada. <sup>38</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>39</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada.

**Introduction:** Alcohol-associated hepatitis (AH) is a severe entity associated with high mortality. Corticosteroids might be used in cases with severe disease and several dynamic models can predict mortality and response to corticosteroids in AH patients. However, there is no consensus on the best of them.

**Objectives:** Evaluate dynamic models to predict response to corticosteroid treatment, based on short-term mortality in patients with severe AH based on a worldwide cohort.

**Methods:** Retrospective cohort study of patients with severe AH (between 2009-2019). We included patients who received corticosteroid treatment and calculated the Lille model of day 4 (Lille-4), day 7 (Lille-7) (cut-off value  $\geq 0.45$ ), and the Trajectory of Serum Bilirubin (TSB) (cut-off value  $\geq 0.8$  of the ratio between bilirubin at admission and day 7) to predict mortality. We estimated up to 30-day survival using Kaplan-Meier curves, and we performed multi-variable analyzes using Cox regression. Specifically, we constructed two models to compare Lille-4 vs. TSB and Lille-7 vs. TSB, adjusting by well-known clinical variables associated with higher mortality in AH (age, sex, and creatinine at admission).

**Results:** 1,066 patients were included (30 centers, 10 countries), age  $47.7 \pm 10.9$  years, 30% women. The MELD score on admission was 25 [21-30]. Responders were considered by Lille-4 49.1%, Lille-7 46.6%, and TSB 55.4%. In the first Cox regression, we observed that Lille-4 and TSB predicted 30-day mortality (HR 3.0, 95%CI: 1.7-5.1;  $p < 0.0001$ , and HR 2.1, 95%CI: 1.3-3.5;  $p = 0.005$ , respectively). In the second Cox regression, Lille-7 also predicted 30-day mortality (HR 3.7, 95%CI: 2.1-6.7;  $p < 0.0001$ ), but not TSB (HR 1.5, 95%CI: 0.8-2.6;  $p = 0.180$ ). Creatinine at admission was also statistically significant in both Cox-regressions.

**Conclusions:** Different dynamic models can determine the response to corticosteroids in patients with severe AH. However, Lille-7 and Lille-4 have the best performance. New models are needed to better prognostication in AH.

## P-112. LOS PACIENTES CON CIRROSIS POR ALCOHOL QUE SE RECOMPENSAN EN EL SEGUIMIENTO PRESENTAN UN PERFIL METABOLÓMICO CARACTERÍSTICO CON CONCENTRACIONES DIFERENCIALES DE METABOLITOS LIPÍDICOS Y DE AMINOÁCIDOS

Helena Hernández-Évole<sup>1</sup>, Jordi Gratacós Ginès<sup>1</sup>, Emma Avitabile<sup>1</sup>, Juan José Lozano<sup>2</sup>, Martina Pérez<sup>1</sup>, Julia Sidorova<sup>2</sup>, Álex Guillamon Thiery<sup>3</sup>, Adrià Juanola<sup>1</sup>, Anna Soria<sup>1</sup>, Isabel Graupera<sup>1</sup>, Ana Belén Rubio<sup>1</sup>, Marta Cervera<sup>1</sup>, Marta Carol<sup>1</sup>, Núria Fabrellas<sup>1</sup>, Pere Ginés<sup>1</sup> y Elisa Pose<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España. <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España.

**Introducción:** un porcentaje significativo de pacientes con cirrosis por alcohol descompensada experimentarán una resolución de las descompensaciones clínicas, lo cual es un fenómeno relativamente frecuente y relevante. Se desconocen los mecanismos y posibles vías metabólicas implicadas en la recompensación de la cirrosis por alcohol.

**Métodos:** se seleccionaron pacientes con cirrosis por alcohol de una cohorte prospectiva recogida entre 2016 y 2020. Fueron clasificados en 4 grupos: 0) pacientes compensados a la inclusión y durante el seguimiento, 1) descompensados a la inclusión, pero con recompensación posterior, 2) descompensados a la inclusión y durante el seguimiento y 3) descompensados a la inclusión que murieron los primeros 3 meses del seguimiento. La recompensación fue definida como la ausencia de descompensaciones clínicas sin requerimiento de tratamiento específico para la ascitis o encefalopatía durante el año previo al final del seguimiento. Se analizaron

muestras de plasma a nivel basal para evaluación del perfil metabólico mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y espectroscopia de masas en tandem. Se hizo un análisis de componentes principales y se utilizó la plataforma Metaboanalyst para realizar el análisis de las vías metabólicas.

**Resultados:** se incluyeron un total de 63 pacientes con cirrosis por alcohol. De estos, 18 formaban parte del grupo 0, 15 del grupo 1, 15 del grupo 2 y 15 del grupo 3. Los grupos eran comparables en cuanto a la edad y sexo. La mediana de tiempo de seguimiento era similar entre los grupos de interés, siendo de 3 años y medio en el grupo 1 y de 3 años y 3 meses en el grupo 2. El MELD score basal fue de 17 y 16 respectivamente. En cuanto al seguimiento alcohológico, 7/15 (47%) y 3/15 (20%) pacientes mantuvieron la abstinencia en el seguimiento ( $p = 0,04$ ) en los grupos 1 y 2. Al comparar el grupo 1 y 2 (pacientes que se recompensan vs. pacientes que se mantienen descompensados) se objetivó un perfil metabólico diferenciado con concentraciones distintas en 32 metabolitos: 20 lípidos se encontraban a concentraciones más altas en los pacientes recompensados: 12 ácidos grasos poliinsaturados (ácido docosahenoico y docosapantenoico a concentraciones 2,1 y 2,6 veces más elevadas, ( $p < 0,05$ )) y 7 compuestos del metabolismo de las acilcarnitinas y acilcolinas; 7 aminoácidos, entre ellos el fenil-lactato (a concentraciones 3,1 veces menores en el grupo de recompensados ( $p = 0,04$ )); y 5 vitaminas.

**Conclusiones:** los pacientes con cirrosis por alcohol que se recompensaron en el seguimiento presentaban un perfil metabólico basal diferenciado en relación a compuestos implicados en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados, acilcarnitinas y aminoácidos como el fenil-lactato. Es probable, por lo tanto, que estas vías metabólicas tengan un papel en la recompensación de la cirrosis por alcohol.

#### P-113. UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN LA DETECCIÓN DE ESTEATOHEPATITIS Y ESTADIO DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

José López González<sup>1</sup>, Carmen Lara Romero<sup>2,3</sup>, Noelia Campos Serrano<sup>1</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>2,3,4,5</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>2,3,4,5</sup> y Marta Casado Martín<sup>1</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>Ciberehd, España. <sup>4</sup>Instituto Biomedicina de Sevilla, España. <sup>5</sup>Universidad de Sevilla, España.

**Introducción:** La EHmet se caracteriza por la presencia de esteatosis, esteatohepatitis (EHNA) y/o fibrosis en pacientes con disfunción metabólica.

**Objetivos:** Analizar la presencia de EHNA y/o fibrosis avanzada, en pacientes con EHmet y rigidez hepática (RH) elevada, así como identificar los factores asociados a la existencia de fibrosis avanzada.

**Métodos:** Estudio prospectivo bicéntrico, incluye pacientes con diagnóstico de EHmet atendidos en el Hospital Torrecárdenas y Hospital Virgen del Rocío, con RH > 8 kPa mediante elastografía transicional. Posteriormente, se ha evaluado la presencia de EHNA y grado de fibrosis mediante biopsia. Se registraron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, elastográficas e histológicas. Se definió fibrosis avanzada como la presencia de F3/F4 y fibrosis leve como la presencia de F1/F2 o ausencia de fibrosis 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 área bajo la curva (AUC).

**Resultados:** El estudio incluyó 87 pacientes (tabla). El estudio histológico demostró EHNA en 80 (92%), 41 tenían fibrosis avanzada (47,1%), y 11 eran F4. En el análisis bivariante, las cifras de GGT (p

< 0,01), RH ( $p < 0,01$ ) y FIB-4 ( $p = 0,05$ ), además del hecho de padecer diabetes ( $p = 0,03$ ) se asociaron a fibrosis avanzada. En el análisis multivariante las variables asociadas de forma independiente a fibrosis avanzada fueron diabetes (OR 3,6, IC95% 3-4,4) y RH (OR 1,57, IC95% 1,45-1,69), obteniéndose un modelo predictivo para estimar la fibrosis avanzada a partir de la RH y diabetes con una sensibilidad de 0,87, especificidad 0,71, F1 score 0,82 y AUC 0,845 [0,758,0,932].

VARIABLES		RESULTADO n=87	FIBROSIS LEVE (n=46)	FIBROSIS AVANZADA (n=41)	P
EDAD (%)		59.75 ± 10.6	57.9 ± 10.7	61.7 ± 10.2	0.09
SEXO (%)	Hombre	43 (49.4%)	24 (52.2%)	19 (46.3%)	0.66
	Mujer	44 (50.6%)	22 (47.8%)	22 (53.7%)	
HTA (%)		61 (70.1%)	33 (71.7%)	28 (68.2%)	0.81
DISLIPEMIA (%)		51 (58.6%)	28 (60.8%)	23 (56.1%)	0.66
DIABETES (%)		55 (63.2%)	24 (52.2%)	31 (75.6%)	0.03
OBESEIDAD (%)		85 (97.7%)	44 (95.6%)	41 (100%)	0.5
GOT		52.6 ± 30.8 U/L	48.4 ± 27.3 u/l	57.5 ± 34.1 u/l	0.17
GPT		61.2 ± 41.3 U/L	62.2 ± 43.3 U/L	60.3 ± 39.5 U/L	0.8
GGT		126.2 ± 116.7 U/L	92.5 ± 78.5 U/L	164 ± 139.9 U/L	0.004
HB GLICOSILADA (n=44)		6.6 ± 1.28 %	6.34 ± 0.8 %	7.1 ± 1.8 %	0.12
COLESTEROL		197.6 ± 39.3 mg/dL	198.7 ± 34.2 mg/dL	196.3 ± 44.8 mg/dL	0.7
TRIGLICERIDOS		193.6 ± 108 mg/dL	192.2 ± 99.5 mg/dL	195.2 ± 119.8 mg/dL	0.9
RIGIDEZ HEPÁTICA (kPa)		13.2 ± 5.8 kPa	10.4 ± 1.6 kPa	16.3 ± 7.2 kPa	0.0001
CAP (n=43)		326.6 ± 41.2	324.5 ± 47.2	330.8 ± 25.8	0.64
FIB-4 (%)	<1.33	25 (28.7%)	13 (35.1%)	6 (18.7%)	0.05
	1.33-2.66	43 (49.4%)	20 (54%)	16 (50%)	
	>2.66	19 (21.8%)	4 (10.9%)	10 (31.3%)	
FIB-4		2.1 ± 1.24	1.79 ± 1	2.35 ± 1.4	0.04
APRI (%)	<0.5	30 (34.5%)	17 (37%)	13 (31.7%)	0.13
	0.5-1.5	45 (51.7%)	26 (56.5%)	19 (46.3%)	
	>1.5	12 (13.8%)	3 (6.5%)	9 (22%)	
APRI		0.72 ± 0.7	0.72 ± 0.7	0.86 ± 0.63	0.3

$$P = \frac{e^{(-6.48 + 0.46 * FSRH + 1.28 * Diabetes)}}{1 + e^{(-6.48 + 0.46 * FSRH + 1.28 * Diabetes)}}$$

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes con EHmet y RH > 81 < Pa tienen EHNA y de ellos casi la mitad fibrosis avanzada. La diabetes y la RH pueden identificar a pacientes con EHNA y fibrosis avanzada, pudiendo el modelo obtenido evitar la necesidad de biopsia hepática.

#### P-114. ESTUDIO PROSPECTIVO, INTERNACIONAL Y MULTICÉNTRICO COMPARANDO DE ESTRATEGIAS DE CRIBADO, DERIVACIÓN Y MANEJO DE PACIENTES CON EHMET EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL (ANÁLISIS INTERMEDIO PROYECTO NASH-PI)

Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup>, Yolanda Sánchez-Torrijos<sup>1</sup>, Silvia García-Rey<sup>1</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>1</sup>, Vanessa García-Fernández<sup>1</sup>, Francisco Atienza<sup>2</sup>, Pablo Remón<sup>3</sup>, Carmen Lara-Romero<sup>1</sup>, María C. Roque-Cuellar<sup>1</sup>, Inmaculada Domínguez-Pascual<sup>4</sup>, Ioanna P. Kalafati<sup>5</sup>, Sabine Kahl<sup>6</sup>, Pedro P. García-Luna<sup>7</sup>, Jörn M. Schattenberg<sup>8</sup>, Michael Roden<sup>6</sup>, George Dedousis<sup>5</sup> y Jeffrey V. Lazarus<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Centro de Salud El Porvenir, Distrito Sevilla, España. <sup>3</sup>Unidad de Metabolismo y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España. <sup>4</sup>Departamento de Análisis Clínico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>5</sup>Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Sciences and Education, Harokopio University of Athens, Athens, Grecia.

<sup>6</sup>German Center for Diabetes Research, Neuherberg; Division of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Alemania. <sup>7</sup>UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine I, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Alemania.

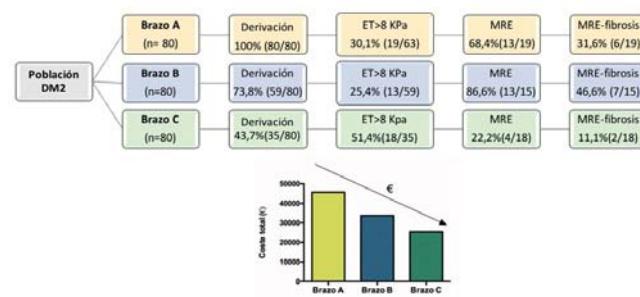
<sup>9</sup>Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Hospital Clínic, University of Barcelona, Spain.

**Objetivos:** Analizar un algoritmo diagnóstico basado en métodos bioquímicos (FIB-4, NFS, HFS) y elastografía transitoria (ET) en una cohorte de pacientes diabéticos de unidades de endocrinología y atención primaria.

**Métodos:** Se incluyeron 240 pacientes aleatorizados a uno de estos tres brazos: brazo A ( $n = 80$ ) derivados siguiendo criterios clínicos de manejo estándar; brazo B ( $n = 80$ ) derivados por alteraciones en los scores de fibrosis (FIB4 > 1,3 o NFS > -1,456 o HFS > 0,12); y brazo C ( $n = 80$ ) derivados por HFS > 0,12 o ET > 8 KPa. Aquellos pacientes en riesgo de sufrir fibrosis por EHmet (ET > 8 KPa) se realizaron elastografía por resonancia magnética (MRE).

**Resultados:** La edad media fue de  $57 \pm 9,7$  años, el 57,9% (139/240) hombres, IMC  $36,6 \pm 8,3$  kg/m<sup>2</sup> y la media de diagnóstico de DM2 fue  $8,4 \pm 6,8$  años. No se encontraron diferencias significativas en parámetros bioquímicos o características clínicas. Globalmente, se encontró un ET > 8 KPa en 52/176 (29,5%) pacientes; ET > 10 KPa en 36/176 (20,4%) y ET > 15KPa en 18/176 (10,2%) pacientes. Todos los pacientes del brazo A fueron derivados, 19/63 (30,1%) mostraron ET > 8 kPa, 13/19 (68,4%) se realizaron MRE, 6/19 (31,6%) con fibrosis. En el brazo B se derivaron 59 pacientes, 15/59 (25,4%) mostraron ET > 8 KPa y 13/15 (86,6%) se realizaron MRE, 7/15 (46,6%) con fibrosis. En el Brazo C, se derivaron 35 pacientes, 18/35 (51,4%) con ET > 8 KPa y 4/18 (22,2%) con MRE, 2/18 (11,1%) mostraron fibrosis. El coste estimado de la derivación de pacientes EHmet a la unidad de enfermedades digestivas fue de 570,78€, ET 120€ e índices de fibrosis de 0,59€ por paciente con DM2. El coste total del Brazo A fue de 45.662,4€; del brazo B 33.676€ y del brazo C 25.377,3€.

Figura 1. 1a) Esquema de derivación de pacientes del estudio NASH-PI. 1b) Representación coste económico en los tres brazos de estudio.



**Conclusiones:** En una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en atención primaria la prevalencia de fibrosis avanzada y cirrosis fue del 20% y del 10%. La detección de fibrosis avanzada en dos pasos (HFS + ET) en pacientes con DM2 es coste-efectiva disminuyendo a la mitad el coste del manejo de los pacientes.

#### P-115. BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES BIOPSIADOS CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Rocío Montero Vallejo<sup>1</sup>, Rocío Gallego Durán<sup>1</sup>, Douglas Maya<sup>1</sup>, Javier Gallego<sup>1</sup>, Sheila Gato<sup>1</sup>, Vanessa García Fernández<sup>1</sup>,

Rocío Muñoz Hernández<sup>1</sup>, Antonio Gil<sup>1</sup>, Ángela Rojas<sup>1</sup>, Mayte García Fernández de Barrena<sup>2</sup>, Jose María Herranz<sup>2</sup>, Virginia Hernández Gea<sup>3</sup>, Genís Campreciós<sup>3</sup>, Aina Antón<sup>3</sup>, Mª Carmen Rico<sup>1</sup>, Manuel Romero Gómez<sup>1</sup> y Javier Ampuero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, CIBEREHD, Pamplona, España, <sup>3</sup>Unidad de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España.

**Objetivos:** Identificar marcadores de disfunción endotelial en suero y tejido hepático en pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) caracterizados mediante biopsia hepática.

**Métodos:** Estudio transversal en el que se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico histológico de EHmet. Se realizaron técnicas de ELISA para los diferentes marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1/CD54, VCAM-1/CD106, VEGF, Serpin E1/PAI-1 y ADAM12). Además, se realizó inmunohistoquímica de tejido hepático de 25 pacientes biopsiados (grupo control ( $n = 5$ ), esteatosis simple ( $n = 5$ ), NASH F0 ( $n = 5$ ), NASH F1-F2 ( $n = 5$ ) y NASH F3-F4 ( $n = 5$ )) para Caveolina-1 y angiotensinogénico. Se registró la presencia de eventos cardiovasculares y se calculó el índice de Castelli.

**Resultados:** La edad media fue de  $60 \pm 9$  años y el 52,5% eran mujeres. Los niveles circulantes de ICAM-1 se vieron asociados a fibrosis hepática (SS:  $17,9 \pm 7,7$  vs. NASH-F0  $21,9 \pm 9,9$  vs. F1-F2  $25,3 \pm 10,8$  vs. F3-F4  $33,3 \pm 24,1$  ng/mL;  $p = 0,05$ ). Además, ICAM correlacionó positivamente con el NAS Score ( $r: 0,491$ ,  $p = 0,001$ ); los niveles circulantes de VCAM se asociaron a la presencia de fibrosis significativa ( $F0-F1 47,9 \pm 26,2$  vs.  $F2-F4 66,5 \pm 33,9$  ng/mL;  $p = 0,042$ ); se encontró una correlación positiva entre VCAM e ICAM de ( $r: 0,523$ ,  $p = 0,001$ ). Los niveles circulantes de VEGF estaban incrementados en pacientes con NAS Score > 5:  $284,05 \pm 80,8$  vs.  $214,4 \pm 151,4$  pg/mL;  $p = 0,03$ ). Los niveles circulantes de Serpin E1 aumentaban con el grado de esteatosis hepática (esteatosis leve  $6,49 \pm 5,9$  vs. esteatosis moderada/severa  $8,73 \pm 4,2$  ng/mL;  $p = 0,036$ ), y correlacionaron con el índice de Castelli ( $r: 0,368$ ,  $p = 0,023$ ) (fig. 1A-D). Por último, la expresión hepática de caveolina-1

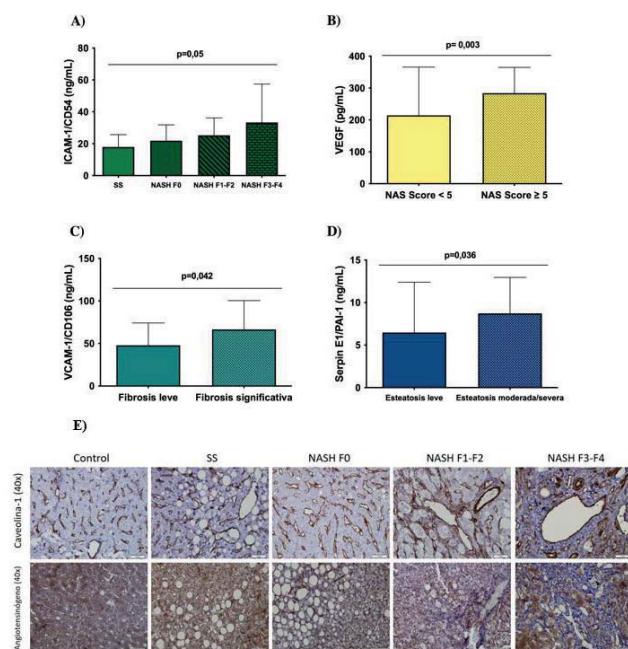


Fig 1. A) Niveles circulantes de ICAM-1/CD54 en pacientes diagnosticados por biopsia hepática (esteatosis simple (SS), NASH sin fibrosis (NASH F0), NASH con fibrosis F1-F2 (NASH F1-F2) y NASH con fibrosis avanzada (F3-F4)). B) Expresión de VEGF en pacientes EHmet con respecto al NAS Score. C) Niveles de VCAM-1/CD106 expresado en suero relacionados con los niveles de fibrosis en la enfermedad. D) Niveles de Serpin E1/PAI-1 en pacientes de EHmet correlacionados con los niveles de esteatosis. E) Immunohistoquímica de los marcadores de disfunción endotelial Caveolina-1 y Angiotensinogénico, de los diferentes estudios de los pacientes biopsiados por sospecha de EHmet.

y angiotensinógeno incrementaba a medida que aumentaba la lesión hepática (fig. 1E).

**Conclusiones:** Los biomarcadores de disfunción endotelial están relacionados con las características histológicas de EHmet, como fibrosis, esteatosis hepática o NASH, tanto a nivel circulante como de expresión hepática.

#### P-116. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ANALÍTICA E HISTOLÓGICA DE LA ESTEATOSIS MEDIADA POR FÁRMACOS EN NAFLD. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE HEPAMET

Juan Carlos Rodríguez Duque<sup>1</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Aitor Odriozola Herrán<sup>1</sup>, Carolina Jiménez<sup>1</sup>, Luis Ibáñez<sup>2</sup>, Jesús Rivera-Esteban<sup>3</sup>, Javier Abad<sup>4</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, María del Barrio<sup>1</sup>, Javier Ampuero<sup>5</sup>, Isabel Graupera<sup>6</sup>, Carmelo García-Monzon<sup>7</sup>, Judith Gómez-Camarero<sup>8</sup>, Rosa M Morillas<sup>9</sup>, Vanesa Bernal<sup>10</sup>, Rosa M Martín-Mateos<sup>11</sup>, Patricia Aspichuela<sup>12</sup>, Lourdes Grande<sup>13</sup>, Mercedes Latorre<sup>14</sup>, María Luisa García-Torres<sup>15</sup>, Salvador Benlloch<sup>16</sup>, Juan Turnes<sup>17</sup>, Raúl Andrade Bellido<sup>18</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>19</sup>, Jose Luis Calleja<sup>4</sup>, Juan Manuel Pericas<sup>20</sup>, Rafael Bañares<sup>21</sup>, Jesús M. Banales<sup>22</sup>, Rocío Aller<sup>23</sup> y Javier Crespo García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España. <sup>5</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Universidad de Sevilla, España. <sup>6</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic-Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, España. <sup>7</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina-Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

<sup>8</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>10</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>11</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. <sup>12</sup>Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Instituto de Investigación Sanitario Biorruces Bizkaia, Vizcaya, España. <sup>13</sup>Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. <sup>14</sup>Unidad de Hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España. <sup>15</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

<sup>16</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>17</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra, España. <sup>18</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>19</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Universidad de Sevilla, España.

<sup>20</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>21</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>22</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>23</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Universidad de Valladolid, España.

**Introducción:** La enfermedad hepática metabólica ("MAFLD") presenta una patogenia multifactorial, en la que además de los factores clásicos relacionados con el síndrome metabólico podemos encontrar otras noxas como fármacos con potencial hepatotóxico o esteatogénico. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la prevalencia de MAFLD asociado a fármacos esteatogénicos en el registro HepaMET y caracterizar esta población.

**Métodos:** Estudio multicéntrico y transversal con 3402 pacientes MAFLD demostrado histológicamente del registro nacional HEPA-met. Se revisó el uso de fármacos con potencial hepatotóxico o esteatogénico descrito. Para el diagnóstico de hepatopatía tóxica por fármacos se utilizó unos valores de GPT o GOT > 5 LSN para la forma citolítica o bilirrubina > 2 mg/dl o FA > 2 LSN.

**Resultados:** Se analizaron un total de 3.402 sujetos, de los cuales el 46,4% son hombres, el 77% presentaba sobrepeso, el 40,9% DM2, el 52,6% HTA y el 61,9% dislipemia, y presentaban una edad media de  $52,5 \pm 13,6$  años. La prevalencia de MAFLD asociado al empleo de fármacos con potencial esteatogénico es del 1,9% en la Cohorte HepaMET. Los fármacos más frecuentemente reportados fueron corticoides (17/63, 27,0%), seguidos del metotrexato (12/63, 19,0%). No hemos encontrado diferencias en cuanto a edad ni con respecto a la prevalencia de componentes del síndrome metabólico, a excepción de un mayor perímetro abdominal y una menor prevalencia de sexo masculino en el grupo de pacientes con fármacos esteatogénicos. Sin embargo, si hemos encontrado diferencias a nivel analítico (GOT  $50,4 \pm 30,3$  vs.  $42,4 \pm 37,1$ ; p = 0,045, GPT  $68,6 \pm 49,5$  vs.  $59,2 \pm 48,8$ ; p = 0,038) e histológico, presentando la población a estudio un grado significativamente superior de esteatosis avanzada ( $\geq S2$ ) (60,3 vs. 43,6%; p = 0,005). Adicionalmente, hemos analizado la prevalencia global de empleo de fármacos con potencial hepatotóxico, reportado en 117 (3,4%) pacientes. Los fármacos más frecuentemente prescritos fueron paracetamol (21/117, 17,9%) seguidos de los corticoides (17/117, 14,5%). El empleo de estos fármacos se asocia a una mayor edad, mayor prevalencia de dislipemia y mayor perímetro abdominal. No encontramos diferencias relevantes desde el punto de vista analítico, pero de forma análoga al anterior grupo de estudio, se objetivó un grado significativamente superior de esteatosis avanzada (48,7 vs. 44,0%; p = 0,030) sin diferencias en el grado de fibrosis. Aplicando los criterios analíticos de DILI en esta población, se obtuvo una prevalencia de DILI citolítico del 4,8% (156/3.280) y de DILI colestásico del 4,5% (146/3.280).

**Conclusiones:** La prevalencia de MAFLD asociado a fármacos esteatogénicos es baja en la Cohorte HepaMET, aunque su ésta podría estar infrarrepresentada. Estos pacientes presentan un peor perfil analítico y una esteatosis más avanzada, por lo que son necesarios estudios prospectivos que analicen el papel de estos fármacos en el pronóstico de estos enfermos.

#### P-117. LA RECOMPENSACIÓN TRAS UN EPISODIO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA ES RELATIVAMENTE FRECUENTE Y SE RELACIONA CON LOS VALORES DE CHILD, GGT, PLAQUETAS Y LA ABSTINENCIA AL ALCOHOL. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HEPATOPATÍA POR ALCOHOL (REHALC)

Jordi Gratacós-Ginès<sup>1</sup>, Pilar Ruz Zafra<sup>2</sup>, Miriam Celada<sup>3</sup>, Aina Martí-Carretero<sup>4</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>5</sup>, Rosa Martín-Mateos<sup>6</sup>, Joaquín Cabezas<sup>7</sup>, Luis-Enrique Frisancho<sup>8</sup>, Sonia García García<sup>9</sup>, Mónica Barreales<sup>10</sup>, Javier Tejedor<sup>11</sup>,

Sergio Vázquez<sup>12</sup>, Nuria Cañete Hidalgo<sup>13</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>14</sup>, María Valenzuela<sup>15</sup>, David Martí-Aguado<sup>16</sup>, Diana Horta<sup>17</sup>, Marta Quiñones<sup>18</sup>, Vanesa Bernal<sup>19</sup>, Silvia Acosta<sup>20</sup>, Tomás Artaza<sup>21</sup>, José Pinazo<sup>22</sup>, Carmen Villar<sup>23</sup>, Ana Clemente-Sánchez<sup>24</sup>, Ester Badia<sup>25</sup>, Conrado Fernández<sup>26</sup>, Victoria Aguilera<sup>9</sup>, Pau Sancho-Bru<sup>26</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>4</sup>, Santiago Tomé<sup>27</sup>, Joan Caballería<sup>1</sup> y Elisa Pose<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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 Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, España. <sup>12</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>13</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. <sup>15</sup>Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. <sup>16</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa, España. <sup>18</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>21</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>23</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, España. <sup>24</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>25</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>26</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. <sup>27</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

**Objetivos:** Varios estudios recientes han descrito el fenómeno de resolución de las complicaciones clínicas en pacientes con cirrosis descompensada. No existe información acerca de la incidencia, así como de los factores asociados a la recompensación tras un episodio de hepatitis alcohólica (HA).

**Métodos:** Se seleccionaron todos los pacientes que sobrevivieron a un episodio de HA y que hubieran presentado alguna descompensación al diagnóstico o tuvieran una puntuación de MELD > 20, de una cohorte retrospectiva de HA diagnosticadas entre 2014 y 2021 en 30 centros españoles. La recompensación se definió como: enfermedad hepática compensada en ausencia de tratamiento médico (diuréticos, laxantes o rifaximina) en los 3 meses previos y MELD < 12 puntos. Se evaluó el porcentaje de pacientes recompensados a 1 y 3 años y se analizaron los factores asociados a la recompensación mediante regresión logística.

**Resultados:** Se incluyeron 548 pacientes. La mayoría fueron hombres (72%) con una edad media de 52 años y la puntuación media de MELD al diagnóstico fue 22. Ciento cinco pacientes (19%) se recompensaron durante el seguimiento a tres años, 74 de ellos (70%) en el primer año de seguimiento. Los factores asociados a la recompensación a un año fueron una puntuación menor de Child-Pugh (OR 1,66, IC 1,27-2,19), unos niveles más elevados de plaquetas (OR 1,04, IC 1,01-1,08) y GGT (OR 1,07, IC 1,03-1,12), y la abstinencia alcohólica (OR 2,72, IC 1,48-5). La probabilidad basal de recompensación al año osciló entre el 4% en pacientes con Child-Pugh > 9 puntos, con valores bajos de plaquetas (< 75,5 × 10<sup>9</sup>/L) y GGT (< 172 U/L) y 29% en pacientes con Child-Pugh < 9, con valores de plaquetas y GGT elevados.

**Conclusiones:** Una proporción significativa de pacientes con hepatitis alcohólica presenta recompensación de la cirrosis, que ocurre mayormente durante el primer año de seguimiento, y se asocia a la abstinencia, la puntuación de Child y los niveles de plaquetas y GGT.



#### P-118. EVALUACIÓN DE ÍNDICES SEROLÓGICOS DE ESTEATOSIS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA EN POBLACIÓN GENERAL DE ESPAÑA

Jesús Rivera-Esteban<sup>1</sup>, Alba Jiménez-Masip<sup>1</sup>, Ramiro Manzano-Nuñez<sup>1</sup>, Elba Llop<sup>2</sup>, Christie Perelló<sup>2</sup>, Marta Hernández<sup>2</sup>, María T. Arias-Loste<sup>3</sup>, Paula Iruzubieta<sup>3</sup>, María del Barrio<sup>3</sup>, Miguel A Serra<sup>4</sup>, Amparo Escudero<sup>4</sup>, Juan M Pericás<sup>1</sup>, Jose Luis Calleja<sup>2</sup> y Javier Crespo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servei de Malalties Hepatiques, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico de Valencia, España.

**Introducción:** La esteatosis hepática metabólica (EHMet) es una entidad altamente prevalente que se apoya en test no invasivos (TNI) para la detección y estratificación de la enfermedad. Los TNI serológicos de esteatosis son herramientas útiles en la evaluación inicial de la EHMet, siendo necesarios estudios de validación en diferentes poblaciones. El objetivo del estudio fue evaluar la precisión diagnóstica de los TNI serológicos en población general española e investigar la correlación entre dichos test y el parámetro de atenuación controlada (CAP) de la elastografía de transición (ET).

**Métodos:** Estudio multicéntrico, transversal, basado en una cohorte representativa de la población general adulta de España (PREVHEP-ETHON) con datos de ET y PAC. Se excluyeron sujetos con sospecha de hepatitis viral o un consumo excesivo de alcohol ( $\geq 15$  unidades/día). La prueba de referencia fue el CAP-ET y un valor  $\geq 275$  dB/m se consideró diagnóstico de EHMet. Se investigó la capacidad diagnóstica de Fatty Liver Index (FLI), Fatty Liver Disease (FLD) index, Hepatic Steatosis Index (HSI), Lipid Accumulation Product (LAP), NAFLD index, Visceral Adiposity Index (VAI), y Zhejiang University (ZJU) index mediante área bajo la curva (AUC) y los valores predictivos (VP) para EHMet aplicando los puntos de corte previamente descritos tanto en el global de sujetos como específicamente en aquellos con obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Además se evaluó la concordancia para confirmar o excluir EHMet mediante el índice Kappa de Cohen (k) y la correlación lineal de Pearson (r) entre los distintos índices y el CAP por ET.

**Resultados:** Se incluyeron 9.637 pacientes, 4.268 (44,2%) de los cuales contaban con datos de CAP-ET, siendo la prevalencia estimada de EHMet del 33,0%. Los pacientes con EHMet fueron mayoritariamente varones (54,8 vs. 37,5%;  $p < 0,001$ ), presentaron una edad mediana mayor (55 (47-64) vs. 48 (42-57) años;  $p < 0,001$ ) y una mayor carga metabólica que aquellos sin EHMet ( $p < 0,001$  para todos los determinantes metabólicos). Globalmente, los TNI serológicos mostraron una adecuada capacidad diagnóstica ( $AUC > 0,70$ ), mostrando FLI la mayor precisión diagnóstica ( $AUC 0,81$ ; IC95% 0,79-0,82), con un VP negativo del 89,6% y un VP positivo del 63,2% para los valores de FLI 30 y 60, respectivamente. Además, FLI obtuvo una aceptable concordancia ( $k = 0,45$ ) y correlación lineal ( $r = 0,55$ ) con el PAC de la ET. En obesos, la precisión diagnóstica de los

TNI serológicos disminuyó sensiblemente, mostrando FLI un AUC 0,72 (IC95% 0,69-0,76), y el resto de índices un AUC < 0,70.

**Conclusiones:** Los índices serológicos de esteatosis, particularmente FLI, representan una opción válida para el abordaje de EHMet en población general española. Son necesarios datos adicionales en poblaciones de riesgo, como en sujetos con obesidad, así como estudios contrastados con histología y de coste-efectividad para definir la mejor estrategia diagnóstica para la EHMet a nivel poblacional.

#### P-119. VERY LOW ACCESS TO EARLY LIVER TRANSPLANTATION (LT) FOR ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS (AAH) IN A SETTING OF SOCIAL PSYCHIATRIC CONTRAINDICATIONS

Sonia García García<sup>1</sup>, Isabel Terol Chafer<sup>1</sup>, María García-Eliz<sup>1,2</sup>, Isabel Conde Amiel<sup>1</sup>, Carmen Vinaixa<sup>1,2</sup>, Carmen Castillo Cejas<sup>3</sup>, Sagrario Gutiérrez<sup>3</sup>, Javier del Hoyo<sup>1</sup>, Angel Rubín<sup>1,2</sup>, Marina Berenguer<sup>1,2,4</sup> and Victoria Aguilera<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Hepatology and Liver Transplant Unit, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Instituto de Salud Carlos III, CIBERehd, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Social Work Department, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Universitat de Valencia, Departament de Medicina, Valencia, Spain.

**Introduction:** LT for AAH has become an accepted treatment for selected patients. Yet inclusion in the waiting list (WL) and access to LT remain limited.

**Objectives:** To understand reasons that preclude access to LT in patients with AAH.

**Methods:** Patients with AAH admitted to a LT evaluation center during 2015-2021 divided in 3 temporal cohorts (1: 2015-2017, 2: 2018-2019, 3: 2020-2021). Demographics, social features, NIAAA criteria, severity of AAH (Maddrey-MELD), access to WL and LT and reasons for exclusion and drop-out were collected.

**Results:** 61 patients admitted (NIAAA probable criteria in 87%). There was a trend towards higher admissions in the last cohort (1: 33%, 2: 16% and 3: 51%). Mean age was 55 yrs, 75% men, 73% Spanish and the remainder were from foreign countries. Only 25% were married. Social risk was moderate-high in 77%. 61% had cirrhosis at admission, median MELD was 21 and Maddrey 43. Treatment with steroids was indicated in 38 (62%) but only 31 received treatment and 17 considered non responders (NR) at day 7. 24 patients (17 NR+ 7 untreated) were evaluated as potential early LT candidates. Reasons for lack of inclusion in the WL were addiction risk (n = 9), high social risk (n = 4), improvement in liver function (n = 4), medical contraindication due to: sepsis (n = 2), advanced age (n = 1) and uncontrolled bleeding due to portal hypertension (n = 1). Only 1 patient (1,6%) was included in the WL but died before receiving an offer, while 2 additional patients were included after 6 months of abstinence. 1,3-and 5-year survival were 69%, 44% and 41%, respectively. High social risk and lack of maintenance of abstinence were associated with medium-long term mortality.

**Conclusions:** Admissions due to AAH have increased recently, potentially related to COVID pandemia. Access to LT though is very limited (< 2%), mainly due to contraindications, social, addiction-related, or medical comorbidities. Socio-psychiatric conditions should be managed intensively to improve the prognosis of these patients by increasing the rate of transplantability.

#### P-120. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN ALGORITMO SECUENCIAL BASADO EN BIOMARCADORES DE IMAGEN PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS Y FIBROSIS SIGNIFICATIVA

David Martí Aguado<sup>1,2</sup>, Liang JianXu<sup>3</sup>, Carmen Lara-Romero<sup>3</sup>, Amadeo Ten-Esteve<sup>4</sup>, Ana Jiménez-Pastor<sup>4</sup>, Clara Alfaro-Cervelló<sup>1,5</sup>,

Víctor Merino-Murgui<sup>1</sup>, Ana Crespo<sup>6</sup>, Elena Coello<sup>4</sup>, Salvador Benlloch<sup>4</sup>, Victoria Aguilera<sup>4</sup>, Mercedes Latorre<sup>7</sup>, Desamparados Escudero-García<sup>1,5</sup>, Luis Martí-Bonmatí<sup>4</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Universidad de Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>7</sup>Hospital General Universitario de Valencia, España.

**Introducción:** La necesidad de una biopsia hepática para la identificación de candidatos a ensayos clínicos dificulta el reclutamiento de participantes con esteatosis hepática metabólica (NAFLD) y elevado riesgo de progresión de la enfermedad. El objetivo del estudio fue identificar pacientes con esteatohepatitis y fibrosis significativa (Fibro-NASH), candidatos a ensayos terapéuticos, mediante un algoritmo secuencial empleando distintos biomarcadores no invasivos.

**Métodos:** Estudio prospectivo, transversal, multicéntrico, de precisión diagnóstica, realizado en sujetos NAFLD evaluados con biopsia hepática entre 2017 y 2022. El algoritmo diagnóstico se desarrolló en una cohorte de derivación (Valencia) y se validó en una cohorte independiente (Sevilla) no expuesta a la creación del modelo. Las muestras histológicas se estadificaron con la escala NASH Clinical Research Network Activity Score (NAS), definiendo Fibro-NASH con una puntuación NAS  $\geq 4 + F \geq 2$ . Distintos biomarcadores no invasivos séricos, elastográficos (FibroScan: LSM) y de imagen (RM) se obtuvieron con menos de un mes de diferencia con respecto a la biopsia. Se realizó un análisis multivariante ajustado por edad, sexo, obesidad y diabetes para la identificación de NASH. Posteriormente, se desarrolló y validó una estrategia de cribado en dos pasos para la identificación de Fibro-NASH.

**Resultados:** Se incluyeron 222 pacientes, n = 134 en la cohorte derivación (51% NASH, 32% Fibro-NASH) y n = 88 en la cohorte validación (49% NASH, 29% Fibro-NASH). Los parámetros de imagen PDFF (OR 1,38; IC95% 1,20-1,59) y perímetro abdominal (OR 1,09; IC95% 1,02-1,16) se asociaron de manera independiente con NASH. Se desarrolló la puntuación RM-NASH combinando ambos parámetros. RM-NASH obtuvo un AUC de 0,87 (IC95% 0,81-0,93) para la identificación de NASH y se correlacionó con la escala histológica NAS ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ). El valor RM-NASH  $> 400$  obtuvo un 90% sensibilidad, 76% especificidad, 79% VPP, y 88% VPN para el diagnóstico de NASH (primer paso del cribado). En aquellos pacientes con RM-NASH  $> 400$ , el FibroScan obtuvo un AUC de 0,85 (IC95% 0,76-0,94) para la identificación de Fibro-NASH. Un LSM  $> 10,3$  kPa obtuvo un 76% sensibilidad, 89% especificidad, 88% VPP, y 79% VPN para el diagnóstico de Fibro-NASH (segundo paso del cribado). En la cohorte validación, RM-NASH obtuvo un AUC de 0,85 (IC95% 0,76-0,94) para el diagnóstico de NASH y en aquellos pacientes con RM-NASH  $> 400$  el FibroScan obtuvo un AUC de 0,87 (IC95% 0,76-0,97) para la posterior identificación de Fibro-NASH. RM-NASH se validó con un 93% sensibilidad, 69% especificidad, 75% VPP, y 90% VPN para el diagnóstico de NASH. El algoritmo secuencial con LSM  $> 10,3$  kPa como segundo paso del cribado, se validó con un 81% sensibilidad, 82% especificidad, 77% VPP, y 85% VPN para el diagnóstico de Fibro-NASH.

**Conclusiones:** El algoritmo secuencial basado en RM-NASH seguido de FibroScan-LSM podría ser de utilidad clínica en el manejo de pacientes con NAFLD.

#### P-121. EL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL SE ASOCIA A UN PEOR PRONÓSTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

Edilmar Alvarado-Tapias<sup>1,2,3,4</sup>, David Martí-Aguado<sup>1,5</sup>, Concepción Gómez-Medina<sup>1,5</sup>, Claudia Pujol<sup>2</sup>, Anna Brujats<sup>2</sup>, Rubén Osuna-Gómez<sup>4</sup>, Josepmaria Argemí<sup>1,3,6</sup>,

Carlos Fernández-Carrillo<sup>1,3,7</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>1,3,8</sup>,  
Dalia Morales Arraez<sup>1,9</sup>, Ana Clemente<sup>1,10</sup> y Ramón Bataller<sup>1,3,11</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, EE.UU.  
<sup>2</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Gastroenterología, Barcelona, 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>Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Enfermedades inflamatorias, Barcelona, España. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia, España. <sup>6</sup>Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Unidad hepática, Departamento de hepatología, Pamplona, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, IDIPHISA, Departamento de hepatología, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Departamento de Hepatología, Barcelona, España. <sup>9</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>10</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Hepatología, Madrid, España. <sup>11</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** El trastorno por consumo de alcohol (AUD: *alcohol use disorder*) está descrito en pacientes sometidos a cirugía bariátrica pero su impacto a nivel hepático y en la evolución a largo plazo es desconocido. El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia, factores asociados y el impacto clínico del AUD previo a la cirugía bariátrica.

**Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes sometidos a cirugía bariátrica e incluidos en el registro LABS-2 (*Long-term effect of Bariatric Surgery*). La cohorte de estudio se completó en 10 hospitales de Estados Unidos entre 2006 y 2009 (coordinado por la Universidad de Pittsburgh; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00465829). Se incluyeron todos los casos con test AUDIT previo a la cirugía y al menos 7 años de seguimiento tras el procedimiento bariátrico. Se definió AUD con una puntuación de más de 8 puntos en la prueba AUDIT. Los casos con biopsia hepática se analizaron con la escala NASH-CRN y Scheuer para graduar los depósitos de hierro. El análisis de supervivencia se realizó con curvas Kaplan-Meier y regresión de Cox ajustada por edad, sexo, IMC, tabaco, diabetes y eventos cardiovasculares.

**Resultados:** Se incluyeron 2.271 pacientes (71% intervenidos con Y-De Roux, 25% banda gástrica, 4% otros procedimientos), de los cuales el 16% presentaban AUD previo a la cirugía. Los factores asociados con AUD fueron el género femenino (72,8 vs. 27,2%;  $p = 0,006$ ), la edad ( $40 \pm 11$  vs.  $47 \pm 11$  años;  $p < 0,001$ ), el tabaco (4,8 vs. 2,1% fumadores;  $p = 0,005$ ) y el consumo de otras drogas (15 vs. 4%;  $p < 0,001$ ). Los pacientes sin AUD presentaban una elevada carga metabólica con mayor prevalencia de síndrome metabólico (57,1 vs. 44,1%;  $p < 0,001$ ), hipertensión arterial (73,4 vs. 60,3%;  $p < 0,001$ ), diabetes (37,4 vs. 21,2%,  $p < 0,001$ ), dislipemia (38,6 vs. 26,4%;  $p < 0,001$ ), y eventos cardiovasculares (10 vs. 5,1%;  $p = 0,003$ ). La biopsia hepática se realizó en 286 sujetos, 42% de los cuales presentaban AUD. Los pacientes con AUD tenían mayores depósitos de hierro (41,7 vs. 22,6%;  $p = 0,02$ ), sin diferencias en la presencia de fibrosis significativa (15,2 vs. 24,6%;  $p = 0,17$ ) ni esteatohepatitis (21,7 vs. 32,5%;  $p = 0,15$ ). El AUD previo a la cirugía se asoció a mayor mortalidad durante el seguimiento (4,5 vs. 2,4%; *log rank*  $p = 0,026$ ). Los factores relacionados con una menor supervivencia en la regresión de Cox fueron: AUD (HR: 2,90 [IC95% 1,59-5,29]  $p < 0,001$ ), edad (HR: 1,04 [IC95% 1,01-1,07]  $p = 0,002$ ), diabetes (HR: 2,22 [IC95% 1,30-3,79]  $p = 0,003$ ), e IMC (HR: 1,03 [IC95% 1,01-1,06]  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de AUD en pacientes sometidos a cirugía bariátrica es elevada y se asocia con una mayor mortalidad a largo plazo.

## P-122. EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL ES EFICAZ Y SEGURO EN PACIENTES CON CIRROSIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Jordi Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, Pol Bruguera<sup>4,5</sup>, Martina Pérez<sup>1</sup>, Ana López-Lazcano<sup>5,6</sup>, Helena Hernández-Évole<sup>1</sup>, Ramón Bataller<sup>1,2</sup>, Pere Ginès<sup>1,2,3</sup>, Hugo López-Pelayo<sup>4,5</sup> y Elisa Pose<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques, August Pi i Sunyer, Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España.

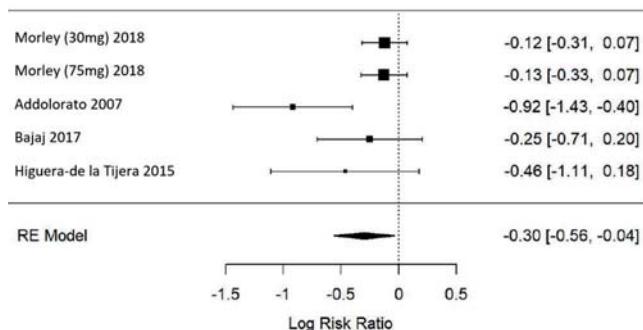
<sup>4</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínic de Barcelona, España.

<sup>5</sup>Grup Recerca Addiccions Clínic (GRAC-GRE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Psicología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Objetivos:** La abstinencia al alcohol es el factor pronóstico más importante de los pacientes con cirrosis por alcohol. La mayoría de estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento farmacológico para tratar el trastorno por uso de alcohol (TUA) excluyeron a pacientes con cirrosis. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del TUA en pacientes con cirrosis.

**Métodos:** se revisaron los estudios publicados hasta mayo de 2022 en las bases de datos Pubmed, Embase y Scopus. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes y casos-controles. El protocolo del estudio se publicó en PROSPERO y se utilizaron las guías PRISMA para su diseño. Cuatro investigadores hicieron la selección de resúmenes y extracción de datos. El objetivo principal se definió como el porcentaje de pacientes con consumo activo al final del seguimiento (CAFS).

**Resultados:** se identificaron 4.354 estudios, de los cuales se incluyeron 10 ( $n = 950$ ). Los tratamientos investigados fueron baclofeno (BAC;  $n = 6$ ), metadoxina (MTD;  $n = 2$ ), acamprosato (ACP;  $n = 2$ ), naltrexona (NAL;  $n = 1$ ) y trasplante de microbiota fecal (TMF;  $n = 1$ ). El metaanálisis mostró que el tratamiento farmacológico del TUA reduce el riesgo de CAFS en 0,3 (escala logarítmica, *log risk ratio*), que corresponde a un efecto global de 0,26 (IC 0,04-0,43; I<sup>2</sup> = 66,9%). No se pudo realizar un metaanálisis por cada uno de los fármacos por falta de datos. Respecto a la seguridad, ningún estudio reportó mayor incidencia de eventos adversos graves en los grupos de tratamiento.



**Conclusiones:** El tratamiento farmacológico del TUA en los pacientes con cirrosis reduce el consumo activo de alcohol en un 26% sin aumentar el riesgo de efectos adversos. Estos resultados apoyan la recomendación de extender el uso de estos tratamientos en pacientes con cirrosis.

## P-123. VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE BAVENO VII PARA HPCS EN PACIENTES EHMET SEGÚN EL IMC

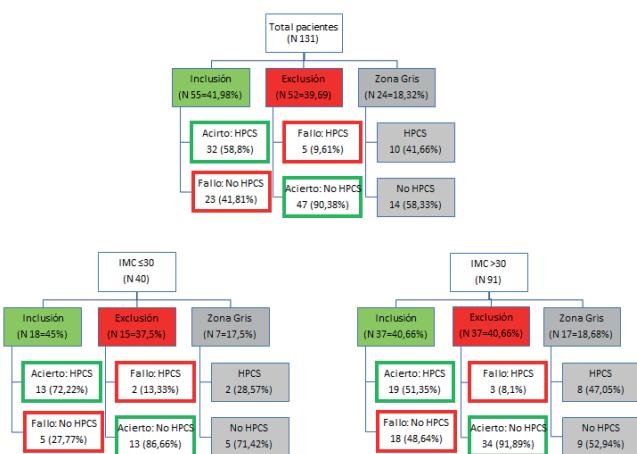
María Del Barrio<sup>1</sup>, Carmen Lara<sup>2</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, Andrea Cornejo<sup>2</sup>, María Carmen Rico<sup>2</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Javier Crespo<sup>1</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>2</sup>

<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>Servicio de Aparato Digestivo, Ciberehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Universidad de Sevilla, España.

**Introducción:** En el consenso de Baveno VII se han definido nuevos criterios para intentar identificar la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). La "regla de los 5 (R5)" establece valores de rigidez hepática en combinación con la cifra de plaquetas, para predecir la presencia HPCS. Sin embargo, en pacientes obesos con enfermedad hepática metabólica estos criterios no han sido validados.

**Métodos:** Estudio transversal bicéntrico, de 131 pacientes con EHmet diagnosticados por biopsia (n = 41; 31,3%) o criterios clínicos (n = 90; 68,7%) y que tuvieran una elastografía transitoria (ET) con fibrosis significativa ( $\geq 8$  kPa). Se definió HPCS como la presencia de varices esofágicas o gastropatía, descompensación hepática, colaterales o ascitis. Se utilizaron los criterios R5 de inclusión de Baveno VII: A) ET  $\geq 25$  kPa; B) 20 kPa  $>$  ET  $<$  25 kPa y  $<$  150.000 plaquetas; C) 15 kPa  $>$  ET  $<$  20 kPa y  $<$  110.000 plaquetas; criterios de exclusión: ET  $<$  10 kPa o 10 kPa  $>$  ET  $<$  20 kPa y  $>$  15.000 plaquetas.

**Resultados:** Presentaban obesidad n = 91 pacientes (IMC > 30). En pacientes con EHmet la R5 tuvo una sensibilidad (S) global del 68,08%, especificidad (Es) 51,19%, VPP 58,18% y VPN 90,38%. La sensibilidad y VPP fueron menores en pacientes obesos EHmet (IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>): (S: 63,3%; Es: 55,7%; VPP: 51,4%; VPN: 90,38%), respecto a aquellos con IMC  $\leq$  30 (S: 76,5%; Es: 56,52% y VPP: 72,2%; VPN: 86,7%); p < 0,05. La probabilidad de clasificación en zona gris fue de 17/91 (18,7%) en obesos frente a 7/40 (17,5%) en IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>; p = ns presentando HPCS 10/24 (41,6%) y ausente en 14/24 (58,83%) (fig.). En el análisis univariante y multivariante (LR) la única variable independiente predictora de fallo de predicción fue la edad con Exp = 5,050-0,76 × Edad (años).



**Conclusiones:** Los criterios predictores propuestos por Baveno VII para HPCS son menos precisos en pacientes obesos con EHmet y deberían ser corregidos por la edad.

## P-124. LOS PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA Y ESTEATOSIS ASOCIADA CONSTITUYEN LA POBLACIÓN DIANA PARA LA EVALUACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Rosario Hernandez<sup>1</sup>, Jordi Hoyo<sup>1</sup>, Marta Carol<sup>2,3,4,5</sup>, Ruth Nadal<sup>2,3,4</sup>, Adrià Juanola<sup>2,3,4</sup>, Anna Soria<sup>2,3,4</sup>, Ana Belén Rubio<sup>2,3,4</sup>, Marta Cervera<sup>2,3,4</sup>, Martina Pérez-Guasch<sup>2,3,4</sup>, Matilde Fuentes<sup>6</sup>, Guillem Pera<sup>7</sup>, Sara Martínez | Carla Chacón<sup>7</sup>, María Sánchez<sup>8</sup>, Aura Capdevila<sup>6</sup>, Marife Álvarez<sup>9</sup>, Jordi Gratacós-Ginès<sup>2,3,4</sup>, Pere Torán<sup>7</sup>, Isabel Graupera<sup>2,3,4</sup>, Elisa Pose<sup>2,3,4</sup>, Alba Martínez-Escudé<sup>7</sup>, Pere Ginès<sup>2,3,4,5</sup>, Llorenç Caballeria<sup>7</sup> y Núria Fabrellas<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Institut Català de la Salut (ICS), BCN, Àmbit d'Atenció Primària, Barcelona, España, <sup>2</sup>Liver Unit Hospital Clínic, University of Barcelona, España, <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España, <sup>4</sup>Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, España, <sup>5</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España, <sup>6</sup>Centre d'Atenció primària Bordeta-Magòria, Barcelona, España, <sup>7</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, ICS Institut Català de la Salut, Barcelona, España, <sup>8</sup>Centre d'Atenció Primària Vila de Gràcia-Cibeles, Barcelona, España, <sup>9</sup>Centre d'Atenció Primària Numància, Barcelona, España,

**Introducción:** Los factores de riesgo más importantes de cirrosis hepática son el síndrome metabólico y el consumo de alcohol. En ambas situaciones, la cirrosis ocurre tras muchos años de esteatosis, inflamación y fibrosis progresiva. A pesar de la larga evolución del proceso, la cirrosis se diagnostica con frecuencia en fases avanzadas, con complicaciones o cáncer de hígado. El diagnóstico precoz permitiría aplicar métodos preventivos eficaces. Sin embargo, la información disponible sobre la población diana en la que debe investigarse la fibrosis hepática en atención primaria es muy limitada.

**Objetivos:** Analizar la relación entre factores de riesgo de enfermedad hepática y esteatosis y la prevalencia de fibrosis, con la finalidad de identificar una población diana para evaluar la fibrosis hepática en atención primaria.

**Métodos:** Cohorte prospectiva de 5.760 personas sin enfermedad hepática conocida identificadas de forma aleatoria en atención primaria. La fibrosis se estimó mediante medición de rigidez hepática por elastografía transitoria (ET). La esteatosis se estimó mediante el *fatty liver index* (FLI). El resultado principal fue la prevalencia de fibrosis estimada por rigidez hepática  $\geq 9,2$  kPa.

**Resultados:** De las 5.760 personas incluidas, 3.614 (63%) tenían al menos un factor de riesgo de enfermedad hepática. La prevalencia de fibrosis entre las personas sin factores de riesgo fue muy baja (0,3%). De entre las personas con factores de riesgo, un 60,5% presentaba esteatosis significativa (FLI  $\geq 60$ ). La prevalencia de fibrosis fue muy superior en las personas con factores de riesgo y esteatosis asociada en comparación con las personas con factores de riesgo pero sin esteatosis (7,5 vs. 0,6%, respectivamente; p < 0,01). De forma interesante, la gran mayoría de los pacientes con fibrosis significativa formaban parte del grupo con factores de riesgo y esteatosis asociada (162 de 178, 91%). Por el contrario, solo una pequeña proporción de los pacientes con fibrosis significativa tenían factores de riesgo y FIB-4 elevado ( $> 2,67$ ) (23 de 178, 13%). En personas con factores de riesgo, el FLI presentó una mayor precisión diagnóstica de fibrosis significativa en comparación con el FIB-4 (AUROC: 0,83 vs. 0,62, respectivamente).

**Conclusiones:** En atención primaria, las personas con factores de riesgo de enfermedad hepática que además presentan esteato-

sis asociada, estimada mediante el FLI, constituyen la población diana para la evaluación de la presencia de fibrosis hepática. En personas sin factores de riesgo o con factores de riesgo pero sin esteatosis asociada, la prevalencia de fibrosis hepática es muy baja por lo que la evaluación sistemática de la fibrosis no parece justificada en estas dos poblaciones. El FLI es superior al FIB-4 para la definición de la población diana de evaluación de fibrosis.

#### P-125. PERFIL BIOPSICOSOCIAL DE RIESGO PARA LA CALIDAD DE VIDA Y PERCEPCIÓN DE SALUD DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

Jesús Funuyet-Salas<sup>1</sup>, María Ángeles Pérez-San-Gregorio<sup>1</sup>, Agustín Martín-Rodríguez<sup>1</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Psicología, Universidad de Sevilla, España. <sup>2</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla, España. <sup>3</sup>UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** Un bajo apoyo social percibido se asocia con una peor calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG). Sin embargo, se desconoce si hay factores psicológicos, hepáticos y sociodemográficos que contribuyan al impacto del apoyo social en estos pacientes. Por lo tanto, nuestros objetivos fueron: 1) Averiguar si las estrategias de afrontamiento, la autoeficacia y la sintomatología depresiva median los efectos del apoyo social sobre la calidad de vida y percepción de salud del paciente, y 2) Analizar si la situación laboral y la fibrosis hepática ejercen un efecto moderador sobre dichas relaciones.

**Métodos:** Se evaluaron 509 pacientes con EHMG diagnosticada por biopsia hepática (300 hombres y 209 mujeres, con edad media de  $55,07 \pm 11,85$  años) mediante los instrumentos SF-12, CLDQ-NAFLD, HADS, COPE-28, EAG y MSPSS. Se construyó una variable de afrontamiento adaptativo a partir de las puntuaciones medias de los pacientes en las estrategias "aceptación", "reinterpretación positiva" y "afrontamiento activo". Se empleó la macro PROCESS v3.5 para SPSS, utilizando el modelo 6 de mediación para el primer objetivo, y el modelo 91 de mediación moderada para el segundo. Para ambos modelos se generaron 5.000 muestras *bootstrap* para analizar los efectos indirectos estimados, que se consideraban significativos cuando el intervalo de confianza (IC) al 95% no incluía el 0.

**Resultados:** Por una parte, las estrategias de afrontamiento y la sintomatología depresiva mediaron la relación entre apoyo social y calidad de vida (efecto = 0,111, IC = 0,083-0,143). La situación laboral moderó los efectos que el apoyo social ejercía sobre la calidad de vida a través del afrontamiento y la sintomatología depresiva ( $\beta = -1,299$ ,  $p < 0,001$ ). Estos efectos condicionales indirectos fueron superiores en pacientes en una situación laboral de desempleo, en comparación con aquellos activos laboralmente. Por otra parte, la autoeficacia y la sintomatología depresiva mediaron la relación entre apoyo social y percepción de salud (efecto = 2,352, IC = 1,642-3,211). La fibrosis moderó los efectos que el apoyo social ejercía sobre la percepción de salud a través de la autoeficacia y la sintomatología depresiva ( $\beta = -0,045$ ,  $p < 0,001$ ). Estos efectos condicionales indirectos fueron superiores en pacientes con fibrosis significativa, en comparación con aquellos sin un grado significativo de fibrosis.

**Conclusiones:** Un bajo apoyo social se asocia con un menor empleo de estrategias de afrontamiento adaptativas, una baja autoeficacia y una mayor sintomatología depresiva en pacientes con EHMG. Todo ello predice, a su vez, una peor calidad de vida y percepción de salud en estos pacientes, especialmente en aquellos con fibrosis significativa y en situación laboral de desempleo. Estos resultados, por lo tanto, señalan un perfil biopsicosocial de riesgo

para la EHMG que podría contribuir al deterioro en la percepción de estos pacientes sobre su calidad de vida y estado de salud.

#### P-126. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA EFECTIVIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN HEPÁTICA ENTRE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

Paula Irurzubieta<sup>1</sup>, María del Barrio<sup>1</sup>, Rebeca Sigüenza<sup>2</sup>, Carolina Jiménez<sup>1</sup>, Luis Ibañez<sup>3</sup>, Jesús Rivera-Esteban<sup>4</sup>, Javier Abad<sup>5</sup>, Javier Ampuero<sup>6</sup>, Isabel Grauera<sup>7</sup>, Carmelo García-Monzon<sup>8</sup>, Judith Gomez-Camarero<sup>9</sup>, Rosa M Morillas<sup>10</sup>, Vanesa Bernal<sup>11</sup>, Rosa M. Martín-Mateos<sup>12</sup>, Patricia Aspichueta<sup>13</sup>, Lourdes Grande<sup>14</sup>, Mercedes Latorre<sup>15</sup>, María Luisa García-Torres<sup>16</sup>, Salvador Benlloch<sup>17</sup>, Juan Turnes<sup>18</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>6</sup>, Jose Luis Calleja<sup>5</sup>, Juan Manuel Pericas<sup>4</sup>, Rafael Bañares<sup>3</sup>, Jesús M. Banales<sup>19</sup>, Rocío Aller<sup>2</sup> y Javier Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CiberINFEC, Universidad de Valladolid, España. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España. <sup>6</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Universidad de Sevilla, España. <sup>7</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clinic-Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, España. <sup>8</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina-Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

<sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>11</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>12</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. <sup>13</sup>Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Instituto de Investigación Sanitario Biocruces Bizkaia, Vizcaya, España. <sup>14</sup>Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. <sup>15</sup>Unidad de hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>16</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

<sup>17</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>18</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra, España. <sup>19</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España.

**Introducción:** La elastografía de transición por Fibroscan (FS) es el método no invasivo más empleado y validado para la evaluación de la fibrosis hepática, pero se han descrito diferentes rentabilidades diagnósticas en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD). Nuestro objetivo fue evaluar la precisión del FS para detectar fibrosis avanzada (FAv) en pacientes NAFLD en centros de atención especializada.

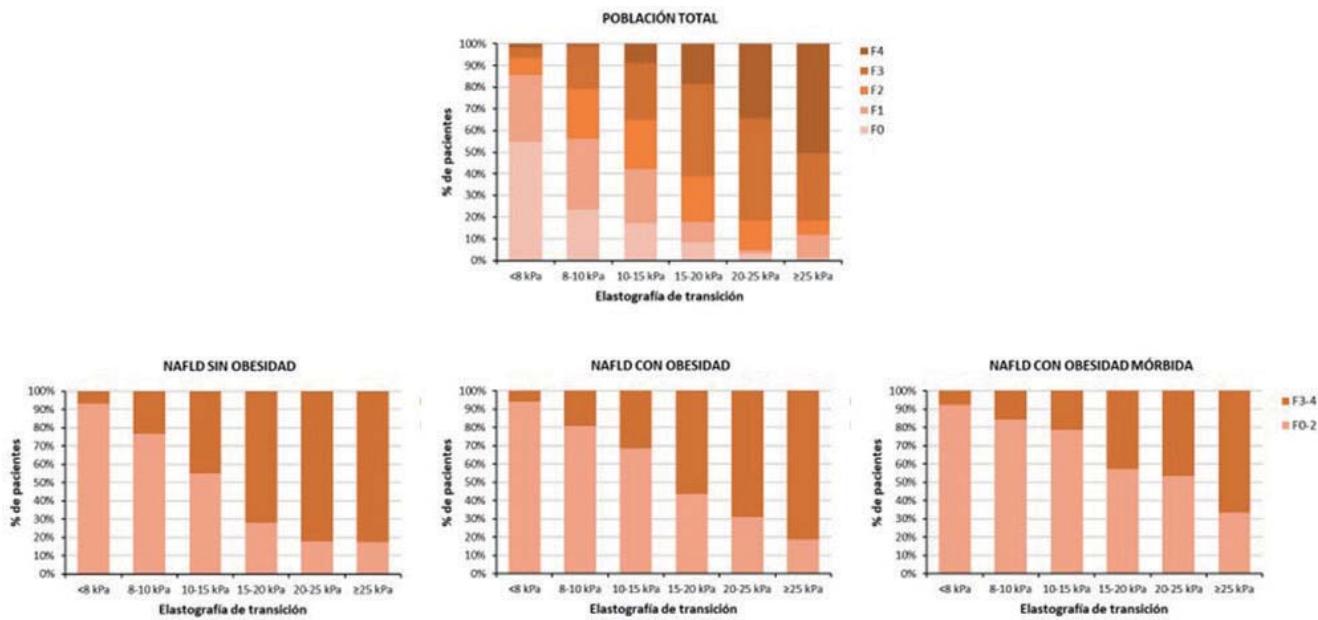


Figura P-126

**Métodos:** Estudio multicéntrico y transversal con 1.124 pacientes NAFLD del registro nacional HEPAmet. Criterios de inclusión: biopsia hepática no quirúrgica y FS válido con menos de 6 meses de diferencia respecto a la biopsia. Criterios de exclusión: hepatocarcinoma, trasplante hepático y trombosis portal.

**Resultados:** 47,2% de los pacientes eran diabéticos, 65,7% obesos, 11,9% obesos mórbidos, 32,8% tenían FAy, y una edad media de  $55,7 \pm 11,0$  años. El punto de corte 8 kPa para FAy tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 94,6%, 39,6%, 43,3% y 93,7%, respectivamente. En la figura se muestra la distribución de los grados de fibrosis entre diferentes rangos de FS y su diferencia en cuanto a la presencia de obesidad/obesidad mórbida. Entre 10-15 kPa, el FS sobreestima más FAy entre pacientes con obesidad que sin obesidad (68,5 vs. 54,3%;  $p = 0,03$ ). Los factores asociados con la sobreestimación fueron la obesidad y el CAP. El área bajo la curva (AUC) del FS para FAy fue de  $0,84 \pm 0,02$  para pacientes sin obesidad,  $0,80 \pm 0,02$  para obesos y,  $0,76 \pm 0,04$  para obesos mórbidos. Entre los pacientes con un FS  $\geq 15$  ( $n = 273$ ), 33 disponían de gastroscopia, de los cuales 12 (36,4%) presentaban varices esofágicas y/o gastropatía de la hipertensión portal. De estos 12, 2 (16,7%) tenían un F2 en la biopsia y ambos eran obesos.

**Conclusiones:** En los pacientes NAFLD, la obesidad puede sobreestimar el valor del FS y disminuir la precisión para detectar FAy, pero es posible que el FS prediga mejor que la biopsia las complicaciones hepáticas y, por tanto, el pronóstico.

#### P-127. ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA(MRE) COMBINADA CON DEMILI COMO MÉTODO NO INVASIVO PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA EN RIESGO: ESTUDIO PRELIMINAR

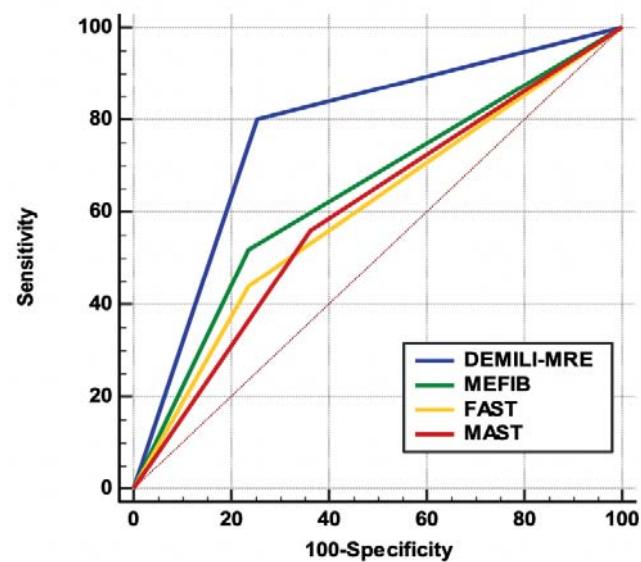
Jiaxu Liang<sup>1</sup>, Carmen Lara Romero<sup>1</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>1</sup>, Emilio Gómez González<sup>2</sup>, Mariano Jose Paradas<sup>2</sup>, Javier Castell<sup>2</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla;

CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** Los pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) de riesgo por presentar fibrosis  $\geq 2$  tienen mayor riesgo de progresión y eventos hepáticos, por tanto son los que más se beneficiarían de tratamiento farmacológico. DeMILI ha sido diseñado por nuestro grupo de investigación mostrando precisión en la identificación de EHmet. En este estudio, combinamos MRE con DeMili para identificar a aquellos pacientes con EHmet en riesgo ( $F \geq 2$ ).

**Métodos:** Cohorte prospectiva ( $n = 89$ ) de pacientes con biopsia hepática, MRE y análisis sanguíneo atendidos desde 2020 hasta 2022 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Para identificar EHmet de riesgo, se creó un score basado en MRE y DeMili por regresión logística. DeMILI-MRE se comparó con FibroScan-aspartate aminotransferase score (FAST), MRI-aspartate aminotransferase score (MAST) y MEFIB score (MRE and FIB-4) mediante método de DeLong.



**Resultados:** DeMILI-MRE score mostró alta precisión y discriminación en nuestra cohorte con un punto de corte de 0,28 (sensibilidad 81%, especificidad 74%). Basándonos en criterios de diagnóstico publicados previamente, se transformaron los scores a variables categóricas para poder compararlos. Para un punto de corte > 0,28, la AUC de Demili-MRE fue 0,77 (IC95%: 0,67-0,86), presentando mayor mejor discriminación de EHmet en riesgo que MEFIB positivo (MRE > 3,3 kPa and FIB-4 > 1,6: AUC = 0,64, IC95%: 0,53-0,75), FAST score > 0,67 (AUC = 0,60, IC95%: 0,49-0,71) y MAST score > 0,242 (AUC = 0,60, IC95%: 0,48-0,71) (fig.).

**Conclusiones:** DeMILI-MRE score mostró una buena precisión diagnóstica para identificar de forma no invasiva a pacientes con EHmet en riesgo con un punto de corte óptimo de 0,28. Sin embargo, necesita ser validado en estudios con mayor tamaño muestral.

#### P-128. ANÁLISIS DE LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS ÍNDICES NO INVASIVOS DE FIBROSIS NFS, HFS Y FIB-4 EN EL ESTADIAJE DE FIBROSIS AVANZADA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA: METAANÁLISIS DE ESTUDIOS COMPARATIVOS

Jiaxu Liang<sup>1</sup>, Carmen Lara Romero<sup>1,2</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>1,2</sup>, Javier Castell<sup>4</sup> y Manuel Romero Gómez<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, España.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España. <sup>4</sup>UGC Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** En pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet), la fibrosis avanzada se asocia a un mayor número de

eventos adversos hepáticos. Se han desarrollado varios biomarcadores no invasivos para el estadioje de fibrosis en estos pacientes. Hemos realizado este metaanálisis para valorar la precisión diagnóstica de fibrosis avanzada de los índices Fibrosis-4 (FIB-4), NAFLD Fibrosis Score (NFS) y Hepamet Fibrosis Score (HFS).

**Métodos:** Se han analizado 4 bases de datos hasta diciembre 2022. Se incluyen estudios originales con datos sobre la precisión diagnóstica de FIB-4, NFS y HFS, en pacientes EHmet confirmados mediante biopsia hepática. Se extraen datos de acuerdo con el punto de corte inferior, punto de corte superior y método de doble punto de corte, verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos y falsos positivos. Se analizan curvas ROC utilizando un modelo de efectos aleatorios.

**Resultados:** Se incluyeron 7 estudios con 5143. En el grupo de FIB-4, para el punto de corte bajo: S = 0,76 [0,67-0,84], E = 0,65 [0,49-0,78]; para el punto de corte alto (2,67): (S:0,34 [0,28-0,40], E:0,96 [0,92-0,98]). En el grupo NFS, para el punto de corte bajo (-1,455): (S:0,80 [0,71-0,87], E = 0,48 [0,34-0,62]); para el punto de corte alto (0,675): (S:0,37 [0,28-0,47], E = 0,94 [0,87-0,97]). En el grupo de HFS, para el punto de corte bajo (0,12): (S: 0,78 [0,70-0,84], E: 0,66 [0,49-0,80]); para el punto de corte alto (0,47): (S: 0,43 [0,38-0,49], E: 0,92 [0,87-0,95]). Las sROC para FIB-4, NFS y NFS para predecir fibrosis avanzada ( $\geq F3$ ) fueron 0,80 [0,76-0,83], 0,78 [0,74-0,81], 0,73 [0,69-0,77], respectivamente. Con el método de doble punto de corte, se encontró una menor prevalencia de valores indeterminados para HFS (27% [20-34%]).

**Conclusiones:** En nuestro metaanálisis, HFS y FIB-4 mostraron una mayor precisión diagnóstica que NFS para identificar fibrosis avanzadas en pacientes con EHmet, mientras que HFS mostró menor tasa de valores en zona gris.

SROC	Hepamet		FIB-4		NFS	
	0.80[0.76-0.83]		0.78 [0.74 - 0.81]		0.73 [0.69 - 0.77]	
Sensibilidad	0.78[0.70-0.84]	0.43[0.38-0.49]	0.76[0.67-0.84]	0.34[0.28-0.40]	0.80[0.71-0.87]	0.37[0.28-0.47]
Especificidad	0.66[0.49-0.80]	0.92[0.87-0.95]	0.65[0.49-0.78]	0.96[0.92-0.98]	0.48[0.34-0.62]	0.94[0.87-0.97]
PLR	2.3[1.5-3.6]	5.6[3.7-8.6]	2.2[1.5-3.0]	7.8[4.8-12.6]	1.5[1.3-1.9]	5.8[3.0-11.2]
NLR	0.33[0.26-0.43]	0.61[0.57-0.66]	0.37[0.29-0.47]	0.69[0.64-0.74]	0.42[0.34-0.51]	0.67[0.59-0.77]
DOR	7[4-12]	9[6-14]	6[4-9]	11[7-18]	4[3-5]	9[4-17]
VPP	0.37[0.25-0.49]	0.53[0.40-0.67]	0.32[0.25-0.39]	0.60[0.49-0.71]	0.26[0.16-0.36]	0.53[0.37-0.69]
VPN	0.92[0.87-0.97]	0.89[0.86-0.92]	0.94[0.90-0.97]	0.89[0.85-0.92]	0.92[0.90-0.95]	0.89[0.85-0.93]
Indeterminado	0.27[0.20-0.34]		0.31[0.22-0.40]		0.40[0.32-0.47]	

PLR= positive likelihood ratio; NLR=negative likelihood ratio; DOR= diagnostic odds ratio

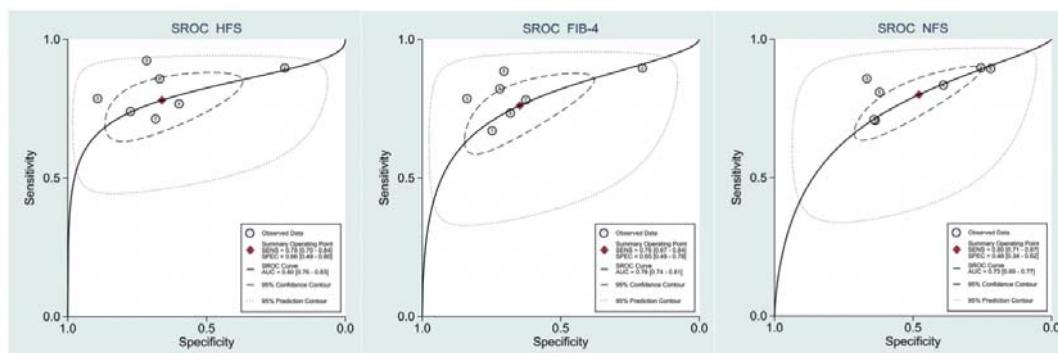


Figura P-128

## P-129. POTENCIALES SUJETOS EN RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN LA POBLACIÓN DE CANTABRIA

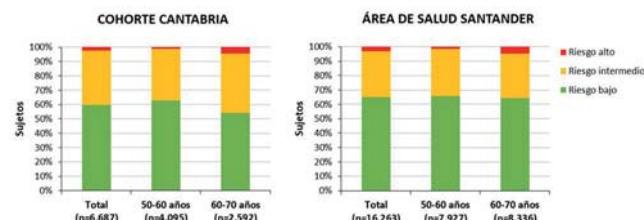
Armando Raúl Guerra<sup>1</sup>, Paula Iruzubieta<sup>2</sup>, Marta Alonso<sup>2</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>2</sup>, María del Barrio<sup>2</sup>, Aitor Odriozola<sup>2</sup>, Angela Anton<sup>2</sup>, Sara Alonso<sup>2</sup>, Bernardo Lavin<sup>1</sup> y Javier Crespo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España.

**Introducción:** Una evaluación en 2 pasos con índice fibrosis-4 (FIB-4) y elastografía de transición se ha establecido como una estrategia de cribado de fibrosis hepática apropiada en > 50 años y con factores de riesgo. Pero para implementar un programa de cribado es necesario garantizar la mayor accesibilidad para la población de riesgo. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia del riesgo de fibrosis avanzada (FAv) por FIB-4 en población general y, por lo tanto, susceptibles a una segunda evaluación.

**Métodos:** Estudio transversal basado en población general que incluyó a sujetos de 50-70 años de Cohorte Cantabria (voluntarios y muestreo aleatorio de toda la población de Cantabria -585.222 habitantes-) de octubre 2021 a abril 2022, y del área de salud de Santander (315.000 habitantes) que disponían de una analítica desde At. Primaria en los meses de agosto-octubre 2021. Mediante FIB-4 se determinó el riesgo de FAv: riesgo bajo (FIB-4 < 1,3/ < 2,0 en > 65 años), riesgo intermedio (1,3-2,67/2,0-2,67 en > 65 años) y riesgo alto (> 2,67).

**Resultados:** De la cohorte Cantabria se incluyeron 6.687 sujetos (edad media 58,7 ± 5,8; 41,0% hombres; 23,6% obesos). En 2.545 sujetos (38,1%) el riesgo de FAv fue intermedio, mientras que fue alto en 155 (2,3%). No hubo diferencias en el riesgo alto de FAv en función de la presencia o no de obesidad (2,0 vs. 2,3%; p = 0,4). De los sujetos del área de salud, se pudo calcular FIB-4 en 16.263 (edad media 60,4 ± 6,0; 41,7% hombres). Se observó un riesgo intermedio en 5.185 casos (31,9%) y un riesgo alto en 498 (3,1%), cifras similares a la cohorte de población general (fig.).



**Conclusiones:** En un área de salud de 315.000 habitantes, una estrategia de cribado de fibrosis hepática en dos pasos en sujetos de 50-70 años, sin tener en cuenta factores metabólicos, supondría la aplicación de un segundo test en unos 1.500 sujetos/mes y la derivación a consulta especializada en unos 150 sujetos/mes; número de pacientes asumibles por un servicio de digestivo de un hospital de tercer nivel.

## P-130. UTILIDAD DE LA MEDIDA DE DISPERSIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA MULTIPARAMÉTRICA EN LA VALORACIÓN DE LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA

Carlota Siljeström Berenguer, Miriam Romero Portales, Marta Abadía Barnó, Gloria Ruiz Fernández, Joaquín Poza Cordón, Eva Marín Serrano, Irene González Díaz, Clara Amiama Roig, Carmen Amor Costa, Luis Eduardo Pariente Zorrilla, Beatriz Pillado Pérez, Elena Palacios Lázaro, Cristina Suárez-Ferrer, Pedro Mora Sanz y Antonio Olveira Martín

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Actualmente, podemos determinar de forma fiable y no invasiva la esteatosis y fibrosis hepática mediante CAP/ATI/PDF y ET/2D-SWE/eRMN. Sin embargo, no es posible determinar sin biopsia el componente inflamatorio. Los nuevos equipos de ecografía multiparamétrica, además de 2D-SWE y ATI, incorporan el parámetro de dispersión 2D-SWD, dependiente de la viscosidad del tejido. El hígado no es un órgano puramente elástico sino viscoelástico, por lo que la medición 2D-SWD pudiera ser útil en la determinación de necroinflamación. Nuestro objetivo fue evaluar la correlación de SWD con el componente inflamatorio de EHmet.

**Métodos:** Estudio prospectivo. Inmediatamente antes de biopsia hepática (Tru-Cut 16G) en pacientes con sospecha de EHmet se realizó SWD (Canon Aplio i800). Se excluyeron: cilindros < 1,5 cm/ < 11 espacios portales, ausencia de EHmet en resultado final de biopsia. La EHmet se clasificó mediante NASH-CRN. Las variables cuantitativas se expresan como mediana.

**Resultados:** Se incluyeron 112 pacientes: edad 53 años, mujeres 55%, IMC 30,9 kg/m<sup>2</sup>, diabetes 39%, GPT 62 U/L. Cilindros de biopsia: 2,5 cm, 14 espacios portales. La distribución de fibrosis fue: F0 53 (46%), F1/F2 37 (32%), F3/F4 25 (22%). Esteatohepatitis en 52 (45%), 47 (41%) carecían de ella y 16 (14%) indeterminada. Los valores de SWD presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin esteatohepatitis/indeterminada frente a esteatohepatitis (13 (m/s)/kHz frente a 13,750 (m/s)/kHz; p = 0,015). Asimismo, se observó una correlación lineal positiva entre SWD y NAS score (rho = 0,216; p = 0,028) (fig.). Para el componente de inflamación lobulillar, un valor de 14,5 (m/s)/kHz presentó Esp 89,5%, VPP 93,1%, mientras que 10,5 (m/s)/kHz tenía Sens 90,5%, VPN 80,9%.

**Conclusiones:** El parámetro de dispersión SWD determinado mediante ecografía multiparamétrica podría ser útil en la valoración no invasiva de la inflamación hepática y el diagnóstico de esteatohepatitis.

## P-131. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INMUNOMEDIADA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA

Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, Juan Carlos Rodríguez-Duque<sup>1</sup>, Carolina Jiménez<sup>1</sup>, Marta Hernández-Conde<sup>2</sup>, Coral Rivas<sup>1</sup>, María del Barrio<sup>1</sup>, Alvaro Santos-Laso<sup>1</sup>, Laura Rasines<sup>1</sup>, Lorena Cayón<sup>1</sup>, Ana Álvarez-Cancelo<sup>1</sup>, Sara Arias<sup>1</sup>, Andrea Fernández-Rodríguez<sup>1</sup>, Christie Perelló<sup>2</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Jose Luis Calleja<sup>1</sup> y Javier Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España.

**Introducción:** Se ha demostrado una alta prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en pacientes con enfermedades inmunomedidas (IMID) con independencia de los factores metabólicos clásicos. Sin embargo, se desconoce el rendimiento de los test no invasivos de fibrosis en estos pacientes. Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica de test no invasivos para la detección de fibrosis avanzada (FAv) en pacientes con IMID y NAFLD.

**Métodos:** Estudio multicéntrico y transversal con pacientes NAFLD y enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, hidradenitis supurativa y/o espondiloartritis que acudieron a dos hospitales universitarios (Santander y Madrid) entre marzo 2018 y diciembre 2019. Se obtuvo la rigidez hepática mediante FibroScan (FS) y se calcularon los siguientes test: NAFLD Fibrosis Score (NFS), índice de Fibrosis-4 (FIB-4), AST to Platelet Ratio Index (APRI), Hepamat Fibrosis Score (HFS). Hígado graso se definió por un CAP ≥ 248 dB/m.

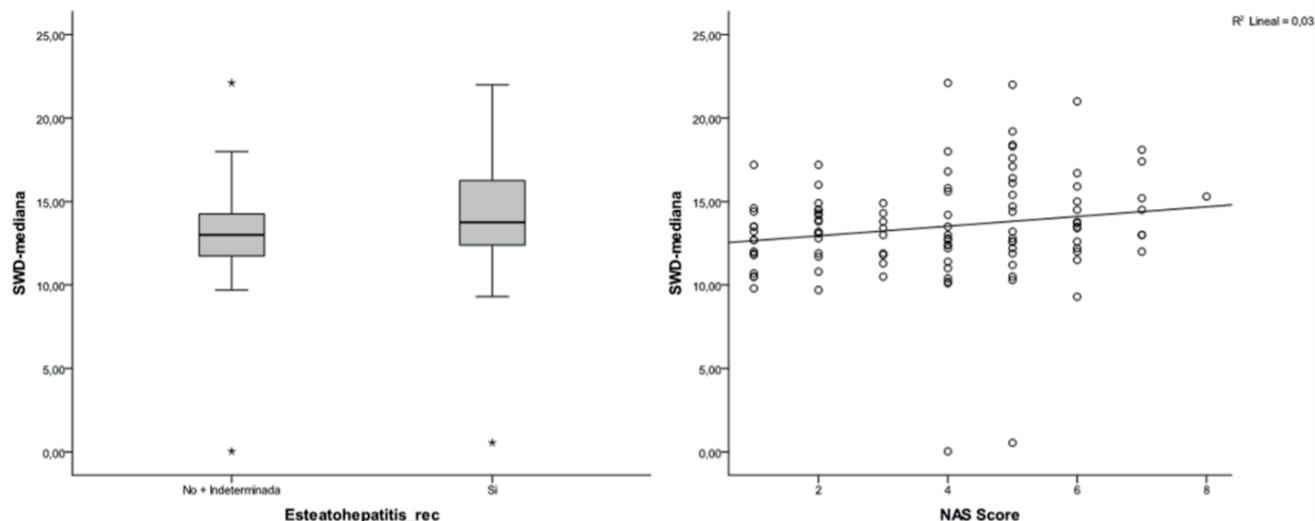


Figura P-130

	AUC (IC 95%)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)		
NFS	0,67 (0,49- 0,85)	NFS (punto de corte -1,455)	81,2 (57,0- 93,41)	49,3 (37,8- 60,8)	27,1 (16,6- 41,0)	91,9 (78,7- 97,2)	NFS (punto de corte 0,675)	95,6 (88,0- 98,5)	50,0 (18,8- 81,2)	83,5 (73,8- 90,1)	
	0,73 (0,57- 0,89)	FIB-4 (punto de corte 1,3)	81,2 (57,0- 93,4)	63,8 (52,0- 74,1)	34,2 (21,2- 50,1)	93,6 (82,8- 97,8)					
APRI	0,83 (0,71- 0,94)	APRI (punto de corte 0,5)	81,2 (56,7- 93,4)	72,5 (60,9- 81,6)	40,6 (25,5- 57,7)	94,3 (84,6- 98,1)	APRI (punto de corte 1,5)	100 (94,7-100)	100 (34,2-100)	83,1 (73,7- 89,7)	
	0,81 (0,69- 0,93)	HFS (punto de corte 0,12)	55,6 (26,7- 81,1)	77,8 (63,7- 87,5)	33,3 (15,2- 58,3)	89,7 (76,4- 95,9)					
FibroScan	0,81 (0,67- 0,94)	FibroScan (punto de corte 8 kPa)	100 (80,6-100)	24,6 (16,0- 36,0)	23,5 (15,0- 34,9)	100 (81,6-100)	FibroScan (punto de corte 12 kPa)	68,7 (44,4- 85,8)	79,7 (68,8- 87,5)	44,0 (26,7- 62,9)	91,7 (81,9- 96,4)

Tabla P-131

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los test considerando el resultado histológico hepático como referencia en los pacientes con biopsia hepática.

**Resultados:** Entre los 1.535 pacientes con FS válido, se detectó hígado graso sin otras hepatopatías en 668 (43,5%) (edad media  $54 \pm 11,5$  años; 57% hombres; 41,2% obesos; 12,1% diabéticos). Un FS  $\geq 8$  kPa se detectó en 20,2%, y FS  $\geq 12$  kPa en 5,5% de los pacientes. Riesgo de FAV por NFS, FIB-4, APRI y HFS se obtuvo en un 1,7%, 4,9%, 0,5% y 0,5% de los pacientes respectivamente. Se propuso biopsia hepática a todo paciente con FS  $\geq 8$  kPa y/o aumento ALT ( $n = 217$ ) aceptando 85 pacientes (edad media  $55,3 \pm 8,8$  años; 49,4% hombres; 76,5% obesos; 28,2% diabéticos; 18,8% con fibrosis avanzada). En la tabla se muestra el rendimiento diagnóstico para FAV de los diferentes test no invasivos.

**Conclusiones:** APRI, FIB-4 y FibroScan son las herramientas más útiles como cribado para la detección de FAV entre pacientes con IMID y NAFLD.

#### P-132. HIGH VARIABILITY ON ALCOHOL INTAKE THRESHOLD IN ARTICLES USING THE MAFLD ACRONYM

Maria Hernandez-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, Jaideep Behari<sup>1,4</sup>, Gavin E. Arteel<sup>1,4</sup>, Juan Pablo Arab<sup>3,5</sup>, Ana Clemente-Sanchez<sup>1,1,6</sup> and Ramon Bataller<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical

Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh, PA, USA. <sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>6</sup>Liver Unit, Digestive Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Complutense University of Madrid, CIBERehd, Madrid, Spain.

**Introduction:** Fatty liver disease (FLD), comprised of alcohol-associated liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver (NAFLD), is the main cause of liver-related morbimortality worldwide. Many patients have both conditions. The term "metabolic-associated FLD" (MAFLD) was coined in 2020 to re-define NAFLD. One unmet need is defining the alcohol intake threshold (AIT) that would be included under the new term. This study discusses the use of MAFLD acronym, the AIT defined under this acronym, and its differences by region and publication type.

**Methods:** All PubMed papers from May 2020-July 2022 were included. The acronyms "MAFLD" vs. "NAFLD" vs. "NASH" were used to retrieve articles that contained these terms. Geographics and article type data were collected. 654 of 676 publications were scrutinized. AIT was categorized as "not well-defined" (no AIT specified), "non-restricted" (> 20 g/day or > 2 drinks/day for women; > 30 or > 3 for men, respectively), or "restricted" (below the aforementioned).

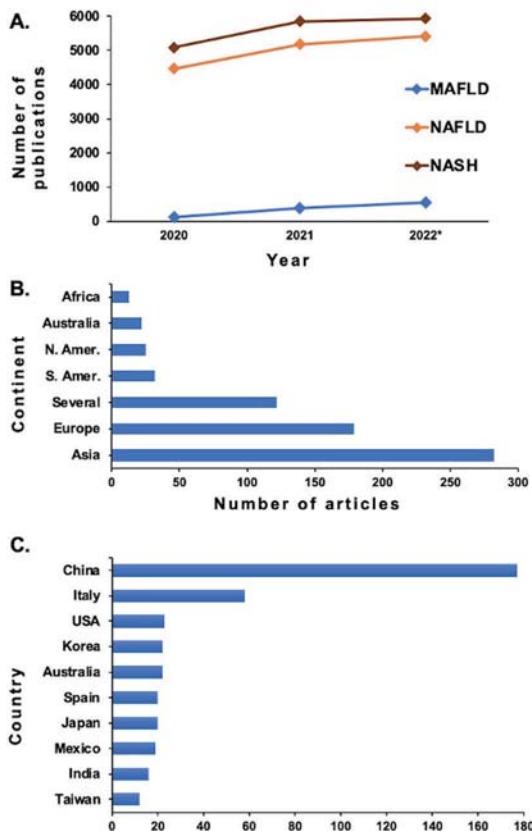


Figure 1

Number of articles

Figura P-132

**Results:** By acronym: NAFLD/NASH usage slightly increased (fig. 1A). By continent: Asia led (275/654 publications, 42%), followed by Europe (169, 26%) (fig. 1B). By country: 504 of 654 papers were assigned to a specific country. China led (174), followed by Italy (58) (fig. 1C). By AIT: 654 studies allocated into 3 groups: “non-restricted” (18%), “restricted” (22%) and “not well-defined” (60%) (fig. 2A). A sub-analysis of AIT by type and geographical location was performed (fig. 2B and 2C). Original articles showed a better AIT definition than reviews ( $p < 0.001$  for any, “restricted” and “not well-defined” in original vs. reviews). By continent, a higher “non-restricted threshold” was observed in Africa-Middle East when compared with others.

**Conclusions:** MAFLD didn't decrease NAFLD/NASH use and has a minor representation in FLD with metabolic syndrome. Asia led the use of MAFLD term. The AIT in MAFLD definition remains unclear in both original and review articles regardless the geographical location.

### P-133. ASOCIACIÓN ENTRE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA Y ANTICUERPOS ANTIUCRUALES

Carmen Amor Costa, Marta Abadía, Miriam Romero, Cristina Suárez, Gloria Ruiz, Clara Amiama, Irene González, Javier García-Samaniego, Araceli García, José Carlos Erdozain, Pilar Castillo y Antonio Olveira

Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Un elevado número de pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) presenta positividad de anticuerpos antinucleares (ANA), generando la necesidad de realizar biopsia

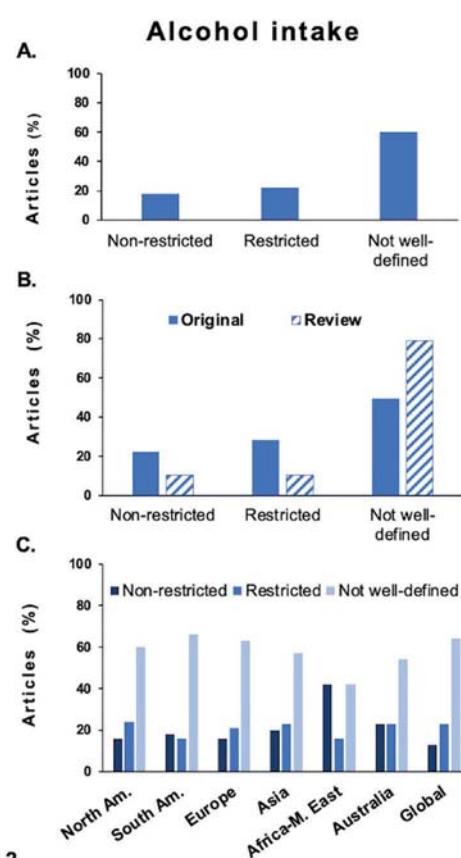


Figure 2

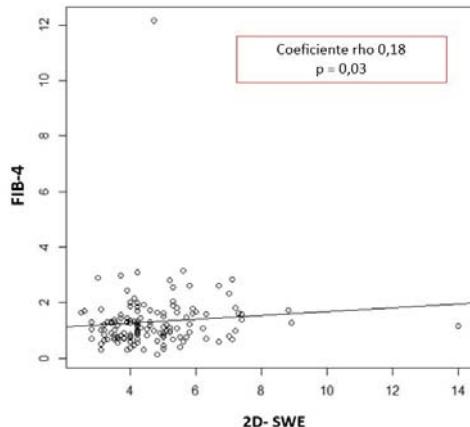
hepática, aunque se desconocen las verdaderas implicaciones. Nuestro objetivo fue valorar los factores asociados a la positividad de ANA en pacientes con EHmet confirmada por biopsia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo (2018-2022). Criterios de inclusión: biopsia hepática por sospecha de EHmet (previa exclusión de otras enfermedades hepáticas) e hipertransaminasemia. Se excluyeron a los pacientes sin confirmación histológica de EHmet (esteatosis > 5%), otras enfermedades hepáticas que no fueran EHmet o hepatitis autoinmune, cilindro de biopsia < 1,5 cm o datos insuficientes. Se recogieron variables demográficas, analíticas e histológicas. Se consideró positividad de ANA > 1:40. Las biopsias se catalogaron según NASH-CRN (EHmet) e IAIHG Scoring System (Lohse A. Liver International 2022. Hepatitis autoinmune).

**Resultados:** Se incluyeron 104 pacientes: edad media  $60,5 \pm 11$  años, 53 mujeres (51%), IMC  $30 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ , DM2 47 (45,2%), ALT  $99,5 \pm 80 \text{ U/L}$ , IgG  $1129,5 \pm 269 \text{ mg/dL}$ , esteatohepatitis 53 (51%), fibrosis F3/F4 30 (28,6%). 35 pacientes (33,7%) con ANA positivos. 23 pacientes (57,1%) con EHmet y ANA+ presentaban además diagnóstico histológico de hepatitis autoinmune frente a 3 (4,34%) con EHmet y ANA- ( $p = 0,008$ ). En el análisis univariado de los 81 pacientes con EHmet sin hepatitis autoinmune, el único factor con asociación estadística para positividad de ANA fue el índice HOMA (tabla).

**Conclusiones:** En pacientes con EHmet y ANA positivos, previa exclusión de otras hepatopatías, la prevalencia de hepatitis autoinmune es elevada, haciendo recomendable la realización de biopsia hepática. En los pacientes exclusivamente con EHmet, la positividad de ANA no parece indicar mayor gravedad de la enfermedad hepática, aunque sí se asocia a una mayor intensidad de la resistencia insulínica.

	Global (n = 81)	ANA negativos (n = 66)	ANA positivos (n = 15)	p
Edad media ± DE (rango)	59.5 ± 12 (23 – 81)	58.6 ± 12	63.4 ± 11.4	0.169
Mujer	34 (42%)	26 (39.4%)	8 (53.3%)	0.323
HTA	47 (58%)	37 (56.1%)	10 (66.7%)	0.452
Dislipemia	53 (65.4%)	44 (66.7%)	9 (60%)	0.624
Diabetes tipo 2	42 (51.9%)	32 (48.5%)	10 (66.7%)	0.203
IMC medio ± DE (rango)	31.1 ± 6 (21.5 – 58.4)	31 ± 6.2	31.5 ± 5.5	0.740
Fibrinógeno mediano ± RIC (rango)	337 ± 157 (215 – 979)	327.5 ± 151	430 ± 196	0.135
Glucosa mediana ± RIC (rango)	108 ± 36 (71 – 316)	108 ± 36	108 ± 47	0.908
Índice HOMA mediano ± RIC (rango)	4.6 ± 5.7 (0.5 – 25.8)	3.99 ± 4	4.3 ± 6	<b>0.010</b>
HbA1% mediana ± RIC (rango)	5.95 ± 1.33 (4 – 12.2)	5.9 ± 1.3	6.15 ± 1.4	0.358
Triglicéridos mediano ± RIC (rango)	148 ± 97 (59 – 550)	143 ± 93.5	157 ± 120.2	0.719
AST mediana ± RIC (rango)	40 ± 21.5 (12 – 161)	40 ± 22.5	46 ± 23	0.995
ALT mediana ± RIC (rango)	51 ± 38.5 (10 – 238)	52 ± 40.8	51 ± 40	0.865
GGT mediana ± RIC (rango)	77 ± 132 (11 – 574)	86.5 ± 142.5	50 ± 106	0.436
Bilirrubina mediana ± RIC (rango)	0.6 ± 0.6 (0.2 – 2.25)	0.6 ± 0.38	0.57 ± 0.21	0.551
Albúmina mediana ± RIC (rango)	4.4 ± 0.3 (3.64 – 5)	4.45 ± 0.3	4.31 ± 0.4	0.081
Ferritina mediana ± RIC (rango)	160.5 ± 175 (16 – 1214)	157 ± 177.5	184 ± 236	0.554
IgG mediana ± RIC (rango)	1008 ± 362.7 (596 – 1970)	956 ± 334.5	1120 ± 444.5	0.053
% esteatosis mediana ± RIC (rango)	48.75 ± 44.4 (5 – 95)	42.5 ± 46.3	65 ± 45	0.485
NAS score mediana ± RIC (rango)	4 ± 4 (0 – 7)	4 ± 4	6 ± 3	0.221
Esteatohepatitis (%) (NAS score ≥ 5)	48 (29.3%)	39 (59.1%)	9 (60%)	0.95
0	29 (35.8%)	26 (39.4%)	3 (20%)	
1	14 (17.3%)	8 (12.1%)	6 (40%)	
2 (Metavir)	14 (17.3%)	12 (18.2%)	2 (13.3%)	0.125
3	20 (24.7%)	17 (25.8%)	3 (20%)	
4	4 (4.9%)	3 (4.5%)	1 (6.7%)	



#### P-134. DIAGNÓSTICO EN UN SOLO PASO: DETECCIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DE ESTEATOSIS HEPÁTICA INCIDENTAL MEDIANTE ECOGRAFÍA ABDOMINAL MULTIPARAMÉTRICA

Irene González Díaz, Carlota Siljeström, Luis Eduardo Pariente, Marta Abadia, Eva Marín, Gloria Ruiz, Lucia Tortajada, Clara Amiama, Carmen Amor, Joaquín Poza, Yolanda Zarauza, Jose Carlos Erdozain, Pedro Mora y Antonio Olveira

Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** La alta prevalencia de EHmet obliga a estrategias eficientes de derivación. Las pruebas no invasivas habituales tienen bajo valor predictivo positivo; la derivación basándose exclusivamente en una de ellas es poco eficiente. Un subgrupo es la esteatosis incidental (EHinc) o no sospechada, desconociéndose su riesgo de fibrosis y mejor estrategia de manejo (Guía AASLD 2018). Objetivo: determinar la prevalencia de EHinc, características y una estrategia de derivación desde nuestra Unidad de Ecografía.

**Métodos:** Estudio prospectivo. Equipo Canon Aplio i800. Pacientes consecutivos con esteatosis en ecografía: 1) hiperecogenicidad hepática respecto a cortical renal, más: atenuación, borramiento de vasos o de pared vesicular; o 2) Imagen de atenuación (ATI)  $\geq 0,63$  dB/cm/MHz. Se consideró EHinc si no diagnosticada previamente/no sospechada por motivo de petición. Se excluyeron: diagnóstico previo EHmet, cualquier motivo por posible enfermedad hepática. Simultáneamente, se realizó elastometría 2D-SWE (fibrosis avanzada  $\geq 7$  kPa) y se calculó FIB4 (según resultados  $< 1$  año).

**Resultados:** 1.724 pacientes. 762 (44,2%) con esteatosis, en 198 (26%; IC95%: 23-29,2) se consideró EHinc. Factores asociados: disfunción metabólica 48% (obesidad 78%, HTA/dislipemia 46%, DM 13%), alcohol 6,5%, medicación esteatogénica 0,5%. Solo 25% con alteración analítica hepática. Motivos más frecuentes de ecografía: biliopancreáticos y dolor abdominal. 2D-SWE media:  $4,7 \pm 1,5$  kPa. 87 (44%) con FIB4  $> 1,3$  y 17 (8,6%) 2D-SWE  $\geq 7$  kPa. Solo 11 (5,6%; IC95%: 3,1-9,7) con FIB4  $> 1,3$  y 2D-SWE  $\geq 7$  kPa, siendo remitidos a Hepatología. El resto siguieron su curso asistencial habitual.

**Conclusiones:** La EHmet es frecuente en ecografía. Como era de esperar, la prevalencia de riesgo de fibrosis avanzada es baja. La realización de ecografía multiparamétrica permite, en un solo paso, su diagnóstico, estratificación y eficiente atención, evitando derivaciones innecesarias.

#### P-135. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN DOS PASOS DE FIBROSIS AVANZADA EN POBLACIÓN GENERAL. DATOS DE VIDA REAL

Ana Pérez González<sup>1,2</sup>, Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Marta Hernández-Conde<sup>1,2</sup>, Elba Llop Herrera<sup>1,2</sup>, Christie Perelló Muñoz<sup>1,2</sup>, Diana Tapia<sup>1,2</sup>, Francisco Bernabeu Andreu<sup>2,3</sup>, Javier Vega Benjumea<sup>2,3</sup>, Marta López Gómez<sup>1,2</sup>, Natalia Fernández-Puga<sup>1,2</sup>, José Luis Martínez Porras<sup>1,2</sup>, Javier Abad Guerra<sup>1,2</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>1,2</sup>, María Trapero Marugán<sup>1,2</sup>, Enrique Fraga Rivas<sup>1,2</sup> y José Luis Calleja Panero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>2</sup>Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

**Introducción:** La hepatopatía crónica es una entidad de prevalencia creciente en los últimos años. Además, se trata de una enfermedad infradiagnosticada por su carácter silente.

**Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo realizado entre abril y septiembre del 2022. Se realizó FIB4 a todos los pacientes entre 18 y 65 años del área 6 de la C. Madrid con petición de glicohemoglobina en la analítica rutinaria del Centro de Salud. A aquellos pacientes con FIB4  $\geq 1,3$  se sugería al médico de Atención Primaria (AP) solicitar Fibroscan®(ET) en un tiempo mediano de 1 mes. Si ET era  $> 8$  Kpa, se citaba en consulta de Hepatología. Se realizó estudio completo en esos pacientes, según indicación médica.

**Resultados:** Se incluyeron 1.525 pacientes (1.161 pacientes -76,1%- con FIB4 bajo riesgo, 334 -21,9%- con FIB4 indeterminado y 30 -2%- con FIB4 de alto riesgo). De los 364 pacientes (23,9%) con FIB4  $\geq 1,3$ , se solicitó ET a 233 pacientes (64%). De los cuales, se han realizado 211 ET (90,6%). Los motivos para no realizar ET fueron: no acudir a la cita (20 pacientes), limitaciones técnicas por obesidad (2 pacientes). Se han analizado los datos de los primeros 144 pacientes con ET. Las características basales se detallan en tabla. La prevalencia de fibrosis significativa (ET  $> 8$  Kpa) fue de 15% en el grupo con FIB4 indeterminado y de 52,9% en el grupo con FIB4 alto riesgo ( $p < 0,01$ ). De igual manera, la prevalencia de fibrosis avanzada ( $> 9,6$  Kpa) fue significativamente mayor en el grupo FIB4 alto riesgo en relación con el grupo FIB4 indeterminado (35,3 vs. 11%;  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** El algoritmo secuencial FIB4-ET es una herramienta inicial adecuada para el cribado de fibrosis hepática. Sin embargo, solo el 15% de los pacientes con FIB4 indeterminado presentaron fibrosis significativa. Para mejorar el coste-efectividad del cribado es necesario aumentar la rentabilidad diagnóstica de la

elastografía probablemente añadiendo un segundo test serológico en ese grupo de pacientes antes de realizar la ET.

Características basales (n=144)	Resultado
Sexo (hombre), n (%)	106 (73,6)
Edad (años), media (DS)	58 (6,4)
Etiología (%)	
Enfermedad hepática metabólica	89,8
Hepatopatía por alcohol	7,8
Fibroscan® (F0-1, F2, F3, F4), %	80,6/5,6/6,3/7,6
Fibroscan® (Kpa), mediana (P25; P75)	5,8 (4,4;7,8)
Hipertensión arterial, n (%)	72 (50)
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), n (%)	42 (29,2)
Dislipemia, n (%)	71 (49,3)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	17 (11,8)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media (DS)	29,7 (5,3)
Sobrepeso, n (%)	25 (46,2)
Obesidad, n (%)	30 (38,5)
Ceruloplasmina (mg/dl), media (DS)	24,9 (4,2)
Colesterol-HDL(mg/dl), media (DS)	50,5 (16,7)
Colesterol-LDL(mg/dl), media (DS)	98,6 (34,8)
Triglicéridos (mg/dl), mediana (P25; P75)	124 (90;186)
Hemoglobina (g/dl), media (DS)	15,4 (1,4)
Plaquetas (10E3/microl), media (DS)	202,5 (51,2)
Albúmina (g/dl), media (DS)	4,5 (0,3)
Glucosa (mg/dl), media (DS)	109 (37,9)
Glicohemoglobina (%), media (DS)	6 (1,2)
Bilirrubina (mg/dl), media (DS)	0,8 (0,4)
ALT (U/L), media (DS)	69,8 (46,5)
AST (U/L), media (DS)	54,9 (37)
FA (U/L), media (DS)	84,3 (34,1)
GGT(U/L), mediana (P25; P75)	47 (30;93)

### P-136. EFFECTS ON VITAMIN B12 OF LIVER STEATOSIS AND FIBROSIS

Silvia Espina Cadena<sup>1</sup>, Jose Miguel Arbonés Mainar<sup>2</sup>, Diego Casas Deza<sup>1</sup>, Pilar Calmarza Calmarza<sup>3</sup>, Ana Royo Esteban<sup>1</sup>, Laura Almenara Michelena<sup>1</sup> and Vanesa Bernal Monterde<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain. <sup>2</sup>Instituto Aragonés de Investigación Sanitaria and Traslational Research Unit, Zaragoza, Spain. <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain.

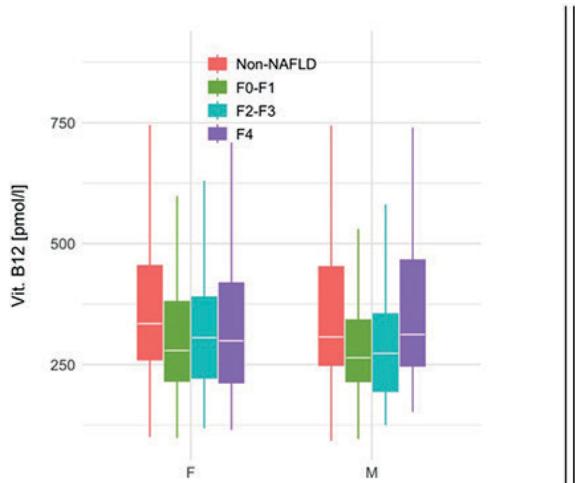


Figura P-136

**Introduction:** Vitamin B12 is an important nutrient that helps protect cells from damage. There is evidence that circulating vitamin B12 and associated metabolite levels are modified in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, defining the direction of this change is problematic due to conflicting studies reporting both an increase and a decrease of B12 in NAFLD patients. In this study, we aimed to dissect the effects on vitamin B12 of steatosis and fibrosis as the main culprits in NAFLD.

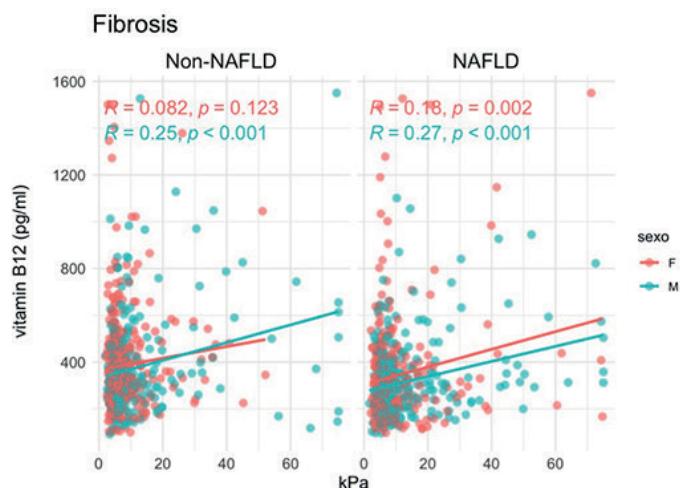
**Methods:** Liver steatosis and fibrosis were assessed by FibroScan. NAFLD was diagnosed if CAP > 263 dB/m. Liver fibrosis values (Kpa) were categorized [F1 (< 7,5), F2 (7,5-9,5), F3 (9,5-14), and F4 (> 14)]. Data were analyzed using R.

**Results:** 1,247 patients were included. Median age was 57 [IQR: 48-66] years, 53% female. The presence of NAFLD (51%) was associated with lower levels of B12 (284 [215-377] vs. 324 [254-454] pmol/L, p < 0.001) and folic acid (7.1 [5.3-10.5] vs. 7.9 [5.7-11.2] ng/mL, p = 0.01). Among patients with NAFLD the rates of mild (F0-F1), moderate (F2-F3), and severe fibrosis (F4) were 28%, 14% and 10% respectively. Interestingly, an upward trend emerged among NAFLD patients in which fibrosis levels were directly associated with B12 levels; 273 pmol/L [216;363] in patients with mild fibrosis while those with moderate and severe fibrosis had 287 [202;367] and 312 [235;430] pmol/L respectively (p = 0.005 for the comparison between mild and severe fibrosis). This trend appeared in both sexes. This association between fibrosis and B12 levels appeared consistently in both NAFLD and non-NAFLD individuals and was observed in both men and women.

**Conclusions:** NAFLD led to a decrease levels of vitamin B12. However, among patients with NAFLD, B12 levels were associated with elevated risk of advanced fibrosis. Our study highlighted the clinical diagnostic value of vitamin B12 metabolites and the possibility that vitamin B12 metabolism may be a therapeutic target for NASH.

### P-137. ALTO RENDIMIENTO DE ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL E IMAGEN DE ATENUACIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA MULTIPARAMÉTRICA EN LA VALORACIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO

Marta Abadía<sup>1</sup>, Gloria Ruiz<sup>1</sup>, Miriam Romero<sup>1</sup>, Cristina Suárez<sup>1</sup>, Eva Marín<sup>1</sup>, Araceli García<sup>1</sup>, Joaquín Poza<sup>1</sup>, Carlota Siljeström<sup>1</sup>, Beatriz Pillado<sup>1</sup>, Luis Pariente<sup>1</sup>, Clara Amiama<sup>1</sup>, Irene González<sup>1</sup>, Carmen Amor<sup>1</sup>, Pilar Castillo<sup>1</sup>, Javier García-Samaniego<sup>1,2</sup>, José Carlos Erdozain<sup>1</sup>, Laura Guerra Pastrián<sup>3</sup>, Pedro Mora<sup>1</sup> y Antonio Olveira<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, 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 Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Existe un creciente interés en la valoración no invasiva del daño hepático de forma fiable y accesible.

