



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 47, Suplemento 1, febrero 2024

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


Madrid, 14-16 de febrero de 2024



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

www.elsevier.es/gastroenterologia

ISSN: 0210-5705



**OCALIVA[®] ACTÚA MEJORANDO LA BIOQUÍMICA¹
Y LA FIBROSIS EN LOS PACIENTES CON CBP,²
DEMOSTRANDO UNA CONSECUENTE MEJORÍA DE
LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRASPLANTE.³**

▼ 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.

ES/OCA/PM/0016. Febrero 2023.

Acceso a la versión más actualizada
de la ficha técnica autorizada:



PRESENTACIONES 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 €.

RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.
Dispensación hospitalaria. Sin aportación.

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

Madrid, 14-16 de febrero 2024

JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH

<i>Presidente:</i>	Dr. Manuel Romero Gómez
<i>Vicepresidente:</i>	Dr. Rafael Bañares Cañizares
<i>Secretaria:</i>	Dra. Rocío Aller De La Fuente
<i>Vicesecretario:</i>	Dr. Alejandro Forner González
<i>Tesorera:</i>	Dra. Patricia Aspichueta Celaá
<i>Vocales:</i>	Dra. Maria Teresa Arias Loste
	Dra. Vanesa Bernal Monterde
	Dr. Jordi Gracia Sancho
	Dr. David Martí Aguado
	Dra. Rosa Martín Mateos

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

Dra. 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 47. Suplemento 1, febrero 2024

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

Comunicaciones orales

Sesión General N.º 1
1

Sesión General N.º 2
6

Sesión General N.º 3
12

Sesión General N.º 4
18

Sesión General N.º 5
23

Sesión General N.º 6
28

Sesión Oral del XI Curso de Enfermería
33

Pósteres

Cáncer de hígado "Básica"
40

Cáncer de Hígado "Clínica"
50

Complicaciones de la cirrosis "Básica"
59

Complicaciones de las cirrosis "Clínica"
66

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología
y DILI "Básica"
75

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología
y DILI "Clínica"
79

Hepatitis virales "Básica"
85

Hepatitis virales “Clínica”	87
Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”	96
Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”	110
Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”	119
Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”	120
Trasplante hepático “Básica”	127
Trasplante hepático “Clínica”	128

Pósteres Virtuales

Cáncer de hígado “Clínica”	130
Complicaciones de la cirrosis “Clínica”	131
Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI “Básica”	136
Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI “Clínica”	136
Hepatitis virales “Básica”	137
Hepatitis virales “Clínica”	139
Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”	147
Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”	148
Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”	154
Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”	155
Trasplante hepático “Básica”	156
Trasplante hepático “Clínica”	156
Índice de autores	157



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Sesión general 1 (miércoles 14 de febrero)

Moderadoras:

Ana Clemente (Madrid) y Ángela Rojas (Sevilla)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

CARVEDILOL VERSUS PROPRANOLOL EN LA PREVENCIÓN DE DESCOMPENSACIÓN Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA Y DESCOMPENSADA

José Ignacio Fortea Ormaechea¹, Edilmar Alvarado^{2,3}, Benedikt Simbrunner^{4,5}, Iranzu Ezcurra^{1,6}, Virginia Hernández-Gea^{3,7,8}, Carles Aracil⁹, Elba Llop^{10,11}, Ángela Puente¹, Cristina Roig¹², Matthias Mandorfer^{4,5}, Juan Carlos García-Pagan^{3,7,8}, José Luis Calleja^{3,10,11}, Ibai Tamayo¹³, Thomas Reiberger^{4,5}, Cándid Villanueva^{2,3} y Javier Crespo¹

¹Servicio 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. ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

⁵Vienna Hepatic Hemodynamic Laboratory, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

⁶Servicio Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ⁷Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España.