**Objetivos:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de la ecografía multiparamétrica (elastometría bidimensional 2D-SWE e imagen de atenuación ATI) en la valoración no invasiva del daño hepático.

**Métodos:** Estudio prospectivo, unicéntrico. Biopsia hepática percutánea (Tru-Cut 16-18G) según indicaciones y práctica habitual. En el mismo día, y previamente a biopsia, se realizó elastografía de transición (ET) y parámetro de atenuación (CAP) (Fibroscan 502 Touch), así como elastometría 2D-SWE y atenuación ATI (Canon Aplio i800). Los ecografistas permanecieron ciegos al resultado del Fibroscan. Criterios de exclusión: biopsias de lesión hepática focal, hepatitis aguda, cilindro < 11 espacios portales/< 15 mm. La EHmet se clasificó mediante NASH-CRN, las hepatitis crónicas según METAVIR. Las variables cuantitativas se expresan como mediana. El rendimiento diagnóstico de las pruebas no invasivas para esteatosis > 5% y fibrosis avanzada F3/F4 se evaluó mediante curva ROC.

**Resultados:** Se incluyeron 249 pacientes: 54 años, varones 60%, IMC 27,4 kg/m<sup>2</sup>, GPT 47 UI/L. Cilindros de biopsia: 25 mm, 14 espacios portales. Diagnósticos: EHmet 115 (46%), HAI 32 (13%), CBP 10 (4%), otros/normal/minímos cambios 92 (37%). Los estadios de fibrosis fueron: F0 123 (49,4%), F1/F2 82 (32,9%), F3/F4 44 (17,7%). De los 115 con EHmet, esteatohepatitis en 68 (60%). En el total de la muestra, el AUROC para esteatosis fue: CAP 0,83, ATI 0,91; para fibrosis avanzada: ET 0,93, 2D-SWE 0,95. En el subgrupo con EHmet (IMC 30,9 kg/m<sup>2</sup>), el AUROC para fibrosis avanzada fue: ET 0,89, 2D-SWE 0,95.

Tabla 1: Rendimiento diagnóstico de 2D-SWE/ATI y ET/CAP

N=249*	AUROC	IC 95%; P	POC	Sens (%)	Esp (%)	Exact (%)
<b>Esteatosis &gt;5%</b>						
CAP (dB/m)	0,83	0,78-0,88; 0,0001	254	78	78	78
ATI (dB/cm/MHz)	0,91	0,87-9,95; 0,0001	0,62	82,7	90,2	86,1
<b>Fibrosis F3/F4 total</b>						
ET (kPa)	0,93	0,90-0,97; 0,0001	7,75	90,9	82,7	84,1
2D-SWE (kPa)	0,95	0,91-0,99; 0,0001	7,15	93,2	92,6	92,7
<b>Fibrosis F3/F4 EHmet* (N=115)</b>						
ET (kPa)	0,89	0,82-0,96; 0,0001	8,1	80	80	80
2D-SWE (kPa)	0,95	0,91-1; 0,0001	7,1	96	92	92,9

**Conclusiones:** La elastometría 2D-SWE e imagen de atenuación ATI mediante ecografía multiparamétrica son muy fiables en la valoración no invasiva del daño hepático.

#### P-138. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

Carla Tafur Sánchez<sup>1</sup>, Natalia Mora Cuadrado<sup>2</sup>, Beatriz Antolín Melero<sup>2</sup>, Reyes Busta Nistal<sup>2</sup>, Sara Gómez de la Cuesta<sup>3</sup>, Carmen Carnicero<sup>2</sup>, Víctor Arroyo<sup>4</sup>, Marta Martín-Fernandez<sup>4,5</sup>, Mercedes Ibáñez García<sup>1</sup>, Jaime Sanz Sánchez<sup>1</sup>, Laura Mata Román<sup>1</sup>, Fátima Sánchez<sup>1</sup>, Claudio González García<sup>2</sup>, Marta Menéndez Suárez<sup>2</sup>, Eva del Río<sup>2</sup>, David Pacheco Sánchez<sup>6</sup> y Rocío Aller de la Fuente<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Medina del Campo, España. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>3</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. <sup>4</sup>Universidad de Valladolid, España. <sup>5</sup>Ciberinfec, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) presenta una alta prevalencia entre pacientes obesos, puesto que está asociada a factores de riesgo metabólico comunes como diabetes mellitus tipo2 (DM-2), resistencia a la insulina (RI), dislipemia e hipertensión (HTA). Desconocemos la prevalencia real en nuestro medio de EHGNA en esta población de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica así como lo factores de riesgo asociados.

**Objetivos:** Describir los factores de riesgo cardiovascular, adipocitoquinas y lesiones histopatológicas en la biopsia hepática obtenida durante la cirugía bariátrica. Analizar la utilidad de índices no invasivos previos a la cirugía.

**Métodos:** Estudio observacional, transversal y descriptivo de 97 pacientes con obesidad grado III sometidos a cirugía bariátrica a los que se les realizó biopsia hepática en cuña durante el acto quirúrgico. Se analizaron variables clínicas, analíticas, factores de riesgo cardiovascular, adipocitoquinas e índices no invasivos de esteatosis y fibrosis.

**Resultados:** Se analizaron 97 pacientes (66% mujeres; edad 43,39 ± 11,3 años; IMC 47,93 ± 7,45 kg/m<sup>2</sup>). Un 43% presentan síndrome metabólico, 44,9% HTA y 17,2% DM-2. El 95% de pacientes presentaron EHGNA en la biopsia hepática intraoperatoria. 20 pacientes (20,6%) presentaron esteatosis simple. La prevalencia de EHNA fue del 29,9%. El 13,4% presentaron fibrosis significativa (F ≥ 2) y se observó cirrosis en 2 pacientes. La presencia de EHNA en la biopsia hepática se asocia con los niveles elevados de ALT, del HOMA-IR, y triglicéridos. Los pacientes con EHNA presentaron niveles más altos de HOMA-IR (3,14 vs. 4,61; p 0,01). Los valores de adiponectina fueron inferiores en los pacientes con fibrosis (6,55 vs. 4,94 µg/mL; p 0,05). Los pacientes con fibrosis significativa presentaron valores significativamente superiores del perímetro abdominal (110,2 vs. 128,6 cm; p < 0,001) Tras el análisis multivariante observamos que los niveles elevados de adiponectina son un factor protector de fibrosis (OR 0,61; IC95% 0,36-1,01) y que la RI es un factor de riesgo independiente de EHNA (OR 1,5; IC95% 1,03-2,27). El perímetro de cintura demostró ser un factor de riesgo independiente de fibrosis significativa (OR 1,5; IC95% 1,56-2,07) Los índices no invasivos de fibrosis presentan mejor sensibilidad y especificidad que los índices de esteatosis, siendo el NAFLD fibrosis score (NFS) el que presenta mayor precisión diagnóstica (AUC 0,95; p < 0,0001).

**Conclusiones:** La EHGNA está presente en la mayoría de pacientes con obesidad grado III sometidos a cirugía bariátrica en nuestro medio aunque la mayoría no presentan grados avanzados de fibrosis. La obesidad central valorada por perímetro de cintura es la única variable independiente asociada con fibrosis significativa siendo la adiponectina un factor protector. La RI es un factor de riesgo de EHNA en estos pacientes. Entre los índices de fibrosis, el NFS es el que presenta mayor precisión diagnóstica con alto VPN.

#### Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

#### P-139. SYSTEMIC ASBT INHIBITION WITH A3907 STIMULATES URINARY EXCRETION OF BILE ACIDS AND HALTS LIVER DISEASE PROGRESSION IN BILE-DUCT-OBSTRUCTED MICE

Francisco J. Caballero-Camino<sup>1,2</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,3,4</sup>, Aloña Agirre-Lizaso<sup>1</sup>, Paula Olaizola<sup>1</sup>, Laura Izquierdo-Sánchez<sup>1</sup>, María J. Perugorria<sup>1,2,3</sup>, Luis Bujanda<sup>1,2,3</sup>, Bo Angelin<sup>5</sup>, Sara Straniero<sup>5</sup>, Fredrik Wängsell<sup>6</sup>, Erik Lindström<sup>6</sup>, Peter Åkerblad<sup>6</sup> and Jesus M. Banales<sup>1,3,4,7</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain.

<sup>3</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, "Instituto de Salud Carlos III"), Madrid, Spain. <sup>4</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

<sup>5</sup>CardioMetabolic Unit, Department of Medicine and Clinical Department of Endocrinology, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden. <sup>6</sup>Albireo AB, Göteborg, Sweden. <sup>7</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction:** Cholestasis is characterized by intrahepatic accumulation of bile constituents, including bile acids (BAs). This can progress to liver inflammation, fibrosis, cirrhosis, and, ultimately, liver failure. Serum BAs are typically elevated in cholestasis and are believed to reflect the elevated hepatic BA load. The renal apical sodium-dependent BA transporter (ASBT) in the proximal tubuli reabsorbs filtered BAs and may contribute to the increased BA load. Our aim was to investigate the potential therapeutic benefit of targeting renal ASBT with the systemically available ASBT inhibitor A3907 in bile-duct-ligated (BDL) mice, an experimental model of obstructive cholestasis.

**Methods:** Eight-week-old C57BL/6J mice had surgical ligation of the extrahepatic common bile duct. Sham-operated mice served as controls. After 3 days of recovery, BDL mice received either A3907 (3, 10, or 30 mg/kg) or vehicle by oral gavage once daily for 10 days. At sacrifice, body weight, A3907 plasma concentrations, serum and urine BA concentrations, liver histopathology (analyzed blindly), gene expression, and serum liver biochemistry markers were assessed.

**Results:** A3907 was found in mouse serum at clinically relevant concentrations after oral administration. A3907 treatment increased urinary BAs (up to 90-fold,  $p < 0.01$ ). Serum BAs were greatly increased after BDL but markedly decreased with A3907 treatment. BDL resulted in pronounced body weight loss over time vs. sham controls, which was attenuated following A3907 treatment ( $p < 0.0001$ ). Histopathological examination demonstrated lower hepatic inflammatory cell infiltration and fewer necrotic areas in A3907-treated animals. After A3907 treatment, genes associated with ductular reaction (Krt7, Krt19) and inflammation (Ptgs2), while the anti-inflammatory gene Ppary was upregulated. A3907 also reduced serum levels of transaminases, total cholesterol, bilirubin and urea. Following BDL, glucose levels were reduced; these normalized with A3907 treatment.

**Conclusions:** Inhibition of renal ASBT with A3907 improved the general condition and liver phenotype of mice with induced obstructive cholestasis, by promoting urinary secretion of BAs. A3907 may have therapeutic potential for patients with cholestatic liver diseases.

#### P-140. PAPEL PRONÓSTICO DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN HEPATITIS AUTOINMUNE

Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Sonia Torres<sup>1</sup>, Pinelepi Arvaniti<sup>1,2</sup>, Álvaro Díaz-González<sup>3</sup>, María del Barrio<sup>3</sup>, Paula Esteban<sup>4</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>4</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>1</sup> y María Carlota Londoño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departament of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, Full Member of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), General University Hospital of Larissa, Grecia.

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** La determinación de la rigidez hepática (RH) por elastografía de transición ha demostrado una excelente capacidad para predecir eventos clínicos (cirrosis, descompensación y supervivencia libre de trasplante) en pacientes con enfermedades hepáticas. Sin embargo no se ha evaluado su capacidad predictiva en pacientes con hepatitis autoinmune (HAI).

**Objetivos:** Evaluar la capacidad predictiva de la RH en el desarrollo de eventos clínicos en pacientes con HAI.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo, en el que se incluyeron 284 pacientes con HAI. Criterios de inclusión: HAI diagnosticada por biopsia, puntuación simplificada  $\geq 6$ , y al menos 2 determinaciones de RH. Criterios de exclusión: descompensación al momento del diagnóstico. Se definió respuesta bioquímica (RB) como valores normales de transaminasas e IgG. Se analizó la supervivencia libre de trasplante, desarrollo de cirrosis, descompensación (hemorragia por varices, ascitis, encefalopatía) y hepatocarcinoma (HCC).

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran mujeres ( $n = 200$ , 70%) con una mediana de edad al diagnóstico de 43 años (IQR: 40-63), 27 (10%) tenían cirrosis al diagnóstico. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera determinación de RH (rigidez hepática inicial, RHi) fue de 55 meses (IQR: 23-124). La mediana de RHi fue de 6,8 kPa (IQR: 4,9-9,6), con un 59% ( $n = 167$ ) de los pacientes en RB. Tras una mediana de seguimiento de 54 meses desde la RHi, 3 pacientes presentaron algún evento clínico (2 descompensación, 1 de ellos falleció por causa hepática, 1 CHC), todos ellos cirróticos al momento del diagnóstico y con RHi  $> 12$  kPa. Veintiséis de 257 (10%) pacientes sin cirrosis al diagnóstico, desarrollaron cirrosis después de la primera determinación de RH. En estos pacientes la RHi se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis (OR 1,229, IC95%: 1,130-1,337;  $p < 0,001$ ) con una AUC de 0,82 (IC95% 0,77-0,87). El mejor punto de corte para predecir el desarrollo de cirrosis fue 8,4 kPa con una S de 77%, E de 78%, y VPN de 97%. Mediante el análisis de medidas repetidas se observó un descenso significativo en los valores de RH durante el seguimiento en toda la cohorte ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, al dividir la cohorte entre pacientes que desarrollan cirrosis o no, este descenso de la RH solo se observó en los pacientes que no desarrollaron cirrosis (6 vs. 5 kPa;  $p > 0,001$  en quienes no desarrollan cirrosis y 12 vs. 9;  $p = 0,360$  en aquellos que desarrollan cirrosis). Un aumento de la RH (final vs. inicial)  $> 4,8$  kPa se asoció con un mayor riesgo de cirrosis (S 24%, E 99%, VPN 92%).

**Conclusiones:** Los eventos clínicos relacionados con la enfermedad hepática en la HAI son raros. Los valores elevados de RH por elastografía de transición se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis fundamentalmente en pacientes en quienes la RH no disminuye durante el seguimiento.

#### P-141. FACTORES QUE INFUEN EN LA INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN LOS NIÑOS CON ATRESIA BILIAR. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

María Dolores Lledín Barbancho<sup>1</sup>, María Alós Díez<sup>1</sup>, Marta García Vega<sup>1</sup>, Lorena Fernández Tomé<sup>1</sup>, Josefina Quilés Blanco<sup>1</sup>, Anne Andrés Moreno<sup>2</sup>, Francisco Fernández Oliveros<sup>2</sup> y Loreto Hierro Lanillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil, Hospital La Paz, ERN TransplantChild y RARE-LIVER, Madrid, España.

<sup>2</sup>Sección de Cirugía y Trasplante Hepático Infantil, Hospital La

Paz; Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil, Hospital La Paz, ERN TransplantChild y RARE-LIVER, Madrid, España.

**Objetivos:** A pesar conseguir el restablecimiento del flujo biliar (RFB) tras la portoenterostomía de Kasai, un número significativo de pacientes con atresia de vías biliares (AVB) van a precisar un trasplante hepático (TH) durante su evolución. En distintas series se han comunicado supervivencias con hígado nativo a los 2 años de vida del 82% cuando la bilirrubina a los 3 meses post-KPE es < 2 mg/dL (Shneider BL, J Pediatr 2016). El objeto de nuestro trabajo es estudiar en los pacientes con RFB los factores que influyen en la indicación de TH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, incluye los pacientes con AVB tratados en nuestro centro entre 2012-2021. Se analizaron datos clínicos y analíticos: edad al Kasai, CMV, tipo de AVB, RFB (cifra de bilirrubina < 2 mg/dL a los 6 meses de vida), hallazgos histológicos, episodios de colangitis y debut de ascitis y/o sangrado digestivo y valores ecográficos y antropométricos al final del estudio.

**Resultados:** De los 68 pacientes estudiados, 55% eran mujeres, 89% caucásicos. 6 fueron excluidos: en 5 no se realizó Kasai por diagnósticos tardío y 1 por fallecimiento en el postoperatorio. La mediana de edad al Kasai de los 62 pacientes fue 58 días (26 rango intercuartílico). BASM fue documentado en el 13%. No se encontraron diferencias en el tipo de atresia, infección por CMV, edad al Kasai ni en los hallazgos histológicos ( $p > 0,05$ ). La supervivencia con hígado nativo (SHN) en la serie global fue del 38% a los 2 años y del 36% a los 5 años. El RFB ocurrió en 32 (52%) pacientes con una mediana de 42 días tras el Kasai. La SHN en estos pacientes fue del 60% a los 2 años y del 53% a los 5 años. Diecisiete pacientes (50%) se han trasplantado ( $n = 14$ ) o se encuentran en lista de espera ( $n = 2$ ): 10 presentaron colangitis recurrentes con evolución a colestasis permanente. 6 de los cuales desarrollaron dilataciones biliares quísticas intrahepáticas, 5 ascitis y 1 porta filiforme. Edad media al TH: 10,2 meses. 1 sufrió trombosis portal con necrosis isquémica aguda y sangrado digestivo. Se trasplantó a los 13m. 1 desarrolló cirrosis y retraso ponderoestatural significativo (peso -2,5 DE y talla -1,31 DE). Se realizó TH a los 16m. 3 tuvieron complicaciones derivadas de hipertensión portal (HTP): 1 desarrolló ascitis precoz importante (TH a los 6m) y 2 pacientes presentaron sangrado digestivo (TH a los 8, 45 y 5,02 años). 1 por HTP y sospecha de malignidad (TH a los 5,7a). Si comparamos estos pacientes con los no trasplantados ( $n = 16$ ) encontramos un alto porcentaje de colangitis (87 vs. 56%  $p = 0,049$ ), quistes biliares intrahepáticos (44 vs. 6%,  $p = 0,021$ ), ascitis (44 vs. 6%,  $p = 0,037$ ) y sangrado digestivo (21 vs. 0%) en los primeros.

**Conclusiones:** Hasta un 50% de los pacientes que restablecen el flujo biliar tras el Kasai van a precisar un TH. La mayoría a una edad menor de 2 años, debido principalmente al desarrollo de quistes biliares intrahepáticos y colangitis de repetición.

#### P-142. VARIACIÓN EN EL PATRÓN PRESENTACIÓN DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP) EN ESPAÑA EN FUNCIÓN DEL PERÍODO DIAGNÓSTICO: DATOS DEL REGISTRO COLHAI

Sergio Rodríguez Tajes<sup>1</sup>, Álvaro Díaz González<sup>2</sup>, Mercè Vergara<sup>3</sup>, Judith Gómez Camarero<sup>4</sup>, Tom Stephane Fournot<sup>5</sup>, Javier Ampuero<sup>6</sup>, Beatriz Mateos<sup>7</sup>, Diana Horta<sup>8</sup>, Francisco Javier Salmerón<sup>9</sup>, Inmaculada Castello<sup>10</sup>, Rosa María Morillas<sup>11</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>12</sup>, Ismael El Hajra Martínez<sup>13</sup>, Raúl Andrade<sup>14</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>15</sup>, Carmen Alvarez-Navascués<sup>16</sup>, Ana Barreira<sup>17</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>17</sup>, Magdalena Salcedo<sup>18</sup> y María Carlota Londoño<sup>1</sup>, en nombre de los investigadores del Registro Colhai

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Burgos, España.

<sup>5</sup>Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>7</sup>Hospital universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>10</sup>Consortio Hospital General Universitario Valencia, Valencia. <sup>11</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>15</sup>Hospital del Mar Parc de Salut Mar, Barcelona, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

<sup>17</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>18</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

**Introducción:** En los últimos años ha aumentado la incidencia y prevalencia de la CBP probablemente por un mayor conocimiento de la enfermedad y un diagnóstico precoz. Se desconoce si esto se traduce en un cambio en el patrón de presentación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del periodo (P) del diagnóstico en las características de la CBP al diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de 795 pacientes con CBP incluidos en el registro COLHAI. Se incluyeron pacientes con: 1) diagnóstico de CBP posterior a 1997 (aprobación de ácido ursodeoxicólico, AUDC), 2) tratamiento con AUDC durante al menos 1 año. Se excluyeron pacientes con síndrome de sobreposición y/o enfermedad hepática concomitante. Se dividió la cohorte en 3 períodos según la fecha de diagnóstico de CBP: P1 (< 4/2008), P2 (5/2008-11/2013), y P3 (> 12/2013).

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran mujeres (713, 91%), con una mediana de edad de 55 años, 223 (28%) con comorbilidad autoinmune. Al diagnóstico, los pacientes del P3 presentaban fosfatasa alcalina (FA), transaminasas, bilirrubina y colesterol más bajos que los P1 y 2 (tabla). El porcentaje de pacientes con biopsia y con FA  $\geq 2 \times$  LSN fue más bajo en el P3 (44 vs. 31 vs. 24%,  $p < 0,001$  y 49 vs. 43 vs. 36%,  $p = 0,012$ , respectivamente). El tiempo medio desde el diagnóstico al inicio de AUDC fue menor en el P3 (9,8 vs. 4,3 vs. 2,9 meses;  $p = 0,006$ ). Tras 1 año de AUDC, los pacientes del P3 tenían transaminasas, GGT, y bilirrubina más bajas (tabla). Se observó una mayor tasa de respuesta (Paris II) en el P3 pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (58 vs. 60 vs. 62%,  $p = 0,754$ ).

**Conclusiones:** En los últimos años la CBP se diagnostica con unos niveles de FA, transaminasas y bilirrubina más bajos y se asocia a

Tabla

Variable	Periodo 1 54 (23-87)	Periodo 2 55 (20-86)	Periodo 3 56 (30-88)	Valor de p
<b>Basal</b>				
FA (x LSN)	1,97 (1-20,7)	1,77 (1-18,7)	1,68 (1-15,7)	0,036
AST (U/L)	52 (17-957)	47 (14-362)	41 (12-727)	<0,001
ALT (U/L)	66 (8-683)	58 (12-427)	46 (7-489)	<0,001
GGT (U/L)	213 (21-1660)	215 (13-1363)	200 (12-1957)	0,336
Bilirrubina (mg/dL)	0,6 (0,2-14,6)	0,5 (0,1-13,1)	0,5 (0,2-13)	0,011
Colesterol (mg/dL)	224 (92-1847)	217 (76-651)	212 (103-1128)	0,011
Creatinina (mg/dL)	0,86 (0,4-2,5)	0,70 (0,4-2,1)	0,70 (0,2-2,5)	<0,001
<b>1 año</b>				
FA (x LSN)	1,17 (0,29-12,6)	1,25 (0,25-13)	1,22 (0,22-9,53)	0,180
AST (U/L)	31 (12-230)	30 (12-448)	27 (10-121)	<0,001
GGT (U/L)	65 (13-1402)	80 (6-1366)	59 (8-849)	0,016
Bilirrubina (mg/dL)	0,6 (0,15-8,4)	0,5 (0,17-15,3)	0,5 (0,02-14)	0,021

Los datos son mediana (rango).

un tiempo más corto desde el diagnóstico al inicio del tratamiento. Sin embargo, estas diferencias parecen no tener impacto en la respuesta al tratamiento.

#### P-143. HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) INDUCIDA POR FÁRMACOS O DAÑO HEPÁTICO AUTOINMUNE: ¿DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA?

Pinelopi Arvaniti<sup>1,2</sup>, Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Sergio Ródiguez-Tajes<sup>3</sup>, Anna Pocurull<sup>1</sup>, Helena Hernández-Évole<sup>1</sup>, Xavier Forns<sup>1,3</sup> y María-Carlota Londoño<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servei d' Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi y Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, ERN RARE LIVER, University Hospital of Larissa, Grecia.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España.

**Introducción:** La exposición a algunos fármacos/tóxicos puede desencadenar la activación inmunológica en la HAI (HAI-f). Sin embargo, estos mismos fármacos pueden producir toxicidad hepática con características de HAI, una entidad denominada DILI (por sus siglas en inglés *drug-induced liver injury*) con características de HAI o DILI-AI. Actualmente no existen criterios que permitan diferenciar estas dos entidades.

**Objetivos:** 1) determinar la prevalencia del consumo de fármacos en HAI, 2) describir las características de la HAI-f y del DILI-AI y 3) compararlas con HAI idiopática (HAI-i).

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo de 295 pacientes con HAI confirmada por biopsia. Los pacientes se categorizaron en 3 grupos: 1) DILI-AI: consumo de fármacos/tóxicos asociados con DILI-AI y respuesta bioquímica (RB) sostenida después retirar inmunosupresión, 2) HAI-f: mismas características, sin intento de retirar tratamiento o recaída posterior, y 3) HAI-i: HAI sin desencadenante claro.

**Resultados:** El 69% (n = 203) de los pacientes eran mujeres con una mediana de edad de 53 años (IQR:39-63). Sesenta y nueve (23%) pacientes recibían fármacos/tóxicos, la mayoría estatinas (29, 42%). Once pacientes (4%) fueron catalogados como DILI-AI, 58 (20%) como HAI-f (en 50 no se intentó la retirada de la inmunosupresión y 8 presentaron un brote tras la retirada), y 226 (76%) como HAI-i. Los pacientes con consumo de fármacos/tóxicos (DILI-AI/HAI-f) eran de edad más avanzada (58 vs. 52, p = 0,05), tenían una ALT más elevada (867 vs. 555, p = 0,034) y una RB más rápida (3 vs. 5 meses; p = 0,012) que los pacientes con HAI-i. Por el contrario, los pacientes con HAI-i presentaban con mayor frecuencia fibrosis portal expansiva (62 vs. 47%; p = 0,03) y cirrosis establecida (17 vs. 4%; p = 0,008) al momento del diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento, entre los grupos, pero los pacientes con DILI-AI/HAI-f tenían transaminasas y IgG más bajas a los 12 meses del inicio del tratamiento que los pacientes con HAI-i. En cuanto al grupo de pacientes con consumo de fármacos/tóxicos, los pacientes con DILI-AI presentaban niveles de ALT más elevados (1.334 vs. 734, p = 0,027), niveles de IgG (12 vs. 17; p = 0,003) y una puntuación simplificada (5 vs. 6; p = 0,012) más bajos que los pacientes con HAI-f. No se encontraron diferencias en relación al grupo farmacológico, en el tiempo de exposición o el tiempo hasta la RB.

**Conclusiones:** Los fármacos/tóxicos pueden desencadenar la HAI en un porcentaje relevante de los casos. Las diferencias entre las entidades son sutiles y la retirada de inmunosupresión se intenta en la minoría de los casos. Por lo tanto, pacientes con DILI-AI podrían ser mal diagnosticados y estar expuestos a los efectos adversos de un innecesario mantenimiento del tratamiento.

#### P-144. IMPACTO DEL PERFIL METABÓLICO EN LA RESPUESTA AL ÁCIDO URSOSESOXICÓLICO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

Andrea González-Pascual<sup>1,2</sup>, Mercè Vergara<sup>3</sup>, Javier Ampuero<sup>4</sup>, Judith Gómez<sup>5</sup>, Javier Martínez<sup>6</sup>, Diana Horta<sup>7</sup>, Tom Stephane Fournot<sup>8</sup>, Francisco Javier Salmerón<sup>9</sup>, Montserrat García Retortillo<sup>10</sup>, Elena Gómez<sup>11</sup>, Rosa Mª Morillas<sup>12,13</sup>, Raúl Andrade<sup>13,14</sup>, Juan Turnes<sup>15</sup>, Moisés Diago<sup>16</sup>, Ismael El Hajra<sup>17</sup>, Mercè Roget<sup>18</sup>, Lorena Carballo-Folgoso<sup>19</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>20</sup>, Nerea Catarina Quintans<sup>21</sup>, Margarita Sala<sup>13,22</sup>, Nuria Domínguez<sup>23</sup>, Ana Arencibia<sup>24</sup>, Javier Crespo<sup>1,2</sup>, Ana Barreira-Díaz<sup>25</sup>, Magdalena Salcedo<sup>26</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>25</sup>, María-Carlota Londoño<sup>27</sup> y Alvaro Díaz-González<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>5</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. <sup>8</sup>Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>10</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>12</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España.

<sup>13</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMAPI-Plataforma BIONAND, Málaga, España. <sup>15</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>16</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España. <sup>18</sup>Consorti Sanitari de Terrassa, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. <sup>21</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España. <sup>22</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Instituto de Investigación Biomédica Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España. <sup>23</sup>Hospital Infanta Cristina, Madrid, España. <sup>24</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. <sup>25</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>26</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>27</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** Se ha descrito una alta prevalencia de patología metabólica en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP). Sin embargo, su impacto sobre la evolución de estas pacientes es controvertido.

**Objetivos:** Describir la prevalencia y el impacto del perfil metabólico en la respuesta y evolución en pacientes con CBP.

**Métodos:** Estudio retrospectivo del registro ColHai en el que se incluyeron pacientes que cumpliesen los siguientes criterios: a) Diagnóstico de CBP; b) Tratados con ácido ursodesoxicólico (UDCA); c) Seguimiento mínimo de 1 año; d) Perfil metabólico registrado. Se excluyeron pacientes con síndromes de sobreposición/variantes. Se evaluó la respuesta a UDCA usando los criterios Paris II, el pronóstico usando la escala GLOBE (< 0,3 vs. > 0,3) y la fibrosis hepática mediante FIB-4.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 802 pacientes, 90,6% mujeres con una edad mediana de 54,4 años. Desde el punto de vista metabólico, 69,2% presentaban hipercolesterolemia, el 62% sobre peso u obesidad, 27,9% hipertensión arterial (HTA), 14% diabetes

mellitus 2 (DM2), 8,3% HTA y DM2 (HTA+DM2) y 14% hipertrigliceridemia (hiperTAG). Basalmente, los valores de GGT fueron más elevados en pacientes con HTA (228 UI/L vs. 168 UI/L,  $p = 0,001$ ) y en aquellos con dislipemia (204 UI/L vs. 155 UI/L,  $p = 0,002$ ). Al año de iniciar UDCA, 437 pacientes (60,3%) presentaban respuesta según Paris II, 461 (63%) GLOBE  $\leq 0,3$  y 469 (63,8%) FIB4  $\leq 1,45$ . Los valores de GGT persistían más elevados en pacientes con dislipemia (64 vs. 48 UI/L,  $p = 0,004$ ) y DM2 (79 UI/L vs. 56 UI/L,  $p = 0,06$ ). La presencia de DM2 (OR 2,25; IC95 1,42-3,58), HTA (OR 2,62; IC95 1,84-3,74) y HTA+DM2 (OR 2,81; IC95 1,57-5,01) se asociaban a una mayor fibrosis en el análisis univariado. En el análisis multivariado, la presencia de HTA (OR 2,66; IC95 1,46-4,88) e HTA+DM2 (OR 3,12; IC95 1,23-7,91) mantenían su capacidad predictiva de mayor riesgo. La presencia DM2 (OR 1,98; IC95 1,13-3,48), HTA (OR 2,54; IC95 1,65-3,91) y HTA+DM2 (OR 2,24; IC95 1,12-4,50) se asociaban con peor pronóstico (GLOBE  $> 0,3$ ). En el análisis multivariado, la presencia de HTA (OR 2,37; IC95 1,41-3,99) y de HTA+DM2 (OR 2,56; IC95 1,19-5,45) predecían negativamente el pronóstico de manera independiente. La presencia de hipercolesterolemia, hiperTAG o sobrepeso/obesidad no se asociaron con peor pronóstico medido por GLOBE ni mayor riesgo de fibrosis medido a través de FIB-4.

**Conclusiones:** El perfil metabólico impacta sobre la evolución de los pacientes con CBP. La presencia simultánea de HTA+DM2 representa el escenario de mayor riesgo de evolución desfavorable, pero la presencia aislada de HTA también se asocia de manera independiente con un peor pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la presencia de hipercolesterolemia no impactó negativamente en el riesgo de estas pacientes.

#### P-145. MENOR PREVALENCIA DE FATIGA Y AFECTACIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES COLESTÁSICAS Y AUTOINMUNES EN EUROPA DEL SUR

Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Cautar El Maimouni<sup>1</sup>, Pinelopi Arvaniti<sup>1,2</sup>, María Carlota Londoño<sup>1</sup> y Sergio Rodriguez-Tajes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Departament of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, Full Member of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), General University Hospital of Larissa, Grecia.

**Introducción:** Los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y hepatitis autoinmune (HAI) pueden presentar síntomas extrahepáticos como fatiga o alteraciones cognitivas que suelen recibir poca atención a pesar de tener un gran impacto en la calidad de vida. Estudios realizados en el Reino Unido en pacientes con CBP observaron una prevalencia de fatiga y afectación cognitiva de 60% y 35%, respectivamente. Se desconoce la prevalencia e intensidad de estos síntomas en nuestra área geográfica.

**Objetivos:** 1) Describir la prevalencia e intensidad de la fatiga y la afectación cognitiva en pacientes con CBP, CEP y HAI en nuestra área geográfica, 2) Analizar la calidad de vida del paciente.

**Métodos:** Estudio transversal, unicéntrico. Se envió un cuestionario telemático a todos los pacientes visitados en la consulta externa de hepatología con diagnóstico de CBP, CEP o HAI. Se evaluó la fatiga y afectación cognitiva en la encuesta PBC-40 y la calidad de vida con el EQ-5D-5L y la escala analógica de salud del 0 al 100. Se definieron fatiga significativa y fatiga severa como puntuación  $> 28$  y  $> 39$  en el dominio fatiga, respectivamente. Se definió afectación cognitiva significativa y afectación cognitiva severa como una puntuación  $> 15$  y  $> 21$  en el dominio cognitivo, respectivamente.

**Resultados:** De los 846 pacientes encuestados, 511 (60%) respondieron y 384 (45%) tenían datos suficientes (CBP = 163, HAI = 188 y

CEP = 33). La mayoría de los pacientes eran mujeres ( $n = 300$ , 78%) con una mediana de 58 años (IQR: 49-66). Los pacientes con CEP fueron mayoritariamente hombres (65%). El 38% ( $n = 126$ ) de los pacientes presentaron fatiga significativa y el 15% ( $n = 47$ ) fatiga grave sin diferencias entre enfermedades ( $p = 0,82$ ). El 25% ( $n = 82$ ) presentaron afectación cognitiva significativa y un 6% ( $n = 19$ ) grave sin diferencias entre las 3 enfermedades ( $p = 0,20$ ). Al analizar las puntuaciones de forma numérica, no se encontraron diferencias en el dominio fatiga (CBP 26,6; HAI 25,2; CEP 26,1;  $p = 0,48$ ) ni en el dominio cognitivo (CBP 11,61; HAI 11,81; CEP 11,04;  $p = 0,78$ ). En cuanto a la calidad de vida, la media del EQ-5D-5L fue de 0,83 y no hubo diferencias entre enfermedades (CBP 0,82; HAI 0,84; CEP 0,85;  $p = 0,50$ ). No obstante, los pacientes con CBP presentaron una puntuación menor en la escala analógica de salud (CBP 65, HAI 71, CEP 72;  $p = 0,02$ ). Tanto la presencia de fatiga como de afectación cognitiva se relacionó significativamente con valores del 5Q-5D-DL menores (no fatiga: 0,92 vs. fatiga: 0,69;  $p < 0,001$ ; no afectación cognitiva: 0,89 vs. afectación cognitiva: 0,65;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El porcentaje de pacientes con CBP con fatiga y afectación cognitiva en nuestra área, así como su intensidad, es menor que en series publicadas en Reino Unido y otros países nómicos. La fatiga y la afectación cognitiva impacta por igual a pacientes con HAI y CBP, aunque los pacientes con CBP tienen la percepción de tener una peor calidad de vida.

#### P-146. VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES DE GGT COMO INDICADOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO URSODESÓXICOOLICO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Flor María Fernández-Gordón Sánchez, Elena Gómez-Domínguez, Ana Martín Algíbez e Inmaculada Fernández Vázquez

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción:** Aún no está bien definido si los valores de gamma glutamil transferasa (GGT) de forma aislada pueden ser un factor pronóstico de respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP).

**Objetivos:** Analizar el valor predictivo de la elevación de GGT al diagnóstico y al año de tratamiento con AUDC de pacientes con CBP y establecer un punto de corte que permita identificar a pacientes candidatos a terapias de segunda línea.

**Métodos:** Estudio unicéntrico y retrospectivo de dos cohortes de pacientes diagnosticados de CBP entre los años 2014-22 tratados con AUDC, según respuesta al tratamiento. Se compararon variables clínicas y analíticas al diagnóstico y al año de tratamiento. La ausencia de respuesta se definió según Criterios Paris II. Se empleó test ANOVA e Índice Youden para definir puntos de corte óptimo de curva ROC.

**Resultados:** Se incluyeron 179 pacientes, edad media 60 años (51-71,5), 89,38% mujeres, 152 respondedores a AUDC y 27 no respondedores. La biopsia hepática fue necesaria en un porcentaje superior en los pacientes no respondedores (74,07 vs. 34,67,  $p < 0,001$ ). Los pacientes no respondedores eran más jóvenes, edad media 51 años ( $p < 0,001$ ), y presentaban cifras más elevadas de GGT al diagnóstico [195,00 vs. 93,00,  $p < 0,008$ ] y al año de seguimiento [127,00 vs. 41,00,  $p < 0,001$ ]. Además, los valores de FA en el grupo de no respondedores a AUDC, eran significativamente más elevados al diagnóstico [210,00 vs. 122,00,  $p < 0,001$ ] y al año de seguimiento [197,00 vs. 102,00,  $p < 0,001$ ]. Se establecieron como puntos de corte indicativos de falta de respuesta al año de tratamiento con AUDC, niveles de GGT  $\geq 219$ U/l (S 66,7%, E 88,9%, AUC-ROC 0,7778) y de FA  $\geq 164$ U/l (S 61,9%, E 80%, AUC-ROC 0,7095) (fig.).

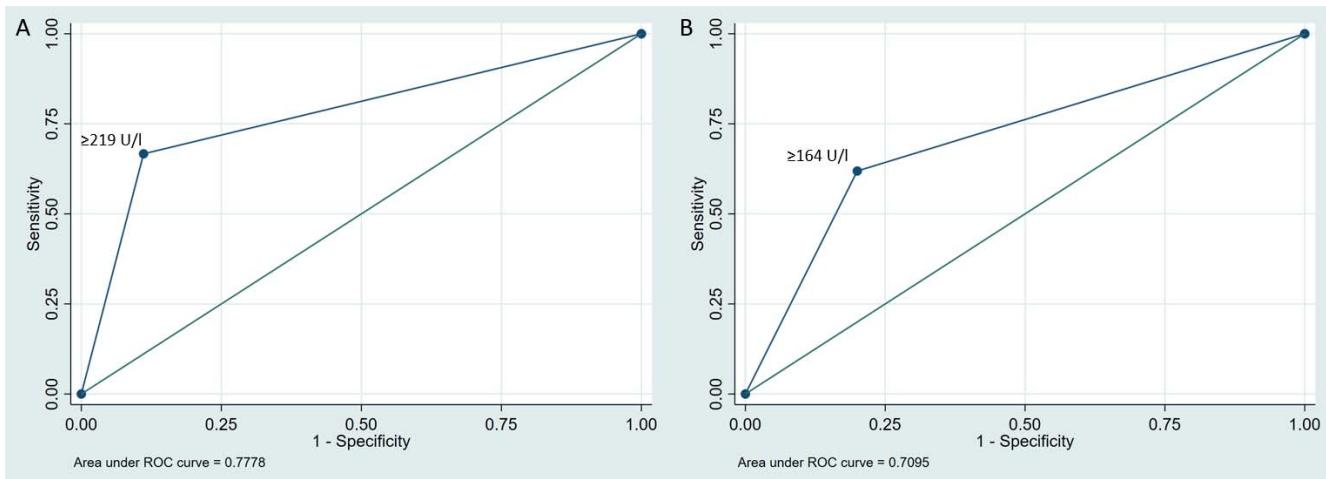


Figura P-146

**Conclusiones:** Niveles elevados de GGT basales y al año de tratamiento con AUDC se asociaron con una peor respuesta y pueden ayudar a identificar de forma precoz a pacientes con CBP potenciales candidatos a un tratamiento de segunda línea.

#### P-147. SÍNDROME LPAC COMO CAUSA NO INFRECUENTE DE PROBLEMAS BILIARES E INGRESOS HOSPITALARIOS

Isabel M. Spigarelli de Rábago<sup>1</sup>, Beatriz Pillado Pérez<sup>2</sup>, David Vincent López<sup>3</sup>, Joaquín Poza Cordón<sup>2</sup>, Marta Abadía Barno<sup>2</sup>, Gloria Ruiz Fernández<sup>2</sup>, Pilar Castillo Grau<sup>2</sup> y Antonio Olveira Martín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Hepatología Molecular, Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz-IdIPAZ, Madrid, España.

**Introducción:** Las enfermedades biliares son una importante fuente de morbilidad para los pacientes, así como de sobre-carga para el sistema sanitario. En España suponen la primera causa de hospitalización (2018: 104.551 ingresos, 81.400 colecistectomías). El síndrome genético LPAC (*low phospholipid-associated cholelithiasis*) es una entidad poco conocida y considerada como infrecuente, cuyo tratamiento con sales biliares evita los síntomas, ingresos y la necesidad de cirugía. Nuestro objetivo es determinar su incidencia y características en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio ambispectivo entre febrero 2021 y septiembre de 2022. Se diagnosticó como LPAC si (al menos dos): inicio problemas biliares < 40 años, recidiva de síntomas pese a colecistectomía, imagen de macrolitiasis o microlitiasis intrahepática (focos ecogénicos, imágenes en cola de cometa, barro biliar). Se analizaron las características demográficas, clínicas, genéticas (análisis mutaciones gen MDR3) y su incidencia entre las hospitalizaciones por causa biliar.

**Resultados:** Se identificaron 36 pacientes con LPAC (tabla). De ellos, 6 lo fueron de entre 237 ingresos por causas biliares en los últimos 9 meses, lo que supone una incidencia de 2,5% (IC95%: 1,17-5,41). Por subgrupos de edad, la incidencia fue del 16,7% entre los ingresados < 40 años y del 9,1% entre los < 50 años. Si tenemos en cuenta solo las mujeres, la incidencia fue del 21% entre las ingresadas < 40 años y del 15,8% entre las de < 50 años. Todos los pacientes permanecen asintomáticos y sin nuevos ingresos tras tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

**Conclusiones:** El síndrome LPAC no es una entidad tan infrecuente como pudiera parecer, sobre todo entre pacientes < 50 años ingresados

dos con problemas biliares, y mayoritariamente mujeres. Su correcto diagnóstico basado en unos sencillos criterios evitaría un gran número de ingresos hospitalarios y de colecistectomías innecesarias.

N=36	N (%)
Edad media al inicio de síntomas (años)	27,5
Mujeres	25 (69,4)
Hispanos	12 (33,3)
Antecedentes biliares familiares 1er grado	20 (58,8)
IMC medio (kg/m <sup>2</sup> )	22,2
Factores riesgo cardiovascular	
- HTA	1 (2,8)
- DL	5 (13,9)
- DM tipo 2	1 (2,8)
Antecedente de colestasis del embarazo	2 (14,3)
Antecedentes de	
• Colelitiasis	29 (80,6)
• Coledocolitiasis	9 (25)
• Colecistitis aguda	7 (19,4)
• Pancreatitis aguda	8 (22,2)
• Colangitis aguda	1 (2,8)
Colecistectomía	28 (77,8)
Recidiva post-colecistectomía	17 (60,7)
Hepatolitiasis ecográfica	32 (88,9)
Confirmación genética	
-del total de pacientes	10 (28)
-de los pacientes que cumplen 3/3 criterios	15 (41)

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados de síndrome LPAC

#### P-148. BÚSQUEDA DE PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA NO DIAGNOSTICADOS

Hilda Rodríguez, Ana Arencibia Almeida, Carmen Iglesias, Mario de Bonis, Javier Rodriguez, Cristina Suárez, Esther Rodriguez, Elisaúl Suárez, Paula Moreno y Francisco Pérez-Hernández

Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica autoinmune crónica que sin tratamiento deriva en cirrosis. El diagnóstico se basa en parámetros de laboratorio siendo una posibilidad atractiva la identificación de pacientes sin diagnóstico clínico a partir de bases de laboratorio.

**Objetivos:** Identificar pacientes con criterios diagnósticos (bioquímicos y serológicos) de CBP que no tienen diagnóstico clínico (PPS) así como los que tienen alto potencial de desarrollo de CBP (pre-CBP).

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo realizado entre 2015-2020. Se cruzan los datos de todos los pacientes con positividad en algún anticuerpo de CBP (AMA o ANA específicos) con los niveles de fosfatasa alcalina (FA) por encima del límite superior de la normalidad (LSN). Se clasifican en 4 grupos: pre-CBP AMA+ (G1), pre-CBP AMA- (G2), CBP AMA+ (G3) y CBP AMA- (G4). Para la clasificación entre pre-CBP y CBP se utilizó el valor máximo de FA.

**Resultados:** Se registraron 635 determinaciones de anticuerpos positivos en 274 pacientes. El 27% (n = 75) son pre-CBP, el 81% AMA positivo. Cumplen criterios de CBP 199 pacientes (73%): 181 son AMA positivos (G3) y 18 AMA negativos (G4). En G3, 25/122 pacientes no estaban diagnosticados de CBP (20,5%). En G4, 13/18 (72%) no tenían diagnóstico clínico. En total, 38 PPS con criterios diagnósticos y de cronicidad para FA, 162 vs. 12 para GGT y 112 vs. 9 para AST. El 86,5% de la muestra total son mujeres. Mediana de edad 63,47. Niveles de IgM elevados el 59% de la muestra. Se diagnosticaron de cirrosis 43 pacientes (15,7%): ninguno del G2, 7% en G1, 20% en G3 y 16% en G4, aunque no alcanzó significación estadística. Estaban en seguimiento en nuestras consultas el 73% de G3, el 46% de G1, el 37% de G4 y el 29% de G2, con p < 0,001. También había diferencias en la realización de elastografías: se había realizado a 48% de los G3 frente al 26%, 21% y 14% en los de G4, G1 y G2 respectivamente. Se realizaron 47 biopsias hepáticas, 43 en pacientes que ya tenían criterios diagnósticos. Están en tratamiento específico 150 pacientes (54,7%), incluyendo el 67% de G3 y el 37% de G4 (p < 0,0001). Entre los 154 pacientes (56,2%) con diagnóstico clínico, hay 14 (9%) (4 de G1; 9 de G3 y 1 de G4), que no están en seguimiento en nuestras consultas y deben también considerarse PPS.

**Conclusiones:** El análisis de las bases de datos de laboratorio permite identificar pacientes con criterios diagnósticos de CBP que están perdidos en el sistema y pacientes con diagnóstico clínico que no hacen seguimiento en nuestras consultas. Entre los pacientes en fase pre-CBP el 42,7% está ya en seguimiento en nuestras consultas. La negatividad de los AMA retrasa el diagnóstico y tratamiento de la CBP.

#### P-149. SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES (AMA) POSITIVOS DETECTADOS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN EL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Mario Calvo<sup>1,2,3</sup>, Pablo Fernández<sup>1,2,3</sup>, Luis Miguel<sup>1,2,3</sup>, Alberto Martínez<sup>2,3,4</sup>, Arantza Alfranca<sup>2,3,4</sup>, Leticia González<sup>1,2,3</sup>, María Caldas<sup>1,2,3</sup>, Yolanda Real<sup>1,2,3</sup> y Luisa García-Buey<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España. <sup>2</sup>IIS-IP <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Madrid, España.

<sup>4</sup>Inmunología clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

**Introducción:** Los anticuerpos antimitocondriales (AMA) dirigidos al componente E2 del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (M2) tienen elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de colangitis biliar primaria (CBP). Sin embargo, 9 patrones de AMA (M1-M9) han sido descritos, no solo en enfermedades hepáticas, sino, también, en otras enfermedades autoinmunes y en individuos sanos con significado incierto.

**Objetivos:** Evaluar las características que presentan los pacientes AMA+ detectados en el Servicio de Inmunología del Hospital de la Princesa en los últimos 5 años y estudiar cuántos de estos pacientes son diagnosticados de CBP y adecuadamente seguidos.

**Métodos:** Es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de práctica clínica habitual en el que se han analizado los pacientes con AMA+ detectados en el Servicio de Inmunología clínica desde mayo 2018 hasta octubre 2022. La detección de AMA se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEP-2 y triple tejido; los epitopos de AMA y otros autoanticuerpos se estudiaron por Inmunoblot. Se registraron un total de 455 AMA+; se descartaron 139 por duplicidad. De un total de 316 pacientes AMA+ se analizaron variables demográficas, servicio de procedencia, otros autoanticuerpos, analítica hepática, IgM, diagnóstico clínico de CBP u otras enfermedades, elastografía hepática (EH) y tratamiento recibido. Se establecieron 3 grupos de pacientes: Grupo 1 con CBP clínico (AMA+ o AMA- sp100/GP210+) y FAL > LSN; Grupo 2 de posible CBP preclínico con AMA M2+/ sp 100/ GP 210 + y FAL < LSN; Grupo 3, pacientes sanos o con otras enfermedades sin afectación hepática (AMA+, M2-).

**Resultados:** La edad media fue de 63,5 años y 258 eran mujeres (81,6%). Los AMA+ por IFI tenían titulaciones > 1/1280 (61%); 1/320-1/1280 (24%), < 1/160 (14%) y 224 eran M2 positivos (71%). Los servicios solicitantes mayoritarios fueron Digestivo 107 (34%), Medicina Interna 57 (18%), Atención Primaria 56 (18%) y Reumatología 37 (12%). Tenían ANA+ 233 (74%) sp100+ 34 (11%) GP 210 22 (7%), antiLKM1 1 mujer (0,3%) entre otros, y una IgM > LSN 87 pacientes (28%). La FAL media fue 127 U/l y 104 pacientes tenían FAL > LSN (33%). La BR total e INR se encontraban en el rango de la normalidad en todos los pacientes. Pertenecieron al Grupo 1 un total de 138 pacientes (44%) siendo 74 de nuevo diagnóstico; de ellos en 127 se realizó EH con F0-F1 93 (73%), F2 12 (9%), F3 7 (6%), F4 15 (12%); todos tratados con AUDC Y 11 con AOC. En el Grupo 2 hubo 107 pacientes (34%) y en el Grupo 3, 71 (22%). Otras enfermedades fueron observadas y cuantificadas como la polimialgia reumática, el SAF, la tiroiditis, la esclerodermia, el síndrome Sjögren, la artritis reumatoide, o la sifilis.

**Conclusiones:** En nuestro estudio parece que la CBP está infradiagnosticada y tan solo el 44% de los pacientes AMA+ habían sido seguidos y tratados como tal. Parece necesario implementar estrategias para mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.

#### P-150. IMPACTO DE LA INMUNIDAD EN LA MEJORA DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE CBP

Javier Rodríguez Jiménez<sup>1</sup>, Mario de Bonis<sup>1</sup>, Carmen Iglesias<sup>1</sup>, Hilda Rodríguez<sup>1</sup>, Paula Moreno<sup>1</sup>, Elísaul Suárez<sup>1</sup>, Cristina Suárez<sup>1</sup>, Esther Rodríguez<sup>1</sup>, Itahisa Marcelino<sup>2</sup>, Delia Almeida<sup>3</sup>, Francisco Pérez-Hernández<sup>1</sup> y Ana Arencibia Almeida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, España. <sup>2</sup>Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>3</sup>Laboratorio de Inmunología, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** El diagnóstico de la colangitis biliar primaria (CBP) se apoya en gran parte en la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimitocondriales (AMA) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI).

**Objetivos:** Analizar el papel de la autoinmunidad en el diagnóstico de CBP. Analizar las diferencias en la tasa de diagnóstico entre pacientes AMA positivo y AMA negativo. Proponer un algoritmo diagnóstico inmunológico que capte el mayor número de pacientes con criterios de laboratorio de CBP.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo realizado entre 2015-2020. Se realiza el seguimiento a pacientes con niveles de fosfatasa alcalina (FA) por encima del límite superior de normalidad (LSN) y algún anticuerpo específico de CBP. Se registran todos los autoanticuerpos presentes y se analiza la cronicidad de FA, GGT y AST.

**Resultados:** Se registraron 635 determinaciones de anticuerpos positivos en 274 pacientes. El 89% son AMA positivos y el 96% ANA positivos. El 85% (234) tienen positividad para AMA-ANA. Hay 30 AMA negativo, pero ANA positivo (12%). La frecuencia del patrón de tinción (IFI células Hep2) fue de patrón citoplasmático moteado reticular (AC21) en 219 pacientes, múltiples puntos nucleares (AC6) en 40 pacientes y MNP (AC12) en 21. Se profundizó a Immunoblot en 182 pacientes siendo positivos 179: 145 para AMA-M2, 117 para BPO, 55 para Gp210, 47 para Sp100 y 17 para PML. De los 145 AMA-M2 hay 18 que son AMA negativos, todos ANA positivos. Tiene diagnóstico clínico de CBP el 55,8% de la muestra: 96% AMA positivos (147) y 4% AMA negativos (6);  $p < 0,001$ . 99,3% ANA positivos (152) y 1% ANA negativos (1);  $p < 0,001$ . 121 pacientes sin diagnóstico; 80% AMA positivos (97) y 20% AMA negativos (24);  $p < 0,001$ ; 92% ANA positivos (112) y 7% (9) ANA negativos. Sensibilidad para AMA del 96% y para ANA del 99%. De los AMA positivos, hay 147 pacientes (60,2%) que están diagnosticados con CBP y 97 que no (39,8%); ( $p < 0,001$ ). El servicio de digestivo diagnostica un mayor número de pacientes con CBP en relación con la solicitud de AMA ( $p < 0,001$ ) seguido de Atención Primaria y Reumatología. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes no diagnosticados y diagnosticados para AMA (< 0,001), ANA (0,007), Immunoblot (0,004), Gp210 (0,001), AMA-M2 (0,027), Sp100 (0,005) y cronicidad de FA, GGT y AST alteradas (< 0,001).

**Conclusiones:** Aunque los AMA están presentes en el 90-95% de los pacientes con CBP, la IFI en HEp-2 para la detección de autoanticuerpos asociados a la enfermedad presenta mayor sensibilidad que la IFI en tejido de roedor (99,3 vs. 96%). Ante la sospecha de CBP la acción más eficiente es la combinación de IFI en HEp-2 con la detección de autoanticuerpos específicos en Immunoblot. El laboratorio de inmunología mediante la estandarización de algoritmos puede favorecer el diagnóstico de CBP sobre todo en pacientes cuya autoinmunidad ha sido solicitada por especialidades diferentes a Digestivo.

#### P-151. ODEVIXIBAT TREATMENT IN PATIENTS WITH RECURRENT EPISODIC CHOLESTASIS AND BIALLELIC MUTATIONS IN ATP8B1: A RETROSPECTIVE CASE SERIES

Angelo di Giorgio<sup>1</sup>, Hans Blokzijl<sup>2</sup>, Emmanuel Gonzalès<sup>3</sup>, Magdalena Salcedo<sup>4</sup>, Wendy van der Woerd<sup>5</sup>, Christine Clemson<sup>6</sup>, Lionel Thevathasan<sup>6</sup>, Velichka Valcheva<sup>6</sup>, Barbara Valzasina<sup>6</sup> and Henkjan J. Verkade<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Transplantation, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy.

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands.

<sup>3</sup>Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatriques, Centre de Référence de l'Atresie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques, FMSR FILFOIE, ERN RARE LIVER, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay, Hépatinov, Inserm U 1193, Paris, France.

<sup>4</sup>Hepatology and Liver Transplantation Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain.

<sup>5</sup>Department of Pediatric Gastroenterology, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands.

<sup>6</sup>Albireo Pharma, Inc., Boston, MA, USA.

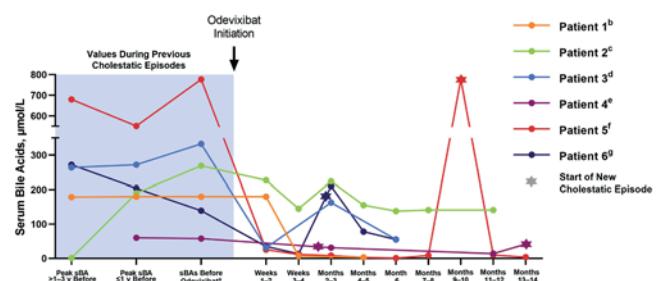
<sup>7</sup>Department of Pediatrics, University of Groningen, Beatrix Children's Hospital/University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands.

**Introduction:** Recurrent episodic cholestasis, a rare disorder due to mutations in genes related to bile acid handling (eg, ATP8B1, encoding FIC1), is characterized by episodes of cholestasis and periods of remission. During episodes, patients may present with jaundice, abdominal pain, diarrhoea, elevated serum bile acids (sBAs), and pruritus. We report clinical features and response to odevixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, in patients with episodic cholestasis and biallelic mutations in ATP8B1.

**Methods:** Patient information was collected retrospectively.

**Results:** Six patients (5 males; age: 11-55 y; median age at symptom onset: 6 y) were included. Patients had 0-4 episodes per year (lasting ~40-240 d each) over the last 5-16 years; all 6 patients (100%) had high sBAs and severe pruritus leading to sleep or mood disturbances and/or inability to attend school, play sports, or work. Indications for odevixibat treatment included frequent cholestasis, pruritus, and poor response to conventional therapies. Odevixibat was initiated in all patients during a cholestatic episode at a dosage of 40 or 120 ug/kg/day; patients either stopped treatment after some time (patients 1 and 5) or continued on treatment (patients 2-4 and 6). Clinical signs and symptoms of cholestasis during an episode markedly improved in 4 patients (patients 1 and 4-6) and partially improved in 2 (patients 2 and 3). Three of 6 patients had rapid sBA reductions (fig.); all patients had improved pruritus and/or ability to resume daily activities. In 4 patients (patients 3-6) who continued on odevixibat, a new episode started ~50-270 days after odevixibat initiation; new episodes lasted approximately < 30-40 days.

**sBA Levels Before and After Odevixibat Initiation in Patients With Recurrent Episodic Cholestasis and Biallelic Mutations in ATP8B1**



\*Values taken at last available assessment before odevixibat initiation; <sup>a</sup>Patient 1 received odevixibat for approximately 7 weeks, after which time it was withdrawn; <sup>b</sup>Patient 2 had 2 prior episodes: the first occurred from approximately Aug 2006 until Jan 2007 (a combination of cholestasis and pruritus), at which time biliary diversion surgery was performed; after temporary discontinuation of odevixibat, the episode recurred in June 2007; <sup>c</sup>Patient 2 had no further symptoms until June 2021, when the current episode started; <sup>d</sup>New episode in Patient 3 started in early May 2022 (patient admitted to being poorly compliant with medication), approximately 9 months after odevixibat initiation; sBAs are not available; <sup>e</sup>The first episode for Patient 4 occurred approximately 10 months after odevixibat initiation; sBAs are not available; <sup>f</sup>New episode in Patient 5 started in April 2022 (patient discontinued odevixibat due to side effects); sBAs are not available. A new episode occurred without medication adjustment in April 2022. The episode was self-limiting and did not require hospitalization; <sup>g</sup>Patient 6 had been receiving odevixibat 120 ug/kg/day for approximately 7 months and achieved generally normalized sBAs; odevixibat dose was reduced to 40 ug/kg/day and was continued for approximately 2 months when a new episode started; the dose was increased to 120 ug/kg/day, and the episode resolved in approximately 1.5 months. Odevixibat was stopped in April 2022; <sup>h</sup>Episode started on same day as administration of COVID-19 vaccination booster (approximately 2 months after initiating odevixibat); sBA, serum bile acid; y, year.

**Conclusions:** In this case series, most patients with recurrent episodic cholestasis had improved sBA levels, pruritus, and impacts on daily life with odevixibat treatment during an episode. In patients who continued on treatment, odevixibat did not prevent recurrence of an episode.

#### Trasplante hepático “Básica”

#### P-152. SINGLE-CELL TRANSCRIPTOMICS REVEALS METABOLIC ADAPTATION DURING LIVER REGENERATION

Cristina Riobello<sup>1</sup>, Joan Blázquez Vicens<sup>1</sup>, Amaia Vilas Zornoza<sup>2</sup>, Eva Santamaría Monasterio<sup>3</sup>, Alba Capelo Díz<sup>1</sup>, Jorge Cañas Martín<sup>1</sup>, Alberto Tinahones Ruano<sup>1</sup>, María Jesús González Rellán<sup>4</sup>, Ana Senra<sup>3</sup>, Sara Arcelus Echávarri<sup>3</sup>, Marina Serrano<sup>5</sup>, Ana María Aransay<sup>6</sup>, Josepmaría Argemí Ballbé<sup>7</sup>, Leire Egua Mendikute<sup>8</sup>, Asis Palazon<sup>8</sup>, Carmen Berasain<sup>3</sup>,

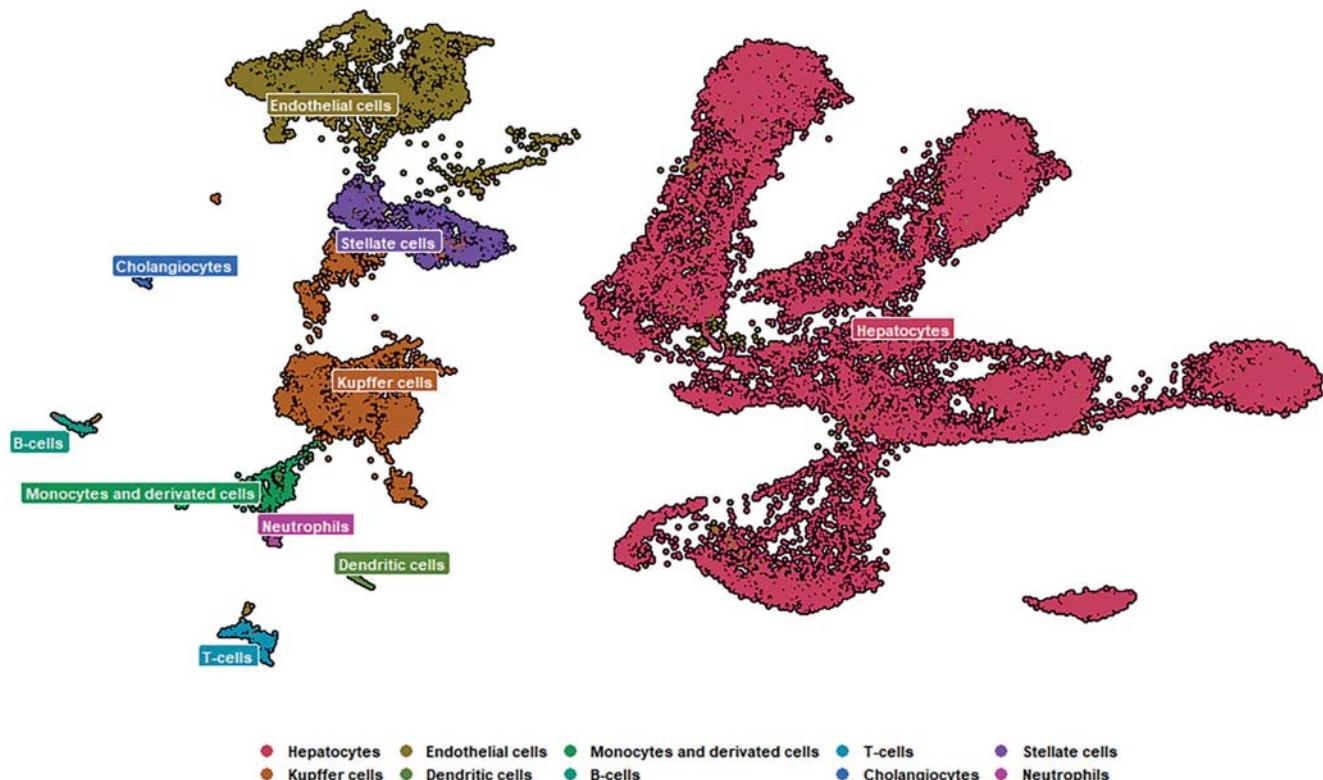


Figura P-152

Matías Ávila<sup>3</sup>, Rubén Nogueiras<sup>4</sup>, María Luz Martínez Chantar<sup>5</sup>, Juan Tunes-Vázquez<sup>2</sup>, Mikel Hernaez Arrazola<sup>10</sup>, Ashwin Woodhoo<sup>1</sup> and Marta Varela-Rey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease, CIMUS University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>2</sup>Hematology-Oncology Program, CIMA Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Spain.

<sup>3</sup>Hepatology Program, Center for Applied Medical Research (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>5</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Spain. <sup>6</sup>Genome Analysis Platform, CIC bioGUNE, Bizkaia Technology Park, Derio, Bizkaia, Spain. <sup>7</sup>Liver Unit, Clínica Universidad de Navarra, IdiSNA, Pamplona, Spain. <sup>8</sup>Cancer Immunology and Immunotherapy Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain.

Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bizkaia, Spain.

<sup>9</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Spain. <sup>10</sup>Computational Biology Program, Center for Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain.

In clinical situations, the survival of the patient after tumor resection or after orthotopic liver transplantation is clearly determined by the ischemic damage suffered by the organ during the surgery and by its intrinsic capacity to regenerate. The capacity to regenerate after injury is dependent on a coordinated regulation of metabolism and hepatocyte division during liver renewal since malfunction of these processes usually leads to liver failure. For instances, metabolic alterations, including hepatic steatosis and NASH, have been associated with increased complications and

post-operative mortality after major liver resection. Although liver regeneration has been studied extensively at many levels, an analysis of the metabolic requirements for hepatocyte proliferation during liver regeneration *in vivo* has not been studied in depth. In this work, we have constructed a map of the cellular landscape of the regenerating liver, under normal and pathological situations, using single cell RNA sequencing of mice models and computational approaches. Altogether, our study provides a comprehensive view of the regenerating liver at single cell resolution of differential populations of cells in normal and steatotic livers. We have annotated the cell clusters obtained into 10 main cell types: hepatocytes, cholangiocytes, endothelial cells, stellate cells, Kupffer cells, monocytes and monocyte-derived cells, B cells, T cells, neutrophils and dendritic cells. And we have further analyzed the metabolic differences between control and steatotic groups in the different proliferating and non-proliferating cell populations.

#### P-153. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON ESQUISTOSOMIASIS MANSONI, EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA TERCARIO DE SÃO PAULO, BRASIL

Martina Zannini<sup>1</sup>, Patricia Zitelli<sup>2</sup>, Isabel María Requejo<sup>1</sup>, Laia Zamora<sup>1</sup>, Laura Lorenzo<sup>1</sup>, Miriam Valdivieso<sup>1</sup>, Eva Centelles<sup>1</sup>, Foix Valles<sup>3</sup> y Susana Nieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Enfermería UCI hepática, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Enfermería de investigación Hospital das Clínicas de São Paulo, Brasil. <sup>3</sup>Enfermería de investigación Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Introducción:** La esquistosomiasis es una enfermedad parasitaria aguda que puede cronificarse, causada por un trematodo del género Schistosomes. Es la enfermedad parasitaria con mayor mor-

bimortalidad después de la malaria y por su causa se producen cientos de miles de muertes anuales, aproximadamente 240.000 muertes/año. Aunque la enfermedad por este parásito no es propia del continente europeo, el aumento de los viajes internacionales, la inmigración y en general, el aumento de la movilidad de las personas hace que cada vez sea más común ver casos de esquistosomiasis en consultas clínicas de hospital. La forma crónica de esquistosomiasis hepatoesplénica representa un cuadro clínico muy complejo, que provoca hipertensión portal presinusoidal, que a su vez causa esplenomegalia, varices esofágicas y fibrosis portal. Cuando los tratamientos farmacológico, endoscópico y quirúrgico no funcionan sobre las complicaciones de la hipertensión portal anteriormente nombradas, el trasplante hepático se vuelve el único tratamiento indicado para resolver la insuficiencia hepática crónica causada por esquistosomiasis hepatoesplénica. El trasplante hepático en esquistosomiasis hepatoesplénica descompensada representa una realidad bastante común en Brasil, donde la enfermedad es endémica.

**Objetivos:** Caracterizar la prevalencia de pacientes trasplantados hepáticos por esquistosomiasis mansoni en el Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo entre 2010 y 2021.

**Métodos:** Investigación retrospectiva y descriptiva de los pacientes con esquistosomiasis mansoni trasplantados hepáticos. Se extrajo la información de las historias clínicas y fichas de investigación clínico-epidemiológicas de los pacientes trasplantados hepáticos (n total = 1.354) entre los cuales fueron hallados 24 pacientes con etiología de esquistosomiasis mansoni.

**Resultados:** La tasa de sobrevivencia de los pacientes trasplantados por esquistosomiasis hepatoesplénica (75%) resultó ser 4 veces mayor que la de mortalidad (25%). El trasplante hepático con etiología de esquistosomiasis simple representa el 33% mientras que el 67% está asociado a otra etiología concomitante. La edad media fue de 54,63 años, con prevalencia en hombres (58%). Aunque la trombosis de vena porta post trasplante resultó del 33% este dato no tuvo significancia estadística comparado con la trombosis de vena porta pretrasplante ( $P = 0,8016$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de esquistosomiasis como causa de trasplante hepático en el Hospital das Clínicas de São Paulo entre 2010 y 2021 resultó ser del 2%. La tasa de sobrevivencia a un año postrasplante en ese mismo periodo resultó ser del 75%, un 3% mayor respecto a la misma tasa entre trasplantados hepáticos por otras etiologías.

## Trasplante hepático “Clínica”

### P-154. VALIDACIÓN DEL ÍNDICE HEPÁTICO DE FRAGILIDAD COMO FACTOR PREDICTOR DE RESULTADOS ADVERSOS EN EL CONTEXTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

Lorena Puchades<sup>1,2</sup>, Julia Herreras<sup>1</sup>, Erick Reyes<sup>3</sup>, Gonzalo Crespo<sup>2,3</sup>, Manuel Rodríguez-Perálvarez<sup>2,4</sup>, Luis Cortés<sup>5,6</sup>, Trinidad Serrano<sup>2,5</sup>, Ainhoa Fernández-Yunquera<sup>2,7</sup>, Eva Montalvá<sup>1,2,8</sup> y Marina Berenguer<sup>1,2,9,10</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Grupo de Hepatología y Trasplante Hepático. Valencia, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad Hepática, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Trasplante Hepático, UGC de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, IMIBIC, Córdoba, España. <sup>5</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital

Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Grupo de Investigación traslacional en patología digestiva, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>8</sup>Unidad de Cirugía Hepatobilíopancreática y Trasplante, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

**Introducción:** La fragilidad física es una condición prevalente en los candidatos a trasplante hepático (TH) y ha demostrado ser un factor independiente de resultados adversos tanto antes como después del trasplante, fundamentalmente en base a amplios estudios de cohorte prospectivos norteamericanos. El objetivo del estudio es validar el Índice Hepático de Fragilidad (IHF) como factor predictor de resultados negativos en el contexto del TH en territorio español.

**Métodos:** Pacientes ambulatorios con cirrosis incluidos en lista de espera (LE) de TH entre el 07/11/2018-22/12/2020 en 5 centros transplantadores españoles, fueron sometidos a  $\geq 1$  evaluaciones de fragilidad pretrasplante mediante el IHF (valores más elevados = mayor fragilidad). “Frágiles” y “robustos” fueron definidos si IHF  $\geq 4,2$  o  $< 3,2$ , respectivamente. Las regresiones de Cox evaluaron la asociación del IHF con la mortalidad en LE (muerte/exclusiones), las regresiones lineares con la duración de la estancia hospitalaria y en la unidad de críticos (UCI/REA) y las regresiones logísticas con las complicaciones postrasplante tanto precoces (< 30 días) como tardías (30-90 días) así como con la necesidad de retrasplante en los 6 primeros meses después del TH.

**Resultados:** De los 212 pacientes con cirrosis 26 (12%) fueron robustos, 107 (50%) prefrágiles y 79 (37%) frágiles y la mediana (rango intercuartílico-RIC-) del IHF fue de 3,9 (3,5-4,4). La mediana (RIC) de tiempo en LE de TH fue de 78 (30-153) días; 5(2%) pacientes murieron o fueron excluidos por estar demasiado enfermos para el trasplante. El IHF careció de valor predictivo en cuanto a mortalidad/exclusiones en LE de TH tanto en el análisis univariante como en el multivariante tras ajustar por edad y puntuación MELDNa (HR = 1,48;  $p = 0,586$ ). En el análisis univariante, cada aumento de 0,1 punto del IHF pretrasplante incrementó la estancia hospitalaria y en UCI/REA en 1,69 ( $p = 0,007$ ) y 1,24 ( $p < 0,001$ ) días, respectivamente y también incrementó de forma significativa el riesgo de complicaciones postrasplante tanto precoces (OR = 2,05;  $p = 0,002$ ) como tardías (OR = 1,85;  $p = 0,014$ ). Además, se observó una fuerte tendencia hacia que cada unidad adicional del IHF aumentara en casi 2 veces el riesgo de retrasplante ( $p = 0,095$ ). Estos resultados no cambiaron de forma sustancial tras el ajuste multivariante.

**Conclusiones:** En España, la fragilidad carece de impacto respecto a mortalidad/exclusiones pretrasplante posiblemente por el corto periodo en LE. Por el contrario, la fragilidad tiene un impacto, sobre todo en coste sanitario tras el trasplante por lo que sería necesario valorar si programas de pre- y rehabilitación reducen este efecto.

### P-155. NUEVAS ESTRATEGIAS PARA IDENTIFICAR DIANAS TERAPÉUTICAS DE LA FIBROSIS DE LAS ESTENOSIS ANASTOMÓTICAS BILIARES EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE HÍGADO

Alex Bofill<sup>1</sup>, Alejandro Fernandez-Simón<sup>1</sup>, Pablo Ruiz<sup>2</sup>, Yilliam Fundora<sup>3</sup>, Carla Montironi<sup>4</sup>, Manuel Morales-Ruiz<sup>5</sup> y Andrés Cárdenas<sup>2</sup>

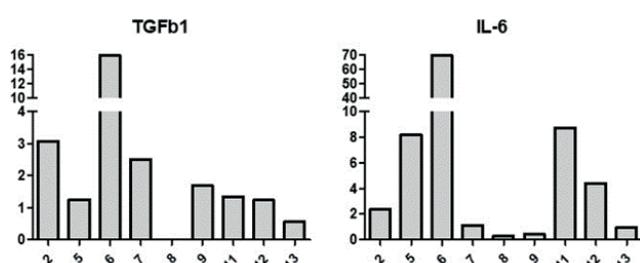
<sup>1</sup>Unidad de Endoscopía, Hospital Clínic, Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y

*Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>3</sup>Cirugía Hepatobiliar, Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, España.*

**Introducción y objetivos:** La estenosis de la anastomosis biliar (EAB) es la complicación biliar más común en receptores de trasplante hepático (TH). El mecanismo exacto por el cual se desarrolla fibrosis se desconoce; sin embargo, se ha descrito una sobreexpresión TGF-B1 y de IL-6 en modelos animales. La colangioscopia digital (CD) permite una óptima visualización del árbol biliar y una adecuada toma de muestras del epitelio biliar. El objetivo de este estudio es determinar la expresión génica de TGF-B1 e IL-6 en muestras de la EAB. De forma adicional, confirmar el rol de la CD en las EAB y su papel como herramienta terapéutica personalizada. Se presenta un informe preliminar del estudio en marcha.

**Métodos:** Estudio prospectivo y unicéntrico de pacientes con EAB post-TH. Las muestras se han obtenido mediante CD y en pacientes operados para tratamiento de su EAB. Las muestras han sido preservadas en RNAlater para el procesamiento del RNA mensajero (mRNA). La expresión génica de TGF-B1 e IL-6 ha sido cuantificada con una PCR cuantitativa en "real-time".

**Resultados:** Se han analizado datos de 13 pacientes receptores de donante cadavérico. El 77% son hombres con una mediana de edad de 64 años (IQR 57-68). La etiología de la hepatopatía: NAFLD, alcohol, VHC y de causa autoinmune. La mediana de tiempo entre el TH y la muestra: 11,6 meses (IQR 5-19). La CD se ha realizado en 10 (3 se han operado); 4 con EAB tipo A (estenosis biliar con eritema y aspecto cicatricial) y 6 con EAB tipo B (estenosis biliar con edema, ulceración y esfacelación). La expresión génica de TGF-B1 y de IL-6 se describe en la figura. Uno de los pacientes desarrolló pancreatitis leve después de la CD.



**Conclusiones:** Datos preliminares del estudio muestran expresión génica de TGF-B1 e IL-6 en las EAB de los pacientes post-TH. Además se confirma el rol de la CD en las EAB. La sobreexpresión de dichos marcadores moleculares es una potencial diana terapéutica para el tratamiento de la EAB.

#### P-156. DIFERENCIAS ENTRE GÉNEROS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) POR INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE (IHAG) EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA ESPAÑOLA

Isabel Conde Amiel<sup>1,2</sup>, Sara Martínez Delgado<sup>1</sup>, Andrea Boscá Robledo<sup>1,2</sup>, María Senosiain Labiano<sup>3</sup>, Rosa Martín Mateos<sup>4</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>5</sup>, María Luisa González-Díéguez<sup>6</sup>, Sara Lorente<sup>7</sup>, Alejandra Otero Ferreiro<sup>8</sup>, María Rodríguez-Soler<sup>9</sup>, José Ignacio Herrero Santos<sup>10,11,12</sup>, Laia Aceituno<sup>13</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>14</sup>, Marina Berenguer Haym<sup>1,2,11,15</sup> y Victoria Aguilera Sancho-Tello<sup>1,2,11,15</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>Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España. <sup>9</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>10</sup>Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>11</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>12</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, España. <sup>13</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>14</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>15</sup>Universitat de València, Departamento de Medicina, Valencia, España.

**Introducción:** La IHAG es una enfermedad grave con una elevada morbilidad, cuyo pronóstico ha mejorado con el TH.

**Objetivos:** Evaluar posibles diferencias entre géneros en la etiología, el perfil y los resultados de los pacientes con TH por IHAG en una cohorte multicéntrica española.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y multicéntrico, donde se incluyeron los TH por IHAG en 11 hospitales españoles entre 2001-2020. Se recopilaron las características basales, los datos clínicos y analíticos, las complicaciones y los resultados precoces y tardíos post-trasplante.

**Resultados:** Se incluyeron 217 adultos trasplantados por IHAG (62% mujeres) con una proporción creciente de mujeres a lo largo del tiempo (57% 2001-2005, 54% 2006-2010, 69% 2011-2015, 67% 2016-2020) pero con una edad (mediana) similar: hombres 41 años, mujeres 41,5. Los antecedentes de consumo de alcohol, tabaco y drogas fueron mayores en los hombres ( $p < 0,05$ ). Las etiologías autoinmune y criptogénica fueron más frecuentes en mujeres (31 vs. 19% y 31 vs. 20%) mientras que la hepatitis B fue más frecuente en hombres (29 vs. 10%) ( $p = 0,007$ ). El cumplimiento de los criterios del King's College y la lesión renal aguda (LRA) pretrasplante estuvieron presentes con mayor frecuencia en los hombres (14 vs. 5%  $p = 0,016$  y 52 vs. 29%  $p = 0,001$ , respectivamente). La función renal, la GPT, las plaquetas y el MELD pre-TH estaban más alterados en los hombres ( $p < 0,05$ ). En cuanto a las complicaciones en el post-TH temprano, la LRA (73 frente a 53%) y la hemorragia (26 frente a 14%) fueron más frecuentes en los hombres, mientras que el rechazo lo fue en las mujeres (11 frente a 22,5%) ( $p < 0,05$ ). Entre las complicaciones tardías, la hipertensión arterial -HTA- (36 frente a 27%), la dislipidemia (25 frente a 11%), la enfermedad renal crónica (24 frente a 17%) y las complicaciones biliares (32 frente a 21%) fueron más frecuentes en los hombres, pero sin alcanzar significación estadística. La HTA, la LRA y la infección pre-TH se asociaron de forma independiente a una peor supervivencia (HR 2,6,  $p = 0,031$ ; HR 3,7,  $p = 0,004$  y HR 2,5,  $p = 0,03$ , respectivamente) sin diferencias entre géneros. Las causas de mortalidad, la supervivencia y el re-TH fueron similares en ambos grupos.

**Conclusiones:** La etiología y los antecedentes de abuso de sustancias tóxicas pre-TH fueron diferentes según el sexo. En el momento del TH, los hombres presentaban un mayor deterioro clínico, lo que dio lugar a una mayor tasa de complicaciones tempranas post-TH, con la excepción del rechazo. Sin embargo, las complicaciones a largo plazo y la supervivencia fueron similares en ambos grupos.

#### P-157. CAMBIOS RECIENTES EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEPÁTICO (RETH)

Mario Romero Cristóbal<sup>1</sup>, Fernando Díaz Fontenla<sup>1</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>1</sup>, Aranzazu Caballero Marcos<sup>1</sup>,

Enrique Velasco Sánchez<sup>2</sup>, Miguel Ángel Gómez Bravo<sup>3,4</sup>, Gloria de la Rosa<sup>4,5</sup>, Jose Ángel López Baena<sup>2</sup>, Rafael Bañares Cañizares<sup>1,6,7</sup>, Magdalena Salcedo Plaza<sup>1,6,7</sup> y Grupo RETH-Registro Español de Trasplante Hepático

<sup>1</sup>Sección de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Cirugía Hepatobilíar y Trasplante Hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Cirugía Hepatobilíar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Comité Científico del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH), España. <sup>5</sup>Organización Nacional de Trasplantes, España. <sup>6</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Introducción:** Los factores pronósticos del trasplante hepático (TH) cambian rápidamente, por lo que los análisis de supervivencia que obvian el periodo histórico pueden resultar imprecisos y desactualizados. Las técnicas de análisis demográfico permiten controlar el efecto periodo y precisar los patrones de cambio recientes. **Objetivos:** 1) Analizar los cambios recientes en la estructura de la población española de portadores de TH y generar proyecciones futuras; 2) Comparar la esperanza de vida (EV) de la población general con la de los receptores de TH según sus características basales y el periodo histórico.

**Métodos:** Estudio observacional con inclusión de todos los adultos receptores de TH en España (1984-2020) recogidos en el registro español. Se utilizó el test de Cuzick para analizar la significación de las tendencias temporales. Se obtuvieron las proyecciones mediante ajuste no lineal por mínimos cuadrados y la EV a partir de las tablas de vida. Se calcularon los años de vida potenciales perdidos (AVPP) comparando la EV con la de la población general (datos del INE).

**Resultados:** 25.387 pacientes recibieron TH en el periodo del estudio. La edad al TH aumentó progresivamente a lo largo de los años de calendario ( $p < 0,01$ ). Se observó igualmente una tendencia creciente continua en el número total de portadores de TH vivos, en su edad y en la proporción con más de 65 años ( $p < 0,01$  para todas). La proyección de la población de portadores de TH se estabilizó en 2050 en 17200 pacientes en seguimiento (42% mayores de 65 años). La EV al TH ha aumentado sucesivamente durante los periodos 2005-10, 2010-15 y 2015-20, globalmente (13, 13,5 y 15,4 años, respectivamente), en todas las indicaciones (cáncer: 11, 12 y 14,9; cirrosis: 13,0, 13,5 y 15,3; fulminante: 16,5, 18,9 y 22 años, respectivamente) y etiologías (VHC: 11, 11,9 y 15,3; alcohol: 13,4, 13,5 y 14,2 años, respectivamente). El mayor aumento relativo se observa en los pacientes con VHC (28,6%) y con cáncer (24,2%) en 2015-20. El promedio de AVPP para un paciente concreto ha disminuido consecutivamente a lo largo de los períodos referidos, independientemente de la edad al TH (< 40 años: 38,3, 37,1 y 34,4; 40-60 años: 22,1, 21,5 y 19,5; > 60 años: 4,8, 4,3 y 2,3 años, respectivamente). Sin embargo, tomando como referencia la edad de los portadores en cada periodo (independientemente de la edad al TH), los AVPP globales se han estabilizado (12,6, 12,9 y 12,8, respectivamente), manteniéndose la tendencia favorable en menores de 40 años (25,9, 23,4 y 21,4 AVPP para cada periodo) pero empeorando la supervivencia en mayores de 60 años (1,9, 4,2 y 5,7 AVPP, respectivamente).

**Conclusiones:** A pesar de que el resultado del TH mejora progresivamente para cada etiología y edad al TH, los AVPP están incrementando recientemente en supervivientes mayores de 60 años. La población de portadores de TH crecerá de forma constante al menos hasta 2050, lo que debe considerarse en la política sanitaria y en la asignación de recursos.

#### P-158. VALIDATION OF MELD3,0 IN TWO CENTRES FROM DIFFERENT CONTINENTS

Marta Tejedor<sup>1</sup>, Jose María Bellón<sup>2</sup>, Margarita Fernández-de la Varga<sup>3</sup>, Peregrina Peralta<sup>4</sup>, Eva Montalvá<sup>5</sup>, Nazia Selzner<sup>4</sup> and Marina Berenguer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Spain. <sup>2</sup>Department of Statistics, Health Research Institute of Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Hepatology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Multi-Organ Transplant Program, Toronto General Hospital Research Institute, Toronto, Canada. <sup>5</sup>General Surgery and Liver Transplant, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

**Introduction:** A new scoring system, MELD3.0, has been proposed to stratify patients on the liver transplant (LT) waiting list (WL), as it seems to reduce the historical disadvantage of women in accessing LT. Our aim was to validate MELD3.0 in our populations.

**Methods:** A 2 centre retrospective review of medical charts of all adult patients included in the LT WL between 2015 and 2019 was conducted. Variables related to patient's demographics, liver function, etiology of liver disease and survival were collected.

**Results:** 619 patients were included, 61% were male, mean age 56 years. Mean MELD at inclusion was  $18.00 \pm 6.88$ , MELDNa 19.78  $\pm 7.00$ , MELD3.0 20.39  $\pm 7.25$  (MELD3.0 only available for 548 patients). AUC to predict mortality on the WL was 0.8791 (95%CI 0.81965-0.93850) for MELD, 0.9212 (95%CI 0.87571-0.96661) for MELDNa and 0.9439 (95%CI 0.91160-0.97611) for MELD3.0. MELDNa and MELD3.0 were better predictors than MELD ( $p = 0.06$  and  $p = 0.04$  respectively). In women, AUC for MELD was 0.8348 (95%CI 0.74380-0.92575), for MELDNa 0.8732 (95%CI 0.78544-0.96104) and for MELD3.0 0.9166 (95%CI 0.86975-0.96345), differences for the comparison between AUC in women vs. men for all 3 scores were non-significant. Better survival was found in the European cohort, attributable to shorter WL times ( $212 \pm 426$  vs.  $649 \pm 821$  days respectively,  $p < 0.001$ ) and less severely ill patients (patients on pressors or intubated at the time of LT were 0.7 vs. 4.4% and 0 vs. 5.3% respectively,  $p < 0.05$  for both comparisons), although no differences in post-LT survival were observed. In particular, no differences in post-LT survival between women and men were found. Etiology of liver disease was significantly different between the two cohorts, with a predominance of alcohol (56%) and virus related (34%) liver disease in the European one, and alcoholic (35%) and non-alcoholic (24.6%) fatty liver disease, followed by viral (18%) and primary sclerosing cholangitis (14.7%), being the leading causes in the Canadian cohort.

**Conclusions:** MELD3.0 has been validated in centers with significant heterogeneity and offers the highest mortality prediction for women on the WL without disadvantaging men.

#### P-159. ACCESS TO LIVER TRANSPLANT FOR WOMEN IN SPAIN: A NATIONAL REGISTRY ANALYSIS

Marta Tejedor<sup>1</sup>, Fernando Neria<sup>2</sup>, Gloria de la Rosa<sup>3</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>4</sup>, Andrea Boscá<sup>5</sup>, Yiliam Fundora-Suárez<sup>6</sup>, Francisco Sánchez-Bueno<sup>7</sup>, Marina Berenguer<sup>5</sup> and Grupo RETH<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Spain. <sup>2</sup>Bioinformatics and Statistics, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Spain.

<sup>3</sup>Organización Nacional de Trasplantes, Secretary to the National Spanish Liver Transplant Registry (RETH), Madrid, Spain. <sup>4</sup>Spanish Liver Transplant Registry, Scientific Committee, Valladolid, Spain. <sup>5</sup>Hepatology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. <sup>6</sup>Hepatopancreatobiliary Surgery &

*Transplantation, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.* <sup>7</sup>*Department of Surgery and Liver and Pancreas transplantation, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Spain.*  
<sup>8</sup>*Organización Nacional de Trasplantes, España.*

**Introduction:** Gender inequities in liver transplantation (LT) have been documented recently in several studies. Providing national data is crucial as poorer access to liver transplantation for women than men might be explained by different analytical approaches or different national contexts. Our aim was to describe the recipient profile over time in Spain, particularly regarding potential sex-related differences in access to LT.

**Methods:** All adult patients registered in the RETH-Spanish Liver Transplant Registry from 2000 to 2018 for LT were included. Baseline demographics, presence of hepatocellular carcinoma (HCC), cause and severity of liver disease, time on the waiting list (WL), access to transplantation, and reasons for removal from the WL were assessed.

**Results:** 9,427 patients were analyzed (77.6% men,  $55.3 \pm 8.6$  years of age). Mean MELD score was reported for 3,404 patients (36.1%), and was  $16.5 \pm 5.8$ . Women were less likely to receive a transplant than men (OR 0.84, 95%CI 0.73-0.97) and more likely to be excluded for deterioration (HR 1.21, 95%CI 1.02-1.44), despite similar liver disease severity (MELD score  $16.6 \pm 5.8$  vs.  $16.5 \pm 5.8$  respectively, NS) and only a slightly longer mean time on the WL ( $244 \pm 398$  days for women vs.  $213 \pm 324$  for men,  $p = 0.001$ ). In recent years, this difference in access to LT was less significant (before 2011 women's HR for exclusion was 1.51 [95%CI 1.01-2.26] vs. 1.17 [95%CI 0.97-1.41] after 2011) and could be attributed to overall shorter mean WL times after 2011 ( $398 \pm 602$  vs.  $154 \pm 217$  days respectively,  $p < 0.001$ ). When analyzed by MELD, WL times were similar by sex for patients with scores under 16 or above 20, but women had significantly longer mean WL times than men with MELD scores 16-20 ( $270 \pm 267$  vs.  $211 \pm 207$  days respectively,  $p < 0.001$ ). Women were shorter ( $170.5 \pm 9.7$  vs.  $158.5 \pm 9.8$  cm) but had a similar BMI compared to men. In women, the main indications for transplant were cholestatic liver diseases, autoimmune hepatitis and NASH, whilst in men it was alcohol ( $p < 0.001$ ). Women had less HCC than men (27.1 vs. 16.6%,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Shorter WL times contribute to a more equal access to LT by sex, as it prevents women from deteriorating while waiting and therefore being excluded from the list.

#### P-160. EVALUACIÓN DE COVID-19 PERSISTENTE EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS EN COMPARACIÓN CON INDIVIDUOS INMUNOCOMPETENTES

Ainhoa Fernández-Yunquera<sup>1</sup>, Elena Velilla<sup>1</sup>, Aranzazu Caballero<sup>1</sup>, Rosa Martín<sup>2</sup>, Ana Arias<sup>3</sup>, Laura Benítez<sup>3</sup>, José A. Pons<sup>4</sup>, Gerardo Blanco-Fernández<sup>5</sup>, Alejandra Otero<sup>6</sup>, Carmen Vinaixa<sup>7</sup>, Mario Romero<sup>1</sup>, Fernando Díaz-Fontenla<sup>1</sup>, Manuela Gómez<sup>1</sup>, Rafael Bañares<sup>1,8</sup> y Magdalena Salcedo<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>3</sup>Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. <sup>5</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España. <sup>6</sup>Hospital de A Coruña, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>8</sup>CIBERehd, España.

**Introducción y objetivos:** La expresión clínica de la enfermedad por SARS-CoV-2 puede ser diferente en los receptores de trasplante hepático (TH) debido a la exposición a fármacos inmunosupresores. El objetivo de este estudio fue estudiar prevalencia, características e impacto en la calidad de vida del COVID-19 persistente a 12 meses posinfección en pacientes TH en comparación con un grupo inmunocompetente.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional multicéntrico constituido por 43 pacientes TH y 86 controles pareados por edad y gravedad del COVID-19, con infección por SARS-CoV-2 en el primer pico epidémico. Sintomatología persistente se definió por síntomas mantenidos a las 12 semanas de la infección no presentados previamente. Se realizó evaluación sintomática a 6 y 12 meses y cuestionario de salud EQ-5D (con 5 dimensiones de salud), escala EVA, escala modificada de disnea y el cuestionario internacional de actividad física a 12 meses (IPAQ). Se analizaron variables relacionadas con la infección, inmunosupresión, niveles de anticuerpos IgG antinucleocápside, antiespícula y vacunación. Para detectar factores relacionados con sintomatología persistente a 12 meses se realizó un análisis de regresión logística.

**Resultados:** La presencia de sintomatología persistente fue más frecuente al 6º mes en el grupo inmunocompetente (57 vs. 37,2%,  $p = 0.034$ ), aunque fue similar al 12 mes (39,5 vs. 34,9%,  $p = 0.6$ ). Los síntomas específicos fueron diferentes siendo más frecuente la astenia ( $p = 0.009$ ) y el dolor muscular ( $p = 0.021$ ) en el grupo inmunocompetente y los problemas del sueño ( $p = 0.001$ ) y alopecia ( $p = 0.015$ ) en los TH. La presencia de sintomatología persistente se asoció a diferencias en las escalas de calidad de vida y disnea a los 12 meses siendo estos cambios más relevantes marcados en el grupo inmunocompetente: EQ-3D 0,91 (DE 0,24) en pacientes sin sintomatología vs. 0,79 (DE 29,3) en pacientes con sintomatología ( $p = 0.021$ ), EVA 76,26 (ds:18,104) vs. 66, 52 (DE 17,946),  $p = 0.05$ , disnea 24,7 vs. 61,2% ( $p = 0.000$ ). No se hallaron diferencias en la escala IPAQ. La persistencia de sintomatología se asoció con títulos más bajos de anticuerpos antinucleocápside a los 6 (4,245 vs. 3,135,  $p = 0.017$ ) y 12 meses (1,922 vs. 1,18,  $p = 0.012$ ). El ingreso con COVID grave se asoció a sintomatología persistente en la cohorte global y en el grupo trasplante (OR: 3,846, IC95% 1,22-12,04,  $p = 0.021$ ) sin asociación con los niveles de tacrolimus, tipo de inmunosupresión, tratamiento recibido, ni con la vacunación al mes 12.

**Conclusiones:** La expresión clínica de la sintomatología persistente tras COVID es diferente en pacientes receptores de TH, con menor impacto en la calidad de vida y en la disnea persistente. La presencia de infección grave con necesidad de soporte ventilatorio y el menor desarrollo de títulos de anticuerpos antinucleocápside se asociaron al desarrollo de sintomatología persistente en ambas poblaciones.

#### P-161. LA PREVALENCIA DE DISFUCIÓN RENAL POSTRASPLANTE HEPÁTICO ES MAYOR EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON CIRROSIS POR ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (EHNA)

Rubén Sánchez Aldehuelo<sup>1,2,3,4</sup>, Margarita Papatheodoridi<sup>4</sup>, Agustín Albilllos<sup>1,2,5</sup> y Emmanuel Tsouchatzis<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. <sup>2</sup>Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>3</sup>Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido. <sup>4</sup>Institute for Liver and Digestive Health, University College London (UCL), Reino Unido. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

**Introducción y objetivos:** La disfunción renal (DR) es frecuente en receptores de trasplante hepático (TH), ensombreciendo su pronóstico a largo plazo. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) presentan factores de riesgo para desarrollar DR pre-TH como diabetes (DM), hipertensión u obesidad. Nuestros objetivos fueron: 1) Investigar la presencia de DR pre-TH; 2) Evaluar la DR pos-TH; 3) Identificar factores predictores de DR.

**Métodos:** Estudio retrospectivo del registro prospectivo de pacientes que recibieron TH en el Royal Free Hospital (Londres) entre enero 1995-abril 2022. EHNA fue considerada la etiología de la cirrosis si así constaba en el registro nacional de trasplante o si coe-

xistía cirrosis criptogenética con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o IMC  $\geq 25$  y DM. Se excluyeron los pacientes con muerte precoz (intra/pos-TH inmediato o sin alta hospitalaria). La DR fue definida como tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se incluyó una cohorte comparativa de cirrosis de etiología no-EHNA.

**Resultados:** Se realizaron 2.090 TH, 140 (6,7%) por EHNA. 16 pacientes (11,4%) presentaron muerte precoz. La mediana de seguimiento fue 49,5 meses (22,85-102,35). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla. El 60% de los pacientes presentó DR a 1 año y el 65,8% al fin del seguimiento. En el análisis multivariante encontramos como factores predictores de DR a 1 año: edad ( $p = .013$ ), la DR pre-TH ( $p < 0,001$ ), creatinina ( $p = 0,002$ ), varices ( $p = .045$ ), ascitis ( $p = .05$ ) y hemorragia variceal ( $p = 0,01$ ). El grupo EHNA presentó cifras de TFG menores frente al grupo no-EHNA a 1 año y al fin del seguimiento (56 vs. 63;  $p < 0,001$  y 63 vs. 55;  $p < 0,001$ ). En la regresión logística la cirrosis EHNA asoció mayor riesgo de DR durante el seguimiento (OR 2,5;  $p < 0,001$ ).

	Población	Función renal normal	Disfunción renal	p
n	124	59	65	
<b>Sexo</b>				<b>0.042</b>
<b>Hombre</b>	95 (76.61)	50 (84.75)	45 (69.23)	
<b>Mujer</b>	29 (23.39)	9 (15.25)	20 (30.77)	
<b>Edad</b>	59.15±6.84	57.27±7.49	60.86±5.74	<b>0.0032</b>
<b>IMC</b>	30.88±4.54	31.14±0.64	30.67±0.57	0.59
<b>Raza</b>				0.445
<b>Europeo</b>	102 (83.61)	47 (81.03)	55 (85.94)	
<b>Asiático</b>	16 (13.11)	10 (17.24)	6 (9.38)	
<b>Negro</b>	3 (2.46)	1 (1.72)	2 (3.12)	
<b>Mongoloides</b>	1 (0.82)	0 (0)	1 (1.56)	
<b>Hipertensión</b>	43 (34.68)	25 (42.37)	18 (27.69)	0.086
<b>Diabetes</b>	93 (75)	42 (71.19)	51 (78.46)	0.35
<b>Dislipemia</b>	24 (19.51)	11 (18.64)	13 (20.31)	0.816
<b>Obesidad</b>	70 (56.45)	32 (54.24)	38 (58.46)	0.636
<b>ECV</b>	8 (6.45)	5 (8.47)	3 (4.62)	0.382
<b>CHC</b>	34 (27.64)	21 (35.59)	13 (20.31)	0.058
<b>Cirrosis criptogénica</b>	22 (17.74)	11 (18.64)	11 (16.92)	0.802
<b>Varices</b>				0.99
<b>No</b>	35 (28.23)	17 (28.81)	18 (27.69)	
<b>Pequeñas</b>	36 (29.03)	17 (28.81)	19 (29.23)	
<b>Grandes/Síntomas rojos</b>	53 (42.74)	25 (42.37)	28 (43.08)	
<b>Descompensación</b>	107 (86.29)	47 (79.66)	60 (92.31)	<b>0.041</b>
<b>Ascitis</b>	100 (80.65)	42 (71.19)	58 (89.23)	<b>0.011</b>
<b>Hemorragia variceal</b>	49 (39.52)	21 (35.59)	28 (43.08)	0.395
<b>Encefalopatía hepática</b>	49 (39.52)	24 (40.68)	25 (38.46)	0.801
<b>TIPS</b>	14 (11.29)	8 (13.56)	6 (9.23)	0.447
<b>MELD</b>				
<b>Todos</b>	14 (11-18)	13 (12-16)	14 (11-20)	0.15
<b>No CHC</b>	15 (12-19)	15 (13-16)	16 (11-20)	0.644
<b>Cr</b>	84.5 (68-104)	68 (62-79)	103 (90-115)	<0.001
<b>Urea</b>	5.5 (4.4-7.5)	4.45 (3.7-5.2)	7.1 (5.8-9.3)	<0.001
<b>TFG</b>	56.5 (45-78)	78 (68-86)	45 (40-52)	<0.001
<b>Na</b>	137 (134-140)	138 (136-141)	136 (134-139)	<b>0.028</b>
<b>Albúmina</b>	34 (30-37)	33 (31-37)	34 (29-37)	0.829
<b>Bilirrubina</b>	36 (22-60)	41.5 (30-61)	31 (18-58)	0.057
<b>INR</b>	1.4 (1.2-1.55)	1.4 (1.2-1.6)	1.4 (1.2-1.5)	0.491

IMC: índice de masa corporal; ECV: enfermedad cardiovascular; CHC: carcinoma hepatocelular; TFG: tasa de filtrado glomerular

**Conclusiones:** La DR es mayor al año y durante el seguimiento en pacientes con TH por EHNA frente a otras etiologías. Algunos factores previos al trasplante pueden predecir el desarrollo de DR en este grupo.

#### P-162. COLANGITIS ESCLERSANTE PRIMARIA COMO INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO. RESULTADOS Y FACTORES CONDICIONANTES: RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA INTESTINAL ASOCIADA

Ainhoa Fernández-Yunquera<sup>1</sup>, Miguel Cova<sup>1</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>2</sup>, María Senosiain<sup>3</sup>, Isabel Conde<sup>4</sup>, Rosa Martín-Mateos<sup>5</sup>, María Luisa González-Diéz<sup>6</sup>, Sonia Pascual<sup>7</sup>, Emilio Fábregas<sup>8</sup>, Alejandra Otero<sup>9</sup>, Cristina Corchado<sup>10</sup>, Laura Benítez<sup>11</sup>, Mario Romero<sup>1</sup>, Jordi Colmenero<sup>2</sup>, Javier Bustamante<sup>3</sup>, Marina Berenguer<sup>4</sup>, Fernando Díaz-Fontenla<sup>1</sup>, Luis Menchén-Viso<sup>1</sup>, Rafael Bañares<sup>1</sup> y Magdalena Salcedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>7</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>9</sup>Hospital de A Coruña, España. <sup>10</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España. <sup>11</sup>Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

**Introducción:** El trasplante hepático (TH) por colangitis esclerosante primaria (CEP) está condicionado por la recurrencia de la CEP y el curso de la enfermedad inflamatoria (EI).

**Objetivos:** 1) analizar la incidencia y factores de recurrencia de CEP 2) analizar la evolución de la EI tras el TH y 3) determinar el impacto de ambas (recurrencia de CEP y EI) en los resultados del TH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico de TH indicado por CEP (periodo 1991-2022). La recurrencia de la CEP se definió como colangiopatía con arteria hepática patente y sin antecedente isquémico. La actividad EI se evaluó mediante el índice endoscópico de Mayo y la histología. Se analizaron los factores asociados a recurrencia CEP y a los resultados del TH mediante análisis de regresión.

**Resultados:** 143 pacientes con TH por CEP (69,2% hombres, edad mediana al TH 46 (RIC 16), con seguimiento mediano post-TH 4,73 años (RIC 5,85). Asociaban EEII 90 (62,9%) pacientes: 81 antes del TH (66 colitis ulcerosa [CU]), 10 con colectomía). Se diagnosticó EEII de novo en 10 casos, tras el TH. Hubo recidiva CEP en 28 pacientes (19,6%), tras una mediana pos-TH de 4,17 (RIC 4,9) años. En el análisis univariante la ausencia de EI se relacionó con menor riesgo de recurrencia de CEP: OR 0,17 (0,04-0,80). No se asociaron con la recurrencia: sexo, edad, tipo de donación, inmunosupresión pos-TH (90,6% recibían tacrolimus + micofenolato), UDCA, periodo de estudio (antes/después de 2012), el tratamiento para EI, ni colectomía pre o pos-TH. La recidiva CEP fue más frecuente en la CU vs. Crohn (64,3 vs. 3,6%,  $p = 0,02$ ) y se asoció al desarrollo de colangitis (OR 7,43 (2,87-19,25)), hepatopatía del injerto (OR 13,5 (3,31-54,90)), hipertensión portal (HTP) (OR 11,84 (3,36-42,41)), y retrasplante (OR 16,17 (4,61-56,72)). La presencia de actividad endoscópica colónica fue más frecuente post-TH (52,4 vs. 38,4%,  $p = 0,7$ ) con necesidad de escalada terapéutica en 24,7%. La recidiva CEP no se asoció a la actividad endoscópica ni histológica, ni a cambios del tratamiento de la EI. En el seguimiento fallecieron 22 pacientes (15,6%). En el análisis univariado la edad al TH (HR: 1,034 (0,99-1,072)), el colangiocarcinoma (HR 5,763 (1,672-19,861)), la HTP (HR 2,843 (1,02-7,92)) y las complicaciones infecciosas (HR 2,376 (0,880-6,365)) se asociaron a menor supervivencia. En el análisis univariado la edad al TH (HR: 1,034 (0,99-1,072)), el colangiocarcinoma (HR 5,763 (1,672-19,861)), la HTP (HR 2,843 (1,02-7,92)) y las complicaciones infecciosas (HR 2,376 (0,880-6,365)) se asociaron a menor supervivencia. En el análisis multivariado solo la HTP resultó significativa (HR 3,8 (1,3-11,6)).  $p = 0,015$ .

**Conclusiones:** La frecuencia de recidiva de CEP tras TH en nuestro país es similar a la descrita en otras áreas geográficas y se asocia a peores resultados del TH. La presencia de EI, sobre todo CU, se asocia a recurrencia de la CEP. Se observa un peor control de la EI tras el TH, no relacionándose este con la recurrencia de la CEP.

#### P-163. RECIDIVA DE LA ESTENOSIS BILIAR ANASTOMÓTICAS TRAS TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO PREVIO EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO. FACTORES DE RIESGO Y OPCIONES DE TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Esteban Fuentes Valenzuela, Marina de Benito Sanz, Irene Peñas Herrero, Carmen Alonso Martín, Ramón Sánchez-Ocaña,

**Figure 1.** Time to anastomotic biliary stricture recurrence amongst all patients presenting anastomotic biliary stricture recurrence.

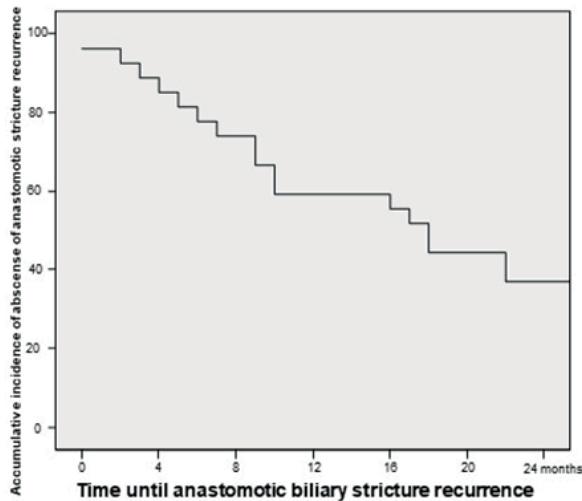
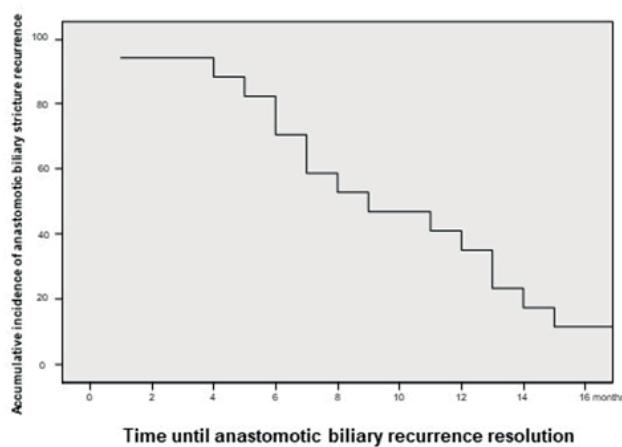


Figura P-163

**Figure 2:** Time to endoscopic resolution of anastomotic biliary stricture recurrence following a second course of endotherapy using self-expandable metal stent and plastic stent.



Félix García Pajares, Carolina Almohalla Álvarez, Carlos de la Serna Higuera, Gloria Sánchez Antolín y Manuel Pérez-Miranda.

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La recidiva es uno de los principales riesgos tras la remodelación de las estenosis biliares anastomóticas (EBA) tratadas con endoscopia.

**Métodos:** Serie retrospectiva de pacientes con trasplante hepático ortotópico (TOH) que hayan finalizado tratamiento endoscópico de EBA mediante prótesis biliar metálica o plástica. Los factores de riesgos de recidiva de EBA se analizarán mediante regresión de Cox. Objetivo principal: tasa de recidiva de la EBA (REBA) tras tratamiento endoscópico. Objetivos secundarios: tiempo hasta la recidiva de REBA, analizar la eficacia del tratamiento endoscópico de dichas recidivas y sus factores de riesgo.

**Resultados:** De 680 pacientes con TOH, 131 pacientes presentaron EBA y fueron manejados endoscópicamente. 119 (90,8%) presentaron resolución de la EBA, manejados con prótesis metálica [n = 57 (47,9%)], plástica [n = 19 (16%)] y combinado [n = 43 (36,1%)]. Tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (RIC 21,2-89,7), se observó REBA en 25 pacientes (21%) con media edad de 61,2 años (DE ± 6,9), tras una mediana 18 meses de haber finalizado tratamiento endoscópico previo (RIC 7-27) (fig. 1). Mediante regresión de Cox se halló como factor protector de recidiva, un tratamiento endoscópico previo prolongado (> 12 meses) (HR 0,031, p = 0,02). Se intentó tratamiento endoscópico mediante CPRE en 23 pacientes de los recidivados, drenaje USE-guiado en 1 paciente y actitud expectante en el restante. Se observó resolución de la REBA en 18/23 pacientes tratados mediante CPRE (78,2%), tras una media de 2,4 sesiones endoscópicas (DE ± 0,8) y mediana de 9 meses con prótesis (RIC 6-13) (fig. 2). En 21 se emplearon prótesis metálicas y 2 plástica. 1 paciente recidió por segunda vez, optándose por la cirugía.

**Conclusiones:** La EBA continúa siendo una complicación frecuente pos-TOH donde la CPRE es el tratamiento de elección. Sin embargo, hasta un 21% pueden presentar REBA, donde un nuevo tratamiento endoscópico es un tratamiento efectivo.

#### P-164. IMPACTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL PERFIL DE RIESGO CARDIOVASCULAR DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA DE VALLADOLID

Ana Gordo Ortega<sup>1</sup>, Cristina Martínez Cuevas<sup>2</sup>, Samuel Fernández Prada<sup>2</sup>, Carlos Maroto Martín<sup>2</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>2</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>2</sup>, Félix García Pajares<sup>2</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>2</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** Los diferentes inmunosupresores disponibles pueden modificar el perfil cardiovascular de los pacientes trasplantados. Es necesario conocer qué impacto pueden tener estas modificaciones para poder llevar a cabo un seguimiento posttrasplante individualizado y enfocado no solo a prevenir el rechazo, sino también a prevenir eventos cardiovasculares mayores que pueden poner en detrimento no solo la calidad de vida, sino también la supervivencia de estos pacientes.

**Objetivos:** El objetivo primario es identificar si algún régimen de inmunosupresión se asocia con una mayor tasa de eventos cardiovasculares. El objetivo secundario es identificar si el uso de una determinada terapia inmunosupresora produce modificaciones en los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

**Métodos:** Para ello se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes trasplantados en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre enero de 2016 y agosto de 2021. Se han analizado variables demográficas, tipo de terapia inmunosupresora, FRCV (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y obesidad) y eventos cardiovasculares mayores (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica) que hayan tenido lugar durante el seguimiento.

**Resultados:** En total 145 pacientes fueron registrados. El 82,1% eran varones. La edad media fue de 61,47 años. El tiempo medio de seguimiento tras el trasplante ha sido de 48 meses. 36 (24,8%) pacientes están tratados con un anticalcineurínico en monoterapia;

74 (51%) con un anticalcineuríntico asociado a micofenolato de mofetilo y 18 (12,4%) asociado a everolímus. 17 (11,7%) pacientes están tratados con everolímus en monoterapia. Del total de pacientes, un 11% (16) presentó un evento cardiovascular mayor durante el seguimiento, sin que se haya encontrado una relación significativa con ningún régimen de inmunosupresión en concreto. Se ha visto que los pacientes tratados con everolímus desarrollan más dislipemia que los pacientes no tratados con este inmunosupresor, con un incremento de 2,71 veces ( $p = 0,000$ ). No se han encontrado otras relaciones significativas entre el régimen inmunosupresor y el desarrollo de nuevos FRCV en el seguimiento.

**Conclusiones:** No se ha encontrado una relación entre el tipo de inmunosupresión utilizado y el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores en esta cohorte de pacientes. Los pacientes tratados con regímenes de inmunosupresión que incluyen everolímus presentan tasas de dislipemia significativamente más altas que los pacientes no tratados con este inmunosupresor, pero sin que se evidencien diferencias significativas en cuanto a los eventos cardiovasculares mayores en ambos grupos. Estas modificaciones en los FRCV atribuibles al tratamiento inmunosupresor hacen necesario llevar a cabo un seguimiento integral de los pacientes, teniendo en cuenta no solo el estado del injerto sino también su perfil de riesgo cardiovascular.