⁸Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

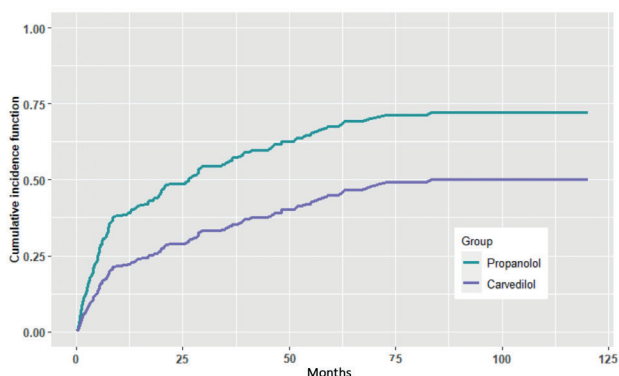
(IDIBAPS), Barcelona, España. ⁹Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España. ¹⁰Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, España. ¹¹Instituto de investigación sanitaria Puerta Hierro-Segovia Arana (IDIPHISA), España. ¹²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, España. ¹³Navarrabiomed, Health Research Institute, Pamplona, España.

Introducción: Son muy pocos los estudios que han comparado la eficacia de los betabloqueantes no cardioselectivos clásicos (cNSBB, propranolol y nadolol) con el carvedilol en pacientes con cirrosis. El objetivo del estudio fue comparar su eficacia en la prevención de descompensación y mortalidad en pacientes con cirrosis compensada y descompensada.

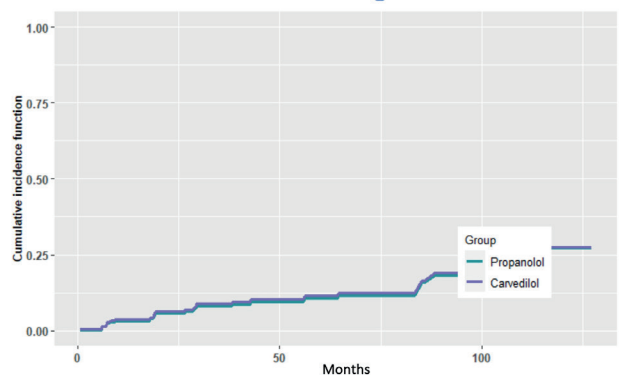
Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo en el que se incluyó a pacientes con cirrosis e hipertensión portal significativa remitidos para una hemodinámica portal con test agudo a propranolol intravenoso previo al inicio de profilaxis primaria de sangrado varicoso. Se realizó un análisis de riesgos competitivos después de un ajuste de las covariables basales mediante IPTW (*Inverse Probability of Treatment Weighting*). Los objetivos principales fueron la prevención de la descompensación en pacientes compensados (muerte como evento competitivo) y la muerte en pacientes descompensados (trasplante hepático como evento competitivo).

Resultados: Se incluyeron 540 pacientes, 256 compensados (111 tratados con cNSBB y 145 con carvedilol) y 284 descompensados (134 con cNSBB y 150 con carvedilol). La mediana de edad fue 60,3 años (IQR 52,7-67,6) y 390 (72,2%) eran varones. La etiología más frecuente fue la relacionada con el alcohol (46,3%). La mediana de la escala de MELD y de Charlson fue de 10,4 (8,5-13,7) y de 5 (4-6), respectivamente, y la mayoría (56,2%) eran Child A (B 35,9% y C 7,8%). La mediana de seguimiento fue de 43,8 meses (23,6-73,9) en compensados y de 32,5 meses (14,0- 54,7) en descompensados. En comparación con los cNSBB, el carvedilol redujo el riesgo de primera descompensación en compensados (sHR 0,505, IC95% 0,375, 0,679; $p < 0,001$) sin existir diferencias en la mortalidad entre ambos grupos en pacientes descompensados (sHR 1,133, IC95% 0,356, 3,611; $p = 0,832$).

Cirrosis compensada Primera descompensación



Cirrosis descompensada Mortalidad global



Conclusiones: Nuestros datos respaldan la recomendación actual que favorece el uso de carvedilol en la prevención de la primera descompensación de la cirrosis.