#### P-165. EL TIEMPO DE ABSTINENCIA PREVIO AL TRASPLANTE HEPÁTICO SE RELACIONA CON LA RECAÍDA EN EL CONSUMO DE ALCOHOL, PERO NO CON LA MORTALIDAD. ESTUDIO TEMPOL

Gonzalo Trigo Gallego<sup>1</sup>, Mónica Leira Sanmartín<sup>2</sup>, Miguel Ángel Rodríguez Gandía<sup>1,3</sup>, Rubén Sánchez Aldehuelo<sup>1,4</sup>, Rosa Martín Mateos<sup>1,3,4,5</sup>, Julia López Cardona<sup>1</sup>, Sergio Escrivano Cruz<sup>1</sup>, Alberto García Domínguez<sup>1</sup>,

Javier Graus Morales<sup>1</sup>, Francisco Gea Rodríguez<sup>1</sup>  
y Agustín Albilllos Martínez<sup>1,3,4,5</sup>

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

**Objetivos:** Clásicamente se han requerido 6 meses de abstinencia para incluir a un paciente con cirrosis enólica (CiOH) en lista de trasplante hepático (TH). Su impacto no está bien establecido. Los objetivos fueron: 1) Describir la población de pacientes transplantados por CiOH; 2) Evaluar las tasas de recaída y su relación con el tiempo de abstinencia y valoración psiquiátrica pre-TH; y 3) Conocer el pronóstico pos-TH.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo del registro prospectivo de pacientes con TH por CiOH entre 2014-2019 en un centro de referencia. Se recogieron datos demográficos, fecha de abstinencia, inclusión en lista y TH, recaída en consumo de alcohol (clínica/biopsia) y los datos de valoración psiquiátrica pre-TH. Se definieron dos grupos: inclusión precoz (tiempo abstinencia-inclusión < 6 meses) y tardía (> 6).

**Resultados:** Hubo 82 trasplantes (90,2% hombres,  $57 \pm 7$  años), 5 de ellos (6,1%) con inclusión precoz, mediana 5,3 meses [4,3-5,5]. Características basales en la figura. La recaída fue más frecuente en el grupo precoz ( $p < 0,001$ ), pacientes más jóvenes (48 vs. 58 años,  $p < 0,05$ ). El TH precoz no se asoció con mayor mortalidad ni mal cumplimiento terapéutico (fig.). Un paciente de cada grupo tuvo disfunción del injerto por recaída, falleciendo. Solo 47/82 (57,3%) tuvieron evaluación psiquiátrica estructurada pre-TH, destacando ausencia de ítems como: dependencia (49%), apoyo familiar (57%), antecedente familiar de consumo (70%), tratamientos de deshabituación (25,5%), comorbilidad psiquiátrica (6%). 3 de los pacientes que recayeron tenían valoración psiquiátrica previa, frente a 1 que no ( $p = 0,4$ ).

##### A. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

VARIABLE [medida]	INCLUSIÓN PRECOZ (< 6 MESES)	INCLUSIÓN TARDÍA (> 6 MESES)	SIGNIFICACIÓN
Sexo [casos: hombres]	4/5 (80%)	70/77 (90.1%)	$p = 0.426$
Edad al incluir en lista [mediana +/- IQR]	49 [34 - 64]	58 [49-67]	$p = 0.086$
Evaluación PSQ previa [casos]	4/5 (80%)	43/77 (55.8%)	$p = 0.290$
Child-Pugh [mediana +/- IQR]	10 [6 - 14]	8 [4-12]	$p = 0.042$
MELD [mediana +/- IQR]	30 [11 - 49]	15 [7-23]	$p = 0.015$
Episodios previos hepatitis aguda enólica [casos]	0 (0%)	4/77 (5.2%)	$p = 0.601$
Seguimiento tras el trasplante [años; mediana +/- IQR]	1.45 [0.65 - 7.2]	3.72 [2.3 - 5.2]	$p = 0.416$
Recaída en consumo de alcohol [casos]	2/5 (40%)	2/77 (2.6%)	$p < 0.001$
Adherencia al tratamiento inmunosupresor [casos]	3/5 (60%)	69/77 (89.6%)	$p = 0.244$
Mortalidad [casos]	3/5 (60%)	22/77 (28.6%)	$p = 0.139$
Mortalidad de causa hepática [casos]	3/5 (60%)	9/77 (11.7%)	$p = 0.075$

##### B. ANÁLISIS SUPERVIVENCIA

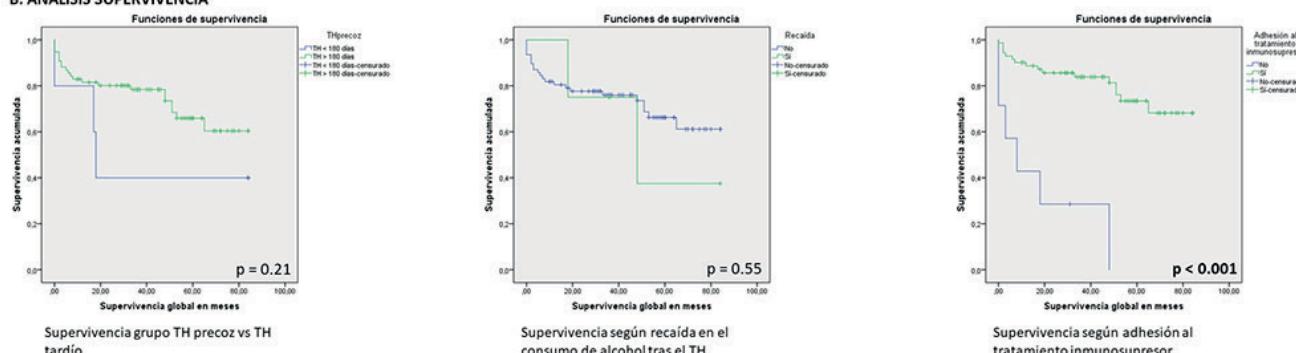


Figura P-165

**Conclusiones:** En los pacientes trasplantados por CiOH, la inclusión precoz se asoció con mayor recaída (aunque recaída baja), pero no impactó sobre la adherencia al tratamiento ni el seguimiento. Existe margen de mejora en la evaluación psiquiátrica, de cara a estratificar el riesgo de recaída en el consumo.

**P-166. LA RECUPERACIÓN DE ÓRGANOS SUBÓPTIMOS CON MÁQUINAS DE PRESERVACIÓN NORMOTÉRMICA (MPN) PROPORCIONA SIMILARES RESULTADOS CLÍNICOS A MEDIO PLAZO RESPECTO LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA**

Laura Rayón Moreno<sup>1</sup>, Mario Romero Cristóbal<sup>2</sup>, Manuel Abradelo de Usera<sup>3</sup>, Fernando Díaz Fontenla<sup>2</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>2</sup>, Arantxa Caballero Marcos<sup>2</sup>, Luis Rodríguez-Bachiller Villaronga<sup>3</sup>, Rafael Bañares Cañizares<sup>1</sup>, José Ángel López Baena<sup>4</sup> y María Magdalena Salcedo Plaza<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Sección de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>3</sup>Sección HBP, Servicio de Cirugía General, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>4</sup>Cirugía Hepatobilioductal, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>5</sup>Sección Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>6</sup>Cirugía General, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción:** El desbalance entre donación y demanda de trasplante hepático (TH) ha incrementado la oferta de órganos que asocian mayor riesgo de complicaciones, principalmente disfunción primaria y colangiopatía isquémica. Las máquinas de preservación normotérmica (MPN) son una alternativa prometedora en este contexto, sin embargo, se desconoce si sus resultados son similares a las técnicas convencionales.

**Objetivos:** Comparar los resultados del TH tras MPN *ex situ* con el TH tras donación en asistolia con perfusión regional normotérmica *in situ* (PRN).

**Métodos:** Se incluyeron todos los TH realizados con órganos preservados con MPN y con PRN de noviembre 2020 a noviembre 2022 en el HGUGM: 6 MPN y 25 PRN.

**Resultados:** No hubo diferencias en las características basales del donante y del receptor (tabla). Sin embargo, los injertos del grupo MPN fueron en mayor proporción esteatósicos (9,4 vs. 6,3%, p = 0,015) y con tendencia a mayor hipertransaminasemia en la donación (AST: 123,8 vs. 43,36, p = 0,596, ALT: 67,25 vs. 48,96, p = 0,648). En el intraoperatorio no hubo diferencias en los requerimientos transfusionales ni el soporte anestésico. Ninguno TH con MPN registró síndrome de reperfusión. En el posoperatorio inmediato destaca una tendencia a mejor PDR (42,34 vs. 19,78, p = 1,000), menor pico de transaminasas (AST: 1.619,83 vs. 2.966,67, p = 0,313, ALT: 1.230 vs. 2.089,42, p = 0,231) y menor estancia hospitalaria (días: 14 vs. 20,13, p = 0,277). No hubo diferencias en cuanto a función hepática y parámetros de colestasis a los 3 (GGT: 86,20 vs. 119,47, p = 0,692; FA: 102,6 vs. 107,43, p = 0,867) y 6 meses (GGT: 110 vs. 79,47, p = 0,642; FA: 98,66 vs. 130,23, p = 0,541), así como en la supervivencia global de paciente ni injerto a los 6 meses.

**Conclusiones:** La MPN posibilita el TH con órganos subóptimos, registrándose una tendencia a menor síndrome de reperfusión, mejor perfil de parámetros precoces de función hepática (PDR y pico de transaminasas), y similares resultados en términos de supervivencia de paciente e injerto a corto plazo.

	Características donantes		
	MPN (n=6)	PRN (n=25)	P=0.05
Edad	53,5 (15,66 DE)	54,8 (17,82 DE)	0,871
Sexo			1,000*
• Varón	66,6%	56%	
• Mujer	33,33%	44%	
IMC	27,4 (3,59 DE)	26,8 (5,31 DE)	0,823
Estancia UCI	5 (3,79 DE)	5,52 (5,24 DE)	0,822
DM	0	2	1,000*
HTA	2	5	0,644
Dislipemia	2	5	0,576

	Características receptores		
	MPN (n=6)	PRN (n=25)	P=0.05
Edad	61 (5,47 DE)	57,32 (8,9 DE)	0,344
Sexo			0,293*
• Varón	100%	72%	
• Mujer	0%	28%	
IMC	27,8 (3,4 DE)	27,7 (5,88 DE)	0,947
MELD	13,33 (8,64 DE)	14,28 (6,78 DE)	0,773

	Características intraoperatorias y post-operatorias precoces		
	MPN (n=6)	PRN (n=25)	P=0.05
TIF (min)	242,50 (49,97)	290,61 (63)	0,096
Flujo portal (mL/min)	1316,67 (722)	1242,35 (641)	0,807
Flujo arterial (mL/min)	230 (93,59)	234,26 (134,91)	0,943
DVA	9,4%	28,1%	0,527
Complicaciones biliares	6,3%	18,8%	0,564
Complicaciones arteriales	3,1%	28,1%	0,394
ReTHO	0	2	0,428
Disfunción primaria	0	1	0,541
Rechazo agudo	0	6	0,254

**P-167. LA ATROMATOSIS DEL DONANTE AUMENTA EL RIESGO DE TROMBOSIS ARTERIAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Rocío Tejero Jurado<sup>1,2</sup>, Javier Manuel Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, Paloma Elma Alañón Martínez<sup>1,2</sup>, María Prieto de la Torre<sup>1,2</sup>, Cristina Rodríguez Medina<sup>1,2</sup>, José Luis Montero<sup>1,2,3</sup>, Marina Sánchez Frías<sup>2,4</sup>, Javier Briceño<sup>2,5</sup>, Rubén Ciria<sup>2,5</sup>, Pilar Barrera<sup>1,2,3</sup>, Antonio Poyato<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos Pozo Laderas<sup>2,6</sup>, Manuel De la Mata<sup>1,2,3</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección 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), España. <sup>4</sup>Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>5</sup>Unidad de Cirugía HPB y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

**Introducción:** La trombosis de la arteria hepática (TAH) puede provocar pérdida del injerto en el postrasplante inmediato o complicaciones isquémicas de la vía biliar a largo plazo. Identificar factores de riesgo podría ayudar a implementar estrategias de prevención.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se revisaron todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante hepático desde el año 2012 a 2021. Se excluyeron retrasplantes y pacientes sin datos histológicos de arteria de donante o receptor. La ateromatosis de la arteria de donante y receptor fue evaluada por un patólogo experto en la pieza de explante y de implante de forma ciega a eventos clínicos. Se evaluaron los factores de riesgo de TAH mediante regresión logística uni- y multivariante.

**Resultados:** Entre los 443 trasplantes hepáticos llevados a cabo en nuestro hospital se incluyeron 247 pacientes con información histológica completa. Se identificaron 14 pacientes (5,6%) que presentaron TAH en el postrasplante, 13 de ellos (92,85%) con TAH precoz (en la primera semana post-TH). Comparados ambos grupos (con TAH vs. sin TAH), no existieron diferencias en cuanto a sexo (71,4 vs. 70% hombres, p = 0,99), edad (55,07 años vs. 55,02, p = 0,985), o indicación de trasplante, predominando en ambos grupos el hepatocarcinoma (53,8 vs. 41,8%, p = 0,393). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el receptor fue similar en pacientes con y sin TAH: hipertensión arterial (35,7 vs. 38,2%, p = 0,853), diabetes mellitus en tratamiento (21,4 vs. 30%, p = 0,493) y dislipemia (14,3 vs. 17,6%, p = 0,99). No hubo diferencias en cuanto a la toma pre-trasplante de antiagregantes (7,1 vs. 7,4%, p = 0,969) ni anticoagulantes (0 vs. 2,2%, p = 0,592), ni respecto a antecedentes de eventos cardiovasculares (0 vs. 1,7%, p = 1) o cerebrovasculares (0 vs. 0,9%, p = 1). Se objetivó un mayor riesgo de TAH en pacientes con ateromatosis en la arteria del donante (92,9 vs. 46,8%, p = 0,001), pero no en la arteria del receptor (14,3 vs. 10,7%, p = 0,655). El grado de esteatosis histológica de donante y receptor tampoco modificó el riesgo de TAH: 50 vs. 54,5% (p = 0,741) y 10 vs. 17,9% (p = 0,99), respectivamente. En el análisis multivariante tras controlar por uso de antiagregantes de forma profiláctica, el único factor de riesgo independiente de TAH fue la presencia de ateromatosis en el donante (OR 15,443 [IC95% 1,984-120,197], p = 0,009).

**Conclusiones:** La ateromatosis de la arteria del donante es el principal factor de riesgo de TAH tras el trasplante por lo que se precisan herramientas no invasivas para la adecuada selección de donantes en este sentido. Además, se debería valorar el uso precoz de antiagregantes en pacientes que reciben donantes con ateromatosis de la arteria.

#### P-168. LA REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS (CMV) POSTRASPLANTE HEPÁTICO (TH) NO SE VE AFECTADA POR LA INFECCIÓN VIH

Isabel Terol Cháfer<sup>1</sup>, Sonia García García<sup>1</sup>, Carmen Vinaixa Aunes<sup>1,2</sup>, Marino Blanes Julia<sup>1</sup>, Javier Maupoey Ibáñez<sup>1</sup>, Ángela Carvalho-Gómez<sup>1</sup>, Marina Berenguer Haym<sup>1,2,3</sup>, Victoria Aguilera Sancho-Tello<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

**Introducción:** La reactivación de CMV pos-TH se asocia a mayor morbilidad. Se desconoce si la infección por VIH aumenta el riesgo. El objetivo del estudio es determinar si la primoinfección, reactivación, enfermedad y necesidad de tratamiento antiviral es mayor en pacientes infectados por VIH frente a no infectados.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes trasplantados desde junio 2004 a diciembre 2020 en nuestro centro. Cada paciente diagnosticado de VIH fue apareado con dos controles por edad, sexo, causa de hepatopatía y fecha de trasplante. Se recogieron la indicación de TH, características basales, relacionadas con VIH y con el CMV: serología donante (D) y receptor (R), reactivación, primoinfección, enfermedad y necesidad de tratamiento antiviral. Los pacientes de riesgo alto (D+/R-) recibieron profilaxis con valganciclovir. El resto, fue seguido mediante estrategia "preemptive" y se administró terapia anticipada en base a criterios clínicos.

**Resultados:** 156 TH fueron incluidos (52 VIH y 104 no-VIH). Las características basales fueron similares entre grupos con la excepción del sexo (87% varones) e IMC (inferior en VIH). La principal etiología de cirrosis fue VHC. El seguimiento fue similar (7,5 años en VIH; 8 en no-VIH). Características de CMV (tabla). No se encontraron diferencias para la reactivación, primoinfección, enferme-

dad y necesidad de tratamiento anticipado, sí para la carga viral de CMV máxima (p 0,083). El tiempo hasta la reactivación/primoinfección fue similar. El mismatch D/R (p 0,006) y la edad del receptor (p 0,037) se asociaron con la reactivación de CMV post-TH. No se asociaron significativamente con la reactivación de CMV: la infección VIH, los Cd4 basales, el MELD ni el CHC.

TABLA 1: Características relacionadas con CMV post-TH

	VIH (n=52)	No VIH (n=104)	p
Distribución por grupos	D/R+/:28(56%) D/R+/-: 8(16%) D/R-/:12(24%) D/R-/-:2(4%)	D/R+/:68(72%) D/R+/-:14(15%) D/R-/:12(13%) D/R-/-:1(1%)	0.160
Reactivación de CMV	10(20%)	24(24%)	0.521
Primoinfección	6(12%)	6(6%)	0.182
Enfermedad CMV	(1) 2%	2(2%)	0.687
Necesidad de tratamiento antiviral	-Descenso de IS: 7(13.5%) -VGC: 6(11.5%)	13(12.5%) 15(14%)	0.8
Carga viral CMV (c/mL) en la reactivación	2518	5453	0.47
Carga viral máxima de CMV(c/mL)	5435	9263	0.36
Tiempo hasta la reactivación(sem)	6.8	8	0.85
Tiempo hasta la primoinfección (sem)	26	20	0.55

IS: inmunosupresión, VGC: valganciclovir

**Conclusiones:** La reactivación de CMV post-TH fue similar en pacientes con y sin infección VIH. Las variables asociadas a la reactivación fueron el mismatch serológico de CMV D/R y la edad del receptor. Las estrategias de terapia anticipada son igual de eficaces en ambos grupos.

#### P-169. UTILIDAD DEL GENDER-EQUITY MODEL FOR LIVER ALLOCATION (GEMA) EN UN CONTEXTO DE ACORTAMIENTO DE LA LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Manuel Luis Rodríguez Perálvarez<sup>1</sup>, Antonio Manuel Gómez Orellana<sup>2</sup>, Avik Majumdar<sup>3</sup>, María Dolores Ayllón<sup>4</sup>, Pedro Antonio Gutiérrez<sup>2</sup>, Pilar Barrera Baena<sup>1</sup>, David Guijo-Rubio<sup>2</sup>, César Hervás Martínez<sup>2</sup>, Manuel de la Mata<sup>1</sup> y Emmanuel Tsouchatzis<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba, España.

<sup>2</sup>Departamento de Análisis numérico y computacional, Universidad de Córdoba, España. <sup>3</sup>AW Morrow Gastroenterology and Liver Centre and Australian National Liver Transplant Unit, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. <sup>4</sup>Unidad de Cirugía hepatobiliar y Trasplante hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>5</sup>Sheila Sherlock Liver Unit and UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido.

**Introducción:** Los modelos de priorización en lista de espera de trasplante hepático (TH) han sido entrenados para predecir mortalidad en lista a 90 días. Sin embargo, muchos centros tienen listas de espera más cortas, lo cual podría cuestionar su utilidad.

**Métodos:** Estudio observacional en dos cohortes poblacionales de adultos incluidos en lista de espera de TH electivo. El evento principal del estudio fue la mortalidad en lista o la salida de lista por empeoramiento en los primeros 30 días o 60 días tras la inclusión. Se utilizó el estadístico c de Harrell (Hc) para comparar la capacidad discriminativa de los modelos MELD-Na, MELD 3.0 y GE-

MA-Na (Gender-Equity Model for Liver Allocation; Rodríguez-Perálvarez *et al.* Lancet Gastro Hepatol, en prensa).

**Resultados:** Se incluyeron 7.133 pacientes del Reino Unido (33% mujeres) y 1.638 pacientes (26,4% mujeres) de Australia. La probabilidad de mortalidad o salida de lista por empeoramiento a 30 días y a 60 días fue de 2,6% y 4,5% en la cohorte británica, y de 2,7% y 4,6% en la cohorte australiana. En la cohorte británica a los 30 días, el modelo con mejor discriminación fue GEMA-Na ( $H_c = 0,818$ ; IC95% 0,783-0,853), seguido de MELD-Na ( $H_c = 0,796$ ; IC95% 0,759-0,834;  $p = 0,004$ ), y MELD 3.0 ( $H_c = 0,782$ ; IC95% 0,743-0,821;  $p < 0,001$ ). En la cohorte australiana a los 30 días, el modelo que mostró mejores predicciones fue GEMA-Na ( $H_c = 0,832$ ; IC95% 0,770-0,894), seguido de MELD 3.0 ( $H_c = 0,805$ ; IC95% 0,737-0,872;  $p = 0,030$ ), y MELD-Na ( $H_c = 0,789$ ; IC95% 0,717-0,861;  $p = 0,018$ ). Estos resultados fueron superponibles en el análisis a 60 días. La ventaja de GEMA-Na frente al resto de modelos fue más pronunciada en el subgrupo de mujeres, donde obtuvo  $H_c = 0,824$  (IC95% 0,767-0,882) a los 30 días y  $H_c = 0,814$  (IC95% 0,770-0,858) a los 60 días en la cohorte británica, y  $H_c = 0,856$  (IC95% 0,768-0,944) a los 30 días y  $H_c = 0,784$  (IC95% 0,680-0,889) a los 60 días en la cohorte australiana. En la cohorte total, el 51,6% de los pacientes modificarían su puntuación en dos o más puntos al comparar GEMA-Na con MELD-Na. Se realizaron 1,977 trasplantes a los 30 días (22,5%) y 3,013 trasplantes a los 60 días (34,4%). Comparando GEMA-Na con MELD-Na, existió priorización diferencial en 15% y 10,4% de los pacientes a 30 y 60 días, respectivamente. Comparando GEMA-Na con MELD 3.0, existió priorización diferencial en 15,3% y 12,8% de los pacientes a 30 y 60 días, respectivamente. Los pacientes diferencialmente priorizados por GEMA-Na vs. MELD-Na presentaron mayor riesgo del evento principal a 30 días ( $OR = 2,5$ ;  $p = 0,043$ ) y 60 días ( $OR = 4,2$ ;  $p = 0,005$ ). Del mismo modo, Los pacientes diferencialmente priorizados por GEMA-Na vs. MELD 3.0 presentaron mayor riesgo del evento principal a 30 días ( $OR = 7,3$ ;  $p = 0,009$ ) y 60 días ( $OR = 3,8$ ;  $p = 0,004$ ).

**Conclusiones:** El modelo GEMA es superior a MELD-Na y MELD 3.0 en un contexto de lista de espera de TH inferior a 90 días, particularmente en mujeres, ofreciendo la posibilidad de eliminar disparidades de género en el acceso al trasplante.

#### P-170. TIEMPO HASTA OBTENCIÓN DE NIVELES TERAPÉUTICOS DE TACROLIMUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Paloma Elma Alañón Martínez<sup>1,2</sup>, Javier Manuel Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, Rocío Tejero Jurado<sup>1,2</sup>, María Prieto de la Torre<sup>1,2</sup>, Cristina Rodríguez Medina<sup>1,2</sup>, José Luis Montero<sup>1,2,3</sup>, Pilar Barrera<sup>1,2,3</sup>, Antonio Poyato<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos Pozo Laderas<sup>2,4</sup>, Manuel de la Mata<sup>1,2,3</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección 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), España. <sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

**Introducción:** La obtención precoz de niveles terapéuticos de tacrolimus en sangre tras el trasplante hepático (TH) se considera prioritario para evitar el rechazo del injerto. Sin embargo, un aumento demasiado brusco puede dar lugar a sobredosificación y efectos adversos. El objetivo del presente estudio fue estudiar el impacto pronóstico del intervalo de tiempo desde el TH hasta la consecución de niveles terapéuticos de tacrolimus.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos sometidos a TH entre 2012 y 2021. Se excluyeron aquellos pacientes sin información completa relativa a

niveles de tacrolimus. Se analizó el impacto del intervalo hasta niveles terapéuticos de tacrolimus (> 6 ng/mL) sobre el riesgo de rechazo agudo, disfunción renal, y mortalidad.

**Resultados:** Entre los 443 pacientes sometidos a TH, se incluyeron 358 pacientes con información completa sobre exposición a tacrolimus. De ellos, 267 (74,6%) eran hombres, con una edad media de  $54,88 \pm 10$  años. La indicación más frecuente de TH fue el hepatocarcinoma ( $n = 162$ , 45,8%). La etiología predominante de la enfermedad hepática fue el alcohol ( $n = 174$ , 48,7%), seguida del virus C ( $n = 123$ , 34,5%). Todos los pacientes recibieron tacrolimus y corticoides en descenso, asociado en su mayoría a miconafolato mofetilo ( $n = 348$ , 97,8%). La inducción con basiliximab fue usada en 85 pacientes (24,4%). El tiempo medio hasta alcanzar el primer nivel terapéutico de tacrolimus fue de  $10,98 \pm 5,42$  días: 13,78 días con basiliximab vs. 10,2 días sin basiliximab ( $p < 0,001$ ). En pacientes que no recibieron basiliximab, alcanzar niveles terapéuticos de tacrolimus antes de 7 días no tuvo impacto en el filtrado glomerular al mes post-TH (88,01 vs. 88,02 ml/min;  $p = 0,99$ ). Tampoco hubo diferencias entre pacientes con niveles terapéuticos antes o después a 7 días en cuanto a rechazo agudo probado por biopsia (11,5 vs. 7,3%;  $p = 0,26$ ), rechazo agudo tratado empíricamente (15,1 vs. 18,8%;  $p = 0,47$ ), infección bacteriana (22,1 vs. 14,8%;  $p = 0,14$ ), reactivación de CMV (48,8 vs. 54,9%;  $p = 0,36$ ) o retrasplante (1,4 vs. 3,8%;  $p = 0,67$ ). Igualmente, en los pacientes que recibieron basiliximab, la obtención de niveles terapéuticos en la primera semana no modificó el filtrado glomerular al mes post-TH (83,81 vs. 82,60 ml/min;  $p = 0,94$ ) y no produjo diferencias en términos de rechazo agudo probado por biopsia (0 vs. 6,9%;  $p = 1$ ), rechazo tratado empíricamente (0 vs. 11,1%;  $p = 0,59$ ), infección bacteriana (25 vs. 22,5%;  $p = 1$ ), reactivación de CMV (33,3 vs. 55,6%;  $p = 0,15$ ), o retrasplante (7,7 vs. 5,7%;  $p = 1$ ). La supervivencia post-TH no se vio influenciada por el intervalo hasta obtención de niveles terapéuticos de tacrolimus tras controlar por el uso de basiliximab ( $RR = 0,99$ ;  $p = 0,89$ ).

**Conclusiones:** El intervalo hasta la obtención de niveles terapéuticos de tacrolimus tras el TH no tiene ningún impacto pronóstico. El incremento de dosis debería ser gradual para evitar picos de exposición que puedan producir toxicidad.

#### P-171. INCIDENCIA DE TUMORES *DE NOVO* TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) EN PACIENTES VIH VERSUS NO-VIH: UN ESTUDIO COMPARATIVO UNICÉNTRICO

Sonia García García<sup>1</sup>, Isabel Terol Cháfer<sup>1</sup>, Carmen Vinaixa Aunes<sup>1,2</sup>, Víctor Argumánez Tello<sup>1</sup>, María García Eliz<sup>1</sup>, Andrea Bosca Robledo<sup>1</sup>, Marino Blanes Julia<sup>1</sup>, María Victoria Aguilera Sancho-Tello<sup>1,2</sup> y Marina Berenguer Haym<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

**Introducción:** La aparición de tumores *de novo* es una de las principales causas de muerte tras el TH, junto con las enfermedades cardiovasculares. Además, la infección por VIH se asocia con un mayor riesgo de tumores, siendo la segunda causa de muerte global. Nuestro objetivo es describir la incidencia de tumores *de novo* en pacientes TH infectados por VIH en comparación a TH no infectados por VIH.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes sometidos a TH entre junio de 2004 y diciembre de 2020 en un único centro trasplantador. Cada paciente diagnosticado de VIH fue apareado con dos controles de misma edad, sexo, causa de hepatopatía y fecha de trasplante. Se recogieron las características basales, etiología de la hepatopatía de base, variables relacionadas con el VIH, variables pos-TH y tumores *de novo* post-TH.

**Resultados:** MUESTRA: Se incluyeron 156 pacientes TH (52 VIH y 104 no-VIH). La principal etiología fue infección por VHC (90% del grupo VIH y 86% del no-VIH), seguido por el alcohol. La media de seguimiento fue de 7,5 años (0-13) en el grupo VIH y 8,2 años (0-14) en el no-VIH. Características pre-TH: La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres. La media de edad fue significativamente inferior en el grupo de pacientes VIH (48 años) que en los controles (51,8 años) ( $p = 0,0022$ ). La media de linfocitos CD4+ en pacientes VIH en el momento del trasplante fue de 394 células/mm<sup>3</sup> (63-1114). El índice de masa corporal (IMC) fue significativamente inferior en pacientes infectados por VIH (24,8 vs. 27,1;  $p = 0,0016$ ). Resultados pos-TH: Un total de 22 tumores *de novo* fueron diagnosticados durante el seguimiento, 9 de ellos en pacientes VIH (17%) y 13 en no-VIH (12%),  $p = \text{NS}$ . La incidencia de tumores *de novo* en pacientes VIH y no-VIH a los 3, 5 y 10 años pos-TH fue de un 5 vs. 2%, 7 vs. 4,6% y 16 vs. 12,8%, respectivamente. Pese a la mayor incidencia observada en la población VIH, los resultados no fueron significativos ( $p = \log\text{-rank} 0,35$ ). El tiempo medio de diagnóstico desde el TH fue similar en ambos grupos (6,25 años en el grupo VIH y 6,18 en el no-VIH,  $p = \text{NS}$ ). Todos ellos fueron tumores sólidos, salvo dos casos de neoplasias hematológicas (ambos en pacientes VIH) y 4 tumores cutáneos (2 en cada grupo). La recurrencia de hepatocarcinoma fue similar en pacientes VIH (6,3%) y no-VIH (21,6%),  $p = \text{NS}$ . Durante el seguimiento, fallecieron 17 pacientes VIH (33%) y 33 pacientes no-VIH (32%). La primera causa de muerte fue la aparición de tumores *de novo*: 5 pacientes VIH y 8 no-VIH. La supervivencia global a los 5 años pos-TH fue similar (80% VIH vs. 82% no-VIH;  $p = \log\text{-rank} 0,64$ ). El tabaquismo tras el TH fue el único factor asociado significativamente al desarrollo de tumores *de novo* ( $p = 0,008$ ) en nuestra cohorte.

**Conclusiones:** En el escenario post-TH, la aparición de tumores *de novo* es similar en pacientes VIH y no-VIH. Fumar tras el TH es un factor asociado al desarrollo de tumores *de novo*. En el futuro, son necesarios estudios prospectivos y multicéntricos para confirmar estos datos.

## P-172. TRATAMIENTO ECOENDOSCÓPICO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES RECEPTORES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Esteban Fuentes Valenzuela, Marina de Benito Sanz, Irene Peñas Herrero, Carlos de la Serna Higuera, Ramón Sánchez-Ocaña, Carmen Alonso-Martín, Carolina Almohalla Álvarez, Félix García Pajares, Gloria Sánchez Antolín y Manuel Pérez-Miranda

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** Las complicaciones de la vía biliar en pacientes receptores de trasplante hepático ortotópico (TOH) suelen tratarse mediante CPRE. Cuando esto no es posible, el manejo tradicional era drenaje percutáneo interno-externos prolongados. Sin embargo, se podría realizar un abordaje mediante intervenciones anterográdadas ecoendoscópico (USE-guiadas), aunque su eficacia y seguridad son desconocidas.

**Métodos:** Analizamos una serie de casos retrospectiva unicéntrica que incluye pacientes receptores de TOH con acceso USE-guiado a la vía biliar entre 2001 y 2022 en los que no se consiguió un abordaje mediante CPRE. Los objetivos fueron evaluar el éxito técnico, el éxito clínico a corto (30 días) y largo plazo (resolución completa sin necesidad de cirugía o de tratamiento percutáneo) y los eventos adversos relacionados con el procedimiento.

**Resultados:** De 770 trasplantados se realizó procedimiento ecoendoscópico por complicaciones biliares en 18 pacientes (16 varones, mediana de edad de 62 años). Las indicaciones de TOH fueron cirrosis descompensada ( $n = 12$ ) y hepatocarcinoma ( $n = 6$ )

con reconstrucción biliar con colédoco-coledocostomía T-T ( $n = 13$ ) y hepaticoyeyunostomía en Y de Roux ( $n = 5$ ). Las complicaciones biliares que motivaron el acceso USE-guiado fueron: descompresión anastomótica ( $n = 9$ ), estenosis anastomótica ( $n = 4$ ), estenosis no anastomótica ( $n = 4$ ) y migración interna de prótesis biliar ( $n = 1$ ). En 4 pacientes existía drenaje percutáneo previo. Se realizaron un total de 20 procedimientos: *rendez-vous* ( $n = 5$ ), enteroanastomosis de acceso ( $n = 4$ ), hepaticogastrostomía ( $n = 8$ ), coledocoduodenostomía ( $n = 3$ ). Se observó un éxito técnico del 85% ( $n = 17$ ) y éxito clínico a corto plazo del 80% ( $n = 16$ ) y a largo plazo del 70% ( $n = 14$ ). Se realizó intervención transfistulosa en el 60% ( $n = 12$ ): anastomosis magnética ( $n = 7$ ), CPRE transprotésica ( $n = 4$ ) e inserción de prótesis ( $n = 1$ ). Hubo un 25% de EAs relacionados con el procedimiento: bacteriemia ( $n = 2$ ); colangitis aguda ( $n = 2$ ); colocación fallida de prótesis de aposición luminal ( $n = 1$ ). Dos pacientes requirieron finalmente tratamiento quirúrgico y 2 pacientes fallecieron por shock séptico no relacionado con procedimiento endoscópico. Ningún paciente requirió tratamiento percutáneo.

**Conclusiones:** El manejo anterográdo USE-guiado se está definiendo como una nueva alternativa de tratamiento en casos seleccionados de pacientes trasplantados con complicaciones biliares tras una CPRE fallida o vía biliar no accesible.

## P-173. ¿ES ÚTIL LA GESTIÓN EN HEPATOLOGÍA? EFICIENCIA DE LA AMBULATORIZACIÓN DEL ESTUDIO PRETRASPLANTE HEPÁTICO

Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Soledad Sañudo García<sup>2</sup>, Sandra Izquierdo Santervás<sup>3</sup>, Isabel Ruiz Nuñez<sup>1</sup>, Jorge Ruiz Rodríguez<sup>1</sup>, Alicia SanJose Crespo<sup>1</sup>, Cristina Martínez Cuevas<sup>1</sup>, Félix García Pajares<sup>1</sup>, Carolina Almohalla<sup>1</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>1</sup>, Felisa Benito Matía<sup>2</sup>, Beatriz Burgueño Gómez<sup>1</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Servicio de Admisión, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

**Introducción:** La evaluación pretrasplante hepático de los pacientes es una parte fundamental en los programas del trasplante. Permite establecer la indicación y descartar la presencia de contraindicaciones que pongan en riesgo la supervivencia del paciente o del injerto a corto y medio plazo. Este estudio se realizaba clásicamente con el paciente hospitalizado. La pandemia por SARS-CoV-2 ha puesto en evidencia la importancia de la ambulatorización de múltiples procesos entre ellos el estudio pretransplante hepático. En nuestro Centro, desde 2011 se realiza el estudio desde una consulta ambulatoria específica, que incluye al menos 2 visitas presenciales según el estudio realizado en el hospital que remite al paciente.

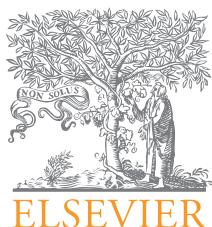
**Objetivos:** Estudiar la eficiencia de implantar la ambulatorización del estudio pretrasplante hepático, tras comparar los costes asociados al estudio realizado mediante hospitalización convencional vs. la realización del estudio en consulta específica ambulatoria.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo, en el que se compara el coste del estudio pretrasplante desde 2001 hasta 2011 en régimen de hospitalización, frente a el coste del estudio pretrasplante ambulante desde el año 2011 en una consulta externa específica.

**Resultados:** De todos los pacientes remitidos, el 78,53% fueron hombres, edad media 56,1 años (DE 7,08). La causa más frecuente de la cirrosis fue enólica en un 54,16% de los pacientes y por VHC la segunda causa (23,53%). Las causas de remisión más frecuentes fueron la cirrosis descompensada (42,29%) y el hepatocarcinoma (37,28%). Durante la primera etapa del estudio mediante hospitali-

zación convencional se remitieron 764 pacientes. Este tipo de estudio pretrasplante conllevaba una media de 22,97 días (DE 11,75) hospitalizados, lo que supone un coste de 9.388,76 euros por paciente según los precios públicos de nuestra comunidad (408,74 euros/día). En la consulta pretrasplante ambulatoria se evaluaron un total de 1089 pacientes durante un periodo de 10 años, con una media de 5,1 (DE 3,64) consultas/paciente, las cuales 2,2 (DE 1,67) eran consultas presenciales mientras que el resto de las revisiones fueron no presenciales. El coste total para completar el estudio ascendió a 843,83 euros por paciente. La diferencia entre ambos costes fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El estudio pretrasplante mediante un circuito ambulatorizado desde una consulta específica conlleva una importante disminución de los costes de la evaluación de cada paciente, lo que contribuye a mejorar la sostenibilidad del sistema sanitario. Además, mejora la seguridad del paciente al evitar hospitalizaciones innecesarias y el riesgo de infecciones nosocomiales y otras complicaciones iatrogénicas asociadas a ingresos prolongados. También permite mantener la actividad de trasplante con normalidad en periodos con elevada ocupación hospitalaria sin interferir con la actividad hospitalaria como durante la pandemia por SARS-CoV-2.



## PÓSTERES VIRTUALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Cáncer de hígado “Básica”

##### V-1. CÁNCER HEPÁTICO PEDIÁTRICO: EL HEPATOBLASTOMA Y LA MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL NEDILACIÓN

Leidy Estefanía Zapata-Pavas<sup>1</sup>, Marina Serrano-Macia<sup>1</sup>, Miguel Ángel Merlos Rodrigo<sup>2</sup>, Patricia Peña-SanFelix<sup>1</sup>, Clàudia Gil-Pitarch<sup>1</sup>, Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, Hana Michalkova<sup>2</sup>, Zbynek Heger<sup>2</sup>, Álvaro del Río-Alvarez<sup>3</sup>, Montse Domingo-Sábat<sup>3</sup>, Laura Royo<sup>3</sup>, Jon Ander Barrenechea-Barrenechea<sup>1</sup>, María Mercado-Gómez<sup>1</sup>, Sofía Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, Teresa C. Delgado<sup>1</sup>, Dimitris P Xirodimas<sup>4</sup>, José J.G. Marín<sup>5,6</sup>, Maite G. Fernandez-Barrena<sup>6,7</sup>, Matías Ávila<sup>6,7</sup>, Carolina Armengol<sup>3</sup> y María Luz Martínez-Chantar<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Bizkaia, España.

<sup>2</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University in Brno, República Checa. <sup>3</sup>Childhood Liver Oncology Group,

Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Program for Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPPC),

Badalona, España. <sup>4</sup>CRBM, CNRS, Université Montpellier,

UMR5237, Montpellier 34090, Cedex 5, Francia. <sup>5</sup>Experimental

Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, España. <sup>6</sup>Centro de Investigación

Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España.

<sup>7</sup>Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, España.

El hepatoblastoma (HB), si bien una patología de baja prevalencia es el cáncer hepático primario más común en niños. Actualmente las opciones terapéuticas abarcan la resección quirúrgica en conjunto con agentes quimioterapéuticos como cisplatino o doxorubicina. No obstante, estas opciones resultan limitadas o no aptas en un gran número de casos, dados el mal pronóstico, la alta recurrencia, y los efectos secundarios asociados que suelen impactar en la calidad de vida de estos pacientes. La investigación continua al respecto ha revelado una serie de factores y mecanismos

moleculares, genéticos y epigenéticos que han ampliado su comprensión, sin embargo, es un campo abierto del que quedan muchas incógnitas por aclarar. En este sentido, la identificación de la nedilación, una modificación postraduccional regulada por NEDD8, involucrada en la activación o inhibición de varias vías de señalización y en la modulación de la homeostasis proteica, como un mecanismo asociado al desarrollo de HB, ha abierto las puertas a nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido, nos propusimos estudiar las implicaciones de esta modificación postraduccional en el contexto tumoral de HB, evaluando su modulación como potencial terapia. Así, el análisis transcriptómico en muestras de pacientes con HB ha demostrado la modulación del ciclo de la nedilación, y los niveles de NEDD8 se correlacionan con el grado de estratificación del tumor. En modelos preclínicos de HB, así como en modelos *in vitro* en células tumorales, hemos identificado el aumento de NEDD8 y NAE1, relacionados con un incremento en la nedilación global, además de una reducción significativa de NEDP1, evidenciando la importancia de este proceso en el desarrollo y progresión de esta patología. Teniendo en cuenta estos resultados, hemos llevado a cabo la modulación de los niveles de NEDP1, mediante aproximaciones *in vitro* e *in vivo*. Así, el silenciamiento de NEDP1 en hepatocitos humanos deriva en un fenotipo proliferador en estos. Al contrario, su sobreexpresión en líneas tumorales de HB (HepT1 y HepG2) resulta en una inducción de la apoptosis, una modulación de la capacidad migratoria y proliferativa, una reprogramación metabólica, una sensibilización frente a tratamientos quimioterapéuticos y la regulación de mecanismos de estrés celular y en la respuesta inmune e inflamatoria, con una importante modulación de proteínas como LIN28. *In vivo*, experimentos *in ovo* y *ex ovo* muestran una menor capacidad tumoral y la diminución del fenotipo metastásico; y modelos animales de HB en ratón con una sobreexpresión de NEDP1 evidencian una reducción en la proliferación y tumorigénesis a nivel histológico. Por tanto, es de destacar que el efecto observado por la sobreexpresión de NEDP1 apunta a la importancia de las modificaciones postraduccionales en patologías como el HB y destaca la relevancia de la nedilación en la caracterización molecular del HB y en el desarrollo de nuevos tratamientos específicos.

## V-2. GENERACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE UN MODELO IN VITRO 3D PARA EL ESTUDIO DE LA HIPOXIA EN EL HEPATOCARCINOMA

Tania Payo-Serafín<sup>1,2</sup>, Paula Fernández-Palanca<sup>1,2</sup>, Carolina Méndez-Blanco<sup>1,2</sup>, Jennifer Martínez-Geijo<sup>1,2</sup>, Beatriz San-Miguel<sup>1,2</sup>, Andrés García-Palomó<sup>3</sup>, Juan J. Ortiz de Urbina<sup>4</sup>, Javier González-Gallego<sup>1,2</sup>, María J. Tuñón<sup>1,2</sup> y José L. Mauriz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España.

<sup>2</sup>Centro de investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial

Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España.

<sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España.

**Introducción:** El hepatocarcinoma (HCC) es el tipo de tumor hepático más común, constituyendo el sexto tipo de cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. La hipoxia, fenómeno habitual en tumores sólidos como el HCC, aparece como consecuencia de unas tasas de metabolismo y proliferación celular elevadas. Este microambiente hipódico ejerce un papel clave en la progresión del HCC y en la adquisición de resistencia a quimioterapia, asociándose con un peor pronóstico de la enfermedad. La respuesta celular frente a la hipoxia en el HCC está mediada por los factores inducibles por hipoxia 1 y 2 alfa (HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ ), que modulan la expresión de genes implicados en el crecimiento, supervivencia o invasión de las células tumorales. Aunque esta respuesta puede estudiarse *in vitro* utilizando cultivos celulares 2D, no permiten representar el microambiente tumoral en el que se genera un gradiente de hipoxia y una reducción de la disponibilidad de nutrientes. El modelo celular 3D constituye un modelo más representativo para el estudio de la fisiología tumoral, incluyendo la presencia de matriz extracelular, las interacciones célula-célula y célula-matríz extracelular, la necrosis o la aparición de regiones hipoxicas, así como el estudio de la respuesta al tratamiento antitumoral.

**Objetivos:** Generar y optimizar un modelo celular 3D de HCC humano avanzado para el estudio del efecto del microambiente hipódico en los hepatocitos tumorales.

**Métodos:** Se emplearon las líneas celulares de HCC Huh-7 y PLC/PRF/5 para generar un modelo 3D de esferoides. Posteriormente, se realizó una monitorización del crecimiento de dichos esferoides durante 12 días. Para comprobar la presencia de una hipoxia fisiológica en el interior de los esferoides, se llevó a cabo el análisis de la expresión de los factores HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$  mediante Western blot, así como el estudio y visualización del ambiente hipódico generado mediante fluorescencia y microscopía confocal utilizando el reactivo Image-iT Red Hypoxia Reagent. Se utilizó el programa GraphPad Prism 8 para realizar los análisis estadísticos, considerando diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Las líneas celulares de HCC avanzado Huh-7 y PLC/PRF/5 mostraron una capacidad de formación de esferoides tras 24 h y 72 h, respectivamente, con una tasa de crecimiento mayor en la línea Huh-7. Se confirmó la existencia de expresión proteica de HIF-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ , así como la presencia de una hipoxia intrínseca al crecimiento del tumor localizada en el core tumoral de ambos esferoides tras diez días de crecimiento.

**Conclusiones:** El modelo 3D generado a partir de las líneas de HCC humano avanzado Huh-7 y PLC/PRF/5 ha mostrado ser útil para llevar a cabo estudios más exhaustivos y representativos del efecto del microambiente hipódico al que se ven sometidas las células que forman este tipo de tumor, constituyendo un modelo complejo que recrea de manera más fiable las condiciones fisiológicas que se dan *in vivo*.

## V-3. MAP17 PROMOTES AN EPITHELIAL-MESENCHYMAL-AMOEBOID TRANSITION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA BY SWITCHING ONE-CARBON METABOLISM

Claudia Gil-Pitarch<sup>1</sup>, Iker Uriarte<sup>2</sup>, Esther Bertran<sup>3</sup>, Natalia Herman-Sánchez<sup>4</sup>, José Manuel García-Heredia<sup>5</sup>, Rubén Rodríguez-Agudo<sup>6</sup>, Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>6</sup>, Sofía Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, María Mercado-Gómez<sup>1</sup>, Irene González-Recio<sup>1</sup>, Teresa C Delgado<sup>1</sup>, María de Vivanco<sup>7</sup>, Luís Alfonso Martínez<sup>1</sup>, César Martín<sup>8</sup>, Rafael Artuch<sup>9</sup>, Mario Fernández Fraga<sup>10</sup>, Manuel D. Gahete<sup>11,12</sup>, Isabel Fabregat<sup>3,13</sup>, Matias A. Ávila<sup>2,14</sup>, Amancio Carnero<sup>15</sup> and María L. Martínez-Chantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio, CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Spain.

<sup>2</sup>Hepatology program CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain.

<sup>3</sup>National institute for the study of liver and gastrointestinal diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain.

<sup>4</sup>Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), L'Hospitalet, Spain.

<sup>5</sup>Maimónides Institute of Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC), Córdoba, Spain.

<sup>6</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, Universidad de Sevilla (departamento de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla) Grupo CIBER de Cáncer, Sevilla, Spain.

<sup>7</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Spain.

<sup>8</sup>Cancer heterogeneity lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio, Spain.

<sup>9</sup>Department of Molecular Biophysics, Biofísika Institute (University of Basque Country and Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UPV/EHU, CSIC)), Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

<sup>10</sup>Clinical Biochemistry Department, Institut de Recerca Sant, Barcelona, Spain.

<sup>11</sup>Cancer Epigenetics and Nanomedicine Laboratory, Nanomaterials and Nanotechnology Research Center (CINN-CSIC), El Entrego, Spain.

<sup>12</sup>Maimónides Institute of Biomedical Research of Córdoba, España.

<sup>13</sup>Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, University of Córdoba, Reina Sofía University Hospital, Córdoba, CIBER Pathophysiology of obesity and nutrition (CIBERObn), Córdoba, Spain.

<sup>14</sup>Department of Physiological Sciences II, University of Barcelona, Spain.

<sup>15</sup>IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain.

<sup>16</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Sevilla, Spain.

Epithelial-mesenchymal transition (EMT), a key process during embryonic development, promotes cell migration and resistance to apoptosis during tumour invasion and metastasis. In hepatocellular carcinoma (HCC) an amoeboid behaviour tends to increase the aggressiveness and metastatic capacity of epithelial tumours. MAP17 is a 17kDa membrane protein expressed during embryogenesis, absent in most adult organs. The presence of MAP17 correlates with an inflammatory environment, hypoxia and increased reactive oxygen species (ROS). MAP17 has been identified in several types of cancer, including HCC. Modulation of EMT and amoeboid behaviour via MAP17 offers an attractive approach to prevent metastasis. Two separate HCC patient cohorts were used to characterise MAP17 levels. *In vitro*, expression of MAP17 was measured in mesenchymal and epithelial hepatoma cells, and its levels were modulated to study its implication in cell proliferation, drug resistance, mitochondrial dynamics, metabolic rewiring, and proteome homeostasis. *In vivo*, the role of MAP17 in the metastatic capacity was evaluated using orthotopic HCC mouse models. A positive correlation between MAP17 and mesenchymal markers was established in 751

HCC patients by *in silico* studies and by mRNA expression analysis in 246 HCC patients. Additionally, MAP17 appeared statistically associated with RAC/RHO family genes, markers of amoeboid movement, in the same patient cohort. MAP17 overexpression in 3D epithelial cell experiments led to the formation of rosette invadopodia, proinvasive structures with high metastatic capacity. MAP17 overexpression *in vitro* induced a reprogramming of energy metabolism in hepatoma cells with epithelial phenotype, increasing mitochondrial dynamics and Warburg effect-mediated lactic acidosis, which support a tumour microenvironment conducive to cancer cell proliferation. ROS generation was increased as a protective mechanism to avoid apoptotic and senescence processes. Rewiring of the one-carbon metabolic pathway was also identified, proving an accelerated metabolism of the cell. In particular, there was a faster methionine degradation fuelling the folate cycle, which is the source of purines and pyrimidines, supporting a higher proliferative state. Thus, MAP17 could be involved in the methionine cycle, specially affecting the folate cycle. Accordingly, overexpression of MAP17 in PLC/PRF/5 cells led to the formation of multiple tumour foci when orthotopically implanted in the mouse liver. MAP17 silencing in hepatoma cells with mesenchymal phenotype led to the opposite results, regressing the tumour phenotype and slowing down the cell metabolism and proliferation. In conclusion, modulation of MAP17 in epithelial and mesenchymal HCC cells leads to the reprogramming of the transitional genes that define each phenotype. Our findings have identified the metastatic potential of MAP17 in liver cancer, as it triggers the mesenchymal phenotype and amoeboid behaviour in HCC.

#### V-4. EXPRESIÓN DE HEPATOQUINAS Y ADIPOQUINAS EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA Y MAFLD

Javier Manuel Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, María Prieto de la Torre<sup>1,2</sup>, Natalia Hermán-Sánchez<sup>2,3</sup>, Javier Briceño<sup>2,4</sup>, Rubén Ciria<sup>2,4</sup>, Manuel Gahete<sup>2,3</sup>, Manuel de la Mata<sup>1,2,5</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,5</sup>

<sup>1,2</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección 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 obesidad y nutrición (CIBERobn). <sup>4</sup>Unidad de Cirugía HPB y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>5</sup>Centro de investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd).

**Introducción:** La prevalencia de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) está en aumento, y por lo tanto, también su papel en el desarrollo del hepatocarcinoma. Las heptoquinas y adipooquinas, moléculas involucradas en la fisiopatología de esta enfermedad, podrían servir como biomarcadores de hepatocarcinoma como demostramos en nuestro anterior trabajo. En el actual, ampliamos el análisis y validamos los resultados con una nueva cohorte con controles sanos y cirróticos sin hepatocarcinoma.

**Métodos:** Estudio transversal en el que se comparó la expresión de 55 heptoquinas y adipooquinas en tejido tumoral de pacientes con hepatocarcinoma en comparación con el tejido peritumoral adyacente al tumor. Como grupos control se utilizaron muestras de tejido hepático de pacientes cirróticos y de pacientes sanos sin hepatopatía. Se utilizó PCR cuantitativa para analizar la expresión de heptoquinas y adipooquinas. Se construyó un panel de posibles biomarcadores mediante regresión logística multivariante para analizar la capacidad discriminativa entre tejido tumoral y peritumoral, y entre tejido sano y patológico.

**Resultados:** Se incluyeron 154 muestras de tejido de 99 pacientes (78% hombres, edad media 59 ± 11,5 años). En los pacientes con

hepatocarcinoma, la etiología de la enfermedad hepática más frecuente fue la etílica (47,2%), seguida del VHC (37,7%). Un 5,7% fueron tumores pobremente diferenciados. Del total de 154 muestras, 63 (40,9%) eran de tejido tumoral, 47 (30,3%) de tejido peritumoral, 39 (25,4%) provenían de pacientes cirróticos y 5 (3,4%) de individuos sanos. Al comparar de forma apareada las muestras de tejido tumoral con las de tejido peritumoral, se obtuvieron cuatro moléculas con diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante: CCL2/MCP-1 (OR 1,438 [1,034-1,000], p = 0,031); PAI-1 (OR 1,42 [1,088-1,853], p = 0,01); ANGPTL1 (OR 0,006 [0,001-0,256], p = 0,007) y HSP72 (OR 1,161 [1,026-1,313], p = 0,018). El modelo resultante de estas cuatro moléculas obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,761 para discriminar entre tejido tumoral y adyacente. Al comparar las muestras de los individuos sanos con el resto de las muestras (tumoral, tejido adyacente y cirrosis), se obtuvo un modelo multivariante compuesto por 4 moléculas: ANGPTL1 (OR 0,596 [0,362-0,987], p = 0,044); ANGPTL8 (OR 0,883 [0,803-0,97], p = 0,01); FGF2 (OR 0,683 [0,476-0,98], p = 0,038) y DPP4 (OR 0,96 [0,94-1,01], p = 0,058). El modelo obtuvo un área bajo la curva de 0,94 para discriminar entre tejido sano y patológico.

**Conclusiones:** Ciertas adipooquinas y heptoquinas podrían ser útiles como biomarcadores de hepatocarcinoma. Así mismo, también podrían ayudarnos a diferenciar entre el amplio espectro de hepatopatía e hígado sano. Para facilitar su uso generalizado sería necesario facilitar su medición, para ello se requeriría la validación de estos resultados en muestras serológicas.

#### V-5. LOS LINFOCITOS NKT PROTEGEN FRENTE A LA APARICIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) EN RATONES CON ESTEATOHEPATÍTIS NO ALCOHÓLICA (EHNA)

Carlos Cuño, Anna Tütusaus, Patricia Rider, Albert Morales y Montserrat Marí

Departamento de Muerte y Proliferación Celular, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

**Introducción:** La enfermedad del hígado graso no alcohólico afecta al 25% de la población adulta y es en la actualidad la enfermedad hepática más común en el mundo. Su forma más progresiva, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), se caracteriza por la presencia de daño hepatocelular, fibrosis e inflamación. En los últimos años se ha identificado la EHNA como causa principal y creciente de progresión a carcinoma hepatocelular (CHC), así como de enfermedad hepática terminal y de trasplante. En el contexto de la EHNA, el papel de las células NKT dependientes de CD1d es controvertido, ya que se han descrito observaciones contradictorias. Sin embargo, el papel de las NKTs en el CHC derivado de EHNA, no ha sido estudiado en detalle y es el objetivo del presente trabajo.

**Métodos:** Se indujo CHC administrando dietilnitrosamina (DEN, 25 mg/kg, i.p.) a ratones salvajes (WT) o deficientes en CD1d (CD1d-KO), machos y hembras de la cepa BALBc (n = 7-10 ratones/grupo) de 14 días. Posteriormente, a las 6 semanas fueron alimentados con dieta alta en grasa (60% kcal) con restricción de metionina y deficiencia en colina (HFCD) para inducir EHNA. Tras 8 meses los ratones fueron sacrificados para analizar la progresión y multiplicidad tumoral. Los niveles de alfafetoproteína se determinaron por ELISA. Se realizaron tinciones H&E, Sirius Red e inmunohistoquímicas. Se analizó la expresión génica mediante qPCR.

**Resultados:** Todos los ratones con EHNA e inyectados con DEN presentaron CHC, aunque en diferentes grados. En ratones WT los niveles de AFP fueron superiores en ratones macho. En las hembras WT la aparición de tumores (en número y tamaño) fue inferior al

resto de grupos. De interés, los ratones CD1d KO, tanto machos como hembras, mostraron un mayor número y tamaño de tumores, unos niveles más elevados de alfafetoproteína (AFP) en suero, e incrementos de expresión hepática de AFP y Glycican-3, en comparación con los ratones WT. Este incremento en la progresión tumoral fue mucho más acusado en las hembras CD1d KO en comparación con las hembras WT, pues la ausencia de células NKT reveló el potencial tumoral del modelo situándolo a unos niveles similares a los observados en machos CD1d KO, a pesar de observarse una expresión de IL6 mRNA muy inferior a los de ratones macho. De interés, en los ratones hembra WT, donde se observó una menor progresión del CHC, los niveles de Granzyme B se mantenían elevados en comparación a los otros grupos, sugiriendo la participación de las células NKT en la protección frente a tumores.

**Conclusiones:** La ausencia de células NKT en ratones con EHNA acelera la aparición de CHC, indicando el papel protector de las NKT en este contexto. La mayor protección frente a la carcinogénesis observada en ratones hembra WT, atribuida a los estrógenos y su efecto inhibidor de IL6, desaparece en ausencia de células NKT subrayando la importancia de este tipo celular en el sexo femenino.

#### V-6. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ACEXAMATO DE ZINC EN UN MODELO *IN VITRO* E *IN VIVO* DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Mónica Higuera<sup>1</sup>, Elena Vargas-Accarino<sup>1,2</sup>, Sara Galán-Vinagre<sup>1</sup>, Isaac Manjón<sup>1</sup> y Beatriz Mínguez<sup>1,3,4,5</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>Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, 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>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 ZnAc en un modelo *in vitro* y posteriormente en uno *in vivo* de CHC.

**Métodos:** Se trataron cuatro líneas celulares de CHC (HepG2, He-3B, SNU423 y HuH7) con diferentes concentraciones de ZnAc. Se evaluó la viabilidad celular por MTT, la formación de colonias, la capacidad de migrar e invadir mediante membrana de 8 uM y *wound healing assay* (WHA) y el ciclo celular y apoptosis por citometría de flujo. Posteriormente, se utilizó un modelo xenograft de CHC para evaluar el efecto *in vivo*. Tras inyectar la línea celular HuH7 a 24 ratones inmunodeprimidos estos se dividieron en 4 grupos según el tratamiento que recibieron: control, tratados con ZnAc, con sorafenib y con ZnAc + sorafenib. Se monitorizó el crecimiento tumoral y al eutanasiarlos se extrajo el tejido tumoral para evaluar las diferencias de expresión génica de los grupos control y ZnAc mediante *microarrays*.

**Resultados:** La viabilidad celular mostró una respuesta dosis-dependiente después de 24, 48 y 72h del tratamiento con ZnAc, siendo la mediana de LC50 de 109,3 uM, 203,5 uM y 50,1 uM respectivamente. Una concentración de 100 uM de ZnAc afectó también la capacidad de formación de colonias, disminuyéndolas de forma

significativa una media del 44%, la capacidad de migración por insertos disminuyó en un 75% y por WHA en un 58%. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en el ciclo celular ni en apoptosis después del tratamiento con ZnAc. *In vivo*, en cambio, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los ratones tratados en los diferentes grupos, si bien tampoco se evidenciaron signos de toxicidad en los animales. Con respecto a la expresión génica, encontramos un patrón diferente de expresión entre las muestras del grupo control y las del grupo tratado con ZnAc, un total de 348 genes se han encontrado sobre expresados y 881 infraexpresados en el grupo tratado con ZnAc con respecto al control ( $p < 0,05$ ).

**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 ZnAc no mejora significativamente la progresión tumoral en el modelo *in vivo* de CHC, si bien se han encontrado diferencias en la expresión génica en el tejido tumoral de los ratones tratados con ZnAc en comparación con los controles, cuya evaluación pormenorizada está actualmente en curso.

#### V-7. ESTADIO BCLC DEL HEPATOCARCINOMA AL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO: ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO

Celia Gutiérrez Holanda<sup>1</sup>, Miguel Soler Góngora<sup>1</sup>, María del Mar Vicente Gutiérrez<sup>1</sup>, Paula Villegas Pelegrina<sup>2</sup> y Francisca Luisa Sousa Domínguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España. <sup>2</sup>Graduada en Medicina por la Universidad de Granada, España.

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de naturaleza descriptiva en pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular (CHC) entre diciembre de 2019 y marzo de 2022 en nuestro centro, recogiendo información correspondiente al estadio BCLC en el momento de detección del CHC, del tratamiento seleccionado y de la evolución. En total, la muestra comprende 67 pacientes, 61 (91%) hombres y 6 (9%) mujeres, siendo la media de  $67,48 \pm 10,33$  años y presentando el 83,6% (56) cirrosis hepática. En primer lugar, se determinó la carga tumoral al diagnóstico, presentando el 58,2% (39) un único nódulo, el 20,9% (14) 2 nódulos, el 9% (6) 3 nódulos y el 11,9% (8) 4 o más nódulos (multicéntricos). El tamaño medio de todos los nódulos fue de  $55,15 \pm 47,15$  mm. Con respecto a la función hepática al diagnóstico, en la mayoría se encuentra conservada, obteniéndose un Child-Pugh A en el 75,5% de los casos y tan solo un 2% de cirrosis descompensadas, Child-Pugh C. Por otro lado, al valorar el *performance status* de nuestros pacientes al diagnóstico, según la escala ECOG, la sintomatología es avanzada en un 7,7%, intermedia en un 30,8% y leve en un 61,5% de los casos. Tras realizar el estudio de la carga tumoral, de la presencia de cirrosis y la valoración de la función hepática y del *performance status*, una vez valorados todos estos aspectos, se estableció el estadio pronóstico, según el sistema BCLC. De esta forma, el 25,3% de los pacientes se diagnosticaron en estadios precoces (0 y A), el 50,7% en estadio intermedio (B), el 14,9% en estadio avanzado (C) y el 9% en estadio terminal (D). Así, se constata que el 65,6% se diagnosticó en estadio intermedio o avanzado. En cuanto al tratamiento administrado, tras presentarse en comité multidisciplinar, el 21,7% fue tratado con intención curativa (1,2% trasplante, 6% cirugía y 14,5% radiofrecuencia), el 48,2% con TACE, el 3,6% con radioterapia externa (acompañado siempre de otros tratamientos), el 13,3% con tratamiento sistémico y, finalmente, otro 13,3%, con tratamiento paliativo. Tras instaurar el primer tratamiento conse-

suado, el 71,4% progresó a estadios más avanzados de la enfermedad, mientras que el 10,7% retrocedió hacia estadios con mejor pronóstico (*Dowstanding*). Finalmente, el 17,9% restante se mantiene estable en el estadio tumoral. En resumen, los estadios intermedios (50,7%) y avanzados (14,9%) al diagnóstico han sido la presentación más frecuente en nuestro estudio. Solo el 13,4% se ha diagnosticado en estadio incipiente; a pesar de ello, el 21,5% optó a tratamientos curativos, seguramente debido al fenómeno de *Downstanding*, cumpliendo entonces criterios para recibir tratamientos más efectivos. Por otra parte, el porcentaje de pacientes en tratamiento paliativo fue superior al porcentaje diagnosticado en estadio terminal, dado que, a medida que avanza la enfermedad, es la última posibilidad de manejo terapéutico contemplada.

## Cáncer de Hígado “Clínica”

### V-8. EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA MEDIANTE RADIOEMBOLIZACIÓN CON Y90 EN NUESTRO CENTRO

Antonella Rizzo Rodríguez<sup>1</sup>, Sandra Izquierdo Santervás<sup>1</sup>, Reyes Busta Nistal<sup>1</sup>, Sara Lorenzo Pelayo<sup>1</sup>, Beatriz Antolín Melero<sup>1</sup>, M. Antonia Udaondo Cascante<sup>2</sup>, José Javier Velasco Gómez<sup>2</sup>, María Pina Pallín<sup>2</sup>, Claudia Gamazo Laherrán<sup>3</sup>, Ricardo Torres Cabrera<sup>4</sup>, Ricardo Ruano Pérez<sup>3</sup>, Rocío Aller de la Fuente<sup>1</sup> y Luis Fernández Salazar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>2</sup>Radiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>3</sup>Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>4</sup>Radiofísica y Radioprotección, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

**Introducción y objetivos:** La radioembolización con Y90 es una opción de tratamiento intrarterial para el hepatocarcinoma. Los pacientes con lesiones únicas y grandes, como tratamiento puente a la cirugía, pacientes con trombosis portal o con contraindicación para TACE o enfermedad unilobular son candidatos potenciales a la realización de esta técnica. El objetivo de este estudio es dar a conocer nuestra experiencia con la realización de TARE y su impacto en la supervivencia de nuestros pacientes.

**Métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva las radioembolizaciones realizadas en nuestro centro desde el año 2015 hasta el año 2021.

**Resultados:** Desde 2015 hasta 2021 se han realizado en nuestro hospital tratamiento con embolización con Y90 a 79 pacientes, de los cuales 35 pacientes presentan diagnóstico de hepatocarcinoma con una media de edad de 66,57 años siendo un 82,9% varones y un 17,1% mujeres. Un 85,7% presentan una cirrosis de base frente a un 14,3% pacientes no cirróticos. De los pacientes cirróticos un 43% presentan etiología OH, 36,6% VHC, 3,3% EHMG, y 16,6% etiología mixta (OH + VHC). Un 93,8% eran pacientes con estadio A de Child, un 3,1% estadio B y un 3,1% estadio C al inicio del tratamiento. La puntuación MELD media al inicio de tratamiento fue de 9,74 puntos. El 45,7% presentaban al momento del tratamiento una lesión única, 37,1% 2-3 lesiones y un 17,1% 4 o más lesiones. La media del tamaño total de las lesiones fue de 72,30 mm. El abordaje de tratamiento fue unilobular para el 68,6% de los pacientes y bilobular para 31,4% de los mismos con una dosimetría total media de 2,2 Gbq. En cuanto a la respuesta al tratamiento RECIST con prueba de imagen: Un 23,5% alcanzó una respuesta parcial, un 26,5% estabilidad en la enfermedad y un 50% progresión radiológica. El tiempo medio de supervivencia global de nuestros pacientes fue de 22,6 meses y tiempo medio de supervivencia libre de progresión de 16,23 meses. En cuanto a efectos adversos recogidos un paciente desarrolló una úlcera rácica y otro paciente una descompensación y fallo hepático posterior en probable relación con lesión por radiación.

**Conclusiones:** El papel de la radioembolización en el algoritmo diagnóstico está aún por definir. Los mejores resultados se pueden observar en lesiones únicas de gran tamaño donde se consigue un tratamiento del tumor con altas dosis de radiación, preservando el parénquima circundante. Es preciso una selección multidisciplinar del paciente que determine la idoneidad del tratamiento.

### V-9. CAMBIO EN ABORDAJE TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA EN ESTADIO AVANZADO. EXPERIENCIA CON ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB EN PRÁCTICA CLÍNICA

Samer Mouhtar El Halabi, María Desirée García García, Paula Fernández Álvarez, Patricia Cordero Ruiz, Francisco Bellido Muñoz e Isabel Carmona Soria

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

**Objetivos:** Evaluar el manejo con terapia sistémica en pacientes con hepatocarcinoma en estadio avanzado desde la aprobación de atezolizumab-bevacizumab (AB), así como de estadios más precoces que reciben terapia sistémica.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo, descriptivo, no controlado y unicentro. Se incluyeron todos los pacientes con hepatocarcinoma en estadio avanzado y/o con indicación de terapia sistémica (migración de tratamiento) desde agosto del 2021 hasta septiembre del 2022, coincidiendo con la aprobación de AB en el centro hospitalario.

**Resultados:** Se analizaron un total de 12 pacientes. En dos de ellos se indicó tratamiento de soporte por comorbilidades. Los 10 restantes recibieron terapia sistémica: 7 con AB, 1 con sorafenib y 2 con lenvatinib. En la tabla se muestran las características basales

	AB (n=7)	SORAFENIB (n=1)	LENVATINIB(n=2)
Edad -años- media (rango)	65 (49-80)	73	68 (63-74)
Sexo, masculino, n	7	1	2
Comorbilidades, n			
HTA	5	1	1
DM	2		
Cardiovasculares	1		
Etiología, n (%)			
OH	3 (42.8)	1 (100)	1 (50)
VHC	1 (14.2)		1 (50)
MIXTA	3 (42.8)		
Estadio BCLC, n			
A	1	1	1
B	6		1
C			1
Child Pugh, n (%)			
A	5 (71.4)	1 (100)	2 (100)
B	2 (28.5)		
C			
ALBI score, n			
Grado 1	5		1
Grado 2	2	1	1
Grado 3			
Escala ECOG, n			
0	1		
1-2	6		2
3-4		1	
5			
AFP, (ng/ml), n			
>400	2		1
<400	5	1	1
Profilaxis primaria varices esofágicas, n			
NO	5		1
Profilaxis farmacológica	1	1	1
Profilaxis endoscópica	1		
Trombosis portal, n			
Sí	4	1	1
No	3		1
Tratamiento previo locorregional, n			
Sí	2	1	1
No	5		1
Enfermedad extrahepática, n			
Sí	2	1	2
No	5		

Tabla 1. Características basales de los pacientes. OH: alcohol. VHC: virus de la hepatitis C. AFP: alfa-fetoproteína

de los pacientes incluidos. En dos pacientes se migró tratamiento tras fallo previo a terapia locorregional. La mayoría de los pacientes presentaban buena función hepática (Child-Pugh A/ALBI 1). El tiempo medio de tratamiento con AB fue de 7,2 meses. La respuesta radiológica fue evaluada en 5 pacientes, mostrando 2 de ellos progresión, 1 estabilidad y 2 respuesta, siendo una de ellas completa. Respecto a la seguridad, 5 pacientes desarrollaron efectos adversos leves. Un paciente desarrolló nefritis tubulointersticial inmunomedida grave que obligó la retirada del tratamiento. Se suspendió la terapia en dos pacientes por progresión de la enfermedad. Un paciente falleció por descompensación hepática.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes con CHC candidatos a tratamiento sistémico han podido realizar tratamiento de primera línea con AB. En nuestra serie, la tolerancia al tratamiento ha sido aceptable, sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. La hipertensión arterial y la toxicidad tiroidea inmunomedida han sido los efectos adversos más frecuentes.

#### V-10. PREVALENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA SECUNDARIA A HEPATITIS AUTOINMUNE

Luis Fernando Aguilar Argeñal<sup>1</sup>, Elena González de Castro<sup>1</sup>, Daniel Robles de la Osa<sup>1</sup>, Claudia Pérez Urrea<sup>1</sup>, Bruno Moreira da Silva<sup>1</sup>, Laura Pérez Cidores<sup>1</sup>, Antonio Germán Pérez Millán<sup>1</sup>, Javier Barcenilla Laguna<sup>1</sup>, Sergio Maestro Antolín<sup>1</sup>, Francisco Rancel Medina<sup>1</sup>, Fernando Santos Santamaría<sup>1</sup>, Marta Cimavila Román<sup>1</sup>, María Curiéses Luengo<sup>1</sup>, Ángela Martina Montero Moretón<sup>1</sup> y María Isabel Alaejos Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, España.

**Introducción:** El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común y la tercera causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo. En el hígado hay dos tipos principales de cánceres primarios: el carcinoma hepatocelular (CHC) y el colangiocarcinoma intrahepático. De estos el CHC es el más frecuente y representa más del 70% de los casos de cáncer primario en el hígado en todo el mundo. La mayoría se desarrollan sobre un hígado cirrótico, que este a su vez es debido a una patología hepática crónica, lo que hace un requisito previo para el desarrollo de la enfermedad. Para pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática debido a hepatitis autoinmune (HAI), son pocos los casos que reportan pacientes con CHC. En un estudio realizado por Park S. y colaboradores en el año 2000 se vio que la frecuencia de CHC fue solamente del 1% durante  $123 \pm 9$  meses de observación después de la cirrosis. La incidencia de neoplasia hepática primaria entre los pacientes con cirrosis fue solo de 1 por 1.002 pacientes-año de observación.

**Métodos:** Diseño de estudio: se trata de un estudio retrospectivo, analítico y observacional en el que se busca la relación que tiene la HAI y el desarrollo de CHC. Se tomó una muestra de 43 pacientes con diagnóstico ya establecido de CHC de un hospital de segundo nivel en un periodo de 18 meses. Se separaron en grupos según la etiología de su cirrosis y su posterior evolución a CHC.

**Resultados:** Se encontró que los 43 pacientes 39 eran hombres y solamente 4 mujeres con una razón de hombres sobre mujeres de 9,75. La edad de presentación más frecuente es entre la sexta y séptima década de la vida donde se diagnosticaron casi el 70% de todos los casos de CHC. En cuanto a la etiología de la cirrosis, la producida por el alcohol fue la más frecuente con un 41,86% seguida por la producida por el VHC con un 27,9%. Respecto a la HAI que es nuestra variable a estudio se encontró que solamente un 2% presentó esta patología como precursora de cirrosis y posterior-

mente su desarrollo a hepatocarcinoma. Un porcentaje menor respecto a los CHC diagnosticados sobre hígado no cirrótico que fue del 11,6%. Otra variable a estudio fue el tiempo transcurrido desde que se diagnosticó al paciente de cirrosis hepática hasta que desarrolló el hepatocarcinoma siendo lo más habitual que se diagnosticara el CHC durante el año siguiente al diagnóstico de su cirrosis hepática.

**Conclusiones:** El CHC es muy raro que ocurra en personas con cirrosis secundaria producida por hepatitis autoinmune. El hepatocarcinoma sigue siendo más prevalente en hombres que en mujeres. Las etiologías más frecuentes de CHC siguen siendo la enólica y la producida por VHC. Se necesitan más estudios prospectivos para evaluar el intervalo de desarrollo de CHC en personas con cirrosis hepática producida por hepatitis autoinmune.

#### V-11. EVIDENCE OF SUBOPTIMAL PUBLIC HEALTH POLICIES ON HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE AMERICAS: A HUGE DEBT OF OUR REGION

Maria Hernández-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Luis Antonio Díaz<sup>4</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, Gustavo Ayares<sup>4</sup>, Jorge Arnold<sup>4</sup>, Blanca Norero<sup>4,5</sup>, Oscar Corsi<sup>4</sup>, Gonzalo Pizarro<sup>6</sup>, Sergio García<sup>7</sup>, Eduardo Fuentes-López<sup>8</sup>, Edmundo Martínez<sup>5</sup>, Patricia Guerra Salazar<sup>9</sup>, Roberta C. Araújo<sup>10</sup>, Mario Reis Alvares-da-Silva<sup>11</sup>, Florencia D. Pollarsky<sup>12</sup>, Nelia Hernandez<sup>13</sup>, Juan Carlos Restrepo<sup>14</sup>, Mirtha Infante<sup>15</sup>, Enrique Carrera<sup>16</sup>, Abel Sanchez<sup>17</sup>, Marcos Girala<sup>18</sup>, Martín Padilla<sup>19</sup>, Javier Díaz<sup>20</sup>, Martín Tagle<sup>21</sup>, Melisa Dirchwolf<sup>22</sup>, Manuel Mendizabal<sup>23</sup>, Mariana Lazo<sup>24</sup>, Catterina Ferreccio<sup>25</sup>, Thomas G. Cotter<sup>26</sup>, Mayur Brahmania<sup>27</sup>, Nahum Méndez-Sánchez<sup>28</sup>, Juan Pablo Roblero<sup>29</sup>, Winston Dunn<sup>30</sup>, Patrick S. Kamath<sup>31</sup>, Ashwani K. Singal<sup>32</sup>, Ramon Bataller<sup>1,2</sup>, Marco Arrese<sup>4</sup> and Juan Pablo Arab<sup>4,33,34,35</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile. <sup>6</sup>Departamento de Hematología-Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>7</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>8</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Carrera de Fonoaudiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>9</sup>Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés, Cochabamba, Bolivia. <sup>10</sup>Gastroenterology Division, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil. <sup>11</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. <sup>12</sup>Sección de Hepatología, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina. <sup>13</sup>Clinica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República Uruguay, Montevideo, Uruguay. <sup>14</sup>Unidad de Hepatología del Hospital Pablo Tobon Uribe, Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. <sup>15</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. <sup>16</sup>Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador. <sup>17</sup>Gastroenterología, Endoscopia Digestiva, Hepatología, Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala, Guatemala. <sup>18</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. <sup>19</sup>Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Hospital Nacional Guillermo Almenara, Lima, Peru. <sup>20</sup>Hospital Nacional Edgardo

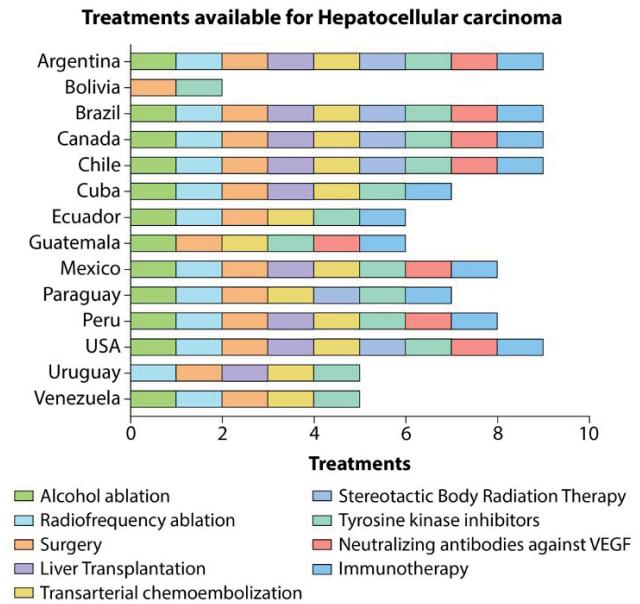
*Rebagliati, Jesús María, Peru.* <sup>21</sup>*Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.*  
*22Unidad de Hígado, Hospital Privado de Rosario, Argentina.*  
*23Hepatology and Liver Transplant Unit, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.* <sup>24</sup>*Department of Community Health and Prevention, Dornsife School of Public Health, Drexel University, Philadelphia, Pennsylvania; Urban Health Collaborative, Dornsife School of Public Health, Drexel University, Philadelphia, Pennsylvania; Division of General Internal Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.* <sup>25</sup>*Public Health Department, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. Advanced Center for Chronic Diseases, ACCDis, Santiago, Chile.* <sup>26</sup>*Division of Digestive and Liver Diseases, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA.* <sup>27</sup>*Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Western University, London Health Sciences Center, London, Ontario, Canada.* <sup>28</sup>*Liver Research Unit, Medica Sur Clinic & Foundation, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico.* <sup>29</sup>*Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Escuela de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile.*  
*30University of Kansas Medical Center, KS, USA.* <sup>31</sup>*Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.* <sup>32</sup>*Department of Medicine, University of South Dakota Sanford School of Medicine, Division of Transplant Hepatology, Avera Transplant Institute, Sioux Falls, SD, USA.* <sup>33</sup>*Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Western University, London Health Sciences Center, London, Ontario, Canada.*  
*34Alimentiv, London, Ontario, Canada.* <sup>35</sup>*Department of Epidemiology and Biostatistics, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada.*

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 3<sup>rd</sup> cause of cancer-related deaths worldwide. Although HCC usually occurs in advanced chronic liver disease and there are effective screening methods for early detection, health policies (HPs) aimed at preventing and detecting HCC are not often on the agenda of government initiatives and policies. We aimed to explore HCC-related population-wide public health policies, treatment availability, epidemiological surveillance, and awareness campaigns in the Americas.

**Methods:** We conducted a 43-item survey about HCC among experts from 12 countries. Questions (Qs) were classified into 4 categories: policies and civil society (18 Qs), clinical guidelines (5 Qs), epidemiology (7 Qs), and care management (13 Qs). The survey was conducted between May 14 and 30, 2022. Data was collected, revised by 2 independent reviewers, and contrasted with governmental institutions.

**Results:** We obtained 22 responses from 15 out of 18 targeted countries. 7 (47%) countries had a written national cancer strategy. 4 (27%) countries had both specific written national HCC strategy and national clinical guidelines on HCC (Argentina, Brazil, Mexico, USA). HCC is managed by hepatologists (80%), oncologists (80%), gastroenterologists (60%), surgeons (47%), and palliative care physicians (20%). There were important differences in the availability of treatments among countries (Figure): 60% had available liver transplantation (LT) for HCC; only 67% had LT outside the capital. 9 (60%) countries had a national disease registry that included HCC. Only Brazil (7%) had governmental funded awareness campaigns on HCC prevention or screening.

**Conclusions:** Despite the substantial burden of disease due to HCC in the Americas, implementation of public HPs on HCC is scarce. Important differences in treatments were observed across countries, especially in curative therapies. Our results strongly encourage developing and implementing public HPs on HCC in the Americas.



## V-12. EXPERIENCIA CON ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL HEPATOCARCINOMA AVANZADO EN NUESTRO CENTRO

Sandra Izquierdo Santervás, Beatriz Antolín Melero, Antonella Rizzo Rodríguez, Sara Lorenzo Pelayo, Natalia Mora Cuadrado, Reyes Busta Nistal, Carmen del Pozo Calzada, Rocío Aller De la Fuente y Luis Fernández Salazar

*Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.*

**Introducción:** Antes del año 2020, sorafenib y lenvatinib eran los únicos tratamientos sistémicos de primera línea que habían demostrado beneficios en términos de supervivencia, pero con importantes efectos adversos. En el ensayo clínico IMBRAVE 150, cuyo objetivo era determinar la eficacia y seguridad de atezolizumab/bevacizumab (A/B) en comparación con sorafenib, se demostró que A/B era superior en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

**Objetivos:** El objetivo es dar a conocer nuestra experiencia con el uso del A/B en términos de seguridad y efectividad.

**Métodos:** Presentamos una serie de casos de 6 pacientes que han recibido tratamiento con A/B.

**Resultados:** Hasta el momento actual, seis pacientes han recibido tratamiento con A/B. La media de edad fue de 62 años y todos ellos eran varones. En cuanto a la etiología de la cirrosis: en 4 (50%) de los casos era de etiología viral, en dos (33,3%) OH y en un (16,67%) caso EHMET sobre hígado sano. Dos pacientes presentaban varices pequeñas al inicio del tratamiento y ninguno presentó eventos adversos relacionados con sangrado digestivo. Cuatro (66,67%) habían recibido tratamientos previos. Tres (50%) pacientes desarrollaron algún tipo de efecto adverso secundario a la inmunoterapia: dos casos fueron leves (colitis inmunomedida y alteración analítica de enzimas cardíacas) y únicamente requirieron suspensión temporal del tratamiento junto con la administración de un ciclo corto de corticoides y, el tercero, desarrolló un efecto adverso grave (encefalitis inmunomedida) que obligó a una suspensión definitiva del tratamiento. Uno de los pacientes presentó progresión de la enfermedad a pesar de A/B iniciándose Sorafenib como tratamiento de segunda línea pero la ausencia de respuesta condujo al fallecimiento del mismo.

**Conclusiones:** La nueva actualización del BCLC de 2022 establece la combinación de Atezolizumab/Bevacizumab como tratamiento de primera línea del hepatocarcinoma irrecesable. Esta terapia combinada parece que puede mejorar la eficacia del tratamiento sistémico con un adecuado perfil de seguridad. No obstante, debemos estar alerta ante la posible aparición de eventos adversos graves.

### V-13. FACTORES ETIOLÓGICOS PARA EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO: ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO

Miguel Soler Góngora<sup>1</sup>, Paula Villegas Pelegrina<sup>2</sup>, Concepción López Peña<sup>1</sup> y María del Mar Vicente Gutiérrez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico de Granada, España. <sup>2</sup>Graduada en Medicina por la Universidad de Granada, España.

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo de naturaleza descriptiva sobre las características de los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular (CHC) en nuestro centro. Se han estudiado un total de 67 pacientes entre diciembre de 2019 a marzo de 2022. Las principales etiologías recogidas fueron la etílica, VHB, VHC, MAFLD, hemocromatosis, entre otras. Se estudiaron un total de 67 pacientes, de los cuales 61 (91%) eran hombres y 6 eran mujeres (9%). Su edad media fue de  $67,48 \pm 10,33$  años (rango: 87-36). El 83,6% (56) de los pacientes de nuestra serie presentaban hepatopatía crónica avanzada (cALD) cirrótica; el 16,4% de los pacientes no evidenciaban datos de imagen ni otros scores no invasivos de cirrosis. En cuanto a la distribución de las etiologías, el alcohol fue la causa predominante en nuestra serie, por sí sola (42,9%), o asociada a otras etiologías (12,5%) como el VHC, el VHB o MAFLD. En segundo lugar, el VHC con un 35,7%, siendo el 26,8% de los casos el factor causal único, y en asociación con alcohol el 8,9%. El VHB es el tercer factor etiológico implicado en un 8,9% (7,1% como único y en un 1,8% asociado al alcohol). En cuarta posición etiológica, se encuentra la enfermedad hepática metabólica/MAFLD con un 5,4% como causa única, observando en un 1,8% asociación de MAFLD a etiología etílica (total de 7,2%). El factor etiológico menos frecuente es la hemocromatosis (1,8%). Encontramos en nuestros pacientes otras etiologías (3,6%) a las que pertenecen causas distintas a las descritas o de causa desconocida. Los datos epidemiológicos reunidos en este estudio concuerdan con los realizados en nuestro medio, ya que en España el alcohol sigue siendo la primera causa de CHC sobre hígado cirrótico, siendo a nivel de los países desarrollados más frecuente el VHC y en países en vías de desarrollo el VHB. No debemos olvidar el papel creciente que está teniendo la enfermedad hepática metabólica, siendo en nuestra serie tan frecuente como el VHB.

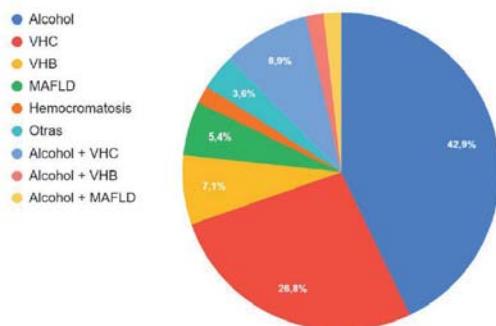


Figura Distribución de las etiologías de CHC de nuestra base de datos.

### Complicaciones de la cirrosis “Básica”

#### V-14. BIOPSIAR O NO BIOPSIAR, ESA ES LA CUESTIÓN. RENTABILIDAD DE LA BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA EN NUESTRO CENTRO

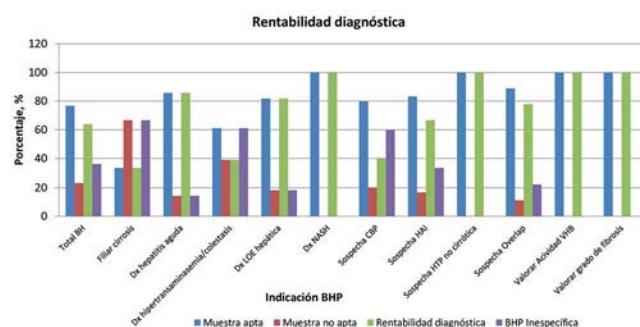
Francisco Javier Parra Villanueva, María Delgado Galán, Teresa López González, Lucía Mejuto Illade, Cristina Mateos Sánchez, Marta Álvarez Sánchez, David Collado Pacheco, Eva Fernández-Marcote, Pilar Castro Carbo y José Luis Castro

Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

**Introducción:** La biopsia hepática (BH) fue la piedra angular del diagnóstico en la hepatología. Su principal limitación es su representatividad, siendo de vital importancia obtener muestras de calidad, definidas por medir mínimo 10 mm y tener 10 espacios porta (EP). Aunque potencialmente graves, tiene una baja tasa de complicaciones.

**Métodos:** Retrospectivo de pacientes con BH entre enero/15-mayo/22 con variables epidemiológicas, clínicas e histológicas. El número (nº) de cilindros y su tamaño se definieron por lo reflejado en el informe de anatomía patológica (IAP). Se consideró muestra apta (MA) si > 10 mm y > 10 espacios porta o si aporta hallazgos histológicos relevantes.

**Resultados:** Se realizaron 86 BH. La edad media fue 54,1 años, dominando el sexo femenino (58,1%). Hubo 6 BH para filiar cirrosis, 7 hepatitis agudas (HA), 18 estudios de alteración del perfil hepático (APH), 11 LOES, 3 NASH, 5 CBP, 18 hepatitis autoinmune (HAI), 9 overlap, 3 para valorar actividad en VHB, 5 para valorar fibrosis y una sospecha de hipertensión portal no cirrótica. Usamos agujas automáticas (AA) y manuales (AM) (40,7 y 55,8%, respectivamente), con diferencias ( $p = 0,003$ ) para la AM en el nº de cilindros, sin ser significativos tamaño, nº de EP, rentabilidad diagnóstica (RD) ni calidad del cilindro (CC). El tamaño medio de las BH fue 14,3 mm (76,6% de MA). No aparecía el nº de EP en el IAP en un 72,1%. Indicaciones y RD están en la tabla. La RD de MA fue 83,3%, 100% filiando cirrosis, HA, LOES, NASH, actividad en VHB y valorar fibrosis, y del 87,5, 80, 54,5 y 50% para overlap, HAI, APH y CBP, respectivamente, con diferencias significativas ( $p = 0,03$ ). Hubo 1 perforación vesicular y 1 hemoperitoneo, ambas con AA, sin exitus.



**Conclusiones:** Los datos enseñan el buen porcentaje de MA, con una RD global subóptima, condicionada a la indicación, pero aceptable valorando MA (63,9 vs. 83,3%). No hubo diferencias en mm, EP, RD ni CC al comparar agujas, salvo con nº de cilindros. La BH es una prueba de bajo riesgo.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### V-15. ANÁLISIS DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLÓGICA MAYOR

Lidia Canillas<sup>1,2,3</sup>, Amalia Pelegrina<sup>2,3,4</sup>, Elena Colominas-González<sup>3,5</sup>, Aina Salis<sup>3</sup>, César Enriquez-Rodríguez<sup>2,3</sup>, Antonia Caro<sup>1</sup>, Marc Puigvehí<sup>1,2</sup>, Teresa Broquetas<sup>1,2</sup>, Susana Coll<sup>1,2</sup>, Nuria Cañete<sup>1,2</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>1,2</sup>, Xavier Bessa<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos Álvarez<sup>6</sup> y Jose A. Carrión<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>2</sup>IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital del Mar, Barcelona, España.

**Introducción:** Las mejoras de la atención sanitaria y el aumento de la esperanza de vida han incrementado la necesidad de cirugía ortopédica y traumatológica (COT) en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA). La prevalencia de mujeres están infrarrepresentadas en la escala de riesgo quirúrgico VOCAL-Penn. Objetivo: evaluar las diferencias en cuanto al riesgo quirúrgico, complicaciones posquirúrgicas y mortalidad en pacientes con EHCA sometidos a COT desde una perspectiva de género.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y unicéntrico, en pacientes con EHCA intervenidos durante 2010-2019 de COT mayor (grandes articulaciones y amputaciones). Se recogieron datos de comorbilidad, EHCA, riesgo quirúrgico, intervención, analgesia, complicaciones postquirúrgicas (insuficiencia renal aguda según Kidney Disease Improving Global Guidelines, e infecciones), estancia hospitalaria y mortalidad. Las diferencias se compararon con una prueba de Fisher, chi-cuadrado o U-Mann Whitney. Las curvas de supervivencia se compararon con la prueba Mantel-Cox.

**Resultados:** Se han excluido 13 (11%) de los 123 pacientes sometidos a COT por falta de datos. El 55% (61/110) eran mujeres. La mediana (RIQ) de edad de las mujeres fue de 76 (66-83) años y de los hombres de 68 (58-79) ( $p = 0,02$ ). No hubo diferencias en el índice de masa corporal, la DM ni la enfermedad renal crónica. Pero las mujeres presentaron una mayor proporción de HTA (61 vs. 39%;  $p = 0,03$ ) y menor de EPOC (5 vs. 18%;  $p = 0,03$ ). La etiología predominante de la EHCA fue viral (57%) en mujeres y alcoholica (55%) en hombres ( $p = 0,001$ ). No hubo diferencias en la función hepática (Child-Pugh A 41 vs. 39%), la bilirrubina, la escala ASA, la urgencia ni el riesgo quirúrgico estimado a los 30, 90 y 180 días según Vocal-Penn; en cambio sí en la albumina (3,8 vs. 4,1 g/dl;  $p = 0,03$ ) y las plaquetas (108 vs. 143  $\times 10^9/L$ ;  $p = 0,02$ ). En el postoperatorio, no se encontraron diferencias en la administración de AINE, ni el desarrollo de AKI posquirúrgico. Sin embargo, las mujeres desarrollaron más infecciones (48 vs. 25%,  $p = 0,02$ ), especialmente del tránsito urinario (24 vs. 6%,  $p < 0,001$ ). No existieron diferencias en el porcentaje de infecciones graves, nosocomiales, en contacto con el entorno sanitario, o por gérmenes multirresistentes. Sin embargo, la mortalidad postquirúrgica de las mujeres fue superior durante el ingreso (16 vs. 6%; log-rank = 0,09) y a los 180 días (28 vs. 12%; log-rank = 0,04).

**Conclusiones:** La edad y el patrón de comorbilidad es diferente en las mujeres sometidas a COT mayor. A pesar de que las escalas de riesgo quirúrgico no muestran diferencias significativas de mortalidad esperada, el porcentaje de infecciones y la mortalidad observada es superior en mujeres. Estos datos sugieren la necesidad de diseñar escalas de riesgo quirúrgico desde una perspectiva de género.

### V-16. FIB-4 COMO PREDICOR DE GRAVEDAD RELACIONADA CON COVID-19 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Ana Lucena Valera<sup>1</sup>, Rocío Aller<sup>2</sup>, Yolanda Sánchez-Torrijos<sup>1</sup>, José Miguel Cisneros<sup>3</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup> y Javier Ampuero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Universidad de Valladolid LE A Digestivo, HCUV. Grupo de Biomedicina en Cuidados Críticos, España. CIBER de Infecciosas. Valladolid, España. <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Objetivos:** a) Determinar el rol de la fibrosis hepática inicial en el pronóstico de pacientes con infección grave por SARS-CoV-2; b) Identificar la lesión y el patrón bioquímico asociado a infección por SARS-CoV-2, y evaluar el daño hepático residual tras la resolución de la infección.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico, incluyendo 575 pacientes que requirieron ingreso por COVID-19 entre enero y junio 2020. FIB-4 se calculó en los 6 meses anteriores a la infección, al momento del ingreso y transcurridos 6 meses.

**Resultados:** Las características basales y variables asociadas a mortalidad se muestran en la tabla. El 74,6% (429/575) pacientes presentaban neumonía bilateral, precisando ingreso en UCI el 13,4% (77/575) y mortalidad del 24,3% (140/575). FIB-4 basal fue  $1,56 \pm 0,88$  mientras que al ingreso  $2,9 \pm 3,88$ . El 17,1% (32/187) de

CHARACTERISTIC	OVERALL COHORT (N=575)	DEATH (N=140)	NO DEATH (N=435)	P
Male sex	54% (310/575)	62.9% (88/140)	51% (222/435)	0.01
Age; years $\pm$ SD	68 $\pm$ 15	79 $\pm$ 10	65 $\pm$ 15	0.00
BMI	27 $\pm$ 5.3	27 $\pm$ 5	26 $\pm$ 4	0.17
Arterial Hypertension	52.7% (303/575)	75.5% (105/139)	45.6% (198/434)	0.00
Type 2 Diabetes Mellitus	23.8% (137/575)	32.1% (45/140)	21.1% (92/435)	0.08
Hypercholesterolemia	39% (224/575)	47.4% (65/137)	37.2% (159/427)	0.03
Hypertriglyceridemia	19.1% (110/575)	24.1% (22/137)	17.9% (77/429)	0.11
Cardiovascular disease	31% (178/575)	51.1% (71/139)	24.7% (107/434)	0.00
Cerebrovascular disease	12.2% (70/575)	26.5% (36/136)	8% (34/425)	0.00
Respiratory diseases	21.2% (122/575)	29.5% (41/139)	18.9% (81/429)	0.08
Renal disease	11.5% (66/575)	22.8% (31/136)	8.5% (35/414)	0.00
Cirrhosis	1.6% (9/575)	2.2% (3/136)	1.4% (6/417)	0.53
Oxygen saturation	93 $\pm$ 6	90 $\pm$ 7	94 $\pm$ 5	0.00
Laboratory parameters at baseline				
- AST $\pm$ SD (IU/L)	21 $\pm$ 10			
- ALT $\pm$ SD (IU/L)	20 $\pm$ 12			
- GGT $\pm$ SD (IU/L)	35 $\pm$ 43			
- Phosphatase alkaline $\pm$ SD (IU/L)	79 $\pm$ 37			
- Bilirubin $\pm$ SD (mg/dL)	0.55 $\pm$ 0.31			
- Albumin $\pm$ SD (g/dL)	4.3 $\pm$ 0.5			
- Creatinine $\pm$ SD (mg/dL)	1.07 $\pm$ 0.93			
- Platelet $\pm$ SD ( $\times 10^9/L$ )	232 $\pm$ 68			
Laboratory parameters at admission				
- AST $\pm$ SD (IU/L)	45 $\pm$ 54	60 $\pm$ 92	41 $\pm$ 35	0.02
- ALT $\pm$ SD (IU/L)	41 $\pm$ 53	41 $\pm$ 63	41 $\pm$ 35	0.96
- GGT $\pm$ SD (IU/L)	64 $\pm$ 88	68 $\pm$ 115	63 $\pm$ 78	0.59
- Phosphatase alkaline $\pm$ SD (IU/L)	74 $\pm$ 46	85 $\pm$ 65	70 $\pm$ 39	0.09
- Bilirubin $\pm$ SD (mg/dL)	0.61 $\pm$ 0.57			
- LDH $\pm$ SD (uKat/L)	329 $\pm$ 139	0.65 $\pm$ 0.75	0.6 $\pm$ 0.5	0.27
- CPK $\pm$ SD (mcg/L)	148 $\pm$ 222	421 $\pm$ 170	300 $\pm$ 112	0.00
- Albumin $\pm$ SD (g/dL)	3.55 $\pm$ 0.5	237 $\pm$ 325	120 $\pm$ 170	0.01
- Creatinine $\pm$ SD (g/dL)	1.14 $\pm$ 0.93	3.3 $\pm$ 0.45	3.64 $\pm$ 0.46	0.00
- Platelet $\pm$ SD ( $\times 10^9/L$ )	218 $\pm$ 85	1.5 $\pm$ 1.3	1.02 $\pm$ 0.76	0.00
- Leucocytes $\pm$ SD ( $\times 10^9/L$ )	7.28 $\pm$ 3.69	199 $\pm$ 75	225 $\pm$ 88	0.02
- Lymphocytes $\pm$ SD ( $\times 10^9/L$ )	1.38 $\pm$ 1.1	8.82 $\pm$ 4.64	6.78 $\pm$ 3.18	0.00
- D Dimer $\pm$ SD (mg/dL)	1831 $\pm$ 4702	1.43 $\pm$ 1.04	1.43 $\pm$ 1.04	0.06
- Ferritin $\pm$ SD (mg/dL)	879 $\pm$ 1069	1372 $\pm$ 2884	1372 $\pm$ 2884	0.01
- C- reactive protein $\pm$ SD	96 $\pm$ 90	1129 $\pm$ 1496	809 $\pm$ 903	0.05
		143 $\pm$ 103	82 $\pm$ 80	0.00
Baseline FIB-4		4.9 $\pm$ 6.7	2.3 $\pm$ 2	0.00
Baseline FIB-4				0.00
- FIB-4 <1.45		8.6 % (10/116)	36% (135/375)	
- FIB-4 1.4-3.25		41.4% (48/116)	46.9% (176/375)	
- FIB-4 >3.25		47.5% (58/116)	17.1% (64/375)	

los pacientes con FIB-4 basal < 1,45 fallecieron vs. el 52,9% (9/17) si era > 3,25 ( $p < 0,001$ ). Así mismo, los pacientes con FIB-4 < 1,45 al ingreso fallecieron un 6,9% (10/145) frente al 47,5% si FIB- 4 > 3,25 (58/122) ( $p < 0,001$ ). Las plaquetas fueron significativamente menores ( $232 \pm 68$  vs.  $218 \pm 85$ ;  $p < 0,001$ ) mientras que otros parámetros de daño hepático como AST ( $28 \pm 10$  vs.  $45 \pm 56$ ;  $p < 0,001$ ), ALT ( $20 \pm 12$  vs.  $38 \pm 48$ ;  $p < 0,001$ ), GGT ( $36 \pm 44$  vs.  $66 \pm 93$ ;  $p < 0,001$ ) y FIB-4 ( $1,53 \pm 0,88$  vs.  $2,55 \pm 1,91$ ;  $p < 0,001$ ) fueron significativamente mayores al ingreso en comparación con los valores basales. Además, AST ( $42 \pm 38$  vs.  $22 \pm 17$ ;  $p < 0,001$ ), ALT ( $40 \pm 50$  vs.  $20 \pm 19$ ;  $p < 0,001$ ) y GGT ( $60 \pm 75$  vs.  $30 \pm 34$ ;  $p < 0,001$ ) se redujeron significativamente y se observó una elevación de las plaquetas ( $223 \pm 82$  vs.  $238 \pm 66$ ;  $p < 0,001$ ) a los 6 meses tras la resolución de la infección. En consecuencia, FIB-4 disminuyó significativamente ( $2,12 \pm 1,25$  vs.  $1,32 \pm 0,57$ ;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La elevación de FIB-4 está relacionada con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y la mortalidad por SARS-CoV-2. Sin embargo, el daño hepático expresado por transaminasas elevadas y FIB-4 es algo reversible y transitorio.

#### V-17. PACIENTES SOMETIDOS A SHUNT INTRAHEPÁTICO PORTOSISTÉMICO TRANSYUGULAR (TIPS) EN UN HOSPITAL TERCERIO

María L. Molina Fernández-Murga, Manuel Cabacino Ibáñez, Ramón Dossá Domingo, Gema Ladrón Villanueva, Leticia Gimeno Pitarch, Luis Abad Martínez, María Cambralla Martínez, Ana Forés Bosch, Antonio David Palau Canós y Pedro Almela Notari

Hospital General Universitario de Castellón, España.

**Introducción:** Desde hace años, el TIPS ha adquirido una gran importancia en el manejo de las complicaciones de la hipertensión portal (HTP) en el paciente cirrótico. Principalmente, para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta varicosa y la ascitis refractaria.

**Objetivos:** Describir las características demográficas, clínicas, así como la presencia de complicaciones en los pacientes sometidos a la colocación de TIPS como tratamiento de la HTP en el Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS).

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a la colocación de TIPS en el HGUCS entre enero de 2015 y julio de 2022. Se recogieron los datos y se realizó el análisis estadístico mediante IBM SPSS, versión 27.

**Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes, con una edad media de  $59,3 \pm 9$  años. El 75,6% fueron hombres. Se evaluó la comorbilidad con el índice de Charlson siendo la media de  $6,2 \pm 2,3$ . La etiología más frecuente de la cirrosis fue el alcohol (36,6%), seguido del síndrome de overlap (14,6%) y VHC (12,2%). El 56,1% presentaban una función hepática con Child-Pugh B, el 26,8% C y el 17,1% A. La media del MELD fue de  $13 \pm 3$ . La indicación más frecuente fue la HDA varicosa (48,8%) seguido de la ascitis refractaria (19,5%). A tres pacientes se les colocó el TIPS como indicación previa a una cirugía oncológica. De los pacientes que presentaron una HDA, el 50% presentó ligadura endoscópica previa y al 58,3% se le administró terlipresina como droga vasoactiva. Más de la mitad de los TIPS (65,9%) se colocó de forma programada, un 24,4% de rescate y el 9,7% cumplió criterios de early-TIPS. La media del GPVH pre-TIPS fue de  $18 \pm 3,7$  mmHg y el post-TIPS de  $6,7 \pm 2,8$  mmHg. Al 48,2% de los pacientes se le colocó un stent de 8 mm y al 36,6% de 10. Más del 70% de los pacientes presentaron alguna complicación posterior. El 65,9% tuvieron al menos un episodio de encefalopatía hepática, de ellos un 66,7% grado I-II. Del 33,3% restante, 3 pacientes precisaron cierre parcial del TIPS con buen resultado posterior. Cuatro pacientes presentaron resangrado posterior y dos presentaron trombosis a nivel del stent. Dos pacientes fueron sometidos a

trasplante tras el TIPS. Por último, el 4,9% de los pacientes fallecieron en el primer mes y un 12,2% en los primeros 4 meses. Las causas de mortalidad más frecuente fue el shock hipovolémico y la presencia de ACLF. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia dependiendo del diámetro del stent, la indicación, el tipo o la realización de embolización.

**Conclusiones:** El TIPS es una herramienta eficaz en el manejo de las complicaciones de la hipertensión portal. Sin embargo, la encefalopatía hepática sigue siendo la complicación más frecuente a pesar de la mejora en los stents (recubiertos o de menor calibre). Tras la revisión de los datos, debemos continuar con el estudio del TIPS para mejorar en la prevención y manejo de sus complicaciones.

#### V-18. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA UTILIZACIÓN DE TIPS CON PRÓTESIS CUBIERTAS DE 10 MM. RESULTADOS A LARGO PLAZO

Samuel Juan Fernández-Prada<sup>1</sup>, Esteban Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>, Alicia Sanjose Crespo<sup>1</sup>, Cristina Martínez Cuevas<sup>1</sup>, Félix García-Pajares<sup>1</sup>, Carolina Almohalla-Álvarez<sup>1</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>1</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Hermógenes Calero-Aguilar<sup>2</sup>, Elena Villacastín-Ruiz<sup>2</sup>, Rebeca Pintado-Garrido<sup>2</sup> y Gloria Sánchez-Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La utilización TIPS se ha utilizado para el manejo de complicaciones derivadas la hipertensión portal. El objetivo principal fue conocer la tasa global de complicaciones de la implantación de TIPS.

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo incluyendo todos los TIPs realizados entre 2009 y 2022. Se describieron las complicaciones inmediatas durante el mismo ingreso en el cual se realizó el TIPS. Como complicaciones tardías se consideraron aquellas que requirieron ingreso.

**Resultados:** Durante este periodo se realizaron 201 TIPS en una población cuya media de edad fue 59,5 años (DE 13,6), siendo un 73,6% (n = 148) varones. Las indicaciones fueron ascitis refractaria en 49,7% (n = 100), HDA varicosa en el 39,3% (n = 79), hidrotórax en el 5,5% (n = 11) y otras en el 3,9% (n = 8). En el momento de colocación, la media del MELD era de 13,6 (DE 5,2) y Child-Pugh B en el 60,2% (n = 121 y, Child-Pugh A en 25,4% (n = 51). Se objetivó algún tipo de complicación inmediata en el 24%. Las complicaciones más frecuentes fueron complicaciones técnicas intraprocedimiento en el 11,9% (n = 24), hemorragia intraabdominal en el 5,5% (n = 11), descompensación hepática en el 3% (n = 6) y otras en el 2,4%. Un paciente falleció secundario a la descompensación de su hepatopatía. Se alcanzó el éxito técnico en el 93% (n = 187). Tras una media de seguimiento de 66 meses (RIC 30-122) desde la implantación del TIPS, requirieron trasplante hepático 23 pacientes y finalmente fallecieron 77 pacientes. Las complicaciones tardías más frecuentes, fueron el desarrollo de encefalopatía en el 22,6% (n = 46) y trombosis del TIPS en el 7% (n = 14). Para su manejo, se planteó angioplastia en 21 pacientes, siendo exitosa en 20 pacientes.

**Conclusiones:** La implantación del TIPS, parece una opción segura y eficaz. Sin embargo, no está exenta de complicaciones inmediatas y tardías.

#### V-19. ELASTOGRAFÍA ULTRASONORÁGICA EN UN CENTRO DE SEGUNDO NIVEL: UNA TÉCNICA POR VALIDAR

Margarita Fernández de la Varga, Marta Alvarez Posadilla, Isabel Pérez Valle, Carlos Ordieres Díaz, Pedro Amor Martín y Adrián Huergo Fernández

UGC Aparato Digestivo, Hospital Álvarez Buylla, Mieres, España.

**Introducción:** El *gold* estándar para establecer el estadio de fibrosis hepática es la biopsia, sin embargo disponemos de pruebas no invasivas que permiten estimar el grado de fibrosis, como la elastografía. Aunque la más utilizada y validada es la elastografía de transición (ET) o Fibroscan, también se ha establecido la utilidad de la elastografía por ultrasonidos (US), como la SWE y el ARFI. El valor diagnóstico de estas modalidades parece muy similar, aunque la evidencia comparándolas es escasa.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional descriptivo en un hospital de segundo nivel del 1 de enero al 30 de noviembre de 2022. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cirrosis establecido en base a pruebas de imagen, parámetros analíticos y según el caso ET realizada por médico o enfermera de Digestivo. Objetivo primario: valorar la adecuación del resultado de elastografía US(SWE-2D) realizada por radiólogo con el diagnóstico de cirrosis.

**Resultados:** Se recogieron 176 pacientes con cirrosis. La etiología más frecuente fue el alcohol (54%). La mayoría eran Child A (65,9%) con MELD medio de  $9,73 \pm 3,5$ . 148 pacientes tenían realizada SWE-2D, con valor medio de  $10,35 \pm 5,4$  kPa, estimando un estadio F4 en 15,5%. La elastografía US infraestimó la fibrosis en 65,3%, la supraestimó en 7,4% y se adecuó al diagnóstico de cirrosis en 11,9%. Se apreció concordancia entre el valor en kPa de la elastografía US y el grado de fibrosis (F0-F4) indicado por el radiólogo en un 75,2%; en 24,8% de las elastografías US el especialista en digestivo consideró que el valor en kPa, en relación con la etiología de la cirrosis, se correspondía con un grado de fibrosis distinto al indicado por el radiólogo (tabla).

Características basales		Resultados	
	n = 176		n = 74
<b>Etiología:</b>			
Alcohol	95 (54%)	Fibroscan	
VHC	19 (10.8%)	Fibrosis asignada en fibroscan	
VHB	3 (1.7%)	F0	1 (1.4%)
MAFLD	10 (5.7%)	F1	7 (9.5%)
Autoinmune (HAI, CEP, CEP)	8 (4.5%)	F2	5 (6.8%)
Cirrosis	2 (1.1%)	F3	17 (22.8%)
Alcohol + MAFLD	21 (11.9%)	F4	44 (59.5%)
VHC + MAFLD	2 (1.1%)	Valor fibroscan (kPa)	$19.7 \pm 14.5$ (4.1 - 75)
VHC + alcohol	14 (8%)		
Autoinmune + MAFLD	1 (0.6%)		
Farmacológico	1 (0.6%)		
<b>Child:</b>			
A	116 (65.9%)	<b>Elastografía US</b>	
B	22 (12.5%)	Fibrosis asignada elastografía	
C	2 (1.1%)	F0	3 (2%)
<b>MELD</b>	$9,73 \pm 3,5$ (6-26)	F1	26 (17.6%)
<b>MELD Na</b>	$10,55 \pm 4,17$ (6-29)	F2	57 (38.5%)
<b>Plaquetas</b>		F3	39 (26.4%)
>150000	68 (38.6%)	F4	23 (15.5%)
>110000 < 150000	43 (24.4%)	Valor elastografía (kPa)	$10,35 \pm 5,4$ (4.9 - 57)
< 110000	65 (36.9%)		
<b>Datos de HTP</b>		<b>Concordancia US-grado fibrosis</b>	
No	47 (26.7%)	No	36 (20.5%)
Sí	129 (73.3%)	Sí	109 (61.9%)
<b>Descompensaciones</b>		<b>Concordancia elastografía US-fibroscan</b>	
No	107 (60.8%)	Fibrosis infraestimada	115 (65.3%)
Sí	69 (39.2%)	Fibrosis supraestimada	13 (7.4%)
		Fibrosis concordante	21 (11.9%)

**Conclusiones:** Aunque la elastografía US es una técnica cada vez más validada y con un futuro prometedor, en nuestro centro no parece estimar de forma adecuada el grado de fibrosis en pacientes con cirrosis establecida, probablemente por un problema de validez interna. No obstante, hacen falta más estudios al respecto.

## V-20. EMPLEO DE SHUNT PORTOSISTÉMICO INTRAHEPÁTICO (TIPS) PARA EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL (2011-2019)

Elena Tenorio González<sup>1</sup>, Rocío González Grande<sup>1</sup>, María Santillana García<sup>1</sup>, Arturo del Toro Ortega<sup>2</sup> y Miguel Jiménez Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Regional Universitario de Málaga, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología Vascular, Hospital Regional Universitario de Málaga, España.

**Introducción:** Los avances técnicos y la experiencia acumulada en la colocación de shunt portosistémico intrahepático (TIPS) han

expandido sus indicaciones. Concebido inicialmente como terapia de rescate ante hemorragia digestiva (HD) no controlada endoscópicamente, posteriormente se ha postulado su eficacia no solo en otras complicaciones mayores de la cirrosis hepática (ascitis refractaria) sino también en complicaciones menos frecuentes pero de igual difícil manejo médico (hidrotórax, ascitis postrasplante). Analizamos los resultados obtenidos, según las diferentes indicaciones, en un hospital de tercer nivel y de referencia de trasplante hepático.

**Métodos:** Estudio de cohortes unicéntrico retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes que precisaron colocación de TIPS entre enero 2011 y diciembre 2019, siendo la última revisión del estatus de los pacientes en agosto 2022.

**Resultados:** Se colocaron 83 TIPS según distintas indicaciones recogidas en la tabla 1. La incidencia de trasplante hepático tras colocación de TIPS fue del 28,9%, siendo solo un 8,4% del total no candidatos al mismo, y persistiendo además 2,4% en lista activa al final del período de seguimiento. En tabla 2 se recoge la tasa de supervivencia al año (60,2%, siendo un 48,2% sin trasplante y un 12% gracias al trasplante) y a los 5 años (40,1%, siendo 21,3% sin trasplante y 18,8% con trasplante). En tabla 3 se especifica la tasa de mortalidad según indicación y relacionada con la técnica (8,4%).

	Indicación	
	Frecuencia	Porcentaje
Ascitis refractaria	35	42,2
Hemorragia digestiva	34	41,0
Hidrotórax	6	7,2
Ascitis postrasplante	5	6,0
Otras	3	3,6
Total	83	100,0

	Supervivencia al año		Supervivencia a los 5 años	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No	32	38,6	46	55,4
Sí (sin trasplante)	40	48,2	17	20,5
Sí (con trasplante)	10	12,0	15	18,1
No consta	1	1,2	2	2,4
Total	83	100,0	80	96,4

Indicación	Recuento	Exitus		Exitus (no relacionado con el tratamiento)	No consta	Total
		Exitus (relacionado con el tratamiento)	Exitus (relacionado con el tratamiento)			
Ascitis refractaria	16	2	11	6	0	35
	% dentro de: Indicación	45,7%	5,7%	31,4%	17,1%	0,0%
	% dentro de: EXITUS	50,0%	29,6%	37,5%	42,9%	0,0%
Hemorragia digestiva	11	3	14	5	1	34
	% dentro de: Indicación	32,4%	8,8%	41,2%	14,7%	2,9%
	% dentro de: EXITUS	34,4%	42,9%	48,3%	35,7%	100,0%
Hidrotórax	2	0	3	1	0	6
	% dentro de: Indicación	33,3%	0,0%	50,0%	16,7%	0,0%
	% dentro de: EXITUS	6,3%	0,0%	10,3%	7,1%	0,0%
Ascitis postrasplante	2	1	0	2	0	5
	% dentro de: Indicación	40,0%	20,0%	0,0%	40,0%	0,0%
	% dentro de: EXITUS	6,3%	14,3%	0,0%	14,3%	0,0%
Otras	1	1	1	0	0	3
	% dentro de: Indicación	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%
	% dentro de: EXITUS	3,1%	14,3%	3,4%	0,0%	0,0%
Total	Recuento	32	7	29	14	1
	% dentro de: Indicación	38,6%	8,4%	34,9%	16,9%	1,2%

**Conclusiones:** Estos datos demuestran que la colocación de TIPS es eficaz y segura no solo en el tratamiento de la HD sino también en el de otras complicaciones de la hipertensión portal. Un mayor conocimiento de la técnica y de los resultados obtenidos en nuestra experiencia permite su aplicabilidad en las nuevas indicaciones que han surgido en los últimos años, reduciendo la mortalidad asociada a las mismas y representando de manera global una mayor supervivencia libre de o hasta el trasplante.

#### V-21. EL TIPS COMO UNA HERRAMIENTA FIABLE Y NECESARIA EN EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Fernando Berdugo Hurtado, Alfredo Ortiz Sánchez, Cristina Bailón Gaona, Raúl Gijón Villanova y Elena Ruiz Escolano

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

**Introducción:** La derivación portosistémica intrahepática transjugular (TIPS) es un procedimiento eficaz para el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal (HP). El objetivo de nuestro estudio es analizar la tasa de complicaciones y supervivencia de los pacientes de nuestro centro en los que se ha implantado un TIPS.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes cirróticos con HP que requirieron de colocación de TIPS en nuestro centro entre 2018-2021. Se incluyeron 23 pacientes de entre 32 y 74 años (mediana edad: 62 años), 26,1% mujeres y 73,9% hombres. Entre sus causas de cirrosis, destaca como la más frecuente la etiología alcohólica (52,2%), seguida por VHC (26,1%). En todos ellos, se colocaron TIPS recubiertos de politetrafluoroetileno (PTFE).

**Resultados:** Observamos un incremento en la implantación de TIPS entre 2020-2021 (69,5%), frente al 30,5% en 2018-2019. En

cuanto a indicaciones, en el 30,4% se colocó como TIPS preventivo por alto riesgo de resangrado, seguido en un 21,7% por HDA VE recurrente no controlada y 17,4% en ascitis refractaria y hemorragia por VG no controladas respectivamente. En el 65,2% de los pacientes no tuvieron complicaciones relacionadas con el TIPS, presentándose estas en forma de encefalopatía en un 30,4% y como recurrencia de HDA VE en el 4,3% de los casos. En el 85,7% de los pacientes que presentaron encefalopatía, se resolvió de forma efectiva con tratamiento médico, frente al 14,3% que precisó de disminución del calibre del TIPS. Presentamos una supervivencia del 78,3% de los pacientes incluidos en el estudio, de entre los cuales, un 26,1% se sometieron a trasplante hepático y otro 21,7% se encuentra actualmente en lista de espera.

**Conclusiones:** El desarrollo de *stent* recubiertos de PTFE ha derivado en una disminución de la tasa de complicaciones y aumento de la supervivencia del paciente cirrótico con HTP; permitiendo así ampliar las indicaciones del TIPS en la práctica clínica diaria.

#### V-22. ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA AVANZADA: DESCRIPTIVO BASAL DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO

Estela Soria López<sup>1</sup>, Jorge Alberto Costa Fernández<sup>2</sup>, Jimena Abilés Osinaga<sup>3</sup>, Francisco Rivas Ruiz<sup>4</sup> y José Miguel Rosales Zábal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria y Nutrición, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>4</sup>Unidad de Investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, España.

**Objetivos:** La desnutrición en pacientes con hepatopatía crónica avanzada es un factor pronóstico, sin embargo, frecuentemente

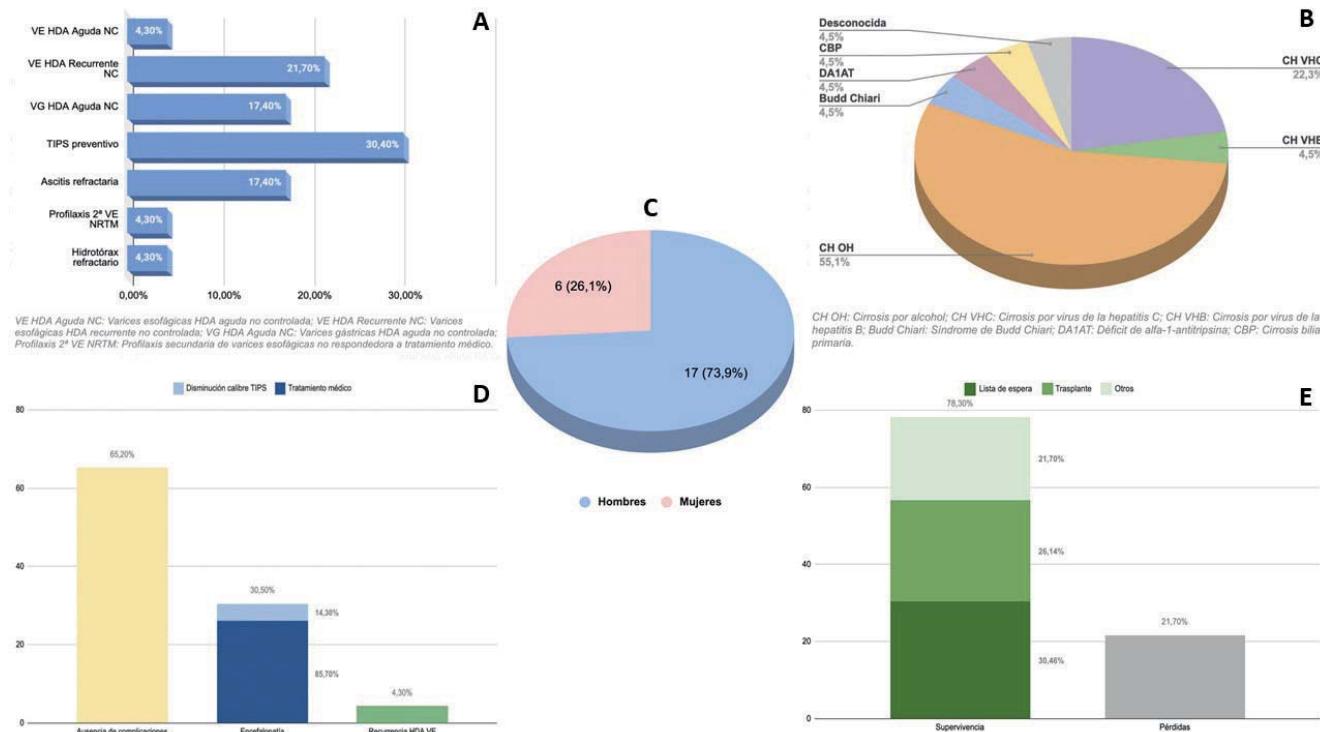


Figura V-21

olvidado en práctica clínica. Analizamos el estado nutricional de una cohorte prospectiva de nuestra área sanitaria.

**Métodos:** Análisis descriptivo basal de un estudio prospectivo para evaluar estado nutricional y evolución tras iniciar suplementación oral. Incluimos pacientes de hospital de día (unidad de ascitis) y consulta de hepatología, identificados en riesgo o desnutridos, previo consentimiento informado. Tras realizar cribado nutricional con VGS, MUST y RFH-NPT, realizamos antropometría, dinamometría (fuerza presión mano), analítica, test frecuencia crítica de parpadeo (FCP), cuestionario de salud SF-36 y determinación del índice musculoesquelético midiendo masa muscular a nivel de L3 por TC.

**Resultados:** 37 pacientes, 81% varones. Mediana tiempo cirrosis 2 años. Lugar evaluación nutricional: 27 hospital de día, 9 consulta nutrición, 1 ingresado. Etiología: 1 VHB y 36 alcohol (6 mixta: 4 viral, 1 metabólica, 1 linfoma). Datos hipertensión portal: 67,6% dilatación portal, 62,2% esplenomegalia, 70% varices. Descompensaciones: 89% ascitis, 24% encefalopatía, 5,4% HDA varicosa, 16% PBE, 8% SHR. Estado funcional: Child-Pugh (9A, 20B, 6C, 2 no catalogado por anticoagulación), MELD mediana 13, MELD-Na mediana 17.

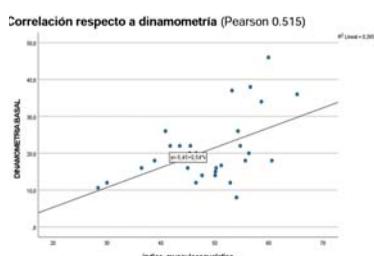
<b>ANALITICA (medianas)</b>			
Linfocitos 1.180/mcl	INR 1.39	Sodio 137mEq/L	Selenio 54mcg/L
Hb 10.5g/dl	Creatinina 0.88mg/dl	Potasio 4mEq/L	Mg 1.77mg/dl
Plaq 139.000/mcl	BT 1.5U/L	Zinc 43mcg/dl	Fósforo 3.5mg/dl
<b>ANTROPOMETRIA (medianas)</b>			
IMC 25	Circunferencia braquial 25cm	Circunferencia pantorrilla 34cm	
Pliegue tricipital 17mm	Distancia talón-rodilla 60cm	Distancia codo-estiloides 27cm	
<b>DINAMOMETRIA: n=33</b>	27 pacientes (81%) valor disminuido (H <30kg, M <20kg)		
<b>FRECUENCIA CRITICA PARPADEO n=30</b>	Mediana 42.3 Hz	Valor patológico (<38 Hz) → 5 pacientes	
<b>INDICE MUSculo ESQUELETICO n=35</b>	Mediana 50.02 cm²/m²		

#### Test cribado nutricional

	MUST riesgo bajo	MUST riesgo medio	MUST riesgo alto
VGS-A bien nutrido	1	0	0
VGS-B riesgo nutricional	4	1	2
VGS-B desnutrición moderada	1	13	5
VGS-C desnutrición severa	0	0	10
	RFH riesgo bajo	RFH riesgo medio	RFH riesgo alto
VGS-A bien nutrido	0	0	1
VGS-B riesgo nutricional	1	2	4
VGS-B desnutrición moderada	0	8	11
VGS-C desnutrición severa	0	0	10

Diagnóstico nutricional → 3 riesgo nutricional, 3 desnutrición leve, 21 moderada, 10 severa

SEGUN CHILD-PUGH	Desnutrición moderada (* 2 no Child)	Desnutrición severa
Chi cuadrado: 0.303		
Child-Pugh A	7	1
Child-Pugh B	9	7
Child-Pugh C	3	2
DINAMOMETRIA	Riesgo nutricional	Desnutrición leve
Fuerza disminuida	2 / 3	3 / 3
		14 / 19 * 2 no medido
		8 / 8 * 2 no medido
FCP	Desnutrición moderada	Desnutrición severa
Valor patológico <38Hz → 5 pacientes	3	2



**Conclusiones:** Emplear varias herramientas aumenta la fiabilidad en la valoración del riesgo nutricional. RFH-NPT sobreestima el riesgo de desnutrición en pacientes descompensados, frente a VGS y MUST, que son equiparables. No hay diferencias en la distribución de desnutrición en función del Child-Pugh. Es frecuente el déficit de micronutrientes y la fragilidad determinada por dinamometría;

no así la sarcopenia, pero con buena correlación entre dinamometría y TC. La desnutrición no parece influir en la FCP. Actualmente en fase de evaluación del impacto de la implementación de un tratamiento nutricional.

#### V-23. IMPACTO A CORTO PLAZO DEL TIEMPO ENDOSCÓPICO EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON HEMORRAGIA VARICEAL: ESTUDIO DE COHORTE

Samuel Robles Gaitero, Javier Tejedor Tejada, Benito Hermida Pérez, Cristina Cambor, Ana Villar, David Pereira, María Pipa, Covadonga García Suárez, Elena Fernández Ruiz y Rosa García López

Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.

**Introducción:** La hemorragia digestiva variceal (HDAV) es la descompensación hepática con mayor mortalidad en pacientes cirróticos. Sin embargo, se desconoce el momento óptimo de realización de la gastroscopia (EGD).

**Objetivos:** Evaluar el impacto a corto plazo del tiempo a la endoscopia en pacientes cirróticos con HDAV.

**Métodos:** Estudio de cohortes unicéntrico y retrospectivo que incluye pacientes cirróticos que ingresaron con HDAV entre 2016 a octubre-2022. Se definió el momento a la endoscopia como urgente (< 6 horas) y precoz (6-12 horas). Se analizó la morbilidad asociada a HDAV a los 30 días en función del momento de la EGD.

**Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes (29 pacientes precisaron EGD urgente y 16 pacientes se sometieron a EGD precoz), 57,8% varones con una mediana de edad 58 años (RIC 52-68,5). El alcohol (75,6%) fue la principal etiología de cirrosis. Los pacientes que recibieron una gastroscopia urgente precisaron un mayor número de

	EGD Urgente N=29 pacientes	EGD Precoz N=16 pacientes	Valor-P
Indice Comorbilidad Charlson, media (DE)	3,9 (1,3)	3,3 (1,2)	0,083
CHILD Score (%)			0,094
A (5-6)	7 (24,1%)	5 (31,3%)	
B (7-9)	18 (62,1%)	5 (31,3%)	
C (10-15)	4 (13,8%)	6 (37,5%)	
MELD Score, media (DE)	15,2 (3,3)	15,1 (4,2)	0,967
Anticoagulantes (%)	3 (10,3%)	5 (31,3%)	0,091
Antiagregantes (%)	2 (6,9%)	0	0,410
Score Glasgow-Blatchford, media (DE)	14,1 (2,9)	11,8 (2,1)	0,014
Niveles hemoglobina, media (DE)	7,8 (1,8)	9,3 (2,3)	0,025*
Tensión arterial sistólica, media (DE)	102 (22,9)	107 (11,9)	0,383
Frecuencia cardíaca, media (DE)	95,2 (20,9)	78,3 (9,5)	0,004*
Clasificación			0,105
Varices esofágicas	19 (65,5%)	14 (87,5%)	
Varices gástricas	10 (34,5%)	2 (12,5%)	
Tratamiento			0,365
Hemostasia por inyección	11 (37,9%)	1 (6,3%)	
Hemostasia mecánica. Bandas	18 (62,1%)	14 (87,5%)	
Otros	0	1 (6,3%)	
Second-look endoscópico (%)	13 (44,8%)	0	0,001*
Tiempo ingreso, media días (DE)	8 (4,3)	5,3 (3,3)	0,03*
Total transfusiones, media (DE)	3,3 (2,5)	1,3 (0,9)	0,005*
Ingreso UCI (%)	2 (6,9%)	0	0,410
TIPS	5 (17,2%)	0	0,097
Trasplante hepático	1 (3,4%)	0	0,644
Mortalidad 30-días (%)	3 (10,3%)	0	0,094

transfusiones, EGD *second-look* y tiempo de ingreso en los primeros 30 días post-HDAV (tabla). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a corto plazo ( $p = 0,094$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes cirróticos con HDAV que se sometieron a una endoscopia urgente menor de 6 horas no presentaron una mejoría de parámetros clínicos, con mayor morbilidad a corto plazo. Estos pacientes podrían beneficiarse de medidas de resuscitación hemodinámica previo a la endoscopia.

#### V-24. CORRELACIÓN ENTRE LOS DATOS INDIRECTOS RADIOLÓGICOS Y ENDOSCÓPICOS DE HIPERTENSIÓN PORTAL Y LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA

Cristina San Juan López, Blanca Sampedro Andrada, Sandra Pérez-Prado, Alain Huerta Madrigal, María Lorenzo Morote, Astrid Rocha Escaya, Santiago Aresti Zarate y Jose Luis Cabriada Nuno.

*Aparato Digestivo, Hospital Galdakano, Vizcaya, España.*

**Introducción:** La hepatopatía crónica es una enfermedad progresiva en la que el aumento de la rigidez hepática (RH) condiciona el desarrollo de hipertensión portal (HTP). Cuando el gradiente de HTP alcanza valores superiores de 12 mmHg, se considera una HTP clínicamente significativa (HTPCS) y condiciona un mayor riesgo de desarrollar eventos clínicos. La elastografía de transición hepática (ET) es una técnica no invasiva que ha demostrado su utilidad para determinar el riesgo de HTPCS cuando se obtienen valores  $> 25$  kilopascales (Kpa). En los pacientes con HTPCS se recomienda el uso de betabloqueantes ya que han demostrado un aumento de la supervivencia y disminución del riesgo de descompensación hepática.

**Objetivos:** Valorar la correlación entre los datos indirectos de HTP por radiología y/o endoscopia, y la ET.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional que incluye pacientes  $> 18$  años seguidos en nuestro centro hospitalario entre junio del año 2020 y diciembre del 2022, en los que disponemos de ecografía abdominal y/o gastroscopia así como una ET  $> 15$  KPa. Analizamos en nuestros pacientes la presencia de signos de HTP mediante pruebas radiológicas y/o gastroscopia realizada en los 6 meses anteriores o posteriores a la ET.

**Resultados:** El estudio incluyó 170 pacientes de los cuales un 66% eran varones, un 47% tenían normopeso ( $IMC < 25$ ); el 25% tenían sobrepeso ( $IMC 25-30$ ); y el 28% tenían obesidad ( $IMC > 30$ ). Respecto a la etiología de la cirrosis, un 23% era por causa alcohólica, 34% por esteatosis hepática; 23% causas virales; 3% enfermedad colestásica y el 17% debido a otras causas. La mayoría de las exploraciones (78%) se realizaron con una sonda M. El 44% de los pacientes tenían HTP radiológica y/o endoscóptica y el 37% tenían una ET  $> 25$  Kpa. La concordancia entre la aparición de signos de HTP por radiología y/o endoscopia y valores de ET  $> 25$  Kpa fue de 0,59, obteniendo una sensibilidad de 56% y especificidad de 62%.

**Conclusiones:** La radiología y la gastroscopia han sido tradicionalmente las técnicas utilizadas para valorar el riesgo de HTPCS en pacientes cirróticos, pero el desarrollo de técnicas no invasivas como la ET puede ser una herramienta útil para rescatar pacientes que se beneficiarían de un tratamiento betablockante por presentar una HTPCS no manifiesta en dichas pruebas.

#### V-25. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y ÉXITO CLÍNICO EN EL EMPLEO DE SHUNT PORTOSISTÉMICO INTRAHEPÁTICO (TIPS) PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA RECIDIVANTE

Elena Tenorio González<sup>1</sup>, Rocío González Grande<sup>1</sup>, María Santillana García<sup>2</sup>, Arturo del Toro Ortega<sup>2</sup> y Miguel Jiménez Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Regional Universitario de Málaga, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología Vascular, Hospital Regional Universitario de Málaga, España.

**Introducción:** Desde el principio de su utilización, la indicación más importante del TIPS ha sido el tratamiento de la hemorragia digestiva (HD) recidivante secundaria a hipertensión portal, y hoy día continúa siendo su principal indicación. Los pacientes que sobreviven a un primer episodio de hemorragia por varices tienen un elevado riesgo de recidiva hemorrágica y de muerte por esta causa. El uso del TIPS en HD se ha planteado tradicionalmente ante imposibilidad o fallo del tratamiento endoscópico, definido según el consenso de Baveno como la existencia de un sangrado significativo con afectación clínica en los 5 días siguientes al procedimiento endoscópico. Analizamos los resultados obtenidos en términos de éxito clínico y supervivencia en pacientes atendidos en un hospital terciario y de referencia en trasplante hepático.

**Métodos:** Estudio de cohortes unicéntrico. Se incluyó una serie retrospectiva de pacientes que precisaron colocación de TIPS por HD entre enero 2011 y diciembre 2019, siendo la última revisión prospectiva del estatus de los pacientes en agosto 2022. Se analizaron datos analíticos y clínicos basales (Hb, inestabilidad hemodinámica y/o encefalopatía hepática aguda) así como el número y tipo de tratamiento endoscópico recibidos previamente al TIPS. Se evalúa además la incidencia de resangrado a las 48h, al mes y al año, precisando o no terapia endoscópica de rescate, y la tasa de mortalidad al año y los 5 años.

**Resultados:** De los 83 pacientes que precisaron colocación de TIPS en nuestro centro durante ese período de tiempo, 41% ( $n = 34$ ) fue por HD. Previamente al procedimiento, 85,3% ( $n = 29$ ) de los pacientes habían recibido algún tipo de tratamiento, bien endoscópico (escleroterapia 14,7%, ligadura 29,4%, ambas 20,6%, argón 5,9%) o incluso endovascular (embolización 5,9%, TIPS previo 5,9%). Además, un 11,7% ( $n = 4$ ) precisaron taponamiento urgente con sonda Sengstaken/Linton. Solo se produjo un caso de resangrado en las siguientes 48h, mientras que la tasa de resangrado al mes fue del 14,7% ( $n = 4$ ), falleciendo 1 paciente, siendo asimismo la tasa de resangrado al año del 14,7% ( $n = 5$ ) con el fallecimiento de 2 pacientes. Dentro de los pacientes con resangrado, 17,6% ( $n = 6$ ) precisaron tratamiento endoscópico posterior y 23,5% ( $n = 8$ ) mantuvieron tratamiento con betablockante. En pacientes que recibieron TIPS, la tasa de supervivencia al año es del 50% ( $n = 17$ ) (44,1% sin trasplante y 5,9% tras trasplante) y a los 5 años del 30,3% ( $n = 10$ ) (18,2% sin trasplante y 12,1% con trasplante).

**Conclusiones:** En literatura, la tasa de mortalidad al año tras un primer episodio de sangrado, en aquellos pacientes que no reciben tratamiento, es mayor del 70%, siendo la recidiva hemorrágica durante el primer año un importante factor que aumenta el riesgo. Así pues, los datos obtenidos nos permiten confirmar que la colocación de TIPS es un tratamiento de rescate eficaz en la HD recidivante tras tratamiento endoscópico, aumentando la supervivencia.

#### V-26. ANÁLISIS DE LAS PARACENTESIS EVACUADORAS PERIÓDICAS REALIZADAS EN NUESTRO CENTRO Y DE SUS POSIBLES COMPLICACIONES

Isabel González Puente, Víctor Blázquez Ávila, Sandra Díez Ruiz, Irene Latras Cortés, Laura Alcoba Vega, Alia Martín Izquierdo, Sandra Borrego Rivas, Carolina Broco Fernández, Verónica Patiño Delgadillo, Raisa Quiñones Castro, Rubén Díez Rodríguez y Francisco Jorquera Plaza

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

**Introducción:** Las complicaciones en pacientes sometidos a paracentesis evacuadoras periódicas (PEP) son infrecuentes, pero relevantes. Existe riesgo de deterioro de la función renal (AKI) y de

peritonitis bacteriana espontánea (PBE) asintomática. No existen directrices claras en cuanto al control analítico pre y posprocedimiento. Los objetivos de este estudio son: analizar las PEP realizadas en régimen ambulatorio, conocer la prevalencia de PBE asintomática y AKI en pacientes sometidos a PEP y averiguar si el tiempo transcurrido entre los controles analíticos pre y posprocedimiento se relaciona con el desarrollo de complicaciones.

**Métodos:** Se realiza un estudio observacional retrospectivo analizando las paracentesis realizadas en régimen ambulatorio por el servicio de Digestivo desde mayo de 2021 hasta enero de 2022.

**Resultados:** Se realizaron 68 paracentesis a un total de 11 pacientes. La etiología de la hepatopatía fue en 6 pacientes el alcohol (54,5%), 1 paciente desarrolló una cirrosis mixta por alcohol y hemocromatosis, otro paciente presentaba un Budd-Chiari crónico, 2 desarrollaron un HCC sobre cirrosis alcohólica y el último un síndrome ascítico posttrasplante. Diez sujetos eran hombres (90,9%) y 1 era mujer (9,1%). La edad media fue de  $66,32 \pm 7,74$  años. Se realizaron  $6 \pm 7,22$  paracentesis por paciente. Durante el periodo estudiado, se registraron 6 ingresos en 2 de los pacientes (12,5%), 1 de ellos ingresó en 3 ocasiones por PBE y el otro por un episodio de PBE, una descompensación edemoascítica y una hernia incarceraada secundaria a ascitis. Cuatro pacientes fallecieron (36,36%), dos por causa hepática. El 41,2% de las paracentesis fueron de gran volumen (LVP, > 5 litros), administrándose de media 50 g de albúmina (+12,59). No existieron complicaciones directas tras la técnica. Se diagnosticaron 4 casos de PBE asintomática (5,3%), 3 correspondientes al mismo paciente. Hubo 3 episodios de AKI (3,9%), dos tras LVP. Los pacientes sometidos a LVP presentaron un empeoramiento significativo de la función renal, a pesar de la administración de albúmina (creatinina 1,41 vs. 1,58, FG 62,17 vs. 55,03 p = 0,00). Esto no se observó en el resto de pacientes. Las analíticas preparacentesis se habían realizado 25,5 días antes del procedimiento. En el 75% de las ocasiones los pacientes presentaban una analítica de control posparacentesis en los 30 días siguientes al procedimiento. La media de días en los pacientes sometidos a LVP fue de  $20,05 \pm 21,1$  días frente a  $32,63 \pm 36,9$  en los pacientes con paracentesis de menor cuantía, siendo esta diferencia no significativa (p = 0,144).

**Conclusiones:** La prevalencia de PBE asintomática en pacientes sometidos a PEP es baja. Sin embargo, su importancia clínica es elevada por lo que su diagnóstico precoz es de vital importancia. Los pacientes sometidos a LVP requieren vigilancia estrecha de la función renal pese a la reposición de volumen con albúmina. Se propone un control analítico antes de los 20 días posparacentesis.

## V-27. CUÁL ES EL PAPEL DE LA UCI EN EL MANEJO DEL ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE

Carmen Alonso-Martín<sup>1</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Carolina Almohalla-Álvarez<sup>1</sup>, Esteban Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>, Ramón Sánchez-Ocaña Hernández<sup>1</sup>, Félix García Pajares<sup>1</sup>, Guillermo Javier Posadas Pita<sup>2</sup>, Jesús Sánchez Ballesteros<sup>2</sup> y Gloria Sánchez-Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Unidad Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, *acute on chronic liver failure*) se caracteriza por la descompensación aguda de una cirrosis preexistente asociada a fallo multiórgano y a elevada mortalidad. Desde la publicación el estudio CANONIC, realizado por la Sociedad Europea de estudio del Hígado en 2013, se recomienda que los pacientes subsidiarios de trasplante hepático (TH) sean valorados por hepatólogos e intensivistas en unidades de referencia y en 2019, la Sociedad Española de Trasplante Hepático lo incluyó como uno de los criterios expandidos.

**Objetivos:** Objetivo primario: describir las características en pacientes ingresado por ACLF en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital de referencia de trasplante hepático en los últimos 10 años. Objetivos secundarios: conocer la variabilidad en la derivación de los pacientes con ACLF desde otros centros diferentes al de referencia y su pronóstico.

**Métodos:** Se analizan retrospectivamente los pacientes con ACLF incluidos en una base de datos prospectiva de una Unidad de Cuidados Intensivos-Hepatología de referencia durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y septiembre de 2022.

**Resultados:** Un total de 29 pacientes, con una edad media de 45 años (42-66), son ingresados en UCI de hospital de referencia en 10 años. Cada año, ingresan una media de dos pacientes, identificándose en 2022 un pico de 8 internamientos. De ellos, 8 proceden de otros hospitales y 21 del propio centro. La etiología más frecuente de la cirrosis fue la enólica (57%) y la causa más habitual de descompensación fue la infecciosa (52%). 7 de los 29 pacientes (24%) desarrollaron fallo de 1 órgano, 6/29 (28%) de dos y 12/29 (41%) de tres. Un 70% presentaron encefalopatía hepática. Requieren diálisis un 44% de los enfermos, intubación un 70% y recambio plasmático de alto volumen un 7%. 3 de los 29 recibieron un trasplante hepático y fallecieron 18 de ellos (62% del total).

**Conclusiones:** EL ACLF continúa siendo una entidad infradiagnosticada en nuestro medio que se asocia a una elevada mortalidad en los casos en los que se asocia fallo de 2 o más órganos. El diagnóstico debe ser precoz y la monitorización estrecha debiendo derivarse los casos más graves a unidades de referencia para valoración de TH si este no está contraindicado. En incremento en el número de ingresos en el último año, constata la sensibilización creciente ante este síndrome, si bien, destaca la escasa proporción de pacientes derivados de otros centros no trasplantados evidenciando una menor concienciación respecto a las opciones terapéuticas entre los médicos de hospitales que no disponen de trasplante hepático.

## V-28. RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA TRAS EL EMPLEO DE SHUNT PORTOSISTÉMICO INTRAHEPÁTICO (TIPS) PARA EL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS REFRACTARIA

Elena Tenorio González<sup>1</sup>, Rocío González Grande<sup>1</sup>, María Santillana García<sup>1</sup>, Arturo del Toro Ortega<sup>2</sup> y Miguel Jiménez Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Regional Universitario de Málaga, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología Vascular, Hospital Regional Universitario de Málaga, España.

**Introducción:** Hoy día, la segunda indicación más frecuente de TIPS es la ascitis refractaria (AR) definida como aquella que no responde al tratamiento con diuréticos a dosis máximas (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día) o bien desarrolla complicaciones derivadas de su uso, precisando la realización de paracentesis evacuadoras de repetición para su control. Analizamos los resultados obtenidos en términos de éxito clínico y supervivencia en pacientes con AR atendidos en un hospital terciario y de referencia en trasplante hepático.

**Métodos:** Estudio de cohortes unicéntrico que incluye una serie retrospectiva de pacientes que precisaron colocación de TIPS por AR entre enero 2011 y diciembre 2019, siendo la última revisión del estatus de los pacientes en agosto 2022. Se analizaron datos analíticos basales y de seguimiento clínico y ecográfico a los 1,3,6 y 12 meses tras la colocación del TIPS, así como hasta la muerte o trasplante hepático (en caso de producirse). Se realizaron técnicas de apareamiento para el análisis descriptivo de los resultados teniendo en cuenta los casos perdidos por pérdida de seguimiento/trasplante/*exitus*.

**Resultados:** Se realizaron 35 TIPS por AR. La prevalencia de pacientes que persisten con ascitis severa post-TIPS, definida por la necesidad de paracentesis evacuadoras tras su colocación, se recoge en la tabla 1, así como la tasa de supervivencia al año sin/con necesidad de trasplante. Se observa asimismo un descenso correlativo de puntuación MELD (tabla 2) así como mejoría de albúmina y creatinina (tabla 3), aunque cabe destacar que la mayoría de los pacientes siguieron precisando la asociación de diuréticos para su control.

Tabla 1	Seguimiento clínico y ecográfico							
	1 mes		3 meses		6 meses		12 meses	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No ascitis	0	0	1	4,3	0	0	3	20
Ascitis leve	2	6,7	4	17,4	9	50	5	33,3
Ascitis moderada	11	36,7	9	39,1	2	11,1	3	20
Ascitis severa	17	66,7	9	39,1	7	38,9	4	26,7
Supervivencia al año								
Con trasplante	1	2,9	5	15,6	8	33,3	9	27,3
Sin trasplante	30	88,2	22	68,8	9	37,5	15	45,5

Tabla 2	MELD score				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
1 mes	25	6	20	12,44	3,765
3 meses	19	6	23	12,00	4,595
6 meses	15	6	21	11,27	4,079
12 meses	12	6	17	9,83	2,725

Tabla 3	Albúmina sérica				Creatinina sérica				Desviación estándar	
	N	Mínimo	Máximo	Media	N	Mínimo	Máximo	Media		
1 mes	24	1,90	4,10	2,9463	,61530	27	,20	2,60	1,0119	.47407
3 meses	21	1,57	7,50	3,2648	1,19160	22	,47	1,70	,9245	.32992
6 meses	14	2,54	3,70	3,1893	,41731	18	,50	1,70	,9606	.35942
12 meses	14	2,49	4,00	3,3293	,45557	-	-	-	-	-

**Conclusiones:** Estos datos permiten afirmar que la colocación de TIPS es eficaz en el tratamiento de la AR, con mejoría paulatina de la ascitis durante el primer año, así como mejoría de la función renal y, con ello, de su puntuación MELD, evitando en ocasiones la necesidad de trasplante y aumentando su supervivencia.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI “Básica”

### V-29. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS FRENTA A OTRAS FORMAS DE LESIÓN HEPÁTICA AGUDA Y CONTROLES SANOS

A. Cueto-Sánchez<sup>1</sup>, H. Niu<sup>1,2</sup>, I. Álvarez-Álvarez<sup>1,2</sup>, C. Rodríguez-Díaz<sup>1</sup>, A. Bodoque-García<sup>1</sup>, D. Di Zeo-Sánchez<sup>1</sup>, A. Ortega-Alonso<sup>1,2</sup>, M. García-Cortés<sup>1,2</sup>, M. Robles-Díaz<sup>1,2</sup>, M.I. Lucena<sup>1,2</sup>, R.J. Andrade<sup>1,2</sup> y C. Stephens<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UGC de Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en red, Enfermedades Hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España.

**Introducción:** La microbiota participa en el desarrollo de diferentes enfermedades hepáticas ejerciendo su función a través del eje intestino-hígado. Se plantea su papel en la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) debido a su relación con el metabolismo de los fármacos y el sistema inmunitario. Nuestro objetivo fue comparar la composición de la microbiota intestinal en pacientes con lesión hepática aguda inducida por fármacos (DILI), lesión hepática aguda no inducida por fármacos (ALI) y controles hepáticos sanos (HLC).

**Métodos:** Se extrajo ADN de muestras fecales obtenidas en la primera semana del inicio del daño de 27 pacientes con DILI, 32 con ALI y 58 HLC. Se recogió una segunda muestra posterior de 14 de los pacientes con DILI. La composición de la microbiota se determinó mediante secuenciación del ARNr 16S.

**Resultados:** El DILI fue debido a fármacos convencionales en un 88% (70% por antiinfecciosos) y solo el 12% por suplementos herbales/dietéticos. El 70% de los pacientes DILI presentó daño hepático de tipo hepatocelular. Los casos de ALI consistían en un 48% de hepatitis vírica, un 21% de hepatitis autoinmune y un 30% de hepatitis idiopática. Del mismo modo, el daño hepatocelular (72%) predominó en el grupo ALI. Se notificó tratamiento antibiótico < 90 días antes de la toma de muestras en el 67%, 41% y 8,8% del grupo DILI, ALI y HLC, respectivamente. Al analizar la  $\alpha$ -diversidad, los grupos DILI y ALI presentaron un índice de diversidad inverso de Simpson significativamente menor que el grupo HLC (6,9 frente a 9,8,  $p = 0,024$  y 7,1 frente a 9,8,  $p = 0,007$  respectivamente). El índice de uniformidad de Simpson también fue menor en DILI (0,07) y ALI (0,01) que en HLC (0,09), aunque la diferencia solo fue estadísticamente significativa entre ALI y HLC ( $p = 0,016$ ). No se observaron diferencias significativas entre DILI y ALI. Se detectaron mayores niveles de diversidad, riqueza y uniformidad en las segundas muestras fecales de los pacientes con DILI, pero solo la riqueza alcanzó significación estadística entre ambas muestras (139,7 frente a 158,3,  $p = 0,020$ ). Los análisis de abundancia a nivel de familia revelaron niveles más bajos de *Ruminococcaceae*, *Christensenellaceae* y *Eubacteriaceae* y niveles más altos de *Streptococcaceae* y *Enterococcaceae*, entre otros, en DILI frente a HLC. A nivel de género, DILI presentó niveles más bajos de *Christensenella*, *Eubacterium* y *Gemmiger*, mientras que el nivel de *Streptococcus* era más alto en comparación con HLC. Además, los pacientes con DILI presentaban niveles más elevados de *Actinomyces* y *Agromyces* que los de ALI.

**Conclusiones:** Los pacientes con DILI mostraron una disminución de la  $\alpha$ -diversidad en el momento de la detección del DILI que aumentó en paralelo con la normalización del perfil hepático. Estos pacientes también presentaban alteraciones en la composición de la microbiota que indican un estado de disbiosis, que podría incrementar la susceptibilidad a DILI.

Financiación: PI19/00883, P18-RT-3364, CIBERehd-ISCIII.

### V-30. ANÁLISIS DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CITOQUINAS Y QUIMIOQUINAS EN EL DAÑO INDUCIDO POR FÁRMACOS Y OTRAS VARIEDADES DE LESIÓN HEPÁTICA AGUDA

A. Cueto-Sánchez<sup>1</sup>, D. Di Zeo-Sánchez<sup>1</sup>, Jose Pinazo-Bandera<sup>1</sup>, A. Ortega-Alonso<sup>1,2</sup>, M. García-Cortés<sup>1,2</sup>, M. Robles-Díaz<sup>1,2</sup>, M.I. Lucena<sup>1,2</sup>, R.J. Andrade<sup>1,2</sup> y C. Stephens<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UGC de Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en red, Enfermedades Hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España.

**Introducción:** Las citocinas y las quimiocinas forman parte del sistema inmunitario y participan en la inflamación, la muerte celular, la fibrosis y la regeneración del hígado. Además, se cree que el sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en el desarrollo del daño hepático inducido por fármacos (DILI). En este estudio se evaluaron los niveles de diferentes citocinas y quimiocinas en pacientes con DILI, pacientes con otras variedades de lesión hepática aguda y controles sanos.

**Métodos:** Se utilizó un inmunoensayo multiplex basado en Luminex (ThermoFisher Procartaplex) para determinar el nivel de 17 citocinas/quimiocinas (GM-CSF, INF-gamma, IL-1 beta, IL-12p70, IL-13, IL-18, IL-4, TNF-alfa, IL-10, Eotaxina, GRO-alfa, IL-8, MCP-1,

MIP-1 alfa, MIP-1 beta, RANTES y SDF-1 alfa) en muestras de suero de 25 pacientes con DILI, 20 pacientes con hepatitis vírica aguda (VH), 8 pacientes con hepatitis autoinmune (AIH) y 27 controles con hígado sano (HLC). Todos los valores obtenidos se normalizaron con respecto a los controles sanos.

**Resultados:** Se detectaron seis citocinas/quimiocinas en > 60% de las muestras y se analizaron posteriormente. Los niveles de tres quimiocinas fueron significativamente superiores en DILI en comparación con HLC: MIP-1b (1,55 veces frente a 1,  $p = 0,0011$ ), RANTES (1,97 veces frente a 1,  $p = 0,0001$ ) y SDF-1 alfa (1,35 veces frente a 1,  $p = 0,0210$ ). Los niveles de las tres quimiocinas eran superiores en HV y AIH que en DILI, aunque solo eran significativos para el SDF-1 alfa (HV (1,97 veces) frente a DILI (1,35 veces),  $p = 0,0048$ ) y ligeramente significativos para el MIP-1b (HIA (2,48 veces) frente a DILI (1,55 veces),  $p = 0,0476$ ). La citocina IL-18 estaba significativamente elevada en comparación con HLC (148,1 veces frente a 1,  $p = 0,0032$ ). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de eotaxina y MCP-1 entre los grupos de estudio.

**Conclusiones:** En el daño hepático agudo tóxico, la interrelación entre diferentes mediadores celulares hepáticos y en sangre periférica puede influenciar el curso de la enfermedad hepática. Así, los cambios observados en los niveles séricos de citocinas/quimiocinas podrían actuar como marcadores de DILI. Las quimiocinas MIP-1b, RANTES y SDF-1 alfa, están implicadas en la atracción de diferentes tipos celulares a zonas inflamadas con el fin de amplificar la respuesta inmunitaria o la regeneración tisular. La citoquina proinflamatoria IL-18 es liberada por macrófagos y activa a diferentes tipos celulares, como las T citotóxicas. Los niveles incrementados de estas moléculas subrayan el papel del sistema inmune en el desarrollo de DILI.

Financiación: CIBERehd-ISCIII, FEDER PI18/00901, PI19/00883, PI21/01248, UMA18-FEDERJA-193, PY18-3364.

objetivo fue realizar un estudio exploratorio para evaluar el estado de la permeabilidad intestinal de pacientes mediante la cuantificación de las proteínas LBP, CD14 y CD163 en suero.

**Métodos:** Se extrajo suero de sangre periférica de 8 voluntarios sanos, 8 pacientes DILI y 8 pacientes con daño hepático agudo (ALI) diferente a DILI que se almacenó a -80 °C hasta su análisis. Los medicamentos responsables del daño hepático tóxico fueron antibióticos, antitumorales, suplementos dietéticos y estatinas; mientras que los casos ALI fueron mayoritariamente hepatitis virales. Se hizo un seguimiento de los pacientes desde el inicio del episodio agudo (visita 1) hasta > 30 días después de la detección (visita 3). Los niveles séricos de LBP, CD14 y CD163 se midieron mediante Lumines (R&D Systems) y los resultados se analizaron estadísticamente aplicando las pruebas de Kruskal-Wallis, Dunn y Friedman.

**Resultados:** La concentración (media ± desviación estándar) de las proteínas LBP, CD14 y CD163 fue > 300 veces más alta en los pacientes DILI (LBP:  $1,14 \times 10^7 \pm 4,3 \times 10^6$ ; CD14:  $1,98 \times 10^6 \pm 5,8 \times 10^5$  y CD163:  $2,8 \times 10^6 \pm 1,1 \times 10^6$  pg/mL) y ALI (LBP:  $1,15 \times 10^7 \pm 5,1 \times 10^6$ ; CD14:  $1,96 \times 10^6 \pm 6,8 \times 10^5$  y CD163:  $3,2 \times 10^6 \pm 1,1 \times 10^6$  pg/mL) comparado con los controles sanos (LBP:  $3,8 \times 10^4 \pm 9,790$ ; CD14:  $6,369 \pm 950$  y CD163:  $6,273 \pm 125$  pg/mL) en la visita 1 ( $p < 0,001$ ). Los niveles de estas proteínas disminuyeron significativamente en la tercera visita, aunque se mantuvieron elevados con respecto a los controles ( $p < 0,05$ ). No se detectaron diferencias significativas entre DILI y ALI.

**Conclusiones:** La elevada concentración de las proteínas LBP y CD14 detectada en pacientes DILI podría ser indicativo de una mayor translocación de productos bacterianos debido al aumento de la permeabilidad intestinal. Además, esta teoría es apoyada por los elevados niveles de la proteína CD163, que ha sido considerada un marcador de activación de macrófagos, asociada a permeabilidad y disbiosis intestinal.

Financiación: CIBERehd-ISCIII, FEDER PI18/00901, PI19/00883, PI21/01248, UMA18-FEDERJA-193, PY18-3364, PEMP-0127-2020.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI "Clínica"

### V-31. LA PERMEABILIDAD INTESTINAL DE LOS PACIENTES CON DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS SE ENCUENTRA ALTERADA: UN ANÁLISIS SECUENCIAL DE LOS NIVELES SÉRICOS DE LBP, CD14 Y CD163

Daniel E. di Zeo-Sánchez<sup>1</sup>, Alejandro Cueto-Sánchez<sup>1</sup>, Marina Villanueva-Paz<sup>1</sup>, José M. Pinazo-Bandera<sup>1</sup>, Miren García-Cortés<sup>1,2</sup>, Enrique del Campo-Herrera<sup>1</sup>, Ana Bodoque-García<sup>1</sup>, Mercedes Robles-Díaz<sup>1,2</sup>, M. Isabel Lucena<sup>1,2</sup>, Raúl J. Andrade<sup>1,2</sup> y Camilla Stephens<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, España. <sup>2</sup>Centro de investigación en red en el área temática de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España.

**Introducción:** Una de las hipótesis sobre el origen del daño hepático inducido por fármacos (DILI) plantea que los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) pueden llegar al hígado como consecuencia de un aumento de la permeabilidad intestinal causado por alteraciones en la microbiota intestinal. En consecuencia, las células inmunitarias innatas iniciarían una respuesta inflamatoria que puede ser letal para los hepatocitos o desencadenar una respuesta inmune adaptativa. Las proteínas LBP (*lipopolysaccharide binding protein*), CD14 y CD163 se han relacionado con la permeabilidad intestinal al desempeñar un papel clave en la respuesta inmune innata frente a endotoxinas bacterianas (por ejemplo, el LPS), uniéndose a ellas o ejerciendo un papel inmunomodulador. El

### V-32. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y TROMBOSIS NO TUMORAL DEL EJE ESPLENOPORTAL

Nelson Daniel Salazar Parada<sup>1</sup>, Elena Gómez Domínguez<sup>1</sup>, Alberto Blanco Sánchez<sup>2</sup>, María Amo Peláez<sup>1</sup>, Berta de las Heras<sup>1</sup>, María Manzano Alonso<sup>1</sup>, Ana Martín Algíbez<sup>1</sup> e Inmaculada Fernández Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción:** La trombosis del eje esplenoportal es una complicación relativamente frecuente en pacientes con cirrosis hepática, que puede condicionar un empeoramiento de la función hepática y un aumento de la morbilidad posttrasplante hepático, llegando incluso a considerarse una contraindicación si la trombosis es extensa. Aunque su tratamiento mediante la anticoagulación está bien establecido, los abordajes son heterogéneos y conocemos poco sobre la eficacia y seguridad en nuestro medio.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes cirróticos con trombosis del eje esplenoportal no tumoral en práctica clínica.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y unicéntrico que incluyó todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis y trombosis del eje esplenoportal no tumoral en los que se inició tratamiento anticoagulante entre 01/2020 y 06/2022 en nuestro centro. Se consideró respuesta al tratamiento la recanalización parcial o completa de la trombosis valorada en pruebas de imagen (US/TC/RMN) tras 6 meses de tratamiento anticoagulante.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 54 casos, 77% varones, edad media:  $62 \pm 13,4$  años y cirrosis en estadio funcional A: 66,6%, B: 24,1% y C: 9,3% de Child. La etiología más frecuente de la hepatopatía fue el alcohol (n:20), infección crónica por el VHC (n:19) y etiología mixta VHC+OH (n: 4). En cuanto a la localización del trombo, se identificó trombosis aislada de la porta principal en el 64,8% (35/54) de los casos, en ramas portales 11,1% (6/54), y en un 11,1% en ambos territorios. En la mayoría de los casos (96,2%) se optó por tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular, y únicamente se inició tratamiento oral con antagonistas de la vitamina K en 2 pacientes. La recanalización de la trombosis se logró en el 53,7% (29/54) de los casos, siendo completa en el 75,86% y parcial en el 24,13%. En el análisis uni y multivariante, no se demostró asociación estadísticamente significativa entre la respuesta al tratamiento y variables basales del paciente como etiología, clase funcional Child, score MELD o extensión de la trombosis. Durante el seguimiento ( $26 \pm$  meses), 2 pacientes fallecieron por complicaciones de su hepatopatía no hemorrágicas; 5 pacientes (9,3%) presentaron sangrado por varices esofágicas y 3 pacientes (5,5%) otros sangrados asociados a anticoagulación, ninguno grave.

**Conclusiones:** El tratamiento anticoagulante en pacientes con cirrosis hepática y trombosis no tumoral del eje esplenoportal es eficaz, logrando la recanalización de la trombosis en más de la mitad de los casos, con una mínima incidencia de eventos hemorrágicos. En nuestra serie, no se han demostrado factores predictivos de respuesta al tratamiento anticoagulante.

### V-33. COMPLICACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

José Xavier Segarra Ortega<sup>1,2</sup>, Evelyn Gabriela Zapata Tapia<sup>3</sup>, María Concepción Piñero Pérez<sup>1,2</sup>, Mónica Cabrero Calvo<sup>3,4</sup>, Carmen Villar Lucas<sup>1</sup>, Sara Gómez de la Cuesta<sup>1</sup>, Laura Tejerizo García<sup>1</sup>, Raquel Domínguez Gómez<sup>1</sup>, Ana Menéndez Ramos<sup>1</sup>, Rocío Gómez Hidalgo<sup>1</sup>, Gonzalo Aranda Olaizola<sup>1</sup>, Belén Encarnación Andreo Vidal<sup>1</sup>, Jesús Manuel González Santiago<sup>1,2</sup> y Fernando Geijo Martínez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Grupo GISAD, Salamanca, España. <sup>3</sup>Unidad de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Grupo de Terapia Celular y Trasplante, Salamanca, España.

**Introducción:** Las complicaciones hepáticas del trasplante alógénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituyen un reto diagnóstico, aunque en los últimos años ha disminuido su frecuencia y gravedad gracias a mejoras en las medidas preventivas y terapéuticas. Las principales complicaciones hepáticas son: enfermedad injerto contra receptor (EICR-hepática), síndrome de oclusión sinusoidal (SOS), hepatitis autoinmunes, infecciosas, tóxicas e isquémicas.

**Objetivos:** Identificar las principales complicaciones hepáticas del TPH, para obtener herramientas diagnósticas y terapéuticas.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de los registros clínicos de todos los TPH en un periodo de 2 años (enero-2020 a enero-2022). Se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas. Análisis descriptivo de las mismas.

**Resultados:** Se realizaron 181 TPH durante el periodo de estudio. Las principales indicaciones del TPH fueron: leucemia mieloblástica aguda (41,1%) y síndrome mielodisplásico (16,5%). De todos los TPH, 110 (60,8%) desarrollaron EICR-agudo, de los cuales el 74,5% corresponde a una EICR-digestivo, el 38,2% a EICR-cutánea y el 18,2% a EICR-hepática. Del total de TPH, 26 (14,4%) tuvieron

complicaciones hepáticas: el 76,9% corresponde a EICR-hepática, 19,2% a SOS y hubo un caso de hepatitis tóxica por posaconazol. Dentro de las complicaciones hepáticas, la media de edad fue  $48,0 \pm 13,6$ , un 53,8% mujeres, un 11,5% consumía alcohol, un 19,2% tenía hepatopatía previa (esteatosis sin cirrosis) y uno de ellos, trombosis portal. Al diagnóstico de EICR-hepática/SOS el 53,8% tenía tratamiento inmunosupresor con pautas descendentes y el 11,5% había suspendido la inmunosupresión (IS). La relación entre los niveles de IS y el desarrollo de EICR-hepática es estadísticamente significativo ( $p = 0,03$ ). El 100% recibió ac. ursodesoxicólico como profilaxis en los 100 primeros días pos-TPH. El 95% de las EICR-hepáticas tenía antecedentes de EICR previa en otros órganos: 35% con afectación de 2 órganos (cutáneo y digestivo) y 65% con afectación de un único órgano (cutáneo o digestivo). El 60% fue EICR-hepáticas grado I y el 15% grado IV (grave). El 80% de SOS corresponde a grados graves. El 100% de la EICR-hepática fue tratada con corticoides, el 55% tuvo respuesta completa y el 45% respuesta parcial/nula a la terapia convencional, precisando segunda línea de tratamiento (ruxolitinib). El 100% de los SOS fue tratado con defibrotide: 60% no respondió al tratamiento y falleció con síndrome hepatorenal/hepatopulmonar.

**Conclusiones:** La EICR-hepática es menos frecuente que la afectación de otros órganos, a pesar de ello su diagnóstico y tratamiento precoz es relevante. El SOS es una complicación hepática grave con alta tasa de mortalidad y requiere un manejo conjunto hematólogos/hepatólogos para optimizar el tratamiento de la hipertensión portal postsinusoidal. Son necesarios estudios más amplios para determinar los perfiles comunes y factores de riesgo de estos pacientes.

### V-34. AUMENTO DE INCIDENCIA Y CAMBIO DE PERFIL EN LAS HEPATITIS AGUDAS POR INGESTA DE PARACETAMOL CON INTENCIÓN AUTOLÍTICA

Elena Coello<sup>1</sup>, Victoria Aguilera<sup>1,2,3,4</sup>, Carmen María Murcia<sup>1</sup>, Miguel Peña<sup>1</sup>, Sarai Romero<sup>1,2</sup>, María García-Eliz<sup>1,2</sup>, Carmen Vinaixa<sup>1,2</sup>, Javier del Hoyo<sup>1</sup>, Ángel Rubín<sup>1,2</sup>, Marina Berenguer<sup>1,2,3</sup> e Isabel Conde<sup>1,2</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>Universitat de València, Departamento de Medicina, Valencia, España.

**Introducción:** La sobredosis de paracetamol puede producir lesión hepática y renal graves. La ingesta autolítica de paracetamol (IAP) ha sido clásicamente descrita en países anglosajones, siendo poco frecuente en España. Su pronóstico, cuando el diagnóstico es precoz y se administra tratamiento específico, es generalmente bueno.

**Objetivos:** Describir las características clínico-demográficas y la evolución de los pacientes ingresados por IAP en nuestro medio y valorar si se ha producido un aumento de casos y un cambio en el perfil de los pacientes en los últimos años.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico de pacientes  $\geq 16$  años ingresados por IAP entre enero 2015 y noviembre 2022. Se analizaron variables sociodemográficas, características clínico-analíticas al ingreso y la evolución de los pacientes. Se compararon las características de los pacientes ingresados en 2021-2022 respecto a los años previos.

**Resultados:** Se incluyeron 58 ingresos hospitalarios por IAP (54 pacientes): 9 en 2015-2016, 13 en 2017-2018, 7 en 2019-2020, 29 en 2021-2022, traduciendo un aumento de incidencia entre 2021-2022 y 2019-2020 del 314%. El 72% de los pacientes fueron mujeres jóvenes (mediana: 21 años), 67% con nacionalidad española, 50% con antecedentes psiquiátricos. La ingesta media fue de 18 g, con una concentración media plasmática inicial de 113 µg/ml, con ries-

go de hepatotoxicidad según el nomograma de Rumack-Matthew en el 60%. El 48% asocia ingestión de otros tóxicos. La mediana de tiempo en acudir a urgencias fue de 4 horas (0,5-96). Se realizó lavado gástrico en 20 pacientes (35%), se administró carbón activado en 26 (45%) y N-acetilcisteína en 57 (98%). Los hallazgos analíticos iniciales fueron: glucosa 112 mg/dL (43-210), creatinina 0,73 mg/dL (0,4-1,35), bilirrubina total 0,5 mg/dL (0,1-6,6), AST 18 U/L (7-11,493), ALT 21,5 U/L (8-5,958), índice de Quick 90% (10-100), INR 1,06 (0,97-8), pH 7,4 (7,2-7,5) y lactato 1,6 mmol/L (0,3-5,6). Las complicaciones asociadas fueron: encefalopatía 2%, coagulopatía 21%, fracaso renal agudo 3%, ingreso en UCI 28%, trasplante hepático 2%, *exitus* 0%. Al alta 3 pacientes (5%) precisaron ingreso en psiquiatría y 13 (22%) realizaron intentos autolíticos posteriores. Comparando los períodos 2015-2020 y 2021-2022, se observa un aumento en el número de mujeres (62 a 83% p 0,78), más jóvenes (28 a 20 años p 0,126), mayor porcentaje de nacionalidad española (59 a 76% p 0,162), de antecedentes psiquiátricos (35 a 68% p 0,12) y una menor necesidad de ingresos en UCI (38% a 17% p 0,78).

**Conclusiones:** Los ingresos por IAP han aumentado de manera significativa en el último año, con un cambio en el perfil de pacientes respecto a años previos, existiendo un mayor porcentaje de mujeres, de menor edad, de nacionalidad española y con antecedentes psiquiátricos. La evolución ha sido favorable en general, con pocas complicaciones graves, probablemente en el contexto de una detección precoz y un correcto tratamiento.

### V-35. UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

Marcos A. Thompson<sup>1,2</sup>, Oana Nicoara-Farcau<sup>1,3,4</sup>, Ernest Belmonte<sup>1</sup>, Ángeles García-Criado<sup>1</sup>, Anna Darnell<sup>1</sup>, Valeria Pérez-Campuzano<sup>1,3</sup>, Lara Orts<sup>5</sup>, Pamela Vizcarra<sup>1</sup>, Angeles Falga<sup>1</sup>, Joana Codina<sup>3</sup>, Fanny Turón<sup>1,3</sup>, Anna Baiges<sup>1,3</sup>, Pol Olivas<sup>1</sup>, Marta Magaz<sup>1,3</sup>, Giuseppe Grassi<sup>1,6</sup>, Sarah Shalaby<sup>1,7</sup>, Virginia Hernandez-Gea<sup>1,3,5</sup> y Juan Carlos García-Pagán<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS. Barcelona, España. <sup>4</sup>UMF "Iuliu Hatieganu", IRGH "Prof. Dr. O. Fodor", Cluj-Napoca, Rumania. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Tor Vergata, Roma Italia. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Padova, Italia.

**Introducción:** En el síndrome de Budd-Chiari (SBC) se desarrolla hipertensión portal como consecuencia de la congestión hepática. La congestión hepática aumenta los valores de rigidez hepática determinados por elastografía (LSM). Publicaciones recientes sugieren que LSM podría ser útil para valorar el grado de congestión y de respuesta al tratamiento en el SBC.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional que incluyó pacientes con SBC con al menos 2 determinaciones de LSM (Fibroscan®, Echosens, París, Francia). Se evaluaron diferentes momentos evolutivos de la enfermedad: Estabilidad e inestabilidad clínica con tratamiento médico y/o intervención radiológica (IR: TIPS o stent-vena hepática).

**Resultados:** Se incluyeron 51 SBC. 15 estaban clínicamente compensados a su primera LSM y se mantuvieron así durante todo el seguimiento (mediana de 2 años: 4 meses-11 años) con tratamiento anticoagulante (ACO). Se les realizaron 80 LSM (mediana 4/paciente; rango 2-11). 77 LSM (96%) fueron < 25 kPa; las 3 restantes (en 2 únicos pacientes) fueron entre 25-30 kPa. En 12 pacientes con SBC se disponía de LSM cuando estaban descompensados. La ACO logró compensar a un único paciente (LSM-pre-ACO: 63,9 kPa; 32 kPa a los tres y 20 kPa a los 6 meses de ACO), pero no se logró estabilidad

clínica en los 11 restantes. En estos se les realizaron 80 LSM (mediana 8/paciente; rango 3-12), mediana de seguimiento 8 meses (2 meses-13 años). 76 (95%) fueron > 25 kPa con 67 (84%) LSM > 30 kPa. A un total de 29 pacientes con SBC se les realizó IR (28 TIPS y 1 angioplastia + stent de VSH). En 8 pacientes con SBC descompensados se disponía de LSM pre y post-IR. La mediana de LSM preIR: 62,3 kPa (IQR 46,3-75), descendió a 37,6 kPa (IQR 25-42,7) a las 24 horas; a 27,6 kPa (IQR 22,5-30,3) al mes; 22 kPa (IQR 21-25) a los 3 meses; y 23,6 kPa (IQR 22,5-25,1) a los 6-12 meses. En 18 pacientes se disponía de LSM en largos períodos de estabilidad clínica (13 durante todo el seguimiento y en 5 en períodos de estabilidad entre períodos de disfunción IR). Durante una mediana de 3,5 años (2 meses-12 años), se les realizaron 94 LSM (mediana 5/paciente; rango 2-11). 90 LSM (96%) fueron < 25 kPa y 4 entre 25-30 kPa que al repetirse descendieron < 25 kPa. Igualmente disponíamos de 84 LSM (mediana 4/paciente; rango 2-13) practicadas en 16 pacientes durante episodios de disfunción de la IR, 78 LSM eran > 30 kPa y 6 (2 pacientes) el valor fue entre 25-30 kPa.

**Conclusiones:** En pacientes con SBC, valores de LSM < 25 kPa sugieren una adecuada descongestión hepática por el tratamiento médico o por IR. Mientras que valores LSM > 30 kPa son altamente sugestivos de persistencia de la congestión hepática por no eficacia del tratamiento médico o por disfunción del TIPS/stent. Valores entre 25-30 kPa no son concluyentes y, si la situación clínica del paciente lo permite, deben de ser repetidos en un tiempo prudencial para valorar su ascenso/descenso.

### V-36. MUTACIONES ASOCIADAS A TROMBOFILIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y TROMBOSIS DEL EJE ESPLENOPORTOMESENTRICO NO TUMORAL: ¿UN TEST DIAGNÓSTICO FÚTIL?

Nelson Daniel Salazar Parada<sup>1</sup>, Elena Gómez Domínguez<sup>1</sup>, Alberto Blanco Sánchez<sup>2</sup>, María Amo Peláez<sup>1</sup>, Berta de las Heras<sup>1</sup>, María Manzano Alonso<sup>1</sup>, Ana Martín Algíbez<sup>1</sup> e Inmaculada Fernández Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción:** La cirrosis hepática ha sido considerada históricamente una enfermedad hipocoagulante. Sin embargo, actualmente su asociación a estados de hipercoagulabilidad, fundamentalmente cuando la función hepática se encuentra deteriorada, está bien establecida. Se ha sugerido la presencia de un fenotipo procoagulante para el desarrollo de trombosis del eje esplenoportomesentérico, sin embargo, no existen datos ni recomendaciones estandarizadas acerca de la realización de estudios de mutaciones relacionadas con trombofilia en estos pacientes.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de mutaciones asociadas a trombofilia en pacientes con cirrosis hepática y trombosis el eje esplenoportal no tumoral en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico, en el que se incluyeron todos los pacientes cirróticos con trombosis del eje esplenoportal no tumoral en los que se realizó estudio de trombofilia entre enero 2020-mayo 2022 en un hospital de tercer nivel. Como estudio de trombofilia se detectó la mutación del factor V de Leiden, mutación 20210A del gen de la protrombina, proteínas C y S, antitrombina, homocisteína plasmática y los anticuerpos antifosfolípidos. Se analizaron los datos con SPPS (versión 25).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 54 casos, 77% varones, con una edad media de 62 años ± 13,40 y cirrosis en estadio funcional A: 66,6%, B: 24,1% y C: 9,3% de Child. La etiología más frecuente de la hepatopatía fue el alcohol (n: 20) y la infección crónica por el VHC (n: 19), siendo la etiología mixta VHC+OH en 4 pacientes. En cuanto a la localización del trombo, se identificó trombosis aislada

de la porta principal en el 64,8% (35/54) de los casos, en ramas portales en el 11,1% (6/54), y en un 11,1% en ambos territorios. En el estudio de trombofilia, se observó déficit de la proteína C, S o antitrombina en 43 casos (80%). Sin embargo, el estudio de mutaciones de trombofilia fue positivo solo en un 9,3% de los casos (5/54). Se detectaron mutaciones de la protrombina en 5,55% (3/54), anticoagulante lúpico en un 0,54% (1/54) e hiperhomocisteinemia en el 0,54% (1/54). No se encontró asociación significativa entre la presencia de trombofilia y la clase funcional, score MELD o extensión de la trombosis.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes cirróticos en nuestra serie presentaron deficiencia de la proteína C y S, secundaria probablemente a su enfermedad hepática. Sin embargo, la prevalencia de otras trombofilias fue muy baja, similar a la que se observa habitualmente en la población general, por lo que su estudio en pacientes cirróticos con trombosis puede resultar fútil en la mayoría de los casos.

#### V-37. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA Y DEL MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO EN EL CONTEXTO DEL PRE Y POSTRASPLANTE HEPÁTICO

María Hernández Aínsa<sup>1</sup>, Alicia Ortiz López<sup>1</sup>, Íñigo Isern de Val<sup>1</sup>, Sara Lorente Pérez<sup>1</sup>, Olga Gavín Sebastián<sup>1</sup>, Julia Parra Serrano<sup>2</sup> y Trinidad Serrano Aulló<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Universidad de Zaragoza, España.

**Introducción:** En la cirrosis existe un desequilibrio entre factores pro y anticoagulantes, conllevando un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de eventos trombóticos (ETEV) tales como trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y, de forma destacada, trombosis del eje esplenoportal (TP). La prevalencia de TP en el cirrótico candidato a trasplante hepático (TH) oscila entre un 2,1-23,3% en las series publicadas.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de ETEV en el pre y post TH, así como su manejo terapéutico en términos de anticoagulación.

Contexto temporal TH	Evento trombótico	Anticoagulación			
Pre-TH	18% TP (14/78)	NO	14% (2/14) por trombopenia severa		
		SI	86% (12/14)	75% (9/12) HBPM	25% (3/12) AVK
Post-TH	2,6% TVP (2/78)	NO	0%		
		SI	100% (2/2)	100% HBPM	
Post-TH	5,1% TP (4/78)	NO	50% (2/4) por trombopenia severa		
		SI	50% (2/4)	100% HBPM	
	7,7% TVP (6/78)	NO	33,3% (2/6) por trombopenia severa		
		SI	66,7% (4/6)	100% HBPM	

**Tabla 1.** Prevalencia de eventos trombóticos en el pre y post trasplante hepático y su manejo terapéutico con anticoagulación. TH: trasplante hepático, TP: trombosis eje esplenoportal, TVP: trombosis venosa profunda, HBPM: heparina de bajo peso molecular, AVK: anti-vitamina K.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, incluyendo un total de 78 pacientes con cirrosis sometidos a TH entre marzo de 2017 y agosto de 2020.

**Resultados:** El 80,8% fueron varones y la mediana de edad 60 años. Las principales causas de cirrosis fueron el alcohol (62%) y el VHC (16%). El 30,8% tenían un hepatocarcinoma. En el pre-TH hubo un 18% de TP (tabla 1), diagnosticadas con una mediana de 8 meses antes del TH. El 86% recibió anticoagulación y la tasa de recanalización fue cercana al 80%. En cuanto a TVP únicamente se detectaron un 2,6% antes del TH. En el post-TH, encontramos un 5,1% de TP, detectadas con una mediana de 3 días tras el TH y el 50% fueron anticoaguladas. Hubo un 7,7% de TVP, diagnosticadas con una mediana de 7 meses tras el TH, anticoagulándose el 66,7%. El alto riesgo hemorrágico por trombopenia severa fue el motivo por el cual el porcentaje restante de ETEV no recibió anticoagulación. Al año del TH, un 22% fueron *exitus* y de ellos el 53% había sido diagnosticado de algún ETEV en el peri-TH.

**Conclusiones:** La incidencia de TP en el pre-TH en nuestro centro es similar a la publicada en la literatura revisada. En el post-TH se ha encontrado una incidencia no desdeñable de TVP. Estos hallazgos apoyan la necesidad de optimizar la detección precoz de ETEV, identificando sus posibles factores favorecedores, así como su profilaxis anticoagulante.

#### V-38. LA RECANALIZACIÓN ENDOVASCULAR PERCUTÁNEA DE LA VENA PORTA ES SEGURA Y EFICAZ PARA EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES RECURRENTES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CAVERNOMATOSIS PORTAL

Luis Téllez<sup>1,2,3,4</sup>, Miguel Ángel Rodríguez-Gandía<sup>1,2,4</sup>, José Urbano<sup>5</sup>, Andreína Olavarriá<sup>5</sup>, Antonio Guerrero<sup>1,2,4</sup>, Ana Palomera<sup>5</sup>, Jorge Cobos<sup>5</sup>, Rut Romera<sup>5</sup>, Juan Sánchez<sup>5</sup>, Javier Martínez<sup>1,2,3,4</sup>, Jesús Donate<sup>1,2</sup>, Rosario González Alonso<sup>1,2,4</sup>, Eduardo Tavío<sup>1,2,4</sup>, Miguel García<sup>1,2,4</sup>, Francisco Gea<sup>1,2,3,4</sup>, Javier Blázquez<sup>2,4,5</sup> y Agustín Albillós<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>2</sup>IRYCIS, España.

<sup>3</sup>CIBERehd, España. <sup>4</sup>Universidad de Alcalá, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

**Introducción:** Las técnicas endovasculares percutáneas, con o sin TIPS, para recanalizar una vena porta trombosada son técnicamente muy complejas y hasta la fecha la factibilidad del procedimiento solo se ha descrito en pequeñas series de casos. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y complicaciones de la técnica de recanalización endovascular percutánea.

**Métodos:** Serie prospectiva de casos en un centro con alta experiencia en la colocación de TIPS (> 20 TIPS anuales) entre enero de 2020 y diciembre de 2022. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con hipertensión portal y cavernomatosis portal referidos para recanalización endovascular percutánea. Se evaluaron la seguridad, el éxito técnico y clínico y las características técnicas (abordaje transesplénico o transhepático, y utilización de TIPS). Se consideró complicación grave aquella que motivó o prolongó un ingreso.

**Resultados:** De los 11 pacientes referidos durante el periodo de estudio, en solo 1 caso se consideró *a priori* que la recanalización percutánea no era técnicamente posible por trombosis completa de todo el eje esplenoportomesentérico. La indicación de recanalización más frecuente asociada a la cavernomatosis fue la hemorragia variceal recidivante (6/10), seguida de la ascitis recurrente (4/10). En 4 pacientes la causa de la trombosis fue la PSVD y en 2 la cirrosis. En 9/10 pacientes se consiguió la repermeabilización del eje (éxito técnico 90%). La recanalización se consiguió median-

te prótesis metálicas no cubiertas de nitinol en combinación con TIPS en 7 pacientes y únicamente mediante TIPS en los 3 restantes. En 1 paciente, con trombosis portal asociada a trombofilia sin enfermedad hepática asociada, la trombosis fue recanalizada sin TIPS. El abordaje fue transesplénico en 6 casos y transhepático en 2. La única complicación grave relacionada con el procedimiento fue hemoperitoneo en 1 paciente. En el seguimiento (mediana 285 días), 2 pacientes presentaron trombosis de la prótesis en los 3 primeros meses, pese a estar anticoagulados. Estas retrombosis se trataron con angioplastia y nueva prótesis en un caso y solo angioplastia en el otro. Este último paciente fue el único de esta serie en el que el procedimiento no tuvo éxito clínico, pues presentó precozmente recidiva de la hemorragia variceal. En el resto, la recanalización portal evitó la recurrencia de la complicación de la hipertensión portal que la había motivado (éxito clínico 90%).

**Conclusiones:** La recanalización venosa endovascular percutánea de la cavernomatosis portal es un procedimiento seguro y eficaz en centros con alta experiencia en la colocación de TIPS que permite controlar la recurrencia de las complicaciones graves de la hipertensión portal.

### V-39. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR HEPÁTICA

Valeria Perez-Campuzano<sup>1</sup>, Kamal Zekrini<sup>2</sup>, Thomas Marjot<sup>3</sup>, Michael Praktiknjo<sup>4</sup>, Edilmar Alvarado<sup>5</sup>, Laura Turco<sup>6</sup>, Luis Ibáñez-Samaniego<sup>7</sup>, Carlos Alayón<sup>8</sup>, Ángela Puente Sánchez<sup>9</sup>, Elba Llop<sup>10</sup>, Macarena Simón-Talerio<sup>11</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>12</sup>, Thomas Reiberger<sup>13</sup>, Xavier Verhelst<sup>14</sup>, Luis Tellez<sup>15</sup>, Lara Orts<sup>1</sup>, Giuseppe Grassi<sup>1</sup>, Anna Baiges<sup>1</sup>, Ainara Baines<sup>7</sup>, José Ignacio Fortea Ormaechea<sup>9</sup>, Candid Villanueva<sup>5</sup>, Juan-Carlos García-Pagán<sup>1,16</sup>, Eleanor Barnes<sup>3</sup>, Aurélie Plessier<sup>17</sup> y Virginia Hernandez-Gea<sup>1,16</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínica Barcelona, España. <sup>2</sup>Hospital Universitaire Unity, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. <sup>3</sup>Oxford Liver Unit, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Alemania. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>6</sup>Division of Gastroenterology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. <sup>7</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hepatology, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>9</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, España. <sup>11</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hepatology, Barcelona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>13</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>14</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica. <sup>15</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>16</sup>University of Barcelona, Barcelona hepatic hemodynamic laboratory, Barcelona, España. <sup>17</sup>DHU Unity, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. <sup>18</sup>Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Alemania.

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con EVH tienen un riesgo trombótico elevado. Un estudio previo reportó un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 que la población general (Ref. PMID: 34968728). La efectividad y seguridad de la vacuna contra CoVID-19 en estos pacientes es desconocida, así como el riesgo de trombosis

de localización atípica tras la vacunación. Nuestro objetivo es evaluar la efectividad de la vacunación contra CoVID-19, la tolerabilidad y seguridad en pacientes con EVH.

**Métodos:** Estudio internacional observacional prospectivo de los registros REHEVASC y VALDIG en pacientes con EVH en el momento de vacunación y con seguimiento medio de 47 semanas (13-71 semanas). Se analizó prevalencia de infección por CoVID-19 tras vacunación, aparición y gravedad de efectos secundarios y la prevalencia de eventos trombóticos y descompensación. En un subgrupo de pacientes se analizó la respuesta humoral y celular a la vacuna y se comparó con la respuesta en un grupo control sano.

**Resultados:** Se incluyeron 909 pacientes de 14 centros europeos tras la primera dosis de vacunación, 524 con trombosis esplánica no cirrótica-no tumoral, 234 con enfermedad vascular portosinusoidal y 140 con síndrome de Budd-Chiari. El 97,1% (883) recibió una segunda dosis, y 681 (75%) una tercera dosis. Respecto a la prevalencia de infección descrita en pacientes con EVH no vacunados (14%), nuestra serie reporta una menor prevalencia: de los casos con infección previa a la vacunación (n = 151) un 5,9% se reinfectaron, y 84 de los 758 restantes (11%) presentaron primoinfección. Seis pacientes requirieron hospitalización, 2 de estos en UCI. Dos pacientes fallecieron por infección por SARS-CoV-2. Los efectos secundarios locales (22% referidos al sitio de punción) y sistémicos ( fiebre 6,5-12,3%, astenia 13,4-16,7%) tras las tres dosis fueron de bajo grado.

Se identificaron 32 (3,5%) eventos trombóticos, 28 esplánicos (23 retrombosis y 5 *de novo*) y 4 extraesplánicos. Dos tras la primera dosis (23 y 43 días posvacunación), 23 (71,9%) tras la segunda dosis (mediana 52 días, de 12-270), y 7 tras la tercera dosis (mediana de 36 días, de 19-193). No se reportaron casos de trombocitopenia trombótica inmune. Un 2,4% (n = 22) de los pacientes desarrollaron descompensaciones (mediana de 25 semanas, rango de 13-42): ascitis en 11 pacientes, encefalopatía hepática en 7 y hemorragia por hipertensión portal en 5 individuos. En la respuesta inmunológica analizada de 36 pacientes (vacuna Moderna® mRNA-1273) se evidenció una seroconversión del 97% posterior a 1 dosis y del 100% después de la 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> dosis. La respuesta celular posvacunación fue similar a la de controles sanos.

**Conclusiones:** Los pacientes con EVH presentan una respuesta inmunológica adecuada, la vacuna contra CoVID-19 protege de la infección grave. No se detectó ningún caso de trombocitopenia trombótica inmune.

### V-40. UTILIDAD DE LAS ECOGRAFÍAS ABDOMINALES EN LA APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON

Zoe Mariño<sup>1</sup>, Claudia García<sup>2</sup>, Cristina Collazos<sup>2</sup>, Anna Miralpeix<sup>2</sup>, Xavier Forns<sup>1</sup> y Ernest Belmonte<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS y CIBERehd, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España.

<sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, España.

<sup>3</sup>Servicio de Radiología, Sección Abdomen, Hospital Clínic Barcelona, España.

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) puede mimetizar otras enfermedades hepáticas crónicas más prevalentes. Desde el punto de vista de imagen, algunos trabajos sugieren que la EW podría tener algunas características diferenciadoras, como nódulos hipoecogénicos o refuerzo periportal (RPP). Nuestro objetivo fue describir las ecografías abdominales (ECOa) realizadas en pacientes con EW, y valorar su correlación con la elastografía de transición (ET).

**Métodos:** Inclusión de pacientes con EW en seguimiento y ECOa realizada entre 2018-2022. Valoración retrospectiva de ECOa por radiólogo experto. Se recogieron datos clínicos, elastográficos y

analíticos próximos a ECOa (< 6 meses). El análisis estadístico se realizó con SPSS v.27; las variables se expresaron en n (%) y mediana(IQR25-75).

**Resultados:** Se incluyeron 55 pacientes con EW: 28 (51%) hombres, edad actual 38 (27-47) años, años de seguimiento desde el diagnóstico 17 (11,7-27), 30 (55%) con fenotipo hepático, 14 (25,5%) pacientes con cirrosis hepática (CH) (10 al diagnóstico de EW y 4 tras evolución), 28 (52,8%) con ASAT y/o ALAT por encima de la normalidad (> 40 UI/L), ET 5,2 Kpa (4,6-7,4) y valor de CAP 255 dB/m (209-295), disponible en 47 pacientes. El valor de ET fue mayor entre CH (9,1Kpa, IQR25-75 7,8-13,5) vs. no CH (4,9Kpa, IQR25-754,4-6,3) ( $p < 0,001$ ), pero no el CAP. Globalmente, los pacientes con EW tenían tamaño y forma hepática normales en ECOa (87,3% y 100% respectivamente). La ecoestructura se describió heterogénea en 18 (32,7%), con aumento de la ecogenicidad (esteatosis) en 31 (56,3%): leve 24 (77,4%), moderada 5 (16,2%), severa 2 (6,4%). La presencia de esteatosis moderada/severa en la ECOa (n = 7) se correlacionó significativamente con la medición del CAP > 261 dB/m, correspondiente a esteatosis S2-S3 ( $p = 0,02$ ). Once pacientes (20%) presentaron alguna lesión hepática sólida (LOE): mayoritariamente nódulos hipoeicos [únicos (n = 2) o múltiples (n = 4)], o hemangiomas (n = 3). Cinco de los 6 casos con LOES hipoeicas tenían CH de base, 1 caso fue un hepatocarcinoma. El RPp pudo evaluarse en 40/55 pacientes y en 14 (40%) fue anormal ( $\geq 2$  mm), sin poder asociarse en este análisis a la presencia de CH, hipertransaminasemia o LOES. Hasta 19 pacientes (34,5%) presentaban esplenomegalia [diámetro bazo: 13 cm (12,7-15,6)]: 71,4% de los pacientes con CH (n = 10/19) y 22% de los pacientes sin CH (n = 9/41),  $p < 0,001$ . La presencia de esplenomegalia se asoció con cifras menores de plaquetas (136 vs. 224,  $p < 0,001$ ), pero no pudo observarse correlación con ningún otro parámetro analítico.

**Conclusiones:** En este análisis retrospectivo de ECOa en pacientes con EW, la esteatosis hepática fue muy prevalente y se correlacionó con el valor de CAP-ET. La esplenomegalia, en un tercio de los casos, también se observó en pacientes sin CH. El refuerzo periportal anormal y la presencia de nódulos hipoeicos, podrían hacer aumentar la sospecha de EW por imagen, y deberán ser explorados en estudios prospectivos.

#### V-41. INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB Y ENFERMEDADES VASCULARES PORTO-SINUSOIDALES, UNA COEXISTENCIA QUE NO ES NEGLIGIBLE

Pol Olivas Alberch<sup>1,2,3</sup>, Sabela Lens<sup>1,3</sup>, Genis Campreciós<sup>2,3,4</sup>, Carla Montirioni<sup>5</sup>, Marta Magaz<sup>1,2</sup>, Valeria Perez-Campuzano<sup>1,2</sup>, Fanny Turón<sup>1,2,3</sup>, Anna Baiges<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos García-Pagán<sup>1,2,3</sup> y Virginia Hernández-Gea<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Barcelona Hepatic hemodynamic laboratory, Health Care Provider of the European reference network on Rare Liver Disorders (ERN-liver), Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. <sup>4</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. <sup>5</sup>Pathology Department, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** Los criterios diagnósticos de las enfermedades vasculares portosinusoidales (PSVD) se han redefinido recientemente (Baveno VII). Uno de los cambios más destacables es que la presencia de factores etiológicos de hepatopatía parenquimatosa ya no constituye un criterio de exclusión si la histología demuestra los cambios vasculares definitorios de PSVD en ausencia de cirrosis. La asociación de infección crónica por VHB (icVHB) con PSVD y la presencia de alteraciones vasculares similares a la PSVD en pacientes con icVHB ha sido reportada de forma anecdótica. Nuestro ob-

jetivo es evaluar la prevalencia exacta de esta coexistencia y si la presencia de VHB condiciona un comportamiento clínico distinto.

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo. Inclusión de todos los pacientes seguidos en nuestro centro con diagnóstico de certeza de PSVD según los criterios de Baveno VII. Caracterización detallada de la biología del VHB. Recogida y análisis de variables clínicas al momento del diagnóstico y seguimiento. Definiciones: icVHB (HBsAg+ > 6 m), Infección pasada (HBsAg-, anti-HBc+), No expuesto (HBsAg-, anti-HBc-). El seguimiento medio fue  $11 \pm 9$  años.

**Resultados:** Incluimos 173 pacientes. 151 tenían estudio serológico completo (HBsAg+, Anti-HBs, Anti-HBc). 22 pacientes solo disponían de HBsAg- y únicamente se utilizaron para el análisis de prevalencia. La prevalencia de icVHB en la PSVD fue superior a la de la población española 4,49 vs. 0,8%  $p < 0,001$  así como la de infección pasada 16,85 vs. 12,3%  $p = 0,064$ . La prevalencia de infección por VIH no fue superior en los pacientes con VHB respecto al resto de pacientes con PSVD. No detectamos diferencias clínicas -incluyendo prevalencia de condiciones asociadas a PSVD- entre los pacientes con infección pasada y los no expuestos a VHB. Los pacientes con icVHB presentaron un retraso diagnóstico significativo de la PSVD (14 años vs. 1 año,  $p < 0,001$ ) respecto a los pacientes no infectados (VHB pasado + no expuestos) debido al diagnóstico erróneo de cirrosis. Un paciente se diagnosticó posttrasplante. E I 50% de los pacientes con icVHB y PSVD tenían otro factor etiológico asociado de forma similar a la totalidad de la cohorte. Pese no haber diferencias en tiempo de seguimiento, los pacientes con icVHB tuvieron una peor función hepática al momento del diagnóstico (MELD 12 (9-16) vs. 9 (7-11),  $p = 0,062$ ), mayor tasa de descompensación ( $> 2$ descompensaciones: 62,5 vs. 29,4%  $p = 0,108$ ) y más necesidad de trasplante hepático (TH) (25 vs. 2,1%  $p = 0,023$ ). La supervivencia libre de TH al final del seguimiento (30 años) fue 34,3% en los pacientes con icVHB vs. 51,1% en los no infectados (*log rank* 0,77).

**Conclusiones:** La infección crónica por VHB no excluye el diagnóstico de PSVD. La coexistencia de PSVD e icVHB condiciona una peor evolución y más necesidad de trasplante hepático por lo que deberían de manejarse en centros de experiencia. La infección VHB pasada no influye en la evolución de la PSVD.

#### V-42. LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS: UN CAMBIO DE PARADIGMA PARA LOS HEPATÓLOGOS

María José Moreta Saá<sup>1</sup>, Anna Pocurull<sup>1</sup>, David Heitmann<sup>2</sup>, Cristina Collazo<sup>1</sup>, Esther López<sup>3</sup>, Joaquín Sáez-Peña<sup>1,3</sup>, Raúl Andrade<sup>4</sup>, María Isabel Lucena<sup>4</sup>, María Carlota Londoño<sup>1</sup> y Xavier Forns<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Universidad de Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, CIBEREHD, Universidad de Málaga, España.

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es uno de los trastornos hepáticos de más difícil diagnóstico. Su incidencia va probablemente en aumento y el perfil de agentes causantes podría estar modificándose. Nuestro objetivo fue caracterizar el patrón actual de DILI en un centro de referencia. Se trata de un estudio observacional prospectivo que incluyó a todos los pacientes con sospecha de DILI diagnosticados en nuestro Servicio desde 2018 hasta 2022. Se registraron datos epidemiológicos, clínico-evolutivos y de laboratorio. La cohorte consta de un total de 104 pacientes. Para el análisis, excluimos los casos de toxicidad por paracetamol (N = 32). La media de edad era de 52 años; el patrón fue hepatocelular en 66 (92%) y mixto o colestático en 7(8%). La media

de ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina en el momento del diagnóstico fueron de 1.736 UI/L, 222 UI/L y 7,5 mg/dL, respectivamente. En comparación con datos del Registro Español (1994-2004, Andrade *et al.* *Gastroenterology*), donde las principales clases de fármacos responsables del DILI eran antibióticos (32%), AINE (17%) y fármacos del SNC (17%), la distribución actual ha cambiado significativamente: antineoplásicos (26%), antibióticos (23%), analgésicos (13%), fármacos del SNC (14%) y drogas recreacionales (10%). Cabe recalcar que la proporción de DILI causados por antineoplásicos es en realidad muy superior a la reportada, ya que menos del 10% de los pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmunitario (ICI) registrados por el servicio de Farmacia y que desarrollaron una hepatitis fueron derivados al hepatólogo. La mayoría (80%) de pacientes estaban recibiendo fármacos concomitantes durante el episodio DILI (mediana de 4). Un tercio de los pacientes tenían autoanticuerpos positivos (ANA y/o anticuerpos antimúsculo liso), especialmente aquellos con DILI relacionados con antibióticos (42%). Treinta y seis (50%) pacientes requirieron hospitalización y 9 (12%) fueron sometidos a trasplante hepático o murieron por insuficiencia hepática aguda: disulfiram (2), amoxicilina-clavulanato (2), metamizol (1), anakinra (2) y cocaína (2). Una bilirrubina elevada al ingreso fue el único factor asociado con la muerte o el trasplante. El perfil de agentes causantes de DILI ha cambiado significativamente y los antineoplásicos son ya su principal causa, a pesar de que la mayoría de casos (particularmente los causados por ICI) son manejados directamente por oncólogos. El patrón hepatocelular es mayoritario, la mitad requieren ingreso hospitalario y una proporción significativa experimentan una evolución desfavorable. Estos datos sugieren que ante el aumento y cambio de perfil de DILI en los últimos años, es necesaria una mejor información a nuestros especialistas.

*Enfermedades Infecciosas, CIBERINFEC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.* <sup>8</sup>*Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.* <sup>9</sup>*Departamento de Microbiología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España.* <sup>10</sup>*ISGlobal, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España.* <sup>11</sup>*Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.*

**Introducción y objetivos:** La determinación de los genotipos del virus de la hepatitis B (VHB) suele realizarse mediante secuenciación del gen S por el método de Sanger y puede verse dificultada por inserciones y delecciones (Indels) en ese gen. El objetivo de este estudio fue desarrollar un nuevo método para genotipar el VHB basado en *next-generation sequencing* (NGS), que permita determinar con precisión mezclas de genotipos.

**Métodos:** El genotipo del VHB se determinó en 139 muestras de plasma, mediana de ADN-VHB 5,8 (rango intercuartil [IQR] 4,5-7,9) logUI/mL, 113 (81,3%) únicas y 26 (18,7%) secuenciales, de 124 pacientes con hepatitis crónica B, referidas a los laboratorios clínicos Vall d'Hebron (Barcelona) o territorial metropolitana sur (Hospitalet de Llobregat). Se analizaron 2 fragmentos del genoma viral por NGS (MiSeq, Illumina): posiciones 1255 a 1611 (5X) y 2837-2874 (según el genotipo) a 56 (preS).

**Resultados:** Se obtuvo una mediana de secuencias/muestra de 15.889 (IQR 9.884-26.725) en 5X y 12.792 (IQR 6.520-24.947) en preS. Se detectaron Indels en 60 (43,2%) muestras, afectando entre el 0,7% y el 60,1% de la secuencia de preS. El genotipo más frecuente (principal) en 5X y preS solo fue diferente en 2 (1,4%) muestras sin Indels: A-D y C-D. En 25 (18%) muestras se identificaron mezclas de genotipos (tabla). En 11/124 (8,9%) pacientes se analizaron 2-4 muestras secuenciales recogidas durante una mediana de 14,1 (IQR 8,6-21,3) semanas. En estos 11 pacientes el genotipo principal se mantuvo invariable y en 6 (54,5%) emergieron o desaparecieron genotipos minoritarios en 5X y/o preS.

## Hepatitis virales "Básica"

### V-43. DETERMINACIÓN DE MEZCLAS DE GENOTIPOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B POR *NEXT-GENERATION SEQUENCING* EN DOS FRAGMENTOS DEL GENOMA VIRAL

Eva Dopico<sup>1,2</sup>, Marta Vila<sup>3</sup>, David Tabernero<sup>4,5</sup>, María Francesca Cortese<sup>3,4</sup>, Josep Gregori<sup>5</sup>, Ariadna Rando-Segura<sup>3</sup>, Selene García-García<sup>3,4</sup>, Beatriz Pacín-Ruiz<sup>3,4</sup>, Alicia Aranda<sup>3</sup>, Alejandra González-Sánchez<sup>6,7</sup>, Andrés Antón<sup>6,7</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>4,8</sup>, Miguel J Martínez<sup>9,10</sup>, Josep Costa<sup>9</sup>, Josep Quer<sup>4,5</sup>, Tomás Pumarola<sup>7,11</sup>, María Buti<sup>4,8</sup> y Francisco Rodríguez-Frías<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Microbiología, Laboratorio Clínico Territorial Metropolitana Sud, Hospital Universitario de Bellvitge, Institut Català de la Salut (ICS), Hospitalet de Llobregat, España.*

<sup>2</sup>*Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, España.* <sup>3</sup>*Fundación Hospital*

*Universitario Vall d'Hebron, Departamento de Microbiología, Unidad de Enfermedades Hepáticas, Barcelona, 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>*Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Unidad de hepatología, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.* <sup>6</sup>*Unidad de Virus Respiratorios, Sección de Virología, Departamento de Microbiología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.* <sup>7</sup>*Centro de Investigación Biomédica en Red de*

**Tabla.** Muestras con mezclas de genotipos en 5X (n = 14; 10,1%), preS (n = 10; 7,2%) o en ambos fragmentos (n = 1; 0,7%). Se indican las posibles recombinaciones intergenotípicas según las combinaciones entre los genotipos diferentes identificados en 5X y preS. Dichas recombinaciones deberían ser confirmadas por secuenciación del genoma completo del VHB.

Muestra	5X	preS	Possibles recombinaciones intergenotípicas
6	A (70,9%); D (14%); C (8,1%); E (7%)	D (100%)	A-D; C-D; E-D
7	A (66,6%); C (13,1%); H (11,6%); D (8,8%)	A (100%)	C-A; H-A; D-A
9	F (90,6%); A (9,5%)	F (100%)	A-F
11	C (91,2%); A (6,5%); D (2,3%)	C (100%)	A-C; D-C
23	C (100%)	C (98,4%); F (1,6%)	C-F
33	B (100%)	B (94,8%); C (3,6%); A (1,6%)	B-C; B-A
63	E (100%)	E (98,5%); D (1,5%)	E-D
67	D (91,6%); A (8,4%)	D (100%)	A-D
68	F (88,1%); A (11,9%)	F (100%)	A-F
75	A (98,5%); C (1,5%)	A (100%)	C-A
78	D (96,9%); E (1,6%); C (1,5%)	D (100%)	E-D; C-D
82	D (66,9%); A (33,1%)	D (100%)	A-D
84	A (78,8%); C (16,6%); D (4,6%)	A (100%)	C-A; D-A
97	D (100%)	D (98,4%); C (1,6%)	D-C
98	D (53,6%); F (46,4%)	D (100%)	D-F
102	H (100%)	H (94,4%); C (5,7%)	H-C
107	B (90,4%); C (9,6%)	B (100%)	C-B
110	D (100%)	D (96,9%); F (3,1%)	D-F
120	E (100%)	E (79,7%); D (20,3%)	E-D
121	F (98%); C (2%)	F (100%)	C-F
125	D (96%); C (4%)	D (100%)	C-D
130	A (100%)	A (74,6%); C (20,6%); F (4,9%)	A-C; A-F
131	E (100%)	E (69,2%); C (30,8%)	E-C
132	H (92,6%); A (5,6%); D (1,8%)	H (85,8%); F (14,3%)	H-F; A-H; A-F; D-H; D-F
136	A (100%)	A (78,1%); C (13,7%); D (8,2%)	A-C; A-D

5X, fragmento del genoma del VHB entre las posiciones 1255 y 1611; preS, fragmento del genoma del VHB entre las posiciones 2837 / 2838 / 2844 / 2874 (genotipos F / B, C, D, E y H / A / G respectivamente) y 56.

**Conclusiones:** El método desarrollado permite genotipar el VHB de manera robusta a pesar de las Indels en el gen S. Además, permite determinar las mezclas de genotipos del VHB y su dinámica a lo largo del tiempo, así como posibles recombinaciones intergenéticas.

Proyecto PID2021-126447OB-I00 financiado por MCIN/AEI/10,13039/501100011033/ y por FEDER Una manera de hacer Europa.

#### V-44. LA PUESTA EN MARCHA DE UN PLAN DE RESCATE DE PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR VIRUS C COORDINADO REGIONALMENTE AUMENTA LA TASA DE TRATADOS AUNQUE ES INSUFICIENTE PARA CUMPLIR CON LOS OBJETIVOS OMS 2030

Haridian Quintana<sup>1</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>1</sup>, María José Pena<sup>2</sup>, Paula Moreno Martín<sup>3</sup>, Fabiola Pérez<sup>1</sup>, Rafael Granados<sup>4</sup>, Magdalena Lara<sup>5</sup>, Esther Rodríguez Candelaria<sup>3</sup>, Felicitas Díaz-Flores<sup>6</sup>, Melisa Hernández<sup>2</sup> y Francisco Pérez-Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>2</sup>Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas, España.

<sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. <sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas, España. <sup>5</sup>Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España.

<sup>6</sup>Laboratorio Central. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

**Introducción:** El rescate de pacientes con infección activa por virus de la hepatitis C (VHC) sin seguimiento constituye una prioridad para lograr los objetivos de eliminación OMS2030. Se han implementado estrategias que han demostrado ser costo-efectivas a pesar de rescatar la cuarta parte de potenciales candidatos, y se ha sugerido que un esfuerzo coordinado regionalmente podría ser más eficaz. Nuestro objetivo consistió en evaluar la eficacia y limitaciones de la implementación de un plan de rescate regional.

**Métodos:** Este plan Relink-C consistió en identificar de forma centralizada de bases de datos de tres hospitales de referencia regional, los pacientes con un test de RNA+ realizado entre ene/2010 y dic/2020 (fase I). A partir de la revisión por cada centro de las historias clínicas, se identificó a aquellos pacientes que eran candidatos a ser rescatados y contactados por llamada telefónica para ofrecerles una cita médica, reevaluación, y posteriormente, inicio de tratamiento con antivirales de acción directa (fase II).

**Resultados:** Se identificaron un total de 1.525 pacientes con RNA+, que tras revisión de historia clínica y excluidos aquellos pacientes fallecidos o tratados, quedaron 670 pacientes RNA+ sin se-

guimiento. De los candidatos a ser contactados ( $n = 403$ ), 256 fueron citados en consulta iniciando tratamiento antiviral 181 (45%) pacientes (fig.). Fueron limitaciones para citar a los pacientes encontrarse en un área de salud diferente ( $n = 81$ ), ausencia de datos de contacto ( $n = 63$ ), y la falta de respuesta tras las llamadas telefónicas ( $n = 129$ ), constituyendo un 46,3% del total de pacientes potencialmente rescatables.

**Conclusiones:** Un plan coordinado regionalmente para rescatar a pacientes con RNA+ sin tratamiento logra ser eficaz en la mitad de los pacientes candidatos a contactar. Sin embargo, sigue sin cuidados un elevado porcentaje de pacientes que dificultará cumplir con los objetivos establecidos por la OMS de erradicación del VHC para 2030.

#### V-45. ACEPTACIÓN Y VIABILIDAD DE CRIBADO DE HEPATITIS C MEDIANTE SELF-TESTING ASISTIDO EN POBLACIÓN DE RIESGO Y POBLACIÓN GENERAL: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Federica Benítez Zafra<sup>1</sup>, Felicitas Díaz-Flores<sup>2</sup>, Francisco Javier Pérez Hernández<sup>3</sup>, Paula Haridian Quintana Díaz<sup>1</sup>, Fabiola Pérez González<sup>4</sup>, María Jesús Medina Alonso<sup>5</sup>, Cristina Reygoza Castro<sup>4</sup>, Dalia Morales-Arraez<sup>4</sup>, María del Carmen Plasencia Álvarez<sup>3</sup>, Víctor Pérez-Pérez<sup>5</sup> y Manuel Hernandez-Guerra<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>2</sup>Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria de la Zona Norte de Tenerife, España.

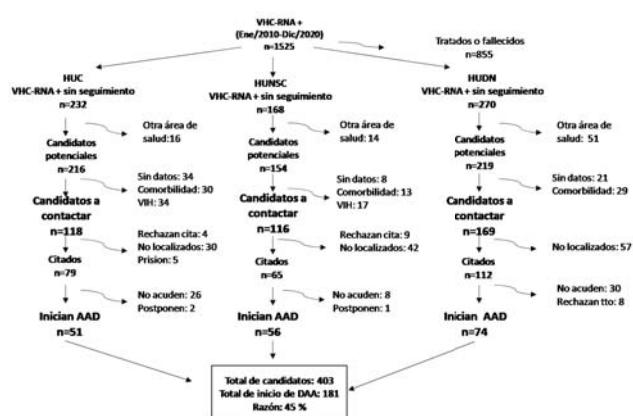
<sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>5</sup>Unidad de atención a las drogodependencias ANTAD, España.

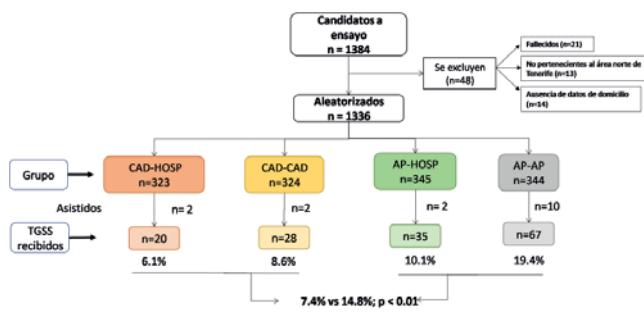
**Introducción:** Para la erradicación del virus de la hepatitis C (VHC) se han implementado estrategias de microeliminación en poblaciones vulnerables y simplificación del diagnóstico con el test de gota de sangre seca (TGSS) en centros de atención al drogodependiente (CAD). Sin embargo, son muchos los sujetos que fueron dados de alta o perdidos sin seguimiento de los CAD antes del inicio de estas acciones. El objetivo de este estudio es evaluar la aceptación y la viabilidad de una estrategia de cribado de VHC mediante self-testing con TGSS en pacientes que fueron atendidos por los CAD y compararla con la población general.

**Métodos:** Se identificaron pacientes que entre los años 2013 y 2017 fueron atendidos y dados de alta o con pérdida de seguimiento por el CAD (población de alto riesgo), y sujetos de un cupo de atención primaria (AP; población general). Se excluyeron los fallecidos, los que no pertenecían al área de salud y sin datos para envío postal. Se aleatorizaron (clinicaltrial.gov NCT05146609) en dos grupos cada población según se les ofreciera asistencia para realizar el test en el hospital, CAD o centro de atención primaria. Se evaluó la tasa de envío y si las muestras de TGSS se podían procesar y resultado de ARN. Se registró las características de los sujetos para estudio de factores predictores de aceptación a la estrategia de cribado.

**Resultados:** Se incluyeron 1.336 sujetos (fig.) y recibimos el 11,6% ( $n = 150$ ) de test enviados; 7,4% ( $n = 48$ ) del grupo de población de alto riesgo, y 14,8% ( $n = 102$ ) de población general ( $p < 0,01$ ). Todos excepto 2 TGSS fueron válidos, y negativos para viremia. Los pacientes se adhirieron más al cribado en los grupos no vinculados al hospital.

**Conclusiones:** El método de cribado mediante self-testing es viable, pero a pesar de ser recomendado específicamente por sociedades científicas tiene una baja aceptación en población de alto riesgo de padecer hepatitis C y se deben buscar otros métodos más eficaces de diagnóstico.





#### V-46. ANÁLISIS POR SECUENCIACIÓN MASIVA DE LA QUASIESPECIES DEL ANTÍGENO DELTA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA: COMPLEJIDAD, VARIABILIDAD Y ESTUDIOS DE LA CAPACIDAD DE UNIÓN EPITÓPICA

Beatriz Pacín-Ruiz<sup>1,2</sup>, María Francesca Cortese<sup>1,2</sup>, Adriana Palom<sup>2,3</sup>, Josep Gregori<sup>4</sup>, Selene García-García<sup>1,2</sup>, David Tabernero<sup>2,4</sup>, Ariadna Rando-Segura<sup>5</sup>, Adrián Najarro<sup>5</sup>, Marta Vila<sup>1</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>2,3</sup>, María Buti<sup>2,3</sup> y Francisco Rodríguez-Frias<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Patología Hepática, Departamento de Microbiología, Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad Hepática, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad Hepática, Laboratorio de Hepatitis virales, Vall d'Hebron Institut Recerca, Barcelona, España. <sup>5</sup>Departamento de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>6</sup>Bioquímica clínica, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España.

**Introducción:** El virus de la hepatitis Delta (VHD) se caracteriza por un elevado grado de variabilidad y circula como una mezcla de variantes altamente relacionadas entre sí definida quasiespecies (QS). El antígeno delta (HDAG) está involucrado en la replicación viral y forma el complejo ribonucleoproteico. A pesar de su rol, el ARN que codifica el HDAG adquiere mutaciones a lo largo de la replicación viral que pueden afectar a la respuesta inmune. El objetivo de este estudio es analizar la QS del gen HDAG por secuenciación masiva (NGS) con el fin de evaluar su complejidad, variabilidad, y su efecto potencial en la respuesta inmune.

**Métodos:** En el estudio se incluyeron 7 pacientes con hepatitis crónica delta con dos muestras de plasma (la de inclusión y la de seguimiento, por un periodo medio de 1,5 años). El HDAG se analizó por NGS (MiSeq Illumina) con dos amplicones solapados (extremo 5': nucleótidos (nt) 1235-1615 y extremo 3': nt 910-1270). El porcentaje de genomas editados se determinó calculando la frecuencia relativa de la edición del codón de stop en la posición 196 (stop196W). La complejidad de la QS se evaluó cuantificando el porcentaje de la máster, entropía de Shannon, diversidad de Gini-Simpson, número de sitios polimórficos, número de mutaciones y su frecuencia. Las substituciones aminoacídicas (aa) se detectaron alineando los haplotipos con la secuencia máster de cada muestra y con una *consensus* de genotipo 1. Los efectos de los cambios aminoacídicos en la predicción de unión del epítopo al HLA se analizaron a través del *tool* de análisis en línea IEDB (NetMHCIIpan y NetMHCpan), considerando alelos de MHC I y MHC II ya previamente descritos y asociados a la infección por VHD.

**Resultados:** La complejidad de la QS y el porcentaje de *editing* no cambió entre las dos muestras. El extremo 5' presentó un mayor número de mutaciones y sitios polimórficos con respecto al 3'. Aun así, al evaluar el número de cambios aminoacídicos, no se observaron diferencias entre los dos (49 y 43 cambios respectivamente). De los cambios identificados, 14 se seleccionaron positiva o negati-

vamente a lo largo del seguimiento y afectaban a epítopos del HDAG previamente descritos. Cabe destacar que 9/14 cambios se hallaron en el extremo 5'. La mayoría de los cambios afectaron poco a la predicción de unión del epítopo al HLA (0,8-2,8 veces) con respecto a la forma wild-type, con la excepción del cambio T76M que aumentó la predicción de unión de 23,3-veces (alelo HLA-DRB1\*10:01).

**Conclusiones:** La QS del 5'-HDAG es más variable que la del extremo 3' y presenta más mutaciones, algunas de las cuales dan lugar a cambios aminoacídicos que se seleccionan positiva y negativamente entre las dos muestras de seguimiento. De los cambios identificados, la mayoría son en epitopos de unión al MHC I y MHC II, sobre todo la mutación T76M. Se necesitan más estudios para evaluar el efecto de este cambio en la respuesta inmune y en la capacidad de replicación del VHD.

#### V-47. LOS TRIGLICÉRIDOS CONTENIDOS EN LAS PARTÍCULAS HDL SE ASOCIAN A LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN PACIENTES CON HEPATITIS C TRAS EL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>, Silvia Espina Cadena<sup>2,3</sup>, Ana María Martínez Sapiña<sup>4</sup>, Ana Belén Julián Gomara<sup>1,2</sup>, Carmen Yagüe Caballero<sup>1</sup>, María Pilar García Sobreviela<sup>2</sup>, José Miguel Arbonés Mainar<sup>2,5,6</sup> y Vanesa Bernal Monterde<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto Investigación Sanitaria de Aragón (IISA), España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de la Defensa, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España.

<sup>5</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), España.

<sup>6</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn), España.

**Introducción:** El virus de la hepatitis C (VHC) interfiere en el metabolismo de carbohidratos y lípidos causando, entre otros efectos resistencia a la insulina (RI) y enfermedades cardiovasculares (ECV). Recientemente hemos demostrado una reducción de la RI tras la erradicación del VHC asociada a un aumento del colesterol total y del colesterol LDL. Nuestra hipótesis es que otros cambios en el contenido de lipoproteínas podrían estar impulsando esta asociación contraintuitiva. Nuestro objetivo es evaluar los cambios en las lipoproteínas asociados al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) contra el VHC y su asociación con la resistencia a la insulina (RI).

**Métodos:** Estudio prospectivo con un año de seguimiento. Se incluyeron todos los pacientes *naïve* tratados con AAD en consultas de Hepatología del Hospital Universitario Miguel Servet entre abril y octubre de 2019. Se excluyeron los coinfecados (VIH o VHB) y/o con otras causas de daño hepático (autoinmune, alcohol, MAFLD, etc.). También aquellos con dislipemia y/o tratamiento hipolipemiante. Se realizaron 4 visitas a lo largo del seguimiento (basal, fin de tratamiento, 12 semanas tras fin de tratamiento y 48 semanas tras fin de tratamiento). La RI se analizó mediante el índice HOMA. Las lipoproteínas se estudiaron mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, evaluando el número y tamaño de partículas así como su contenido en triglicéridos (TG) y colesterol.

**Resultados:** Se incluyeron 83 pacientes (51% mujeres, edad media  $56,4 \pm 10,8$ ). Comparado con los valores basales, a las 48 semanas se observó un aumento del colesterol LDL (111 mg/dl [105;116] vs. 132 mg/dl [126;139],  $p < 0,001$ ) y una mejora del HOMA (2,64 [2,26;3,01] vs. 2,08 [1,79;2,37],  $p = 0,014$ ). Los niveles de TG séricos no se modificaron a lo largo del seguimiento (82,7 mg/dl [68,8;96,6] vs. 84,5 mg/dl [70,7;98,3],  $p = 0,966$ ). Sin embargo, observamos una disminución de TG transportados en HDL (18,9 mg/

dl [17,0;20,8] vs. 15,6 mg/dl [14,2;17,0],  $p = 0,002$ ), pero no de los TG en LDL (16,5 mg/dl [15,2;17,9] vs. 17,0 mg/dl [15,7;18,3],  $p = 0,616$ ) o en VLDL (54,6 mg/dl [46,6;62,7] vs. 67,3 mg/dl [53,6;81,0],  $p = 0,076$ ). Esta disminución del contenido de TG produjo disminución del tamaño de las partículas de HDL (8,30 nm [8,28;8,32] vs. 8,25 nm [8,23;8,27],  $p < 0,001$ ). Se encontró una correlación directa entre la disminución en el contenido de TG-HDL y la disminución de la RI ( $R = 0,21$ ,  $p = 0,0011$ ).

**Conclusiones:** La reducción de TG transportados por las partículas HDL puede mejorar la funcionalidad de estas lipopartículas y explicaría en parte la disminución de la IR y ECV que se produce tras la erradicación del VHC con AAD. Factores como el tamaño o la composición de lipopartículas podrían ser marcadores más fiables de cambios metabólicos que la cantidad de colesterol medida mediante técnicas de laboratorio convencionales.

#### V-48. DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN DE LAS QUASIESPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL ANTÍGENO DELTA Y LA RIBOZIMA

Beatriz Pacin Ruiz<sup>1,2,3</sup>, Ariadna Rando Segura<sup>4</sup>, Josep Gregori<sup>5</sup>, Adriana Palom<sup>3,6</sup>, Selene Garcia Garcia<sup>1,2,3</sup>, David Tabernero<sup>2,3,5</sup>, Josep Quer<sup>2,3</sup>, Mar Riveiro Barciela<sup>3,6</sup>, Maria Buti<sup>3,6</sup>, Francisco Rodriguez Frias<sup>1,3</sup> y Maria Francesca Cortese<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Departamento de Bioquímica y Biología molecular, Bellaterra, España. <sup>2</sup>Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron, Departamento de Microbiología, Unidad de Enfermedades Hepáticas, Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Fundació Hospital Universitari Vall d'Hebron, Departamento de Microbiología, Barcelona, España. <sup>5</sup>Unidad Hepática, Enfermedades Hepáticas, Laboratorio de Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut Recerca-Vall d'Hebron Hospital Universitario, Barcelona, España. <sup>6</sup>Unidad Hepática, Departamento de Medicina Interna, Vall d'Hebron Hospital Universitario, Barcelona, España.

**Introducción:** El virus de la hepatitis delta (VHD), satélite del virus de la hepatitis B (VHB), acelera la progresión de la enfermedad y causa la forma más grave de las hepatitis virales. El VHD presenta una alta tasa de mutación y circula formando una población viral compleja denominada quasiespecies (QS). Se desconoce si las QS virales evolucionan de forma diferente en función de la región genómica del VHD analizada. El objetivo de este estudio es analizar por secuenciación masiva (NGS) las regiones de la ribozima y el extremo 5' del antígeno delta (5'-HDAG) y evaluar la evolución de la QS en las dos regiones.

**Métodos:** Se seleccionaron dos muestras longitudinales de suero de 9 pacientes con hepatitis crónica delta de genotipo 1. Se extrajo el RNA del VHD de ambas muestras y se amplificaron las regiones de la ribozima y el extremo 5'-HDAG por NGS (Miseq Ilumina). La QS virales se estudiaron mediante una serie de índices de variabilidad y complejidad. Además, se calculó la tasa de evolución (nº de sitios polimórficos/nucleótido/año) de la QS entre las dos muestras por cada paciente.

**Resultados:** Se obtuvo una mediana de 14.720,5 lecturas/muestra. La QS en cada una de la región estudiada no cambió entre las dos muestras del mismo paciente. Al comparar la QS de las dos regiones se vio que en la región de la ribozima la QS era menos compleja y variable que en el 5'-HDAG. Al relacionar la tasa de evolución de las dos regiones con el tiempo se observó una correlación negativa sobre todo en 5'-HDAG por separado ( $\rho = -0,93$ ,  $p$ -valor = 0,00075)) (fig.).

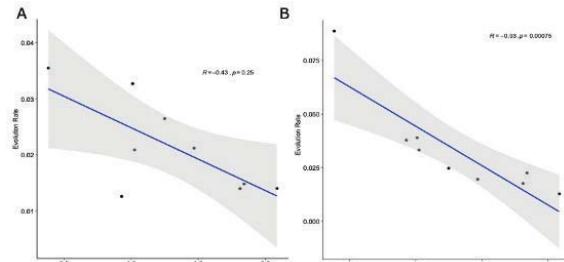


Figura 1. Correlación entre la tasa de evolución y el tiempo de seguimiento en la ribozima y 5'-HDAG. Los gráficos de dispersión muestran la correlación entre las tasas de evolución de ribozima (A) y 5'-HDAG (B) y la duración del seguimiento. Cada punto representa a un paciente. También se indican la Coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ) y el  $p$ -valor.

**Conclusiones:** La complejidad de la QS fue diferente en las dos regiones analizadas (ribozima y 5'-HDAG). Una mayor complejidad y variabilidad en el extremo 5'-HDAG sugiere que las variantes en esta región se toleran mejor y se seleccionan más rápido a lo largo del tiempo.

Proyecto PID2021-126447OB-I00 financiado por MCIN/AEI/10,13039/501100011033 y por FEDER Una manera de hacer Europa.