Trasplante hepático “Básica”

HEMODIALYSIS PREVENTS ACUTE ENDOTHELIAL FAILURE DURING EXTENDED *EX SITU* NORMOTHERMIC PERFUSION OF PORCINE LIVER GRAFTS

Jordi Vengohechea^{1,2,3}, Amelia Judith Hessheimer^{2,3}, Marina Vendrell⁴, Javier Muñoz^{3,5}, Javier Salinas², Josep M^a Sanahuja^{4,5}, Aida Vaquero², Joaquim Albiol⁶ and Constantino Fondevila^{2,3}

¹Department of Surgery and Surgical Specializations, University of Barcelona, Spain. ²Department of General and Digestive Surgery, La Paz University Hospital, IdiPAZ, Madrid, Spain. ³CIBER enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ⁴Anesthesia, Resuscitation and Pain Treatment Service, Hospital Clinic de Barcelona, Spain. ⁵Stoehepatitis and Liver Transplantation group, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain. ⁶Donation & Transplantation Institute Foundation, Barcelona, Spain.

Introduction and objectives: Liver transplantation remains the gold standard for treating end-stage liver disease, but the availa-

bility of viable grafts is a limiting factor. *Ex situ* normothermic perfusion is an emerging strategy to improve graft quality, yet there's a lack of consensus on the requirements for preserving liver integrity. This study aims to emphasize the significance of incorporating a dialysis system to maintain perfusate homeostasis and enhance graft viability.

Methods: Sixteen porcine liver grafts underwent *ex situ* normothermic perfusion. In five experiments, hemodialysis therapy was introduced at the two-hour mark. We monitored perfusate and bile samples before, during, and after perfusion to assess hepatocellular injury, liver function, bile duct injury, bile production, and inflammation. Liver samples were collected before and after perfusion for general damage analysis (H&E), stellate cell activation (α -SMA expression), and LSEC response (eNOS, KLF-2, HIF-1 and CD-31 expression).

Results: AST and LDH levels increased progressively reaching the maximum at 12 hours in non-hemodialyzed livers ($p < 0.001$) and at 16 hours ($p = 0.02$) and 4 hours ($p < 0.001$) respectively in hemodialyzed livers. Hemodialyzed livers improved glucose and lactate metabolism ($p < 0.001$). Suzuki scores indicated significant damage in non-hemodialyzed livers, particularly in sinusoidal congestion ($p < 0.001$), which hemodialysis mitigated ($p = 0.0094$). Histological biliary injury showed that non-hemodialyzed livers had a higher score (7 ± 3) compared to hemodialyzed (3 ± 2) ($p = 0.0084$). Gene and protein expressions of KLF2 and eNOS showed significant increases with hemodialysis, as did HIF-1 α protein expression ($p < 0.001$ in all three cases). α -SMA gene and protein expression and histological quantification increased in both groups but was more pronounced in untreated livers ($p < 0.01$). CD31 staining demonstrated a significant reduction in endothelial area after 24 hours, especially in untreated livers ($p < 0.01$). After 12 hours, in untreated livers, IL-1B, IL-6, IL-8, and IL-18 increased ($p < 0.001$ for IL-1B, IL-6, IL-8 and $p = 0.03$), while hemodialyzed livers only showed a significant change in IL-6, which was half the untreated group's levels ($p < 0.001$). Anti-inflammatory cytokines IL-1ra and IL-10 increased significantly in both groups. At perfusion's end, untreated livers had elevated IL-1B, IL-6, IL-8, and IL-12 ($p < 0.001$). Untreated livers also showed elevated MDA levels ($p < 0.001$).

Conclusions: Hemodialysis promoted a more anti-inflammatory environment, causing less liver damage, and prevented the occurrence of acute endothelial failure.

Cáncer de hígado “Clínica”

FACTORES PREDICTORES DE HEPATOCARCINOMA EN LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC TRATADA TRAS RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA

Lorena Jara-Fernández¹, Henar Calvo-Sánchez^{2,3,4}, Irene Villarino², Rubén Alvarado¹, Marta Quiñones¹, Eva Martínez-Martínez⁴, María-Luisa Gutiérrez¹, Eduardo Sanz-de Villalobos^{2,3}, Joaquín Miquel^{2,3}, Miguel Torralba^{3,4,5}, Conrado Fernández^{1,6} y Juan-Ramón Larrubia^{2,3,4}

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Alcorcón, España. ²Sección de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ³Grupo de Investigación Traslacional en Inmunología Celular (GITIC), IDISCAM, España. ⁴Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ⁶Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Introducción: El desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) se reduce en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) tras respuesta virológica sostenida (RVS), pero se desconoce el perfil de paciente que no precisa cribado de CHC tras curación de la infección.