#### V-49. NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE HEPATITIS C EN 2022: QUIÉN Y DÓNDE. EFICIENCIA EN LA DERIVACIÓN A CONSULTA

C. Suárez<sup>1</sup>, P. Moreno<sup>1</sup>, S. Acosta<sup>1</sup>, M. Lara<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>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** Hemos comunicado previamente nuestro programa de eliminación de hepatitis C (VHC) desarrollado en varias fases: 1) Tratamiento de pacientes conocidos o nuevos pacientes remitidos a nuestras consultas; 2) Búsqueda y tratamiento de pacientes en Atención Primaria (AP); 3) Screening y tratamiento de pacientes en Unidades de Atención a Drogodependientes (UAD) y Centro Penitenciario; 4) Recuperación de pacientes diagnosticados desde registros de microbiología. Para completar la eliminación debemos acceder también a los nuevos diagnósticos de VHC. Nuestro laboratorio de microbiología procesa todas las muestras de ARN-VHC de nuestra área de salud.

**Objetivos:** Describir origen y características de los nuevos diagnósticos de hepatitis C. Valorar la eficiencia en la derivación de estos pacientes a consultas de hepatitis (CH).

**Métodos:** Se solicitó a Microbiología un listado de los pacientes con ARN positivo para VHC desde 1 enero a 30 septiembre de 2022. Se revisó el historial clínico y de laboratorio de estos pacientes.

**Resultados:** 124 pacientes tuvieron resultado ARN-VHC positivo. Eran nuevos diagnósticos 64 (51,6%), 13 mujeres y 51 hombres. No obstante, en 22 (34,4%) pacientes se identificó un resultado histórico serológico positivo pero no se había realizado nunca el ARN-VHC. El diagnóstico se realizó: en 30 (46,9%) en AP, en 15 (23,4%) en consultas de digestivo en estudio de hipertransaminasemia; el resto se distribuía ampliamente: nefrología (2), psiquiatría (2), pediatría (2), urgencias (2), oncología médica (2), endocrinología (1), neumología (1), traumatología (1), UAD (1). De los antecedentes epidemiológicos destacar que en 25 (39%) existía el antecedente de consumo de drogas por vía parenteral; solo en 3 (4,7%) el origen atribuido era postransfusional, si bien otros 3 tenían cirugías remotas y desconocían haber sido o no trasfundidos. 1 paciente atribuía el origen a pinchazo accidental y en 5 (7,8%) existían antecedentes múltiples de enfermedades de transmisión sexual. En 18 (28,1%) no se recogía antecedente epidemiológico en la historia clínica. En 49 (76,6%) pacientes se había producido una adecuada

derivación a CH y ya estaban en tratamiento o habían sido tratados en el momento del análisis.

**Conclusiones:** A pesar de un amplio y prolongado plan de eliminación de VHC todavía siguen produciéndose nuevos diagnósticos en 2022. En algunos de estos pacientes no se trata de nuevos contagios: o bien tiene un resultado serológico positivo previo o bien un antecedente epidemiológico sugestivo de infección remota. La población con antecedente de consumo de tóxicos por vía parenteral sigue siendo el principal origen. La mayoría de los nuevos diagnósticos de VHC se producen en atención primaria o en consultas de digestivo por estudio de hipertransaminasemia, si bien en hasta un tercio de los casos el diagnóstico ocurre en otros contextos.

#### V-50. HEPATITIS C VIRUS NS5A PROTEIN EFFECT ON REGULATION OF FIBROSIS MOLECULAR MECHANISMS DURING HEPATOCYTES EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION AND HEPATIC STELLATE CELLS ACTIVATION IN CO-CULTURE

Tania Guadalupe Heredia Torres<sup>1</sup>, Sonia Amelia Lozano Sepúlveda<sup>1</sup>, Ana Rosa Rincón Sánchez<sup>2</sup> and Ana María Rivas Estilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular y Centro de Investigación e Innovación en Virología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, Mexico. <sup>2</sup>Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, Mexico.

**Introduction:** Hepatitis C virus (HCV) chronic infection leads fibrosis development mediated by intercellular communication between hepatic stellate cells (HSC) and infected hepatocytes. NS5A protein can promote HSC activation by increasing Col1, aSMA, and MMPs expression, and promote hepatocyte epithelial-mesenchymal transition (EMT) by regulation of Snail, TGFβ1, and E-cadherin. However, the diverse molecular pathways during EMT of hepatocytes and HSC activation to induce fibrosis mediated by viral infection have not yet been fully determined. Aim: To evaluate 84 expression genes associated with fibrosis-inducing molecular pathways in Huh7 cells during EMT induced by NS5A expression in co-culture with human hepatic stellate cells (LX2).

**Methods:** Huh7 cells were transfected with pNLuc-NS5A/HCV for 24 hours. Protein and RNA extraction was made and NS5A expression was determined by nanoluciferase activity. The Huh7 EMT was evaluated with relative expression of Snail, TGFβ1 and E-cadherin by Western Blot and RT-qPCR. Likewise, transfected Huh7 were co-cultivated with LX2 cells, using plates with transwell inserts. At 48 and 72 h of co-culture, protein and RNA extraction from both cell lines was performed. LX2 activation was determined with the relative expression of TGFβ1, Col1, aSMA, and MMP2 by Western Blot and RT-qPCR. The expression of 84 genes associated with fibrosis-inducing molecular pathways in Huh7 transfected and co-cultured with LX2 was evaluated using the Human Fibrosis RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array.

**Results:** Nanoluciferase activity after 24 h of transfection was  $2,1 \times 10^8$  RLU/mg. Likewise, we observed changes in protein expression of Snail (2.4 times), TGFβ1 (1.6 times) and E-cadherin (0.6 times) related to control. At 48 and 72 h of co-culture, nanoluciferase activity in Huh7 was  $7.8 \times 10^7$  and  $5.4 \times 10^7$  respectively. On the other hand, the relative expression in LX2 of TGFβ1 were 4.2 and 3.1, of Col1, 4.7 and 4.4, of aSMA 2.9 and 0.8, and of MMP2 3.3 and 0.5 times, compared with the control at 48 and 72 h of co-culture respectively. In addition, Huh7 transfected cells and co-cultured with LX2 showed more than 1.5-fold increase in the expression of 14 genes (ITGB3, SMAD7, TIMP3, DCN, TGFB2, among others), and 17 genes (TNF, INHBE, GREM1, ITGA1, SERPINE1, among others) involved in fibrosis processes, related to control at 48 and 72 h of co-culture, respectively.

**Conclusions:** Hepatocyte EMT and HSC activation induced by NS5A in co-culture were determined. These results suggested that during these two processes, diverse genes associated with fibrosis-inducing molecular pathways are regulated, such as pathways for the conformation of the extracellular matrix, cell adhesion interactions, and intracellular signal transduction. Different fibrosis-inducing molecular pathways were associated with regulation of gene expression during Huh7 EMT and during LX2 activation in co-culture, induced by the HCV NS5A protein expression.

#### V-51. HEPATITIS AGUDA POR VIRUS E. DESCRIPCIÓN DE CASOS EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL CON PROGRAMA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Lourdes García Linares<sup>1</sup>, Juan Antonio Almena Sereno<sup>1</sup>, Alberto Nieto Fernández<sup>2</sup>, Ana Rodríguez López<sup>1</sup>, Ana Guiberteau Sánchez<sup>1</sup>, Isidoro Narváez Rodríguez<sup>1</sup>, María Isabel Monge Romero<sup>1</sup> y Carlos Jiménez Jaén<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Badajoz, España. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Badajoz, España.

**Introducción:** El VHE es causa de hepatitis aguda poco sospechada en nuestro medio, destacando su mayor gravedad en pacientes inmunodeprimidos. La infección aguda se confirma por serología (IgM positiva) y/o PCR. No existe tratamiento antiviral específico, pero hay buena respuesta con Ribavirina en monoterapia o combinada con interferón. Es infrecuente, pero puede producir fallo hepático fulminante, más en inmunodeprimidos.

**Objetivos:** Análisis clínico-epidemiológico de los pacientes diagnosticados de infección aguda por virus de la hepatitis E (VHE) en el área de Salud de Badajoz.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo, de enero de 2015 a octubre de 2022. Incluimos 523 pacientes con sospecha de infección aguda por VHE en el área de salud de Badajoz. Se estudian características clínicas, analíticas, tratamiento y seguimiento en el tiempo.

**Resultados:** De 523 pacientes, 49 (9,4%) presentaron IgM VHE positiva o indeterminada, 44 (8,4%) obtuvieron el diagnóstico de certeza: 100% mostraron IgM positiva y 10 de ellos (22,7%) además PCR positiva. En 13 (29,5%) no se realizó PCR. 93,2% eran varones y 68,2% mayores de 50 años. Las pruebas fueron solicitadas por el servicio de Digestivo (72,7%), Medicina Interna (18,2%), Atención Primaria (6,8%) y una por Nefrología. Como síntomas destacan astenia e ictericia (ambas en el 61,4%), fiebre (31,8%) y síntomas gastrointestinales (25%). Eran inmunocompetentes 31 (70,5%) y 13 (29,5%) inmunodeprimidos trasplantados o por otra enfermedad basal. No tenían hepatopatía el 81,8%, incluyendo pacientes sanos (65,9%) o trasplantados hepáticos (15,9%). El 11,3% del total presentaban cirrosis etílica, 2,3% cirrosis etílica y VHC, 2,3% cirrosis por VHC y VHB y 2,3% cirrosis indeterminada. Al diagnóstico, 34 (77,2%) presentaban valores iniciales de transaminasas en rango de hepatitis aguda, pero solo 7 (20,5%) presentaron datos de insuficiencia hepática. Del total de pacientes, solo uno cronificó el VHE, era inmunodeprimido y se trató con ribavirina. 34 pacientes (77,3%) se trataron sintomáticamente, con aclaramiento espontáneo del VHE; 8 (18,2%) recibieron ribavirina, de los que 6 (75%) eran inmunodeprimidos (uno de ellos precisó trasplante urgente) y los otros 2 (25%) desarrollaron insuficiencia hepática. Por último, 2 pacientes (4,5%) no pudimos recoger datos del tratamiento recibido.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes son varones inmunocompetentes que no precisaron antivirales. Más de la mitad presentaron al diagnóstico hipertransaminasemia en rango de hepatitis aguda pero solo la cuarta parte presentó datos de insuficiencia hepática. Un porcentaje importante (29,5%) se diagnosticó en pacientes inmunodeprimidos, precisando casi la mitad de ellos

(46,1%) tratamiento antiviral para evitar su cronificación y solo uno desarrolló fallo hepático fulminante precisando trasplante urgente.

#### V-52. BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA (SP) A VIRUS HEPATITIS C (VHC), REGISTRADOS EN EL LABORATORIO DE NUESTRO HOSPITAL ENTRE LOS AÑOS 2010-2020, PARA PROPOSER TRATAMIENTO ANTIVIRAL, SI PROcede

Juan Antonio Almena Sereno<sup>1</sup>, Pilar Casquero Muñoz<sup>2</sup>, Isidoro Narváez Rodríguez<sup>1</sup>, Ana Guiberteau Sánchez<sup>1</sup>, María Isabel Monge Romero<sup>1</sup>, Paloma Marín<sup>3</sup>, Lourdes García Linares<sup>1</sup>, Ana Rodríguez López<sup>1</sup> y Carlos Jiménez Jaén<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Badajoz, España. <sup>2</sup>Enfermería, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Badajoz, España. <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínico, Hospital Universitario de Badajoz, España.

**Introducción:** La Organización Mundial de la Salud (OMS), señala como objetivo la eliminación del VHC para el año 2030. La Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su decálogo de actuación para la eliminación del VHC, destaca la búsqueda retrospectiva de pacientes con pruebas positivas y no tratados, para ofrecer la posibilidad de tratamiento.

**Objetivos:** Implementar un proyecto que apoye la eliminación de la hepatitis C, en el Área Sanitaria de Badajoz, siguiendo las indicaciones de la OMS y AEEH. Búsqueda activa de pacientes perdidos en el sistema sanitario con SP sin confirmación posterior de carga viral negativa. Ofrecer tratamiento antiviral a los pacientes que mantengan carga viral positiva.

**Métodos:** Se analizan los pacientes con SP para VHC en el laboratorio de microbiología del Hospital Universitario de Badajoz, referencia del área sanitaria, desde enero de 2010 hasta diciembre de 2020. Dichos análisis fueron solicitados por especialidades hospitalarias, atención primaria y centro penitenciario local.

**Resultados:** El Área Sanitaria de Badajoz consta de 270.755 habitantes (INE 2020). Se identificaron 3.247 pacientes con SP para VHC, (1,2% de la población del Área). La mayor parte (56%), fueron solicitadas por Atención Primaria y el centro penitenciario. 2397 de ellos, tenían RNA-VHC negativo posterior, 738 ya habían fallecido, presentaban importante comorbilidad, o fueron ilocalizables y 112 no tenían ninguna determinación de carga viral, o ésta era positiva con más de 2 años de antigüedad. De estos 112 pacientes, 47 (42%) residen actualmente en otras áreas de salud y se remitieron a su especialista correspondiente. La enfermera de consulta de Hepatología, contactó telefónicamente con los 65 pacientes restantes, y de ellos 43 (66%) no quisieron participar en el estudio, y 22 (34%) aceptaron, en los cuales, tras nuevos controles analíticos se apreciaron 8 pacientes con RNA-VHC negativo y 14 con RNA-VHC positivo. Se inició tratamiento antiviral, en 13, negándose uno a tratarse. De los pacientes que iniciaron tratamiento, hallamos fibrosis estimada por Fibroscan® de F0-F1 en 9 pacientes (64,2%), F3 en 1 (7,14%), y F4 en 3 (21,42%).

**Conclusiones:** Al menos el 1,2% de la población de nuestra área de salud ha tenido contacto con el virus C. Apreciamos una falta de concienciación de estos pacientes con la enfermedad rechazando la participación o el tratamiento a pesar de una explicación exhaustiva (66% de los contactados). Es importante la implementación de este tipo de programas en nuestro sistema sanitario, para la identificación de pacientes potencialmente tratables. La mayoría de los pacientes que han iniciado tratamiento presentaban ausencia de fibrosis significativa (64,2%). Deben establecerse sistemas de alarma analítica para evitar que SP frente al VHC puedan pasar desapercibidas para el médico responsable del paciente.

#### V-53. ELIMINACIÓN DE HEPATITIS C EN PACIENTES CON TRASTORNOS MENTALES GRAVES

C. Suárez<sup>1</sup>, P. Moreno<sup>1</sup>, P. Lana<sup>2</sup>, M. Íscar-Velasco<sup>3</sup>, M. González-Luis<sup>1</sup>, M. Lara<sup>4</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>Unidad de Salud Mental Santa Cruz, Salamanca, Tenerife, España. <sup>3</sup>Unidad de Salud Mental Ofra, España. <sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** Los pacientes con trastornos mentales graves (TMG) presentan mayor frecuencia de conductas de riesgo para hepatitis C (VHC). Estos pacientes tienen más dificultades para acceder al sistema sanitario y adherirse al mismo. Los actuales antivirales de acción directa (AAD) son mejor tolerados y presentan menor número de interacciones farmacológicas en comparación a los tratamientos previos. Esto ha permitido el acceso al tratamiento de los pacientes con TMG. En nuestra área de salud, los pacientes con adicciones son controlados en las Unidades de Atención al Drogodependiente (UAD). Hemos comunicado resultados de curación superiores al 90% en la eliminación de VHC en las UAD en pacientes con prevalencia de trastorno mental, aparte de la adicción, superior al 20%.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de un protocolo de colaboración las Unidades de Salud Mental (USM) para la eliminación de VHC en población con trastornos mentales graves (TMG) atendida en la Unidades de Salud Mental (USM) del área del Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria (CHUNSC). Como secundarios: 1) establecer la prevalencia actual de VHC en la población con TMG atendida en las USM del área del HUNSC mediante cribado y 2) valorar la aceptación y adherencia de esta población al diagnóstico y tratamiento de VHC con AAD con un circuito específico de actuación en colaboración con los profesionales de las USM.

**Métodos:** Pacientes mayores de 18 años con TMG (esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor con síntomas psicóticos) en seguimiento actual por USM Salamanca y USM Ofra. La captación de los pacientes se ha realizado principalmente mediante dos vías: cribado de RNA de VHC por enfermera de USM y captación de pacientes con diagnóstico conocido de VHC, no ratados o con fracaso de tratamiento previo, que atienden regularmente en USM. Tratamiento y seguimiento en coordinación con la USM.

**Resultados:** En la USM Salamanca se programó cribado en 224 pacientes, 6 pacientes rechazaron el cribado. La tasa de positividad del antiHCV fue del 6,9% (15 pacientes), RNA positivo en 5 (2,3%). De los 10 pacientes RNA negativos, 7 lo fueron tras tratamiento antiviral. En 4/5 pacientes positivo se consiguió adherirlos a consulta de hepatitis. En la USM Ofra se cribaron 94 pacientes, siendo en todos el resultado del RNA-VHC negativo. En total han iniciado tratamiento 10 pacientes, 7 de la USM de Salamanca y 3 de la USM de Ofra. La curación virológica se ha demostrado en 7, 2 pacientes más cumplieron el tratamiento y estamos a la espera de conocer el resultado, y ha habido 1 fallo virológico en un paciente con antecedente de haber abandonado un tratamiento previo.

**Conclusiones:** La prevalencia actual de VHC en las USM analizadas es baja pero superior a la de la población general en nuestro medio. La coordinación entre la consulta de hepatitis y las USM consigue adecuadas tasas de adherencia a consulta y tratamiento, en esta población vulnerable.

#### V-54. HEPATITIS AGUDA: EXPERIENCIA DURANTE 5 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Sandra Borrego Rivas, Alia Martín Izquierdo, Isabel González Puente, Víctor Blázquez Ávila, Sandra Díez Ruiz, Irene Latras Cortés, Laura Alcoba Vega, Rita González Núñez, Luis Vaquero Ayala, Begoña Álvarez Cuenllas, Rubén Díez González,

Laura Rodríguez Martín, Raisa Quiñones Castro  
y Francisco Jorquera Plaza

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

**Introducción:** La alteración de pruebas de función hepática es un motivo de consulta frecuente en el servicio de Urgencias. Una de sus posibles causas es la hepatitis aguda, cuya etiología es muy diversa. Nuestro objetivo es analizar las características epidemiológicas y etiológicas de los casos de hepatitis aguda derivados desde Urgencias y atendidos por el Servicio de Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de León entre 2017 y 2022.

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se realizó una búsqueda en el sistema informático de historia electrónica, filtrando por diagnóstico de "hepatitis aguda" entre el 1/01/2017 al 31/01/2022. Se obtuvieron 153 casos de los cuales se excluyeron 37 por diagnóstico erróneo y 14 individuos menores de edad.

**Resultados:** Se reclutaron 102 casos, el 59% eran varones. La edad media fue 50 años. El 35% tenían hábitos tóxicos, el más frecuente, consumo de alcohol (17%). El 55% de los pacientes tomaban algún tratamiento previo. Solo el 8% de los pacientes tenían enfermedad hepática de base, siendo la causa más frecuente la cirrosis hepática enólica (63%). La etiología más frecuente fue toxicidad por fármacos (26%, excluyendo paracetamol), seguida del VHA (22%) y la hepatitis autoinmune (20%). El 28% de los pacientes habían iniciado un nuevo tratamiento en los últimos 3 meses, el más frecuente, amoxicilina-clavulánico (57%). El 81% de los casos no presentaron complicaciones. El 55% de los pacientes precisaron únicamente tratamiento sintomático, mientras que el 25% fueron tratados con corticoides e inmunosupresores. El 39% de los casos requirieron ingreso y el 2% precisó estancia en UCI. Solo uno de los casos requirió trasplante hepático urgente. Tres pacientes fallecieron.

**Conclusiones:** La causa más frecuente de hepatitis aguda en nuestra muestra fue la toxicidad por fármacos. La mayoría de los pacientes no presentaron complicaciones y no precisaron ingreso, requiriendo únicamente tratamiento sintomático. No obstante, es una patología que puede llegar a ser muy grave, por ello, aunque se realice un manejo ambulatorio, los pacientes precisan de un seguimiento estrecho con vigilancia de los parámetros de función hepática, hasta la resolución del episodio.

## Hepatitis virales "Clínica"

### V-55. IMPACTO DE LA BARRERA IDIOMÁTICA Y LAS DIFERENCIAS CULTURALES EN EL CONOCIMIENTO DE LA HEPATITIS B EN POBLACIÓN ASIÁTICA

Anna Pocurull Aparicio<sup>1</sup>, Laura Tapias<sup>1</sup>, Tao Wang<sup>1</sup>, Cristina Collazos<sup>2</sup>, María José Moreta<sup>2</sup>, Sabela Lens<sup>2</sup>, Zoe Mariño<sup>2</sup> y Xavier Forns<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La infección por hepatitis B (VHB) es prevalente entre población de origen asiático. Con frecuencia, la barrera idiomática y las diferencias culturales dificultan la anamnesis y la trasmisión de información. El objetivo de este estudio es analizar el conocimiento sobre mecanismos de trasmisión y medidas preventivas en una cohorte de pacientes con VHB originarios de China y sus convivientes.

**Métodos:** Estudio prospectivo incluyendo pacientes con VHB originarios de China y seguidos en una consulta especializada de hepatitis. Los pacientes fueron apareados por edad y sexo con pacientes caucásicos con VHB (grupo control). La entrevista se realizó por personal sanitario en el idioma nativo del entrevistado; a los pacientes y a sus convivientes se les interrogó sobre mecanismos de transmisión del VHB, uso de medidas preventivas y vacunación.

**Resultados:** Se incluyeron a 85(46%) pacientes asiáticos (50% varones, con edad mediana de 42 años, el 43% estaban en fase de infección crónica HBeAg-) y a 97 caucásicos (64% varones con edad mediana de 48 años, estando el 55% en fase de infección crónica HBeAg-) y 398 convivientes (el 60% de origen chino.) El 77% de pacientes asiáticos y el 44% de sus convivientes reconocían tener nula o mínima comprensión del castellano. Los pacientes de origen chino tienen un mayor conocimiento del mecanismo de trasmisión vertical de VHB en comparación con caucásicos (94 vs. 68%; p < 0,01) mientras que fue alto (> 88%) y similar en ambos grupos el conocimiento de la trasmisión sexual u horizontal. Sin embargo, los pacientes asiáticos toman más medidas para evitar transmisión horizontal a sus convivientes vs. grupo control (93 vs. 74%; p < 0,01). No encontramos diferencias entre grupos en el uso de medidas de prevención sexual. En relación a los convivientes, los familiares de origen chino tenían menos información sobre la transmisión sexual/horizontal (81%/86%, respectivamente) que los convivientes caucásicos (95% y 96%; p < 0,01). Sin embargo, los convivientes de origen chino tomaban más medidas de prevención, tanto sexual (69 vs. 36%; p < 0,01) como horizontal (79 vs. 65%; p < 0,02). Hasta el 22% de los convivientes de origen chino y el 14% de los caucásicos no estaban vacunados (p = 0,05).

**Conclusiones:** A pesar de una barrera idiomática significativa, los pacientes asiáticos con VHB tienen un buen conocimiento sobre las vías de transmisión, especialmente de la transmisión vertical. Los convivientes de origen asiático se protegen más que los caucásicos para evitar el contagio; estas diferencias se explican probablemente por diferencias culturales. Es necesario incentivar las recomendaciones de vacunación en familiares convivientes de ambos grupos.

### V-56. LA ATENCIÓN PRIMARIA PIERDE LA OPORTUNIDAD DE DETECTAR HEPATITIS VIRAL EN PERSONAS PROCEDENTES DE ÁFRICA SUBSAHARIANA EN CATALUÑA

Camila A. Picchio<sup>1</sup>, Daniel K. Nomah<sup>2</sup>, Ariadna Rando-Segura<sup>3</sup>, Sabela Lens<sup>4,5</sup>, Lena van Selm<sup>1</sup>, Emma Fernández<sup>1</sup>, Xavier Forns<sup>4,5</sup>, Sergio Rodriguez-Tajes<sup>4,5</sup>, Javier Pamplona Portero<sup>6</sup>, Carmen López Núñez<sup>7</sup>, Francisco Rodríguez-Frías<sup>3</sup>, María Buti<sup>5,8</sup> y Jeffrey V. Lazarus<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Estudios Epidemiológicos sobre las Infecciones de Transmisión Sexual y Sida en Catalunya (CEEISCAT), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Badalona, España. <sup>3</sup>Unidad de Patología del Hígado, Servicio de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad del Hígado, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. <sup>5</sup>CIBER Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>6</sup>Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital de Santa Catarina, Salt, España. <sup>7</sup>Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Trueta, Girona, España. <sup>8</sup>Unidad del Hígado, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>9</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** Es posible que personas procedentes de África subsahariana viviendo en Europa no conozcan su estado de VHB y VHC debido a un sistema de diagnóstico y vacunación poco confiable en sus países de origen y la infrautilización de los servicios de

salud del país de acogida, lo cual retrasa el diagnóstico. En Cataluña, las personas migrantes gozan de cobertura sanitaria universal que ofrece una puerta de entrada al sistema sanitario. El objetivo de este estudio es utilizar estrategias de cribado, *point of care*, en entornos comunitarios para identificar y vincular a la atención sanitaria a las personas procedentes de África Occidental en el área metropolitana de Barcelona.

**Métodos:** Este programa comunitario de detección del VHB comenzó en 11/2020 y se amplió en 06/2022 al incluir la prueba del VHC (OraQuick®), así como preguntas sobre el viaje migratorio y la utilización de los servicios de salud. Entre 11/2020 y 12/2022, se ofreció la prueba del VHB en espacios comunitarios a 636 personas mediante el uso de una prueba rápida de flujo lateral del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) (HBsAg II DETERMINE®), seguida de una extracción de muestra de sangre total, mediante gota seca con una tarjeta PSC (Roche Diagnostics) que analizó ADN-VHB y anti-VHD entre aquellos HBsAg+ y anti-HBc entre aquellos HBsAg-. Los participantes HBsAg+ fueron derivados de inmediato a un hospital terciario colaborador para una evaluación completa.

**Resultados:** Se incluyeron 625 participantes (edad media 42 [DE: 10] años), mayoritariamente hombres (63%), originarios de Ghana (81%) y Senegal (16%). La mayoría reportaron no haberse hecho la prueba de VHB o VHC nunca (70%). La prevalencia de infección actual por VHB (HBsAg+) fue del 10% (n = 64), y ningún participante tuvo una prueba anti-VHC+. Se detectó carga viral en el 47% (n = 30) de los que tenían una prueba HBsAg+ y una persona dio positivo para anticuerpos anti-VHD. El 35% de los participantes presentaron infección (anti-HBc+) previa resuelta. De los 192 encuestados desde 06/2022, el 72% informó haber visitado su centro de atención primaria en los últimos 12 meses y, de estos, al 66% se les extrajo sangre por algún motivo. Entre las personas a las que se les extrajo sangre, 11 participantes eran HBsAg+ y no lo sabían en el momento de participar en nuestro programa comunitario (de los 24 participantes que dieron positivo en este tiempo).

**Conclusiones:** Este programa comunitario de cribado del VHB proporciona un modelo eficaz para identificar y brindar atención a las poblaciones migrantes con alto riesgo de infección por el VHB. Casi la mitad de los participantes que recibieron un nuevo diagnóstico de VHB habían visitado su centro de atención primaria en los últimos 12 meses, lo que refleja una oportunidad desaprovechada para la detección y el diagnóstico temprano en esta población, y la identificación de carencias de los circuitos actuales de cuidado en Cataluña.

#### V-57. COMPOSICIÓN Y EVOLUCIÓN DE LAS ISOFORMAS DEL HBSAG EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA DELTA

Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, Luisa Roade<sup>1</sup>, Sara Sopena<sup>2</sup>, María Pfefferkorn<sup>3</sup>, Adriana Palom<sup>1,2</sup>, Francisco Rodríguez-Frías<sup>2,4</sup>, Thomas Berg<sup>3</sup>, Rafael Esteban<sup>1,2</sup>, Florian van Bömmel<sup>3</sup> y María Buti<sup>1,2</sup>

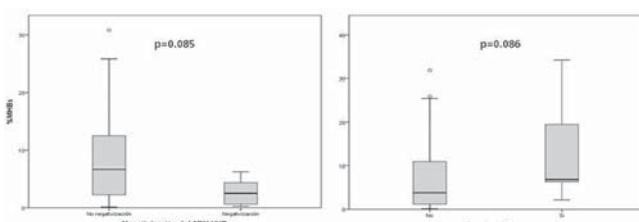
<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Division of Hepatology, Department of Medicine, Leipzig University Medical Center, Leipzig, Alemania.

<sup>4</sup>Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Unidad de Hepatología, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Son muy escasos los datos sobre las isoformas del HBsAg en pacientes con hepatitis crónica Delta (HCD). Nuestro objetivo fue describir las isoformas del HBsAg en sujetos con HCD, analizar su impacto en la aparición de eventos clínicos y sus posibles cambios evolutivos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo-prospectivo colaborativo en HCD (anti-HDV+ > 6 meses) no tratados con interferón. Determinaciones de proteínas media (MHBs) y larga (LHBs): ELISA en un laboratorio de referencia (Leipzig, Alemania). Eventos clínicos analizados: descompensación, hepatocarcinoma (HCH), muerte o trasplante.

**Resultados:** Se incluyeron 46 anti-HDV+: 63% varones, 13,5% HBeAg+, 56,5% cirróticos, 89% ARN-VHD detectable. Se observaron mayores niveles de qHBsAg y de las isoformas en sujetos virémicos (qHBsAg p = 0,056; LHBs p = 0,006, MHBs p = 0,060, SMBs p = 0,056) y de proporción LHBs (p = 0,010). En total 36 HCD tenían un seguimiento > 1 año (31 ARN-VHD detectable, 13 cirróticos). Durante una mediana de 5,9 años (1,6-13,1), 9 (25,0%) presentaron eventos: 8(22,2%) se descompensaron, 3(8,3%) CHC, 4 (11,1%) trasplante y 3 (8,3%) fallecieron. Los niveles basales de qHBsAg fueron similares en sujetos con y sin eventos posteriores (p = 0,494), sin embargo, los valores absolutos de MHBs y su proporción fueron menores en los que no presentaron eventos (fig.). 5/31 sujetos virémicos, negativizaron el ARN-VHD posteriormente. Los valores de qHBsAg, las 3 isoformas y la proporción de MHBs fueron menores en los que alcanzaron ARN-VHD indetectable (qHBsAg p = 0,011, LHBs p < 0,001, MHBs p = 0,007, SMBs p = 0,029, %MHBs p = 0,085). En 12 sujetos con muestras separadas > 5 años se objetivaron cambios en la proporción de LHBs, pero estabilidad de MHBs (p = 0,209 y p = 0,041).



**Conclusiones:** Los niveles de qHBsAg y de las isoformas son mayor en los antiVHD+ virémicos. Los sujetos con menor riesgo de eventos clínicos o que alcanzarán viremia indetectable presentan menores niveles de qHBsAg y de proporción MHBs.

#### V-58. ESTADO ACTUAL DE LA HEPATITIS DELTA EN ANDALUCÍA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Marta Casado Martín<sup>1</sup>, Anny Camelo-Castillo<sup>1</sup>, Pilar Barrera Baena<sup>2</sup>, Ana Belén Pérez<sup>2</sup>, Jose M Pinazo Bandera<sup>3</sup>, Aurora García-Barriónuevo<sup>3</sup>, Juan Cristóbal Aguilar<sup>4</sup>, Juan Carlos Alados<sup>4</sup>, Germán Santamaría Rodríguez<sup>5</sup>, Carolina Freyre<sup>5</sup>, Carmen Molina Villalba<sup>6</sup>, Joaquín Salas Coronas<sup>6</sup>, Pilar Luzón<sup>6</sup>, Elena Ruiz Escolano<sup>7</sup>, Teresa Cabezas<sup>1</sup>, Pilar del Pino<sup>8</sup>, Francisco Franco-Álvarez de Luna<sup>8</sup>, Patricia Cordero<sup>9</sup>, Encarnación Ramírez-Arellano<sup>9</sup>, Alvaro Giráldez<sup>10</sup>, María del Carmen Lozano<sup>10</sup>, M. Ángeles López Garrido<sup>11</sup>, Antonio Sampedro<sup>11</sup>, Rocío González Grande<sup>12</sup>, Begoña Palop<sup>12</sup>, Manuel Macías<sup>13</sup>, Natalia Montiel<sup>13</sup>, Laura Castillo Molina<sup>14</sup>, Carolina Roldán<sup>14</sup>, Carmen Sendra Fernández<sup>15</sup>, Alberto De La Iglesia<sup>15</sup>, Carlota Jimeno Maté<sup>16</sup>, María del Carmen Domínguez<sup>16</sup>, Fernando Fernández-Sánchez<sup>17</sup>, Jose Miguel Rosales Zabal<sup>17</sup> y Federico García García<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Especialidades Torrecárdenas, Almería, España. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>3</sup>Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>4</sup>Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera, España. <sup>5</sup>Hospital de Especialidades de Puerto Real, España. <sup>6</sup>Complejo Hospitalario de Poniente, El Ejido, España. <sup>7</sup>Hospital San Cecilio, Granada, España. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. <sup>9</sup>Complejo

Hospitalario Regional Virgen Macarena, Sevilla, España.

<sup>10</sup>Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>11</sup>Complejo Hospitalario Regional Virgen de las Nieves, Granada, España. <sup>12</sup>Complejo Hospitalario Regional de Málaga, España. <sup>13</sup>Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España. <sup>14</sup>Complejo Hospitalario de Jaén, España. <sup>15</sup>Hospital Comarcal Infanta Elena, Huelva, España. <sup>16</sup>Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de Valme, Sevilla, España. <sup>17</sup>Complejo Hospital Costa del Sol, Marbella, España.

**Introducción:** La hepatitis crónica delta (HCD) es la forma más grave de hepatitis crónica ya que se asocia a una alta morbilidad debido a su elevado riesgo de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma. Su prevalencia no es bien conocida, pero se cree que afecta al 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. El desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas podría modificar el manejo de esta infección.

**Objetivos:** Nuestro objetivo ha sido analizar el estado actual del diagnóstico de la HCD en los hospitales de la comunidad autónoma de Andalucía y describir el perfil de los pacientes con infección crónica por virus delta (VHD) activa.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, retrospectivo, en el que se ha analizado la cascada de diagnóstico de la HCD en los sistemas de información de laboratorio de los 17 centros participantes. Se han investigado los pacientes HBsAg positivos, aquellos en los que se ha realizado la detección de anticuerpos antidielta, y en los que se ha realizado la detección de ARN de VHD. En pacientes con infección VHD activa se han analizado variables demográficas y clínicas.

**Resultados:** Se ha analizado el periodo comprendido entre enero 2018 y octubre de 2022. Se han detectado 17.899 pacientes HBsAg positivos; de ellos, en 3.314 (18%) se había realizado la serología del VHD (Ig G anti-VHD); 205 pacientes (6,2%) de los analizados fueron anti-VHD positivo; de estos, se realizó ARN del VHD en 158 (77%); finalmente 63 pacientes (39,9%) fueron ARN-VHD positivos, un 1,9% del total de determinaciones VHD. En cuanto al perfil de los 63 pacientes virémicos, el 69% eran hombres, con una edad promedio de 50 años, un 47% eran inmigrantes, siendo la mitad de ellos procedentes de países de Europa del Este. El 16% tenían co-infección VIH + VHC, 17% co-infección VHC y un 19% co-infección VIH. Un 21% tenían antecedentes de consumo de drogas. El 39% de pacientes tenían cirrosis y de ellos 6 habían desarrollado un hepatocarcinoma, el 21% del total de pacientes virémicos habían presentado algún episodio de descompensación, la mayor parte de ellos ascitis. El 27% tenían hipertensión portal. El 40% habían sido tratados con interferón y 6 pacientes habían sido trasplantados.

**Conclusiones:** La prevalencia de pacientes anti-VHD positivo en Andalucía en pacientes Ag HB s positivos es del 6%, y un 40% son pacientes virémicos. No obstante, la serología del VHD solo se ha realizado en un 18% de los pacientes HBsAg positivos. El perfil epidemiológico de los pacientes con infección VHD activa ha cambiado ya que casi la mitad de los pacientes son inmigrantes, sin embargo, su morbilidad sigue siendo elevada. Ante las nuevas opciones de tratamiento de VHD, y considerando los beneficios que en la actualidad puede reportar el diagnóstico en un solo paso de VHD, su implantación en la comunidad autónoma de Andalucía parece necesaria.

## V-59. INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B CON COEXISTENCIA HBSAG Y HBSAC. ESTUDIO DE UNA COHORTE

A. Altadill<sup>1</sup>, M. García-Eliz<sup>2</sup>, A. Raga<sup>3</sup>, M. Roget<sup>4</sup>, O. Valero<sup>5</sup> y M. Miquel<sup>1,6,7</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Instituto de Investigación e Innovación I3PT, Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>2</sup>Unidad de

Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Mútua de Terrassa, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Consorci Sanitari de Terrassa, España. <sup>5</sup>Servicio de Estadística, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>6</sup>Instituto Carlos III, CIBERehd, Madrid, España. <sup>7</sup>UVic-UCC, Vic, España.

**Introducción:** La coexistencia del marcador de la infección crónica (HBsAg+) y el marcador de curación funcional (HBsAc+) en la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es poco habitual. Las series publicadas por el momento son mayoritariamente asiáticas. Hay poca evidencia sobre si este hecho implica un curso clínico diferente de la enfermedad.

**Objetivos:** El objetivo del estudio es analizar las características clínicas y la evolución de los pacientes con coexistencia HBsAg+ y HBsAc+.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo. Se identificaron a los pacientes con serologías positivas simultáneamente para HBsAg+ y HBsAc+ desde enero de 2010 a diciembre de 2020 en 4 hospitales: Consorci Sanitari Parc Taulí, Hospital La Fe, Mútua de Terrassa y Consorci Sanitari Terrassa.

**Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes: 51,7% mujeres (n = 31) con una edad media de 59 años (DE 14,28). El seguimiento fue de 64 meses (DE 53,39). El 31,7% de los pacientes eran inmigrantes (n = 19), el 21,7% (n = 13) consumían alcohol y el 25% (n = 15) presentaban algún tipo de inmunosupresión (insuficiencia renal, patología oncológica o autoinmune). Un paciente estaba vacunado. El 52,9% (n = 27) tenían HBsAc+ al momento de la analítica basal con una ALT media de 34U/L (DE 40,60 U/L). El 94,7% (n = 54) eran HBeAg-. Aquellos pacientes con HBsAc- al momento de la analítica basal tardaron una mediana de 6,01 años (RI = 0,5 años) en positivizar el HBsAc. Un 88,33% (n = 53) disponían de una elastografía de transición (Fibroscan) con un valor medio de 5,82 kPa (DE 2,26). Los pacientes con inmunosupresión presentaban un valor medio más elevado (5,30 vs. 8,06, p = 0,003). Un 25% (n = 15) recibieron tratamiento antiviral. 9 pacientes recibieron tratamiento como profilaxis de la reactivación y el resto por criterios de hepatitis. El 8,33% (n = 5) negativizaron el HBsAg. No se observó relación entre el hecho de recibir tratamiento y negativizar el HBsAg. Un paciente desarrolló hepatocarcinoma como complicación. No se observaron otras complicaciones durante el seguimiento.

**Conclusiones:** Nuestra cohorte se asemeja a aquellas descritas en la literatura. La principal indicación de tratamiento en los pacientes con coexistencia de HBsAg+ y HBsAc+ fue la profilaxis de la reactivación. No se observó un mayor porcentaje de negativización en aquellos pacientes que recibieron tratamiento. Solo un paciente presentó una complicación durante el seguimiento.

## V-60. LA TELEMEDICINA ASOCIADA A PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DESCENTRALIZADAS INTEGRADAS Y DISPENSACIÓN DELEGADA DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS C EN LOS CENTROS DE DROGODEPENDENCIA ES EFICAZ: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO

Fabiola Pérez-González<sup>1</sup>, Dalia Morales-Arraez<sup>1</sup>, María Jesús Medina Alonso<sup>2</sup>, Federica Benítez-Zafra<sup>1</sup>, Felicitas Díaz-Flores<sup>3</sup>, Víctor Pérez<sup>2</sup>, Anjara Hernández<sup>1</sup>, Julia Nazco<sup>4</sup> y Manuel Hernández-Guerra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, España. <sup>2</sup>Unidad de Atención a las Drogodependencias ANTAD, España. <sup>3</sup>Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología, Universidad de La Laguna, España.

**Introducción:** La telemedicina parece ser relevante en el cuidado de los pacientes con alta prevalencia de virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, la evidencia sobre su efectividad en centros de atención a la drogadicción (CAD) mediante ensayos clínicos aleatorizados es escasa, aunque importante si se pretende estandarizar para alcanzar el objetivo de la OMS de eliminación del VHC en 2030.

**Métodos:** Entre jul/2019 y oct/2022 se incluyeron los pacientes que acudieron a un CAD y se aleatorizaron (NTC04035980) según fuera: a) estrategia de telemedicina, que incluía un test RNA VHC mediante test de gota de sangre seca (TGSS), videoconferencia con especialista, cálculo del índice FIB-4 e inicio del tratamiento *in situ* y, b) estrategia convencional, que consistía en realizar TGSS y derivación directa al especialista si el RNA+. Se evaluó la tasa de pacientes tratados y se recogieron distintas variables clínicas para evaluar las características de los pacientes.

**Resultados:** Se incluyeron 280 individuos (tabla), agrupados en función de si se habían reclutado antes o después de la pandemia COVID-19 (julio 2019-marzo 2020 vs. marzo 2020-octubre 2022). El número de pacientes incluidos durante la pandemia ( $n = 201$ , 71,5%) fue similar en el grupo de telemedicina y en el de estrategia convencional (69,9 vs. 73,6%). Todos, salvo uno de los pacientes (95%) del grupo de telemedicina inició tratamiento con antivirales de acción directa y tres (60%) de los pacientes del grupo convencional se rescataron por telemedicina tras no haber acudido a la cita presencial con el especialista. Se documentó respuesta viral sostenida en 100% de los pacientes que completaron tratamiento. El cuestionario de satisfacción relevó un alto grado de satisfacción en relación con la estrategia de telemedicina.

	Telemedicina n=135	Control n=144	p
Edad (media ± DE)	41,3 ± 13,5	42,6 ± 10,9	0,381
Sexo, varón, n (%)	122 (90)	116 (81)	0,032
Situación laboral, activo, n (%)	9 (20)	14 (24)	0,650
Nivel de estudios, primarios, n (%)	32 (72,7)	31 (52,5)	0,038
Analítica previa antiVHC, n (%)	55 (86)	47 (77)	0,200
Tiempo desde analítica previa antiVHC, meses (media ± DE)	58,47 ± 75,76	56,13 ± 49,99	0,857
*Resultado positivo previo antiVHC, n (%)	23 (41,1)	6 (12,8)	0,001
Analítica previa RNA, n (%)	23 (41,1)	6 (12,8)	0,001
Tiempo desde analítica previa RNA, meses (media ± DE)	64,6 ± 77,12	52,2 ± 47,5	0,715
*Resultado positivo previo RNA, n (%)	10 (50)	4 (67)	0,473
Valorado especialista previamente, n (%)	19 (29,2)	5 (8,1)	0,002
*Tratado previamente, n (%)	6 (33,3)	2 (28,6)	0,819
*RVS previa, n (%)	5 (55,6)	2 (50)	0,853
Alcohol, n (%)	26 (40)	11 (17,7)	<0,001
Factor de riesgo, n (%)			0,09
Antecedentes uso de drogas injectadas y/o inhaladas	38 (27,9)	18 (12,5)	
Tatuajes	3 (2,21)	6 (4,2)	
Metadona actual, n (%)	42 (30,9)	34 (23,6)	0,171
VHB, n (%)	0 (0)	1 (1,7)	0,360
VIH, n (%)	1 (1,7)	0 (0)	0,465
GOT (media ± DE)	27 ± 16,1	28,9 ± 28,2	0,662
GPT (media ± DE)	24,13 ± 17	32,3 ± 39,2	0,144
GGT (media ± DE)	44,4 ± 55	61 ± 84,6	0,236
Plaquetas (media ± DE)	250,9 ± 62,5	275,7 ± 67	0,039
Colesterol (media ± DE)	182,2 ± 43,7	182,8 ± 44,5	0,942

**Conclusiones:** La telemedicina asociada al tratamiento *in situ* en CAD deberían ser el modelo a seguir para la eliminación del VHC entre personas con adicción a sustancias y alta prevalencia de VHC.

#### V-61. D-MONGOLIA: CRIBADO DE HEPATITIS VIRALES Y VINCULACIÓN A LA ATENCIÓN EN MONGOLES RESIDENTES EN ESPAÑA

Adriana Palom<sup>1,2</sup>, Edurne Almundoz<sup>3</sup>, Antonio Madejón<sup>2,4</sup>, Ariadna Rando-Segura<sup>2,5</sup>, Ylenia Pérez-Castaño<sup>6</sup>, Judit Vico<sup>1</sup>, Naranbaatar Battulga<sup>1</sup>, Jordi Gómez-Prat<sup>7</sup>, Juan Arenas Ruiz-Tapiador<sup>2,3</sup>, Javier García-Samaniego<sup>2,4</sup> y María Buti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España.

<sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Gastrointestinales, Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastián, España. <sup>4</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Microbiología, Laboratorios Clínicos, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>6</sup>Departamento de Digestivo, Hospital Bidasoa de Hondarribia, Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastián, España. <sup>7</sup>Equipo de Salud Pública y Comunitaria (ESPIC), Unidad de Salud Internacional Drassanes-Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Mongolia es uno de los países del mundo con la prevalencia más alta de hepatitis virales (B, C y D). Un tercio de la población de Mongolia vive fuera del país. En España, están censados 853 mongoles mayoritariamente distribuidos entre Barcelona, San Sebastián y Madrid. La prevalencia más reciente de hepatitis virales en España es del 0,22% para HBsAg y del 0,85% para anti-HCV (0,22% con ARN-VHC positivo). El objetivo del presente estudio es realizar un cribado de hepatitis virales a los mongoles residentes en España, y en los casos positivos, ofrecerles una vinculación a la atención.

**Métodos:** Programa comunitario para adultos que consta de una actividad educativa (información audiovisual sobre las hepatitis virales), un cuestionario epidemiológico (conocimiento de la enfermedad, factores de riesgo...) y la realización de un test rápido para hepatitis B y C en el punto de atención. A los casos positivos se les realiza una punción dactilar para determinación de ADN-VHB, ARN-VHC y anti-VHD en sangre seca, y una analítica de sangre que incluye parámetros serológicos y virológicos. Los casos positivos serán vinculados durante el mismo cribado.

**Resultados:** De un total de 709 mongoles residentes en Barcelona, San Sebastián y Madrid, 290 fueron invitados al programa comunitario y 216 (75%) participantes realizaron la actividad educativa y fueron evaluados. Ciento treinta y cinco eran mujeres (62,5%), mediana de edad  $41,1 \pm 11,6$  años, 73 (34%) sujetos tenían uno o más factores de riesgo de hepatitis virales, y 46 (21%) referían estar vacunados frente al VHB. Entre ellos, 14 eran anti-VHC+ (6,5%) y 2 tenían ARN-VHC detectable (13%); 9 eran HBsAg+ (4,2%) y 8 con ADN-VHB detectable (89%). Además, 2 pacientes presentaron coinfección VHD (0,9%), uno con ARN-VHD y ADN-VHB indetectables, y otro con ARN-VHD indetectable y ADN-VHB positivo. La serología de sangre periférica confirmó los resultados del test rápido en todos los casos. Sin embargo, el estudio virológico de sangre seca mostró valores más bajos que en sangre periférica. Entre los 23 pacientes diagnosticados, 15 (65%) desconocían tener hepatitis. Todos ellos han sido vinculados a la atención.

**Conclusiones:** El programa comunitario tuvo una gran aceptación (75% de asistencia) y permitió el diagnóstico y la vinculación de 23 sujetos, 65% de los cuales desconocían la infección. La prevalencia de hepatitis virales fue superior a la descrita en la población española.

Este proyecto ha recibido una beca GILEAD SCIENCES (GLD21/00139).

#### V-62. APPLICABILIDAD DE LA RETIRADA DE ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS EN HEPATITIS CRÓNICA POR VHB PARA LA BÚSQUEDA DE CURA FUNCIONAL EN UN HOSPITAL TERCARIO

Francisco Javier Pardilla Moraleda<sup>1</sup>, Edgar Fernández Velado<sup>1</sup>, Alberto Calvo-García<sup>2</sup>, María Caldas<sup>1</sup>, Yolanda Real Martínez<sup>1</sup>, Luisa García-Buey<sup>1</sup> y Leticia González Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP),

*Universidad Autónoma de Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, España.*

**Introducción:** La erradicación del VHB no es posible con los tratamientos actuales. La cura funcional (CF) del virus de la hepatitis B (VHB), definida como la pérdida del AgHBs y la supresión mantenida del DNA del VHB en sangre, es un objetivo terapéutico más realista pues se asocia con la supresión de la replicación viral y de la transcripción del DNAcc. Los análogos de nucleós(t)idos (AN) logran la CF en solo el 0-5% de los pacientes. Se ha propuesto que la retirada de AN podría incrementar la tasa de CF pudiéndose emplear la cuantificación del AgHBs (qAgHBs) como factor predictor de reactivación.

**Objetivos:** Conocer la aplicabilidad de los criterios de retirada de AN en pacientes con hepatitis crónica por VHB en un hospital terciario en Madrid.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con hepatitis crónica por VHB en tratamiento con AN entre 1991-2022 en el Hospital de La Princesa. Se excluyeron pacientes < 18 años, aquellos con CF con AN, coinfección por VHD o VIH y pacientes con datos de cirrosis hepática en pruebas de imagen, biopsia (> F3) o con elastografía ≥ 10 kPa. Fueron candidatos a retirada de AN los pacientes AgHBc positivos con seroconversión estable del AgHBc, DNA indetectable ≥ 12 meses tras la seroconversión y transaminasas normales. Los pacientes AgHBc negativos debían haber recibido tratamiento con AN > 3 años, presentar DNA indetectable > 12 meses, transaminasas normales y qAgHBs < 100 UI/ml (asiáticos) y < 1.000 UI/ml (resto de etnias).

**Resultados:** Se incluyeron finalmente 111 pacientes de los que 73% fueron caucásicos y 19% asiáticos. Los resultados se describen en tabla.

**Tabla 1: Distribución de pacientes con hepatitis crónica por VHB en función del resultado del antígeno E al diagnóstico.**

N (%)	AgHBc POSITIVO (N=29)	AgHBc NEGATIVO (N=82)
<b>SEXO</b>		
Varones	17 (59%)	41 (50%)
Mujeres	12 (41%)	41 (50%)
<b>EDAD DIAGNÓSTICO ± DE</b>	36 ± 19	40 ± 16
<b>AN</b>		
TDF	18 (62%)	48 (58%)
EMPLEADO	ETV	10 (35%)
Otros AN	1 (3%)	3 (4%)
<b>ETNIAS</b>		
Caucásicos	16 (55%)	65 (79%)
Asiáticos	11 (38%)	10 (12%)
Otras etnias	2 (7%)	7 (9%)
<b>CUMPLE CRITERIOS DE RETIRADA DE AN</b>	6 (21%)	10 (12%)

N: tamaño muestral, %: porcentaje de pacientes. DE: desviación estándar. AN: análogos de nucleós(t)ido. TDF: Tenofovir. ETV: Entecavir.

**Conclusiones:** Menos del 15% de pacientes con hepatitis crónica por VHB tratados con AN en nuestro centro cumplirían criterios de retirada para lograr CF. Este bajo porcentaje, unido a los resultados dispares entre los estudios publicados, marca la necesidad de buscar otras herramientas terapéuticas para alcanzar este objetivo.

#### V-63. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN LAS PERSONAS QUE USAN DROGAS EN LAS ISLAS BALEARES, ESPAÑA

Andrea Herranz Mochales<sup>1</sup>, Joaquín Serrano<sup>2</sup>, Pere Ventayol<sup>3</sup>, Francisco Fernández<sup>4</sup>, Mercedes García Gasalla<sup>5</sup>, Francisca Martorell<sup>6</sup>, Antonella Perrotta<sup>7</sup>, Elisabet Tegeo<sup>7</sup>, María Buti<sup>8,9</sup>, Àngels Vilella<sup>10</sup> y Jeffrey V. Lazarus<sup>1,11</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Global Barcelona (ISGlobal), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal d'Inca, España.

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España. <sup>6</sup>Servicio de Medicina Interna,

Hospital Comarcal d'Inca, España. <sup>7</sup>Projecte Home Balears, Mallorca, España. <sup>8</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>9</sup>CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>10</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España. <sup>11</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** En España los antivirales de acción directa (AAD) para tratar la infección del virus de la hepatitis C (VHC) han sido accesibles para toda la población desde el 2017. Aun así, hay poblaciones vulnerables y con escasa vinculación a la asistencia sanitaria que tienen dificultades para acceder al tratamiento del VHC, como son las personas que usan drogas (PQUD). El proyecto Hepatitis C Free Balears propone un nuevo modelo de atención, centrado en las PQUD, para facilitar el diagnóstico y tratamiento y conseguir la eliminación del VHC.

**Métodos:** El modelo de atención se ha implementado en 21 centros de adicciones de las Islas Baleares y sus fases son: 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 (*dried blood spot*) para confirmar viremia (ARN-VHC); 2) prescripción telemática del tratamiento y dispensación desde los centros de adicciones; 3) vinculación a la asistencia sanitaria; y 4) controles postratamiento de respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas.

**Resultados:** Hasta el momento, 1.200 participantes han sido reclutados de los cuales 387 (32%) fueron anti-VHC+ y 142 (12%) tenían ARN-VHC detectable. De estos últimos, 25 (18%) estaban coinfecados con VIH. De los pacientes ARN-VHC+, la mayoría eran hombres (73%), nacidos en España (86%), con edad media de 46,9 (DE: 8,89) años y en situación de consumo activo de drogas (35%). El 8% (12) de los pacientes con infección activa no conocían su estado de infección por VHC y del 92% (130) previamente diagnosticado, el 75% (97) no había sido remitido a hepatología o no había iniciado tratamiento. De los pacientes ARN-VHC+, 123 (87%) han iniciado tratamiento, 104 (85%) lo han completado y 4 (3%) lo han abandonado. Los 19 (13%) pacientes que no han iniciado tratamiento están pendientes de hacerlo, por varios motivos: la prescripción del tratamiento aún no se ha realizado (5, 26%); son pacientes coinfecados que primero deben tratarse del VIH (5, 26%); o debido a su situación inestable por consumo activo de drogas (9, 47%). Los controles postratamiento se han realizado en 75 (72%) de los pacientes que finalizaron el tratamiento y el 96% (72) de ellos tuvieron RVS12. Del total, 8 participantes (0,7%) han abandonado el proyecto.

**Conclusiones:** El modelo de atención propuesto por el proyecto Hepatitis C Free Balears muestra que, pese a las dificultades y vulnerabilidades de la población PQUD, si se simplifican y adaptan los modelos de atención, son un grupo poblacional que puede ser diagnosticado y tratado y con buena adherencia al tratamiento. Además, que los ADD en las PQUD consiguen ratios de curación iguales a la población general, demostrando cómo este perfil de pacientes puede ser tratado y curado.

#### V-64. ¿ESTÁ EL CRIBADO DEL VIRUS DELTA IMPLEMENTADO EN EL SISTEMA SANITARIO?

Miryam Moreta Rodríguez, Laura Juan Casamayor, Belén Lorenzo Vidal, Samuel Fernández Prada, Isabel Ruiz Núñez, Jorge Ruiz Rodríguez, Carolina Almohalla Álvarez, Carmen Alonso Martín, Félix García Pajares y Gloria Sánchez Antolín

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** El VHD necesita el antígeno de superficie del VHB (HBAGs) para infectar. Implica un riesgo aumentado de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma respecto a pacientes sin coinfección.

Esto obliga a realizar un cribado en todo paciente HBsAg+. En España se estima que la prevalencia es del 5%, aunque no es del todo bien conocida. La falta de determinación universal de serología anti-VHD en individuos HBsAg+ parece la causa más importante de esto.

**Objetivos:** Analizar la proporción de pacientes HBsAg+ de un centro terciario en los que se estudió la coinfección por VHD, por serología anti-VHD o PCR-VHD.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes HBsAg+ diagnosticados en nuestra área de salud entre los años 2015-2020.

**Resultados:** De 398 HBsAg+, en 212 se investigó la coinfección por VHD (53%). De estos, 193 (91%) procedían del servicio de Hepatología, 9 de Digestivo (4%), 6 de Medicina Interna (3%); el resto de otros servicios. De 186 HBsAg+ en los que no se estudió la presencia de VHD, 82 pertenecían a Hepatología, 20 a Digestivo y 8 a Medicina Interna; el resto a otros servicios. El VHD se había investigado en el 70,18% de los pacientes de Hepatología, el 42,85% de Medicina Interna, el 31,03% de Digestivo y en el 5% de los pacientes procedentes de otros servicios. De los 212, en 209 se solicitó serología (99%). En 3 anti-VHD y PCR (1%). En 2 pacientes el motivo de solicitud fue un empeoramiento de función hepática. En total, 4 (1,9%) fueron positivos para VHD (tabla).

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
SEXO	VARÓN	MUJER	VARÓN	MUJER
EDAD AL DIAGNÓSTICO	47	45	30	39
SERVICIO	MEDICINA INTERNA	MEDICINA INTERNA	HEPATOLOGÍA	HEPATOLOGÍA
MOTIVO DE PETICIÓN	VIH+	VIH+	VHB	VHB
FIBROSCAN	-	F3	F4	F2
TRATAMIENTO	NO	NO	IFN Y TENOFOVIR	IFN
FALLECIMIENTO	SI (complicaciones VIH)	NO	SI (insuficiencia hepática)	NO

**Conclusiones:** A pesar de que la infección por VHD ensombrece el pronóstico en pacientes HBsAg+, la proporción en los que se realiza despistaje es baja. En los servicios más especializados en hepatitis virales la tasa de despistaje es superior. En nuestro centro la prevalencia de VHD es baja, no obstante, dado que no se ha estudiado casi la mitad de la muestra, es posible que existan casos sin diagnosticar. Conocer esto es fundamental para mejorar la detección de VHD en nuestra área.

#### V-65. CRIBADO MASIVO COMUNITARIO DE HEPATITIS C MEDIANTE PRUEBAS ANTI-VHC EN SALIVA EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES. ESTRATEGIA FACTIBLE Y BIEN ACEPTADA

Sonia Alberto Rubio<sup>1</sup>, David Vega Moreno<sup>2</sup>, Patricia Barragán Gallo<sup>3</sup>, Gemma Añaños Carrasco<sup>4</sup>, Marta Arroyo Huidobro<sup>4</sup>, Clarissa Catalano<sup>5</sup>, Ana González de Luna<sup>4</sup>, Blas Calahorra Medrano<sup>6</sup>, Sergio Pascual Baños<sup>6</sup>, Mariona Serrano Bilbeny<sup>7</sup>, Mar Riera Pagespeti<sup>4</sup>, Beatriz Ortiz Naranjo<sup>5</sup>, Mariana da Silva Portela<sup>8</sup>, Xavier Majo Roca<sup>9</sup>, Joan Colom Farran<sup>9</sup>, Rafael Esteban Mur<sup>10</sup> y María Buti Ferret<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterología y Hepatología, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España. <sup>2</sup>Atención Primaria, Cubellas, España. <sup>3</sup>Medina Interna, ETS, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España.

<sup>4</sup>Geriatría, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España.

<sup>5</sup>Geriatría, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España.

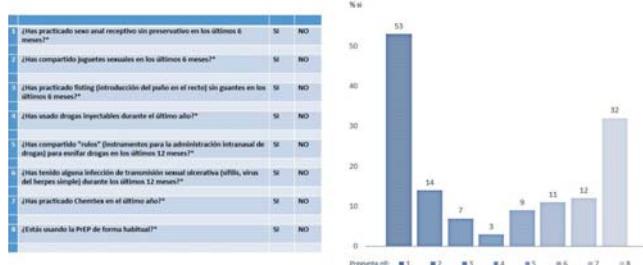
<sup>6</sup>Gastroenterología, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España. <sup>7</sup>Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España. <sup>8</sup>Enfermería, Creu Roja, Barcelona, España. <sup>9</sup>Cat Salut. Prevenció, Control i Atenció al VIH, les ITS i les Hepatitis Víriques, España. <sup>10</sup>Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** La prevalencia de viremia de hepatitis C en el colectivo HSH en Cataluña se ha establecido en 0,75% (Saludes *et al.* J. Viral Hepat. 2018;25:236-44). El objetivo del estudio es el cribado VHC de población a pie de calle en eventos de ocio del colectivo LGTBI+, mediante test de anticuerpos en saliva.

**Métodos:** Diseñamos un cribado masivo de hepatitis C en adultos, en 3 eventos festivos de la comunidad LGTBI+ en Sitges, en el año 2022. Los participantes fueron atendidos en carpas ubicadas en espacios de ocio donde se realizó un test en saliva de anticuerpos -ORALQUICK®- y, en caso de ser positivo, se ofreció realizar un segundo test de ARN del VHC -Xpert HCV Fingerstick®. Se recogió el valor demográfico basal, conocimiento previo de tener o haber tenido hepatitis C, autopercepción de riesgo de ETS (escala visual de 0 a 10), test de identificación de prácticas de riesgo sexual (TISPR) y consentimiento informado. El proyecto contó con la ayuda de una beca Gilead\_AEEH, las autoridades locales y la asociación Colors Sitges LGTBI+.

**Resultados:** Se realizó cribado a 1.249 adultos, 1.197 (96%) identificados como HSH. Mediana de edad de 44 años (35-54), y 49 nacionalidades diferentes (37,4% españoles). Las pruebas se realizaron en 33 horas (39 test/hora). Solo hubo 4 test positivos (3 del colectivo HSH), todos ellos con RNA indetectable. Del grupo HSH, un 13% desconocía su estado serológico de hepatitis C, manifestaron autopercepción de riesgo de ETS de 3 sobre 10 y un promedio de TISPR de 1,4 sobre 8.

#### HS: (% de TISPR "SI")



**Conclusiones:** Presentamos una estrategia de cribado de hepatitis C eficiente y bien aceptada a nivel comunitario, permitiendo cribar rápidamente grandes grupos. Pese a que la mayoría fue población HSH expuestos a ETS, solo hemos encontrado una prevalencia serológica VHC 0,32% y ningún virémico. Esta estrategia debe explorarse en otros grupos de alto riesgo, con difícil acceso a atención médica, como adictos a drogas IV o personas sin hogar.

Proyecto patrocinado por una beca de la AEEH\_Gilead 2021.

#### V-66. LOS PACIENTES CON HEPATITIS B Y D ESTÁN MÁS A MENUDO VINCULADOS A LA ATENCIÓN MÉDICA QUE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C

Elena Vargas-Accarino<sup>1,2</sup>, Anna Feliu-Prius<sup>1,2</sup>, Adriana Palom<sup>1,2,3</sup>, Ariadna Rando-Segura<sup>4</sup>, Ana Barreira<sup>1,2</sup>, Joan Martínez-Camprecios<sup>1,2</sup>, Judit Vico-Romero<sup>1,2</sup>, Juan Carlos Ruiz<sup>1,2</sup>, Jordi Llaneras<sup>1,2</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2,3</sup>, Francisco Rodríguez-Frías<sup>3,5</sup>, Rafael Esteban<sup>1,2,3</sup> y María Buti<sup>1,2,3</sup>

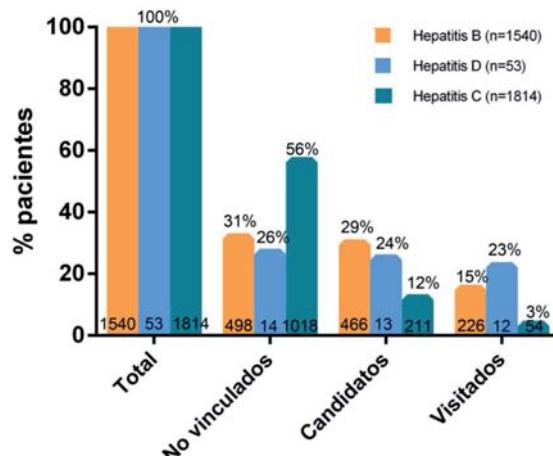
<sup>1</sup>Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Department of Medicine,

*Universitat Autònoma de Barcelona, España.* <sup>3</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Barcelona, España. <sup>4</sup>Department of Microbiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.  
<sup>5</sup>Biochemistry and Microbiology Department, Clinical Laboratories Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** La OMS ha establecido como objetivo para el 2030 la disminución de la mortalidad asociada a la hepatitis B y C. Para conseguirlo es clave vincular a los pacientes con hepatitis virales. El objetivo de este estudio fue rescatar pacientes con hepatitis B, C y D perdidos del seguimiento y profundizar en los motivos por los que no estaban vinculados.

**Métodos:** Búsqueda retrospectiva y prospectiva en la base de datos de microbiología del área norte de Barcelona (450.000 habitantes) de pacientes con hepatitis C (ARN-VHC+), hepatitis B (HBsAg+) y hepatitis D (anti-VHD+). Las historias clínicas de los pacientes se han revisado para identificar los pacientes no vinculados. Los candidatos para contactar se llamaron por teléfono un máximo de 5 veces para ofrecerles una visita médica.

**Resultados:** Se han revisado un total de 3.407 pacientes entre enero de 2019 y junio de 2022. 1.540 (45%) eran HBsAg+, 53 (2%) anti-VHD+, y 1.814 (53%) ARN-VHC+. No estaban vinculados 484 (31%) de los HBsAg+, 14 (26%) de los anti-VHD y 1.018 (56%) de los ARN-VHC+, siendo los pacientes con hepatitis D los más vinculados y con hepatitis C los menos vinculados ( $p < 0,0001$ ). Tras las llamadas telefónicas se vincularon a 226 (46%) de los 484 pacientes HBsAg+, 12 (85%) de los 14 anti-VHD+ (2 de los cuales ARN-VHD+) y 54 (5,3%) de los 1.018 ARN-VHC+, siendo la vinculación de los ARN-VHC+ significativamente menor ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes con hepatitis C tienen edad avanzada o comorbilidades (703 (23%)), comparado con los pacientes con hepatitis B o D (17 (1%) y 1 (2%)) ( $p < 0,0001$ ). Del total de pacientes, 670 (20%) no se pudieron contactar debido a la falta de datos personales.



**Conclusiones:** Se han vinculado 292 pacientes con hepatitis B, C o D, demostrando que esta estrategia es efectiva. Los pacientes con hepatitis D están más vinculados y predisponentes a ser vinculado que los pacientes con hepatitis C. La mayor dificultad ha sido la falta de datos de contacto que permitan la vinculación.

#### V-67. RESULTADOS EN SALUD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A LA HEPATITIS C: MAS ALLÁ DE LOS DATOS EN VIDA REAL DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

Carmen Alonso-Martín<sup>1</sup>, Nieves Martín Sobrino<sup>2</sup>, Alberto Rodríguez Palomo<sup>2</sup>, Laura Isusi Lomas<sup>2</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Carolina Almohalla Alvarez<sup>1</sup>, Félix García Pajares<sup>1</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Dirección Técnica de Farmacia, Gerencia Regional de Salud (Sacyl), Consejería de Sanidad de Castilla y León, España.

**Introducción:** La hepatitis C fue la primera causa de trasplante en el mundo y condicionaba una mortalidad importante asociada a enfermedad hepática terminal. La aparición en 2015 de los antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) con una eficacia cercana al 100% y buena tolerancia, han cambiado la historia natural de la hepatitis C. Su impacto económico condicionó la priorización de su uso, inicialmente en pacientes de mayor gravedad. Se han descrito resultados en salud del tratamiento con AAD como el descenso de la lista de espera de trasplante hepático pero no hay estudios de la repercusión de los AAD en la actividad de los sistemas sanitarios.

**Objetivos:** Conocer si los tratamientos con los AAD para la hepatitis C han tenido repercusión en los resultados en salud de un sistema sanitario. Analizar la evolución de las altas hospitalarias de pacientes con el diagnóstico principal de hepatitis C, de altas relacionadas con hepatocarcinoma y de altas por otras causas con un diagnóstico adicional de hepatitis C.

**Métodos:** Analizamos el número de altas hospitalarias y de pacientes del CMBD de un sistema de salud desde 2012 hasta 2020, seleccionando todos los pacientes que en el CMBD presentaban como diagnóstico principal o secundario una hepatitis C. Analizamos además el promedio de altas por hepatocarcinoma o neoplasias de la vía biliar en el mismo periodo y comparamos la media de altas en el periodo 2012-2015 frente al promedio 2016-2020. La evolución del número de pacientes y altas asociadas a pacientes con VHC disminuyó progresivamente desde 2015 hasta 2020 y el promedio de altas en el periodo 2012-2015 fue significativamente superior al de 2016-2020 para pacientes, ingresados por cualquier causa con un diagnóstico de hepatitis C (2.327,5 vs. 1.505,2,  $p < 0,005$ ). También fue significativamente superior la media de altas por Neo. maligna hígado y vía biliar en el primer periodo (95,5 vs. 72,8,  $p < 0,05$ ). El % de variación en las altas hospitalarias respecto a 2012 fue del -32,74% en 2015, -40,93% en 2016, -44,84 en 2017, -55,52% en 2018, -53,38 en 2019 y -61,57% en 2020. El promedio de edad ascendió desde 54 años en el periodo 2012-2015 hasta 57 en el periodo 2016-2020.

**Conclusiones:** La introducción de los AAD para el tratamiento de la hepatitis C ha condicionado un descenso significativo en el número de altas hospitalarias y de pacientes totales con enfermedades relacionadas con la hepatitis C. La variación tanto de altas como de pacientes desde 2012 llega a suponer un descenso de hasta el 60% en 2020. También se observó un descenso progresivo en el número de altas por hepatocarcinoma y por otras causas con diagnóstico adicional de VHC. La mayoría de las altas de pacientes por otras causas con VHC se clasificaron en el grupo 9 de la CIE10, enfermedades del aparato digestivo, seguido del grupo 1, enfermedades infecciosas y 2, neoplasias. Nuestro estudio evidencia la efectividad en los resultados en salud de los AAD.

#### V-68. EFECTO DE LA COVID-19 EN LA REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Ana Hurtado Soriano<sup>1</sup>, Enrique Álvarez Arroyo<sup>1</sup>, Lorena Mª Bernal Luján<sup>1</sup>, Pablo López Guillén<sup>1</sup>, Noelia Sala Miquel<sup>1</sup>, Olivia Belén Galipienso<sup>1</sup>, Francisco Javier Puchol Rodrigo<sup>1</sup>, Lucía Guilabert Sanz<sup>1</sup>, Sonia Pascual Bartolomé<sup>2,3,4</sup>, Iván Herrera Marante<sup>2</sup>, Cayetano Miralles Maciá<sup>2</sup>, Pablo Bellot García<sup>2,3,4</sup> y María Rodríguez Soler<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

<sup>2</sup>Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. <sup>3</sup>ISABIAL. <sup>4</sup>CIBERehd.

**Introducción:** La reactivación de VHB en pacientes inmunosuprimidos puede ser del 10% pudiendo ser una complicación grave evitable con profilaxis (PFX) adecuada. Desde el diagnóstico de la infección por COVID19, un número considerable de pacientes ha recibido inmunosupresores. De ahí surge la necesidad de crear un protocolo para evitar esta reactivación.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de un protocolo para evitar la reactivación del VHB. Establecer el beneficio de la PFX con NUC. Evaluar el grado de adherencia al protocolo.

**Métodos:** Estudio de cohortes prospectivo unicéntrico. Se incluyeron pacientes con ingreso por neumonía COVID19 e infección activa o resuelta por VHB entre marzo 2020-abril 2021. Se diseñó un protocolo que incluía serología VHB a todos los pacientes y aquellos con HBsAg+ o HBcAc+ se les realizó CV-VHB. Los pacientes con HBcAc+ recibieron NUCs durante 3 meses. Los pacientes con HBsAg+ o CV- VHB+ recibieron NUCs indefinidamente. Se incluyeron 79 pacientes con HBcAc+ en el momento del ingreso (59 hombres, media edad 67 años). 71 pacientes recibieron tocilizumab, 78 dexametasona, 2 anakinra y 13 baricitinib. Un total de 65 pacientes (82,3%) recibieron PFX. Al ingreso, 9 pacientes presentaron infección activa por VHB (HBsAg+); 7 de ellos sin diagnóstico previo. 7 pacientes presentaron DNV-VHB+, 1 negativo y en 1 no se determinó. De ellos, 8 recibieron tratamiento de forma indefinida y 1 no lo recibió por falta de adherencia. 70 pacientes con HBsAg-/HBcAc+; 13 no recibieron PFX (7 por falta de adherencia y 6 por *exitus*). Los 57 restantes recibieron PFX 3 meses. Se realizó seguimiento 3-6 meses tras finalizar tratamiento. No se realizó seguimiento en 16 pacientes por *exitus*, en 7 por falta de adherencia al protocolo y en 9 por no realización de análisis. Uno de estos pacientes presentó reactivación en el contexto de inicio de inmunosupresión sin PFX; se inició tratamiento con buena respuesta y sin complicaciones. Hubo un caso de HBsAg dudoso y DNA-VHB+ (< 10 copias); se realizó seguimiento durante 1 año, con negativización de ambos parámetros. Únicamente hubo 1 evento adverso: exantema tras inicio de entecavir, sin complicaciones.

**Conclusiones:** Con la creación de este protocolo hemos logrado detectar un elevado número de pacientes con infección activa por VHB no conocida, así como evitar la reactivación del VHB y sus complicaciones. Solo hubo un caso de reactivación de VHB en paciente HBsAg- porque no recibió PFX. La adherencia al protocolo de considera que fue alta y efectiva.

#### V-69. ESTUDIO LIVERATE: EVALUACIÓN DE LA TASA DE REINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) TRAS TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES QUE SE INYECTAN DROGAS (PID) EN TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE OPIÁCEOS (TAO) EN UN ESTUDIO DE PRÁCTICA REAL

Fernando Chacón<sup>1</sup>, Luis Morano<sup>2</sup>, Jordi Navarro<sup>3</sup>, Rafael Granados<sup>4</sup>, Josep M<sup>a</sup> Libre<sup>5</sup>, Pablo Ryan<sup>6</sup>, Teresa Aldamíz-Echevarría<sup>7</sup>, Luz Martín Carbonero<sup>8</sup>, Marc Puigvehi<sup>9</sup>, Immaculada Clotet<sup>1</sup>, Nuria Sánchez<sup>1</sup>, Enrique Vacas<sup>1</sup>, Óscar Rincón<sup>1</sup>, Javier Álvarez Schoendorff<sup>1</sup>, Carlos Roncero<sup>10</sup>, Juan Berenguer<sup>7</sup> y Javier Crespo<sup>11</sup>

<sup>1</sup>MSD España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España. <sup>5</sup>Hospital German Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

<sup>8</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>9</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario de Salamanca, España.

<sup>11</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

**Introducción y objetivos:** La infección por el VHC en las PID representa una carga para el sistema sanitario y la sociedad en términos de morbilidad. Altos niveles de reinfección podrían poner en peligro los beneficios del tratamiento individual y obstaculizar los esfuerzos realizados por la población para limitar la epidemia del VHC. Son escasos los datos en práctica clínica real de las tasas de reinfección por el VHC en las PID. El estudio LIVERate presenta los resultados después de tres años de seguimiento en una población española de PID.

**Métodos:** Estudio observacional, no intervencionista, prospectivo, descriptivo y multicéntrico. Los datos fueron extraídos de los registros médicos e historia clínica recogidos de manera rutinaria en la práctica clínica. El estudio LIVERate se enfoca específicamente en PID adultas que han sido tratadas para el VHC con terapias libres de IFN, que hayan alcanzado RVS y que estuvieran en TAO.

**Resultados:** Se consiguió reclutar un total de 208 pacientes, de los cuales 186 fueron válidos para este análisis. La edad media de los pacientes del estudio fue de 50,1 (5,9) años y la gran mayoría de ellos (85,5%) fueron hombres. Un 87,1% tenía domicilio estable y un 63,4% se encontraba en situación de desempleo. Un 52,5% de los pacientes presentaba coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y un 3,8% con el Virus de la Hepatitis B (VHB). Asimismo, el 34,9% fue diagnosticado con enfermedades psiquiátricas. Un 32,3% de pacientes manifestó ser usuario activo de drogas, de los cuales un 9,6% hizo uso de la vía parenteral. Después de tres años de seguimiento se observó un total de 5 reinfecciones, lo que supone una tasa de reinfección 1,15 reinfecciones por cada 100 personas-año. Ningún paciente tuvo más de 1 episodio de reinfección durante el estudio. El tiempo medio de reinfección (DT) desde la RVS fue de 19,8 (13,8) meses, observándose que 3 de las 5 reinfecciones se producen antes de los 16 primeros meses tras la RVS. Se ha observado un mayor riesgo de reinfección en pacientes con comorbilidades psiquiátricas, con coinfección por VIH, que acudían a programas de reducción de riesgos y de forma destacable en pacientes con domicilio inestable y usuarios de drogas, especialmente usuarios de drogas inyectables.

**Conclusiones:** Los datos demuestran una baja tasa de reinfección en PID en TAO. Existe un aumento en el riesgo de reinfección en pacientes que presentaban algunas condiciones particulares como ser usuarios de drogas inyectables, presentar diagnóstico de enfermedades psiquiátricas, en pacientes con VIH, en aquellos que participaban en programas de reducción de daños y cuando no disponían de un domicilio estable. Debería considerarse una monitorización más estrecha en el primer año tras alcanzar RVS y reforzar las interconsultas con los servicios de salud mental responsables del seguimiento de las adicciones en estos pacientes.

#### V-70. EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO INTEGRAL DE LAS HEPATITIS VIRALES EN UNA ÚNICA EXTRACCIÓN: ¿DÓNDE NOS ENCONTRAMOS?

Joaquín Cabezas<sup>1,2</sup>, Antonio Aguilera<sup>3</sup>, Marina Berenguer<sup>4</sup>, María Buti<sup>5</sup>, María Eliecer Cano<sup>6</sup>, Xavier Forns<sup>7</sup>, Federico García<sup>8</sup>, Javier García-Samaniego<sup>9</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>10</sup>, Francisco Jorquerá<sup>11</sup>, Jeffrey V. Lazarus<sup>12,13</sup>, Sabela Lens<sup>14</sup>, Elisa Martínez<sup>15</sup>, Juan Antonio Pineda<sup>16</sup>, Martín Prieto<sup>17,18</sup>, Francisco Rodríguez-Frías<sup>19</sup>, Manuel Rodríguez<sup>20</sup>, Miguel Ángel Serra<sup>21</sup>, Juan Turnes<sup>22</sup>, Araceli Casado Gómez<sup>23</sup>, Raquel Domínguez-Hernández<sup>23</sup>, Nerea Tejado Alsua<sup>23</sup>, Miguel Ángel Casado<sup>23</sup>, José Luis Calleja<sup>24</sup> y Javier Crespo<sup>1,25,26</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), España. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de

*Compostela, Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña, España.*

<sup>4</sup>*Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático y Ciberehd.*

*Hospital Universitario y Politécnico La Fe; IIS La Fe y Universidad de Valencia, Valencia, España.*

<sup>5</sup>*Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Valle d'Hebron y CIBEREHD, Instituto Carlos III, Barcelona, España.*

<sup>6</sup>*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.*

<sup>7</sup>*Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España.*

<sup>8</sup>*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Instituto de Investigación IBS, Ciber de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Granada, España.*

<sup>9</sup>*Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd. IdiPAZ, Madrid, España.*

<sup>10</sup>*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.*

<sup>11</sup>*Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, IBIOMED y CIBERehd, León, España.*

<sup>12</sup>*Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Hospital Clínic, Barcelona, España.*

<sup>13</sup>*Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España.*

<sup>14</sup>*Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd. Universidad de Barcelona, España.*

<sup>15</sup>*Servicio de Microbiología, Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP); Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Badalona, España.*

<sup>16</sup>*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Valme, Ciber de Enfermedades Infecciosas CIBERINFEC, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España.*

<sup>17</sup>*Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.*

<sup>18</sup>*CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.*

<sup>19</sup>*Servicios de Microbiología y Bioquímica, Laboratorios Clínicos, Hospital Universitario Vall d'Hebron. CiberEHD, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España.*

<sup>20</sup>*Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Universidad de Oviedo, España.*

<sup>21</sup>*Catedrático Jubilado de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.*

<sup>22</sup>*Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra, España.*

<sup>23</sup>*Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España.*

<sup>24</sup>*Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHIH),*

*Universidad Autónoma de Madrid, España.*

<sup>25</sup>*Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.*

<sup>26</sup>*Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España.*

**Introducción:** La SEPD, AEEH, la SEIMC, el GEHEP y la AEHVE consensuaron a principios del año 2022 un documento para realizar un diagnóstico integral de las hepatitis virales (B, C y D), de manera que el resultado positivo en serología frente a los virus de las hepatitis (B, C y D), así como el VIH, activaría el análisis del resto de virus, incluyendo la carga viral cuando sea preciso, a partir de la misma extracción sanguínea. Este proceso incrementaría la tasa de diagnóstico y disminuiría el tiempo de acceso al tratamiento.

**Objetivos:** Evaluación de la situación en España sobre el diagnóstico integral de las hepatitis virales en una única extracción de sangre.

**Métodos:** Un panel de expertos elaboró una encuesta estructurada difundida mediante la plataforma Google Forms a 130 hospitales españoles, públicos o privados con acreditación docente, de 200 camas o más. La encuesta se envió el día 20/10/2022 y se cerró la recepción de los resultados el día 1/12/2022.

**Resultados:** De los 130 hospitales con criterios de inclusión, respondieron 48 (tasa de respuesta del 37%, 34 centros > 500 camas).

Todos los centros disponen de herramientas para la determinación del antígeno de superficie del VHB, anti-VHC y serología frente al VIH. El 92% dispone de técnica de PCR para VHB/VHC. Solo el 67% de los centros tiene capacidad para la determinación de anti-VHD, y desciende al 31% para la detección del ARN-VHD; el 88%, que no dispone de esta técnica, la externaliza. La disponibilidad de pruebas Point-of-Care (POC) es baja (21% de los centros), el GenXpert VHC (38%) y la gota seca (38%) los más frecuentes. Las POC están supervisadas en su mayoría (90%) por Microbiología y siempre están incluidas en la historia clínica. El diagnóstico en un solo paso se efectúa en el 88% de los centros para el VHC, en el 62% para el VHB, en el 50% para el VHD y solo en el en 41% para los VHB-VHD de forma simultánea. Aunque el 90% de los centros creen que se debe efectuar una serología frente al VHB y VHC en los pacientes VIH positivos en la misma muestra, solo se hace en el 18% de los sujetos HBsAg positivos y/o anti-VHC positivos. Cuando hay una infección activa, se utiliza alguna estrategia de comunicación en 38/48 (79%) de los hospitales (38 hospitales para VHC, 18 para VHB y 10 para VHD). La citación automatizada solo está disponible en el 19% de los centros. Solo el 44% de los respondedores cree que las determinaciones para llegar a un diagnóstico definitivo se deben hacer con una muestra única de sangre.

**Conclusiones:** Aunque la mayoría de los hospitales dispone de medios para realizar el diagnóstico integral de las hepatitis virales en una sola muestra analítica, este se utiliza en menos del 50% de los casos para el VHB/VHD. Las alertas para mantener la continuidad asistencial están ampliamente disponibles para la hepatitis C, pero hay que incrementarlas para el VHB y el VHD. Así mismo, se necesita implementar los dispositivos para el diagnóstico descentralizado.

## V-71. EVALUACIÓN DE UN CIRCUITO RÁPIDO DE DERIVACIÓN Y VINCULACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C EN POBLACIÓN INMIGRANTE

Marc Batlle Garcia<sup>1</sup>, Nuria Cañete Hidalgo<sup>1,2</sup>, Esther Garrido Pedregal<sup>1,2</sup>, Rosa Fernández Rodríguez<sup>1,2</sup>, Ana Viu Soto<sup>1,2</sup>, Lidia Canillas Alaves<sup>1,2</sup>, Susanna Coll Estrada<sup>1,2</sup>, María Teresa Broquetas Gonzalez<sup>1,2</sup>, Jose Antonio Carrón Rodríguez<sup>1,2,3</sup>, Marc Puigvehí Badosa<sup>1,2</sup>, Elena Colominas Gonzalez<sup>4</sup>, Xavier Bessa Caserras<sup>1,2,3</sup> y Montserrat García Retortillo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>2</sup>Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida, UPF, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España.

**Introducción:** La población inmigrante (PI) presenta barreras para el tratamiento de la hepatitis crónica C (HCC) que empeoraron durante la pandemia COVID. En nuestro centro (datos de 2020), la respuesta viral sostenida (RVS) fue claramente inferior a la tasa de RVS prepandemia, pero aún peor en la PI comparado con la población autóctona (39,7 vs. 67,9%). La baja tasa de RVS en PI se relacionó con una elevada tasa de incomparecencia y de pérdida del seguimiento.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia de un circuito de derivación rápida en la vinculación al tratamiento y la RVS en PI con HCC.

**Métodos:** En octubre de 2021 se instauró un circuito rápido de derivación y vinculación al tratamiento (máximo 6 semanas) para PI con HCC. Las derivaciones de PI eran dirigidas a una consulta especial donde en el mismo día se realizaba la valoración clínica, analítica basal, elastografía hepática e inicio de tratamiento. Los no comparecientes a la primera visita eran contactados y reprogramados. Se definieron como indicadores de eficacia del circuito el tiempo de espera desde la derivación a la primera visita, el porcen-

taje de pacientes que iniciaron tratamiento, la tasa de RVS y el porcentaje de pérdidas de seguimiento.

**Resultados:** Se remitieron 62 pacientes desde octubre de 2021 a noviembre de 2022, con una mediana (IQR) de tiempo de 22,5 (15-33) días entre la solicitud de derivación y la primera visita. Un 56,5% se presentó a la primera visita. El porcentaje aumentó al 79% tras una reprogramación y llegó al 91,9% después de dos o más reprogramaciones. De los 62 pacientes derivados, 5 pacientes no se presentaron nunca. De los pacientes presentados (57), 4 no cumplían criterios de tratamiento (3 con RNA-VHC indetectable y una mujer embarazada). De los pacientes presentados con criterio de tratamiento (53), la mayoría eran hombres (88,1%), mediana (IQR) de edad de 42 (36-49) años y 34/53 (64,2%) presentaba barrera idiomática y 17/53 (32%) carecían de permiso de residencia. 28/53 (52,8%) conocían ser portadores de la HCC y 7/53 (13,2%) presentaban cirrosis hepática. De todos los pacientes con indicación de tratamiento derivados al circuito, lo iniciaron finalmente 53/58 (91,4%) y 32/43 (74,4%) alcanzaron la RVS. Quince pacientes siguen en tratamiento o pendientes de confirmar la RVS. El total de pérdidas en el circuito fue de 11/58 (19%) pacientes: 5 incomparencias a la primera visita y 6 pérdidas durante el tratamiento o seguimiento.

**Conclusiones:** Los circuitos rápidos de derivación y vinculación al tratamiento de la HCC para PI son eficaces dado que incrementan la accesibilidad al tratamiento y la RVS.

#### V-72. CANTABRIA EN EL CAMINO DE LA ELIMINACIÓN DEL VHC. PREVALENCIA DIFERENCIAL DE LA HEPATITIS C EN CANTABRIA: @COHORTECANTABRIA VS. COHORTE ETHON

Joaquín Cabezas<sup>1</sup>, Marta Alonso Peña<sup>2</sup>, Susana Llerena<sup>1</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, Antonio Cuadrado<sup>1</sup>, María Eliecer Cano<sup>3</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>4</sup>, José Luís Calleja<sup>5</sup> y Javier Crespo<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación Clínica y Traslacional de Enfermedades Digestivas del Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHIIM), Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHIIM) Universidad Autónoma de Madrid, España. <sup>6</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España.

**Introducción:** La prevalencia global de anti-VHC en la cohorte ETOHN (CE; población general de Cantabria) del año 2016 fue del 1,1%, con una prevalencia de viremia del 0,34%. Es probable que el tratamiento universal de los pacientes con hepatitis por VHC en los últimos años nos haya acercado a su eliminación en nuestra región.

**Objetivos:** 1) Determinar la prevalencia de la seropositividad e infección crónica por el VHC y analizar los factores asociados en la Cohorte Cantabria (CC) en el año 2022. 2) Determinar la incidencia de nuevos casos de hepatitis C y analizar los factores asociados. 3) Comparar estos resultados con los obtenidos en la CE (año 2016).

**Métodos:** 1) CC: Estudio transversal en población general participante en el proyecto CC, que incluye voluntarios y muestreo aleatorio de toda la población de Cantabria de entre 40 y 70 años. En la analítica de inclusión al estudio se realizó determinación de anti-VHC y, en los casos positivos, cuantificación de la viremia. Se analizan los voluntarios incluidos en esta cohorte entre marzo 2021

y marzo 2022. 2) CE: Estudio epidemiológico transversal de base poblacional, efectuado durante los años 2015-2016, incluyendo exclusivamente la población del nodo de Santander. 3) Análisis del conjunto de todos los sujetos virémicos de Cantabria en el mismo periodo temporal.

**Resultados:** CC: se incluyeron 11.094 sujetos (4.355 de 40-49 años; 3.823 de 50-59 años y 2.916 de 60-69 años), 38% varones. Se detectaron anti-VHC en 102 casos (prevalencia 0,9%). Excluyendo 10 casos pendientes de estudio definitivo, se detectó RNA-VHC positivo únicamente en 7 casos (prevalencia 0,06%). Los restantes sujetos anti-VHC positivos, se dividen en 18 casos con aclaramiento espontáneo y 77 casos con RVS tras tratamiento con AADs. Se calculó la incidencia total de pacientes virémicos de toda la población de Cantabria (585.000 sujetos) en este periodo de tiempo (112 casos, 19 casos/100.000 habitantes/año), de los cuales 65 (58%) eran conocidos con anterioridad, por lo que la tasa de incidencia de nuevos casos fue de 10 casos/100.000 habitantes/año. Cuando comparamos los resultados con los obtenidos en la CE (publicados previamente, doi: 10.1111/jvh.13238) observamos una prevalencia inferior (1,1 vs. 0,9%, p < 0,001) y una gran disminución de la tasa de viremia entre los seropositivos en la CC (34 vs. 6%, p < 0,0001). La CC mostró un 11,8% (1310) de voluntarios con una elevación de las cifras de transaminasas, frente al 17,8% de la población analizada en la CE.

**Conclusiones:** La prevalencia actual (2022) de anti-VHC fue discretamente inferior a la comunicada con anterioridad (2016) en la misma población; además y como hecho más destacado del estudio, la prevalencia de viremia fue inferior al 10% de los seropositivos. Este hecho asociado a una incidencia de 10 casos-nuevos/100.000 hab./año, sitúa a Cantabria cerca de las cifras marcadas por el OMS para la definición de eliminación del VHC en una determinada región geográfica.

#### V-73. DETECCIÓN AUTOMÁTICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL ESTUDIO PREOPERATORIO: UNA HERRAMIENTA MÁS PARA LOGRAR LA ELIMINACIÓN

Marina Millán Lorenzo<sup>1</sup>, Marta González Martínez<sup>1</sup>, Ana Belén Campo Esquisabel<sup>2</sup>, Inés De Benito Población<sup>3</sup>, Carmen Baamonde Calzada<sup>4</sup>, Ana Colon López Di Castillo<sup>5</sup>, Silvia Lorenzo Martín<sup>6</sup>, María González Del Valle<sup>6</sup>, Alberto Pajares Fernández<sup>7</sup>, Cristina Ezquerre Carrera<sup>8</sup> y Rosa Ortiz de Diego<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Departamento de Microbiología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España.

<sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Departamento de Microbiología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España. <sup>4</sup>Servicio de Análisis Clínico, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España.

<sup>6</sup>Enfermería de Preoperatorios, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España. <sup>7</sup>Servicio de Admisión y Documentación Clínica, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España. <sup>8</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España.

**Introducción y objetivos:** Uno de los objetivos que la Organización Mundial de la Salud se ha planteado para el año 2030 es la eliminación del virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, pese a los esfuerzos realizados por las administraciones, sociedades científicas y profesionales sanitarios sigue siendo un desafío alcanzar la eliminación. El objetivo de esta estrategia es incrementar el diagnóstico del VHC en los pacientes que van a realizar una extracción analítica para el estudio preoperatorio de una intervención quirúrgica programada.

**Métodos:** Se han incluido pacientes con edades comprendidas entre 39 y 70 años (grupo etario con mayor prevalencia de VHC).

Con la solicitud de la analítica del estudio preoperatorio se genera automáticamente la solicitud del anticuerpo del VHC (anti-VHC). Previo a la extracción se les entrega un tríptico informativo donde se les informa del VHC y se solicita el consentimiento verbal. Si el paciente consciente se procede a extraer un tubo extra para microbiología. Si el anti-VHC es positivo se amplía directamente la carga viral (CV). Los resultados de la serología y de la CV son notificados al servicio de Digestivo de forma automática. Posteriormente son citados en la consulta de acto único de Hepatitis C, donde se realiza una analítica completa, exploración física, realización de ecografía abdominal y Fibroscan. Si no existe contraindicación se pauta tratamiento acudiendo posteriormente a Farmacia Hospitalaria donde se le administra.

**Resultados:** Desde finales de febrero a noviembre de este año se han realizado 1697 estudios preoperatorios con extracción de analítica. Ningún paciente ha rechazado la realización de la serología. La edad media fue de 56 años y el 52% eran hombres. Esta estrategia ha supuesto un aumento del 23,5% las serologías del VHC ( $p < 0,001$ ). De las extracciones realizadas, 17 pacientes fueron anti-VHC positivo (1%). De estos, 2 pacientes presentaron CV positiva, representando una prevalencia de 0,11%. Ambos pacientes fueron citados en la consulta. Uno de ellos presentó CV positiva a títulos bajos por lo que se repitió y posteriormente fue negativa, nunca había sido tratado. El otro paciente, un varón de 61 años, desconocía el diagnóstico, presentaba alteración de pruebas de función hepática de años de evolución y consumo de OH moderado. En 2016 se solicitó en consulta de Digestivo el Anti VHC siendo positivo, no se realizó CV y el paciente no volvió a consulta. En la ecografía y Fibroscan se detecta esteatosis severa con fibrosis hepática grado 2. Se inició tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas, pendiente de comprobar respuesta viral sostenida.

**Conclusiones:** Estos resultados demuestran que la automatización de la solicitud de la serología de VHC en todos los pacientes que requieran una extracción analítica, independientemente el motivo de su solicitud y del servicio médico que lo solicite, es una estrategia que incrementa de forma significativa el diagnóstico del VHC.

#### V-74. PROYECTO SURESTE SIN C: RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL CRIBADO DE HEPATITIS C DE UNA FORMA INTEGRAL EN UN CENTRO HOSPITALARIO

Antonio Díaz Sánchez<sup>1</sup>, Seila García Mulas<sup>1</sup>,  
Estela Herrador López<sup>1</sup>, Francisco Miguel Alcaide Espinosa<sup>1</sup>,  
Adrián García Romero<sup>2</sup>, Eloísa Moya Valverde<sup>1</sup>,  
Jorge Antonio Núñez Otero<sup>1</sup>, Lucía Diéguez Montes<sup>1</sup>,  
Rebeca Manzano Fernández<sup>1</sup>, Ana Isabel González Tallón<sup>1</sup>,  
María Ángeles Martín Matas<sup>1</sup>, Marta Muñiz Muñoz<sup>1</sup>  
y Miguel Rivero Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Digestivo. Hospital Universitario del Sureste, Madrid, España. <sup>2</sup>Control de Gestión. Hospital Universitario del Sureste, Madrid, España.

**Introducción:** La realización del cribado del virus de la hepatitis C (VHC) aprovechando la petición de una analítica por otro motivo ha demostrado un aumento en la detección de pacientes infectados. Exponemos los resultados de la detección de pacientes VHC tras la puesta en marcha del programa de microeliminación "Sureste sin C" en el área de salud del Hospital Universitario del Sureste.

**Métodos:** En julio 2021 comenzó el programa de microeliminación del VHC en nuestra área de salud. Uno de los puntos fue la promoción del cribado oportuno a los diferentes servicios del hospital, tanto médicos como quirúrgicos, así como en Urgencias. Igualmente se incluyó dentro del preoperatorio quirúrgico la realización sistemática de serología VHC. Se comparó la eficacia del cribado en cuanto a número de peticiones realizadas entre el pe-

riodo comprendido enero-octubre 2019 (previo a la pandemia) y enero-octubre 2022.

**Resultados:** En el primer periodo se solicitaron 3.709 peticiones de serología VHC (3.313 pacientes individuales), comparado con las 7.743 (6.902 pacientes individuales) del segundo periodo (incremento del 109%). Separado por servicios, este aumento de peticiones observado en el segundo periodo fue principalmente a expensas de los servicios quirúrgicos (incremento del 251%) gracias a la inclusión de la serología en los protocolos preoperatorios de forma automática, y psiquiatría (incremento del 558%). En el área médica el incremento fue del 42% siendo Digestivo, Medicina Interna, Neumología y Oncología donde se observó mayor aumento de peticiones. Respecto a Urgencias se observó un incremento de peticiones del 101%. En la globalidad de la serie, se detectaron 145 pacientes AntiVHC positivos en el primer periodo (prevalencia 4,37%) siendo 48 virémicos (1,44%), frente a 130 pacientes en el segundo periodo (prevalencia 1,88%) siendo 29 virémicos (0,42%). En cuanto al ámbito exclusivamente quirúrgico se produjo un aumento muy importante de pacientes con serología positiva en el segundo periodo (8 vs. 45, incremento del 462%, prevalencia 1,14%) así como virémicos (0 vs. 5 pacientes, prevalencia 0,12%).

**Conclusiones:** La inclusión de la serología VHC de forma sistemática en el protocolo preoperatorio quirúrgico y el estímulo de colaboración de otros servicios para el cribado oportuno del VHC, es un mecanismo eficaz para conseguir el objetivo de detección de pacientes infectados dentro de un programa de microeliminación de la hepatitis C. En nuestro caso el descenso en detección de pacientes infectados a pesar de un incremento significativo del número de peticiones lo ponemos en el contexto de la exclusión de cribado en el segundo periodo de pacientes ya testados previamente de serología VHC. Dado que en el ámbito quirúrgico este proceso está automatizado, sí que se observa un incremento de la tasa de infectados en el segundo periodo.

#### V-75. LINK-B: UNA ESTRATEGIA ÚTIL PARA VINCULAR A LOS PACIENTES CON HEPATITIS B EN NUESTRO PAÍS

Anna Feliu-Prius<sup>1,2</sup>, Ana Barreira-Díaz<sup>1,2,3</sup>,  
Ariadna Rando-Segura<sup>2,3,4</sup>, Judit Vico-Romero<sup>1</sup>,  
Elena Vargas-Accarino<sup>1,2</sup>, Adriana Palom<sup>1,3</sup>,  
Juan Carlos Ruiz Cobo<sup>1,2</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2,3</sup>,  
Francisco Rodríguez-Frías<sup>2,3,4</sup>, Rafael Esteban<sup>1,2,3</sup> y María Buti<sup>1,2,3</sup>

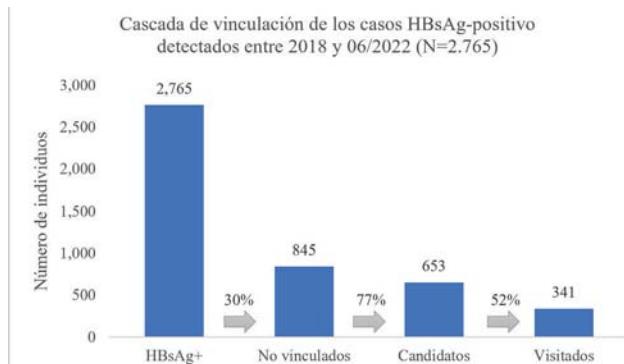
<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es la causa más frecuente de cáncer hepático a nivel mundial. El aumento del diagnóstico y vinculación a la atención son esenciales para alcanzar el objetivo de la OMS para su eliminación en 2030. El objetivo de este estudio fue promover la vinculación y tratamiento de las personas con hepatitis B y analizar sus características.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, retrospectivo (2018-2020) y prospectivo (2021-06/2022), en el que se analizaron los casos con antígeno de superficie del VHB (HBsAg) positivo detectados en el laboratorio de Microbiología del Área Sanitaria Norte de Barcelona (450.000 habitantes). Se revisaron las historias clínicas para identificar aquellos que no estaban en seguimiento y se contactó con los candidatos por teléfono o carta para una visita médica y una analítica del VHB.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 2.765 casos HBsAg-positivo. De ellos, se identificaron 845 (30%) sujetos no vinculados, que

a diferencia de los 1.746 vinculados, eran más a menudo varones (65 vs. 61%,  $p = 0,039$ ) y más jóvenes (39 vs. 45,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en los niveles de ALT (36 vs. 47,  $p = 0,162$ ). Se consideraron 653 candidatos para vincularse, siendo 341 (52%) los que acudieron a la visita. El 76% de los sujetos visitados presentaba infección crónica HBeAg-negativo, un 6% hepatitis crónica HBeAg-negativo, 15 estaban coinfectados por VHD, 7 por VHC, y 2 por VIH. Los individuos que no pudieron ser vinculados eran más a menudo varones (70 vs. 56%,  $p < 0,001$ ), más jóvenes (39 vs. 46,  $p < 0,001$ ), con menor proporción de caucásicos (17 vs. 40%,  $p < 0,001$ ) y de hispanoparlantes (18 vs. 42%,  $p < 0,001$ ).



**Conclusiones:** Un tercio de los sujetos HBsAg-positivo detectados en el laboratorio no recibían seguimiento. La mayoría son varones jóvenes, no caucásicos, con barrera lingüística e infección crónica HBeAg-negativo. Esta estrategia consiguió vincular a la mitad de los candidatos.

#### V-76. CRIBADO DE LA HEPATITIS C EN URGENCIAS, UNA ESTRATEGIA EFICAZ EN EL CAMINO DE LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C

Elena Pérez Campos<sup>1</sup>, Anny Camelo Castillo<sup>1</sup>, Marta Fernández Carrasco<sup>1</sup>, Teresa Jordán Madrid<sup>1</sup>, Diogo Medina<sup>2</sup>, José Luis Vega Sáenz<sup>1</sup> y Marta Casado Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>2</sup>Gilead Sciences, España.

**Introducción:** España puede ser uno de los primeros países en alcanzar el objetivo de la eliminación de la hepatitis C previsto por la OMS para el año 2030. Para ello, es imprescindible aumentar la tasa de diagnóstico a través de la puesta en marcha de estrategias de cribado dirigidas tanto a población general como a población vulnerable con elevada prevalencia de infección. En este sentido, el hospital continúa siendo una oportunidad para el diagnóstico de la hepatitis C y especialmente el servicio de urgencias, ya que en muchas ocasiones es el único vínculo que existe entre grupos de población vulnerable y nuestro sistema sanitario.

**Objetivos:** El objetivo del 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.

**Métodos:** El cribado de la infección por el VHC fue implementado en nuestro servicio de urgencias en agosto de 2021. Incluye a pacientes entre los 18 y 69 años que acuden a urgencias y requieren una extracción sanguínea por cualquier motivo. Usando la estrategia de "diagnóstico en un solo paso", se realiza la determinación de anticuerpos frente al VHC por quimioluminiscencia. En los pacientes con serología VHC positiva se determina el RNA viral por PCR en la misma muestra. Los pacientes con infección activa han sido derivados al especialista de hepatología para su vinculación a la atención especializada y prescripción de tratamiento antiviral.

**Resultados:** Hemos realizado el cribado de VHC en 8.798 pacientes, de los cuales 155 han sido anti-VHC positivos. De ellos, 37 tenían infección activa con recuento de RNA viral (81% varones, edad promedio de 56 años). Con estos datos, la tasa de seroprevalencia en la población que acude al servicio de urgencias hospitalarias es del 1,76%, y la de infección activa del 0,42%. Del total de pacientes con infección activa, 28 se han vinculado a la atención y 16 de ellos han iniciado tratamiento antiviral. El 93% de los pacientes con infección activa VHC habían acudido previamente al servicio de urgencias, un 90% a atención primaria y un 85% a atención hospitalaria. Se han identificado exposiciones y situaciones de riesgo en el 47% de los pacientes virémicos, siendo los principales el uso de drogas injectadas (37%), la coinfección por VIH o VHB (23%), ser inmigrante (10%) y un historial previo de encarcelamiento (10%).

**Conclusiones:** La prevalencia de infección activa por VHC en la población que acude al servicio de urgencias es el doble que la estimada para la población general. Tan solo uno de cada dos pacientes diagnosticados tiene antecedentes de exposición a situaciones de riesgo de infección. Por lo tanto, el cribado de la hepatitis C en los servicios de urgencias es una estrategia eficaz para aumentar la tasa de diagnóstico de la infección VHC y quizás debería implantarse en todos los centros hospitalarios.

#### V-77. ELIMINACIÓN COMPLETA Y MANTENIDA DE HEPATITIS C EN PACIENTES EN PROGRAMA DE SUSTITUCIÓN CON METADONA

E. Rodríguez<sup>1</sup>, J. Rodríguez<sup>1</sup>, A. La Serna<sup>2</sup>, S. Acosta<sup>1</sup>, P. Díaz<sup>3</sup>, M. Lara<sup>4</sup>, T. de La Rosa<sup>2</sup>, L. Santiago<sup>2</sup> y F. Pérez Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife, España. <sup>2</sup>San Miguel Adicciones, España.

<sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife, España. <sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** La OMS propone eliminar la hepatitis C (VHC) antes de 2030, su objetivo diagnosticar al 90% y tratar al 80%. Son necesarios planes de microeliminación en poblaciones de alta prevalencia y baja adhesión como 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 demostrando tasas de curación > 90%. Un metaanálisis cifra la incidencia de reinfección en 6% con series en las que se supera el 30%.

**Objetivos:** Objetivo principal: evaluar la eficacia de nuestro protocolo para conseguir la eliminación de VHC en la UAD Santa Cruz San Miguel Adicciones (UADSC). Objetivos secundarios: conocer la prevalencia de VHC, resultados del tratamiento antiviral y tasa de reinfecciones.

**Métodos:** Se incluyeron todos los usuarios de la UADSC en programa de sustitución de opiáceos (PSO) y se analizó la prevalencia de VHC antes de iniciar el programa de eliminación (diciembre 2018) y tras el mismo (julio 2022). Se analizó el número de pacientes tratados y la respuesta al tratamiento, los curados hace más de un año se incluyeron para screening de reinfección. Se utilizó estadística descriptiva.

**Resultados:** Nuestra muestra está constituida por 231 usuarios PSO de la UADSC (88,3% hombres). Al inicio del estudio conocíamos el estado serológico del 87% y se había realizado RNA al 83,1% de ellos; 72,3% tenían diagnóstico completo. De los pacientes en que disponíamos de RNA 42,5% eran positivos; de los negativos, 43% lo eran tras tratamiento. Basalmente, la prevalencia serológica era del 67,6% y la prevalencia de virémicos del 35,3%, estos no estaban en tratamiento ni vinculados a la consulta de hepatitis. Tras la implantación del programa de screening conseguimos conocer la

situación en relación al diagnóstico de VHC en el 95,4%. La prevalencia de pacientes virémicos fue del 41% (55): los genotipos más prevalentes fueron 1a (42%) y 3a (28%), 37,5% tenía fibrosis avanzada. Entre los pacientes con serología positiva y RNA negativo, 2/3 lo eran tras tratamiento. Ninguno con serología negativa antes del estudio se había infectado. De los RNA positivo (55) se trató a 50 (90,91%); uno no recibió tratamiento por enfermedad terminal. Se consiguió curación virológica en 49, uno está pendiente de conocer respuesta. En 2022 se realizó nuevo screening VHC; se adhirieron el 85,1% de ellos, 3 (2,5%) eran virémicos: uno no se trató por comorbilidad y dos se negaron a tratamiento. Entre los 50 tratados, 49 lo habían sido hacia más de un año y se consiguió hacer screening de reinfección en 46: 100% negativos.

**Conclusiones:** 1. Entre los usuarios PSO de la UADSC hemos conseguido superar el objetivo de la OMS, con un 97,4% de pacientes diagnosticados y un 90,1% tratados con una tasa de curación del 98%. 2. La eliminación se ha mantenido después de un año con 0 reinfecciones y 0 nuevas infecciones.

#### V-78. UTILIDAD DEL PROGRAMA DE ENVÍO DE CARTAS PARA LA CONFIRMACIÓN DE INFECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

Blanca Sampedro Andrada<sup>1</sup>, Cristina San Juan López<sup>1</sup>, Sandra Pérez-Prado<sup>1</sup>, María Lorenzo Morote<sup>1</sup>, Astrid Rocha Escaya<sup>1</sup>, Santiago Areati Zarate<sup>1</sup>, Ana Rosa Arteaga Sánchez<sup>2</sup> y Jose Luis Cabriada Nuño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital Galdakao, España. <sup>2</sup>Enfermería Aparato Digestivo, Hospital Galdakao, España.

**Introducción:** La OMS ha marcado el objetivo de erradicar la infección por hepatitis C (VHC) para 2030, y para lograrlo es preciso desarrollar herramientas que faciliten el acceso al tratamiento a aquellos pacientes con una infección crónica *naïve* o con una recidiva no tratada. El envío de cartas ha permitido rescatar a algunos de estos pacientes para así retomar su seguimiento.

**Métodos:** En Osakidetza en 2020 se puso en marcha un programa de envío de cartas para contactar con todos los pacientes con algún registro histórico de anti-VHC positivo. En dichas cartas, se les notificaba la necesidad de acudir a su Centro de Salud para confirmar/descartar dicha infección. Los médicos de Atención Primaria (MAP), realizaban una serología y si era positiva se contactaba directamente con la consulta de Hepatología para organizar una primera cita para recibir el tratamiento.

**Resultados:** Desde enero 2020 hasta diciembre 2022 se han enviado cartas a un total de 326 pacientes, de los cuales 86 (26%) acudieron a su MAP. En los análisis realizados se observó un anti-VHC negativo en 30 pacientes (34,8%), anti-VHC positivo con carga viral (CV) negativa en 20 pacientes (35% de los 56 pacientes con anti-VHC positivo). De los 36 pacientes restantes se han tratado 34, alcanzando una respuesta viral sostenida (RVS) en 31, 2 se encuentran pendientes de confirmar RVS y uno pendiente de retratamiento. Dos pacientes no acudieron a la consulta del especialista de Hepatología. Hay un total de 163 pacientes con registro de anti-VHC positivo sin disponer de una CV que confirme la infección y 77 pacientes con anti-VHC positivo con CV positivas, de los cuales 18 habían sido valorados en Hepatología, 17 se habían negado a recibir tratamiento y uno no acudió a seguimiento.

**Conclusiones:** El método de envío de cartas es una buena primera estrategia de aproximación para tratar a pacientes que han podido perder el seguimiento o no han sido remitidos previamente para recibir tratamiento, pero solo 1 de cada 4 pacientes acude a su MAP para iniciar dicho tratamiento. Es preciso combinar esta estrategia con otros métodos para asegurar el tratamiento de todos los pacientes y lograr la erradicación de la enfermedad.

#### V-79. HEPCITYFREE: RESULTADOS PRELIMINARES SEVILLA

Ana Lucena Valera<sup>1</sup>, Carmen Lara Romero<sup>1</sup>, Yolanda Sánchez Torrijos<sup>1</sup>, Javier Ampuero<sup>1</sup>, Francisco Atienza<sup>2</sup>, Edmundo Cartagena<sup>3</sup>, Valentín Márquez<sup>4</sup>, Eduardo Briones<sup>2</sup>, Gloria Lopez Campos<sup>2</sup>, Fernando Martínez<sup>5</sup>, Carmen Lozano<sup>6</sup>, Trinidad Desongles<sup>7</sup>, Lola Martínez<sup>5</sup>, Diego García<sup>8</sup>, María José Melero<sup>9</sup>, Miguel Ángel Calleja<sup>10</sup>, Javier García Samaniego<sup>11</sup>, Felipe Fernández Cuesta<sup>12</sup>, Isabel Carmona<sup>13</sup>, Susana Padrón<sup>2</sup>, Antonio Sanchez<sup>5</sup> y Manuel Romero Gómez<sup>1</sup>

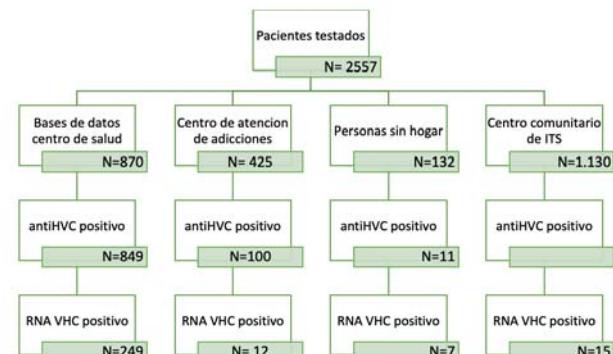
<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Distrito Sevilla Atención primaria, Sevilla, España. <sup>3</sup>Centro de tratamiento de adicciones Polígono Sur, Sevilla, España. <sup>4</sup>Médicos del Mundo, Sevilla, España.

<sup>5</sup>Ayuntamiento de Sevilla, España. <sup>6</sup>Servicio de Microbiología, Hospital universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>8</sup>Fundación Adhara, Sevilla, España. <sup>9</sup>Dirección General Salud Pública, España. <sup>10</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>11</sup>Coordinador AEHVE, España. <sup>12</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España.

**Objetivos:** Desarrollar un programa de eliminación completa de la hepatitis C en Sevilla. Para ello, se ha creado una red de colaboración entre diferentes organizaciones que nos permite acceder a poblaciones en riesgo.

**Métodos:** El acceso a las mismas se realiza: 1. Revisando pacientes de la base de datos de los centros de atención primaria. 2. Testando pacientes atendidos de centros de tratamiento de adicciones (CTA). 3. Testando usuarios de organizaciones sin ánimo de lucro y servicios sociales del Ayuntamiento. Se determinó el anti-VHC mediante Oralquick® en saliva o análisis de sangre mediante test de gota seca (TGS). En caso de ser positivo, se determinó el ARN mediante TGS o muestras de suero. Los pacientes con ARN detectable fueron citados en consulta de hepatología. En caso de no ser posible se contactó telefónicamente para iniciar antivirales de acción directa.

**Resultados:** En los centros de atención primaria fueron analizados 870 pacientes de los cuales disponíamos anti-VHC positivo previo, presentando n = 849/870 anti-VHC. El ARNVHC fue detectable en n = 249/870 (28,6%). El anti-HVC fue positivo en n = 100/425 (23,5%) de los pacientes atendidos en CTA con ARNVHC en 12% (n = 12/100). En las poblaciones sin hogar se encontraron n = 11/132 (8,3%) anti-VHC y ARNVHC en n = 7/132 (5,3%). Fueron evaluados 1.130 usuarios de programas de ITS, con ARN positivo en n = 15/1.130 (1,33%). En total hemos identificado 283 pacientes con carga viral positiva (fig.).



**Conclusiones:** La colaboración entre organizaciones sanitarias, sociales y sin ánimo de lucro es indispensable para conseguir la eliminación de la hepatitis C. Aumentar las posibilidades de detección del VHC fuera de un centro sanitario y facilitar el acceso rápido y sencillo a la dispensación del tratamiento es clave para acceder a personas vulnerables, que actualmente son la clave para conseguir el objetivo mundial de eliminación de la hepatitis C.

Reconocimiento: AEEH y Gilead Science y SAPD y Abbvie por proporcionar Oralquick® y DBS®.

#### V-80. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS HEPATITIS AGUDAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Anna Calm<sup>1</sup>, Laura Gutiérrez<sup>1</sup>, Anna Pèlach<sup>1</sup>, Marc Vidal<sup>1</sup>, Maria Torner<sup>1</sup>, Ariadna Clos<sup>1</sup>, Alba Ardèvol<sup>1</sup>, R.M. Morillas<sup>1,2</sup> y Helena Masnou<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

**Introducción:** Se define como hepatitis aguda una elevación de las transaminasas > 5 veces el valor superior de la normalidad (VSN). El diagnóstico diferencial es amplio y varía según la localización geográfica. Son pocos los datos disponibles sobre la frecuencia de las diferentes etiologías en nuestro entorno.

**Objetivos:** Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que presentan hepatitis aguda, así como las principales etiologías, pronóstico y evolución.

**Métodos:** Identificamos los pacientes con elevación de transaminasas > 5 veces VSN, de octubre 2021-septiembre 2022, a través de un sistema de alarma de laboratorio. Excluimos los pacientes con enfermedad hepática crónica conocida, afectación neoplásica hepática, etiología biliopancreática, causa extrahepática de la hipertransaminasemia, < 18 años y aquellos duplicados o con historia clínica no disponible. Recogimos variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

**Resultados:** Identificamos 713 pacientes. Descartamos 361 por cumplir criterios de exclusión. Analizamos 352 pacientes, el 64,2% eran hombres y la mediana de edad fue de 58 años. En el 65,3% de los casos la alteración analítica fue un hallazgo casual durante un ingreso hospitalario por otro motivo y en el 34,7% se halló de forma ambulatoria o durante una consulta a urgencias requiriendo ingreso hospitalario el 7,4%. En el 55,4% (n = 195) de los pacientes se consiguió filiar la causa, siendo la etiología más frecuente la hipóxica 45,1%, seguida de la tóxica 34,3%, viral 12,3% (10 VEB, 7 VHC, 3 VHE, 2 VHB, 1 VHD, 1 CMV), autoinmune 2,6%, alcohólica 2,6% y otros 3,1%. Las etiologías hipóxica, tóxica y viral continuaron siendo las más frecuentes analizando según sexo, seguido de causa autoinmune en mujeres y alcohólica en hombres. La mediana de edad por grupos fue de 68 años en la hipóxica, 59 años en la tóxica, 35,5 años en la viral, 56 años en la autoinmune y 46 años en la alcohólica. Únicamente 34 de estos casos consultaron por sintomatología, siendo los principales motivos de consulta fiebre (10), ictericia (8) y dolor abdominal (6). Excluyendo los de causa hipóxica (n = 88), 9/107 presentaron TP < 50% y 3/107 bilirrubina > 14 mg/dL como criterios de mal pronóstico. Ninguno de ellos presentó criterios de insuficiencia hepática aguda grave ni requirió trasplante hepático y no hubo ningún fallecido por causa hepática. Finalmente, en un 4,5% (n = 16) no se consiguió filiar la causa a pesar de realizar estudio etiológico completo y en un 40,1% (n = 141) no se estudió o no se realizó de forma completa.

**Conclusiones:** En el medio hospitalario la causa más frecuente de hepatitis aguda en ambos性 was la hipóxica y en estos pacientes la mortalidad fue elevada pero por causas distintas a la hepática. Las siguieron la etiología tóxica y viral en ambos性.

seguida de causa autoinmune en mujeres y alcohólica en hombres. En un alto porcentaje de los pacientes no se realizó estudio para filiar la causa de la alteración analítica.

#### V-81. ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C A NIVEL INTRAHOSPITALARIO

Reyes Busta<sup>1</sup>, Gabriel March-Roselló<sup>2</sup>, Sandra Izquierdo<sup>1</sup>, Antonella Rizzo<sup>1</sup>, Jean Félix Piñera<sup>1</sup>, Carmen Bocos<sup>1</sup>, Natalia Mora<sup>1</sup>, Beatriz Antolín<sup>1</sup>, Claudio González<sup>1</sup>, Marta Menéndez<sup>1</sup>, Eva del Río<sup>1</sup> y Rocío Aller<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>3</sup>CiberINFEC (Beca Investigación Biomédica Gilead), España.

**Introducción y objetivos:** La prevalencia de la infección por VHC se ha reducido hasta niveles de 0,2% en la población general gracias al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). El objetivo de la OMS es eliminar las hepatitis virales como problema de salud pública para el año 2030, por lo que es necesario un esfuerzo en la búsqueda de pacientes infectados por VHC que desconocen su infección. El objetivo de este estudio fue realizar una búsqueda activa de pacientes atendidos en diversos servicios hospitalarios, donde debido a las manifestaciones extrahepáticas causadas por el VHC, existe un mayor porcentaje de pacientes infectados no diagnosticados.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes de diferentes servicios de nuestro hospital, con patologías con mayor prevalencia de infección, a los que se realizó Ac VHC y PCR-VHC en los casos positivos. Se recogieron variables demográficas, el servicio hospitalario de procedencia, así como patología que derivó a sospecha diagnóstica concomitante de VHC. En todos los pacientes se estratificó el estado de fibrosis al inicio, el genotipo de VHC y si habían recibido tratamiento previo.

**Resultados:** Se realizaron un total de 10.152 serologías de VHC de las que 22 fueron PCR -VHC + (0,22%). Se trataron todos los pacientes. El 50% (11 pacientes) se encontraban en estadio de fibrosis F0-F1 y 3 pacientes en fase de cirrosis. El genotipo más frecuente fue el 1a y 1b; 17 eran naïve y 3 fueron reinfecciones por conductas de riesgo persistentes. Seis pacientes presentaron además serología positiva para el VIH. Todos fueron tratados con AAD, presentando respuesta 21 pacientes en régimen de primera línea y uno sin respuesta que respondió a tratamiento de segunda línea con sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir. El motivo más frecuente para la detección de hepatitis C fue la infección concomitante VIH. Se detectaron 3 casos en las consultas de endocrinología (pacientes con diabetes tipo 2), 4 eran casos perdidos en el sistema, 2 casos atendidos en el centro de salud mental, 2 en hematología (en estudio por pancitopenia) y 1 en nefrología (en estudio por insuficiencia renal crónica).

**Conclusiones:** La búsqueda activa de pacientes con infección por VHC en las diversas consultas intrahospitalarias donde se atienden patologías en las que la infección por VHC es más prevalente, nos permite identificar un número importante de pacientes, en algunos casos en fase avanzadas de la enfermedad.

#### V-82. MICROELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS POR VIRUS C (HCC) EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS. ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN MULTIDISCIPLINAR EN EL PROPIO CENTRO DE ATENCIÓN AMBULATORIA A LAS ENFERMEDADES MENTALES (CSMA). DATOS PRELIMINARES

Joel López Jardiel<sup>1,2</sup>, Inés Sáenz de Miera Olivera<sup>1,2</sup>, Maite Royo Iglesias<sup>2,3</sup>, Isabel Plo Seco<sup>2,4</sup>, Adriá Rodríguez Castellano<sup>1,2</sup>, Silvia Montoliu Llopis<sup>1,2</sup>,

Albert Pardo Balteiro<sup>1,2</sup>, Joaquín Ruiz Herrero<sup>2,3</sup>  
y Joan Carles Quer Bonquet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere i Virgili (IISPV), Tarragona, España. <sup>3</sup>CSMA-Tarragona, Institut Pere Mata, Tarragona, España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La población psiquiátrica se considera un colectivo vulnerable con especiales dificultades de accesibilidad a los dispositivos de diagnóstico y tratamiento de la HCC. La seroprevalencia de la enfermedad en la población psiquiátrica no es bien conocida y oscila entre el 4 y el 17%. Son escasos los datos publicados referentes a nuestro país. Se ha implementado una estrategia asistencial multidisciplinar para el cribado, diagnóstico y tratamiento de la HCC en pacientes con patología psiquiátrica atendidos en el CSMA de nuestra ciudad, en la que la población estudiada y atendida no se mueve de su entorno asistencial habitual. Los objetivos son evaluar la prevalencia de HCC en esta población y valorar la rentabilidad del circuito establecido para su diagnóstico y tratamiento.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo. Se presentan datos preliminares con un periodo analizado de 9 meses (enero-septiembre 2022). Se ofrece cribado rápido con determinación de Ac.VHC en saliva (ORAQUICK® HCV). En los casos positivos se realiza determinación de RNA-VHC. En casos con infección demostrada se lleva a cabo estudio de interacciones (Farmacia-Psiquiatría) y prescripción del tratamiento. Se realiza la visita clínica, elastografía e inicio del tratamiento en el mismo día. La medicación es facilitada a los pacientes y se controla la adherencia en el propio CSMA.

**Resultados:** Se ha ofrecido el cribado a 610 individuos, 349 han aceptado su inclusión (57,2%). 50% son hombres; edad mediana 47 años; 39% con trastorno psicótico, 13% trastorno bipolar; 32% con antecedente de factor de riesgo. Se ha detectado Ac. VHC en 9 casos (seroprevalencia 2,6%), 6 hombres, edad mediana 52 años, 8 de ellos con historia de consumo de drogas. De los 9 casos, 3 tienen RNA-VHC positivo (prevalencia 0,85%), dos de ellos con criterios de no respuesta a un tratamiento previo con interferón-ribavirina. Dos han finalizado la fase de tratamiento con sofosbuvir-velpatasvir-12 semanas (carga viral indetectable), con buena adherencia y sin requerir modificaciones importantes de su terapia psiquiátrica habitual, y el tercero está pendiente de iniciarla. Del resto de casos, 5 ya habían sido tratados previamente y siguen curados, el restante, sin factor de riesgo, con criterios de resolución espontánea.

**Conclusiones:** En nuestros resultados preliminares la tasa de inclusión en el programa ha sido aceptable. La seroprevalencia de VHC detectada en la muestra analizada es claramente superior a la descrita para la población general y se asocia a la existencia de historia de consumo de drogas. La prevalencia de infección actual detectada (0,85%) duplica la descrita para la población general. Hemos detectado 4 casos con resultado falso negativo en el test de cribado. Los casos tratados han presentado una adherencia excelente y han requerido escasas modificaciones de su terapia psiquiátrica. La mayoría de los seropositivos ya habían sido diagnosticados y tratados previamente.

#### V-83. HOSPITALIZACIÓN POR HEPATITIS AGUDA POR VIRUS HEPATOTRÓPICOS EN CANTABRIA. EPIDEMIOLOGÍA Y CURSO CLÍNICO

Ángela Antón Rodríguez<sup>1</sup>, Carmen Ribes Peiró<sup>1</sup>,  
Andrea Izquierdo Pérez<sup>2</sup>, María Eliecer Cano<sup>3,4</sup>,  
Antonio Cuadrado<sup>1,2,4</sup>, Ángela Puento<sup>1,2,4</sup>, José Ignacio Fortea<sup>1,2,4</sup>,  
Jorge Calvo<sup>3,4</sup>, Javier Crespo<sup>1,2,4</sup> y Emilio Fábrega<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Universidad de Cantabria,

Santander, España. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

**Introducción:** La hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (A-E) suele seguir un curso clínico benigno. Sin embargo, ocasionalmente los pacientes requieren ingreso hospitalario y pueden progresar a hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda. El objetivo del presente trabajo ha sido analizar la epidemiología y curso clínico de los pacientes adultos hospitalizados por hepatitis aguda por virus hepatotrópicos (A-E) en Cantabria.

**Métodos:** Se recogieron retrospectivamente todos los casos de hepatitis aguda por virus hepatotrópicos que requirieron hospitalización en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de enero de 2016 a octubre de 2022. Se compararon dos períodos (enero 2016-diciembre 2018 y enero 2019-octubre 2020).

**Resultados:** En el periodo de estudio precisaron ingreso hospitalario un total de 43 pacientes (81,4% varones, con una mediana de edad de 45 años (rango 38-54); 90,7% de nacionalidad española). La etiología más frecuente fue el virus de la hepatitis A (VHA) (n = 21, 48,9%), seguidos por el virus de la hepatitis E (VHE) (n = 13; 30,2%), virus de la hepatitis B (VHB) (n = 5; 11,6%), y virus de la hepatitis C (VHC) (n = 4; 9,3%). Los principales mecanismos de transmisión fueron la vía sexual y el uso de drogas por vía parenteral. En el 42,9% de los casos de hepatitis aguda por VHA se confirmó la transmisión sexual. Al comparar ambos períodos, se observó un mayor número de hospitalizaciones en el primer periodo (n = 28) que en el segundo (n = 15), predominando en el primero los casos por VHA (n = 19, 67,9%), frente al VHE (n = 4, 14%) y otros virus (n = 5, 17,9%). Sin embargo, en el segundo periodo esta tendencia cambió predominando los casos por VHE (n = 9, 60%), frente al VHA (n = 2, 13,3%), y otros virus (n = 4, 26,7%), p = 0,001. 16 pacientes presentaron hepatitis grave (75% relacionados con el VHA y 18,8% por el VHE), y 2 pacientes insuficiencia hepática aguda (uno por VHE que se resolvió sin necesidad de trasplante y otro por VHB, que finalmente falleció).

**Conclusiones:** Nuestros resultados reafirman la necesidad de optimización de las actuales medidas de prevención e intensificar programas de vacunación tanto contra el VHA y el VHB, y la necesidad de su implementación contra el VHE.

#### V-84. INTERFERÓN-FOBIA: ¿PUEDE QUEDAR UN REMANENTE DE PERSONAS CON VHC ACTIVA PARA RESCATAR?

Carmen Ribes<sup>1</sup>, Joaquín Cabezas<sup>1</sup>, Aitziber Illaro<sup>2</sup>, Carlos Gutiérrez<sup>1</sup>, Victor Echavarriá<sup>1</sup>, Ángela Antón<sup>1</sup>, Andrea González<sup>1</sup>, Sara Alonso<sup>1</sup>, Susana Llerena<sup>1</sup> y Javier Crespo<sup>1,3</sup>

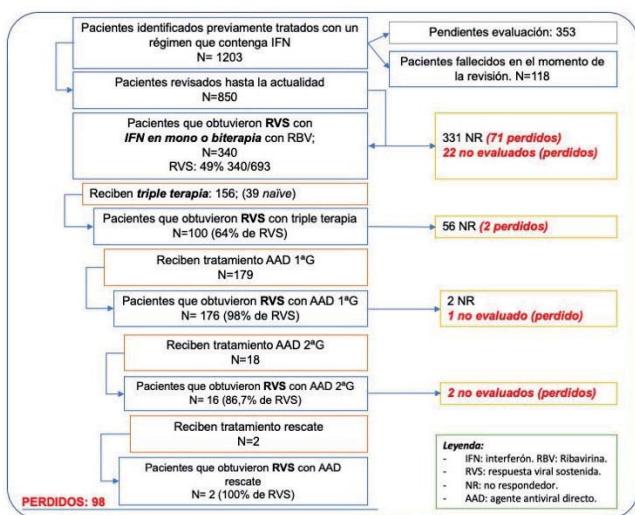
<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España.

**Introducción:** La erradicación del VHC se apoya en estrategias de microeliminación. Este ellas la recuperación de pacientes perdidos con infección activa desde las bases de microbiología. Cambiando de perspectiva es posible que pacientes en quien se indica un tratamiento basado en interferón y no alcanzara la respuesta viral sostenida (RVS) se encuentren perdidos en el sistema sin evaluación analítica posterior.

**Métodos:** Búsqueda activa de sujetos tratados con regímenes que contengan interferón en nuestro centro. Primera fase: revisión de las bases de datos de farmacia y registros del servicio de Diagnóstico.

tivo de sujetos con hepatitis C crónica en quienes se hubiera prescrito un régimen que contenga interferón. Se identificaron 1.203 sujetos desde 1989 a 2015. Se han analizado datos de 1997-2015 de 850 individuos. Segunda fase: caracterización y recuperación de pacientes perdidos y enlace con la atención sanitaria.

**Resultados:** Entre los 850 sujetos, 118 se encontraban fallecidos a la revisión. Un 49% (340) alcanzaron la RVS con interferón (monoterapia/biterapia con ribavirina). Triple terapia recibieron 156, con una tasa de RVS de 64%. Antivirales de primera generación reciben 179 con una tasa de RVS del 98%. Finalmente con antivirales de última generación se tratan 18 individuos, con una tasa de RVS del 88%; y reciben tratamiento de rescate 2 sujetos que alcanzan la RVS. Se identificaron 98 pacientes perdidos: 71 no respondedores a un régimen convencional con interferón, 22 sin evaluación de la respuesta y 2 no respondedores a triple terapia. Tras tratamiento con antivirales orales se han identificado 3 sujetos perdidos. El 87% de los pacientes perdidos pertenecen a periodo anterior a 2011.



**Conclusiones:** Los pacientes que recibieron regímenes con interferón antes de los agentes de acción directa puede ser un nicho para la recuperación de pacientes con infección VHC activa; una segunda fase de reevaluación de estos individuos se ha iniciado a la luz de estos resultados.

#### V-85. SISTEMA BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL COMO AYUDA A LA DECISIÓN CLÍNICA Y SU APLICACIÓN AL CRIBADO DE INFECCIÓN OCULTA POR VHC EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SEVERO OCHOA: INTELLIGEN-C

José Luis Castro Urda<sup>1</sup>, Marta Álvarez<sup>1</sup>, Raquel Domínguez-Hernández<sup>2</sup>, Marta Vázquez<sup>3</sup>, Javier Castro<sup>4</sup>, Laura Salinas-Ortega<sup>2</sup> y Miguel Ángel Casado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España. <sup>2</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. <sup>3</sup>Gilead Sciences, Madrid, España. <sup>4</sup>CGM Clinical España.

**Introducción:** Las herramientas basadas en inteligencia artificial (IA) orientadas a identificar pacientes con mayor riesgo o sospecha de infección por virus de la hepatitis C (VHC), en función de un algoritmo predeterminado, favorecerían la identificación de pacientes con infección oculta, y la optimización de los procesos y flujos de trabajo hospitalarios. El objetivo de este análisis del proyecto Intelligen-C es evaluar los beneficios clínicos y de gestión del uso

de un sistema de ayuda a la decisión clínica (CGM DISCERN) basado en la IA para la realización de un cribado oportunitista automatizado del VHC, en población entre 40-70 años, en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Madrid.

**Métodos:** Se realizó una fase previa necesaria para la automatización del cribado en la cual se revisaron las bases de datos existentes en el hospital para la detección de pacientes con anti-VHC+ o ARN-VHC+ sin registro de tratamiento, ni seguimiento (fase retrospectiva; periodo analizado: Dic 2013-Sep 2021). En la fase prospectiva (periodo preliminar: Feb-Oct 2022), se implementó un cribado automatizado para los pacientes que acudían a urgencias o eran hospitalizados que requerían una analítica y no tenían registro de anti-VHC+ previo. El sistema de IA identificaba automáticamente a los pacientes candidatos al cribado y solicitaba una serología anti-VHC. Ante un resultado positivo, se realizaba la carga viral en un solo paso y, en caso de ARN-VHC+, se generaba una alerta automática a consulta de Hepatología. Además, la implantación de esta estrategia permitió monitorizar en todo momento en qué punto se encuentra el paciente dentro del circuito asistencial.

**Resultados:** En la fase retrospectiva, de los 273 pacientes identificados en la revisión se han recuperado 13 con ARN-VHC+, de los cuales 11 han iniciado tratamiento, quedando 2 pendientes de inicio. De los pacientes sin tratamiento, ni seguimiento, 45 son por diversos motivos (cambio de comunidad, situación de calle, consumo de tóxicos, situación basal o comorbilidades) y el resto son pacientes con diagnósticos erróneo, fallecidos o tratados con anterioridad. En la fase prospectiva, se analizaron 5.210 pacientes a través del cribado automatizado oportunitista etario, de los cuales 16 son ARN-VHC+. Seis (37,5%) pacientes acudieron a consulta y, por el momento, 3 iniciaron tratamiento, de los cuales ninguno presentaba fibrosis avanzada (F3-F4). De los 10 restantes: 1 fue falso positivo, 5 todavía no han sido localizados, 2 fueron tratados previamente y 2 presentaban una situación basal desfavorable.

**Conclusiones:** La aplicación de herramientas basadas en IA en el hospital permite integrar y estructurar el procesamiento de los datos para identificar pacientes con infección oculta por VHC, favorece el diagnóstico precoz de la enfermedad, además de conseguir la optimización de los flujos de trabajo hospitalarios, contribuyendo a alcanzar la eliminación de la infección por VHC en el área sanitaria en la que se implanta.

#### V-86. DECÁLOGO PARA LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN LOS HOSPITALES. RESULTADOS EN LOS HOSPITALES DEL ICS DE CATALUÑA

Joana Villaverde<sup>1</sup>, Joan Carles Quer<sup>2</sup>, Carlos Aracil<sup>3</sup>, Cinta Cardona<sup>4</sup>, Jose Castellote<sup>5</sup>, Carme López<sup>6</sup>, Rosa M<sup>a</sup> Morillas<sup>7</sup> y María Buti<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Viladecans, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España. <sup>4</sup>Hospital Verge de la Cinta, Tarragona, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

<sup>6</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España.

<sup>7</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>8</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

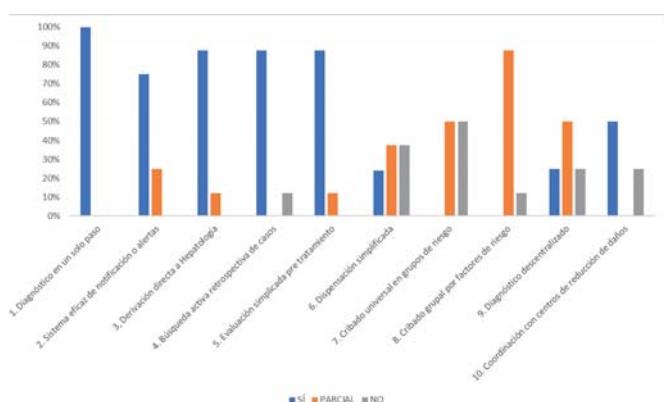
**Introducción:** En España quedan todavía un número importante de pacientes con hepatitis C sin diagnosticar y algunos de ellos están en nuestros hospitales. Con el fin de conseguir los objetivos de eliminación de la OMS, un grupo de expertos desarrolló un decálogo de acciones necesarias para que los hospitales queden libres de hepatitis C (Calleja *et al.* Nature Rev Gastro Hepatol 2022). Este decálogo de la hepatitis C ha sido avalado por la AEEH, GEHEP, SEIMC y SEPD. El Instituto Catalán de la Salud (ICS) da cobertura a casi seis millones (casi el 75% de la población de Cataluña). Está formado por 8 hospitales: Hospital Universitario Vall d'Hebron,

Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Hospital Josep Trueta, Hospital Universitario Joan XXIII, Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital e Viladecans y Hospital Verge de la Cinta.

**Objetivos:** Valorar el cumplimiento de las acciones del decálogo de eliminación de la hepatitis C en los 8 centros hospitalarios del ICS.

**Métodos:** Se ha remitido una encuesta que evaluaba las 10 acciones estratégicas sobre hepatitis por a un hepatólogo de cada centro por correo electrónico. La respuesta se categorizó en cumplimiento total, parcial o no cumplimiento.

**Resultados:** Todos contestaron la encuesta. Solo el diagnóstico en un solo paso se cumplía en todos ellos. La mayoría de los centros disponían de sistemas de alerta aunque muy heterogéneos y permitían derivar directamente los pacientes al especialista. Sin embargo, el cribado de los grupos de riesgo se realiza aún de forma parcial. El cumplimiento también es parcial en relación a la dispensación simplificada y el diagnóstico descentralizado. En la figura se muestran el cumplimiento de las diferentes acciones.



#### V-87. ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE UN PROYECTO DE MICROELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN UN CENTRO DE TRATAMIENTO DE ADICIONES MEDIANTE DIAGNÓSTICO IN SITU CON CRIBADO SEROLÓGICO EN SALIVA Y CONFIRMACIÓN DE VIREMIA CON TEST DE SANGRE SECA

Elisa del Pilar Rodríguez-Seguel<sup>1,2,3</sup>, Ricardo Ruiz Pérez<sup>1</sup>, Enrique Pérez-Godoy<sup>4</sup>, Carmen Lozano<sup>5</sup>, Trinidad Desongles<sup>6</sup>, Álvaro Giráldez-Gallego<sup>1,2</sup>, María Teresa Ferrer Ríos<sup>1,2</sup>, José Manuel Sousa Martín<sup>1,2</sup>, Salvador Zambrano Caro<sup>4</sup> y Juan Manuel Pascasio Acevedo<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>Grupo de Enfermedades Hepáticas, Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. <sup>3</sup>Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España. <sup>4</sup>Centro de Tratamiento de Adicciones de Torreblanca, Sevilla, España. <sup>5</sup>Laboratorio Microbiología-Serología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>6</sup>Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>7</sup>Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

**Introducción:** La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) sigue siendo una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y un importante problema de salud pública. La OMS ha planteado como objetivo conseguir la eliminación del VHC para el año 2030. Con esta finalidad han surgido diversas estrategias que

incluyen el cribado en colectivos vulnerables, el diagnóstico en un solo paso y la eliminación de barreras para facilitar el acceso al tratamiento. El objetivo de nuestro proyecto fue evaluar la eficacia de un proyecto activo de microeliminación del VHC en un Centro de Tratamiento de Adicciones (CTA), tras implementar un protocolo secuencial *in situ* de cribado serológico y diagnóstico confirmatorio posterior de viremia, seguido de derivación rápida al hospital para evaluación general del paciente y prescripción del tratamiento.

**Métodos:** El CTA atiende a unos 500 pacientes, generalmente en tratamiento sustitutivo con opioides (TSO). El cribado serológico (IgG-antiVHC) se hizo mediante un test de saliva y a los pacientes con test positivo se les realizó un test de gota de sangre seca para detectar viremia del VHC. A todos los pacientes virémicos se les ofreció tratamiento con antivirales de acción directa pangenotípicos, que fueron dispensados por la Farmacia Hospitalaria, evaluándose en la misma visita, el genotipo viral y la fibrosis hepática mediante métodos no invasivos. La eficacia del tratamiento se comprobó mediante la respuesta viral sostenida a las 12 semanas postratamiento (RVS12).

**Resultados:** Se ha realizado cribado en 260/500 (52%) pacientes, de los que 115 (44%) fueron anti-VHC positivos y de ellos 24 (21%) resultaron virémicos (9,2% del total de pacientes cribados). El 88% (21/24) de los pacientes virémicos fueron tratados de forma inmediata. De los 21 tratados, 12 (57%) presentaron RVS12, 3 (14,3%) están pendientes de completar tratamiento o evaluación de la respuesta y 6 (28,6%) fueron pérdida de seguimiento. Los genotipos de los 12 pacientes curados fueron: 1a (33,3%), 4 (8,3%), 3 (16,7%). El 33,3% de los pacientes (4/12) presentaron fibrosis avanzada (F3-F4).

**Conclusiones:** La prevalencia de infección activa por VHC en este colectivo de pacientes de un CTA es del 9,2%. Nuestra estrategia de cribado y diagnóstico *in situ* permitió el acceso a tratamientos eficaces en el 88% de los pacientes infectados. El genotipo más prevalente es el 1a y el 33,3% de los pacientes presentó fibrosis avanzada y serán candidatos a seguimiento de cribado de hepatocarcinoma.

Este proyecto ha recibido apoyo y financiación por parte de Gilead Science.

#### V-88. RESULTADOS DEL PROYECTO “RELINK-C” SOBRE BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTES CON HEPATITIS C EN NUESTRO DEPARTAMENTO

Rafael Díaz Muñoz, Inmaculada Ferrando, Alba Voces, José Ramón Lorente, Amparo Almudena Pérez, Jorge Torrente, Mohammed Eguíluz, Sara Albert, Ángela Algarra, Paula Besó, María Dolores Antón y José María Paredes

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.

**Introducción:** Desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha propuesto la erradicación del virus de la hepatitis C (VHC) para 2030. Un gran número de pacientes ya ha sido tratado, sobre todo desde el desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD) y la ejecución del Plan Estratégico para el Abordaje de la VHC en 2015. No obstante, desde el Ministerio de Sanidad se recomienda una búsqueda activa de aquellas personas con una prueba diagnóstica de VHC positiva que no se hayan confirmado ni tratado.

**Métodos:** Desde el servicio de Microbiología se realizó un registro de pacientes entre 2017 y 2021 según serología y carga viral para VHC. Sobre la base de datos, se procedió a revisar la historia clínica de cada paciente para valorar si habían sido tratados y obtenido respuesta viral sostenida (RVS).

**Objetivos:** Como objetivo principal, se trata de una búsqueda activa en ese período de posibles casos candidatos a recibir tratamiento erradicador con AAD de VHC sin RVS confirmada.

**Resultados:** Finalmente, se obtuvieron 1125 pacientes para proceder a su revisión: aquellos con serología positiva (anti-VHC) y carga viral detectable ( $> 15$ ), serología positiva sin determinación de carga viral, o bien, carga viral detectable sin determinación de serología. De ellos, se excluyeron: 952 pacientes habían sido tratados y con RVS confirmada, 138 *exitus*, 36 por edad avanzada con múltiples comorbilidades asociadas y/o que no deseaban tratamiento con AAD, con una muestra final de 94 pacientes: 77 mujeres, con edad media 51 años (mín. 26, máx. 86); respecto al servicio donde se diagnosticó: 33 de Medicina Interna/Infecciosas, 27 Digestivo, 17 Atención Primaria, 5 Toco-Ginecología, 1 Hematología, 1 Urgencias, 3 UCA, 1 Reumatología, 4 Riesgos Laborales, 2 de Traumatología. De esos 94 pacientes: 14 pacientes han sido avisados telefónicamente y quieren ser tratados, 3 ya estaban citados pendiente de inicio de tratamiento, 12 tienen coinfección con VIH y se han remitido al servicio de Medicina Interna, 31 no se han conseguido localizar, 7 no quieren tratamiento por diversos motivos, 3 se confirma no infección activa, 5 *exitus*, 13 ya han sido tratados con RVS posterior, 6 aparecían por duplicado en la base.

**Conclusiones:** Se trata de un proyecto novedoso en nuestro departamento con resultados prometedores que permitirá avanzar en la erradicación para VHC. Asimismo, hace falta más medidas para mejorar la adherencia al seguimiento una vez diagnosticados, con vistas a evitar el mayor número de pérdidas de casos durante el proceso de tratamiento y confirmación de RVS.

#### V-89. HACIA LA "C-ELIMINACIÓN". PROYECTOS MULTIDISCIPLINARES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO JUAN RAMÓN JIMÉNEZ DE HUELVA

Gema Romero Herrera<sup>1</sup>, Francisco Franco-Álvarez de Luna<sup>2</sup>, Ana Bejarano García<sup>1</sup>, Pilar del Pino Bellido<sup>1</sup> y Loreto Domínguez Sením<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. <sup>2</sup>Microbiología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. <sup>3</sup>Facultativa Farmacia, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

**Introducción:** Para avanzar en el objetivo de eliminación de la hepatitis C a nivel mundial debemos mantener la motivación de llegar al diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados independientemente del área donde nos encontramos.

**Objetivos:** Puesta en marcha de distintas estrategias de eliminación en el Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva: 1. Proyecto Relink-C (búsqueda activa de pacientes en base de datos de microbiología y cruce con base de datos de farmacia). 2. Hospitales sin C (seminarios formativos en especialidades de elevada prevalencia de pacientes con hepatitis C). 3. Automatización del diagnóstico del VHC en todo paciente que consulta en Urgencias de Salud Mental y/o ingresa en el Servicio de Psiquiatría y se realiza una fleboextracción.

**Métodos:** Estudio prospectivo de 18 meses en el que se incluyen todos los pacientes detectados en dicho periodo de tiempo tras llevar a cabo las distintas estrategias descritas en nuestro Hospital para la detección de pacientes con hepatitis C. Creación de un equipo multidisciplinar, un proceso asistencial integrado y una consulta de Acto Único con valoración integral clínica, elastográfica, ecográfica y dispensación del tratamiento.

**Resultados:** Se citaron un total de 111 pacientes, de los cuales acuden 92 (82,8%). De ellos, inician tratamiento 81 pacientes (88%). La mayoría de los pacientes tratados fueron varones (71%), siendo la mayoría *naïve* (89%) y el grado de fibrosis predominante determinado por Fibroscan fue F4 (44%).

**Conclusiones:** La eliminación de la hepatitis C requiere continuar con medidas proactivas de búsqueda de pacientes. Disponemos de herramientas a nuestro alcance para continuar avanzando en el objetivo de eliminación marcado por la OMS.

#### V-90. RELINK-C: RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS C PERDIDOS EN EL SISTEMA EN EL ÁREA SANITARIA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

Rocío González Grande<sup>1</sup>, Susana López Ortega<sup>1</sup>, Inmaculada Santaella Leiva<sup>1</sup>, Raquel Domínguez-Hernández<sup>2</sup>, María Sainz<sup>3</sup>, Miguel Ángel Casado<sup>2</sup> y Miguel Jiménez Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Regional Universitario de Málaga, España. <sup>2</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. <sup>3</sup>Gilead Sciences, Madrid, España.

**Introducción:** Las personas diagnosticadas del virus de la hepatitis C (VHC) y no vinculadas al seguimiento y tratamiento suponen un reto para los programas de eliminación de la hepatitis C, haciendo necesarias estrategias de búsqueda de casos perdidos para su vinculación al sistema sanitario. El objetivo de la estrategia ReLink-C en la fase II fue localizar y recuperar a los pacientes con VHC previamente identificados como perdidos, con el fin de lograr su adhesión al sistema y tratamiento en el Hospital Regional Universitario de Málaga.

**Métodos:** Después de haber realizado la búsqueda de pacientes en bases de datos e historias clínicas digitales e identificado en la fase I a un total de 437 pacientes con determinación de anti-VHC+ y con/sin determinación de ARN-VHC, en la fase II nos centramos en el proceso de localización y recuperación de los casos perdidos a través de llamadas telefónicas, *e-mail* y/o carta con el propósito de rescatarlos y vincularlos a la consulta de Hepatología y para tratamiento posterior. Además, la búsqueda de pacientes se diferenció antes y después del diagnóstico en un solo paso (DUP).

**Resultados:** En la fase II, del total de pacientes perdidos (437 casos), se localizaron a 242 (no localizados 195 pacientes por falta de contacto: cambio de domicilio, fuera de la CCAA o del sistema) y se citaron a consulta a 178, acudiendo solo 149 pacientes. Un total de 96 pacientes iniciaron tratamiento (fig.). La realización del DUP en el hospital tuvo un impacto en la pérdida de pacientes, siendo menor después de su implantación (57% pacientes perdidos antes vs. 43% después).

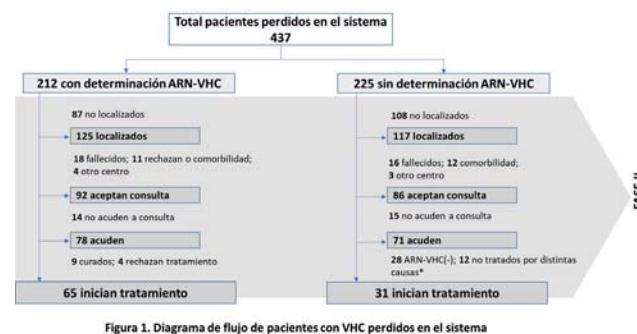


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes con VHC perdidos en el sistema

**Conclusiones:** La estrategia ReLink-C contribuye positivamente al objetivo de eliminación del VHC, permitiendo reconducir los casos de VHC perdidos en el sistema. El DUP no es suficiente para evitar la pérdida de pacientes con hepatitis C, lo que evidencia que es necesario añadir otras estrategias como pueden ser las alertas o la automatización de los procesos asistenciales.

#### V-91. ESTRATEGIA DE MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN UN HOSPITAL TERCIARIO: IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS PERDIDOS Y ADHESIÓN POSTERIOR A LA ASISTENCIA

Maria Torner Simó<sup>1</sup>, Laura Muñoz Castillo<sup>2</sup>, Aroa Muñoz Quinto<sup>3</sup>, Xavier Grau Cervantes<sup>4</sup>, Gema Fernández Rivas<sup>5</sup>, Águeda Hernández Rodríguez<sup>5</sup>, Rosa López Alarcón<sup>6</sup>,

Lidia Carabias Ane<sup>7</sup>, Pere-Joan Cardona Iglesias<sup>5,8</sup>,  
Elisa Martró Català<sup>5,9</sup> y Rosa Mª Morillas Cunill<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>2</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>4</sup>Sistemas de Información, Gerencia Territorial Metropolitana Norte, Badalona, España.

<sup>5</sup>Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>6</sup>Sistemas de Información, Gerencia Territorial Metropolitana Norte, Barcelona, España. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>8</sup>CIBER en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>9</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

<sup>10</sup>CIBER en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Introducción:** Según un estudio de seroprevalencia del VHC realizado en España hay un gran número de pacientes diagnosticados de hepatitis C no tratados ni visitados por un especialista (Ministerio de Sanidad. Guía cribado infección VHC, julio 2020). Para conseguir la eliminación del VHC debemos intensificar las estrategias para identificar y vincular a las personas diagnosticadas para su seguimiento y tratamiento.

**Objetivos:** Recuperación de pacientes con infección activa por el VHC perdidos en el período 2010-2022 en el Área Metropolitana Norte a partir de los registros del Laboratorio Clínico Metropolitana Norte (LCMN), describiendo las características y el éxito de su re-vinculación al Sistema Sanitario.

**Métodos:** Nuestra estrategia se basa en una investigación informática de los casos con ARN-VHC positivo que no han recibido tratamiento o no curado y recuperación de la información clínica asociada desde el Servicio de Microbiología del LCMN en coordinación con el sistema de información hospitalario. La segunda fase de intervención se centró en la revisión exhaustiva por parte de la Unidad de Hepatología de las historias clínicas con selección de los pacientes candidatos a contacto, cita y tratamiento.

**Resultados:** Se identificaron 511 pacientes virémicos, 89 (17,4%) de los cuales eran *exitus* (61 de causa extrahepática y 28 de causa hepática), 17 pacientes (3,3%) presentaban comorbilidad grave/fragilidad y 379 (74,2%) ya estaban en seguimiento en CCEE de Hepatología o ya habían sido tratados. Se identificaron a 56 pacientes (11% del total) candidatos a contactar, de los que 16 (29%) presentaban coinfección por el VIH. Entre los no coinfecctados, se citaron a 24 pacientes en CCEE de Hepatología y actualmente 10 pacientes han iniciado ya tratamiento con AAD. De los pacientes visitados ( $n = 14$ ), 5 pacientes (35%) presentaban ya una fibrosis avanzada/cirrosis y 1 un carcinoma hepatocelular.

**Conclusiones:** En nuestro hospital, hasta un 11% de los pacientes identificados como "perdidos en el sistema" fueron candidatos a contactar para valorar el tratamiento del VHC. Esta identificación es una tarea laboriosa, pero permite identificar a pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento. Un 35% de los pacientes pendientes de tratar presentan ya una enfermedad hepática avanzada. Esta estrategia puede contribuir a la eliminación del VHC tanto en nuestro centro como en otros de la región Metropolitana Norte.

## V-92. PROYECTO CASIAC "CENTRO DE ADICIONES SIN INFECCIÓN ACTIVA POR HEPATITIS C". PROGRAMA DE MICROELIMINACIÓN DE VHC IN SITU EN UN CENTRO DE DROGODEPENDENCIA

Marta González Martínez<sup>1</sup>, Marina Eliana Millán Lorenzo<sup>1</sup>, Beatriz Cabada Gómez<sup>2</sup>, José Antonio Vallejo Correas<sup>2</sup>, Pablo Miles Wolfe García<sup>1</sup>, Rafael Ruiz-Zorrilla López<sup>1</sup>, Eduardo López Fernández<sup>1</sup>, Carlos Rodríguez Escaja<sup>1</sup> y María Rosa Ortiz de Diego<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España. <sup>2</sup>Centro de Adicción a Drogas, Torrelavega, España.

**Introducción:** El virus de la hepatitis C (VHC) es todavía un problema de salud pública a nivel mundial. El desarrollo de antivirales de acción directa a hecho posible curar a la mayoría de los pacientes infectados, modificando drásticamente su pronóstico. Por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha marcado el objetivo de eliminar la hepatitis C. Pese a los programas de macroeliminación, existe una alta prevalencia entre algunos subgrupos, como los adictos a drogas. Por ello hacen falta programas de microeliminación para alcanzar el objetivo de la OMS. Además, es de suma importancia trasladar el punto de cribado al propio centro de adiciones para conseguir una buena adherencia al programa de microeliminación. Nuestro proyecto va en esa dirección.

**Métodos:** Estudio transversal para evaluar la prevalencia de VHC en usuarios del Centro de Adicción a Drogas de Torrelavega (CAD), y evaluar si existen diferencias clínicas o sociodemográficas entre casos y controles y entre casos del programa de microeliminación vs. macroeliminación. Los criterios de inclusión fueron todo usuario que acudió al centro entre noviembre 2021 y mayo 2022. Fases del proyecto. Fase 1: información y reclutamiento; Fase 2: cribado de anticuerpos anti-VHC en gota seca; Fase 3: cribado de RNA VHC en la misma muestra de gota seca (muestra única); Fase 4: información de resultados y derivación a Hepatología; Fase 5: consulta única de alta resolución con estadificación de la enfermedad e inicio de tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 97 pacientes. 75 (77%) hombres. Edad media  $48,7 \pm 7,7$ . 36 sujetos fueron anti-VHC positivos (36,5%). 14 de ellos presentaban infección activa VHC (14,6%). Se analizaron diferencias en edad, sexo, coinfección VIH, factores de riesgo cardiovascular, trastornos psiquiátricos, tipo de droga usada y fármacos para abstinencia. No se encontraron diferencias entre pacientes con infección activa vs. sanos, ni con infección activa vs. pasada. La única diferencia entre VHC activo en el programa de microeliminación y en de macroeliminación fue el uso mayor de metadona en microeliminación.

**Conclusiones:** A pesar de los programas de macroeliminación, la infección VHC sigue teniendo alta prevalencia en los sujetos adictos a drogas. En nuestra área es del 14,6%, casi 50 veces mayor que en población general. Esto se debe a que este tipo de pacientes son especialmente difíciles de reclutar para el cribado y conseguir que acudan a los centros sanitarios. No hay diferencias en edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, trastornos psiquiátricos ni tipo de droga usada entre los pacientes VHC vs. los sanos o los sujetos con infección pasada. La única diferencia entre los VHC activos del programa de microeliminación y los del programa del macroeliminación fue el uso de metadona. Es imprescindible mover el punto de cribado a los centros de adiciones, a los cuales los pacientes acuden habitualmente y con cuyos trabajadores tienen confianza. Solo así alcanzaremos el objetivo de la OMS.

### V-93. EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIDA CON ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADA E INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS: 7 AÑOS DE INVESTIGACIÓN

Daniel Robles de la Osa<sup>1</sup>, Elena González de Castro<sup>1</sup>, Luis Fernando Aguilar Argeñal<sup>1</sup>, Claudia Pérez Urra<sup>1</sup>, Javier Barcenilla Laguna<sup>1</sup>, Marta Cimavilla Román<sup>1</sup>, María Curieles Luengo<sup>1</sup>, Laura Pérez Cítores<sup>1</sup>, Fernando Santos Santamaría<sup>1</sup>, Ángela Martina Montero Moretón<sup>1</sup>, Sergio Maestro Antolín<sup>1</sup>, Francisco José Rancel Medina<sup>1</sup>, Angie Marcela Barrios Ríos<sup>2</sup>, Ángela Corbato García<sup>3</sup>, Antonio Germán Pérez Millán<sup>1</sup> y Bruno Antonio Moreira da Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, España. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, España. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, España.

**Introducción:** La elastografía de transición (ET) puede sobreestimar el grado de fibrosis en pacientes con virus de la hepatitis C (VHC) debido a la necroinflamación hepática. Actualmente se recomienda seguir a pacientes con valores F4 o F3 de la escala METAVIR a pesar de la reducción tras el tratamiento. El objetivo del estudio es determinar si hay diferencias epidemiológicas y clínicas según el grado de fibrosis pretratamiento.

**Métodos:** Estudio observacional tipo cohorte histórica de los pacientes con VHC y mediciones de ET antes y después del tratamiento con antivirales de acción directa, entre enero de 2016 y octubre de 2022 en un hospital de segundo nivel. Se dividieron en 2 grupos: pacientes con regresión marcada de fibrosis (de F4/F3 a F2/F0) y sin ella (F2/F0 antes y después). Se excluyeron los pacientes con cirrosis por imagen pretratamiento. Las variables cuantitativas con una distribución normal se compararon con la t de Student, y con una no-normal con el test de Mann-Whitney o de Wilcoxon; las cualitativas, con el test de chi-cuadrado o de Fisher. El nivel de significación se fijó en  $\alpha = 0,05$ . El análisis se realizó con SPSS Statistics v.26.

**Resultados:** De 375 pacientes con VHC y medición de ET desde el inicio del estudio, 58 cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 17 (29,3%) presentaron regresión marcada de fibrosis por ET (grupo 1) siendo 70,6% hombres con una edad media de  $53,9 \pm 8,5$  años; y 41 (70,7%) no lo presentaron (grupo 2) siendo 70,7% hombres con una edad media de  $53,4 \pm 10,8$  años. El genotipo viral 1 fue el más frecuente en los dos grupos (71,4% del total). No hubo diferencias significativas en las variables sexo, edad y genotipo ( $p = 0,99$ , 0,63 y 0,06 respectivamente). En ambos grupos se redujeron de forma significativa los valores de ET ( $p < 0,001$  en el grupo 1 y  $p = 0,004$  en el 2), FIB-4 ( $p = 0,01$  y 0,002) y APRI ( $p = 0,001$  y  $< 0,001$ ) tras la terapia antiviral. Comparando ambos grupos tras el tratamiento, el valor de ET fue mayor en el grupo 1 ( $6,9 \pm 1,5$  kPa) que en el 2 ( $5,7 \pm 1,4$  kPa) de forma significativa ( $p = 0,006$ ), sin diferencias en FIB-4 y APRI ( $p = 0,08$  y 0,26 respectivamente). Durante el seguimiento, 2 pacientes (11,8%) del grupo 1 desarrollaron cirrosis, frente a ninguno del grupo 2, no resultando estadísticamente significativa la diferencia ( $p = 0,08$ ). Ningún paciente desarrolló hepatocarcinoma, requirió trasplante hepático o falleció de enfermedad hepática.

**Conclusiones:** No se han encontrado diferencias epidemiológicas entre los pacientes con regresión marcada de fibrosis por ET y sin ella. En ambos grupos se reduce el valor de ET tras el tratamiento, aunque manteniendo valores más altos en el primero, sin diferencias en los índices analíticos. Los pacientes sin otros datos de fibrosis avanzada o cirrosis que reducen el valor de ET a niveles F2/F0 no presentan riesgo aumentado de hepatocarcinoma ni otras complicaciones hepáticas, pudiendo ser dados de alta, siendo necesarios más estudios para corroborarlo.

### V-94. AUTOMATIZACIÓN DEL CRIBADO DE LA HEPATITIS C EN HOSPITALES. RESULTADOS PRELIMINARES DEL PROGRAMA HOSPITALES SIN C

Antonio García-Herola<sup>1</sup>, Sonia Pascual<sup>2</sup>, Rubén Cuesta Cortijo<sup>3</sup>, Carlos Márquez Aguilar<sup>4</sup>, Ana Bejarano<sup>5</sup>, Antonio Díaz Sanchez<sup>6</sup>, Marina Millán Lorenzo<sup>7</sup>, Marinela Méndez<sup>8</sup> y Raquel Domínguez-Hernández<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Sección de Medicina Digestiva, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, España. <sup>2</sup>Unidad Hepática, CIBERehd, ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

<sup>3</sup>Sección de Aparato Digestivo, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sant Joan de Deu, Manresa, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

<sup>6</sup>Sección de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, España. <sup>7</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España. <sup>8</sup>Departamento Médico LVD, Gilead Sciences SLU, Madrid, España. <sup>9</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (Porib), Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** El virus de la hepatitis C (VHC) se asocia con factores de riesgo y manifestaciones extrahepáticas muy prevalentes cuya identificación podría ayudar en la búsqueda de pacientes infectados por el VHC. El objetivo del programa Hospitales Sin C es la concienciación de diferentes servicios hospitalarios sobre la hepatitis C, la protocolización del cribado del VHC y su automatización en estos ámbitos.

**Métodos:** El programa Hospitales Sin C consistió en la realización de sesiones formativas para fomentar la educación sobre la importancia del diagnóstico de la hepatitis C a los profesionales sanitarios en diferentes servicios hospitalarios. La selección de los servicios se realizó teniendo en cuenta aquellos que tratan a pacientes con manifestaciones extrahepáticas relacionadas con el VHC y en los que se solicita un número elevado de serologías anti-VHC. Los servicios en los cuales se impartieron las sesiones fueron Psiquiatría, Urgencias, Medicina Interna, Ginecología/Obstetricia y Hematología, entre otros. Las sesiones de formación fueron realizadas por hepatólogos, infectólogos, especialistas en Medicina interna y microbiólogos. Después de las sesiones se realizó un seguimiento cada 6-12 meses para recoger información sobre: i) actualización de protocolos para introducir el cribado del VHC en cada servicio y derivación de los pacientes identificados; ii) automatización de estos protocolos; iii) el número de pacientes de nuevo diagnóstico y perdidos en el sistema sanitario identificados tras la sesión. También se recogió información sobre los hospitales que tenían implementada una alerta de notificación de casos ARN-VHC+ desde Microbiología al especialista en hepatitis C.

**Resultados:** Se realizaron 207 sesiones formativas en distintos servicios en 54 hospitales, con una media de 3,8 sesiones por hospital y un valor máximo de 12 sesiones. Después de las sesiones, 101 servicios (49%) disponían de un protocolo actualizado sin automatizar, mientras que 26 servicios (12,5%), de 9 hospitales, disponían de un protocolo actualizado y automatizado. Tras las sesiones, se consiguió localizar a 246 pacientes con VHC: 61 pacientes perdidos en el sistema y 185 pacientes de nuevo diagnóstico, que fueron derivados al especialista correspondiente para su atención.

**Conclusiones:** Hospitales Sin C ha demostrado ser una estrategia clave para la concienciación de los profesionales de distintos servicios hospitalarios que atienden pacientes con manifestaciones extrahepáticas asociadas a la hepatitis C, favoreciendo la actualización y automatización de los protocolos de búsqueda de pacientes con VHC, tanto de nuevo diagnóstico como perdidos en el sistema.

## V-95. #HEPCITYFREE: CIUDADES ESPAÑOLAS COMPROMETIDAS CON LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C

Javier García-Samaniego<sup>1,2</sup>, Federico García<sup>2,3</sup>, Francisco Pascual<sup>4</sup>, Juan Turnes<sup>5</sup>, Violeta Mauriz<sup>6</sup>, Joaquín Cabezas<sup>7</sup>, Javier Crespo<sup>7</sup>, Pablo Ryan<sup>8,9</sup>, Luis Morano<sup>9</sup>, Antonio Madejón<sup>1,2</sup>, Francisco Geijo<sup>10</sup>, Francisco Jorquerá<sup>11</sup>, Raúl Andrade<sup>12</sup>, Moisés Diago<sup>13</sup>, Esther Molina<sup>14</sup>, José Luis Montero<sup>15</sup>, Israel Grilo<sup>16</sup>, Rosa García<sup>17</sup>, Francisco Suárez<sup>18</sup>, Manuela Hernández<sup>19</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>4</sup>UCA Alcoy, España. <sup>5</sup>Servicio de Digestivo, CHOP, Pontevedra, España. <sup>6</sup>Servicio de Digestivo, CHUF, Ferrol, España. <sup>7</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. <sup>9</sup>Unidad de Patología Infecciosa, CHUVI, Vigo, España. <sup>10</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, España. <sup>11</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de León, España. <sup>12</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>13</sup>Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario, Valencia, España. <sup>14</sup>Servicio de Digestivo, CHUS, Santiago de Compostela, España. <sup>15</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>16</sup>Servicio de Digestivo, HAR, Écija, España. <sup>17</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. <sup>18</sup>Servicio de Digestivo, CHUAC, A Coruña, España. <sup>19</sup>Fundación "Tercer Milenio", Sevilla, España. <sup>20</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario "Virgen del Rocío", Sevilla, España.

**Introducción y objetivos:** #HepCityFree es un movimiento impulsado por la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España (AEHVE) para promover el compromiso de las ciudades con la eliminación de la hepatitis C. El objetivo del estudio es evaluar la respuesta de las ciudades españolas a esta iniciativa desde su puesta en marcha en 2020.

**Métodos:** Recopilación de los procesos de adhesión a #HepCityFree iniciados o culminados por las ciudades españolas y la población que abarcan. Se analizaron la constitución y las actividades desarrolladas por los comités locales (CL), además de otros resultados de sensibilización obtenidos a través de #HepCityFree.

**Resultados:** A 28 de noviembre de 2022 hay 17 ciudades adheridas a #HepCityFree por acuerdo de los órganos de Gobierno de sus Ayuntamientos (Pleno o Juntas de Gobierno), que suman una población de unos 7,5 millones de habitantes. Las ciudades son: Sevilla, Valencia, Santander, Gijón, Granada, Alcoy, Vigo, Madrid, Santiago de Compostela, Ferrol, Pontevedra, León, Córdoba, Salamanca, Écija, Málaga y A Coruña. Además, hay otras 10 ciudades en trámite de adhesión que suman otros 1,7 millones de habitantes y 21 coordinadores de CL (hepatólogos y microbiólogos) que participan en los encuentros con los gobiernos municipales para la adhesión y/o el inicio de los programas correspondientes. #HepCityFree ha obtenido el apoyo de la comisión de Salud Pública de la Federación Española de Municipios y Provincias (FEMP), que lo promoverá entre sus municipios a partir de 2023. Los planes de eliminación de dos gobiernos autonómicos, publicados en 2022, han contado con la participación de AEHVE e incorporado en sus líneas estratégicas la implicación de las entidades locales de acuerdo con los objetivos de #HepCityFree, que ha recibido además el reconocimiento de la Comisión de Sanidad del Congreso de los Diputados. Siete ciudades (Sevilla, Madrid, Écija, Santander, Ferrol, Vigo y Alcoy) ya han diseñado y/o iniciado sus respectivas hojas de ruta que incluyen, entre otras, acciones de microeliminación en centros que atienden a colectivos vulnerables de competencia municipal (inmigrantes, población sin hogar, UDI), revisión de historias clínicas, telemedicina, formación y sensibilización, y que han permitido el cribado de más de 3.600 pacientes

**Conclusiones:** Comprometer a las ciudades con la eliminación de la hepatitis C es factible y viable a pesar de que las competencias sanitarias descansen en las CC.AA. Además, existe una alta predisposición de los municipios con esta iniciativa, como demuestra el elevado número de adhesiones a #HepCityFree. En la actualidad se están definiendo las hojas de ruta específicas para cada municipio a través de la actuación directa en centros municipales que atienden a colectivos vulnerables.

## V-96. RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS C: RESULTADOS DE UNA ESTRATEGIA MÚLTIPLE E INTERDISCIPLINAR

P. Moreno<sup>1</sup>, M. Lara<sup>2</sup>, M. Delgado<sup>3</sup>, C. Suárez<sup>1</sup>, R. Suárez<sup>1</sup>, A. González<sup>1</sup>, P. Díaz<sup>4</sup> y F. Pérez-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospital Universitario Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife, España. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Complejo Hospital Universitario Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife, España. <sup>3</sup>Gerencia de Atención Primaria, Tenerife, España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospital Universitario Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** Para cumplir el objetivo de la OMS de eliminar la hepatitis C (VHC) es necesario acceder a pacientes diagnosticados pero no evaluados para tratamiento. La tasa publicada de recuperación es baja.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia en la captación de pacientes diagnosticados de VHC y perdidos mediante un circuito adaptado e interdisciplinar con diferentes estrategias.

**Métodos:** La búsqueda incluyó dos estrategias: 1) Registros de laboratorio entre enero 2010 y julio 2021 de pacientes con RNA-VHC positivo sin resultado negativo posterior y 2) Listado de pacientes que perdieron el seguimiento en nuestras consultas con diagnóstico anterior a 2010. Se revisó el historial de los identificados, excluyendo fallecidos, pacientes sin indicación de tratamiento, trasladados a otra área, coinfectados por VIH y tratados sin evidencia de curación por pérdida de seguimiento. Se contactó con los pacientes informándoles del diagnóstico y ofreciendo cita en consulta en menos de una semana. La evaluación en consulta y la prescripción/dispensación de tratamiento se hizo en un solo día.

**Resultados:** Se identificaron 314 pacientes. Se excluyeron 164 (52,2%): 129 por los motivos antes citados y 35 por no disponer de datos para localización. De los 150 candidatos a captación citamos en consulta a 93 (62%); 37 no contestaron a tres llamadas telefónicas, 11 rechazaron tratamiento y 6 refirieron estar curados; se notificaron 2 trasladados y 1 fallecido adicional. La captación fue mediante teléfono en 49 (52,6%) y a través de Atención Primaria en 21, de Unidades de Atención al Drogodependiente en 7 y por otras vías (centro penitenciario, consultas de área, ingreso hospitalario, albergue) en 14. De los 93 citados acudieron 91 (97,8%) y 89 iniciaron tratamiento; los dos no tratados lo fueron por contraindicación. La edad media de los citados fue 52,6 años, 84,6% hombres. En 87/91 se evaluó fibrosis: 42 F0-1, 13 F2, 9 F3 y 23 cirróticos. El 35,16% presentaban fibrosis avanzada o cirrosis. De los 89 tratados, 69 son evaluables para respuesta, el resto está en tratamiento o en primeras 12 semanas postratamiento. En 14 pacientes se perdió el seguimiento, en 10 tras tratamiento completo; hubo 1 por abandono y suspensión precoz. Se demostró curación virológica en el 76,8% (53/69), siendo del 96,4% (2 fallos virológicos) entre los que cumplieron el protocolo.

**Conclusiones:** La captación y recaptación de pacientes es una estrategia útil que beneficia a muchos pacientes y facilita el cumplimiento del objetivo de la OMS de eliminación de VHC. Los circuitos adaptados con estrategias interdisciplinares múltiples facilitan la eficiencia de esta actuación.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### V-97. P63 CONTROLA LA ACTIVACIÓN METABÓLICA DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS Y LA FIBROSIS A TRAVÉS DE ACC1

Eva Novoa Deaño<sup>1</sup>, Marcos F. Fondevila<sup>1</sup>, Uxía Fernández<sup>1</sup>, Tamara Parracho<sup>1</sup>, Valentina Dorta<sup>1</sup>, Natalia da Silva Lima<sup>1</sup>, Magdalena Leiva<sup>2</sup>, Miguel Marcos<sup>3</sup>, Guadalupe Sabio<sup>2</sup>, Carlos Dieguez<sup>1</sup>, María L. Martínez-Chantar<sup>4</sup>, Robert Schwabe<sup>5</sup>, Francisco J. Cubero<sup>6</sup>, Javier Crespo<sup>7</sup>, Paula Iruzubieta<sup>7</sup> y Rubén Nogueiras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, España. <sup>2</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España. <sup>3</sup>University of Salamanca, Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca-IBSAL, Salamanca, España. <sup>4</sup>Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>5</sup>Department of Medicine, Columbia University, New York, NY, EE. UU. <sup>6</sup>Department of Immunology, Ophthalmology & ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid; Health Research Institute Gregorio Marañón (IISGM), Madrid; CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>7</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital. Clinical and Translational Digestive Research Group, IDIVAL, Santander, España.

La proteína p63 tiene funciones pleiotrópicas, incluidas la proliferación celular, la supervivencia, la apoptosis, la diferenciación y la senescencia. La isoforma TAp63 en el hígado participa en la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). Sin embargo, aún no se han explorado sus funciones en las células estrelladas hepáticas (HSC) y la fibrosis hepática. En este trabajo, hemos demostrado que la expresión de p63 se induce en HSC de modelos animales, así como de pacientes con fibrosis hepática. Los niveles de p63 en HSC se correlacionan positivamente con la puntuación de actividad de NAFLD (NAS) y el estadio de fibrosis en biopsias de hígado humano, y su expresión también aumenta en cultivos primarios de HSC de humanos y roedores. En ratones, el silenciamiento de TAp63 en HSC reduce la fibrosis hepática inducida por dietas (CDHFD, MCDD) o CCl4. *In vitro*, el silenciamiento de p63 impide la activación de HSC inducida por TGFβ1 al reducir la respiración mitocondrial y la glucólisis, así como también al disminuir la acetil CoA carboxilasa 1 (ACC1). Por el contrario, la sobreexpresión de TAp63 induce la activación de HSC y aumenta la expresión y actividad de ACC1 a través de HER2. Demostramos que TAp63 induce la activación de HSC al estimular el eje HER2-ACC1 y, por lo tanto, participa en el desarrollo de fibrosis hepática.

### V-98. UNVEILING THE GUT-LIVER AXIS CROSSTALK IN DUAL ETIOLOGY

Raquel Benedé-Ubieta<sup>1,2</sup>, Olga Estévez-Vázquez<sup>1</sup>, Salvador Iborra<sup>1,3</sup>, Ana Redondo-Urzainqui<sup>1,3</sup>, Matías A. Avila<sup>4,5,6</sup>, José María Herranz<sup>4,5</sup>, Alexander Tyakht<sup>7</sup>, Viktoria Odintsova<sup>7</sup>, Beatriz Gómez-Santos<sup>8</sup>, Patricia Aspichuela<sup>5,9,10</sup>, Johanna Reissing<sup>11</sup>, Oluwatomi Ibidoapo-Obe<sup>11</sup>, Tony Bruns<sup>11</sup>, Marina S. Mazariegos<sup>1</sup>, Héctor Leal<sup>1</sup>, Javier Vaquero<sup>5,12,13</sup>, Christian Trautwein<sup>11</sup>, Christian Liedtke<sup>11</sup>, Rafael Bañares<sup>1,5,12,13</sup>, Francisco Javier Cubero<sup>1,5,12</sup> and Yulia A. Nevzorova<sup>1,5,11,12</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Physiology, Genetics and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University Madrid, Spain. <sup>3</sup>12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, Spain. <sup>4</sup>Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>6</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdISNA, Pamplona, Spain. <sup>7</sup>Knomx LLC, Moscow, Russia. <sup>8</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>9</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Spain. <sup>10</sup>Biocruces Health Research Institute, Barakaldo, Spain. <sup>11</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Germany. <sup>12</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** The common life style in the prosperous parts of the world often include the overlapping of the Western diet (WD) (high fat and high sugar diet) with moderate alcohol intake. Recently we established an innovative experimental murine DUAL model which physiologically mimics those dietary habits and rapidly reproduce all key metabolic and histological features of human disease, with consistent development of metabolic syndrome (MS), prominent steatohepatitis and hepatic fibrosis. In the present work, we aimed to analyse the relevance of the gut-liver crosstalks and define molecular mediators and functional circuits in the context of the novel DUAL model.

**Methods:** C57BL/6 male mice received 10% alcohol in the sweetened drinking water together with a WD for 23 weeks (DUAL model). Liver and gut tissue histology, expression of pro-inflammatory genes, intestinal permeability and 16S microbiome profiling were analysed.

**Results:** The DUAL feeding resulted in a remarkable reduction of the total gut and colon length accompanied by remarkable decreases in the height of crypt. The rate of IEC (intestinal epithelial cells) apoptosis measured by TUNEL staining exceeds the rate of compensatory proliferation in colon. Pathological IEC shedding resulted in gap formation in the epithelium and significantly decrease of expression of tight junctions (occluding, ZO-01) in colon. These changes were supplemented by degradation of mucus layer and by the accumulation of giant inflammatory foci in the colon submucosal layer mainly formed by CD3+ T and B220+ B lymphocytes. Consistently, we detected significant increase of gut permeability, translocation of microbial products (LPS) to the circulation and overexpression Toll-like receptors (TLR2/4/9) in the liver. 16S microbiome profiling of DUAL-fed animals revealed decrease in alpha-diversity and elevated levels of gram-negative Bacteroidetes. Importantly, short-term oral application of antibiotics to DUAL-fed mice markedly reduced diet-induced obesity, MS and significantly attenuated steatohepatitis.

**Conclusions:** Gut-liver axis is critical in regulating the MS and steatohepatitis in DUAL mice. In general, our novel model is a suitable tool in the search for so much needed therapeutic targets and emerging therapeutic interventions affecting the gut-liver axis in patients with MS and chronic liver diseases of DUAL etiology.

### V-99. METFORMINA MEJORA LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA EN UN MODELO DE RATÓN FVB/N OBESO INDUCIDO POR DIETA RICA EN GRASAS

Betsaida Ojeda-Pérez<sup>1,2,3,4</sup>, Natalia Hermán-Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, André Sarmento-Cabral<sup>1,2,3,4</sup>, Raúl M. Luque<sup>1,2,3,4</sup> y Manuel 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.*

**Objetivos:** Explorar la implicación de la metformina en la modulación del metabolismo de la glucosa/insulina, la función hepática, la adiposidad, las hormonas y los lípidos circulantes, la ingesta de alimentos y el gasto energético, ya que los datos existentes en la literatura son controvertidos.

**Métodos:** Se utilizó metformina administrada por vía oral (250 mg/kg/día) en ratones FVB/N obesos inducidos por dieta alta en grasa (HFD). Se analizaron los efectos de la metformina sobre el aumento y la composición del peso corporal, el metabolismo de la glucosa/insulina, la fisiología del hígado, el eje de la hormona del crecimiento y el IGF1 y la regulación transcripcional hepática usando animales alimentados con una dieta baja en grasas (LFD) como control.

**Resultados:** Los ratones alimentados con HFD exhibieron un peso corporal significativamente mayor en comparación con los ratones LFD, lo que fue acompañado por el aumento proporcional de la masa grasa total, evaluado por RMN. El aumento de peso corporal observado se debió a una mayor ingesta calórica. El consumo de HFD condujo a un aumento de la insulina y a un aumento no significativo de la glucosa. Los ratones alimentados con HFD también presentaron un deterioro en la tolerancia a la glucosa, aunque no se observaron alteraciones en la tolerancia a la insulina. El tratamiento con metformina indujo efectos metabólicos inesperados en ratones alimentados con HFD, sin un impacto importante en ratones alimentados con LFD. En concreto, el tratamiento con metformina no indujo cambios en el peso corporal, la ingesta de alimentos, la composición corporal o la glucosa en ayunas en condiciones de HFD o LFD, mientras que solo se observó una disminución de insulina en ratones HFD tratados con metformina. Sin embargo, si se observó un efecto significativo a nivel hepático ya que los ratones HFD tratados con metformina exhibieron una proporción significativamente menor de esteatosis, inflamación y necrosis hepática, mientras que en ratones LFD exhibió un papel más inconsistente. Estos cambios fueron acompañados por cambios en la expresión de genes implicados en el control de la expresión génica, sugiriendo posibles biomarcadores en el desarrollo de esteatosis y/o respuesta a metformina.

**Conclusiones:** En modelos animales, la metformina ejerce un potente papel en la prevención y/o el desarrollo de patologías hepáticas, aunque su efecto sobre otros parámetros metabólicos es muy dependiente del contexto genético de los animales y de su estado metabólico.

**Financiación:** ISCIII (PI20/01301), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN y CIBERobn y CIBERehd.

#### V-100. RESPUESTA HORMONAL Y METABÓLICA RELACIONADA CON LAS COMIDAS EN PACIENTES CON NAFLD (NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE)

Adrià Rodríguez Castellano<sup>1,2</sup>, Brenno Astiarraga<sup>2</sup>, Victoria Ceperuelo Mallafré<sup>2</sup>, Joan Carles Quer Boniquet<sup>1,2</sup>, Joan Vendrell Ortega<sup>2</sup>, Albert Pardo Balteiro<sup>1,2</sup> y Sonia Fernández Veledo<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 (IISPV)-Grupo DIAMET, Tarragona, España.

**Introducción:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés) se asocia con intolerancia a la glucosa. Además de la insulina, otras hormonas y metabolitos pueden contribuir a la eliminación de la glucosa y se regulan de diferente manera en la enfermedad.

**Objetivos:** Determinar GLP-1, GIP, GLP-2, glucagón y FGF-21 en plasma, en respuesta a una prueba de tolerancia a las comidas (MTT) en una cohorte de pacientes de la consulta monográfica de NAFLD de un hospital universitario.

**Métodos:** Veinticinco pacientes con esteatosis hepática (FLI ≥ 60) entre 22,3 y 48,4 kg/m<sup>2</sup> fueron clasificados según la elastografía hepática (ET ≥ 0 < 9 pKa; fibrosis significativa), y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DT2) en cuatro grupos: S+NF (n = 6, esteatosis sin fibrosis), S+NF-T2D (n = 6, esteatosis sin fibrosis diabéticos), S+F (n = 4, esteatosis con fibrosis) y S+F-T2D (n = 9, esteatosis con fibrosis diabéticos). Se realizó un test de tolerancia alimentaria (MTT) de 3h de duración (Isosource Energy, 478 kcal, 16% proteínas, 49% hidratos de carbono y 30% lípidos). Además, se registraron datos clínicos, antropométricos y analíticos. Las tendencias de las respuestas metabólicas y hormonales en ayunas y durante el MTT (AUC) se analizaron mediante ANOVA unidireccional y las correlaciones de todo el grupo mediante la correlación de Spearman.

**Resultados:** Las principales variables clínicas y antropométricas fueron similares entre los grupos, excepto aquellas variables asociadas con la tolerancia a la glucosa y la fibrosis hepática (ET). La DT2 y no la ET determinaron una mayor glucosa plasmática en ayunas ( $p = 0,03$ ), AUC (área bajo la curva)-glucosa ( $p = 0,004$ ) y una reducción de la sensibilidad a la insulina ( $p = 0,001$ ) y de la secreción de insulina (AUC-péptido C/AUC-glucosa,  $p = 0,004$ ). Los niveles elevados de GLP-1, GLP-2, GIP ( $p = ns$  para todos) y glucagón ( $p = 0,006$  para el ayuno y  $p = 0,02$  para los valores de AUC) estimulados por el MTT y en ayunas, se asociaron con la DT2 y la ET. El aumento en ayunas de FGF-21 y su AUC se asociaron con la ET ( $p = 0,05$  y  $p = 0,03$ ). El score FLI y la ET se asociaron positivamente con el IMC, el perímetro abdominal, la masa grasa y el nivel de insulina en ayunas. La ET se asoció positivamente con los niveles de glucagón en ayunas y con las AUC de GLP-1 y GLP-2.

**Conclusiones:** Nuestros resultados mostraron que, en pacientes con esteatosis hepática, la presencia de fibrosis exacerba los efectos de la intolerancia a la glucosa.

#### V-101. EL SUCCINATO CIRCULANTE COMO UN BIOMARCADOR PRECOZ DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN UNA POBLACIÓN DE RIESGO

Adrià Rodríguez Castellano<sup>1,2</sup>, Victoria Ceperuelo Mallafré<sup>2</sup>, Brenno Astiarraga<sup>2</sup>, Joel López Jardiel<sup>1,2</sup>, Anna Marsal<sup>2</sup>, Joan Carles Quer Boniquet<sup>1,2</sup>, Joan Vendrell Ortega<sup>2</sup>, Albert Pardo Balteiro<sup>1,2</sup> y Sonia Fernández Veledo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV)-Grupo DIAMET, Tarragona, España.

**Introducción:** La prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) en la población general es aproximadamente del 25%, aunque esta probablemente se encuentra infraestimada dada la ausencia de síntomas y la ausencia de biomarcadores no invasivos fiables. Aunque la biopsia hepática es el patrón oro para el diagnóstico de la esteatohepatitis, no se suele utilizar en la práctica clínica debido a su invasividad, coste y potenciales complicaciones. El Fatty Liver Index (FLI) y la elastografía de transición hepática (ET) son utilizados para determinar la presencia de esteatosis y fibrosis hepática respectivamente. Por otra parte, existe cierta evidencia que implica al succinato (metabolito señalizador con funciones pleiotrópicas) en la progresión del HGNA.

**Métodos:** Cohorte de 93 pacientes visitados en la consulta monográfica de HGNA de un hospital universitario entre 2019 y 2021, con diferentes IMC (21-43). Se clasificaron según el FLI y la rigidez hepática medida por ET. Se determinaron los niveles de succinato plasmático.

**Resultados:** Se objetivaron niveles de succinato circulante más elevados en los pacientes con FLI > 60 que en los pacientes con FLI < 60 con diferencias estadísticamente significativas. Además, se evidenció una asociación positiva entre el succinato y el FLI. En cuanto a la ET no apreciamos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles circulantes de succinato en los pacientes que tenían una ET  $\geq 9$  kPa y los que tenían una ET < 9 kPa. Además, realizamos una curva ROC para analizar el valor del succinato plasmático como predictor de esteatosis hepática. Las variables independientes del FLI resultaron buenas determinantes de esteatosis, siendo el IMC y la circunferencia de cintura (CC) los principales. El diagnóstico de esteatosis hepática por ecografía no resultó un buen determinante de esteatosis hepática respecto al FLI. El succinato presentó un área bajo la curva similar a la de las variables clínicas del FLI (IMC y CC).

**Conclusiones:** Aunque es evidente que se necesitan más estudios, estos resultados nos hacen especular que el succinato plasmático, un marcador de estatus metabólico, tiene un gran potencial como a biomarcador no invasivo en el HGNA.

#### V-102. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE UN COMPLEJO INHIBIDOR DE JNK1 EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Ángela Berlana<sup>1</sup>, Miriam Miñana<sup>1</sup>, Esther Rey<sup>1</sup>, Elena del Fresno<sup>2</sup>, Patricia Gómez<sup>3</sup>, Miguel Vega<sup>3</sup>, Águeda González-Rodríguez<sup>2</sup> y Carmelo García-Monzón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España. <sup>3</sup>AllInky Biopharma, Madrid, España.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es considerada la manifestación hepática del síndrome metabólico y, en los estadios más avanzados, esta patología puede desembocar en fibrosis, cirrosis o, incluso, carcinoma hepatocelular, lo cual, combinado con el aumento de la tasa de incidencia en los últimos años, manifiesta el grave problema de salud pública que supone. La interleuquina 1 beta (IL1beta) ha demostrado ser un factor clave para el desarrollo de esta enfermedad hepática, por lo que es considerada una prometedora diana terapéutica para el tratamiento tanto de la EHGNA como de otras patologías inflamatorias crónicas. El objetivo del estudio fue comprobar la eficacia de un nuevo inhibidor que bloquea la síntesis de la citoquina IL1beta en el tratamiento de la EHGNA. Este compuesto, denominado AIK3aXXX y que ha sido sintetizado por AllInky Biopharma, es un inhibidor alostérico de la quinasa JNK1 de manera que inhibe de forma selectiva la síntesis de IL1beta mediada por la activación de esta quinasa. Para ello, ratones macho alimentados con dieta estándar o con dieta grasa fueron tratados con AIK3aXXX o su correspondiente vehículo. Al final del experimento, se realizó un fenotipado metabólico de los animales, además de diferentes estudios histopatológicos de los hígados. Asimismo, se realizaron ensayos *in vitro* en diferentes líneas celulares para profundizar en el mecanismo de actuación del compuesto. Los resultados del estudio revelaron que AIK3aXXX frena la progresión de la EHGNA en ratones alimentados con dieta alta en grasa. Concretamente, los ratones tratados con el compuesto presentaron un menor grado de inflamación lobular y de degeneración hepatocitaria que los ratones tratados con el vehículo, aunque no se observaron diferencias respecto al contenido lipídico intrahepático. Asimismo, el compuesto AIK3aXXX redujo la aparición de fibrosis en ratones alimentados con dieta grasa. De hecho, se observó una menor expresión hepática de marcadores fibrogénicos en los ratones tratados con el inhibidor. Por otro lado, se midieron los niveles de glucosa en ayunas de los ratones y, como era de esperar, se observó que los ratones alimentados con dieta

grasa eran hiperglucémicos comparados con los alimentados con dieta estándar; sin embargo, los ratones tratados con AIK3aXXX mostraron niveles de glucosa inferiores a los tratados con vehículo. Los resultados obtenidos de los experimentos *in vitro* mostraron que el tratamiento con este compuesto inhibió de manera selectiva la expresión de IL1beta en macrófagos activados tanto con LPS como con palmitato. Asimismo, este inhibidor redujo la activación de las células estelares hepáticas. En conclusión, los resultados expuestos indican el gran potencial terapéutico del compuesto AIK3aXXX para combatir la progresión de la EHGNA.

#### V-103. ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND LIPID PEROXIDATION IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF NAFLD

Beatriz Antolín<sup>1</sup>, Marta Martín-Fernández<sup>2,3,4,5</sup>, Víctor Arroyo<sup>3</sup>, Carmen Carnicero<sup>6</sup>, Rebeca Sigüenza<sup>7</sup>, Reyes Busta<sup>1</sup>, Natalia Mora<sup>1</sup>, Eduardo Tamayo<sup>2,4,5,8,9</sup>, Patricia Aspichueta<sup>10</sup>, Irene Carnicero-Frutos<sup>2,4,6</sup>, Hugo Gonzalo-Benito<sup>2,4,5,6</sup> and Rocío Aller<sup>1,2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain. <sup>2</sup>BioCritic, Group for Biomedical Research in Critical Care Medicine, Valladolid, Spain. <sup>3</sup>Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, Universidad de Valladolid, Spain. <sup>4</sup>Research Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>6</sup>Institute of Health Sciences of Castile and Leon (IECSY), Soria, Spain. <sup>7</sup>Radiology Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain. <sup>8</sup>Anesthesiology and Critical Care Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain. <sup>9</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Spain. <sup>10</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Biorruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain.

Metabolic associated fatty liver disease hepatic (NAFLD) is characterised by an excess of hepatic fat that can progress to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and hepatocarcinoma. The imbalance between lipid uptake/lipogenesis and lipid oxidation/secretion in the liver is a major feature of NAFLD. Given the lack of a non-invasive and reliable method for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), it is important to find serum markers that are capable of discriminating or defining patients with this stage of NASH. Blood samples were obtained from 152 Caucasian subjects with biopsy-proven NAFLD due to persistently elevated liver en-

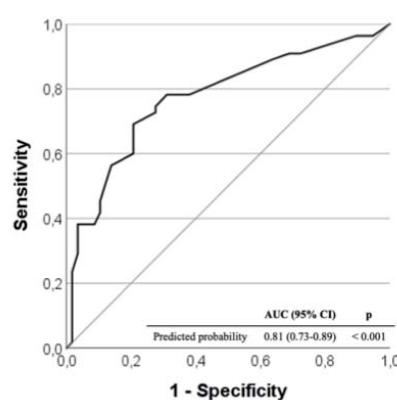


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for the predicted probability of the multivariate logistic regression model for NASH score  $\geq 4$ .

zyme levels. Metabolites representative of oxidative stress were assessed. The findings derived from this work revealed that NAFLD patients with a NASH score > 4 showed significantly higher levels of lipid peroxidation (LPO). Indeed, LPO levels above the optimal operating point (OOP) of 315.39  $\mu\text{M}$  are an independent risk factor for presenting a NASH score > 4 [OR: 4.71; 95%CI: 1.68-13.19; p = 0.003]. The area under the curve (AUC = 0.81, 95%CI = 0.73-0.89, p < 0.001) shows a good discrimination ability of the model. Therefore, understanding the molecular mechanisms underlying the basal inflammation present in these patients is postulated as a possible source of biomarkers and therapeutic targets in NASH.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Clínica"

### V-104. CAMBIOS EN LA ETIOLOGÍA Y EDAD EN LA CIRROSIS EN LA ÚLTIMA DÉCADA: ANÁLISIS DE REGISTRO PROSPECTIVO UNICÉNTRICO

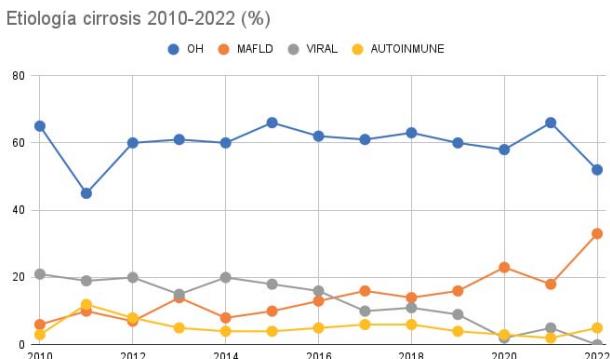
Nicolau Vallejo Senra, Javier Fernández Castroagudín, Esther Molina Pérez y Alba San Bruno Ruiz

Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

**Introducción:** La etiología de la cirrosis hepática está sufriendo cambios relevantes en base a los tratamientos antivirales frente al VHC y al incremento de casos por enfermedad hepática por depósito graso metabólico (MAFLD) en relación directa con la epidemia de síndrome metabólico. Nuestro objetivo ha sido valorar los cambios etiológicos a lo largo de los últimos 12 años a través del análisis de un registro prospectivo de cirrosis hepática de nuestro centro.

**Métodos:** Se ha realizado un análisis descriptivo de un registro prospectivo de pacientes con cirrosis hepática diagnosticados entre 2010 y 2022, seguidos en nuestra unidad. Se ha analizado la edad, sexo, año de diagnóstico inicial y las principales etiologías (Alcohol, MAFLD, viral, autoinmune). Los resultados se expresan en porcentajes, medianas e intervalo intercuartílico.

**Resultados:** Se han recogido los datos de 866 pacientes, el 79,5% hombres. La edad mediana al diagnóstico fue de 63 años (rango 42-82). Se ha observado un incremento progresivo de la edad mediana al diagnóstico (61 años (rango 42-75) en 2010, 63 en 2015 (46-73) y 66 en 2021 (50-82)). La etiología predominante ha sido la alcohólica, manteniéndose estable a lo largo del tiempo (media 59%, rango 52-65%). La etiología viral ha caído de la 2<sup>a</sup> más frecuente en el año 2010 (21%) a la 4<sup>a</sup> en 2022 (2%). Por el contrario, se ha objetivado un incremento progresivo de los casos de MAFLD (6% en 2010, 33% en 2022), siendo este mayor en los últimos 2 años. La etiología autoinmune sigue presente, manteniéndose estable a lo largo del tiempo (media de 5,1%) (fig.).



**Conclusiones:** En un análisis de los últimos 12 años, se objetiva que la etiología alcohólica sigue siendo la más frecuente en nuestro medio. La viral ha caído progresivamente hasta la casi desaparición, y en contrapartida se ha producido un incremento notable y continuo de casos por MAFLD y la edad al diagnóstico, reflejo de la alta prevalencia del síndrome metabólico.

### V-105. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW, META-ANALYSIS, AND META-REGRESSION

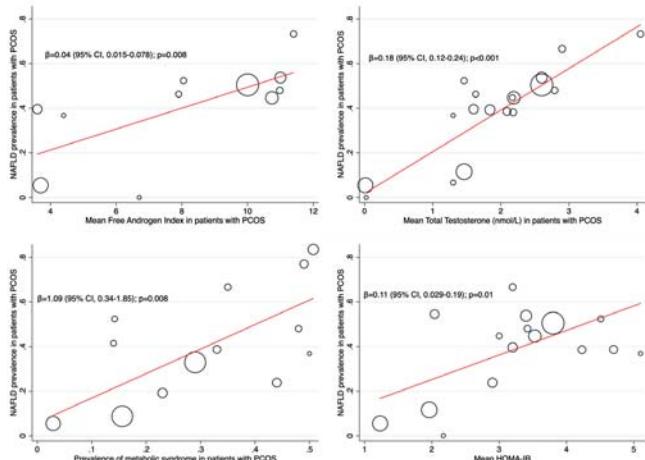
Clara Sabiote<sup>1,2</sup>, Ramiro Manzano-Nunez<sup>1</sup>, Marta Santana-Dominguez<sup>3</sup>, Jesus Rivera-Estebe<sup>1,2</sup>, Elena Sena<sup>1</sup>, Juan Bañares<sup>1</sup>, Frank Tacke<sup>4</sup> and Juan M. Pericas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Clinic de Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany.

**Introduction:** The metabolic effects of polycystic ovary syndrome (PCOS) may increase the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, the burden of NAFLD in PCOS has not been unequivocally defined. This systematic review (SR) and meta-analysis (MA) assessed NAFLD's prevalence and risk factors in patients with PCOS.

**Methods:** A literature search was performed in MEDLINE, Scopus, and Scielo. First, we performed a MA of proportions to estimate the prevalence of NAFLD in PCOS. Second, we performed meta-analyses of precalculated adjusted odds ratios to examine NAFLD risk factors. Finally, we performed a meta-regression to model how the estimated prevalence changed with changes in prespecified variables.

**Results:** We identified 817 articles from the database searches. Thirty-six were included. MA of proportions found a pooled NAFLD prevalence of 43% (95%CI, 35-52%) with high heterogeneity ( $I^2 = 97.2\%$ ). BMI, waist circumference, ALT values, HOMA-IR values, free androgen index levels, hyperandrogenism, and triglycerides were associated with significantly higher risk-adjusted odds of NAFLD among patients with PCOS. Meta-regression showed that rises in NAFLD prevalence were mediated through increases in metabolic syndrome prevalence and higher levels of HOMA-IR, free androgen index, and total testosterone.



**Conclusions:** The prevalence of NAFLD (43%) among PCOS patients is high despite their average young age, with several metabolic and PCOS-specific factors influencing its occurrence. Screening programs may aid in detecting metabolic-associated fatty liver

disease and prevent its consequences. Further work is required to establish the burden of liver-related outcomes once NAFLD has progressed in the PCOS population.

#### V-106. IMPACTO DE LA TERMINOLOGÍA MAFLD EN EL MUNDO REAL: RESULTADOS DE DIFERENTES ENTORNOS CLÍNICOS

Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, Álvaro Santos-Laso<sup>1</sup>, Juan Carlos Rodríguez-Duque<sup>1</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Coral Rivas<sup>1</sup>, María del Barrio<sup>1</sup>, Tatiana Fernández-Lanas<sup>1</sup>, Laura Rasines<sup>1</sup>, Lorena Cayón<sup>1</sup>, Andrea Fernández-Rodríguez<sup>1</sup>, Marta Hernández-Conde<sup>2</sup>, Susana Armesto<sup>3</sup>, Javier Rueda<sup>4</sup>, Jesús M. Banales<sup>5</sup>, Luis Ibañez<sup>6</sup>, Carmelo García-Monzon<sup>7</sup>, Judith Gómez-Camarero<sup>8</sup>, Rosa M. Morillas<sup>9</sup>, Isabel Graupera<sup>10</sup>, Juan Manuel Pericas<sup>11</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>12</sup>, Rocío Aller<sup>13</sup>, Jose Luis Calleja<sup>2</sup> y Javier Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación en Epidemiología Genética y Arteriosclerosis en Enfermedades Inflamatorias Sistémicas y en Enfermedades Metabólicas Óseas del Aparato Locomotor, IDIVAL-Universidad de Cantabria, Santander, España. <sup>5</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biomedicina-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>6</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>7</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina-Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. <sup>8</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>10</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic-

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, España. <sup>11</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>12</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Universidad de Sevilla, España. <sup>13</sup>Servicio Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Universidad de Valladolid, España.

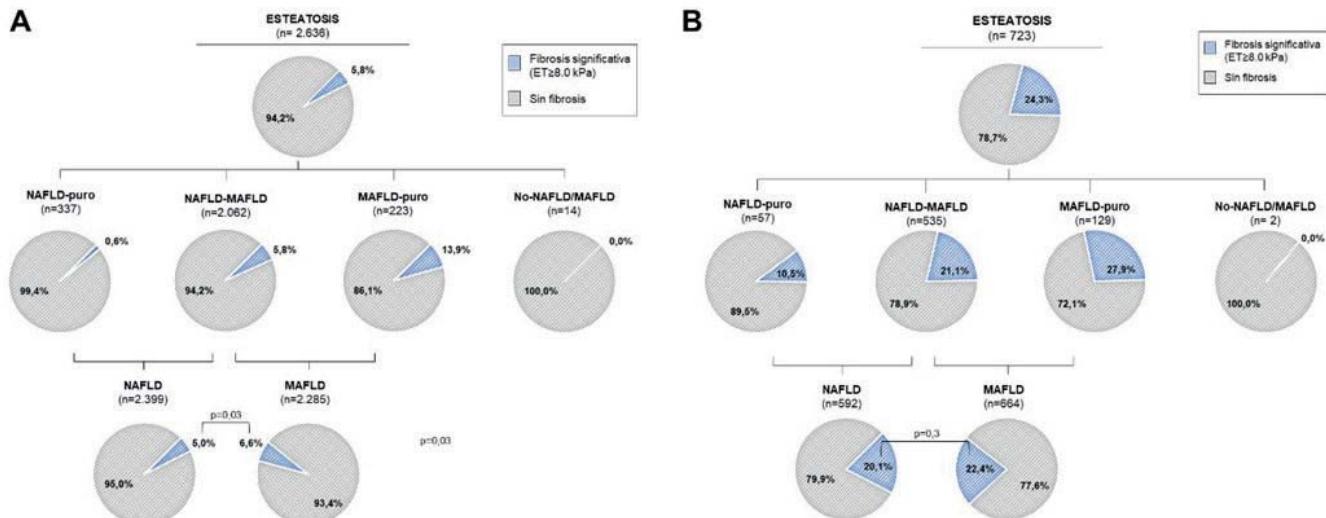
**Introducción:** Se ha sugerido que el término MAFLD es más preciso e inclusivo que el término NAFLD, aunque aún no existe un consenso sobre este cambio de nomenclatura. Hemos comparado el valor de ambos criterios diagnósticos en diferentes entornos clínicos.

**Métodos:** Estudio transversal y multicéntrico con 8,924 individuos de tres cohortes independientes (población general [Cohorte ETHON], pacientes NAFLD con biopsia hepática [Cohorte HEPAmet] y pacientes con enfermedad inflamatoria inmunomediada [Cohorte IMID]) que disponen de datos clínicos, analíticos, elastografía de transición (ET) y parámetro de atenuación controlada (CAP). La esteatosis se definió por CAP ≥ 248 dB/m y/o grasa a nivel histológico, y la fibrosis significativa (Fsig) por ET ≥ 8 kPa y/o estadio histológico ≥ F2.

**Resultados:** La Fsig fue más prevalente en MAFLD que en NAFLD en la cohorte ETHON ( $n = 5,210$ ) (6,6 vs. 5,0%;  $p = 0,03$ ) (fig. A), así como entre los pacientes de la cohorte HEPAmet ( $n = 2,148$ ) cuando se comparó MAFLD o MAFLD-delgados con NAFLD-puro (38,6 vs. 9,1%,  $p < 0,01$ ; 33,3 vs. 9,1%,  $p = 0,02$ ; respectivamente). En la cohorte IMID ( $n = 1,566$ ), no hubo diferencias en la Fsig entre NAFLD y MAFLD (20,1 vs. 22,4%;  $p = 0,3$ ) (fig. B). La prevalencia de Fsig fue mayor en los pacientes con NAFLD-puro de cohorte IMID que en los de cohorte ETHON (10,5 vs. 0,6%,  $p < 0,001$ ). MAFLD, pero no NAFLD, se asoció con Fsig en la cohorte ETHON, mientras que ambos criterios se asociaron con un mayor riesgo de Fsig en la cohorte IMID. Además, la presencia de una IMID se asoció con Fsig (OR 8,588;  $p = 0,001$ ) incluso tras ajustar por edad y sexo (OR 8,190;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** La alteración metabólica que define a MAFLD aumenta el riesgo de desarrollar Fsig. Sin embargo, este criterio diagnóstico no considera la disfunción inmunológica presente en los pacientes con IMID, la cual puede causar enfermedad hepática grasa. Recomendamos que la definición de MAFLD incluya aspectos relacionados con la disfunción del sistema inmune.

**Figura 1**



**V-107. VALOR DEL ÍNDICE DE LILLE MODIFICADO (DÍA 2 Y 4) PARA VALORAR LA RESPUESTA A CORTICOIDES EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE**

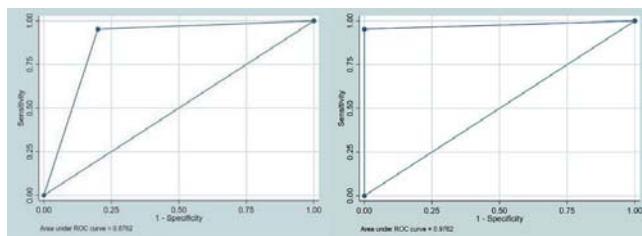
Ana Suárez-Saro Fernández<sup>1</sup>, Mónica Barreales Valbuena<sup>1</sup>, Cristina Martín-Arriscado Arroba<sup>2</sup>, Lucía Guerrero Fernández-Reyes<sup>1</sup>, Elena Ferreiro Pérez<sup>1</sup>, Álvaro Hidalgo Romero<sup>1</sup> e Inmaculada Fernández Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Soporte científico imas12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** El índice de Lille en el día 7 (LM7) ayuda a predecir la respuesta a corticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave (HAG). El objetivo de este estudio fue evaluar si la puntuación de Lille a los 2 y 4 días (LM2 y LM4) es comparable al LM7.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluyó pacientes con HAG ( $MDF > 32 \pm MELD > 20$ ) ingresados entre 2016-2021, sin contraindicaciones para corticoterapia. La respuesta al tratamiento se estimó mediante LM2, LM4 y LM7. La asociación se evaluó con coeficiente Kappa de Cohen y el coeficiente de correlación intraclass. Se calcularon las áreas bajo las curvas (AUC) y las puntuaciones z para comparar las curvas ROC.

**Resultados:** De los 48 pacientes con hepatitis alcohólica, se incluyeron 26 (54,17%) con criterios de HAG. No se encontraron diferencias en el valor medio de LM2  $0,27 \pm 0,04$  frente LM7  $0,24 \pm 0,04$  ( $p = 0,29$ ). Tampoco hubo diferencias entre la proporción de pacientes respondedores LM2 vs. LM7 (19,23 vs. 19,23%,  $p = 1,00$ ). La correlación entre LM2 y LM7 fue  $r = 0,83$  ( $p = 0,0001$ ), y  $R^2 = 0,75$ , es decir, se observó una concordancia del 75% entre LM2 y LM7. El valor medio de LM4 fue de  $0,25 \pm 0,04$  vs.  $0,24 \pm 0,04$  para LM7 ( $p = 0,55$ ). Sin encontrar diferencias entre la proporción de pacientes respondedores en LM4 vs. LM7 (23,07 vs. 19,23%,  $p = 0,734$ ). La correlación entre LM4 y LM7 fue  $r = 0,97$  ( $p = 0,0001$ ), y  $R^2 = 0,88$ , es decir, se observó una concordancia del 88% entre LM4 y LM7. Las AUC para predecir respuesta a corticoides fue 0,826 ( $p = 0,0001$ ) para LM2 y 0,976 ( $p = 0,0001$ ) para LM4 (fig.).



**Conclusiones:** En nuestro estudio la determinación de LM2 y LM4 fue comparable a LM7 en predecir la respuesta a corticoides en pacientes con HAG. Estos índices ayudarían a la detección precoz de los pacientes no respondedores, permitiendo disminuir las complicaciones asociadas a corticoides y anticipar el inicio de otros tratamientos. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para validar estos resultados.

**V-108. CONCORDANCIA ENTRE EL GRADO DE ESTEATOSIS ECOGRÁFICA Y LA MEDICIÓN DEL “CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER” (CAP): EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL**

María Prieto De la Torre<sup>1,2</sup>, Javier Manuel Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, Ana Vega<sup>1,2</sup>, Elena Martín<sup>1,2</sup>, María Luisa Vignote<sup>1,2</sup>, Antonio Reyes<sup>1,2</sup>, Ana Monrobel<sup>1,2</sup>, José Luis Montero<sup>1,2,3</sup>, Luis Vida<sup>1,2</sup>, Antonio Cerezo<sup>1,2</sup>, Pilar Barrera<sup>1,2,3</sup>, Antonio Poyato<sup>1,2,3</sup>, Manuel Gahete<sup>2,4</sup>,

Manuel de la Mata<sup>1,2,3</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección 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), España. <sup>4</sup>Centro de investigación biomédica en red de obesidad y nutrición (CIBERobn), España.

**Introducción:** La incidencia de hígado graso está aumentado en nuestro medio. El “Controlled attenuation parameter” (CAP) podría aportar mayor precisión en el cribado y diagnóstico ecográfico del mismo.

**Métodos:** Estudio transversal en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico ecográfico de esteatosis en el año 2021 a los que se les realizó una medición del CAP en el mismo acto. La identificación de pacientes se realizó mediante la presencia del descriptor “esteatosis” en el campo diagnóstico. Se analizó la etiología de la esteatosis y la fase de la enfermedad, las comorbilidades y la adecuación del estudio clínico en consulta.

**Resultados:** Entre las 5.952 ecografías hepáticas realizadas en 2021, se identificaron 153 pacientes con esteatosis ecográfica y medición del CAP en el mismo acto (edad media  $55,7 \pm 10,8$  años; 61,4% hombres). El grado de esteatosis ecográfica fue moderada en 69 casos (45,4%) y grave en 35 (23%). Existía sospecha o conocimiento de hígado graso en 105 pacientes (69,3%). La esteatosis fue atribuible a disfunción metabólica en 69 pacientes (45,1%), a alcohol en 19 pacientes (12,4%), y a ambas en 29 pacientes (19%). En 36 pacientes (23,5%) la etiología fue desconocida. Las comorbilidades metabólicas fueron: 42,5% hipertensión, 45,8% dislipemia, y 23,5% diabetes. El peso y la talla estaban recogidos en 70 pacientes (46%), con un IMC medio  $= 31,6 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>. Había evidencias de cirrosis por ecografía o Fibroscan en 43 pacientes (28,1%). De acuerdo con el CAP, 45 pacientes (29,4%) no presentaban esteatosis (S0), por 72 pacientes (47,1%) que presentaban esteatosis grave (S3). La presencia de valores altos de CAP (S2 o S3) se asociaron con la etiología metabólica (55,4 vs. 32,9%,  $p = 0,018$ ) presencia de diabetes mellitus en tratamiento (30,1 vs. 15,7%,  $p = 0,036$ ), obesidad (78,5 vs. 61,5%,  $p = 0,06$ ) y puntuación APRI > 0,7 (fibrosis avanzada) (17,1 vs. 4,4%,  $p = 0,015$ ). También se objetivaron valores más altos en aquellos pacientes cuya indicación de ecografía era la sospecha de hígado graso (79,5 vs. 57,1%,  $p < 0,01$ ). Solo este último factor mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante (OR = 2,93 [IC95% 1,18-7,25],  $p = 0,02$ ). Se detectaron 20 pacientes (13,1%) con resultados discordantes entre el grado de esteatosis estimado ecográficamente y el CAP (S2-S3 con diagnóstico ecográfico de esteatosis leve y S0-S1 con diagnóstico ecográfico de esteatosis grave). Esta discordancia fue más frecuente cuando la indicación de la ecografía era sospecha de hígado graso (17 vs. 4,3%,  $p = 0,038$ ) y en pacientes con valores de APRI score > 1 (42,9 vs. 11,8%,  $p = 0,05$ ).

**Conclusiones:** La concordancia entre esteatosis ecográfica y CAP es subóptima en pacientes con fibrosis hepática avanzada, lo que hace necesario interpretar estas pruebas con cautela. Pudiera existir a su vez un sesgo del ecografista en relación a la indicación de la prueba. Se precisan estudios con estudio histológico como patrón oro para conocer cuál es más precisa.

**V-109. HÍGADO GRASO Y BAJADA DE LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN PACIENTES CON INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA: DATOS DE UNA COHORTE NACIONAL MULTICÉNTRICA**

Teresa C. Delgado<sup>1,2</sup>, Ainara Cano<sup>1</sup>, Xavier Buqué<sup>1,3</sup>, Carlos Alcalde<sup>4</sup>, Amaya Belanger-Quintana<sup>5</sup>, Elvira Cañedo-Villarroyna<sup>6</sup>, Leticia Ceberio<sup>7,8</sup>,

Silvia Chumillas-Calzada<sup>9</sup>, Patricia Correcher<sup>10</sup>, Dolores García-Arenas<sup>11</sup>, Igor Gómez<sup>12</sup>, Tomás Hernández<sup>13</sup>, Elsa Izquierdo-García<sup>14</sup>, Dámaris Martínez Chicano<sup>11</sup>, Montserrat Morales<sup>9</sup>, Consuelo Pedrón-Giner<sup>6</sup>, Estrella Petrina Jáuregui<sup>15</sup>, Luis Peña-Quintana<sup>16</sup>, Paula Sánchez-Pintos<sup>17</sup>, Juliana Serrano-Nieto<sup>18</sup>, María Unceta Suárez<sup>8,19</sup>, Isidro Vitoria Miñana<sup>10</sup>, J.A. Larena<sup>20</sup>, María Luz Couce<sup>17</sup>, María Luz Martínez-Chantar<sup>2,21</sup>, Patricia Aspichuela<sup>1,3,21</sup> y Javier de las Heras<sup>1,22,23</sup>

<sup>1</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España.  
<sup>2</sup>Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>3</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, España. <sup>4</sup>Paediatrics Unit, Río Hortega University Hospital, Valladolid, España. <sup>5</sup>Metabolic Diseases Unit, Department of Paediatrics, Ramón y Cajal Hospital, Madrid, España. <sup>6</sup>Department of Metabolism Diseases and Nutrition, Niño Jesús University Children's Hospital, Madrid, España. <sup>7</sup>Internal Medicine Service, Cruces University Hospital, Barakaldo, España. <sup>8</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, <sup>9</sup>12 de Octubre University Hospital, CIBERER, MetabERN, Madrid, España. <sup>10</sup>Nutrition and Metabolic diseases Unit. La Fe University Hospital, Valencia, España. <sup>11</sup>Department of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, España. <sup>12</sup>Araba University Hospital, Vitoria-Gasteiz, España. <sup>13</sup>Paediatric Service, Albacete University Hospital, Albacete, España. <sup>14</sup>Pharmacy Department, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, España. <sup>15</sup>Clinical Nutrition Section, Navarra University Hospital, Pamplona, España. <sup>16</sup>Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Mother and Child Insular University Hospital complex, Asociación Canaria para la Investigación Pediátrica (ACIP). CIBERONB. University Institute for Research in Biomedical and Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España. <sup>17</sup>Unit of Diagnosis and Treatment of Congenital Metabolic Diseases, Department of Pediatrics, IDIS-Health Research Institute of Santiago de Compostela. CIBERER. MetabERN. Santiago de Compostela University Clinical Hospital. Santiago de Compostela, España. <sup>18</sup>Paediatric Service, Málaga Regional University Hospital, Málaga, España. <sup>19</sup>Biochemistry Laboratory, Metabolism Area, Cruces University Hospital, Barakaldo, España. <sup>20</sup>Osatek, Hospital Galdakao-Usansolo, España. <sup>21</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. <sup>22</sup>Division of Paediatric Metabolism, CIBERER, MetabERN, Cruces University Hospital, Barakaldo, España. <sup>23</sup>Department of Paediatrics, University of the Basque Country (UPV/EHU), España.

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es un error congénito del metabolismo de herencia autosómica recesiva caracterizado por mutaciones patogénicas asociadas a la disminución o ausencia de la actividad del enzima aldolasa B (AldoB). En ausencia de un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento precoz, esta enfermedad se caracteriza por alteraciones metabólicas y hallazgos clínicos adversos. Por el contrario, un diagnóstico y tratamiento a tiempo mediante una dieta restringida en fructosa da lugar a una esperanza de vida casi normal. Sin embargo, en los últimos años se han descrito alteraciones metabólicas en pacientes con IHF bajo tratamiento. En este trabajo hemos estudiado una amplia cohorte nacional de pacientes con IHF ( $n = 38$ ) sometidos a una dieta de restricción de fructosa a largo plazo y comparados con controles sanos emparejados por edad, sexo e índice de masa corporal. La evaluación del contenido de grasa intrahepática mediante resonancia magnética con espectroscopía mostró que los pacientes con IHF presentan un acúmulo significativamente mayor de grasa en el hígado.

Para caracterizar mejor las fuentes de grasa en el hígado, se llevó a cabo una encuesta dietética, un análisis por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones bidimensional (2D-1H-NMR) para caracterizar las lipoproteínas plasmáticas de muy baja densidad (VLDL), así como un perfil de acilcarnitinas plasmáticas como medida indirecta de la beta oxidación de ácidos grasos. Nuestros resultados indican que el deterioro de la oxidación de ácidos grasos podría explicar el acúmulo de grasa en el hígado en pacientes con IHF. Asimismo, el silenciamiento de AldoB mediante abordajes moleculares en hepatocitos humanos y de ratón produce un aumento del acúmulo de lípidos y una disminución de la fosforilación oxidativa, un proceso estrechamente relacionado con la oxidación de ácidos grasos. En resumen, hemos demostrado que los pacientes con IHF bajo una dieta restringida en fructosa son más propensos a desarrollar una serie de afecciones metabólicas, incluida el acúmulo de grasa intrahepática, debido al deterioro de la oxidación de los ácidos grasos. Estos nuevos hallazgos podrían conducir a nuevos enfoques terapéuticos para abordar el hígado graso en pacientes con IHF.

## V-110. UTILIDAD DE LOS ÍNDICES SEROLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA

Beatriz Pillado, Carlota Siljeström, Luis Eduardo Pariente, Marta Abadía, Gloria Ruiz, Joaquín Poza, Eva Marín, Miriam Romero, Araceli García, Cristina Suárez, Carmen Amor, Irene González, Clara Amiama, M. Carmen Méndez, Pilar Gómez, Pedro Mora y Antonio Olveira

Hospital La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Aunque no habitualmente utilizados, los índices serológicos de esteatosis (ISE) están validados por las guías clínicas en vigor. Su principal utilidad reside en estudios epidemiológicos o en situaciones de peor acceso a ecografía/CAP. Su verdadero rendimiento no es bien conocido debido a que casi todos los estudios que respaldan su utilidad no utilizan la biopsia hepática como prueba de referencia sino ecografía, CAP o RMN y con distintos criterios entre ellos. **Objetivo:** evaluar el rendimiento diagnóstico de varios ISE con referencia en la biopsia hepática.

**Métodos:** Estudio prospectivo. Se incluyeron pacientes que se iban a someter a biopsia hepática según práctica habitual. El mismo día de la biopsia se realizaron CAP, medidas antropométricas y extracción analítica para cálculo de los índices HSI (Hepatic Steatosis Index: sexo, IMC, GOT, GPT, diabetes), FLI (Fatty Liver Index: IMC, perímetro cintura, triglicéridos, GGT) y TyG (triglicéridos, glucosa). Las biopsias se realizaron con aguja Tru-Cut 16/18G. Se excluyeron biopsias de: < 1,5 cm/11 espacios portales, lesiones focales, hepatitis aguda. Las variables cuantitativas se expresan como mediana (p25-75). El rendimiento diagnóstico para esteatosis > 5% en biopsia se evaluó mediante curvas ROC.

**Resultados:** Entre marzo/20 y octubre/22 se incluyeron 245 pacientes válidos: 54 años, hombres 59,8%, IMC 27,4 kg/m<sup>2</sup>, DM2 29,1%, GPT 47 U/L. Cíndulos 2,5 cm, 14 espacios portales. Resultados: etiológicos (%): EHmet 44, autoinmunes 18,5, genéticas 2,4, alcohol 1,6, normal/mínimos cambios 22, otras 11,5. Distribución de fibrosis (%): F0 48,4, F1/F2 33,9, F3/F4 17,7. Distribución de esteatosis: < 5% 104 (42%), 5-33% 56 (23%), 34-66% 36 (15%), > 66% 50 (20%). El AUROC fue: CAP 0,83, FLI 0,81, TyG 0,81, HSI 0,72 (tabla).

Tabla 1: rendimiento diagnóstico de pruebas no invasivas de esteatosis

N=245	Punto óptimo corte	Sens (%)	Espec (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC	IC 95%
CAP (dB/m)	254	78	78	81,1	74,6	0,83	0,78-0,88
FLI	60,2	74,8	75,9	78,5	71,9	0,81	0,76-0,87
TyG	4,42	91	58	72	84,4	0,81	0,75-0,86
HSI	41,8	60,9	73,2	73	61,2	0,72	0,66-0,79

**Conclusiones:** Por su sencillez y accesibilidad, los índices serológicos de esteatosis FLI y TyG son un excelente método diagnóstico no invasivo de esteatosis hepática.

#### V-111. APLICABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL ALGORITMO PARA LA DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA (MAFLD)

Joana Villaverde Haro<sup>1</sup>, Mireia Miquel Planas<sup>2,3,4,5</sup>, Jordi Sánchez Delgado<sup>2,3,4</sup>, Jose Alberto Ferrusquia-Acosta<sup>2</sup>, Cristina Solé Martí<sup>2</sup>, Oliver Valero Coppin<sup>6</sup>, Mercedes Vergara Gómez<sup>2,3,4</sup> y Meritxell Casas Rodrigo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Viladecans, España. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>3</sup>Instituto Carlos III, CIBERehd, Madrid, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigación e Innovación I3PT, UAB, Sabadell, España. <sup>5</sup>UVIC-UCC, Vic, España. <sup>6</sup>Servicio de Estadística, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

**Introducción:** La enfermedad hepática grasa metabólica (MAFLD) es la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo occidental, con una prevalencia estimada de hasta un 30% y con ascenso progresivo. El principal factor pronóstico es la fibrosis, por lo que se aconseja derivar a Consultas Externas de Hepatología cuando el FIB4 es superior o igual a 1,3 (superior o igual a 2 en mayores de 65 años).

**Objetivos:** Evaluar la aplicabilidad del algoritmo de detección, el grado de cumplimiento del circuito de derivación a la Unidad de Hepatología y el seguimiento de los pacientes con sospecha de MAFLD.

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes derivados desde Atención Primaria desde julio de 2020 hasta julio de 2021 por MAFLD; de acuerdo con las recomendaciones de las guías actuales de detección, evaluación y seguimiento de la enfermedad. La valoración inicial por el hepatólogo se realizó mediante visitas no presenciales donde se determinó, según protocolo, qué pacientes serían evaluados en la Unidad. Se realizó difusión y aceptación del protocolo en todos los centros de Atención Primaria de la zona.

**Resultados:** Se derivaron un total de 149 pacientes, un 61% de mujeres con una edad media de 62 años. 42 (el 28%) tenían realizado el estudio etiológico completo. El motivo más frecuente de derivación fue la presencia de esteatosis hepática ecográfica (un 36,8%). 98 pacientes (66%) tenían calculado el FIB4 pero solo > 60% este estaba por encima del punto de corte pactado. 73 pacientes (52%) fueron visitados en la Consulta especializada. De estos, 31 fueron derivados nuevamente para seguimiento en Atención Primaria tras el resultado de la elastografía hepática (ET). El valor medio de la ET fue de 10,6 kPa con un CAP de 300. De los 5 que tenían indicación de biopsia (ET superior o igual a 8 kPa) se realizaron 9 (el 33%) y 6 de ellos presentaban fibrosis avanzada (F3-F4).

**Conclusiones:** El estudio etiológico no es completo en > 70% de los casos. Es necesario mejorar en la implementación del FIB4 en Atención Primaria y sobre todo, en la identificación de los correctos puntos de corte, ya que > 60% de los pacientes no son correctamente derivados. Solo se realiza la biopsia hepática en un tercio de los casos con indicación de la misma. Dada la prevalencia del MAFLD, Atención Primaria tiene un papel importantísimo en la prevención, detección y progresión de la enfermedad por lo que una buena coordinación entre ambos Servicios es clave.

#### V-112. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA EN OBESOS MÓRBIDOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

Sandra Diez Ruiz<sup>1</sup>, Beatriz Ramos Bachiller<sup>2</sup>, Alia Martín Izquierdo<sup>1,1</sup>, María Antequera González<sup>2</sup>, Raisa Quiñones Castro<sup>1</sup>, Elena González Arnáiz<sup>2</sup>, María Ballesteros Pomar<sup>2</sup> y Rubén Díez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

**Introducción:** Aunque la biopsia hepática es el *gold* estándar en el diagnóstico de esteatosis, la ecografía resulta el método no invasivo de elección para el diagnóstico de esteatosis. Tiene una especificidad según estudios previos del 66-95% y sensibilidad entre 60-94%. Existen pocos datos sobre la utilidad en la práctica clínica habitual de la ecografía para la detección de esteatosis en obesidad, donde esta limita la técnica.

**Objetivos:** Establecer el rendimiento diagnóstico de la ecografía para el diagnóstico de esteatosis hepática en pacientes con obesidad de alto riesgo.

**Métodos:** Se incluyeron los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica en el centro desde 2004 hasta 2019 que tenían realizada ecografía abdominal y a los que se realizó biopsia hepática intraoperatoria (clasificada mediante el NAFLD activity score). Se descartó la presencia de otras causas de hepatopatía en el estudio preoperatorio. Se estudió la utilidad de la ecografía abdominal para el diagnóstico de esteatosis usando como referencia los datos de las biopsias hepáticas.

**Resultados:** Se analizaron los datos de 219 pacientes, siendo el 71,8% mujeres. La edad media resultó ser de 43,36 años (DE 10,22); 23,6% estaban diagnosticados de DM y 35,6% de HTA. El IMC medio resultó de 40 Kg/m<sup>2</sup> (DE 5,37). La media de GOT fue de 22,41 UI/L (DE 10,12) y de GPT 31,76 UI/L (DE 21,1). El número de pacientes con o sin esteatosis en la ecografía según el grado de esteatosis en la biopsia se recoge en la tabla 1. La ecografía para detectar más de 5% de grasa hepática resultó poseer una sensibilidad del 74,9%, especificidad del 34,1%, VPP del 89,7% y VPN del 39,7%. La ecografía para detectar más de 33% de grasa hepática resultó poseer sensibilidad del 82,1%, especificidad del 44%, VPP 47,3% y VPN del 79,5%.

Esteatosis en eco abdominal	Grado de esteatosis en la biopsia hepática			
	0 (< 5%)	1 (5-33%)	2 (>33-66%)	3 (>66%)
No	29	29	9	6
Si	15	62	40	29

Tabla 1: Se describe el número de pacientes con esteatosis en la ecografía según el grado de infiltración grasa hallado en la biopsia.

**Conclusiones:** En pacientes con obesidad, la ecografía es una técnica útil en la detección de esteatosis hepática, aumentando su rendimiento diagnóstico en pacientes con mayor grado de esteatosis en la biopsia hepática.

#### V-113. ESTUDIO TRANSVERSAL DE PACIENTES CON HÍGADO GRASO EN UNA UNIDAD DE ECOGRAFÍA HEPÁTICA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Javier Manuel Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, María Prieto de la Torre<sup>1,2</sup>, Elena Martín<sup>1,2</sup>, Ana Vega<sup>1,2</sup>, María Luisa Vignote<sup>1,2</sup>, Antonio Reyes<sup>1,2</sup>, Ana Monrobel<sup>1,2</sup>, Jose Luis Montero<sup>1,2,3</sup>, Luis Vida<sup>1,2</sup>, Antonio Cerezo<sup>1,2</sup>, Pilar Barrera<sup>1,2,3</sup>, Antonio Poyato<sup>1,2,3</sup>, Manuel Gahete<sup>2,4</sup>, Manuel De la Mata<sup>1,2,3</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección 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), España. <sup>4</sup>Centro de investigación biomédica en red de obesidad y nutrición (CIBERobn), España.

**Introducción:** La incidencia de hígado graso está aumentado en nuestro medio. Las unidades de ecografía podrían tener un papel relevante en el cribado de esta patología.

**Métodos:** Estudio transversal en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico ecográfico de esteatosis en el año 2021 en una unidad de ecografía hepática especializada. Todas las exploraciones habían sido solicitadas por especialistas en aparato digestivo del mismo centro. La identificación de pacientes se realizó mediante la presencia del descriptor "esteatosis" en el campo diagnóstico. Se analizó la etiología de la esteatosis y la fase de la enfermedad, las comorbilidades y la adecuación del estudio clínico en consulta.

**Resultados:** Entre las 5.952 ecografías hepáticas realizadas en nuestra unidad en 2021, se identificaron 1.399 ecografías correspondientes a 1.253 pacientes con esteatosis ecográfica (edad media  $58,1 \pm 12,5$  años; 55,3% hombres). El grado de esteatosis fue moderada en 515 casos (41,7%) y grave en 186 casos (15,1%). Existía sospecha o conocimiento de hígado graso en el momento de la solicitud en 473 pacientes (38%). La esteatosis fue atribuible a disfunción metabólica en 522 pacientes (41,7%), a consumo de alcohol en 162 pacientes (12,9%), y a la conjunción de ambas etiologías en 210 pacientes (16,8%). Las comorbilidades metabólicas fueron: 45,6% hipertensión, 38,7% dislipemia, y 25,9% diabetes. El peso y la talla estaban recogidos en 492 pacientes (39,3%), con un IMC =  $31,6 \pm 6,03$  kg/m<sup>2</sup>. Había evidencias de cirrosis por eco o Fibroscan en 304 pacientes (24,4%). El Fibroscan fue realizado en 344 pacientes (27,5%), entre los que 46 pacientes eran F3 (13,4%) y 66 pacientes eran F4 (19,2%). Entre los pacientes sin evidencia de cirrosis por ecografía o Fibroscan realizados ( $n = 721$ ), se obtuvo una puntuación APRI sugestiva de fibrosis avanzada (score > 0,7) en 93 pacientes (12,9%), y de cirrosis (score > 1) en 58 pacientes (8%). Los pacientes con posible fibrosis avanzada inadvertida eran más frecuentemente hombres (60,2 vs. 46,5%; p = 0,015), con esteatosis moderada-grave (17,6 vs. 10,4%; p = 0,022) y con mayor consumo etílico de riesgo (42,5 vs. 17,1%; p < 0,001), pero no hubo relación con la presencia de comorbilidades.

**Conclusiones:** El hígado graso es muy prevalente en las unidades de ecografía, pero la evaluación de esta patología es subóptima. Se precisan circuitos de derivación desde las unidades de ecografía hacia consultas monográficas de hígado graso para evitar la pérdida de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis.

#### V-114. DETERMINACIÓN SECUENCIAL Y AUTOMÁTICA DE FIB-4 Y ELF EN LA BÚSQUEDA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA NO CONOCIDA

Clara Amiama Roig<sup>1</sup>, Miriam Romero Portales<sup>1</sup>, María Sanz de Pedro<sup>2</sup>, Pamela Benítez Valderrama<sup>3</sup>, Cristina Suárez Ferrer<sup>1</sup>, Carlota Siljeström Berenguer<sup>1</sup>, Mariana Serres Gómez<sup>2</sup>, Carmen Amor Costa<sup>1</sup>, Irene González Díaz<sup>1</sup>, Noemí González Pérez de Villar<sup>3</sup>, Antonio Buño Soto<sup>2</sup> y Antonio Olveira Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Laboratorio Médico, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** La alta prevalencia de enfermedad hepática metabólica (EHmet) hace necesario estrategias eficientes de detección y derivación. Probablemente un alto número de pacientes presenta enfermedad hepática crónica avanzada compensada (EHCAC) no conocida. Las pruebas no invasivas habituales adolecen de bajo valor predictivo positivo por lo que la derivación de pacientes basándose exclusivamente en una de ellas supone una sobrecarga

poco rentable para nuestras consultas. Objetivo: determinar de forma eficiente la prevalencia de EHCAC no conocida en una cohorte de diabetes tipo 2.

**Métodos:** Estudio prospectivo en curso. En las peticiones analíticas de diabetes el laboratorio determinó, de forma automática y sin solicitud médica específica, tanto FIB4, como ELF en aquellos con FIB4 > 1,3 (> 2 en > 65a). De forma acordada con Endocrino y aprobada por el Comité de Estudios, el Laboratorio generó derivación a Digestivo de los pacientes con FIB4 > 1,3/2. Según Baveno VII, se consideró ausencia de EHCAC si Fibroscan < 10 kPa y EHCAC si > 15 kPa. Entre 10-15 kPa (sugestivo de EHCAC) se consideraron 12 kPa (Papatheodoridi. J Hepatol 2020). Punto de corte ELF > 9,8. Se excluyeron < 35 / > 80 años, EHmet ya diagnosticada y otras hepatopatías.

**Resultados:** De Mar22-Nov22 se realizó FIB4 a 1.958 pacientes, 491 (25,1%) con FIB4 > 1,3/2. De ellos, solo 43 (8,8%) ya diagnosticados de EHCAC (EHmet 19), excluyéndose junto a otros 130 pacientes (comorbilidades, rechazo, etc.). De los restantes, hasta el momento hemos estudiado 121 (tabla). 25 pacientes (20,6%) presentan EHCAC no conocida. El AUROC para ELF > 9,8 fue 0,82 (S 95%, E 51%, VPN 97,5%, VPP 32%). El uso secuencial FIB4 > ELF tan solo no habría identificado 1 paciente con EHCAC y 1 de cada 3 derivados tendría EHCAC.

Variables	N
<b>Sexo</b>	
- <b>Hombres</b>	78 (64.5%)
- <b>Mujeres</b>	43 (35.5%)
<b>Edad (años)</b>	$67.3 \pm 3.7$
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$29.7 \pm 5.3$
<b>GPT (U/L)</b>	$34.1 \pm 18.2$
<b>GOT (U/L)</b>	$35.3 \pm 16.8$
<b>FIB4</b>	$2.6 \pm 1.2$
<b>ELF</b>	$10 \pm 0.8$
<b>Fibroscan (kPa)</b>	$9.8 \pm 9.3$
<b>CAP (dB/m)</b>	$274 \pm 67$
<b>Tratamiento diabetes</b>	
- <b>Metformina</b>	68 (56.2%)
- <b>Inhibidores SGLT2</b>	50 (41.3%)
- <b>Inhibidores DPP4</b>	29 (23.9%)
- <b>Agonistas GLP1</b>	30 (24.7%)
- <b>Sulfonilureas</b>	2 (1.6%)
- <b>Glinidas</b>	11 (9.1%)
- <b>Glitazonas</b>	1 (0.8%)
- <b>Insulina</b>	59 (48.7%)

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

**Conclusiones:** La prevalencia de EHCAC no conocida es elevada en una consulta de Diabetes. El uso secuencial FIB4 > ELF es muy eficaz en su detección. Su determinación automática resultaría muy eficiente en evitar derivaciones innecesarias.

#### V-115. A SCOPING REVIEW OF THE ASSOCIATION BETWEEN LEAD EXPOSURE AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Elena Sena<sup>1,2</sup>, Ramiro Manzano-Nunez<sup>1</sup>, Clara Sabiote<sup>1</sup>, Laura Cecconi<sup>1</sup>, Marcella Salazano<sup>1</sup>, Jesús Rivera-Esteban<sup>1</sup>, Laura Puente<sup>1</sup>, Alba Jiménez Masip<sup>1</sup> and Juan M. Pericas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Vall d'Hebron Institute of Research, Barcelona, Spain.

**Introduction:** This scoping review (SR) was performed to summarize the evidence about the relationship between lead exposure with NAFLD/MAFLD. To this end, we answered the following question: What has been described about lead exposure and its effects on NAFLD/MAFLD onset and outcomes?

**Methods:** A SR of the literature was performed. Searches were performed in MEDLINE, SCOPUS, and EMBASE. All published literature containing a description of the relationship between lead exposure (quantified in blood lead levels: BLL) and NAFLD/MAFLD were considered eligible for inclusion. The estimates of the effect of lead exposure in NAFLD/MAFLD were extracted as reported in each study. When available, adjusted effect estimates by quartile of lead exposure were collected.

**Results:** The ten articles included in this SR were published between 2010 and 2022. Eight articles were secondary analyses of population health surveys. In addition, one was a cross-sectional study performed on workers of a battery-manufacturing factory, and one was a prospective cohort study. All studies examined the relationship between lead exposure (measured in BLL) and NAFLD/MAFLD. Six reported positive risk-adjusted associations between BLL and the odds of NAFLD. One study reported positive correlations between BLL and indexes reflecting fatty liver and fibrosis. Another one reported a positive correlation between the duration of lead exposure and the degree of liver fibrosis. Finally, two studies found no associations between lead exposure and NAFLD/MAFLD. The table shows the results from multivariable regression analyses showing the risk-adjusted odds of NAFLD/MAFLD across quartiles of blood lead levels.

**Conclusions:** We found a substantially higher burden of NAFLD in individuals with higher BLL. The risk-adjusted positive association between lead exposure and NAFLD was more frequently found in the higher quartiles of BLL.

#### V-116. HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2: ¿PODRÍA AYUDARLA A IDENTIFICAR A LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA?

Ana Torres Domínguez<sup>1</sup>, Leticia Saldaña García<sup>1</sup>, Ana Milagros Hernández Pérez<sup>1</sup>, Fernando Miguel Cantero Sánchez<sup>2</sup>, María del Carmen García Gavilán<sup>1</sup>, Roque Miguel Gálvez Fernández<sup>1</sup>, Francisco Rivas Ruiz<sup>3</sup> y José Miguel Rosales Zábal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>2</sup>Unidad de Análisis Clínicos, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>3</sup>Unidad de Investigación e Innovación, Hospital Costa del Sol, Marbella, España.

**Introducción:** La enfermedad hepática metabólica es la enfermedad hepática crónica más frecuente del mundo y muy prevalente en diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La hemoglobina A1c (HbA1c) informa sobre el control glucémico de los últimos 2-3 meses, permitiendo dirigir el tratamiento.

**Objetivos:** Evaluar la relación entre el control glucémico con HbA1c y el riesgo de fibrosis hepática en DM2. También analizamos prevalencia de riesgo de fibrosis, factores asociados y la tasa de seguimiento por Digestivo.

**Métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico. Se incluyeron diabéticos tipo 2 de consultas ambulatorias en enero de 2021. Se recogieron datos demográficos, analíticos con HbA1c, enfermedades de base y el servicio responsable del seguimiento. Definimos "buen control glucémico" con HbA1c < 7% y "riesgo de fibrosis" con un FIB4 > 1,3 en < 65 años o > 2 en > 65 años.

**Resultados:** Se analizaron 123 pacientes DM2 (62,6% varones), edad media 65,4 años. El 53,7% eran obesos (IMC medio 30,8) y el 76,4% cumplían criterios de síndrome metabólico. El 50,4% tenían buen control glucémico. Presentaron riesgo de fibrosis 21 pacien-

Author/y	Outcome definition	BLL Quartile 1		BLL Quartile 2		BLL Quartile 3		BLL Quartile 4	
		Values	Association	Values	Association	Values	Association	Values	Association
Wan 2022	NAFLD= liver steatosis in US	≤ 3,1 ug/dL	Ref	> 3,1, ≤ 4,7 ug/dL	OR=1,05, 95% CI: 0,84-1,3	>4,7, ≤ 6,6 ug/dL	<b>OR=1,4, 95% CI:1,13-1,74*</b>	> 6,6 ug/dL	<b>OR=1,32, 95% CI:1,18-1,49*</b>
	MAFLD\$	≤ 3,1 ug/dL	Ref	> 3,1, ≤ 4,7 ug/dL	OR=1,08, 95% CI:0,86-1,8	>4,7, ≤ 6,6 ug/dL	<b>OR=1,39, 95% CI: 1,12-1,73*</b>	> 6,6 ug/dL	<b>OR=1,3, 95% CI:1,16-1,46*</b>
Moon 2022	HSI≥36 indicated NAFLD.	<1,26 ug/dL	Ref	1,26-<1,71 ug/dL	OR=1,14, 95% CI:0,84-1,54	1,71-<2,32 ug/dL	OR=1,37, 95% CI:0,96-1,96	≥2,32 ug/dL	OR=1,32, 95% CI:0,93-1,88
Betanzos-Robledo 2021	Liver fat content on MRI	10,16-18,71 ug/dL	Ref	18,75-23,17 ug/dL	β=-0,08, 95% CI:-4,16 to 4,01	23,43-27,55 ug/dL	β=0,86, 95% CI:-3,23 to 4,94	28,27-47,32 ug/dL	<b>β=5,32, 95% CI:1,24 to 9,40*</b>
Reja 2020	Advanced fibrosis=NFS> 0,676	<0,635 ug/dL	Ref	0,635-1,01 ug/dL	<b>OR=2,79, 95% CI:1,39-5,63*</b>	1,01-1,62 ug/dL	<b>OR=3,74, 95% CI: 2,01-6,96*</b>	>1,62 ug/dL	<b>OR=5,93, 95% CI: 2,88-12,24*</b>
Zhai 2017	Liver steatosis in US (males)	≤ 3,60 ug/dL	Ref	3,61-5,29 ug/dL	OR=1,69, 95% CI:0,84-3,41	5,30-7,28 ug/dL	OR=1,83, 95% CI: 0,87-3,85	≥7,29 ug/dL	OR=2,16, 95% CI:0,98-4,7
	Liver steatosis in US (Women)	≤ 3,60 ug/dL	Ref	3,61-5,29 ug/dL	OR=1,38, 95% CI:0,95-2	5,30-7,28 ug/dL	<b>OR=1,49, 95% CI:1,02-2,18*</b>	≥7,29 ug/dL	<b>OR=1,61, 95% CI:1,08-2,4*</b>
	Liver steatosis in US (Prevalence in males)	≤ 3,60 ug/dL	35,3%	3,61-5,29 ug/dL	37,7%	5,30-7,28 ug/dL	42,7%	≥7,29 ug/dL	47,3%
	Liver steatosis in US (Prevalence in Women)	≤ 3,60 ug/dL	34,1%	3,61-5,29 ug/dL	39,1%	5,30-7,28 ug/dL	42,5%	≥7,29 ug/dL	48,5%
Cave 2010	NAFLD=AL T elevation in the absence of other identifiable causes of liver disease.	0,8-1,3 ug/dL	Ref	1,3-1,90 ug/dL	OR=1,2, 95% CI:0,9-1,7	1,90-3,3 ug/dL	OR=1,5, 95% CI: 1,0-2,1	>3,3 ug/dL	<b>OR=1,6, 95% CI:1,1-2,3*</b>

Table V-115

tes (17,1%) estando en seguimiento por Medicina Interna (71,4%), Cardiología (23,8%), Nefrología (47,6%) y Digestivo (9,5%). El 80,9% cumplían criterios de síndrome metabólico. No hubo diferencias significativas entre el valor de HbA1c y el riesgo de fibrosis ( $p = 0,90$ ). La enfermedad renal crónica se asoció a un mayor riesgo de fibrosis ( $p < 0,05$ ; OR 10,2 [IC95% 2,9-36,1]), así como los niveles de AST ( $p = 0,026$ ; OR 1,1 [IC95% 1-1,11]).

Pacientes con riesgo de fibrosis (FIB-4 > 1,3 en <65 años o > 2 en > 65 años)		n=21	17,1%
	n	%	
<b>Sexo</b>			
Hombr	15	(71,4)	
Mujer	6	(28,6)	
<b>Edad (mediana, IQR)</b>	74 años (14,5)		
<b>Enfermedades de base</b>			
Hipertensión arterial (> 130 mmHg sistólica, 85 mmHg diastólica)	18	(85,7)	
Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl)	6	(28,5)	
Obesidad (> 102 cm hombres o > 88cm mujeres o IMC > 30)	13	(61,9)	
HDL (<40mg/dl hombres, <50 mg/dl mujeres)	14	(66,6)	
Síndrome metabólico	17	(80,9)	
Hipercolesterolemia (colesterol > 200 mg/dl)	14	(66,6)	
Enfermedad renal crónica (*)	17	(80,95)	
Tiempo de evolución de la DM-2 (mediana, IQR)	16,5 años (12)		
<b>Control glucémico (HbA1c%)</b>			
Buen control glucémico (HbA1c < 7%)	11	(52,4)	
Mal control glucémico (HbA1c > 7%)	10	(47,6)	
<b>Servicio responsable del seguimiento habitual del paciente</b>			
Medicina Interna	15	(71,4)	
Nefrología	10	(47,6)	
Cardiología	5	(23,8)	
Digestivo	2	(9,5)	
Otras	2	(9,5)	
<b>AST (mediana, IQR) (*)</b>	28 UI/L (10)		

**Conclusiones:** La hemoglobina glicada no permite identificar riesgo de fibrosis hepática en DM2. Un 17% de diabéticos están en riesgo de fibrosis por FIB-4. La enfermedad renal crónica y los niveles de AST son factores de riesgo para fibrosis significativa en DM2. Solo el 9,5% estaban en seguimiento por Digestivo. Es necesario implementar de estrategias de formación en el uso de métodos no invasivos de fibrosis y adecuar la derivación.

### V-117. CONCORDANCIA ENTRE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN HEPÁTICA (ET), LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA POR ARFI (ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE) Y LOS ÍNDICES SEROLÓGICOS EN LA EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL GRADO DE RIGIDEZ HEPÁTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Cristina San Juan López<sup>1</sup>, Blanca Sampedro Andrada<sup>1</sup>, Sandra Pérez-Prado<sup>1</sup>, María Lorenzo Morote<sup>1</sup>, Astrid Rocha Escaja<sup>1</sup>, Santiago Aresti Zarate<sup>1</sup>, Ana Rosa Arteaga Sánchez<sup>2</sup>, Urko Aguirre Larracoechea<sup>3</sup> y Jose Luis Cabriada Nuño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital Galdakano, España. <sup>2</sup>Enfermera Aparato Digestivo, Hospital Galdakano, España. <sup>3</sup>Servicio de Estadística, Hospital Galdakano, España.

**Introducción:** El uso de la elastografía de transición hepática (ET) en práctica clínica permite estimar de forma no invasiva el

grado de rigidez hepática (RH) en los pacientes con EHmet; sin embargo, en los últimos años se ha validado el uso de índices serológicos (FIB-4, NAFLD score y Hepamet score) así como la elastografía hepática por ARFI como estrategias útiles y fácilmente reproducibles.

**Objetivos:** Valorar la concordancia existente entre las tres técnicas no invasivas: índices serológicos, elastografía ARFI y ET en pacientes con EHmet remitidos a nuestra consulta de esteatosis hepática metabólica.

**Métodos:** En nuestro centro se instauró en enero 2021 una consulta de hepatología dedicada a pacientes con EHmet. Se ha analizado de forma prospectiva la utilidad y aplicabilidad de los índices serológicos, así como de la elastografía por ARFI y de la ET en nuestros pacientes.

**Resultados:** En la actualidad, se han valorado en la consulta un total de 71 pacientes, de los cuales 59 disponen de ET que cumplen criterios de calidad; de estos, 32 tenían realizados los 3 índices serológicos y la elastografía ARFI. De los 59 pacientes con ET realizada, un 61% eran varones, el 75% no tenían consumo enólico o era < 30 g/diarios, el 50% eran diabéticos, el 25% tenían enfermedades inmunomedidas y el 54% se hicieron una ecografía de troncos supraórticos de los cuales solo un 12% tenían una estenosis significativa. El 68% tenían un OWL test positivo para esteatohepatitis. Al comparar la ET con los test serológicos y la elastografía por ARFI, se observó una concordancia baja en los test, siendo el Hepamet fibrosis score el que mayor concordancia tenía alcanzando un 0,66, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 55%. La concordancia entre la ET y la elastografía por ARFI fue de 0,75, con una sensibilidad y elasticidad de 82% y 55%, respectivamente.

**Conclusiones:** En base a nuestros resultados, los test serológicos son de escasa utilidad en los pacientes controlados en la consulta de esteatosis hepática, siendo el Hepamet fibrosis score el más fiable. La elastografía por ARFI parece una buena técnica para evaluar la rigidez hepática en los centros que no dispongan de ET.

### V-118. PREVALENCIA, SEVERIDAD Y COSTES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Natalia Mora Cuadrado<sup>1</sup>, Carla Noemí Tafur Sánchez<sup>2</sup>, Beatriz Antolín Melero<sup>1</sup>, Carmen Del Pozo Calzada<sup>1</sup>, María Reyes Busta Nistal<sup>1</sup>, Beatriz Burgueño Gómez<sup>3</sup>, Sandra Izquierdo<sup>1</sup>, María Antonella Rizzo<sup>1</sup>, Marta Menéndez Suárez<sup>1</sup>, Claudio González García<sup>1</sup>, Carmen Carnicero<sup>1</sup>, Víctor Arroyo<sup>4</sup>, Marta Martín<sup>4,5</sup>, Eva del Río<sup>1</sup> y Rocío Aller de la Fuente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>2</sup>Hospital de Medina del Campo, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>4</sup>Universidad de Valladolid, España.

<sup>5</sup>Ciberinfec, España.

**Introducción:** La esteatosis hepática metabólica (EHmet) supone un problema importante de salud pública y es en la actualidad la causa más frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio. Apenas existen datos sobre la prevalencia real en nuestro medio, la carga de trabajo en las consultas de hepatología, gravedad de la enfermedad, y los gastos derivados de la atención de estos pacientes.

**Objetivos:** Los objetivos del estudio fueron determinar la prevalencia de la EHmet en las consultas externas del hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), analizar los factores de riesgo asociados a la presencia y severidad de la misma, así como describir los recursos médicos empleados y costes derivados.

**Métodos:** Estudio prospectivo de prevalencia con dos puntos de corte de 4 semanas cada uno separados por un intervalo de 6 meses. Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a consultas de

Aparato Digestivo de nuestro centro para estudio de hepatopatía crónica. Se analizaron variables epidemiológicas, analíticas, polimorfismos genéticos, así como los métodos diagnósticos empleados y los costes derivados del diagnóstico de los pacientes con EHmet.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 152 pacientes, de los cuales 65 (42,7%) fueron diagnosticados de EHmet (53,8% mujeres/46,2% hombres), edad media de 54,2 años. El 61,5% de los pacientes presentaba obesidad, el 20% dislipemia aterogénica, el 47,7% hipertensión arterial (HTA) y el 27,7% diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Se realizó biopsia hepática a 25 pacientes (54,2% presentaban EHNA y 60,8% fibrosis hepática, siendo avanzada en el 12%). Los índices no invasivos de fibrosis y Fibroscan mostraron un elevado valor predictivo negativo (VPN) para descartar fibrosis avanzada. (86,6). En los pacientes con síndrome metabólico (SM) presentaron mayor prevalencia de fibrosis significativa valorada por Fibroscan (21,4 vs. 3,8%, p: 0,04) y de fibrosis avanzada valorada por el índice HFS (70,8 vs. 29,2%, p:0,04). Los pacientes con mala adherencia a la dieta mediterránea presentaron mayor riesgo de fibrosis avanzada en la biopsia hepática (73,3 vs. 26,7%, p: 0,002). La variante mutante del PNPLA3 se asoció de forma independiente con la fibrosis avanzada (OR = 20; IC95% 1,613-34,981; p < 0,02). El coste total por paciente sin y con biopsia hepática ascendió 854 euros vs. 1.422 euros respectivamente.

**Conclusiones:** La prevalencia de EHmet como causa de hepatopatía crónica en nuestras consultas fue del 42,7%, siendo la causa más frecuente de hepatopatía crónica. Los factores de riesgo asociados fueron la obesidad, dislipemia, HTA, DM-2 y SM. El polimorfismo genético del PNPLA3, se asoció a formas más severas de la enfermedad. Los métodos no invasivos ofrecen alto VPN para fibrosis avanzada. Aunque la biopsia hepática sigue siendo necesaria en algunos casos, la realización de ésta duplica el coste asociado a la atención de estos pacientes.

#### V-119. EVOLUCIÓN A MEDIO PLAZO DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA Y FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

Jose M Pinazo-Bandera<sup>1,2</sup>, Ana Sánchez García<sup>3,4,5</sup>, Cristina Tenter Navarro<sup>3,5,6</sup>, Miren García-Cortés<sup>1,7,8</sup>, Isabel Arranz Salas<sup>7,9</sup>, Flores Martín Reyes<sup>1,7</sup>, Luis Ocaña Wilhelmi<sup>10</sup>, Rocío Soler-Humanes<sup>10</sup>, Eduardo García-Fuentes<sup>1,7</sup>, Francisco José Tinahones<sup>3,5,7</sup> y Lourdes Garrido Sánchez<sup>3,5,7</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>3</sup>UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>5</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Málaga, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>8</sup>CIBEREHD, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>9</sup>UGC Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>10</sup>UGC Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, España.

**Introducción:** La obesidad se ha asociado estrechamente a la presencia de enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA). En esta relación, la presencia de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (DM2) es un factor muy relevante. En este estudio, nuestro

objetivo fue evaluar los niveles de fibrosis hepática en un grupo de pacientes con obesidad en función de la presencia de DM2, y analizar si la pérdida de peso y mejora de la DM2 tras la cirugía bariátrica mejora dichos índices de fibrosis.

**Métodos:** Se han reclutado un grupo de 20 pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica (10 con DM2 y otros 10 sin DM2) ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ). Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses y evaluados prospectivamente. Se han analizado los índices de fibrosis NAFLD FS, HEPAMET, APRI y FIB4, así como una elastografía transitoria (FibroScan®).

**Resultados:** Todos los pacientes estaban asintomáticos, es decir, sin signos ni síntomas de enfermedad hepática, durante la evaluación. Al inicio, el 52,6% de los pacientes con obesidad mórbida no tenían DM2 y el 47,4% tenían DM2. Sin embargo, a los 6 meses tras la cirugía, hay un mayor porcentaje de pacientes sin DM2 (78,9%) comparados con los DM2 (21,1%). Previamente a la cirugía encontramos diferencias significativas en la hemoglobina glicosilada y la glucosa entre los pacientes no DM2 y DM2. Sin embargo, a los 6 meses, estas diferencias desaparecen. La mayoría de las variables mejoraron a los 6 meses tras la cirugía bariátrica de manera significativa. En cuanto a los índices de fibrosis, basalmente encontramos diferencias significativas en NAFLD FS entre los pacientes no DM2 y DM2. Sin embargo, a los 6 meses se encuentran diferencias significativas en el índice NAFLD FS y FIB4. En la evolución postcirugía, todos los índices mejoran aunque solo NAFLD FS lo hace de forma significativa.

**Conclusiones:** Los pacientes con obesidad mórbida y diabetes tenían una más alta incidencia de fibrosis avanzada y esteatosis grave frente aquellos pacientes obesos mórbidos sin diabetes, todos ellos asintomáticos.

#### V-120. TOPLINE RESULTS FROM A NEW ANALYSIS OF THE REGENERATE TRIAL OF OBETICHOLIC ACID FOR THE TREATMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Antonio Olveira<sup>1</sup>, Arun J. Sanyal<sup>2</sup>, Rohit Loomba<sup>3</sup>, Quentin M. Anstee<sup>4</sup>, Vlad Ratziu<sup>5</sup>, Kris V. Kowdley<sup>6</sup>, Mary E. Rinella<sup>11</sup>, Muhammad Y. Sheikh<sup>7</sup>, James F. Trotter<sup>8</sup>, Whitfield L. Knapple<sup>9</sup>, Eric J. Lawitz<sup>10</sup>, Manal F. Abdelmalek<sup>12</sup>, Philip N. Newsome<sup>13</sup>, Jérôme Boursier<sup>14</sup>, Philippe Mathurin<sup>15</sup>, Jean-François Dufour<sup>16</sup>, M. Michelle Berrey<sup>17</sup>, Steven J. Schiff<sup>17</sup>, Sangeeta Sawhney<sup>17</sup>, Thomas Capozza<sup>17</sup>, Rina Leyva<sup>17</sup>, Stephen A. Harrison<sup>18</sup> and Zobair M. Younossi<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, 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, Framlington Place, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. <sup>5</sup>Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institute for Cardiometabolism and Nutrition, Paris, France. <sup>6</sup>Liver Institute Northwest, Seattle, WA, USA. <sup>7</sup>Fresno Clinical Research Center, Fresno, CA, USA. <sup>8</sup>Baylor Health, Liver Consultants of Texas, Dallas, TX, USA. <sup>9</sup>Arkansas Gastroenterology, North Little Rock, AR, USA. <sup>10</sup>Texas Liver Institute, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, TX, USA. <sup>11</sup>University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL, USA. <sup>12</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. <sup>13</sup>National Institute for Health Research Birmingham Biomedical Research Centre, Centre for Liver and Gastrointestinal Research, Institute of Immunology and Immunotherapy, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom. <sup>14</sup>Angers University Hospital, Angers University, Angers,

France. <sup>15</sup>Hepatogastroenterology, CHU Lille, Lille, France.

<sup>16</sup>Department of Biomedical Research, University of Bern, Bern, Switzerland. <sup>17</sup>Intercept Pharmaceuticals, Morristown, NJ, USA.

<sup>18</sup>Pinnacle Clinical Research Center, San Antonio, TX, USA.

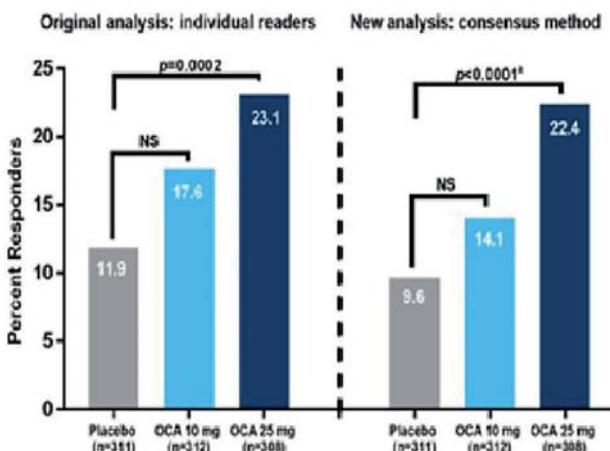
<sup>19</sup>Beatty Liver and Obesity Research Program, Center for Liver Diseases, Inova Medicine, Falls Church, VA, USA.

**Introduction:** Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a major cause of liver-related morbidity, mortality, and transplantation. Liver fibrosis is a robust predictor of clinical outcomes. Obeticholic acid (OCA) demonstrated efficacy as an antifibrotic agent in the phase 3 REGENERATE trial (Lancet 2019). The goal of this investigation was to confirm the original 18-month biopsy single-pathologist analysis with a new 3-pathologist panel analysis and to evaluate safety data from > 8,000 patient-years of exposure with ~1,000 subjects receiving OCA for ≥ 4 years in REGENERATE.

**Methods:** Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Subjects were randomized 1:1:1 to once-daily oral placebo, OCA 10 mg, or OCA 25 mg. This interim analysis used an approach with 3 pathologists reading digital slide images to assess liver biopsies per the NASH CRN criteria and US FDA recommendations. Safety data were evaluated from 2477 subjects who received ≥ 1 dose of OCA.

**Results:** Intent-to-treat population (n = 931). 22.4% receiving OCA 25 mg achieved ≥ 1 stage improvement of fibrosis with no worsening of NASH at month 18 vs. 9.6% of subjects receiving placebo (primary endpoint; Fig.). Treatment-emergent adverse events (TEAEs), serious TEAEs, and deaths were balanced across groups. Pruritus was the most common TEAE. There were more hepatobiliary TEAEs for OCA 25 mg vs. placebo. The frequencies of acute kidney injury and core major adverse cardiovascular events were low and balanced. OCA led to an early, modest increase in low-density lipoprotein, which returned to near baseline by month 12.

**Figure 1.** Primary endpoint of REGENERATE: improvement of fibrosis by ≥1 stage without worsening of NASH



Abbreviations: NS, not statistically significant; OCA, obeticholic acid.

\*Nominal and supportive of the original results.

**Conclusions:** In the ongoing REGENERATE trial, the histological response rate for OCA 25 mg was double that for placebo. This analysis by a panel of 3 pathologists independently confirms the original assessment. The confirmed antifibrotic effect, together with extended exposure within the largest safety database in NASH to date, supports the long-term use of OCA to treat NASH fibrosis.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### V-121. DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Carmen Sendra, María del Pilar Silva Ruiz y Domingo Pérez Palacios

Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Elena, Huelva, España.

**Introducción:** La osteoporosis es una complicación frecuente (20-45%) de los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP). Su prevención, diagnóstico y tratamiento son fundamentales para mejorar la calidad de vida. Sin embargo, existen pocos datos sobre su monitorización y tratamiento en pacientes con CBP.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de CBP en el Hospital Infanta Elena entre 2002-2022.

**Objetivos:** 1) Analizar la monitorización de la enfermedad mineral ósea en pacientes con CBP; 2) Evaluar los factores relacionados con la presencia de osteopenia/osteoporosis en nuestra cohorte; 3) Analizar la estrategia terapéutica empleada.

**Resultados:** Se incluyeron 62 pacientes con CBP con una edad media de  $60,2 \pm 13,6$  años. El 91,1% eran mujeres (57/62). La mediana de seguimiento fue de 3,9 años. El 74,2% (46/62) tenían realizada al menos una DMO. Solo en un 39,1% (18/46) se solicitó al diagnóstico de la CBP. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de CBP hasta la DMO basal fue de 12,6 meses. Al 62,5% (15/24) de los pacientes diagnosticados de 2018 en adelante se les pidió la DMO al diagnóstico frente al 13,6% (3/22) de los diagnosticados previamente ( $p < 0,001$ ). El 71,7% (33/46) tenía osteopenia u osteoporosis en la primera DMO solicitada. El 28,3% (13/46) tenían osteoporosis. La presencia de enfermedad tiroidea (93,3% (14/15) vs. 60% (18/30);  $p < 0,034$ ) fue un factor de riesgo de tener una DMO basal patológica: 93,3% (14/15) vs. 60% (18/30);  $p < 0,034$ , así como los niveles de FA elevados por encima del límite superior de normalidad (LSN) (80% (24/30) vs. 50% (7/14) respectivamente;  $p < 0,042$ ). En el análisis univariante, la edad ( $66,4 \pm 10,6$  vs.  $58,2 \pm 10,7$  años;  $p < 0,023$ ), los niveles de fosfatasa alcalina ( $194,3 \pm 117,3$  vs.  $136,1 \pm 68,3$  U/L;  $p < 0,045$ ) y la ausencia de respuesta al tratamiento según París II (46,5% (7/15) vs. 14,8% (4/27);  $p < 0,034$ ) se relacionaron con más riesgo de osteoporosis. En el análisis multivariante la edad (HR 1,120 (1,02-1,23)  $p < 0,019$ ) y la fosfatasa alcalina (HR 1,009 (1,00-1,02)  $p < 0,047$ ) se relacionaron con el riesgo de osteoporosis. El 21,6% (8/37) de los pacientes, tras el diagnóstico de osteopenia/osteoporosis, no realizaba tratamiento correcto.

**Conclusiones:** Casi dos tercios de los pacientes con CBP tuvieron una DMO basal patológica. Sin embargo, su detección, monitorización y tratamiento no está generalizado en nuestras consultas. La presencia de enfermedad tiroidea y los niveles de fosfatasa alcalina elevados por encima del LSN se relacionaron con más riesgo de tener una DMO patológica. La edad y los niveles de fosfatasa alcalina fueron un factor de riesgo de osteoporosis.

### V-122. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS DEL TACROLIMUS COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE

Laura Pagès Negre<sup>1,2</sup>, Alberto Amador Navarrete<sup>1,2</sup>, Marta García Guix<sup>1,2</sup>, Cristian Gallardo Rizo<sup>1,2</sup>, Alba Cachero Ros<sup>1,2</sup>, Carme Ballellas Comellas<sup>1,2</sup>, Rosa Rota Roca<sup>1,2</sup>, Silvia Salord Vila<sup>1,2</sup> y José Castellote Alonso<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, España. <sup>2</sup>IDIBELL, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** Los corticoides y la azatioprina son el tratamiento de primera línea de la hepatitis autoinmune (HAI) pero hasta en el 15-20% de los casos es necesario recurrir a alternativas terapéuticas. La segunda línea de tratamiento no está claramente definida y la evidencia al respecto es escasa. El objetivo del estudio ha sido evaluar la eficacia y seguridad del tacrolimus como alternativa terapéutica en el tratamiento de la HAI.

**Métodos:** Estudio observacional unicéntrico que recoge de forma prospectiva pacientes con HAI tratados con tacrolimus durante un mínimo de 12 meses entre los años 2010 y 2022. Se han recogido variables demográficas, de eficacia, efectos adversos y mortalidad.

**Resultados:** Se registraron 172 pacientes con HAI, 17 de los cuales (9,9%) recibieron tacrolimus. Al debut, la mediana de MELDNA fue de 12, siendo  $\geq 18$  en 6 pacientes (35,2%). Cinco pacientes (29,4%) presentaron hepatitis grave al debut y en 7 pacientes (41,1%) se evidenció fibrosis significativa en la biopsia inicial. La indicación de tacrolimus fue ausencia de respuesta en 5 pacientes (29,4%), respuesta incompleta en 10 pacientes (58,8%) y efectos adversos en 2 pacientes (11,7%), con una mediana de seguimiento desde el inicio de tacrolimus de 67 meses. Se obtuvo la remisión completa en 3 (17,6%) y 7 pacientes (41,1%) a los 6 y 12 meses respectivamente, de los cuales 3 se mantuvieron en remisión al final del seguimiento. Los niveles de tacrolimus fueron de 6,38 ng/ml [4,3-7,2] y 8,2 ng/ml [5,7-9,5] a los 6 y 12 meses de tratamiento. Se administró prednisona de manera concomitante en 15 pacientes (88,2%) siendo la media de dosis de 15 mg/d al inicio, 10 mg/d a los 6 meses y 5 mg/d a los 12 meses, pudiéndose retirar los corticoides en 4 pacientes (23,5%) a los 12 meses. Durante el seguimiento, 7 pacientes (41,1%) presentaron brote tras inicio de tacrolimus, consiguiendo la remisión con aumento de dosis de tacrolimus en 3 pacientes, añadiendo corticoides en 3 pacientes y asociando micofenolato en 1 paciente. En 15 pacientes (88,2%) se registraron efectos adversos, siendo los más frecuentes las infecciones (12 pacientes) y la insuficiencia renal (8 pacientes) pero solo en 4 pacientes (23,5%) condicionaron la retirada del fármaco. La mortalidad fue de 6 pacientes (35,2%), la mitad por causa hepática.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que el tacrolimus puede ser una alternativa eficaz como tratamiento de segunda línea en la hepatitis autoinmune. A pesar de la elevada frecuencia de efectos adversos, estos raramente obligan a la retirada del fármaco, pudiendo ser una alternativa segura en los pacientes con hepatitis autoinmune sin respuesta a la primera línea de tratamiento.

#### V-123. EFECTIVIDAD DE BUDESONIDA COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE

Alberto Pérez Ramírez, Andrea Cornejo Jiménez, Ricardo Ruiz Pérez, Álvaro Giráldez Gallego, María Teresa Ferrer Ríos, Juan Manuel Pascasio Acevedo y José Manuel Sousa Martín

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica hepática cuya inducción a la remisión se realiza mediante corticoterapia, principalmente prednisona. La budesonida es otro glucocorticoide aceptado como primera línea en pacientes sin cirrosis ni HAI severa y con menos efectos secundarios; no obstante, su uso en práctica clínica es poco frecuente. El objetivo del estudio fue analizar la efectividad de budesonida como tratamiento de primera línea en HAI.

**Métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo sobre 78 pacientes diagnosticados de HAI en nuestro centro entre junio 2011 y junio 2022 con un seguimiento mínimo de 3 meses.

24/78 (30%) fueron tratados con budesonida como primera línea. No se trataron con budesonida 54 pacientes por presentar: hepatitis aguda grave o icterica (48,14%), cirrosis hepática (16,6%), enfermedades autoinmunes extrahepáticas (7,4%), tratamiento previo con prednisona cuando se remitieron a nuestra consulta (22,2%) y debut tras trasplante hepático (1,85%). En 2 pacientes (3,7%) no estaba justificado.

**Resultados:** De 24 pacientes incluidos, el 70,8% (17) eran mujeres y 29,2% (7) hombres con mediana de edad al diagnóstico de 53 (16-81) años. 5/24 (12%) presentaban un síndrome de solapamiento con colangitis biliar primaria. La mediana de seguimiento fue de 60 (6-126) meses. El score diagnóstico de HAI pretratamiento fue probable en 8/24 (33,3%) y definitivo en 16/24 (66,6%). El grado de fibrosis basal fue: 6/24 (25%) F0; 11/24 (46%) F1; 5/24 (21%) F2; y 2/24 (8%) F3. Solo 3 pacientes tenían bilirrubina elevada al inicio de tratamiento (los tres < 4 mg/dl). El 75% (18 pacientes) presentaba IgG elevada basalmente y el 91,6% (22 pacientes) presentaron autoanticuerpos positivos. La tasa de respuesta a budesonida fue del 83,3% (20/24). Los 4 pacientes no respondedores sí lo hicieron a prednisona. Al inicio de tratamiento, la mediana de AST fue 112,5 (47-1.310) U/L, ALT 164 (39-1.458) U/L, bilirrubina total (BT) 0,71 (0,27-3,5) mg/dL, inmunoglobulina G (IgG) 1.880 (717-4.806) mg/dL. A las 4 semanas del inicio, los valores medianos analíticos, de los 20 pacientes respondedores, fueron: AST 40,5 (20-143) U/L, ALT 52,5 (23-258) U/L, BT 0,62 (0,29-0,92) mg/dL, IgG 1.560 (724-2.474) mg/dL. A las 24 semanas: AST 27 (14-51) U/L, ALT 26 (13-58) U/L, BT 0,44 (0,20-0,85) mg/dL, IgG 1.187 (598-1.881) mg/dL. En 17 pacientes se añadió azatioprina o micofenolato de mofetilo de mantenimiento y 7 mantuvieron monoterapia a largo plazo con budesonida. Al final del seguimiento 19/24 (79%) pacientes mantenían la remisión sin haber precisado prednisona.

**Conclusiones:** La budesonida es un glucocorticoide eficaz como tratamiento de primera elección en HAI en pacientes bien seleccionados (formas leves sin fibrosis avanzada). Aunque en nuestra serie un 30% de los pacientes fueron tratados inicialmente con budesonida, esta terapéutica se podría plantear de inicio en casi la mitad de los pacientes que debutan con HAI.

#### V-124. INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP) EN GALICIA: ANÁLISIS DE REGISTRO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO

Nicolau Vallejo Senra<sup>1</sup>, María Violeta Mauriz Barreiro<sup>2</sup>, Alexia María Fernández López<sup>3</sup>, Ana Gómez Outomuro<sup>3</sup>, María López Álvarez<sup>4</sup> e Indhira Pérez-Medrano<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Ferrol, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

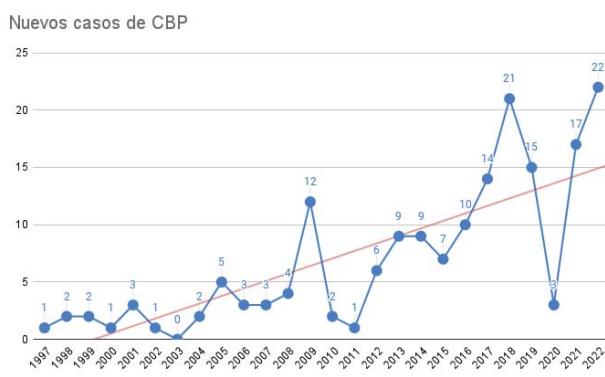
<sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de A Coruña, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España.

**Introducción:** La CBP es una enfermedad hepática autoinmune que puede progresar a cirrosis y precisar trasplante. Su incidencia está en aumento en los países occidentales. Debido a su naturaleza rara, existen pocos datos en nuestro medio. Nuestro objetivo ha sido conocer las características de la CBP en Galicia.

**Métodos:** Estudio observacional multicéntrico prospectivo de enero a diciembre 2022 en el que incluyeron los pacientes diagnosticados de CBP que acudían a consulta en los hospitales de Lugo, Ferrol, A Coruña, Santiago y Pontevedra. Se analizaron año de diagnóstico, edad, sexo, overlap, fibrosis (según elastometría transitoria [ET], biopsia y/o técnicas de imagen), analíticas, tratamiento inicial, tolerancia y respuesta al tratamiento. Los resultados se

expresan en porcentajes, medianas e intervalo intercuartílico. Se compararon medias mediante t de Student y porcentajes mediante chi cuadrado.

**Resultados:** Se incluyeron 174 pacientes. El 89,1% fueron mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue 57 años (IQR 48-65). 23 pacientes (13,3%) presentaron *overlap*. El valor medio de ET fue 6,1 kPa (IQR 4,8-8,3). El 66,4% presentaba IgM elevada al inicio y el 92,7% AMA positivos. Se consiguió respuesta según criterios de Paris-II en el 83% (normalización analítica completa 52,4%, incompleta en 30,6%). Hubo 17% de no respondedores, en los cuales no se han observado diferencias significativas en los valores de AST, ALT, GGT y FA ( $p > 0,05$ ). El 5,1% (9) presentaron fibrosis avanzada o cirrosis. Se ha observado un incremento progresivo de nuevos casos a lo largo de los años (fig.).



**Conclusiones:** En un registro prospectivo multicéntrico de Galicia se ha observado que el diagnóstico de CBP ocurre en la sexta década de la vida (57 años), con una alta tasa de respuesta a terapia de primera línea (83%) y con fibrosis avanzada inicial en pocos casos (5%). Destaca el incremento progresivo de nuevos casos, reflejo del aumento de incidencia en occidente.

## V-125. INFLUENCIA DE LA COVID-19 EN LA INCIDENCIA Y FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE

Lorena Carballo-Folgoso<sup>1</sup>, Carmen Álvarez Navascués<sup>1,2</sup>, Pablo Flórez-Diez<sup>1</sup>, Miriam Celada-Sendino<sup>1</sup>, Ángela Suárez Noya<sup>1</sup>, María Luisa González-Diéz<sup>1</sup>, Andrés Castaño García<sup>1</sup>, Valle Cadahía<sup>1</sup>, Lissa Franco<sup>1</sup>, María Varela<sup>1,2,3,4</sup> y Manuel 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 de la Universidad de Oviedo, España. <sup>4</sup>IUOPA, Oviedo, España.

**Introducción:** Tanto la infección por SARS-CoV-2 como la vacunación frente al mismo se han puesto en relación con la aparición o exacerbación de fenómenos autoinmunes. Por ello nos planteamos como objetivo analizar los posibles cambios en la incidencia y forma de presentación de las hepatitis autoinmunes (HAI) en la era COVID.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de todos los pacientes incluidos prospectivamente, diagnosticados de HAI en nuestro centro hospitalario entre septiembre de 2017 y septiembre de 2022, dividiéndolos en 2 grupos: diagnóstico entre sept/2017 y marzo/2020 (pre-COVID) y entre abril/2020 y sept/2022 (COVID). Se compararon entre ambos grupos variables demográficas, clínicas y analíticas utilizando el paquete estadístico SPSS (v. 23.0).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 77 pacientes, 37 diagnosticados en el periodo pre-COVID y 40 en el periodo COVID, de los

que 14 habían recibido al menos una dosis de la vacuna. 66,2% eran mujeres y la mediana de edad fue de 58 (48-65,5) años. El valor mediano de IgG fue 19 g/L (15-26) y el 92% tenían anticuerpos positivos. Comparando ambos grupos, no se encontraron diferencias en el sexo, edad, solapamiento con colangitis biliar primaria, cirrosis al diagnóstico, presencia de otras enfermedades autoinmunes ni porcentaje de seronegativos. De los 40 pacientes del periodo COVID, 29 (72,5%) se presentaron como hepatitis aguda (HAI-A), de los cuales 10 (34,5%) fueron graves (tasa de protrombina < 50%) y 12 (30%) ictericas (bilirrubina total > 5 mg/dL), frente a 21 (56,8%) HAI-A en el grupo pre-COVID, de los cuales 7 (33,3%) fueron graves y 8 (21,6%) ictericas ( $p = 0,148$ ;  $p = 0,933$ ;  $p = 0,402$  respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras basales de AST, ALT, bilirrubina total, IgG, plaquetas ni tasa de protrombina entre ambos grupos.

**Conclusiones:** En nuestro medio ni la infección por SARS-CoV-2 ni la vacunación frente al mismo han supuesto cambios en la incidencia, características clínicas ni gravedad de la HAI.

## V-126. HEPATITIS INMUNOMEDIADA ASOCIADA A LA VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2

Camilo Julio Llamoza-Torres<sup>1</sup>, Francisco José Sánchez Roncero<sup>2</sup>, Miguel Ruiz Moreno<sup>3</sup>, Urszula Gajownik<sup>1</sup>, José Antonio Martínez Otón<sup>1</sup>, Cintia Bógallo Romero<sup>2</sup>, María José Mesa López<sup>1</sup>, María Luisa Ortiz Sánchez<sup>1</sup> y José Antonio Pons Miñano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. <sup>3</sup>Sección de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España.

**Introducción:** La patología hepática posterior a la administración de vacunas contra el SARS-CoV-2 es infrecuente, siendo las hepatitis inmunomediadas una forma de ellas. El objetivo de esta serie de casos es describir el patrón clínico, histológico y evolución de los pacientes que desarrollaron lesión hepática compatible con una hepatitis inmunomediada posterior, tanto *de novo* como reactivación de enfermedad autoinmune previa; a la vacunación contra SARS-CoV-2.

**Métodos:** Estudio observacional de serie de casos, monocentro, retrospectivo-prospectivo que presentaron elevación de transaminasas con perfil analítico y/o histológico compatible con hepatitis inmunomediada/autoinmune posterior a recibir alguna dosis de vacuna contra SARS-CoV-2.

**Resultados:** El período de evaluación fue de enero 2021 a noviembre de 2022, inclusive. Se describe a 13 pacientes evaluados en 1 centro hospitalario académico de referencia. La mediana de edad es de 42 años (16-88 años). El 61,5% (8) eran mujeres. Se realizó biopsia hepática a 8 pacientes. 3 pacientes recibieron solo vacunas de Moderna, 4 de Pfizer, 6 recibieron dosis de ambas en su historial de vacunación. Con respecto al tipo de vacuna al que se asoció el episodio de hepatitis inmunomediada: 2 pacientes fueron tras la primera dosis, 5 tras la segunda dosis y 6 tras la tercera dosis. El tipo de vacuna asociada al brote de hepatitis fueron: 6 a Moderna y 7 a Pfizer. La mediana de tiempo de latencia entre la administración de la última dosis de vacuna y el desarrollo de hepatitis fue de 49 días (7-240 días). 5/13 pacientes presentaron elevación de inmunoglobulinas G y 6/13 pacientes presentaron positividad para anticuerpos antinucleares (ANA  $\geq 1/80$ ). La puntuación simplificada para HAI al menos probable ( $\geq 6$  puntos) es del 38% (5/13), pero si se evalúa los pacientes biopsiados alcanzan el 50% (4/8). Solo un paciente presentó una hepatitis grave. Solo un pa-

ciente presentó previamente trasplante hepático por hepatitis autoinmune. El 88,4% pacientes (11) requirieron el uso de corticoides, 9 pacientes han requerido el uso de azatioprina.

**Conclusiones:** El desarrollo de hepatitis inmunomediatas es muy infrecuente pero se puede controlar con medicación immunomoduladora. El periodo de latencia puede ser mayor a 90 días. Se requiere mayor caracterización de este tipo de hepatopatía y que no reúne todos los criterios clásicos de hepatitis autoinmune.

#### V-127. HEPATITIS AUTOINMUNE DESENCADENADA POR VACUNACIÓN O INFECCIÓN POR SARS-COV-2. DATOS DE UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA

Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Sara Lorenzo Pelayo<sup>2</sup>, Laura Andrés Pascual<sup>3</sup>, Raisa Quiñones Castro<sup>4</sup>, Elena González de Castro<sup>5</sup>, Mónica Llorente Barrio<sup>6</sup>, Marta Calvo Sánchez<sup>7</sup>, Eva Martín Garrido<sup>8</sup>, Sara Gómez de la Cuesta<sup>9</sup>, Francisco Jorquera Plaza<sup>4</sup>, Marta Cimavilla Román<sup>5</sup>, Judith Gómez Camarero<sup>3</sup>, Carolina Almohalla<sup>1</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>1</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>4</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, España. <sup>5</sup>Complejo Asistencial Universitario de Palencia, España. <sup>6</sup>Hospital Santa Bárbara, Soria, España. <sup>7</sup>Complejo Asistencial de Segovia, España. <sup>8</sup>Complejo Asistencial de Zamora, España. <sup>9</sup>Complejo Asistencial de Salamanca, España.

**Introducción:** Las vacunas contra el SARS-CoV-2 han supuesto un importante avance en el control de la pandemia provocada por el virus, pero se ha descrito una baja tasa de efectos adversos, clínicamente relevantes, algunos de ellos son fenómenos de autoinmunidad. Presentamos datos de hepatitis autoinmune (HAI) clínicamente significativa tras infección por SARS-CoV-2 o vacuna identificados en nuestra comunidad autónoma.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo, en el que incluimos todos los casos de HAI tras infección o vacunación contra SARS-CoV-2, identificados mediante biopsia hepática en nuestra CCAA.

**Resultados:** Se identificaron 19 pacientes diagnosticados de HAI pos-COVID o vacunación, en 7 hospitales de segundo y tercer nivel, con las características de la tabla. La mayoría de las HAI se desarrollaron con una mediana de 65,5 días tras una vacuna mARN, aunque también hubo algún caso tras infección por SARS-CoV-2. Solo 5 pacientes (26,31%) tenían algún antecedente autoinmune previo. El perfil analítico fue claramente citolítico, con leve eleva-

ción de la colestasis y de la bilirrubina total (BT) en casi todos los casos, y sin alteración significativa de la coagulación. En el 89,47% de los casos los pacientes presentaron marcadores de autoinmunidad positiva, principalmente ANA, y con elevación de la IgG. Todos los pacientes recibieron tratamiento, el 73,68% con corticoides y azatioprina de forma secundaria o concomitante, el resto solo con corticoides, con buena evolución de los pacientes y resolución analítica de la hepatitis. No se detectaron casos de hepatitis fulminante ni muerte secundarios a la HAI.

**Conclusiones:** Aunque la proporción de HAI tras vacuna contra SARS-CoV-2 es de 8 casos por cada millón de habitantes vacunados e incluso menor tras la infección, es un efecto secundario a tener en cuenta por su potencial gravedad, debiendo además, cuestionar la conveniencia de administrar más dosis de vacuna tras un episodio previo.

#### V-128. PATRONES DE COLESTASIS EN PACIENTES QUE RECIBIERON OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

Laia Aceituno<sup>1</sup>, Ares Villagrassa<sup>1</sup>, Irene Buera<sup>2</sup>, María Vidal<sup>2</sup>, Aitor Uribarri<sup>2</sup>, Jordi Riera<sup>3</sup> y Meritxell Ventura-Cots<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad de Críticos Cardiovasculares, Department of Cardiology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>3</sup>CIBER of Respiratory Diseases (CIBERES), Institute of Health Carlos III; Intensive Care Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari. SODIR Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, España.

El uso de sistemas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) está cada vez más extendido. El objetivo de este trabajo es estudiar el rol de la colestasis en este contexto. Estudio unicéntrico que incluyó pacientes adultos admitidos en la unidad coronaria entre enero del 2020 y agosto del 2022 y que requirieron de tratamiento con ECMO. La colestasis fue definida como la elevación de  $\geq 1,5$  el límite superior de la normalidad (LSN) de fosfata alcalina junto con un incremento del nivel de gamma-glutamiltransferasa (GGT)  $\geq 3$  el LSN; como una elevación de la bilirrubina total de  $\geq 3$  el LSN o como una elevación de los tres parámetros, finalmente también se evaluaron pacientes con elevación exclusiva de la GGT  $\geq 3$  el LSN. Se siguieron los pacientes hasta la muerte, trasplante o alta. Un 79% de los pacientes eran varones con una media de edad de 54 años. Un 58,3% presentaron un infarto de miocardio que condicionó una parada cardiorrespiratoria. Veinte pacientes presentaron un shock cardiogénico. La mortalidad de la serie fue del 70% con solo un caso de trasplante cardíaco. A pesar de una mayor frecuencia de pacientes con colestasis entre los fallecidos tanto al ingreso (0 vs. 11,7%) como en el pico (14 vs. 47%) no se encontraron diferencias significativas ni impacto de los diferentes patrones de colestasis en la mortalidad. Ningún paciente con un pico de bilirrubina  $\geq 10$  mg/dL sobrevivió sin un trasplante cardíaco. Entre las variables analíticas únicamente el pico de lactato se asoció a la mortalidad en nuestra serie (7,8 vs. 13,9 p = 0,05). A pesar de una clara tendencia a una mayor mortalidad entre aquellos pacientes que durante el ingreso presentan colestasis, el número limitado de pacientes de la serie hace que los resultados no sean extrapolables a la población con requerimiento de ECMO-a. Se necesitan series de mayor tamaño y explorar otras variantes de ECMO como la veno-venosa para discernir el papel de la colestasis.

Sexo	57.9% hombres
Edad en años: media (SD)	56.62 (7.98) años
Hepatitis autoinmune tras infección	3 pacientes (15.79%)
Hepatitis autoinmune tras vacuna	16 pacientes (84.21%)
Vacuna mARN	94.44%
Tiempo desde vacuna a HAI: mediana días (p25-p75)	65.5 (29-137)
ALT media (SD)	1253.1 U/l (784.47)
AST media (SD)	883 U/l (553.72)
GGT media (SD)	361.6 U/l (222.79)
FA media (SD)	171.5 U/l (44.82)
BT media (SD)	4.8 mg/dl (4.27)
INR media (SD)	1.1 (0.25)
IgG	2083.1 mg/dl (941.72)
Tiempo de seguimiento: mediana (p25-p75)	179 días (134-351)
ALT fin seguimiento: media (SD)	50 U/l (53.24)
AST fin seguimiento: media (SD)	48.3 U/l (46.82)
GGT fin seguimiento: media (SD)	55.6 U/l (39.45)
FA fin seguimiento: media (SD)	75.9 (SD 23.52)
BT fin seguimiento: media (SD)	0.7 mg/dl (0.32)
INR fin seguimiento: media (SD)	1 (0.05)
IgG fin seguimiento: media (SD)	1211.3 mg/dl (294.98)

**Tabla.** Características clínicas y demográficas de la serie en función de la supervivencia

	Supervivientes (n=7)	Muertes o trasplante (n=17)	p (valor)
<b>Demográficas</b>			
Edad media, media (p25-p75)	46 (40-59)	52(44.5-63)	0.5
Sexo, hombres, n (%)	5 (26.3)	14 (73.7)	0.6
IMC, media (p25-p75)	23(21.9-27)	25.7(23.2-32.9)	0.3
<b>Características Pre-ECMO y etiología de la patología de base, n (%)</b>			
preECMO AKI	2(28.5)	2(11.8)	0.6
preECMO SNC	1(14.3)	4(23.5)	1
Parada Cardiorespiratoria e IAM	3(42.8)	11(64.7)	0.4
Parada Cardiorespiratoria sin IAM	1(14.2)	3(17.6)	1
Shock cardiogénico e IAM	3(42.8)	9(52.9)	1
Shock cardiogénico sin IAM	3(42.8)	5(29.4)	0.6
Horas hasta inicio de ECMO, media (p25-p75)	12 (1.2-25)	4 (1.8-15.5)	0.7
<b>Parámetros analíticos, media (p25-p75)</b>			
Lactato inicial mmol/L	6.1 (4.6-8.3)	6.3 (5.2-8.1)	0.8
Pico de lactato mmol/L	7.8 (6.1-8.3)	13.9 (9.7-18.5)	0.05
Bilirrubina inicial mg/dL	0.67 (0.33-1.18)	0.90 (0.56-1.24)	0.3
Pico de bilirrubina mg/dL	1.1 (0.7-1.36)	2.06 (1.06-2.92)	0.08
AST inicial U/L	399(102-753)	204(68-774)	1
Pico de AST U/L	859(264-1159)	1118(252-2670)	0.6
ALT inicial U/L	62 (51-370)	68(50-204)	0.9
Pico de ALT U/L	434(162-670)	311(113-1637)	0.8
Fosfatasa alcalina inicial U/L	60 (43-63)	62(46-78)	0.2
Pico de fosfatasa alcalina U/L	147(105-155)	150(64-243)	0.9
GGT inicial U/L	36(25-62)	47(25-129)	0.6
Pico de GGT U/L	146(85-454)	118(62-312)	0.5
<b>Características durante el ingreso</b>			
Insuficiencia renal aguda	6(85.7)	15(88.2)	1
Intubación orotracheal (días) media (p25-p75)	11(7-17)	13(2-20)	0.9
ECMO (días) media (p25-p75)	5(4-9)	6(1.5-8)	0.6
<b>Patrones de colestasis, n (%)</b>			
<i>Admisión*</i>			
Sin colestasis	7(100)	11(64.7)	
↑GGT y FA con bilirrubina normal	--	--	
↑bilirrubina con GGT y FA normal	--	2(28.5)	0.2
↑GGT, FA y bilirrubina	--	--	
↑GGT con FA y bilirrubina normal	--	3(42.8)	
<i>Pico</i>			
Sin colestasis	2(28.6)	4(23.5)	
↑GGT y FA con bilirrubina normal	--	2(11.8)	
↑bilirrubina con GGT y FA normal	--	3(17.6)	
↑GGT, FA y bilirrubina	1(14.2)	3(17.6)	0.3
↑GGT con FA y bilirrubina normal	4(57.1)	3(17.6)	

\*1 paciente sin datos completos para la clasificación de colestasis al inicio. Abreviaturas: Percentil 25, p25; Percentil 75, p75; Índice de Masa Corporal, IMC; Acute Kidney Injury, AKI; Sistema nervioso central, SNC; Infarto agudo de miocardio, IAM; Aspartato aminotransferasa, AST; Alanina aminotransferasa, ALT; Gamma-glutamil transferasa, GGT; FA; Fosfatasa alcalina; Oxigenación por membrana extracorpórea, ECMO.

## Trasplante hepático “Básica”

### V-129. INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN NUESTRO MEDIO (2018-2022)

Ana Rodríguez López, Carmen Rasero Hernández, Juan Antonio Almena Sereno, Lourdes García Linares, Isidoro Narváez Rodríguez y Ana Guiberteau Sánchez

Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Badajoz, España.

**Introducción:** El citomegalovirus (CMV) es la infección viral oportunista más frecuente tras el trasplante hepático y constituye una complicación potencialmente grave, con una incidencia referida del 35-60% en los seis primeros meses.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y unicéntrico que analiza 109 pacientes con trasplante hepático entre enero de 2018 y enero de 2022 en Extremadura, con un seguimiento mínimo de un año. Se evalúa la influencia de la serología de CMV basal del donante y receptor, la inmunodepresión recibida, la incidencia de infección por CMV tras el trasplante y su recurrencia.

**Resultados:** Se han realizado 109 trasplantes, con edad media de 57 años (20-72), y distribución según género en 21 (19%) mujeres y 88 (81%) varones. Todos los pacientes recibieron inmunosupresión con tacrolimus y micofenolato de mofetilo. Además, 20 (18,3%) recibieron basiliximab (Bx) por labilidad renal; 17 (15,6%) bolos de corticoides (CC) por presentar rechazo agudo y 2 (1,8%) tanto Bx como CC. Realizaron profilaxis (PF) para CMV 19 (17,4%) pacientes por tener serología Donante+/Receptor-. Los 90 (82,5%) pacientes restantes no recibieron PF por no ser de alto riesgo, es decir, Donante+/Receptor+ 80 (73,4%), Donante-/Receptor+ 8 (7,3%) o Donante-/Receptor- 2 (1,8%). Positivizaron la carga viral de CMV 74

(67,8%) pacientes durante el seguimiento: 38 (51,4%) en el primer mes, 28 (37,8%) entre el primer y sexto mes, y 8 (10,8%) posteriormente. De los pacientes que positivizaron carga viral: 13 (17,6%) habían recibido PF; 13 (17,6%) Bx; 9 (12,2%) CC; 1 (1,3%) Bx-CC y 51 (68,9%) no habían recibido Bx ni CC. Todos los pacientes que positivizaron carga viral de CMV recibieron tratamiento con valganciclovir oral, negativizando carga viral a los 27 días de media (12-41). Presentaron recaída virológica 21 (28,3%) entre el primer y cuarto meses tras suspensión de valganciclovir oral.

**Conclusiones:** La incidencia de infección por CMV es más alta en nuestro centro (67,8%) frente a lo descrito en otras series europeas (35-60%). El 51,4% de los trasplantados con infección por CMV tienen carga viral positiva en el primer mes, lo que obliga a iniciar su despistaje en las primeras semanas postrasplante. El tratamiento antiviral consigue la negativización rápida de la carga viral en todos los casos en un tiempo medio de 27 días. La alta tasa de recaída tras el tratamiento antiviral (28,3%) exige continuar realizando seguimiento. El uso de Bx y/o CC no han aumentado el riesgo de infección por CMV en nuestra serie.

## Trasplante hepático “Clínica”

### V-130. COMORBILIDADES Y SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Trinidad Serrano<sup>1</sup>, Sergio Sabroso<sup>2</sup>, Luis Cortés<sup>1</sup>, Rocío Aznar<sup>3</sup>, Rubén Muñoz<sup>3</sup>, Vega Rodríguez<sup>3</sup>, Miguel Ángel Gómez-Bravo<sup>4</sup>, Rosa Martín<sup>5</sup>, Alejandra Otero<sup>6</sup>, Marta Guerrero<sup>7</sup>, Guillén Bernal<sup>1</sup>, Pablo Ruiz<sup>8</sup>, Carolina Almohalla<sup>9</sup>, Valle Cadahia<sup>10</sup>, Ana Arias<sup>11</sup>, Sonia Pascual<sup>12</sup>, Javier Bustamante<sup>13</sup>, Elena Oton<sup>14</sup>, Itxarone Bilbao<sup>15</sup>, Esther Molina<sup>16</sup>, Ángel Rubín<sup>17</sup>, Jose Ignacio Herrero<sup>18</sup> y Magdalena Salcedo<sup>19</sup>

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

<sup>2</sup>CNIO Madrid, España. <sup>3</sup>ITAINNOVA, Zaragoza, España. <sup>4</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario de La Coruña, España.

<sup>7</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>8</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>9</sup>Hospital Río Hortega, Valladolid, España.

<sup>10</sup>Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Alicante, España. <sup>13</sup>Hospital de Cruces, Baracaldo, España. <sup>14</sup>Complejo Hospitalario de Canarias, Tenerife, España. <sup>15</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>16</sup>Hospital Universitario de Santiago, España. <sup>17</sup>Hospital La Fe, Valencia. <sup>18</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

<sup>19</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

**Introducción:** Para analizar el impacto de las comorbilidades en los resultados del trasplante hepático (TH), se ha puesto en marcha un estudio prospectivo y multicéntrico español (HEPA\_TIC).

**Métodos:** Análisis de 1.440 pacientes consecutivos incluidos en lista de espera de TH en 18 hospitales españoles, desde octubre de 2019 a octubre de 2022. Los retrasplantes, los trasplantes multiviscerales y los pacientes menores de menores de 16 años fueron excluidos. 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. Para agrupar las comorbilidades se aplicaron tres tipos de algoritmos no supervisados mediante *matching-learning: clustering aglomerativo, K-modes y espectral clustering*. Los grupos se compararon por el log Rank test en su evolución.

**Resultados:** Los pacientes eran predominantemente varones (76,6%) con una mediana de edad de 61,7 años IQR (56-66);

60,7 años en mujeres IQR (54-67) y 61,8 en varones (57-66) ( $p < 0,05$ ). El 48% de los pacientes incluidos en lista de TH tenían al menos tres comorbilidades, siendo éstas diferentes en hombres y mujeres ( $p < 0,05$ ). El número de comorbilidades se relacionó con una menor supervivencia tras el TH ( $p = 0,04$ ). Los tres tipos de algoritmos, agruparon a los pacientes en *clusters* que se diferenciaban por variaciones en la prevalencia de las distintas comorbilidades. Los análisis de seguimiento encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en la supervivencia tras el TH, entre los *clusters* definidos por los algoritmos. El síndrome metabólico supuso la mayor diferencia entre los grupos. Los grupos creados con mayor prevalencia de este síndrome, tenían asociada una menor supervivencia tras el TH.

**Conclusiones:** Las comorbilidades son altamente prevalentes en los pacientes con enfermedad hepática en lista de espera de TH. Un mayor número de comorbilidades se relaciona con una menor supervivencia tras el TH. Existen patrones de pacientes con diferente comorbilidad que presentan diferencias en la supervivencia tras el TH.

#### V-131. CAMBIOS EN EL PERFIL DE LOS PACIENTES Y EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) POR INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE (IHAG) EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA ESPAÑOLA

Isabel Conde Amiel<sup>1,2</sup>, Sara Martínez Delgado<sup>1</sup>, Javier Maupoey Ibáñez<sup>1,2</sup>, María Senosiain Labiano<sup>3</sup>, Rosa Martín Mateos<sup>4</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>5</sup>, María Luisa González-Diéz<sup>6</sup>, Sara Lorente<sup>7</sup>, Alejandra Otero Ferreiro<sup>8</sup>, María Rodríguez-Soler<sup>9</sup>, José Ignacio Herrero Santos<sup>10,11,12</sup>, Laia Aceituno<sup>13</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>14</sup>, Marina Berenguer Haym<sup>1,2,12,15</sup> y Victoria Aguilera Sancho-Tello<sup>1,2,12,15</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>Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España. <sup>4</sup>Hospital

Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital

Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>6</sup>Hospital

Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>7</sup>Hospital

Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>8</sup>Complejo

Hospitalario Universitario A Coruña, España. <sup>9</sup>Hospital General

Universitario de Alicante, España. <sup>10</sup>Clinica Universidad de

Navarra, Pamplona, España. <sup>11</sup>Instituto de Investigación Sanitaria

de Navarra, Pamplona, España. <sup>12</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III,

Madrid, España. <sup>13</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona,

España. <sup>14</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

Madrid, España. <sup>15</sup>Universitat de València, Departamento de

Medicina, Valencia, España.

**Introducción:** La IHAG es una enfermedad crítica con una elevada morbilidad. El TH ha mejorado los resultados.

**Objetivos:** Evaluar los cambios a lo largo del tiempo en la etiología, el perfil y los resultados del TH por IHAG en una cohorte multicéntrica española.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con TH por IHAG de 11 hospitales españoles entre 2001 y 2020. Se registraron las características basales, comorbilidades, datos bioquímicos, complicaciones agudas y resultados precoces y tardíos post-TH.

**Resultados:** 217 adultos fueron transplantados por IHAG (2001-2020). Se dividió la cohorte en 4 grupos temporales (G1: 2001-05; G2: 2006-10; G3: 2011-15; G4: 2016-20). El número de TH por IHAG se mantuvo estable (G1: 2,1%, G2: 2,5%, G3: 2%, G4: 2,6%), sin embargo, hubo una tendencia al aumento de las mujeres a lo largo del tiempo (57%, 54%, 69%, 67% en G1-4 respectivamente). Las etiologías autoinmunes (21,3%, 23,2%, 31,3% y 28,8%) y tóxica

(12,8%, 12,5%, 20,8% y 21,2%) también aumentaron, con un descenso de la hepatitis B (27,7%, 29,6%, 8,3% y 13,6%) ( $p$  no significativa). El consumo de alcohol pre-TH fue menos frecuente (26,1%, 17,9%, 8,3% y 9,4%;  $p$  0,04). La profilaxis antibiótica y el uso de N-acetilcisteína aumentaron (52,9%, 75%, 79,5%, 78,5%;  $p$  0,029 y 0%, 8,9%, 19,1%, 37,9%;  $p$  < 0,01 respectivamente). Se observó un mayor uso de triple terapia como inmunosupresión de inducción ( $p$  0,053) y basiliximab ( $p$  0,003), junto con una disminución de la LRA ( $p$  0,077) y del rechazo moderado-grave ( $p$  0,053) en el post-TH precoz. Sin embargo, hubo un aumento en la tasa de infecciones en este periodo ( $p$  0,001). A largo plazo, la enfermedad renal crónica ( $p$  0,096), la recurrencia de la enfermedad subyacente ( $p$  0,007), los eventos cardiovasculares ( $p$  0,004) y la mortalidad ( $p$  0,014) se redujeron en los últimos años. Las variables que se asociaron a una peor supervivencia fueron la HTA, la LRA y las infecciones pre-TH (HR 2,6,  $p$  = 0,031; HR 3,7,  $p$  = 0,004 y HR 2,5,  $p$  = 0,03). Las causas de mortalidad, la supervivencia y el re-TH fueron similares a lo largo del tiempo.

**Conclusiones:** El número de TH por IHAG se ha mantenido estable en España. Sin embargo, la tasa de mujeres ha aumentado, con un mayor porcentaje de etiologías autoinmune y tóxica y menor relevancia de la hepatitis B. El incremento en regímenes de inmunosupresión más potentes podría explicar el aumento de las infecciones precoces post-TH y la disminución de la recurrencia de la enfermedad. La supervivencia fue similar a lo largo del tiempo en las diferentes cohortes.

#### V-132. HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE COMO INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Ana Aparicio-Serrano<sup>1,2</sup>, Alberto Gómez Pérez<sup>1,2</sup>, J.M. Zamora-Olaya<sup>1,2</sup>, Fernando Leiva-Cepas<sup>2,3</sup>, Pilar Barrera Baena<sup>1,2,4</sup>, José Luis Montero-Álvarez<sup>1,2,4</sup>, Marta Guerrero Misas<sup>1,2,4</sup>, Guadalupe Costán Rodero<sup>1,2,4</sup>, Antonio Poyato González<sup>1,2,4</sup>, Manuel de la Mata García<sup>1,2,4</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección 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>Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

**Introducción:** El hemangioendotelioma epitelioide (HEE) es un tumor vascular infrecuente, de bajo grado de malignidad, con una incidencia estimada del 0,1%. Más de la mitad de los casos se diagnostican en mujeres en la cuarta década de la vida en forma de lesiones múltiples y bilaterales. Su comportamiento clínico es heterogéneo, siendo habitual el diagnóstico incidental. La resección hepática es de elección en lesiones únicas. En lesiones múltiples, el trasplante hepático (TH) constituye la alternativa de tratamiento. La indicación de TH por HEE es excepcional, por lo que se recomienda la valoración individualizada por un comité de expertos. El objetivo del presente estudio es describir la experiencia de nuestro centro en el manejo del HEE.

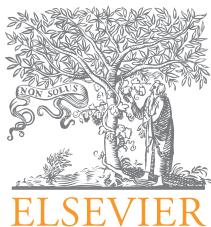
**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados histológicamente de HEE derivados al Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba entre 2010-2021.

**Resultados:** Se identificaron 8 pacientes (edad mediana: 53 años; 63% sexo femenino). El seguimiento mediano postrasplante fue de 71,5 meses. Solo un paciente presentaba antecedente de hepatopatía crónica al diagnóstico. La forma más frecuente de presentación fue incidental (37,5%), seguido del dolor abdominal. Todos los pacientes presentaban enfermedad multifocal hepática al

diagnóstico (90% con 4 o más lesiones), con afectación de ambos lóbulos en el 87% de los casos. Dos pacientes (25%) presentaban enfermedad extrahepática al diagnóstico (pulmonar y esplénica), la cual no supuso una contraindicación para el trasplante. La estrategia terapéutica de inicio fue el seguimiento clínico en el 29% de los pacientes y la inclusión en lista de TH en el 43% de los casos. Durante el seguimiento, todos los pacientes se incluyeron finalmente en lista de espera por progresión. Seis pacientes fueron transplantados con un tiempo mediano desde el diagnóstico de 29 meses (IQR 17,1-58,8). La inmunosupresión inicial empleada fue la combinación de tacrolimus y micofenolato mofetilo (100%) y entre los

pacientes transplantados no se objetivó recidiva de la enfermedad. En el hígado explantado, todos presentaron datos de buen pronóstico histológico (sin invasión linfovascular). Un paciente continúa en lista de espera y otro falleció en lista en relación con progresión de la enfermedad.

**Conclusiones:** El HEE es un tumor infrecuente que suele presentar una progresión lenta. En los pacientes con muy elevada carga tumoral hepática, el trasplante puede ser una buena opción de tratamiento. La enfermedad extrahepática no supone una contraindicación absoluta para el trasplante siempre y cuando esté estable y no ocasione sintomatología.



## COMUNICACIONES ORALES ENFERMERÍA

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### E-1. EFECTIVIDAD DEL USO DE FAJA ABDOMINAL EN LA PREVENCIÓN DE LAS HERNIAS INCISIONALES DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Raquel García<sup>1</sup>, M. Carmen Cierco<sup>1</sup>, Eva López<sup>1</sup>, Miquel Sanz<sup>2</sup>, Alicia Hervas<sup>2</sup> y Gonzalo Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad de cuidados intensivos ICMDIM, Hospital Clínic Barcelona, España.

**Introducción:** Las hernias incisionales son una complicación común después del trasplante hepático (TH). Las hernias pueden provocar complicaciones importantes, además de influir negativamente en la calidad de vida del paciente. En algunos centros se recomienda el uso de una faja abdominal para ayudar a la recuperación postquirúrgica y como prevención en la aparición de hernias. Nos planteamos en nuestro centro evaluar, mediante un ensayo clínico, la influencia o relación del uso de la faja abdominal durante los tres meses posteriores al trasplante en la aparición de hernias incisionales en este grupo de pacientes.

**Métodos:** Estudio experimental con asignación aleatoria a dos grupos a pacientes transplantados hepáticos: control (no uso de la faja abdominal) e intervención (uso de faja durante 3 meses post-TH). Las curas y el seguimiento en los dos grupos fue el mismo. La fisioterapeuta instruía a los pacientes como debían movilizarse, así como el uso de la faja en el grupo que lo precisaba. Se recogieron datos sociodemográficos, relacionados con el trasplante (tipo de herida, inmunosupresión, diabetes) y con la aparición de hernia (tiempo, intervención). Se recogieron variables post-TH, a los 6, 12 y 24 meses.

**Resultados:** Se aleatorizaron 136 pacientes de 209 trasplantes hepáticos realizados entre 2017 y 2020, la inclusión de pacientes se suspendió antes de llegar al tamaño muestral previsto ( $n = 256$ ) debido a la pandemia COVID. Se asignaron 64 pacientes al grupo intervención y 72 al control. 36 pacientes (30,7%) presentaron una hernia incisional durante el seguimiento. El tiempo medio de aparición de la hernia fue 10 meses. No existieron diferencias en cuanto a la incidencia en los dos grupos: 34% en el grupo control y 28% en el grupo intervención. En el análisis multivariado la única variable asociada a un mayor riesgo de hernia incisional fue la edad. Además, un mayor incremento en el índice de masa corporal tras el

trasplante se asoció a un mayor riesgo de hernia incisional a partir de los 6 meses tras el trasplante.

**Conclusiones:** La incidencia de las hernias incisionales tras el trasplante hepático es elevada. Si bien nuestros resultados están limitados por no haber alcanzado el tamaño muestral previsto, el uso de la faja abdominal durante los tres primeros meses post-TH no parece influir en la aparición de las hernias incisionales, por lo que el uso de fajas no debe aconsejarse con el fin de evitar la aparición de hernias tras el trasplante. La edad y el aumento del BMI en los pacientes están relacionados con la aparición de las hernias a partir de los 6 meses del TH. Es imprescindible incorporar intervenciones para prevenir el aumento de peso en este grupo de población con el objetivo de prevenir complicaciones.

#### E-2. LOS CAMBIOS EN LA FRAGILIDAD COMO FACTOR PREDICTIVO DEL RIESGO DE REINGRESOS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. RESULTADOS PRELIMINARES

Martina Pérez-Guasch<sup>1,2</sup>, Marta Cervera<sup>2,3</sup>, Marta Carol<sup>2,3</sup>, Ana Belén Rubio<sup>3</sup>, Ruth Nadal<sup>3</sup>, Jordi Gratacós<sup>1,3</sup>, Anna Soria<sup>1</sup>, Anita Arslanov<sup>3</sup>, Adrià Juanola<sup>1</sup>, Elisa Pose<sup>1,2,3</sup>, Isabel Graupera<sup>1,2,3</sup>, Pere Ginès<sup>1,2,3</sup> y Núria Fabrellas<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España.

<sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Además de las complicaciones propias de cirrosis, la fase descompensada de la enfermedad se caracteriza por la presencia de sarcopenia, deterioro físico y/o desnutrición, todas ellas asociadas al concepto de fragilidad. Estudios recientes han demostrado que la fragilidad es un factor de mal pronóstico en los pacientes con cirrosis hepática. El valor elevado de la fragilidad se asocia también a un aumento de las hospitalizaciones no planificadas, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática. La herramienta más frecuentemente utilizada para evaluar la fragilidad es el Liver Frailty Index (LFI), diseñada específicamente para los pacientes con cirrosis. La mayoría de los estudios publicados han evaluado la fragilidad en un único punto; a pesar de que, la cirrosis descompensada es una enfermedad dinámica y el estado

de los pacientes puede variar en un periodo corto de tiempo. La evolución de los cambios del LFI en esta población podría resultar de interés como herramienta para predecir el pronóstico de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo en pacientes con cirrosis descompensada que han sido dados de alta tras un ingreso por alguna complicación de la cirrosis. La fragilidad se midió mediante el LFI en dos puntos: al alta hospitalaria y a los 7 días, y se correlacionó con los reingresos hospitalarios en un período de 28 días después de la inclusión. La cohorte se dividió en dos grupos, los pacientes que habían reingresado en un período de 28 días después de la inclusión y los que no. Se calculó el valor delta del LFI (teniendo en cuenta el valor basal y valor del día 7) y se clasificó los pacientes en dos grupos, los que habían mejorado y los que se habían quedado igual o empeorado.

**Resultados:** Hasta el momento se han incluido un total de 52 pacientes, 38 de los cuales han completado un seguimiento de 28 días. Las características basales de la cohorte son: edad media de 62 años, media de 7 días de ingreso, el 52% de los pacientes era por causa alcohólica, y la complicación más frecuente fue la ascitis, presente en el 63% de los pacientes. Teniendo en cuenta un período de 28 días, 8 pacientes reingresaron y 30 no lo hicieron. Se calculó la asociación entre el grupo que reingresó y el valor delta del LFI. Del grupo de pacientes que reingresaron a 5 pacientes (62% del total de este grupo) les empeoró el LFI y a 3 (38%) les mejoró. Del grupo de pacientes que no reingresaron a 11 (37%) les empeoró y a 19 (63%) les mejoró.

**Conclusiones:** A pesar de que la N de este estudio no permite afirmarlo, el análisis ofrece una evidencia crucial para sugerir que el valor delta del LFI puede ser una herramienta útil para predecir el riesgo de reingreso en los pacientes con una cirrosis descompensada. Otro valor añadido de estos datos reside en demostrar la importancia de mejorar el estado de fragilidad en esta población.

### E-3. SATISFACCIÓN DE LOS USUARIOS TRAS UN PROCEDIMIENTO EN LA SECCIÓN DE HEMODINÁMICA HEPÁTICA (HH) DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Pamela Vizcarra<sup>1</sup>, Lara Orts<sup>2</sup>, Angeles Falgá<sup>1</sup>, Joana Codina<sup>3</sup>, Isabel Requejo<sup>1</sup>, Angelsie Alexandra Henriquez<sup>1</sup>, Rosalba González<sup>1</sup>, Marcos A. Thompson<sup>1</sup>, Rommel Zambrano-Huilla<sup>1</sup>, Michele Bevilacqua<sup>1</sup>, Oana Nicoara-Farcau<sup>1</sup>, Valeria Pérez-Campuzano<sup>1</sup>, Fanny Turón<sup>1</sup>, Anna Baiges<sup>1</sup>, Marta Magaz<sup>1</sup>, Sarah Shalaby<sup>1</sup>, Virginia Hernández-Gea<sup>1,2</sup>, Juan Carlos García-Pagán<sup>1,2</sup> y Miquel Sanz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, España. <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** La medición de presión de gradiente hepático, la biopsia transjugular y las revisiones de TIPS son pruebas necesarias para el diagnóstico y estadaje de los pacientes con cirrosis y enfermedades vasculares hepáticas. La calidad de estas pruebas ha sido ampliamente evaluada desde un punto de vista técnico, pero no desde un punto de vista enfermero. Dado que es un tema de actualidad debido a la importancia que se le otorga a la calidad asistencial con indicadores como los PROMS (Patient Related Outcome Measures) y los PREMS (Patient Related Experience Measures), que permiten abandonar el modelo paternalista para incorporar la perspectiva del paciente y hacerle partícipe de aquellas decisiones que le competen, hemos realizado una encuesta de satisfacción en relación con los procedimientos que se realizan, con el objetivo de identificar la percepción de los pacientes duran-

te el procedimiento para poder posteriormente desarrollar estrategias de mejora o reforzar puntos fuertes para ofrecer una atención de calidad.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, observacional, transversal en el que se han incluido pacientes desde el 2018 hasta el 2022. Las encuestas realizadas incluían datos sobre dolor, percepción del tiempo, confort/comodidad y trato del personal sanitario.

**Resultados:** En fase de análisis actualmente. Se han incluido pacientes conscientes y orientados y que hayan cumplimentado e el consentimiento informado. Las variables categóricas se expresarán en proporciones y la comparación se realizará mediante la prueba de chi-cuadrado o Fisher. Variables: sexo, edad, encuesta de satisfacción y procedimiento (biopsia, cateterismo y revisión TIPS). Queda excluido el TIPS ya que los pacientes están sedados e intubados, por lo que valoraremos su perspectiva en la revisión del TIPS.

**Conclusiones:** Con este estudio, conoceremos la satisfacción y percepción de los pacientes que acuden a realizarse diferentes procedimientos en la sección de hemodinámica hepática lo que nos permitirá desarrollar herramientas de mejora en los puntos débiles y reforzar los puntos fuertes para ofrecer una atención de calidad y dar a conocer los resultados a más hospitales de las mismas características.

### E-4. APRENDIZAJE ENFERMERO DE LA TÉCNICA DE ELASTOGRAFÍA DE BAZO EN UN CENTRO PIONERO

Lara Orts Salvador<sup>1</sup>, Joana Codina Jané<sup>2</sup>, Marcos Andrés Thompson<sup>3</sup>, Angeles Falgá Tirado<sup>3</sup>, Pamela Vizcarra<sup>3</sup>, Isabel Requejo<sup>3</sup>, Rosalba Gonzalez<sup>2</sup>, Angelsie-Alexandra Henriquez<sup>2</sup>, Oana Nicoara-Farcau<sup>3</sup>, Rommel Zambrano-Huilla<sup>3</sup>, Michele Bevilacqua<sup>3</sup>, Fanny Turón<sup>3</sup>, Anna Baiges<sup>3</sup>, Marta Magaz<sup>3</sup>, Virginia Hernández-Gea<sup>1,3</sup>, Juan Carlos García-Pagán<sup>1,3</sup> y Miquel Sanz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** La realización de elastografía hepática (LSM) y más recientemente de bazo (SSM) ha permitido el estudio de la hipertensión portal (HTP) y la fibrosis de manera no invasiva. Para obtener medidas precisas de LSM, el personal en formación debe realizar un mínimo de 50-100 exploraciones. No existen datos concluyentes del número de exploraciones necesarias para obtener medidas reproducibles y consistentes de la SSM.

**Objetivos:** Determinar, en personal con experiencia previa en LSM, el número de exploraciones necesarias para obtener medidas congruentes y reproducibles de SSM.

**Métodos:** Estudio observacional, unicéntrico, para evaluar la concordancia en mediciones de SSM (kPa) realizados de forma consecutiva, en pacientes remitidos para evaluar la existencia de HTP, entre dos operadores diferentes. Una medida obtenida por un único operador, con experiencia previa en LSM de más de 10 años y la otra medida por 3 operadores diferentes con experiencias en LSM de entre 1-4 años. Se evaluó el índice de dispersión (ID) de Pearson y el coeficiente de determinación-R2 (R2) entre ambas mediciones y su evolución en el tiempo.

**Resultados:** Ambas mediciones han sido realizadas el mismo día (desconociendo el valor del otro operador) por el momento en 60 pacientes consecutivos (62% hombres, media edad 53 años; rango 22-90). El ID y el R2 fue analizado considerando 3 grupos de 20 pacientes por orden cronológico de su reclutamiento en el estudio. El ID entre operadores fue de 0,774 grupo 1; 0,946 grupo 2 y 0,960 grupo 3. Mientras que el R2 fue de 0,599; 0,894 y 0,922 respectivamente (fig.). E-4

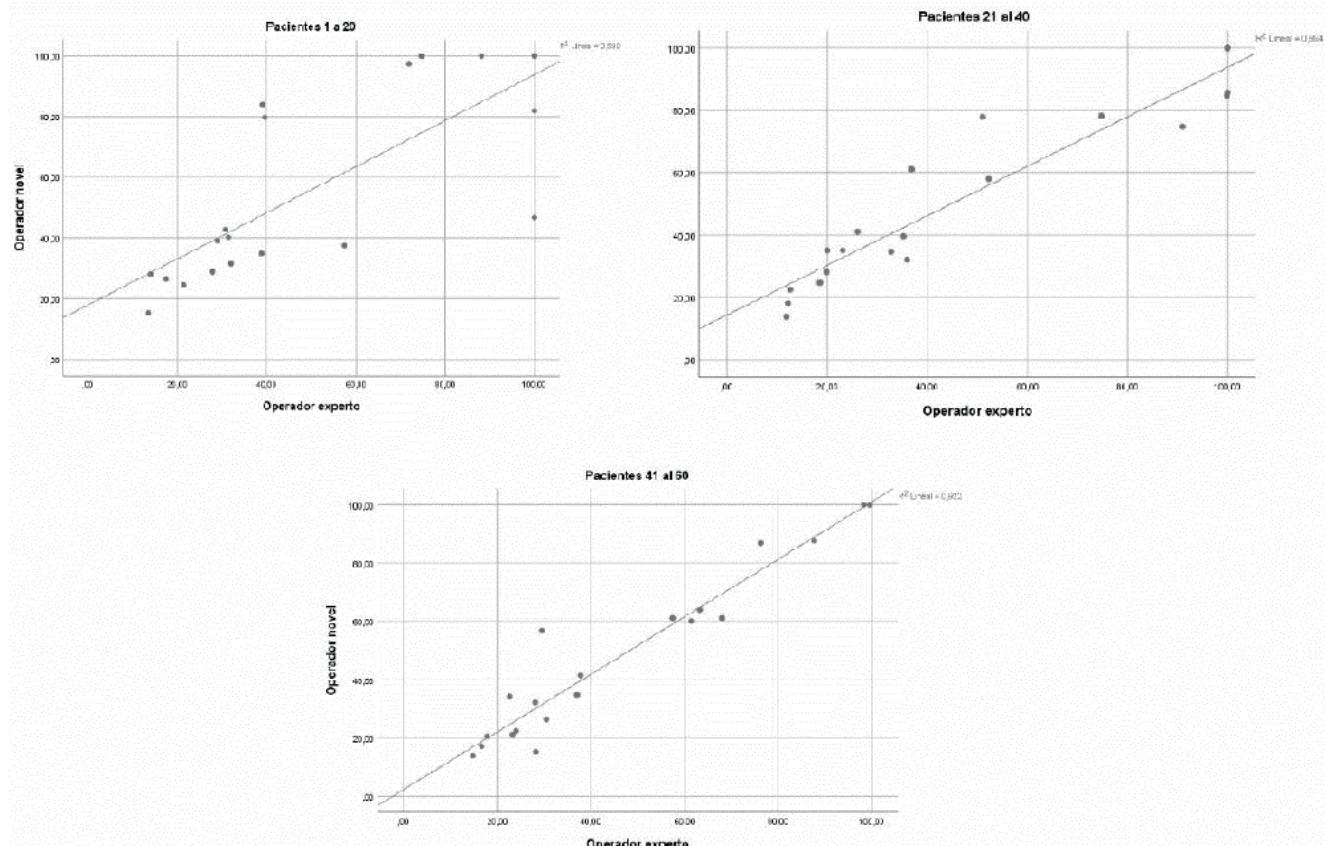


Figura E-4

**Conclusiones:** Estos datos preliminares mostrando valores adecuados de ID y R2 a partir de la realización de 40 SSM sugieren que, en personal con experiencia previa en LSM, este es el mínimo número de exploraciones que deben realizarse para obtener medidas reproducibles y fiables de SSM. La experiencia previa en LSM, a partir de un año, no parece influenciar los resultados.

#### E-5. IMPACTO DE UNA CAPSULA FORMATIVA EN LA ELASTOGRAFIA DE BAZO

Isabel Requejo Pérez<sup>1</sup>, Ángeles Falgá Tirado<sup>1</sup>, Lara Orts Salvador<sup>1</sup>, Pamela Vizcarra Andonaire<sup>1</sup>, Joana Codina Jané<sup>1</sup>, Angelsie-Alexandra Henriquez<sup>1</sup>, Rosalba Gonzalez Hernandez<sup>2</sup>, Marcos A. Thompson<sup>3</sup> y Miquel Sanz Moncusí<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Enfermería Hemodinámica Hepática, España. <sup>2</sup>TCAI Hemodinámica Hepática, España. <sup>3</sup>Hemodinámica Hepática, España. <sup>4</sup>Coordinación Asistencial Hemodinámica Hepática, España.

**Introducción:** Los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada que desarrollan hipertensión portal clínicamente significativa (Clinically Significant Portal Hypertension - CSPH) tienen un alto riesgo de descompensación hepática y alta mortalidad. La realización de una biopsia hepática y medición del gradiente de presión venosa hepática (HVPG) son el *gold standard* para determinar la gravedad de la fibrosis y diagnosticar la hipertensión portal, respectivamente; sin embargo, ambos son relativamente invasivos. La realización de la elastografía hepática (Liver Stiffness - LS) y de bazo (Spleen Stiffness - SS) son consideradas técnicas no invasivas que junto con otras pruebas ofrecen información relevante para establecer y complementar el diagnóstico. La elastografía hepática

hoy en día está validada y es altamente utilizada. Sin embargo, la elastografía de bazo está en proceso de validación, pendiente de estudios con mayor número de resultados para obtener el punto de corte aproximado que se relacione con el alto riesgo de sangrado. Por eso, nos preguntamos si: realizar una cápsula formativa, con conceptos teóricos y prácticos, a través de un video para dar a conocer la correcta realización de la elastografía de bazo, ayudará a médicos y enfermeras en formación a conocer mejor esta nueva técnica que ofrece un nuevo dato a estudiar y complementa el diagnóstico de los pacientes con hipertensión portal.

**Objetivos:** Objetivo principal: conocer el impacto y valorar el nivel de conocimiento adquirido de los médicos y enfermeras en formación mediante una cápsula formativa.

**Métodos:** Estudio cualitativo prospectivo y transversal, que durante el año lectivo del curso 2022-2023 realizaremos una intervención educativa a enfermeras y médicos en formación para explicar la correcta realización de una elastografía de bazo. Se facilitará un video explicativo mediante código QR, posteriormente se realizará una escala de Likert para valorar su utilidad y un cuestionario (pre-test y posttest) del video para valorar los conocimientos adquiridos. Para evaluar los datos cualitativos se utilizarán porcentajes. Para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas se aplicará la prueba de Kolmogorov Smirnov, de acuerdo con el resultado, se aplicará t-Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon.

**Resultados:** Los resultados se obtendrán mediante la escala de Likert y el cuestionario (pretest y posttest). Estos resultados serán anónimos.

**Conclusiones:** La medicina del siglo XXI va encaminada no solo a incrementar la eficacia terapéutica, sino a mejorar la calidad de vida de los pacientes. La utilización de pruebas menos invasivas, más rápidas, fáciles de realizar y con una buena sensibilidad y es-

pecificidad es muy recomendable. La intervención de enfermería en la realización de la elastografía es fundamental. Y creemos que es muy importante saber realizar correctamente esta técnica y traspasar este conocimiento aportando una buena educación interprofesional.

#### E-6. CONSULTA DE ENFERMERÍA DE HEPATOLOGÍA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL SIN TRASPLANTE HEPÁTICO: EXPERIENCIA INICIAL

Pilar Moreno Martínez, Alia Martín Izquierdo, Sandra Borrego Rivas, Sandra Díez Ruiz, Irene Latras Cortés, Isabel González Puente, Víctor Blázquez Ávila, Carolina Broco Fernández, Verónica Patiño Delgadillo, Raisa Quiñones Castro, Rubén Díez Rodríguez, Yolanda Méndez González y Francisco Jorquera Plaza

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

**Introducción:** Los pacientes con hepatopatía crónica precisan un seguimiento continuado para detectar complicaciones o descompensaciones de su enfermedad. Es en este contexto donde las unidades de hepatología, y por tanto sus pacientes, se benefician de contar con una enfermera de práctica avanzada. Se planteó instaurar una consulta de enfermería para realizar seguimientos intermedios de pacientes con patología hepática crónica compensada que realizan su seguimiento según protocolos específico de cada enfermedad.

**Objetivos:** Analizar la actividad de la consulta de enfermería de hepatología en su inicio de un centro de tercer nivel sin trasplante hepático.

**Métodos:** Se analizó de manera retrospectiva los datos de actividad de la consulta de enfermería del Complejo Asistencial Universitario de León desde el 1 de enero de 2022 hasta el 28 de noviembre de 2022. Para ser derivados a dicha modalidad asistencial se contó con la aprobación expresa del paciente.

**Resultados:** Se analizaron los datos de los 211 pacientes valorados en la consulta de enfermería. La edad media fue de 63 años (DE 13,1), el 60% de los pacientes fueron varones. El 98,6% (208/211) de las consultas fueron programadas y 77,3% fueron presenciales (163/211). Tras la consulta de enfermería fue necesario consultar con un hepatólogo en 13 ocasiones (6,2%). Los principales motivos de consulta fueron: control de B-bloqueantes 49 (23,2%), seguimiento de infección por VHB (sin hepatopatía previa) 41 (19,4%), de hepatopatía crónica por VHC 28 (13,3%), por alcohol 22 (10,4%) y por MAFLD 10 (4,7%) y seguimiento de CBP sin hepatopatía 17 (8,1%). La enfermera realizó un total de 299 intervenciones en la consulta. Proporcionó consejos sobre pautas de dieta, ejercicio y modificación del estilo de vida en 134 ocasiones, ajusto medicación 74 veces, dio resultados de pruebas a 145 pacientes y derivó a la consulta del médico a 5 pacientes. Durante la consulta se solicitaron las siguientes pruebas: analítica a 176 pacientes, serología a 9, ecografía abdominal a 110, RM a 4, Fibroscan a 19 y gastroscopia a un paciente. A 34 pacientes (16,1%) no se les solicitó ninguna prueba.

**Conclusiones:** La consulta de enfermería de hepatología permite llevar a cabo un seguimiento eficiente del paciente con patología

hepática crónica, surgiendo como una figura clave para acercar la unidad de hepatología al paciente.

#### E-7. USO DEL ECÓGRAFO EN LA CANALIZACIÓN ARTERIAL PARA PACIENTES HEPATÓPATAS

Martina Zannini<sup>1</sup>, Isabel Requejo<sup>1</sup>, Laia Zamora<sup>1</sup>, Foix Valles<sup>1</sup>, Laura Lorenzo<sup>1</sup>, Susana Nieto<sup>1</sup>, Eva Centelles<sup>1</sup> y Miriam Valdivieso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Enfermería UCI Hepática, Hospital Clínic de Barcelona, España.

<sup>2</sup>Enfermería de investigación, Hospital Clínic de Barcelona, España.

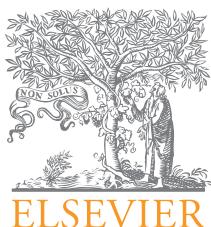
**Introducción:** Los pacientes que padecen enfermedad hepática crónica avanzada presentan también alteraciones de la coagulación que dificulta la colocación y el manejo de dispositivos invasivos necesarios para la monitorización de la tensión arterial durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos. A pesar de que no todos los estudios muestren resultados estadísticamente significativos, todos ellos reconocen las ventajas de la canalización arterial ecoguiada frente a la técnica de palpación digital. En efecto el uso de la ecografía para la canalización de arterias ofrece muchos beneficios: es capaz de disminuir el tiempo hasta la canulación exitosa, disminuye el número de intentos, mejora el éxito al primer intento y disminuye la incidencia de complicaciones.

**Objetivos:** Evaluar el uso de la ecografía en la canalización arterial en una unidad de cuidados intensivos hepáticos de un hospital de referencia terciario de Barcelona, España.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio cuantitativo y descriptivo basado en los resultados de una encuesta administrada al personal enfermero de la UCI Hepática del Hospital Clínic de Barcelona. La encuesta realizada incluye nueve preguntas de respuesta múltiple obligatoria que analizan aspectos demográficos, experiencia laboral y datos específicos sobre colocación ecoguiada arterial de los investigados (n total = 32). Muestra: 32 participantes, todos enfermer@s, de edad entre menos de 30 y más de 50 años. El 53,1% refiere tener formación posgrado (máster) y la mayoría de los investigados cuenta con más de diez años de experiencia en la UCI Hepática (53,1%).

**Resultados:** El 18,8% de la muestra nunca utiliza la técnica ecoguiada y el 46,9% utiliza los ultrasonidos solo después de no haber conseguido la canalización con la técnica por palpación digital. Finalmente, la técnica ecoguiada está reservada, en la mayoría de las ocasiones, solo a casos "dificiles" (56,3%) y solo un 34,4% de los profesionales la elige como técnica principal a la hora de canalizar un catéter arterial.

**Conclusiones:** El 61,1% de la muestra analizada refiere no utilizar la técnica ecoguiada en la canalización arterial por falta de formación y menos de la mitad del personal de enfermería de la unidad relata haber tenido formación específica en esta técnica (43,8%). Finalmente, el 93,8% piensa necesaria una formación sobre colocación de catéter arterial con técnica ecoguiada. Como parte de la respuesta a esta necesidad formativa por parte del personal enfermero de la UCI Hepática se decidió realizar una capsula formativa en forma de videotutorial a la cual es posible acceder escaneando el código QR; sin olvidar que, para poder alcanzar el objetivo en su totalidad, sería recomendable realizar también un taller formativo práctico para todo el personal.



# Gastroenterología y Hepatología

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



## ÍNDICE DE AUTORES

- Abad Guerra, Javier, 59, 109  
 Abad Martínez, Luis, 141  
 Abad, Javier, 18, 98, 103  
 Abad, María Pilar, 34  
 Abadía Barnó, Marta, 106, 116  
 Abadía, Marta, 108, 109, 110, 187  
 Abdelmalek, Manal F., 192  
 Abilés Osinaga, Jimena, 143  
 Abradelo de Usera, Manuel, 127  
 Abraldes, Juan G., 7, 10, 52, 95  
 Abraldes, Juan, 30  
 Abril-Fornaguera, Jordi, 2, 36  
 Aceituno, Laia, 121, 196, 198  
 Acosta, S., 157, 171  
 Acosta, Silvia, 14, 99  
 Agirre-Lizaso, Aloña, 27, 43, 111  
 Aguilar-Ballester, María, 93  
 Aguilar-Bravo, Beatriz, 55  
 Aguilar-Company, Juan, 19  
 Aguilar, Juan Cristóbal, 161  
 Aguilar, Laia, 87  
 Aguilera Sancho-Tello, María Victoria, 129  
 Aguilera Sancho-Tello, Victoria, 121, 128, 198  
 Aguilera, Antonio, 167  
 Aguilera, Victoria, 14, 22, 30, 99, 100, 149  
 Aguirre Larracoechea, Urko, 191  
 Aguirre, Herman, 63  
 Ahn, Joseph, 94  
 Åkerblad, Peter, 111  
 Alados, Juan Carlos, 161  
 Alaejos Pérez, María Isabel, 137  
 Alaggio, Rita, 34  
 Alaón Martínez, Paloma Elma, 127, 129  
 Alarcón, Cristina, 28, 48  
 Alayón, Carlos, 152  
 Albert, Sara, 176  
 Albertos Rubio, Sonia, 68, 165  
 Albillas Martínez, Agustín, 126  
 Albillas, Agustín, 2, 22, 30, 47, 52, 53, 57, 123, 151  
 Alcaide Espinosa, Francisco Miguel, 170  
 Alcalde, Carlos, 186  
 AlcHepNet Consortia 31  
 Alcoba Vega, Laura, 145, 159  
 Aldámiz-Echavarria, Teresa, 167  
 Alegre Durán, Luis, 56  
 Alexandra Henriquez, Angelsie, 201, 202  
 Alfaro-Cervelló, Clara, 100  
 Alfonso Martínez, Luis, 69, 133  
 Alfranca, Arantxa, 117  
 Algarra, Ángela, 176  
 Aller de la Fuente, Rocío, 111, 136, 138, 191  
 Aller, Rocío, 98, 103, 140, 173, 183, 185  
 Almundoz, Edurne, 163  
 Almeida, Delia, 117  
 Almela Notari, Pedro, 141  
 Almena Sereno, Juan Antonio, 158, 159, 197  
 Almenara Michelena, Laura, 110  
 Almodovar, Xènia, 59, 87  
 Almohalla Álvarez, Carolina, 67, 68, 121, 122, 125, 130, 141, 146, 164, 166, 198  
 Almohalla, Carolina, 130, 196, 197  
 Almudena Pérez, Amparo, 176  
 Alonso Castellano, Pablo, 3, 71, 73  
 Alonso Fernandez, Sara, 66  
 Alonso Martín, Carmen, 67, 124, 125, 130, 141, 146, 164, 166, 196  
 Alonso-Peña, Marta, 9, 93, 169  
 Alonso, Cristina, 12  
 Alonso, Marta, 106  
 Alonso, Sara, 82, 106, 174  
 Alonso, Sonia, 79  
 Alós Díez, María, 112  
 Altadill, A., 162  
 Alvarado Tapias, Edilmar, 7, 14, 15, 29, 65, 98, 100  
 Alvarado, Edilmar, 22, 30, 52, 152  
 Alvarez Arroyo, , 166  
 Alvarez Cuenillas, Begoña, 159  
 Alvarez Navascués, Carmen, 6, 11, 22, 25, 73, 82, 83, 113, 152, 195  
 Alvarez Posadilla, Marta, 141  
 Alvarez Sánchez, Marta, 139  
 Alvarez Schoendorff, Javier, 167  
 Alvarez Suárez, Beatriz, 3, 73  
 Alvarez-Álvarez, I., 147  
 Alvarez-Álvarez, Ismael, 74  
 Alvarez-Argüelles, Marta E., 83  
 Alvarez-Cancelo, Ana, 106  
 Alvarez-Mon, Melchor, 53  
 Alvarez, Juan Carlos, 64, 140  
 Alvarez, Laura, 44  
 Alvarez, Marife, 102  
 Alvarez, Marta, 175  
 Alves-Bezerra, Michele, 87  
 Amado, Víctor, 25  
 Amador Navarrete, Alberto, 65, 193  
 Amelia Lozano Sepúlveda, Sonia, 158  
 Ameneiro, C., 90  
 Ameneiro, Cristina, 92  
 Amengual, J., 42  
 Amiama Roig, Clara, 106, 189  
 Amiama, Clara, 108, 109, 110, 187  
 Amo Peláez, María, 148, 150  
 Amor Costa, Carmen, 106, 108, 189  
 Amor Martín, Pedro, 141  
 Amor, Carmen, 109, 110, 187  
 Ampuero Herrojo, Javier, 86, 96, 104, 105  
 Ampuero, Javier, 3, 5, 11, 12, 22, 24, 57, 73, 85, 86, 97, 98, 103, 113, 114, 140, 172  
 Ander Barrenechea-Barrenechea, Jon, 132  
 Andersen, Jesper B., 18, 27, 33, 40, 43, 44  
 Andrade Bellide, Raúl, 98  
 Andrade, R.J., 147  
 Andrade, Raúl J., 74, 57, 148  
 Andrade, Raúl, 81, 113, 114, 153, 180  
 André Paiva, Nuno, 33  
 Andreo Vidal, Belén  
 Encarnación, 149  
 Andrés Moreno, Anne, 112  
 Andrés Pascual, Laura, 196  
 Andrés-Rozas, María, 14  
 Ángel Gomis, Enrique, 50, 54  
 Angeli, Paolo, 57, 59  
 Angelin, Bo, 111  
 Anguera, Anna, 72  
 Anguita, Juan, 40  
 Annick Buendia, Marie, 34  
 Anstee, Quentin M., 192  
 Antequera González, María, 188  
 Antolín Melero, Beatriz, 111, 136, 138, 191  
 Antolín, Beatriz, 173, 183  
 Antón Rodríguez, Ángela, 66, 174  
 Antón, Aina, 16, 97  
 Antón, Andrés, 154  
 Antón, Ángela, 82, 106, 174  
 Antón, María Dolores, 176  
 Antonella Rizzo, María, 191  
 Antonio Grossi, Paolo, 57  
 Añaños Carrasco, Gemma, 165  
 Aparicio-Serrano, Ana, 198  
 Apodaka-Biguri, Maider, 38, 86, 89  
 Apostolova, Nadezda, 91  
 Arab, Juan Pablo, 63, 88, 95, 107, 137  
 Aracil, Carles, 28, 48, 52  
 Aracil, Carlos, 175  
 Aran, Gemma, 35  
 Aranda Olaizola, Gonzalo, 149  
 Aranda, Alicia, 154  
 Aransay, A.M., 90  
 Aransay, Ana M., 29, 89  
 Aransay, Ana M., 42  
 Aransay, Ana M., 92

## Índice de autores

---

- Aransay, Ana María, 36, 118  
 Araújo, Roberta C., 88, 137  
 Arbelaitz, Ander, 40  
 Arbonés Mainar, José  
     Miguel, 58, 62, 80, 110, 156  
 Arceci, Elisa, 36  
 Arcelus Echavarri, Sara, 118  
 Ardèvol, Alba, 24, 30, 54, 56, 173  
 Ardini, Elena, 45  
 Areati Zarate, Santiago, 145, 172, 191  
 Arechederra, María, 4, 12, 33  
 Arenas Ruiz-Tapiador, Juan, 163  
 Arenas Tapiador, Juan Ignacio, 24  
 Arencibia Almeida, Ana, 3, 73, 116, 117  
 Arencibia, Ana, 25, 81, 114  
 Argemí Ballbé, Josepmaría, 118  
 Argemí, Josepmaria, 7, 31, 93, 100  
 Argüelles-Estrada, Pablo, 6  
 Argüelles, Pablo, 75  
 Argumánez Tello, Víctor, 129  
 Arias-Loste, María Teresa, 84, 98, 99, 102, 103, 106, 185  
 Arias, Ana, 123, 197  
 Arias, Sara, 106  
 Ariño, Silvia, 55  
 Aristu-Zabalza, Peio, 14  
 Armengol, Carolina, 12, 34, 35, 41, 132  
 Armesto, Susana, 185  
 Arnold, Jorge, 63, 88, 94, 137  
 Arranz Salas, Isabel, 192  
 Arrese, Marco, 88, 95, 137  
 Arroyo Huidobro, Marta, 68, 165  
 Arroyo, Vicente, 57  
 Arroyo, Víctor, 111, 183, 191  
 Arslanow, Anita, 59, 200  
 Artaza, Tomás, 14, 99  
 Arteaga Sánchez, Ana Rosa, 172, 191  
 Arteel, Gavin E., 107  
 Artuch, Rafael, 133  
 Arvaniti, Pinelopi, 25, 112, 114, 115  
 Asensio, Iris, 52  
 Asensio, Maitane, 34, 37  
 Ashish, Goel, 73  
 Ashwani, Singal, 94  
 Aspichueca, P., 90  
 Aspichueta, Patricia, 38, 44, 86, 89, 92, 98, 103, 181, 183, 187  
 Astiarraga, Brenno, 89, 182  
 Atienza, Francisco, 96, 172  
 Atkinson, Stephen R., 7, 31  
 Augustin, Salvador, 10, 52, 94  
 Aurrekoetxea, Igor, 38, 86, 89  
 Ávila, M.A., 29, 42  
 Ávila, Matias A., 4, 40, 41, 43, 44, 12, 33, 133, 181  
 Ávila, Matías, 93, 119, 132  
 Avitabile, Emma, 95  
 Ayala-Valverde, María, 88, 94  
 Ayares, Gustavo, 63, 88, 94, 137  
 Ayllón, María Dolores, 128  
 Ayuso García, Paula, 92  
 Ayuso-García, P., 90  
 Ayuso, Carmen, 47  
 Azkargorta, Mikel, 27, 33, 34, 35, 40, 43, 44  
 Azkona, María, 4  
 Aznar, Rocío, 197  
 Baamonde Calzada, Carmen, 169  
 Badia, Ester, 14, 28, 79, 81, 99  
 Baiges, Anna, 22, 30, 65, 73, 150, 152, 153, 201  
 Bailón Gaona, Cristina, 143  
 Baines, Ainara, 152  
 Baliellas Comellas, Carme, 193  
 Baliellas Comellas, M.  
     Carme, 65  
 Ballester, M., 80  
 Ballester, María Pilar, 12, 57  
 Ballester, Maria-Pilar, 60, 61  
 Ballesteros Pomar, María, 188  
 Ballesteros, Iván, 55  
 Bañales, J.M., 29, 42  
 Bañales, Jesús M., 27, 33, 34, 38, 40, 43, 44, 84, 86, 89, 98, 103, 111, 185  
 Bañares Cañizares, Rafael, 45, 3, 122, 127  
 Bañares, Juan, 61, 184  
 Bañares, Rafael, 22, 30, 52, 71, 76, 90, 92, 98, 103, 123, 124, 181  
 Barcenilla Laguna, Javier, 137, 179  
 Bargalló, Ana, 54, 56  
 Barnes, Eleanor, 152  
 Barragán Gallo, Patricia, 165  
 Barreales Valbuena, Mónica, 186  
 Barreales, Mónica, 14, 98  
 Barreira-Díaz, Ana, 19, 114, 170  
 Barreira, Ana, 113, 165  
 Barrera Baena, Pilar, 128, 161, 198  
 Barrera, Pilar, 127, 129, 186, 188  
 Barriales, Diego, 39  
 Barrios Ríos, Angie Marcela, 179  
 Bartolí Solé, Ramon, 24, 56  
 Bartolí, Ramon, 54  
 Bashar, Attar, 94  
 Bassegoda, Octavi, 87  
 Bataller, Ramón, 7, 31, 88, 93, 95, 101, 107, 137  
 Battle Garcia, Marc, 168  
 Battulga, Naranbaatar, 163  
 Bauer, David, 6  
 Bazán, Cyntia, 16  
 Beccetti, Chiara, 30  
 Behari, Jaideep, 107  
 Beiroa, D., 90  
 Beiroa, Daniel, 92  
 Bejarano García, Ana, 177  
 Bejarano, Ana, 179  
 Belanger-Quintana, Amaya, 186  
 Belén Galipienso, Olivia, 166  
 Belli, Luca, 57  
 Bellido Muñoz, Francisco, 79, 136  
 Bellón, José María, 122  
 Bellot García, Pablo, 49, 166  
 Bellot, Pau, 79  
 Belmonte, Ernest, 47, 69, 150, 152  
 Benedé-Ubieto, Raquel, 91, 181  
 Benedicto Elena, Ana María, 91  
 Benedicto, Ignacio, 52  
 Benítez Valderrama, Pamela, 189  
 Benítez Zafra, Federica, 155, 162  
 Benítez, Laura, 123, 124  
 Benito Matía, Felisa, 130  
 Benlloch, Salvador, 98, 100, 103  
 Berasain, Carmen, 4, 12, 33, 118  
 Berdugo Hurtado, Fernando, 143  
 Berenguer Haym, Marina, 121, 128, 129, 198  
 Berenguer-Haym, M., 80  
 Berenguer, Juan, 167  
 Berenguer, Marina, 3, 11, 17, 22, 24, 46, 57, 71, 72, 73, 78, 100, 120, 122, 124, 149, 167  
 Berg, Thomas, 57, 161  
 Berger, Hilmar, 87  
 Berlana, Ángela, 183  
 Bermúdez, María, 36  
 Bernabeu Andreu, Francisco, 109  
 Bernal Luján, Lorena M<sup>a</sup>, 166  
 Bernal-Monterde, Vanesa, 58, 62, 80, 110, 156  
 Bernal, Guillén, 197  
 Bernal, Vanesa, 14, 25, 28, 48, 81, 98, 99, 103  
 Bernales, Irantzu, 89  
 Bernardo, G., 90  
 Bernardo, Ganeko, 92  
 Berraondo, Pedro, 12  
 Bertran, Esther, 133  
 Berzigotti, Annalisa, 30  
 Besó, Paula, 176  
 Bessa Caserras, Xavier, 168  
 Bessa, Xavier, 64, 140  
 Bessone, Fernando, 88  
 Betoré Glaria, Elena, 58, 62  
 Bevilacqua, Michele, 201  
 Bilbao García, J., 90  
 Bilbao García, Jon, 92  
 Bilbao, Idoia, 4  
 Bilbao, Itxarone, 197  
 Bitto, Niccolò, 30  
 Bizkarguenaga, M., 90  
 Bizkarguenaga, Maider, 92  
 Blanco Sánchez, Alberto, 148, 150  
 Blanco-Fernández, Gerardo, 123  
 Blanco, David, 52  
 Blanco, M.G., 90  
 Blanco, Sonia, 28, 48  
 Blanes Julia, Marino, 128, 129  
 Blas García, Ana, 91  
 Blasi, Annabel, 16  
 Blaya, Délia, 59  
 Blázquez Ávila, Víctor, 145, 159, 203  
 Blázquez Vicens, J., 90  
 Blázquez Vicens, Joan, 29, 42, 92, 118  
 Blázquez-López, Elena, 52  
 Blázquez, Javier, 47, 151  
 Blokzijl, Hans, 118  
 Bocos, Carmen, 173  
 Bodoque-García, A., 147  
 Bodoque-García, Ana, 148  
 Bofill, Alex, 120  
 Bógallo Romero, Cintia, 195  
 Boix Navarro, Paula, 50, 54  
 Boix, Loreto, 4  
 Bongiovanni, Deborah, 57  
 Bono, Ariadna, 46, 57, 78  
 Borrego Rivas, Sandra, 145, 159, 203  
 Borzacchiello, L., 90  
 Borzacchiello, L., 92  
 Borzacchiello, Luigi, 29  
 Boscá Robledo, Andrea, 121, 129  
 Boscá, Andrea, 122  
 Bosch-Comas, Anna, 57  
 Bosch, Jaime, 14  
 Bosch, Jaume, 52  
 Bosques, Francisco, 7  
 Botero, María Luisa, 16  
 Boultre, Luke, 39  
 Boursier, Jérôme, 192  
 Boyer-Díaz, Zoe, 14, 50, 71  
 Brahmania, Mayur, 88, 137  
 Bravo, Miren, 39, 43  
 Briceño, Javier, 127, 134  
 Briones, Eduardo, 172  
 Briz Sánchez, Oscar, 39  
 Briz, Oscar, 34, 37, 38, 41, 93  
 Brocca, Alessandra, 57  
 Broco Fernández, Carolina, 145, 203  
 Broekhoven, Annelotte, 57  
 Broquetas González, María Teresa, 168  
 Broquetas, Teresa, 64, 140  
 Brown Jr, Robert S, 7  
 Brugaletta, Salvatore, 21  
 Bruguera, Pol, 101  
 Bruix, Jordi, 19, 47  
 Brujats, Ana, 15

## Índice de autores

---

- Brujats, Anna, 52, 100  
 Brunet, Mercè, 1  
 Bruns, Tony, 92, 181  
 Bueno, Javier, 73  
 Buera, Irene, 196  
 Bujanda-Fernández, L., 29, 42  
 Bujanda, Luis, 27, 33, 34, 40, 43, 44, 86, 111  
 Bumbu, Andreea, 94  
 Bunyan-Woodcraft, M., 29  
 Buño Soto, Antonio, 189  
 Buqué, Xabier, 38, 86, 89, 90, 92, 186  
 Bureau, Cristophe, 30  
 Burgos Santamaría, Diego, 2, 3, 73  
 Burgueño Gómez, Beatriz, 130, 191  
 Burra, Patrizia, 57  
 Busquets, Javier, 63  
 Busta Nistal, María Reyes, 191  
 Busta Nistal, Reyes, 111, 136, 138  
 Busta, Reyes, 173, 183  
 Bustamante, Javier, 40, 124, 197  
 Bustamante, Pablo, 63  
 Buti Ferret, María, 165  
 Buti, M., 80  
 Buti, María, 19, 57, 77, 78, 81, 154, 156, 157, 160, 161, 163, 164, 165, 167, 170, 175  
 Buyan, Mason, 90, 92  
 Bystrianska, Natália, 94  
 C Isaza, Stephania, 86  
 C Patel, Vishal, 57  
 C. Dar, Arvin, 36  
 Cabacino Ibáñez, Manuel, 141  
 Cabada Gómez, Beatriz, 178  
 Caballería, Joan, 14, 99  
 Caballería, Juan, 7  
 Caballería, Llorenç, 102  
 Caballero Marcos, Arantxa, 127  
 Caballero Marcos, Aranzazu, 3, 121  
 Caballero-Camino, Francisco J., 34, 111  
 Caballero-Camino, Francisco Javier, 40  
 Caballero, Aranzazu, 123  
 Caballo, Berta, 19  
 Cabello, María R, 74  
 Cabezas, Joaquín, 14, 28, 77, 79, 82, 94, 98, 167, 169, 174, 180  
 Cabezas, Teresa, 161  
 Cabrera-Pastor, Andrea, 61  
 Cabrera, Andrea, 60  
 Cabrera, D., 90  
 Cabrera, Diana, 11, 14, 25, 28, 48, 77, 92, 99, 113, 114  
 Cabrero Calvo, Mónica, 149  
 Cabriada Nuñó, Jose Luis, 145, 172, 191  
 Cachero Ros, Alba, 65, 193  
 Cachero, Alba, 3, 73  
 Cadahía-Rodrigo, Valle, 6  
 Cadahía, Valle, 82, 83, 195, 197  
 Cairo, Stefano, 12, 41  
 Calahorra Medrano, Blas, 165  
 Caldas, María, 117, 163  
 Calero-Aguilar, Hermógenes, 67, 141  
 Calleja Panero, José Luis, 18, 57, 59, 109  
 Calleja, José Luis, 9, 22, 30, 52, 77, 81, 98, 99, 103, 106, 167, 169, 185  
 Calleja, Miguel Ángel, 172  
 Callejo-Pérez, Ana, 19  
 Calm, Anna, 54, 56, 173  
 Calmarza Calmarza, Pilar, 110  
 Calvisi, Diego F., 33, 38, 43  
 Calvo Sánchez, Marta, 196  
 Calvo-García, Alberto, 163  
 Calvo, Enrique, 89  
 Calvo, Henar, 76, 78  
 Calvo, Jorge, 82, 174  
 Calvo, Mario, 117  
 Camblor, Cristina, 144  
 Cambralla Martínez, María, 141  
 Cameló Castillo, Anny, 161, 171  
 Cammà, Calogero, 10  
 Campbell, Jean S., 3, 52  
 Campo Esquisabel, Ana Belén, 169  
 Campos Serrano, Noelia, 96  
 Campreciós, Genís, 16, 97, 153  
 Canas-Pérez, Itzel, 57  
 Canga, Elia, 75  
 Canillas Alaves, Lidia, 168  
 Canillas, Lidia, 64, 140  
 Cano, Ainara, 186  
 Cantero Sánchez, Fernando Miguel, 190  
 Cañas Martín, Jorge, 118  
 Cañas Martín, Jorge, 29, 42, 92  
 Cañas-Martín, J., 90  
 Cañedo-Villarroya, Elvira, 186  
 Cañete Hidalgo, Nuria, 14, 99, 168  
 Cañete, Nuria, 64, 140  
 Cao, Jiacheng, 59  
 Caparrós Cayuela, Esther, 6, 50, 54  
 Capdevila, Aura, 102  
 Capelo Díz, Alba, 29, 42, 92, 118  
 Capelo-Díz, A., 90  
 Capozza, Thomas, 192  
 Cappuyns, Sarah, 2  
 Carabias Ane, Lidia, 178  
 Caraceni, Paolo, 57  
 Carballo-Folgoso, Lorena, 82, 114, 195  
 Carbonell-Asins, Juan Antonio, 12  
 Cardenas, Andrés, 120  
 Cardona Iglesias, Pere-Joan, 178  
 Cardona, Cinta, 175  
 Cardoso Delgado, Teresa, 92  
 Cardoso-Delgado, T., 90  
 Carlota Londoño, María, 112, 113, 115, 153  
 Carmen Cierco, M., 200  
 Carmen Méndez, M., 187  
 Carmen Rico, María, 64, 102  
 Carmona Soria, Isabel, 79, 136  
 Carmona, Isabel, 5, 172  
 Carnero, Amancio, 133  
 Carnicero-Frutos, Irene, 183  
 Carnicero, Carmen, 111, 183, 191  
 Caro, Antonia, 64, 140  
 Carol, Marta, 59, 95, 102, 200  
 Carrera, Enrique, 88, 137  
 Carrilho Flair, Jose, 73  
 Carrillo-Reixach, Juan, 34  
 Carrillo, Juan, 35  
 Carrón Martín, Laura, 45  
 Carrón Rodríguez, José Antonio, 168  
 Carrión, José A., 64, 140  
 Carrión, José Antonio, 65  
 Carrión, Jose, 79  
 Carro M, Tamayo, 92  
 Cartagena, Edmundo, 172  
 Carvalho-Gomes, Ángela, 57, 128  
 Carvalho, Ángela, 46, 78  
 Carvalho, Armando, 24  
 Casadei-Gardini, Andrea, 4  
 Casado Gómez, Araceli, 167  
 Casado Martín, Marta, 62, 96, 161, 171  
 Casado, Marta, 5, 11, 22, 24, 77  
 Casado, Miguel Ángel, 81, 167, 175, 177  
 Casanova-Ferrer, Franc, 60, 61  
 Casanovas, Georgina, 22  
 Casas Deza, Diego, 58, 62, 66, 80, 110, 156  
 Casas Rodrigo, Meritxell, 188  
 Casquero Muñoz, Pilar, 159  
 Castaño García, Andrés, 6, 46, 82, 195  
 Castaño, Luis, 86  
 Castell, Javier, 104, 105  
 Castell, José V., 70  
 Castello, Borja, 33  
 Castelló, Inmaculada, 25, 113  
 Castellote Alonso, José, 65, 193  
 Castellote, José, 22, 79, 81, 175  
 Castelo, Janire, 39  
 Castillo Cejas, Carmen, 100  
 Castillo Grau, Pilar, 116  
 Castillo Molina, Laura, 62, 161  
 Castillo, Elisa, 53  
 Castillo, Joaquín, 59  
 Castillo, Pilar, 3, 73, 108, 110  
 Castro Carbajo, Pilar, 139  
 Castro Hernandez, Carolina, 66  
 Castro Urda, José Luis, 175  
 Castro, Javier, 175  
 Castro, José Luis, 139  
 Castro, Rui E., 89  
 Catalano, Clarissa, 165  
 Catalina Rodriguez, Maria Vega, 45  
 Catarina Quintans, Nerea, 114  
 Caunedo Álvarez, Ángel, 79  
 Cautar El Maimouni, , 115  
 Cayon, Lorena, 106, 185  
 CE Eapen, , 73  
 Ceberio, Leticia, 186  
 Ceconí, Laura, 189  
 Cedrés, Susana, 19  
 Celada-Sendino, Miriam, 6, 82, 195  
 Celada, Miriam, 14, 98  
 Centelles, Eva, 119, 203  
 Ceperuelo Mallafré, Victoria, 89, 182  
 Cerezo Ruiz, Antonio, 67  
 Cerezo, Antonio, 186, 188  
 Cervera, Marta, 59, 95, 102, 200  
 Chacón, Carla, 102  
 Chacón, Fernando, 167  
 Cheuk-Fung Yip, Terry, 10  
 Chianale, Franco, 63  
 Chica, Julian, 61  
 Chico, Inmaculada, 28, 48  
 Chiminazo, Valentina, 82  
 Chokshi, Shilpa, 57  
 Choya-Foces, Carmen, 9  
 Chumillas-Calzada, Silvia, 187  
 Cimavila Román, Marta, 137, 179, 196  
 Cinar, Resat, 31  
 Ciordia, Sergio, 12  
 Ciria, Rubén, 127, 134  
 Cisneros, José Miguel, 140  
 Cives-Losada, Candela, 41  
 Claria, Joan, 57  
 Clavería-Cabello, Alex, 12  
 Clemente Sánchez, Ana, 7, 14, 31, 45, 94, 99, 107  
 Clemente-Postigo, M., 42  
 Clemente, Ana, 101  
 Clemson, Christine, 118  
 Clos, Ariadna, 24, 35, 54, 56, 173  
 Clotet, Immaculada, 167  
 Cmet, Sara, 57  
 Cobos, Jorge, 47, 151  
 Cobreros, Marina, 9  
 Codina Jané, Joana, 201, 202  
 Codina, Joana, 150, 201  
 Coello, Elena, 100, 149  
 Coenen, Sandra, 73  
 Coenraad, Minneke, 57  
 Cohen, David E., 87  
 Colajori, Elena, 45  
 Coll Estrada, Susanna, 168

## Índice de autores

---

- Coll, M., 29, 42  
 Coll, Mar, 18, 59, 71, 87  
 Coll, Susana, 64, 140  
 Collado Pacheco, David, 139  
 Collazos, Cristina, 8, 69, 75, 152, 153, 160  
 Colmenero, Jordi, 1, 21, 124  
 Colom Farran, Joan, 165  
 Colominas González, Elena, 64, 140, 168  
 Colon López Di Castillo, Ana, 169  
 Comins Boo, Alejandra, 66  
 Conde Amiel, Isabel, 100, 121, 198  
 Conde, Isabel, 24, 25, 46, 81, 124, 149  
 Conthe, Andrés, 76  
 Corbato García, Ángela, 179  
 Corchado, Cristina, 124  
 Cordero Ruiz, Patricia, 3, 73, 79, 136  
 Cordero Varela, Juan Antonio, 85  
 Cordero, Patricia, 161  
 Córdoba, Jacqueline, 88  
 Cornejo Jiménez, Andrea, 194  
 Cornejo, Andrea, 102  
 Corrales, Fernando Jose, 12  
 Correa Rocha, Rafael, 3  
 Correcher, Patricia, 187  
 Corsi, Oscar, 137  
 Cortés, Luis, 17, 120, 197  
 Cortese, María Francesca, 154, 156, 157  
 Cossio, Fernando, 34  
 Costa Fernández, Jorge Alberto, 143  
 Costa-Moreira, Pedro, 24  
 Costa, Josep, 154  
 Costán Rodero, Guadalupe, 198  
 Costanzo, Michele, 18  
 Cotter, Thomas G., 137  
 Couce, María Luz, 187  
 Couto, Claudia, 88  
 Cova, Miguel, 124  
 Crespo García, Javier, 66, 98  
 Crespo, Ana, 100  
 Crespo, Gonzalo, 1, 17, 21, 120, 200  
 Crespo, Javier, 9, 18, 22, 30, 57, 69, 82, 84, 93, 99, 102, 103, 106, 114, 167, 169, 174, 180, 181, 185  
 Crivori, Patrizia, 45  
 Crujeira Martínez, A.B., 90  
 Crujeiras Martínez, Ana Belén, 92  
 Cuadrado Lavin, Antonio, 66  
 Cuadrado, Antonio, 169, 174  
 Cubells, Almudena, 46  
 Cubero, Francisco J., 181  
 Cubero, Francisco Javier, 9, 43, 52, 71, 90, 92, 181  
 Cucarull, Blanca, 39  
 Cuenca Alarcón, Francisca, 3, 72, 73  
 Cuenca, Paqui, 25  
 Cuesta Cortijo, Rubén, 179  
 Cueto-Sánchez, A., 147  
 Cueto-Sánchez, Alejandro, 148  
 Cuño, Carlos, 39, 134  
 Curieses Luengo, María, 137, 179  
 Cussigh, Annarosa, 57  
 Cussó, Lorena, 52  
 Cuyàs Espí, Berta, 29  
 Cuyàs, Berta, 15, 94  
 Czauderna, Piotr, 34  
 D'Amico, Federico, 57  
 da Silva Lima, Natalia, 181  
 da Silva Portela, Mariana, 165  
 Daian, Fabrice, 4  
 Dalekos, George N., 25  
 Damian, Silvia, 45  
 Damião, Filipe, 30  
 Darnell, Anna, 47, 150  
 Davite, Cristina, 45  
 Davyduke, Tracy, 10  
 De Benito Población, Inés, 169  
 de Benito Sanz, Marina, 124, 130  
 de Bonis, Mario, 116, 117  
 De Gottardi, Andrea, 30, 73  
 De Hollanda, Ana, 87  
 de Homdedeu, Miquel, 35  
 De Jong, Ype P., 36  
 De Koning, Barbara, 73  
 de Krijger, Ronald, 34  
 De La Iglesia, Alberto, 161  
 de la Mata, Manuel, 127, 128, 129, 134, 186, 188, 198  
 De la Pinta Alonso, Carolina, 47  
 De la Rosa, Gloria, 122  
 De la Rosa, T., 171  
 De la Serna Higuera, Carlos, 125, 130  
 De la Vega, Juan, 75  
 De las Heras, Berta, 148, 150  
 De las Heras, Javier, 187  
 de Lédinghen, Victor, 10  
 de Pietro, María Teresa, 45  
 De Wit, Koos, 60  
 Dedoussis, George, 96  
 Degroote, Helena, 30, 57  
 Dekervel, Jeroen, 2  
 del Barrio Azaceta, María, 66  
 del Barrio Izazeta, María, 64  
 Del Barrio, María, 98, 99, 102, 103, 106, 112, 185  
 Del Campo-Herrera, Enrique, 148  
 del Campo, Rosa, 52, 53  
 Del Fresno, Elena, 70, 183  
 Del Hoyo, Javier, 100, 149  
 Del Pilar Rodríguez-Seguel, Elisa, 176  
 Del Pilar Rodriguez, Elisa, 81  
 del Pino Bellido, Pilar, 177  
 del Pino, Pilar, 161  
 Del Pozo Calzada, Carmen, 138, 191  
 del Prado, Susana, 2  
 Del Río-Álvarez, Álvaro, 34, 132  
 Del Río, Eva, 111, 173, 191  
 Del Toro Ortega, Arturo, 142, 145, 146  
 Delamarre, Adèle, 10  
 Delgado Blanco, Manuel, 3, 71, 73  
 Delgado Galán, María, 139  
 Delgado, Alberto, 76, 78  
 Delgado, Carolina, 28  
 Delgado, Igotz, 38, 86, 89  
 Delgado, M., 180  
 Delgado, Mercè, 77  
 Delgado, Teresa C., 39, 43, 69, 132, 133, 186  
 Desco, Manuel, 52  
 Desongles, Trinidad, 172, 176  
 Devesa, M.J., 80  
 Di Benedetto, Clara, 57  
 di Cola, Simone, 57  
 Di Giorgio, Angelo, 118  
 Di Zeo-Sánchez, D., 147  
 Di Zeo-Sánchez, Daniel E., 148  
 Diago, Elena, 57  
 Diago, Moisés, 28, 81, 114, 180  
 Díaz Fontenla, Fernando, 3, 121, 123, 124, 127  
 Díaz González, Álvaro, 9, 11, 25, 112, 113, 114  
 Díaz Lagares, Ángel, 92  
 Díaz Luis, Antonio, 94  
 Díaz Muñoz, Rafael, 176  
 Díaz Pozo, Pedro, 91  
 Díaz Sánchez, Antonio, 170, 179  
 Díaz-Lagares, A., 90  
 Díaz-Mejía, Nely, 19  
 Diaz-Ruiz, Alberto, 41  
 Díaz, Alba, 1, 19, 30, 69  
 Díaz, Gabriel, 88  
 Díaz, Javier, 137  
 Díaz, Luis Antonio, 63, 88, 137  
 Díaz, P., 171, 180  
 Diaz, Raquel, 30  
 Diéguez Montes, Lucía, 170  
 Dieguez, Carlos, 181  
 Díez González, Rubén, 159  
 Díez Rodríguez, Rubén, 145, 188  
 Díez Rodríguez, Rubén, 203  
 Diez Ruiz, Sandra, 145, 159, 188, 203  
 Diez-Miranda, Iratxe, 61  
 Dill, Michael T., 40  
 Dirchwolf, Melisa, 88, 94, 137  
 Disconzi, Luca, 45  
 do Rego, Paula, 84  
 Doladé, María, 24  
 Domenech, Judit, 43  
 Domingo-Sabat, Montserrat, 12, 34, 132  
 Domínguez Gómez, Raquel, 149  
 Domínguez Senim, Loreto, 177  
 Domínguez-Hernández, Raquel, 81, 167, 175, 177, 179  
 Domínguez-Pascual, Inmaculada, 96  
 Domínguez, María del Carmen, 161  
 Domínguez, Nuria, 114  
 Donate, Jesús, 2, 151  
 Donato, María Francesca, 57  
 Dopazo, Joaquín, 85  
 Dopico, Eva, 154  
 Dorta, Valentina, 181  
 Dosdá Domingo, Ramón, 141  
 Duca, Matteo, 45  
 Duffy, Mary, 36  
 Dufour, Jean-François, 192  
 Dunn, Winston, 94, 137  
 Dupuy, Jaulie, 10  
 Durbán, Lucía, 60, 61  
 Duvoux, Christophe, 57  
 Dziechciarz, Bartłomiej, 29  
 E. García-Cena, Cecilia, 60  
 Eastgate, Christine, 57  
 Echavarría Rodríguez, Victor José, 66  
 Echavarría, Victor, 82, 174  
 Edelman, Elazer, 17  
 Effert, Thomas, 41  
 Egia-Mendikute, Leire, 39, 118  
 Eguileor Giné, Alvaro, 43  
 El Hajra Martínez, Ismael, 113  
 El Hajra, Ismael, 114  
 Elguezabal, Natalia, 40  
 Eliecer Cano, María, 167  
 Eliecer Cano, María, 82, 169, 174  
 Elizalde, María, 4  
 Elkrief, Laure, 30  
 Elortza, Félix, 27, 33, 34, 35, 40, 43, 44  
 Enriquez-Rodríguez, César, 64, 140  
 Erdozain, José Carlos, 108, 109, 110  
 Erice, Oihane, 33  
 Errazti, Gaizka, 86  
 Escarate, Rodrigo, 88, 94  
 Escorsell Mañosa, María Àngels, 30  
 Escorsell, Àngels, 15  
 Escribano Cruz, Sergio, 126  
 Escudero García, Desamparados, 57, 60, 61, 100  
 Escudero, Amparo, 99  
 Escudero, María Desamparados, 12  
 Esparza del Valle, Clara, 66  
 Espina Cadena, Silvia, 80, 110, 156  
 Espinosa-Escudero, Ricardo, 93  
 Esplugues Mota, Juan Vicente, 91  
 Esquivel Morocho, Alejandro, 57

## Índice de autores

---

- Esteban Mur, Rafael, 165  
 Esteban-Fabró, Roger, 2  
 Esteban, Paula, 112  
 Esteban, Rafael, 81, 161, 165, 170  
 Estévez-Vázquez, Olga, 91, 181  
 Estevez, Matías, 5  
 Estévez, Pamela, 48  
 Ezequiel Martín, Jose, 36  
 Ezquerro Carrera, Cristina, 169  
 Fabre, Jeanne, 91  
 Fábrega García, Emilio, 66  
 Fábrega, Emilio, 124, 174  
 Fabregat, Isabel, 42, 133  
 Fabrellas, Núria, 59, 95, 102, 200  
 Falcon-Perez, Juan M., 40  
 Falcón, J.M. , 90  
 Falcón, Juan Manuel, 92  
 Falgá Tirado, Ángeles, 201, 202  
 Falgá, Angeles, 150, 201  
 Farina, Elisa, 57  
 Felicitas Díaz-Flores, , 155, 162  
 Felip, Enriqueta, 19  
 Felipo, Vicente, 60, 61  
 Feliu-Prius, Anna, 165, 170  
 Fernández Álvarez, Paula, 28, 72, 79, 136  
 Fernández Bermejo, Miguel, 3, 73  
 Fernández Bonilla, Eva María, 58, 62  
 Fernández Carrasco, Marta, 171  
 Fernández Carrillo, Carlos, 7, 14, 18, 59, 99, 101, 109, 169  
 Fernández Castroagudín, Javier, 184  
 Fernández Cuesta, Felipe, 172  
 Fernandez de Ara, Marta, 44  
 Fernández de la Varga, Margarita, 141, 122  
 Fernández Fondevila, M., 42  
 Fernández Fondevila, Marcos, 29  
 Fernández Fraga, Mario, 133  
 Fernández Iglesias, Anabel, 50, 85  
 Fernández López, Alexia María, 194  
 Fernández Muñoz, María, 76  
 Fernández Oliveros, Francisco, 112  
 Fernández Prada, Samuel, 125, 164  
 Fernández Puga, Natalia, 18, 59, 109  
 Fernández Ramos, David, 92  
 Fernández Ramos, José Ramón, 3, 73  
 Fernández Rivas, Gema, 177  
 Fernández Rodríguez, Rosa, 168  
 Fernández Ruiz, Elena, 144  
 Fernández Salazar, Luis, 136, 138  
 Fernández Susavila, H., 90  
 Fernández Susavila, Héctor, 92  
 Fernández Tomé, Lorena, 112  
 Fernández Vázquez, Inmaculada, 115, 148, 150, 186  
 Fernández Velado, Edgar, 163  
 Fernández Yunquera, Ainhoa, 3, 17, 76, 120, 121, 123, 124, 127, 198  
 Fernández-Barrena, Maite G, 4, 12, 33, 44, 132  
 Fernandez-Checa, José C., 93  
 Fernández-Checa, José, 18, 53  
 Fernández-Fernández, María, 18, 53  
 Fernández-García, Carlos Ernesto, 86  
 Fernández-Gordón Sánchez, Flor María, 115  
 Fernandez-Lanas, Tatiana, 185  
 Fernández-Marcote, Eva, 139  
 Fernández-Palanca, Paula, 133  
 Fernández-Prada, Samuel Juan, 67, 141  
 Fernández-Puertas, Idoia, 38, 86, 89  
 Fernández-Ramos, D., 29, 90  
 Fernández-Real, José Manuel, 89  
 Fernández-Rodríguez, Andrea, 106, 185  
 Fernández-Rodríguez, Conrado, 11  
 Fernández-Sánchez, Fernando, 161  
 Fernandez-Simón, Alejandro, 120  
 Fernández-Veledo, Sonia, 89, 182  
 Fernández, Conrado, 14, 24, 79, 99  
 Fernández, Cristina, 28, 48  
 Fernández, Emma, 160  
 Fernández, Eva-Maria, 25  
 Fernández, Francisco, 164  
 Fernández, Inmaculada, 28, 77, 79, 81  
 Fernández, Javier, 57  
 Fernández, Pablo, 117  
 Fernández, Paula, 5  
 Fernández, Uxía, 181  
 Fernando Aguilar Argeñal, Luis, 137, 179  
 Ferrando, Inmaculada, 176  
 Ferreccio, Catterina, 137  
 Ferreiro Pérez, Elena, 186  
 Ferrer Ríos, María Teresa, 176, 194  
 Ferrer-Costa, Roser, 94  
 Ferrer-Fàbrega, Joana, 19  
 Ferrer, Teresa, 28, 48, 78  
 Ferrusquia-Acosta, José Alberto, 188  
 Ferrusquia-Acosta, Jose, 65  
 Fidalgo, M., 90  
 Fidalgo, Miguel, 92  
 Filliol, Aveline A., 90  
 Fiorillo, Alessandra, 12, 60, 61  
 Flores, J., 80  
 Flórez-Díez, Pablo, 6, 195  
 Folseraas, Trine, 40  
 Fondevila, M., 90  
 Fondevila, Marcos F., 90, 181  
 Fondevila, Marcos, 92  
 Fonseca, Frank, 36  
 Forés Bosch, Ana, 141  
 Forner, Alejandro, 19, 47  
 Forns, Xavier, 8, 28, 75, 77, 81, 114, 152, 153, 160, 167  
 Fortea Ormaechea, José Ignacio, 66, 152  
 Fortea, José Ignacio, 22, 30, 174  
 Fortuny, Marta, 24, 54, 56  
 Equihi, Mohammed, 176  
 Fraga Rivas, Enrique, 59, 109  
 Fraga, Enrique, 18  
 Fraile-López, Miguel, 82  
 Fraile, Miguel, 73  
 Francés Guarinos, Rubén, 50, 54  
 Francés, Rubén, 6  
 Franchi Abella, Stephanie, 73  
 Franco-Álvarez de Luna, Francisco, 161, 177  
 Franco-Herrera, Carolina, 52  
 Franco, Lissa, 195  
 Freyre, Carolina, 161  
 Friedman, Scott L., 90  
 Frisancho, Luis-Enrique, 14, 98  
 Frutos, María Dolores, 71  
 Fuentes Olmo, Javier, 58, 62, 66  
 Fuentes Valenzuela, Esteban, 67, 124, 130, 141, 146  
 Fuentes-López, Eduardo, 88, 94, 137  
 Fuentes, Javier, 77  
 Fuentes, Matilde, 102  
 Fundora-Suárez, Yiliam, 122  
 Fundora, Yiliam, 1, 16, 120  
 Funuyet-Salas, Jesús, 103  
 Fuster Martínez, Isabel, 91  
 Fuster-Anglada, Carla, 19  
 Fuster, Josep, 19  
 G. Polak, Wojciech, 57  
 G. Temprano, Alvaro, 37  
 Gabriel-Medina, Pablo, 94  
 Gabriela Zapata Tapia, Evelyn, 149  
 Gahete, Manuel D, 25, 37, 83, 42, 133, 181  
 Gahete, Manuel, 134, 186, 188  
 Gajownik, Urszula, 195  
 Galán-Vinagre, Sara, 135  
 Gallardo Rizo, Cristian, 193  
 Gallego Pinos, Javier, 85  
 Gallego-Durán, Rocío, 22, 85, 86, 96, 97  
 Gallego, Javier, 22, 86, 97  
 Gallego, Juan José, 61  
 Gallego, Juan-José, 60  
 Galvani, Arturo, 45  
 Gálvez Fernández, Roque Miguel, 190  
 Gamazo Laherrán, Claudia, 136  
 Gananandan, Kohilan, 60  
 Gander, Amir, 57  
 Gárate-Rascón, María, 4  
 Garcés Rodríguez, Jessica, 68  
 García Calonge, Marta, 46  
 García Criado, Ángeles, 30, 47, 150  
 García de Frutos, Pablo, 39  
 García Domínguez, Alberto, 126  
 García Eliz, María, 100, 129, 149  
 García Estrada, Antonio, 37, 83  
 García Fernández de Barrena, Mayte, 97  
 García García, Alberto, 62  
 García García, Federico, 161  
 García García, María Desirée, 136  
 Garcia Garcia, Selene, 154, 156, 157  
 García García, Sonia, 14, 98, 100, 128, 129  
 García Gasalla, Mercedes, 164  
 García Gavilán, María del Carmen, 62, 190  
 Garcia Guix, Marta, 15, 65, 193  
 García Linares, Lourdes, 158, 159, 197  
 García López, Rosa, 144  
 García Marín, José J., 9, 34, 37, 38, 41, 43, 44, 93, 132  
 García Marín, José Juan, 12, 39, 42  
 García Mulas, Seila, 170  
 García Pagán, Juan Carlos, 16, 22, 30, 150, 153, 201  
 García Pajares, Félix, 67, 68, 125, 130, 141, 146, 164, 166  
 Garcia Pras, Ester, 8  
 García Romero, Adrián, 170  
 García Sardina, Romina, 66  
 García Sobreviela, María Pilar, 58, 62, 156  
 García Suárez, Covadonga, 144  
 García Vega, Marta, 112  
 García Villarreal, Luis, 3, 72, 73  
 García-Arenas, Dolores, 187

## Índice de autores

---

- García-Barrionuevo, Aurora, 161  
 García-Buey, Luisa, 117, 163  
 García-Buey, María Luisa, 11, 24  
 García-Calonge, Marta, 83  
 García-Carrera, Inés, 94  
 García-Cortes, M., 147  
 García-Cortés, Miren, 5, 74, 148, 192  
 García-Criado, María Ángeles, 65  
 García-Delgado, Noemí, 14  
 García-Eliz, M., 80, 162  
 García-Fernandez de Barrena, 29, 42  
 García-Fernández, Vanessa, 22, 86, 97, 96  
 García-Fuentes, Eduardo, 192  
 García-Heredia, José Manuel, 133  
 García-Herola, Antonio, 179  
 García-Lozano, María del Rosario, 86  
 García-Luna, Pedro P., 96  
 García-Mediavilla, María Victoria, 70  
 García-Monzón, Carmelo, 9, 70, 87, 98, 103, 183, 185  
 García-Pagán, J.C., 29  
 García-Pagán, Joan C., 52  
 García-Pagán, Joan Carles, 65, 73  
 García-Pagán, Juan-Carlos, 152  
 García-Palomo, Andrés, 133  
 García-Retortillo, Montserrat, 13, 28, 64, 114, 113, 140, 168  
 García-Rey, Silvia, 96  
 García-Ruiz, Carmen, 18, 53, 93  
 García-Samaniego, Javier, 57, 77, 78, 81, 108, 110, 163, 167, 172, 180  
 García-Torres, María Luisa, 98, 103  
 García-Tsao, Guadalupe, 7, 94  
 García, Alberto, 5  
 García, Araceli, 108, 110, 187  
 García, Clàudia, 69, 152  
 García, Diego, 172  
 García, Federico, 167, 180  
 García, Francisco, 60  
 García, Héctor, 16  
 García, Miguel, 2, 47, 151  
 Garcia, Raquel, 200  
 García, Rosa, 75, 180  
 García, Sergio, 137  
 Garrido Pedregal, Esther, 168  
 Garrido Sánchez, Lourdes, 192  
 Garrido, Marta, 34  
 Gato Zambrano, Sheila, 85, 86  
 Gato, Sheila, 22, 97  
 Gavin Sebastián, Olga, 151  
 Gatzambide, Sonia, 86  
 Gea Rodríguez, Francisco, 126  
 Gea, Francisco, 2  
 Gea, Francisco, 47, 151  
 Geier, Andreas, 93  
 Geijo Martínez, Fernando, 149  
 Geijo, Francisco, 180  
 Genescá, Joan, 7, 10, 22, 30, 52, 61, 73  
 Gianellini, Laura, 45  
 Gibaja, Verónica, 33  
 Gijón Villanova, Raúl, 143  
 Gil Gómez, Antonio, 22, 85, 86  
 Gil-Pitarch, Clàudia, 43, 69, 132, 133  
 Gil, Antonio, 97  
 Gimeno Pitarch, Leticia, 141  
 Ginès, Pere, 59, 60, 71, 87, 95, 101, 102, 200  
 Gioia, Stefania, 30  
 Girala, Marcos, 137  
 Giráldez Gallego, Álvaro, 77, 176, 194  
 Giráldez, Alvaro, 161  
 Giudicelli-Lett, Heloise, 30  
 Goicoechea, Ibai, 33  
 Goikoetxea-Usandizaga, N., 90  
 Goikoetxea-Usandizaga, Naroa, 39, 42, 43, 69, 92, 132, 133  
 Gómez Bravo, Miguel Ángel, 122, 197  
 Gómez Camarero, Judith, 3, 72, 73, 98, 103, 113, 185, 196  
 Gómez de la Cuesta, Sara, 111, 149, 196  
 Gómez Domínguez, Elena, 115, 148, 150  
 Gómez González, Emilio, 104  
 Gómez Hidalgo, Rocío, 149  
 Gómez Orellana, Antonio Manuel, 128  
 Gómez Outomuro, Ana, 194  
 Gómez Pérez, Alberto, 198  
 Gómez Rodríguez, Rafael, 28, 48, 56  
 Gómez Santos, B., 90  
 Gómez-Hurtado, Isabel, 50, 54  
 Gómez-Medina, Concepción, 100  
 Gómez-Prat, Jordi, 163  
 Gómez-Rubio, Mariano, 28, 48  
 Gómez-Santos, Beatriz, 38, 86, 89, 181  
 Gómez, Elena, 11, 24, 25, 114  
 Gómez, Igor, 187  
 Gómez, Jaime, 88, 94  
 Gómez, Judith, 11, 25, 114  
 Gómez, Lucía, 49  
 Gómez, Manuela, 123  
 Gómez, Patricia, 183  
 Gómez, Paul, 38  
 Gómez, Pilar, 187  
 Gonzalès, Emmanuel, 118  
 González Alonso, Rosario, 2, 151  
 González Arnáiz, Elena, 188  
 González Blanco, Miguel, 92  
 González de Castro, Elena, 137, 179, 196  
 González de Frutos, Concepción, 3, 48, 56, 72  
 González de Luna, Ana, 165  
 González Del Valle, María, 169  
 González Díaz, Irene, 106, 109, 189  
 González Diéguez, María Luisa, 6, 82, 3, 71, 73, 121, 124, 195, 198  
 González Estévez, Alba, 45  
 González García, Claudio, 111, 191  
 González Grande, Rocío, 142, 145, 146, 161, 177  
 Gonzalez Hernandez, Rosalba, 202  
 González López, Elena, 66  
 González Martínez, Marta, 169, 178  
 González Moreno, Leticia, 163  
 González Núñez, Rita, 159  
 González Pascual, Andrea, 66, 114  
 González Pérez de Villar, Noemí, 189  
 González Puente, Isabel, 145, 159, 203  
 González Sánchez, María Helena, 46  
 González Santiago, Jesús M., 37  
 González Santiago, Jesús Manuel, 149  
 González Santiago, Jesús, 28, 48  
 González Tallón, Ana Isabel, 170  
 González-Alayón, Carlos, 22, 30  
 González-Dieguez, M. Luisa, 83  
 González-Gallego, Javier, 70, 133  
 González-Luis, M., M. 159  
 González-Navarro, Herminia, 93  
 González-Praetorius, Alejandro, 76, 78  
 González-Recio, Irene, 40, 42, 43, 69, 133  
 González-Rellán, María Jesús, 92, 118  
 Gonzalez-Rellán, MJ, 90  
 González-Rodríguez, Águeda, 9, 70, 87, 183  
 González-Romero, F., 90  
 González-Romero, Francisco, 38, 86, 89, 92  
 González-Sánchez, Alejandra, 154  
 González-Sánchez, Ester, 42  
 González-Sánchez, Helena, 83  
 González, A., 180  
 González, Andrea, 82, 174  
 González, Claudio, 173  
 González, Irene, 108, 110, 187  
 González, Leticia, 117  
 Gonzalez, Rosalba, 201  
 Gonzalo-Benito, Hugo, 183  
 Gordo Ortega, Ana, 125  
 Gores, Gregory J., 27  
 Gracia-Sancho, Jordi, 14, 50, 52, 71, 85  
 Granados, Rafael, 77, 155, 167  
 Grande, Lourdes, 98, 103  
 Grassi, Giuseppe, 150, 152  
 Gratacós Ginés, Jordi, 14, 59, 95, 98, 101, 102  
 Gratacós, Jordi, 200  
 Grau Cervantes, Xavier, 177  
 Graupera, Isabel, 59, 60, 71, 87, 95, 98, 102, 103, 185, 200  
 Graus Morales, Javier, 126  
 Gregori, Josep, 154, 156, 157  
 Grilo, Israel, 180  
 Grimsrud, Marit M., 40  
 Grupo RETH-Registro Español de Trasplante Hepático, , 122  
 Guarner Aguilar, Carlos, 30  
 Guccione, Ernesto, 36  
 Guérin, Florent, 73  
 Guerra Pastrián, Laura, 110  
 Guerra Salazar, Patricia, 88, 94, 137  
 Guerra Veloz, María Fernanda, 79  
 Guerra, Armando Raúl , 106  
 Guerra, Laura, 34  
 Guerrero Fernández-Reyes, Lucía, 186  
 Guerrero Misas, Marta, 62, 198  
 Guerrero, Antonio, 2, 47, 151  
 Guerrero, Marta, 197  
 Guerrero, Rafael, 94  
 Guiberteau Sánchez, Ana, 158, 159, 197  
 Guijo-Rubio, David, 128  
 Guilabert Sanz, Lucía, 166  
 Guillamon Thiery, Álex, 95  
 Guillamon, Alex, 87  
 Guillén, Carmen, 47  
 Guillen, Gabriela, 34  
 Guillermo Toro, Luis, 88  
 Guimaraes, Amanda, 34  
 Gutiérrez-Larrañaga, María, 84  
 Guixé-Muntet, Sergi, 14, 50  
 Gutiérrez de Juan, V., 90  
 Gutiérrez de Juan, Virginia, 92  
 Gutierrez Garcia, Carlos, 66  
 Gutiérrez Holanda, Celia, 135

## Índice de autores

---

- Gutiérrez, Carlos, 82, 174  
 Gutiérrez, Laura, 173  
 Gutiérrez, María Luisa, 24, 28, 48  
 Gutiérrez, Pedro Antonio, 128  
 Gutiérrez, Sagrario, 100  
 Haber, Philipp K., 2  
 Hamed, Yasmeen M.F., 87  
 Haridian Quintana Díaz, Paula, 155  
 Harris, Nicola, 57  
 Harrison, Stephen A., 192  
 Harvey-White, Judith, 31  
 Hasson, Dan, 36  
 He, Nicholas J., 87  
 Heer, Mehta, 94  
 Heger, Zbynek, 43, 132  
 Heitmann, David, 153  
 Henderson, Neil C., 51  
 Henrique Pereira, Gustavo, 88  
 Heredia Torres, Tania Guadalupe, 158  
 Hermabessière, Paul, 10  
 Hermán-Sánchez, Natalia, 25, 42, 83, 37, 133, 134, 181  
 Hermanns, Heike M., 93  
 Hermida Pérez, Benito, 144  
 Hermien, Hartog, 73  
 Hernaez Arrazola, Mikel, 119  
 Hernández, Ruben, 60  
 Hernández Afinsa, María, 48, 151  
 Hernández Conde, Marta, 18, 59, 78, 106, 109, 185  
 Hernández Guerra, Manuel, 3, 11, 22, 24, 71, 73, 79, 81, 113, 114, 155, 162, 167  
 Hernández Martínez de Esparza, Elvira, 29  
 Hernández Pérez, Ana Milagros, 190  
 Hernández Rodríguez, Águeda, 177  
 Hernández-Évolet, Helena, 75, 95, 101, 114  
 Hernandez-Gea, Virginia, 16, 22, 30, 65, 73, 97, 150, 152, 153, 201  
 Hernandez-Tejero, Maria, 63, 88, 94, 107, 137  
 Hernández, Anjara, 162  
 Hernández, Francisco, 34  
 Hernández, Manuela, 180  
 Hernández, Marta, 77, 99  
 Hernández, Melisa, 155  
 Hernandez, Nelia, 137  
 Hernández, Olga, 79  
 Hernandez, Rosario, 102  
 Hernández, Tomás, 187  
 Herrador López, Estela, 170  
 Herráez, Elisa, 34, 93  
 Herranz Mochales, Andrea, 164  
 Herranz, José M., 33, 93  
 Herranz, José María, 4, 12, 97, 181  
 Herrera Fajes, Jose Luis, 45  
 Herrera Marante, Iván, 49, 166  
 Herreras, Julia, 17, 120  
 Herrero Santos, José Ignacio, 121, 198  
 Herrero-Cervera, Andrea, 93  
 Herrero, José Ignacio, 197  
 Herrero, Raquel, 52  
 Hervás Martínez, César, 128  
 Hervas, Alicia, 200  
 Hidalgo Romero, Álvaro, 78, 186  
 Hidalgo, Andrés, 55  
 Hidalgo, Marta R., 60  
 Hierro Lanillo, Loreto, 112  
 Higuera de la Tijera, María Fátima, 94  
 Higuera, Mónica, 36, 135  
 Hillaire, Sophie, 30  
 Hionides Gutiérrez, Alejandro, 71  
 Horhat, Adelina, 94  
 Hossain, Sabir, 57  
 Hoyo, Jordi, 102  
 Huelin, Patricia, 22  
 Huergo Fernández, Adrián, 141  
 Huerta Madrigal, Alain, 145  
 Huici-Izagirre, Maider, 27, 43  
 Hurtado Soriano, Ana, 49, 166  
 Hurtado-Genovés, Gema, 93  
 Ibáñez García, Mercedes, 111  
 Ibáñez Samaniego, Luis, 3, 73, 76, 152  
 Ibáñez, Luis, 103, 98, 185  
 Ibarra, Cesar, 40  
 Ibidapo-Obe, Oluwatomi, 181  
 Iborra Chaques, Ignacio, 24, 56  
 Iborra, Ignacio, 54  
 Iborra, Salvador, 181  
 Idalgoa, Francisco, 63, 88, 94  
 Ieluzzi, Donatella, 57  
 Iglesias-Ara, Ainhoa, 89  
 Iglesias, Carmen, 116, 117  
 Illaro, Aitziber, 174  
 Ilyas, Sumera I., 27  
 Incicco, Simone, 59  
 Indersie, Emilie, 12  
 Infante, Mirtha, 137  
 Inglese, Elvira, 57  
 Iñarrairaegui, Mercedes, 4  
 Iranzo, Patricia, 19  
 Irure Ventura, Juan, 66  
 Irure, Juan, 9  
 Irurzun, Javier, 49  
 Iruzubieta, Paula, 3, 9, 18, 57, 69, 71, 73, 84, 98, 99, 102, 103, 106, 169, 181, 185  
 Isabel Lucena, M., 74, 148  
 Isacchi, Antonella, 45  
 Íscar-Velasco, M., 159  
 Isern de Val, Iñigo, 151  
 Iserte, Gemma, 47  
 Isusi Lomas, Laura, 166  
 Izquierdo Pérez, Andrea, 174  
 Izquierdo Santervás, Sandra, 130, 136, 138  
 Izquierdo-García, Elsa, 187  
 Izquierdo-Sánchez, Laura, 40, 84, 111  
 Izquierdo, Sandra, 173, 191  
 J Martínez, Miguel, 154  
 J. Sanyal, Arun, 192  
 J.C. Kerkert, Annarein, 12  
 Jacobo, Janett, 88  
 Jalal, Prasun K., 94  
 Jalan, Rajiv, 12, 57  
 Jara, Lorena, 14  
 Jesús Tinahones Ruano, Alberto, 29, 42  
 Jeyanesan, Dhaarica, 57  
 JianXu, Liang, 100  
 Jiménez Jaén, Carlos, 158, 159  
 Jiménez Masip, Alba, 61, 99, 189  
 Jiménez Pérez, Miguel, 142, 145, 146, 177  
 Jimenez-Agüero, Raul, 40  
 Jiménez-Esquível, Natalia, 59  
 Jiménez-Martí, Elena, 93  
 Jiménez-Pastor, Ana, 100  
 Jiménez, Carolina, 98, 103, 106  
 Jiménez, César, 60, 94  
 Jiménez, Miguel, 5  
 Jiménez, Wladimiro, 17, 68  
 Jimeno Maté, Carlota, 161  
 Jimeno, Carlota, 5, 81  
 Jordán Madrid, Teresa, 171  
 Jorquera Plaza, Francisco, 70, 145, 160, 196, 203  
 Jorquera, Francisco, 11, 24, 167, 180  
 Jose Paradas, Mariano, 104  
 Joven, Jorge, 89  
 Jover, Ramiro, 70  
 Juamperez, Javier, 93  
 Juan Casamayor, Laura, 164  
 Juanes Borrego, Elena, 29  
 Juanola, Adrià, 59, 60, 95, 102, 200  
 Juárez-Fernández, María, 70  
 Julián Gomara, Ana Belén, 58, 62, 156  
 Julián Gomara, Belén, 80  
 Julián, Judit, 1  
 Junquera Alonso, Eduardo, 46  
 Kahl, Sabine, 96  
 Kalafati, Ioanna P., 96  
 Kamath, Patrick S., 88, 95, 137  
 Kappler, Roland, 34  
 Karlsen, Tom H., 40  
 Kaur, Naujot, 29  
 Kikkert, Marjolein, 57  
 Knapple, Whitfield L., 192  
 Konicek, Anna-Lena, 30  
 Königshofer, Philipp, 6  
 Korenjak, Marko, 57  
 Korosec, Ana, 27  
 Koutsoudakis, Georgios, 13  
 Kowdley, Kris V., 192  
 Krawczyk, Marcin, 40  
 Kulkarni, Anand, 94  
 Kunos, George, 31  
 L. Simão, André, 89  
 La Casta, Adelaida, 40  
 La Mura, Vincenzo, 30, 73  
 La Serna, A., 171  
 Lachiendo, S., 90  
 Lachiondo-Ortega, Sofia, 39, 42, 43, 69, 132, 133  
 Lachiondo, Sofía, 92  
 Ladero, Iraia, 39  
 Ladrón Villanueva, Gema, 141  
 Lagor, William R., 87  
 Lai-Hung Wong, Grace, 10  
 Laleman, Wim, 73  
 Lama Díaz, T., 90  
 Lama Díaz, Tomás, 92  
 Lamarca, Angel, 40, 43  
 Lamas-Alvarez, Sara, 6  
 Lamas-Paz, Arantxa, 71  
 Lamas, Sara, 75  
 Lambrechts, Diether, 2  
 Lamuela, Luis Javier, 80  
 Lana, P., 159  
 Landa-Magdalena, Ana, 33  
 Landecho, Manuel F., 4  
 Lapenna, Lucía, 57  
 Lapitz, Ainhoa, 33, 40  
 Lara Romero, Carmen, 64, 96, 100, 104, 105, 172  
 Lara, Carmen, 102  
 Lara, M., 157, 159, 171, 180  
 Lara, Magdalena, 155  
 Larena, J.A., 187  
 Larrubia, Juan-Ramón, 76  
 Larrue, Hélène, 30  
 Latorre, Mercedes, 98, 100, 103  
 Latorre, Raquel, 28, 48  
 Latras Cortés, , 145, 159, 203 Irene  
 Laura Garrido, María, 94  
 Lavin, Bernardo, 106  
 Lavin, J.L. , 29, 42  
 Lawitz, Eric J. , 192  
 Lawrie, Charles H. , 33  
 Lázaro Ríos, María, 3, 71, 73  
 Lazarus, Jeffrey V., 96, 160, 164, 167  
 Lazo, Mariana, 137  
 Leal-Lassalle, Héctor, 91  
 Leal, Héctor, 181  
 Lee-Law, Pui-Yuen, 44  
 Leira Sanmartín, Mónica, 126  
 Leiva-Cepas, Fernando, 198  
 Leiva, Magdalena, 181  
 Lens García, Sabela, 28  
 Lens, Sabela, 8, 65, 77, 78, 81, 153, 160, 167  
 Leonel, Thais, 8, 13  
 Leyva, Rina, 192  
 Liang, Jiaxu, 104, 105  
 Liedtke, Christian, 181  
 Lindström, Erik, 111  
 Lizana, Ana, 1

## Índice de autores

---

- Llamoza-Torres, Camilo  
Julio, 195
- Llaneras, Jordi, 79, 81, 165
- Llarch, Neus, 47
- Lledín Barbancho, María Dolores, 112
- Lledó, Jose Luis, 47
- Llerena, Susana, 77, 81, 82, 169, 174
- Llibre, Josep M., 167
- Llop Herrera, Elba, 18, 59, 109
- Llop, Elba, 22, 30, 73, 99, 152
- Llorente Barrio, Mónica, 196
- Llovet, Josep M., 2, 36
- Llovet, Laura-Patricia, 13
- Lluch, Paloma, 61
- Londoño, María-Carlota, 13, 25, 114
- Londoño, María, 11
- Loomba, Rohit, 192
- López Alarcón, Rosa, 177
- López Álvarez, María, 194
- López Baena, José Ángel, 122, 127
- López Buenadicha, Adolfo, 47
- Lopez Campos, Gloria, 172
- López Cánovas, Juan Luis, 37, 41
- López Cardona, Julia, 57, 126
- López Fernández, Eduardo, 178
- López Garrido, M. Ángeles, 161
- López Gómez, Marta, 18, 59, 109
- López González, José, 96
- Lopez González, Teresa, 139
- López Guillén, Pablo, 166
- López Hoyos, Marcos, 9, 66, 84
- López Jardiel, Joel, 173, 182
- López Núñez, Carmen, 160
- López Ortega, Susana, 177
- Lopez Peña, Concepción, 139
- López-Cánovas, Juan L., 25, 83
- López-Garrido, Ángeles, 5
- López-Gramaje, Adrià, 61
- López-Lazcano, Ana, 101
- López-Mourelle, Ana, 6, 75
- López-Pelayo, Hugo, 101
- López-Satamaría, Manuel, 34
- López, Carme, 175
- López, Esther, 153
- López, Eva, 200
- Lopitz-Otsoa, F., 90
- Lopitz-Otsoa, Fernando, 92
- Lorente-Pérez, Sara, 25, 48, 151
- Lorente, José Ramón, 176
- Lorente, Sara, 3, 71, 73, 121, 198
- Lorenzo Martín, Silvia, 169
- Lorenzo Morote, María, 145, 172, 191
- Lorenzo Pelayo, Sara, 136, 138, 196
- Lorenzo Vidal, Belén, 164
- Lorenzo, Laura, 119, 203
- Louvet, Alexandre, 7
- Lozano de la Haba, Samanta, 25, 37
- Lozano Esteban, Elisa, 39
- Lozano, Carmen, 172, 176
- Lozano, Elisa, 38, 41
- Lozano, J., 29, 42
- Lozano, Juan José, 14, 55, 95
- Lozano, Juan-José, 89
- Lozano, María del Carmen, 161
- Lucantoni, Federico, 91
- Lucena Valera, Ana, 57, 140, 172
- Lucena, Ana, 11
- Lucena, M.I., 147
- Lucena, María Isabel, 153
- Lucey, Michael, 7
- Lujambio, Amaia, 36
- Luque, Raúl M., 25, 83, 181
- Luque, Raúl Miguel, 37
- Luzco, Irina, 87
- Luzón, Pilar, 161
- Ma, Mang M, 10
- Macedo, Guilherme, 24
- Macías Muñoz, Laura, 17
- Macías, Manuel, 161
- Madeira, Ana, 89
- Madejón, Antonio, 57, 78, 163, 180
- Maderuelo González, Esther, 59
- Maestro Antolín, Sergio, 137, 179
- Magaz, Marta, 22, 30, 150, 153, 201
- Mahnke, Lisa, 45
- Majo Roca, Xavier, 165
- Majumdar, Avik, 73, 128
- Mandorfer, Mattias, 6, 30, 73
- Manimaran, Sylvia, 7
- Manjón, Isaac, 135
- Manuel Víctor, Víctor, 91
- Manzano Alonso, María, 148, 150
- Manzano Fernández, Rebeca, 170
- Manzano-Núñez, Ramiro, 61, 94, 99, 184, 189
- Manzur, Franco, 63
- Marañón, Patricia, 9, 70, 86
- Marazzi, Ivan, 36
- Marcelino, Itahisa, 117
- March-Roselló, Gabriel, 173
- Marciano, Sebastián, 88, 94
- Marco, Andrés, 94
- Marcos, Miguel, 181
- Marculescu, Rodrig, 6
- Marí, Montserrat, 39, 134
- Mariana Acuña, María-Teresa, 87
- Marín Serrano, Eva, 106
- Marín, Eva, 109, 110, 187
- Marín, Paloma, 159
- Mariño, Zoe, 8, 3, 69, 73, 73, 152, 160
- Maristany Bosch, Elisabet, 65
- Marjot, Thomas, 152
- Markaide, Enara, 84
- Mármol Aguilar, Carlos, 179
- Maroto Martín, Carlos, 125
- Márquez Pérez, Laura, 45
- Márquez, Laura, 28, 48
- Márquez, Valentín, 172
- Marsal-Beltran, Anna, 89
- Marsal, Anna, 182
- Martí-Aguado, David, 14, 99, 100
- Martí-Bonmatí, Luis, 100
- Martí-Carretero, Aina, 14, 98
- Martijn Van Liempd, Sebastiaan, 92
- Martín Algíbez, Ana, 115, 148, 150
- Martín Carbonero, Luz, 167
- Martín Garrido, Eva, 196
- Martín Izquierdo, Alia, 145, 159, 188, 203
- Martín Matas, María Angeles, 170
- Martín Mateos, Rosa María, 2
- Martín Reyes, Flores, 192
- Martín Sobrino, Nieves, 166
- Martín-Arriscado Arroba, Cristina, 186
- Martín-Fernandez, Marta, 111, 183
- Martín-Mateos, Rosa M, 98
- Martín-Mateos, Rosa M., 103
- Martín-Mateos, Rosa, 14, 98, 121, 124, 126, 198
- Martín-Rodríguez, Agustín, 103
- Martín, Ana, 28, 48
- Martín, César A., 89
- Martín, César, 42, 43, 133
- Martín, Elena, 186, 188
- Martín, Margarita, 47
- Martín, Marta, 191
- Martín, Rosa, 47, 123, 197
- Martínea Sapiña, Ana María, 156
- Martinez Chantal, María Luz, 12, 29, 40, 92, 132, 187, 119
- Martínez Chicano, Dámaris, 187
- Martínez Cuevas, Cristina, 67, 125, 130, 141
- Martínez Delgado, Sara, 121, 198
- Martínez García de la Torre, Raquel Adela, 51, 55, 85
- Martínez Ibíricu, Ana, 75
- Martínez Otón, José Antonio, 195
- Martínez Porras, José Luis, 59, 109
- Martínez Sánchez, Celia, 18, 87
- Martínez Vázquez, Dani, 57
- Martínez-Campreciós, Joan, 165
- Martínez-Chantar, M.L., 90
- Martínez-Chantar, María L., 41, 42, 43, 44, 69, 133, 181
- Martínez-Cruz, L. Alfonso, 42
- Martínez-Cruz, Luis Alfonso, 43
- Martínez-Escudé, Alba, 102
- Martínez-Flórez, Susana, 70
- Martínez-Gallo, Mónica, 19
- Martínez-Geijo, Jennifer, 133
- Martínez-Hervás, Sergio, 93
- Martínez-López, Sebastián, 50, 54
- Martínez-Lorca, Alberto, 47
- Martínez-Naves, Eduardo, 90
- Martínez-Ocon, Julia, 21
- Martínez-Ruiz, Antonio, 9
- Martínez-Sapiña Pérez, Ana María, 77
- Martínez, Alberto, 117
- Martínez, Edmundo, 137
- Martínez, Fernando, 172
- Martínez, Javier, 2, 11, 22, 73, 114, 151
- Martínez, Jeniffer, 76, 78
- Martínez, José Luis, 18
- Martínez, Lola, 172
- Martínez, Sara, 102
- Martino González, María, 66
- Martorell, Francisca, 164
- Martró Català, Elisa, 178
- Martró, Elisa, 167
- Maruzzelli, Sara, 45
- Masnou Ridaura, Helena, 3, 56, 71, 73
- Masnou, Helena, 22, 24, 35, 54, 173
- Masson, Steven, 69
- Mata Román, Laura, 111
- Mateos Sánchez, Cristina, 139
- Mateos, Beatriz, 25, 28, 78, 81, 113
- Mateos, María Elena, 34
- Mathurin, Philippe, 7, 192
- Matías Bernabé, Juan, 49
- Matilla Peña, Ana María, 45
- Matilla, Ana, 28, 48
- Mato, J.M., 29
- Mature, C., 90
- Matute, Carlos, 92
- Maupoey Ibáñez, Javier, 128, 198
- Mauriz Barreiro, María-Violeta, 194
- Mauriz, José L., 133
- Mauriz, Violeta, 180
- Mauro, Ezequiel, 19, 47
- Maya Miles, Douglas, 22, 85, 86
- Maya, Douglas, 97
- Mazariegos León, Marina, 92
- Mazariegos, Marina S., 181
- McQuillin, Andrew, 7
- Meadows, Austin, 36

## Índice de autores

---

- Medina Alonso, María Jesús, 155, 162  
 Medina-Caliz, Inmaculada, 74  
 Medina, Diogo, 171  
 Medina, Juan Manuel, 84  
 Medrano Bosch, Mireia, 17, 68  
 Megías, Javier, 61  
 Mehta, Gautam, 57  
 Mejía Loza, Scherezada, 88  
 Mejuto Illade, Lucía, 139  
 Melero, María José, 172  
 Melgar Lesmes, Pedro, 17, 68  
 Melo Rocha, Cristina, 88  
 Menchén-Viso, Luis, 124  
 Méndez González, Yolanda, 203  
 Méndez-Blanco, Carolina, 133  
 Méndez-Sánchez, Nahum, 137  
 Méndez, Marinela, 179  
 Mendizabal, Manuel, 88, 94, 137  
 Menéndez Ramos, Ana, 149  
 Menéndez Suárez, Marta, 111, 191  
 Menéndez, Marta, 173  
 Mercade, Jaume, 14  
 Mercado-Gómez, María, 40, 43, 69, 132, 133  
 Merino Rodríguez, Beatriz, 45  
 Merino-Murgui, Víctor, 100  
 Merino, David, 84  
 Merino, Xavier, 36  
 Merli, Manuela, 57  
 Merlos Rodrigo, Miguel Ángel, 132  
 Merlos, Miguel A, 43  
 Mesa López, María José, 195  
 Mestre, Daniela, 89  
 Mestres, Judit, 21  
 Meza, Victor, 63  
 Mezzano, Gabriel, 59, 63  
 Michailidis, Eleftherios, 36  
 Michalkova, Hana, 43, 132  
 Michelle Berrey, M., 192  
 Miguel Rodrigues, Pedro, 33  
 Miguel, Luis, 117  
 Mikhalkovich, Dzmitry, 66  
 Miles Wolfe García, Pablo, 178  
 Milkiewicz, M., 42  
 Milkiewicz, Małgorzata, 40  
 Milkiewicz, P., 29, 42  
 Milkiewicz, Piotr, 40  
 Millán Lorenzo, Marina Eliana, 178  
 Millán Lorenzo, Marina, 169, 179  
 Millán, Olga, 1  
 Millet, O., 90  
 Millet, Óscar, 92  
 Minguez Sabater, Alejandro, 46  
 Minguez, Beatriz, 36, 135  
 Miñana, Miriam, 183  
 Miquel Planas, Mireia, 188  
 Miquel, Joaquín, 76, 78  
 Miquel, M., 162  
 Miquel, Mireia, 28, 48  
 Miralles Maciá, Cayetano, 49, 166  
 Miralpeix, Anna, 3, 69, 72, 73, 152  
 Moles, Anna, 18, 53  
 Molina Fernández-Murga, María L., 141  
 Molina Pérez, Esther, 3, 73, 184  
 Molina Villalba, Carmen, 161  
 Molina-Sánchez, Pedro, 36  
 Molina, Elena, 39  
 Molina, Ester, 79  
 Molina, Esther, 11, 24, 180, 197  
 Monescillo-Francia, Alberto, 73  
 Monge Romero María Isabel, 158, 159  
 Monrobel Lancho, Ana María, 67  
 Monrobel, Ana, 186, 188  
 Monserrat López Torres, Laura, 56  
 Montagnoli, Alessia, 45  
 Montalvá, Eva, 17, 120, 122  
 Montaña, Raquel, 75  
 Montañés, Rosa, 16  
 Monte, María J., 9, 93  
 Montero Moretón, Ángela Martina, 137, 179  
 Montero-Álvarez, José Luis, 198  
 Montero-Vallejo, Rocío, 22, 85, 86, 97  
 Montero, José Luis, 127, 129, 180, 186, 188  
 Montes, Pedro, 88  
 Montiel Duarte, Cristina, 90, 92  
 Montiel, Natalia, 161  
 Montirioni, Carla, 16, 120, 153  
 Montoliu Llopis, Silvia, 173  
 Montoliu, Carmina, 12, 60, 61  
 Montoliu, Silvia, 81  
 Mora Cuadrado, Natalia, 111, 138, 191  
 Mora Sanz, Pedro, 106  
 Mora, Natalia, 173, 183  
 Mora, Pedro, 109, 110, 187  
 Moragrega Escolano, Ángela Beatriz, 91  
 Morales Arraez, Dalia, 7, 22, 101, 155, 162  
 Morales-Arraez, Dalia E., 94  
 Morales-Ruiz, Manuel, 59, 120  
 Morales, Albert, 39, 134  
 Morales, Dalia, 28, 48  
 Morales, Montserrat, 187  
 Morales, Rafael, 19  
 Morano, Luis, 167, 180  
 Moreau, Richard, 57  
 Moreira da Silva, Bruno Antonio, 179  
 Moreira da Silva, Bruno, 137  
 Moreno Lanceta, Alazne, 17, 68  
 Moreno Martín, Paula, 155  
 Moreno Martínez, Pilar, 203  
 Moreno Planas, José María, 3, 56, 72, 73, 77, 79  
 Moreno, Antonio, 77  
 Moreno, José María, 28  
 Moreno, Laura, 52  
 Moreno, P., 157, 159, 180  
 Moreno, Paula, 116, 117  
 Moreno, Victor, 43  
 Moreta Rodríguez, Miryam, 164  
 Moreta Saá, María José, 153  
 Moreta, María José, 160  
 Morgan, Marsha Y, 7  
 Morillas Ariño, Julia, 72  
 Morillas Ariño, María Julia, 3, 73  
 Morillas Cunill, Rosa M., 24, 56, 178  
 Morillas, Julia, 28, 48  
 Morillas, R.M., 173  
 Morillas, Rosa M, 98, 103  
 Morillas, Rosa M., 25, 30, 35, 52, 54, 77, 81, 113, 114, 175, 185  
 Morillas, Rosa, 11, 24, 28  
 Morland, Bruce, 34  
 Mosca, L., 90  
 Mosca, Laura, 92  
 Mosteiro, Lorena, 86  
 Mota Pérez, Nerea, 66  
 Mouhtar El Halabi, Samer, 136  
 Moya Valverde, Eloísa, 170  
 Muñío Domínguez, Daniel, 46  
 Muñón, Daniel, 83  
 Mukund, Amar, 73  
 Muñiz Muñoz, Marta, 170  
 Muñoz Castillo, Laura, 177  
 Muñoz Hernández, Rocío, 22, 85, 86, 97  
 Muñoz Quinto, Aroa, 177  
 Muñoz-Couselo, Eva, 19  
 Muñoz-Martínez, Sergio, 47  
 Muñoz, Carolina, 3, 73  
 Muñoz, Leticia, 53  
 Muñoz, Nerea, 38  
 Muñoz, Raquel, 77  
 Muñoz, Rubén, 197  
 Murcia, Carmen María, 149  
 Myeni, Sebenzile K., 57  
 Mzoughi, Slim, 36  
 Nacif, Lucas, 73  
 Nadal Castells, Mª Josep, 29  
 Nadal, Ruth, 59, 102, 200  
 Nagaraja, Rao P., 94  
 Najarro, Adrian, 156  
 Nanyi Zhao, Julia, 36  
 Naranjo Martínez, Beatriz, 41  
 Narváez Rodríguez, Isidoro, 158, 159, 197  
 Natola, Leonardo Antonio, 57  
 Navarrete Marín, Cristina, 45  
 Navarro Amador, Pedro, 41  
 Navarro, Jordi, 167  
 Navasa, Miquel, 1  
 Navascués, Carmen A., 30  
 Nazco, Julia, 162  
 Neria, Fernando, 122  
 Nery, Filipe, 30  
 Nevens, Frederik, 30, 73  
 Nevzorova, Yulia A., 71, 90, 92, 181  
 Newsome, Philip N., 192  
 Nicoara-Farcău, Oana, 150, 201  
 Nidugala Keshava, Shyamkumar, 73  
 Nieto Fernández, Alberto, 158  
 Nieto, Susana, 119, 203  
 Nieva-Zuluaga, Ane, 38, 89  
 Nieva, Ane, 86  
 Nistal, Esther, 70  
 Niu, H., 147  
 Niu, Hao, 74  
 Nogueiras, R., 90  
 Nogueiras, Rubén, 29, 42, 69, 90, 92, 119, 181  
 Nomah, Daniel K., 160  
 Norero, Blanca, 88, 137  
 Noronha Ferreira, Carlos, 30  
 Nova-Camacho, Luiz Miguel, 40, 44  
 Novoa Deaño, Eva, 181  
 Núñez Otero, Jorge Antonio, 170  
 Núñez-Roa, Cati, 89  
 Núñez, Susana, 18, 53  
 Nuño Vazquez, Javier, 47  
 O'Rourke, Colm J., 27, 33, 40, 43, 44  
 Ocaña Wilhelmi, Luis, 192  
 Odintsova, Viktoria, 181  
 Odriozola Herrán, Aitor, 66, 98  
 Odriozola, Aitor, 106  
 Odriozola, Mikel, 34  
 Ojeda Pérez, Betsaida, 37, 181  
 Olaizola, Irene, 34, 44  
 Olaizola, Paula, 33, 34, 40, 44, 111  
 Olavarria, Andreína, 47, 151  
 Olivas Alberch, Pol, 65, 153  
 Olivas, Ignasi, 13, 25, 112, 114, 115  
 Olivas, Pol, 16, 30, 150  
 Oliveira-Mello, Aline, 7  
 Oliveira, Mafalda, 19  
 Oliveira Martín, Antonio, 106, 116, 189  
 Olveira, Antonio, 3, 11, 24, 71, 72, 73, 77, 108, 109, 110, 187, 192  
 Onali, Simona, 73  
 Oña, Lourdes, 47  
 Ordieres Díaz, Carlos, 141  
 Ortega-Alonso, A., 147  
 Ortega-Alonso, Aida, 74  
 Ortega, Miguel A, 53  
 Ortega, Virginia, 76  
 Ortiz de Diego, María Rosa, 178

## Índice de autores

---

- Ortiz de Diego, Rosa, 169  
 Ortiz de Urbina, Juan J., 133  
 Ortiz López, Alicia, 151  
 Ortiz Naranjo, Beatriz, 165  
 Ortiz Sánchez, Alfredo, 143  
 Ortiz Sánchez, María Luisa, 195  
 Ortiz-Rivero, Sara, 38  
 Ortiz-Velez, Carolina, 19  
 Ortiz, Guillermo, 94  
 Orts Salvador, Lara, 201, 202  
 Orts, Lara, 16, 30, 150, 152, 201  
 Osuna-Gómez, Rubén, 100  
 Otero Ferreiro, Alejandra, 121, 198  
 Otero, Alejandra, 123, 124, 197  
 Otón, Elena, 197  
 P. Scpton, Alex, 36  
 Pacheco Sánchez, David, 111  
 Pacin-Ruiz, Beatriz, 154, 156, 157  
 Padilla, Martín, 137  
 Padrones, Susana, 172  
 Padrós Valls, Josep, 29  
 Pagano, Giulia, 1, 21  
 Pagès Negre, Laura, 193  
 Pajares Fernández, Alberto, 169  
 Pajares, María, 92  
 Pajarez, M., 90  
 Palacios Lázaro, Elena, 106  
 Palau Canós, Antonio David, 141  
 Palazón, Asis, 40, 118  
 Palom, Adriana, 57, 77, 78, 81, 156, 157, 161, 163, 165, 170  
 Palomera, Ana, 151  
 Palop, Begoña, 161  
 Pamplona Portero, Javier, 160  
 Paolo Russo, Francesco, 57  
 Paon, Veronica, 57  
 Papatheodoridi, Margarita, 123  
 Pardilla Moraleda, Francisco Javier, 163  
 Pardo Balteiro, Albert, 174, 182  
 Pardo, Albert, 89  
 Paredes, José María, 176  
 Pariente Zorrilla, Luis Eduardo, 106  
 Pariente, Luis Eduardo, 109, 187  
 Pariente, Luis, 110  
 Parra Serrano, Julia, 48, 151  
 Parra Villanueva, Francisco Javier, 139  
 Parracho, Tamara, 181  
 Pascasio Acevedo, Juan Manuel, 77, 176, 194  
 Pascual Baños, Sergio, 165  
 Pascual Bartolomé, Sonia, 49, 70, 166  
 Pascual, Francisco, 180  
 Pascual, Sonia, 28, 48, 124, 179, 197  
 Pastó, Raúl, 14, 50  
 Pastor, Óscar, 53  
 Pastor, Tania, 40  
 Patch, David, 73  
 Patiño Delgadillo, Verónica, 145, 203  
 Paul, Tony, 35  
 Paule, Lorena, 53  
 Pavone, Luigi Michele, 18  
 Payo-Serafín, Tania, 133  
 Pedrón-Giner, Consuelo, 187  
 Pélach, Anna, 173  
 Pelegrina, Amalia, 64, 140  
 Pena, María José, 155  
 Pennisi, Grazia, 10  
 Peña Chilet, María, 85  
 Peña San Felix, Patricia, 42, 43, 132  
 Peña-Asensio, Julia, 76, 78  
 Peña-Quintana, Luis, 187  
 Peña, Luis, 72  
 Peña, Miguel, 149  
 Peñas Herrero, Irene, 67, 124, 125, 130, 141, 146, 166, 196  
 Peñas, Beatriz, 52  
 Pera, Guillem, 102  
 Peralta, Peregrina, 122  
 Pereira, David, 144  
 Perelló Muñoz, , 109 Christie  
 Perelló, Christie, 9, 18, 22, 28, 59, 99, 106  
 Pérez Campos, Elena, 77, 171  
 Pérez Cidores, Laura, 137, 179  
 Pérez del Pulgar, Sofía, 8  
 Pérez Fernández, Elia, 24  
 Pérez González, Ana, 109  
 Pérez González, Fabiola, 155, 162  
 Pérez Hernández, F., 157, 159, 171, 180  
 Pérez Hernández, Francisco Javier, 155  
 Pérez Millán, Antonio Germán, 137, 179  
 Pérez Palacios, Domingo, 193  
 Pérez Ramírez, Alberto, 194  
 Pérez Urra, Claudia, 137, 179  
 Pérez Valle, Isabel, 141  
 Perez-Campuzano, Valeria, 65, 150, 152, 153, 201  
 Pérez-Castaño, Ylenia, 40, 163  
 Pérez-Godoy, Enrique, 176  
 Pérez-Guasch, Martina, 59, 102, 200  
 Pérez-Hernández, Francisco, 116, 117, 155  
 Perez-La Fuente, Mercedes, 61, 73  
 Pérez-Medrano, Indhira, 11, 25, 194  
 Pérez-Miranda, Manuel, 125, 130  
 Pérez-Pérez, Víctor, 155  
 Pérez-Prado, Sandra, 145, 172, 191  
 Pérez-Sádaba, F.J., 72  
 Pérez-San-Gregorío, María Ángeles, 103  
 Pérez, Ana Belén, 161  
 Pérez, Diego, 88, 94  
 Pérez, Fabiola, 155  
 Pérez, M., 80  
 Pérez, Martina, 95, 101  
 Pérez, Víctor, 162  
 Pericas, Juan M., 61, 94, 184, 189  
 Pericàs, Juan M., 99  
 Pericàs, Juan Manuel, 10, 98, 103, 185  
 Peromingo, Roberto, 47  
 Perpiñan, Elena, 13  
 Perricone, Giovanni, 57  
 Perrotta, Antonella, 164  
 Personeni, Nicola, 45  
 Perugorria Montiel, M.J., 29, 42  
 Perugorria, María J., 27, 34, 40, 43, 44, 111  
 Perugorria, María Jesús, 33  
 Petrina Jáuregui, Estrella, 187  
 Petrov, Petar D., 43  
 Petta, Salvatore, 10  
 Pfefferkorn, Maria, 161  
 Philips, Gino, 2  
 Phoebe Tsou, Hio Lam, 57  
 Piano, Salvatore, 57, 59  
 Picchio, Camila A., 160  
 Pillado Pérez, Beatriz, 106, 116  
 Pillado, Beatriz, 110, 187  
 Pina Pallín, María, 136  
 Pinazo Bandera, José M., 161, 192  
 Pinazo Bandera, José María, 3  
 Pinazo Bandera, María, 73  
 Pinazo-Bandera, José M., 148  
 Pinazo-Bandera, José, 147  
 Pinazo, José, 14, 74, 99  
 Pineda-Lucena, Antonio, 12  
 Pineda, Juan Antonio, 167  
 Pino, Belén, 64  
 Pintado-Garrido, Rebeca, 67, 141  
 Pinyol, Roser, 2  
 Piñero Pérez, María Concepción, 149  
 Piñerua, Jean Félix, 173  
 Pipa, María, 144  
 Piqué-Gili, Marta, 2  
 Piqueras, Belén, 28, 48  
 Piscaglia, Fabio, 73  
 Pistorio, Valeria, 18, 53  
 Pizarro, Gonzalo, 137  
 Plasencia Álvarez, María del Carmen, 155  
 Plessier, Aurélie, 73, 152  
 Plo Seco, Isabel, 173  
 Poca Sans, María, 29  
 Poca, María, 15, 52, 94  
 Pocurull Aparicio, Anna, 8, 75, 160  
 Pocurull, Anna, 114, 153  
 Pollarsky, Florencia D., 94, 137  
 Ponce-Alonso, Manuel, 52, 53  
 Pons Miñano, José Antonio, 195  
 Pons, Jose A., 123  
 Pons, Mònica, 10, 22, 36, 61  
 Porceli, M., 90  
 Porcelli, Marina, 92  
 Porteiro, B., 42  
 Porteiro, Begoña, 29  
 Posadas Pita, Guillermo Javier, 68, 146  
 Pose, Elisa, 14, 59, 60, 95, 99, 101, 102, 200  
 Poyato González, Antonio, 198  
 Poyato, Antonio, 127, 129, 186, 188  
 Poza Cordón, Joaquín Míquel, 106, 116  
 Poza, Joaquín Míquel, 109, 110, 187  
 Pozo Laderas, Juan Carlos, 127, 129  
 Prado, Verónica, 94  
 Praktikrjo, Michael, 30, 152  
 Presa, José, 24  
 Prieto de la Torre, María, 127, 129, 134, 186, 188  
 Prieto, Martín, 167  
 Primignani, Massimo, 30, 73  
 Procopet, Bogdan, 30, 73  
 Prosper, Felipe, 12, 33  
 Puchades, Lorena, 17, 120  
 Puchol Rodrigo, Francisco Javier, 166  
 Puente Sánchez, Ángela María, 66  
 Puente Sánchez, Ángela, 152  
 Puente, Ángela, 22, 174  
 Puente, Laura, 189  
 Puerto, Marta, 52  
 Puigvehí Badosa, Marc, 168  
 Puigvehí, Marc, 64, 140, 167  
 Pujadas, Montserrat, 57  
 Pujol, Claudia, 15, 100  
 Pumarola, Tomás, 154  
 Puoti, Massimo, 57  
 Qian, Steve, 94  
 Quer Boniquet, Joan Carles, 174, 182  
 Quer, Joan Carles, 89, 175  
 Quer, Josep, 154, 157  
 Quilés Blanco, Josefina, 112  
 Quintana, Haridian, 155  
 Quintans, Nerea, 11  
 Quiñones Castro, Raisa, 70, 145, 160, 188, 196, 203  
 Quiñones, Marta, 99  
 Rada, Patricia, 70, 89  
 Raga, A., 162  
 Rajoriya, Neil, 30  
 Rakhi, Maiwall, 94  
 Ramírez-Arellano, Encarnación, 161

## Índice de autores

---

- Ramírez, Carolina A., 94  
 Ramos Bachiller, Beatriz, 188  
 Ramos Molina, Bruno, 71, 89  
 Ramos, Geraldine, 88  
 Rancel Medina, Francisco José, 179  
 Rancel Medina, Francisco, 137  
 Rando-Segura, Ariadna, 81, 154, 156, 157, 160, 163, 165, 170  
 Rasero Hernández, Carmen, 197  
 Rasines, Laura, 106, 185  
 Ratziu, Vlad, 192  
 Rautou, Pierre-Emmanuel, 30  
 Ravi, Samhita, 31, 63, 88, 107, 137  
 Raymenants, Karlien, 30  
 Rayón Moreno, Laura, 127  
 Real Martínez, Yolanda, 163  
 Real, Yolanda, 117  
 Recalde, Miriam, 4  
 Redondo Figueiras, Carlos, 22  
 Redondo-Urzainqui, Ana, 181  
 Reeves, Helen L., 69  
 Registro-Wilson AEEH, 3  
 Reiberger, Thomas, 6, 30, 152  
 Reig, María, 4, 19, 45, 47  
 Reis Alvares-da-Silva, Mario, 137  
 Reissing, Johanna, 91, 181  
 Remón, Pablo, 96  
 Rendón, Paloma, 28, 48  
 Renuncio García, Mónica, 66  
 Requejo Pérez, Isabel, 202  
 Requejo, Isabel María, 119  
 Requejo, Isabel, 201, 203  
 Restrepo, Juan Carlos, 88, 94, 137  
 Reverter, Enric, 75  
 Reviejo, María, 38  
 Rey, Esther, 9, 70, 86, 183  
 Reyes López, Antonio, 67  
 Reyes, Antonio, 186, 188  
 Reyes, Erick, 17, 120  
 Reygosa Castro, Cristina, 155  
 Rialdi, Alex, 36  
 Riano, Ioana, 40  
 Ribera, Jordi, 59, 196  
 Ribes Peiró, Carmen, 66, 174  
 Ribes, Carmen, 82, 174  
 Rice, Charles M., 36  
 Rico, Mª Carmen, 97  
 Rico, María del Carmen, 22  
 Rider, Patricia, 39, 134  
 Riera Pagespeti, Mar, 165  
 Riggio, Oliviero, 30  
 Rimassa, Lorenza, 45  
 Rimola, Jordi, 47  
 Rincón Rodríguez, Diego, 45  
 Rincón Sánchez, Ana Rosa, 158  
 Rincón, Diego, 52, 94  
 Rincón, Mercedes, 40  
 Rincón, Óscar, 167  
 Rinella, Mary E., 192  
 Riobello Suárez, Cristina, 29, 92  
 Riobello-Suarez, C., 90  
 Riobello, Cristina, 118  
 Ríos, José, 47  
 Ríos, M., 80  
 Ríos, María Pilar, 60, 61  
 Riva, Antonio, 57  
 Rivas Estilla, Ana María, 158  
 Rivas Ruiz, Francisco, 143, 190  
 Rivas, Coral, 106, 185  
 Riveiro Barciela, Mar, 13, 19, 25, 57, 78, 81 77, 112, 113, 114, 154, 156, 157, 161, 165, 170  
 Rivera Esteban, Jesús, 10, 61, 94, 98, 99, 103, 184, 189  
 Rivero Fernández, Miguel, 170  
 Rivilla, Ivan, 34  
 Rizzo Rodríguez, Antonella, 136, 138  
 Rizzo, Antonella, 173  
 Roa Bautista, Adriel, 66  
 Roade, Luisa, 161  
 Roberti, Domenico, 45  
 Roblero, Juan Pablo, 63, 88, 137  
 Robles de la Osa, Daniel, 137, 179  
 Robles Gaitero, Samuel, 144  
 Robles-Díaz, M., 147  
 Robles-Díaz, Mercedes, 57, 74, 148  
 Rocha Escaja, Astrid, 145, 172, 191  
 Roden Michael, 96  
 Rodriguez-Vega, Vega, 197  
 Rodrigues, Pedro M., 27, 34, 38, 40, 43, 44, 89, 111  
 Rodríguez Candelaria, Esther, 155  
 Rodríguez Castellano, Adrià, 89, 173, 182  
 Rodríguez de Cia, Javier, 86  
 Rodríguez Duque, Juan Carlos, 98, 106  
 Rodríguez Escaja, Carlos, 178  
 Rodríguez Gandía, Miguel Ángel, 2, 126, 151  
 Rodriguez J., 92  
 Rodríguez Jiménez, Javier, 117  
 Rodríguez Lopez, Ana, 158, 159, 197  
 Rodríguez Macías, Rocío I., 38, 39, 40, 41  
 Rodríguez Martín, Laura, 160  
 Rodríguez Medina, Cristina, 127, 129  
 Rodríguez Palomo, Alberto, 166  
 Rodríguez Perálvarez, Manuel Luis, 128  
 Rodríguez Peralvarez, Manuel, 17, 25, 37, 83, 120  
 Rodríguez Romero, Marta, 43  
 Rodríguez Soler, María, 49, 121, 166, 198  
 Rodríguez Tajes, Sergio, 13, 21, 25, 77, 78, 112, 113, 114, 115, 124, 160  
 Rodríguez-Agudo, R., 90  
 Rodríguez-Agudo, Rubén, 39, 43, 69, 92, 133  
 Rodríguez-Bachiller Villaronga, Luis, 127  
 Rodríguez-Díaz, C., 147  
 Rodriguez-Duque, Juan Carlos, 185  
 Rodríguez-Frías, Francisco, 94, 154, 156, 157, 160, 161, 165, 167, 170  
 Rodríguez-Iruretagoyena, Begoña, 40  
 Rodríguez-Peña, María del Mar, 89  
 Rodríguez-Perálvarez, Manuel L., 127, 129, 134, 186, 188, 198  
 Rodríguez, E., 171  
 Rodriguez, Esther, 116, 117  
 Rodriguez, Hernán, 63  
 Rodríguez, Hildo, 116, 117  
 Rodríguez, J., 90, 171  
 Rodriguez, Javier, 116  
 Rodriguez, Manuel, 6, 22, 30, 46, 75, 78, 81, 82, 83, 167, 195  
 Rodríguez, Mercedes, 83  
 Rodríguez, Miguel Ángel, 47  
 Roget, M., 162  
 Roget, Mercè, 13, 114  
 Rohit, Grawal, 94  
 Roig, Cristina, 30  
 Rojas Álvarez-Ossorio, Ángela, 85  
 Rojas, Ángela, 22, 86, 97  
 Rojo, Carla, 4  
 Roldán Piñeros, Yasmín, 13  
 Roldán, Carolina, 161  
 Román Abal, Eva, 29  
 Román-Sagüillo, Sara, 70  
 Román, Eva, 57  
 Romera, Rut, 47, 151  
 Romero Cristóbal, Mario, 3, 52, 121, 127  
 Romero Herrera, , 177  
 Gema  
 Romero Portales, Miriam, 106, 189  
 Romero-Flores, Rocío, 74  
 Romero-Gómez, Manuel, 5, 12, 22, 64, 85, 86, 87, 96, 97, 98, 100, 102, 103, 104, 105, 140, 172, 180, 185  
 Romero-Gutiérrez, Marta, 28, 30, 48, 71  
 Romero, Cristobal Mario, 73  
 Romero, Gustavo A., 94  
 Romero, Gustavo, 88  
 Romero, Mario, 76, 123, 124  
 Romero, Marta R., 37  
 Romero, Marta, 73  
 Romero, Miriam, 108, 110, 187  
 Romero, Sarai, 149  
 Roncero, Carlos, 167  
 Roque-Cuéllar, María C., 96  
 Rosales Zábal, José Miguel, 62, 143, 161, 190  
 Rosales, José Miguel, 5, 28, 81  
 Rota Roca, Rosa, 65, 193  
 Roux, Olivier, 30, 60  
 Royo Esteban, Ana, 110  
 Royo Iglesias, Maite, 173  
 Royo, Laura, 34, 132  
 Ruano Pérez, Ricardo, 136  
 Rubín, Ángel, 46, 100, 149, 197  
 Rubio-Ponce, Andrea, 55  
 Rubio, Ana Belén, 59, 95, 102, 200  
 Rubio, Carmen, 52  
 Rubio, Teresa, 61  
 Rueda, Javier, 185  
 Ruiz Blázquez, Paloma, 18, 53  
 Ruiz Cobo, Juan Carlos, 19, 81, 170  
 Ruiz de Galarreta, Marina, 36  
 Ruiz de Gauna, Mikel, 38, 86, 89  
 Ruiz Escolano, Elena, 143, 161  
 Ruiz Fernández, Gloria, 106, 116  
 Ruiz Herrero, Joaquín Miquel, 174  
 Ruiz Moreno, Miguel, 195  
 Ruiz Nuñez, Asier, 92  
 Ruiz Núñez, Isabel, 130, 164  
 Ruiz Pérez, Ricardo, 176, 194  
 Ruiz Rodríguez, Jorge, 130, 164  
 Ruiz-Cánovas, Eugènia, 14  
 Ruiz-Cobo, Juan-Carlos, 25  
 Ruiz-Nuñez, A., 90  
 Ruiz-Zorrilla López, Rafael, 178  
 Ruiz, Christian, 52  
 Ruiz, Gloria, 108, 109, 110, 187  
 Ruiz, Juan Carlos, 165  
 Ruiz, Pablo, 21, 1, 120, 197  
 Ruoppolo, Margherita, 18  
 Ruiz Zafra, Pilar, 14, 98  
 Ryan, Pablo, 167, 180  
 Sábado, Constantino, 34  
 Sabio, Guadalupe, 181  
 Sabiote, Clara, 184, 189  
 Sabroso, Sergio, 197  
 Sacerdoti, David, 57  
 Sáenz de Miera Olivera, Inés, 173  
 Sáenz de Urturi, D., 90  
 Sáenz de Urturi, Diego, 86, 92  
 Sáez Martínez, Prudencio, 37, 83

## Índice de autores

---

- Sáez-Peña, Joaquín Miquel, 153  
 Sahuco, Iván, 46, 57  
 Sainz, María, 177  
 Sala Miquel, Noelia, 166  
 Sala, Marga, 35  
 Sala, Margarita, 114  
 Salas Coronas, Joaquín Miquel, 161  
 Salazano, Marcella, 189  
 Salazar Parada, Nelson Daniel, 148, 150  
 Salcedo Plaza, Magdalena, 3, 122  
 Salcedo Plaza, María Magdalena, 127  
 Salcedo, Magdalena, 25, 28, 113, 114, 118, 123, 124, 197  
 Salcedo, María-Teresa, 19  
 Saldaña García, Leticia, 190  
 Salinas-Ortega, Laura, 175  
 Salinas, Beatriz, 52  
 Salís, Aina, 64, 140  
 Salmerón, Francisco Javier, 113, 114  
 Salord Vila, Silvia, 65, 193  
 Samantha Ortiz Chimbo, Daniela, 67  
 Samhita, Ravi, 94  
 Sampedro Andrada, Blanca, 145, 172, 191  
 Sampedro, Antonio, 161  
 San Bruno Ruz, Alba, 184  
 San Juan López, Cristina, 145, 172, 191  
 San Miguel, Teresa, 61  
 San Segundo Arribas, David, 66  
 San-Miguel, Beatriz, 133  
 Sanabria-Cabrera, Judith, 74  
 Sánchez Antolín, Gloria, 67, 68, 125, 130, 141, 146, 164, 166, 196  
 Sánchez Ballesteros, Jesús, 68, 146  
 Sánchez Delgado, Jordi, 188  
 Sánchez Frías, Marina, 127  
 Sánchez García, Ana, 192  
 Sánchez Martín, Anabel, 37  
 Sánchez Martín, Coral, 56  
 Sánchez Roncero, Francisco José, 195  
 Sánchez Rueda, Alejandro, 92  
 Sánchez-Aldehuelo, Rubén, 2, 52, 57, 123, 126  
 Sánchez-Bueno, Francisco, 122  
 Sánchez-Fueyo, Alberto, 13  
 Sánchez-Garrido, L., 42  
 Sánchez-Ocaña Hernández, Ramón, 67, 146  
 Sánchez-Ocaña, Ramón, 124, 130  
 Sánchez-Pintos, Paula, 187  
 Sánchez-Rueda, A., 90  
 Sánchez-Torrijos, Yolanda, 5, 57, 62, 96, 140, 172  
 Sanchez, Abel, 137  
 Sanchez, Antonio, 172  
 Sánchez, Cristina, 57  
 Sánchez, Elisabet, 57  
 Sánchez, Fátima, 111  
 Sánchez, Juan, 151  
 Sánchez, María, 102  
 Sánchez, Nuria, 167  
 Sancho-Bru, P., 29, 42  
 Sancho-Bru, Pau, 12, 14, 51, 55, 85, 99  
 Sancho, Sonsoles, 47  
 Sanchón Sánchez, Paula, 38, 39  
 Sanduzzi-Zamparelli, Marco, 19, 45, 47  
 Sanfeliu-Redondo, David, 50  
 Sangiovanni, Angelo, 57  
 Sangro, B., 29  
 Sangro, Bruno, 4, 12, 33  
 Sanjosé Crespo, Alicia, 67, 130, 141  
 Sanjurjo, Lucía, 35  
 Santaella Leiva, Inmaculada, 177  
 Santamaría Monasterio, Eva, 118  
 Santamaría Rodríguez, Germán, 161  
 Santamaría, Eva, 40  
 Santana-Domínguez, Marta, 184  
 Santesmases Masana, Rosalía, 30  
 Santiago, L., 171  
 Santillana García, María, 142, 145, 146  
 Santos B, Gomez, 92  
 Santos Pérez, Elena, 59  
 Santos Santamarta, Fernando, 137, 179  
 Santos-Laso, Álvaro, 84, 106, 185  
 Santos, Arsenio, 24  
 Sanz de Pedro, María, 189  
 Sanz García, Carlos, 71, 92  
 Sanz Moncusí, Miquel, 202  
 Sanz París, Alejandro, 58, 62  
 Sanz Sánchez, Jaime, 111  
 Sanz-de Villalobos, Eduardo, 76, 78  
 Sanz-Martínez, 19  
 Sanz, Miquel, 200, 201  
 Sañudo García, Soledad, 130  
 Sapena, Victor, 47  
 Saralegui, Paula, 76  
 Sardiña, A., 80  
 Sarin , Shiv K., 94  
 Sarmento-Cabral, André, 181  
 Sarrias, Maria-Rosa, 35  
 Sawhney, Sangeeta, 192  
 Sayaf, Katia, 57  
 Schabbauer, Gernot, 27  
 Schalper, Maximiliano, 63  
 Schattenberg, Jörn M., 96  
 Scheiner, Bernhard, 6, 30  
 Schepis, Filippo, 30  
 Schnabl, Bernd, 7  
 Schramm, Christoph, 40  
 Schwabe, Robert F., 90  
 Schwabe, Robert, 181  
 Schwabl, Philipp, 6  
 Schwarz, Megan, 36  
 Segarra Ortega, José Xavier, 149  
 Selzner, Nazia, 122  
 Semmler, George, 30  
 Sena, Elena, 61, 184, 189  
 Sendra Fernández, Carmen, 161  
 Sendra, Carmen, 5, 62, 193  
 Senosiain Labiano, María, 121, 198  
 Senosiain, María, 124  
 Senra, A., 90  
 Senra, Ana, 92, 118  
 Senzolo, Marco, 73  
 Sererols-Viñas, Laura, 55  
 Serra, Miguel A., 99  
 Serra, Miguel Ángel, 167  
 Serrano Aulló, Trinidad, 48, 80, 151  
 Serrano Bilbeny, Mariona, 165  
 Serrano-Maciá, M., 90  
 Serrano-Maciá, Marina, 39, 43, 69, 92, 132  
 Serrano-Nieto, Julian, 187  
 Serrano, Joaquín Miquel, 164  
 Serrano, María A., 37, 38  
 Serrano, Marina, 118  
 Serrano, Mercedes, 79  
 Serrano, Trinidad, 17, 197, 120  
 Serres Gómez, Mariana, 189  
 Seth, Buryska, 94  
 Shah, Vijay, 88  
 Shalaby, Sarah, 16, 30, 150, 201  
 Sharif, Omar, 27, 43  
 Sharma, Rajni, 57  
 Shawcross, Debbie L., 7, 12  
 Sheikh, Muhammad Y., 192  
 Shiff, Steven J., 192  
 Shiv, Sarin, 73  
 Shukla, Akash, 30, 73  
 Sidorova, Julia, 95  
 Sierra Gabarda, Olivia, 80  
 Sierra, Johanna, 52  
 Sigüenza, Rebeca, 103, 183  
 Siles, M., 80  
 Silgo, Eva, 46  
 Siljeström Berenguer, Carlota, 106, 189  
 Siljeström, Carlota, 109, 110, 187  
 Silva Ruiz, María del Pilar, 193  
 Silva, Rita, 88  
 Simbrunner, Benedikt, 6  
 Simón Codina, , 17, 68  
     Blanca  
 Simón-Talero, Macarena, 30, 73, 152  
 Simón, J., 90  
 Simón, Jorge, 69, 92  
 Simón, Miguel Ángel, 11, 24  
 Simonetto, Doug, 94  
 Singal, Ashwani K., 137  
 Singal, Ashwani, 88  
 Sobota, Radoslaw M., 36  
 Solà, Elsa, 59, 60  
 Solé Martí, Cristina, 188  
 Solé, Cristina, 59, 60  
 Soler Góngora, Miguel, 135, 139  
 Soler Parromat, Alexandre, 65  
 Soler-Humanes, Rocío, 192  
 Soler, Alexandre, 47  
 Solís-Muñoz, Pablo, 74  
 Soluyanova, Polina, 70  
 Sopena, Sara, 161  
 Soria López, Estela, 143  
 Soria, Anna, 59, 87, 95, 102, 200  
 Soriano Navarro, Mario, 92  
 Soriano Pastor, Germán, 30, 94  
 Soriano-Navarro, M., 90  
 Soriano, Germán, 57  
 Sotomayor, Joaquín Miquel, 63  
 Sousa Domínguez, Francisca Luisa, 135  
 Sousa Martín, , 176, 194  
     José Manuel  
 Sousa, José Manuel, 11, 24, 28  
 Spigarelli de Rábago, Isabel M., 116  
 Stefanescu, Horia, 94  
 Stephane Fournot, Tom, 113, 114  
 Stephens, C., 147  
 Stephens, Camilla, 148  
 Stocco, Matteo, 57  
 Straniero, Sara, 111  
 Suárez Ferrer, Cristina, 106, 189  
 Suárez Noya, Ángela, 6, 195  
 Suárez-Saro Fernández, Ana, 186  
 Suárez, C., 157, 159, 180  
 Suárez, Cristina, 108, 110, 116, 117, 187  
 Suárez, Elisaul, 116, 117  
 Suárez, Francisco, 180  
 Suárez, R., 180  
 T Ma, Ann, 60  
 Taberner-Cortés, Alida, 93  
 Tabernero, David, 154, 156, 157  
 Tacke, Frank, 184  
 Tafur Sánchez, Carla Noemí, 191  
 Tafur Sánchez, Carla, 111  
 Tagle, Martín, 137  
 Tamayo Carro, M., 90  
 Tamayo, Eduardo, 183  
 Tanno, Mario, 88  
 Tapia, Diana, 109  
 Tapias, Laura, 160  
 Tasayco, Stephanie, 73  
 Tavío, Eduardo, 151  
 Tegeo, Elisabet, 164  
 Tehseen, Haider, 94  
 Tejado Alsua, Nerea, 167  
 Tejedor Tejada, Javier, 144  
 Tejedor, Javier, 14, 98  
 Tejedor, Marta, 122

## Índice de autores

---

- Tejerizo García, Laura, 149  
 Tejero Jurado, Rocío, 127, 129  
 Téllez, Érica, 35  
 Téllez, Luis, 2, 22, 30, 47, 73, 151, 152  
 Ten-Esteve, Amadeo, 100  
 Tenes, Andrés, 2  
 Tenorio González, Elena, 142, 145, 146  
 Tentor Navarro, Cristina, 192  
 Terol Cháfer, Isabel, 100, 128, 129  
 Testillano, Milagros, 28, 48  
 Thevathasan, Lionel, 118  
 Thompson, Marcos A., 150, 201, 201, 202  
 Thomsen, Karen L., 12  
 Thursz, Mark R., 7  
 Tinahones Ruano, A., 90  
 Tinahones Ruano, Alberto, 92, 118  
 Tinahones, F.J., 42  
 Tinahones, Francisco José, 192  
 Tjwa, Eric, 73  
 Toapanta, David, 75  
 Tomé, Santiago, 14, 99  
 Toniutto, Pierluigi, 57  
 Tonon, Marta, 60  
 Torán, Pere, 102  
 Tormo Lanseros, Beatriz, 57  
 Torner Simó, María, 25, 177  
 Torner, María, 24, 54, 173  
 Toro, Luis G., 94  
 Torralba, Miguel, 76, 78  
 Torras, Javier, 79  
 Torras, Xavier, 15, 28  
 Torre, Denis, 36  
 Torrens, María, 36  
 Torrente, Jorge, 176  
 Torres Cabrera, Ricardo, 136  
 Torres Domínguez, Ana, 190  
 Torres Guerrero, María, 2  
 Torres Morales, Shessy P., 57  
 Torres-Sangiao, Eva, 82  
 Torres, Ana, 5  
 Torres, Barbara, 34  
 Torres, Ferrán, 52  
 Torres, Sonia, 112  
 Tortajada, Lucía, 109  
 Tosetti, Giulia, 30, 73  
 Tranah, Thomas H., 12  
 Trapero Marugán, María, 18, 59, 109  
 Trauner, Michael, 6  
 Trautwein, Christian, 181  
 Trebicka, Jonel, 30, 71  
 Trigo Gallego, Gonzalo, 126  
 Tripathi, Dhiraj, 30, 73  
 Trotter, James F., 192  
 Tsochatzis, Emmanuel, 123, 128  
 Tulone, Adele, 10  
 Tunes-Vázquez, Juan, 119  
 Tuñón, María J., 133  
 Turco, Laura, 30, 152  
 Turnes-Vázquez, J., 29, 42  
 Turnes, Juan, 28, 79, 98, 103, 114, 167, 180  
 Turón, Fanny, 22, 30, 65, 73, 150, 153, 201  
 Turu, Elisabeth, 94  
 Tutusaus, Anna, 39, 134  
 Tyakht, Alexander, 181  
 Tyson, Luke D., 7  
 Udaondo Cascante, M. Antonia, 136  
 Ujue Latasa, María, 12  
 Unceta Suárez, María, 187  
 Urbano, José, 47, 151  
 Uriarte, Iker, 12, 133  
 Uribarri, Aitor, 196  
 Uribe, Paz, 63  
 Urios, Amparo, 60, 61  
 Uriz, Juan, 24  
 Urquijo, Juan José, 77  
 Uschner, Frank, 60  
 Uson, Eva, 57  
 Vacas, Enrique, 167  
 Valcheva, Velichka, 118  
 Valdivia Krag, Carlos, 67  
 Valdivieso, Miriam, 119, 203  
 Valenzuela, María, 14, 98  
 Valero Coppin, Oliver, 188  
 Valero, O., 162  
 Valla, Dominique, 73  
 Valle, Juan W., 40  
 Vallejo Correas, José Antonio, 178  
 Vallejo Senra, Nicolau, 184, 194  
 Valles, Foix, 119, 203  
 Vallverdú, Júlia, 51  
 Valverde, Ángela M., 70  
 Valverde, Angela, 89  
 Valzasina, Barbara, 118  
 Van Bömmel, Florian, 161  
 Van Cutsem, Eric, 2  
 van der Woerd, Wendy, 118  
 Van Liempd, S., 90  
 Van Selm, Lena, 160  
 Vandecaveye, Vincent, 2  
 Vanette McCain, Misti, 69  
 Vaquero Ayala, Luis, 159  
 Vaquero, J., 42  
 Vaquero, Javier, 3, 27, 52, 71, 90, 92, 181  
 Varela Calvo, María, 46  
 Varela-Rey, M., 42, 90  
 Varela-Rey, Marta, 29, 92, 119  
 Varela, Jesús, 88  
 Varela, María, 6, 82, 83, 195  
 Vargas-Accarino, Elena, 36, 135, 165, 170  
 Vargas, Víctor, 3, 73, 94  
 Vayreda, Eva, 54, 56  
 Vázquez-Ogando, Elena, 52  
 Vázquez, Marta, 175  
 Vázquez, Sergio, 14, 99  
 Vega Benjumea, Javier, 109  
 Vega Catalina, María, 76  
 Vega Moreno, David, 165  
 Vega Sáenz, José Luis, 171  
 Vega, Ana, 186, 188  
 Vega, Miguel, 183  
 Velarde, José Antonio, 88  
 Velasco Avilés, Sergio, 92  
 Velasco Gómez, José Javier, 136  
 Velasco Sánchez, Enrique, 122  
 Velasco-Aviles, S., 90  
 Velilla, Elena, 123  
 Veliz, María Jesus, 63  
 Vendrell Ortega, Joan, 182  
 Vendrell, Joan, 89  
 Ventayol, Pere, 164  
 Ventura-Cots, Meritxell, 7, 14, 31, 99, 101, 196  
 Vergara Gómez, Mercedes, 188  
 Vergara, Mercè, 113, 114  
 Vergis, Nikhil, 7  
 Verhelst, Xavier, 30, 57, 152  
 Verkade, Henkjan J., 118  
 Verna, Elizabeth, 7  
 Verslype, Chris, 2  
 Vesterhus, Mette, 40  
 Vicente Gutiérrez, María del Mar, 135, 139  
 Vico-Romero, Judit, 165, 170  
 Vico, Judit, 163  
 Vida, Luis, 186, 188  
 Vidal Alcorisa, Sílvia, 29  
 Vidal-Castiñeira, José Ramón, 75  
 Vidal, Enrique, 46  
 Vidal, Josep, 87  
 Vidal, Marc, 173  
 Vidal, María, 196  
 Viera, Bajčiová, 34  
 Viganò, Raffaela, 57  
 Vignote, María Luisa, 186, 188  
 Vijay, Shah, 95  
 Vila, Carmen, 25  
 Vila, Marta, 154, 156  
 Viladomiu, Lluís, 19  
 Vilana, Ramón, 47  
 Vilas Zornoza, Amaia, 118  
 Vilches Arenas, Ángel, 79  
 Vilchez-Gómez, Juan Francisco, 90  
 Vilella, Àngels, 164  
 Villacastín-Ruiz, Elena, 67, 141  
 Villafranca, Pablo, 63  
 Villagrán, Sofía, 63  
 Villagrasa, Ares, 196  
 Villanueva Sánchez, Cándid, 15  
 Villanueva-Paz, Marina, 148  
 Villanueva, Augusto, 2, 36  
 Villanueva, Cándid, 22, 30, 52, 152  
 Villar Lucas, Carmen, 149  
 Villar, Ana, 144  
 Villar, Carmen, 14, 99  
 Villaseca, Clara, 60  
 Villaverde Haro, Joana, 188  
 Villaverde, Joana, 175  
 Villegas Pelegrina, Paula, 135, 139  
 Vinaixa Aunes, Carmen, 128, 129  
 Vinaixa, C., 80  
 Vinaixa, Carmen, 28, 46, 100, 123, 149  
 Vincent López, David, 116  
 Vinué, Ángela, 93  
 Vitoria Miñana, Isidro, 187  
 Viu Soto, Ana, 168  
 Vivanco, María de, 133  
 Vizcarra Andonaire, Pamela, 202  
 Vizcarra, Pamela, 150, 201  
 Vladi Valcheva, Tsveta, 46  
 Voces, Alba, 176  
 Vokuhl, Christian, 34  
 Wai-Sun Wong, Vincent, 10  
 Waleed, Muhammad, 94  
 Wang, Tao, 160  
 Wångsell, Fredrik, 111  
 Wei, Zhang, 94  
 Wheatley, Keith, 34  
 Wilson-Kanamori, John R., 51  
 Witters, Peter, 73  
 Woodhoo, A., 42, 90  
 Woodhoo, Ashwin, 29, 92, 119  
 Wright, Gavin, 57  
 Wu, Hanghang, 9, 90  
 Xiol Quingles, Xavier, 65  
 Xirodimas, Dimitris P., 132  
 Xu, Zhengqing, 51  
 Yagüe Caballero, Carmen, 58, 62, 66, 80, 156  
 Yanming, Li, 94  
 Yaquich, Pamela, 94  
 Ye, Hui, 90  
 Yllana, Fátima, 76  
 Younossi, Zobair M., 192  
 Zaccherini, Giacomo, 57, 60  
 Zambrano Caro, Salvador, 176  
 Zambrano-Huailla, Rommel, 201  
 Zambrano, Rommel, 16  
 Zamora Olaya, Javier Manuel, 127, 129, 134, 186, 188  
 Zamora-Olaya, J.M., 198  
 Zamora-Olaya, Javier M., 25, 83  
 Zamora, Ester, 19  
 Zamora, Javier, 5  
 Zamora, Laia, 119, 203  
 Zanaga, Paola, 57  
 Zanatto, Laura, 12  
 Zannini, Martina, 119, 203  
 Zapata-Pavas, Leidy Estefanía, 43, 132  
 Zarauza, Yolanda, 109  
 Zekrini, Kamal, 73, 152  
 Zeni, Nicola, 57  
 Zheng, Kang, 71  
 Zhuravleva, Ekaterina, 18, 27, 40, 43  
 Zitelli, Patricia, 119  
 Zoubek, Miguel Eugenio, 74  
 Zubiaga, Ana M., 86  
 Zubiaga, Ana M., 89  
 Zucman-Rossi, Jessica, 12