Objetivos: Evaluar la tasa de incidencia de CHC según el grado de fibrosis y describir los factores de riesgo asociados a CHC en la hepatitis crónica C tras RVS.

Métodos: Se realizó un estudio de supervivencia libre de CHC que estimó la tasa de incidencia y el riesgo proporcional de CHC en los pacientes según el valor de FIB-4 en el momento del inicio del tratamiento con agentes antivirales directos (AAD) tras seguimiento post-RVS. También se calculó el *hazard ratio* (HR) de las variables del modelo. Se excluyeron los CHC que aparecieron en los 6 meses siguientes al inicio de tratamiento. El diagnóstico de CHC se realizó mediante datos radiológicos y/o histológicos. La hipertensión portal (HTP) se valoró mediante la presencia de signos ecográficos, endoscópicos o trombopenia ($< 10^3/\mu\text{l}$). En la generación del modelo se utilizó el método por pasos hacia tras con el estadístico Wald. Finalmente se calculó el área bajo la curva ROC del modelo de supervivencia generado.

Resultados: Entre agosto-12 y diciembre-22 en las consultas de Hepatología de los Hospitales Universitarios de Alcorcón y Guadalajara, se reclutaron 1.047 pacientes con RVS tras tratamiento de la hepatitis crónica por VHC con AAD (47% mujeres). La cohorte tuvo un seguimiento medio de 78 meses (desviación estándar: 24) durante los que se detectaron 35 CHC. Tasa de incidencia de CHC por 1000 pacientes-año según FIB-4: $< 1,45$.- 0,46 [IC95%: 0,006-2,5]; 1,45-3,25.- 2,5 [IC95%: 1,01-5,2]; $> 3,25$.- 14,3 [IC95%: 9,4-20,7], ($p < 0,001$). El modelo de regresión de Cox generado para predecir el HR de CHC fue altamente significativo ($p < 0,001$) e incluyó las siguientes variables predictoras: A favor de desarrollo de CHC: FIB-4 basal. HR: 1,07 [IC95% 0,99-1,16; $p = 0,1$], presencia de HTP. HR: 11,6 [IC95%: 4,3-31; $p < 0,001$], edad en décadas. HR: 1,65 [IC95%: 1,19-2,3, $p = 0,003$], tabaquismo. HR: 6,2 [IC95%: 2,6-15, $p < 0,001$]; En contra del desarrollo de CHC: Sexo femenino. HR: 1/0,482 = 2,1 [IC95% 0,98-4, $p = 0,059$] y tratamiento con metformina.- HR: 1/0,426 = 3,1 [IC95% 1,04-9,2; $p = 0,042$]. El área bajo la curva ROC del modelo de regresión de Cox predictivo del riesgo proporcional de CHC fue 0,831 [IC95%: 0,762-0,9, $p < 0,001$]. La tasa de incidencia por 1000 pacientes-año en F4 con HTP [24,6; IC95% 16-36] fue mayor que en F4 sin HTP [4,2; IC95% 0,8-12], ($p < 0,001$).

Conclusiones: La tasa de incidencia de CHC en la hepatitis crónica C tras RVS es muy baja en pacientes con FIB4 $< 3,25$, lo que sugeriría limitar el cribado de CHC a casos con FIB4 $> 3,25$. Dentro de este grupo, el mayor riesgo existiría entre los pacientes con HTP, seguido del consumo de tabaco y edad avanzada. Tanto el sexo femenino como el tratamiento con metformina son factores protectores.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

A NOVEL SENOLYTIC NANOFORMULATION TARGETING THE HEPATIC SINUSOID IMPROVES HEPATIC FUNCTION AND FIBROSIS IN EXPERIMENTAL MODELS OF AGING

David Sanfeliu-Redondo^{1,2}, Vitor Francisco³, Inês Tomé^{3,4}, Andreia Marques^{3,5}, Peio Aristu-Zabalza¹, João Pitrez^{3,6}, Susana Rosa³, Lino Ferreira^{3,5} and Jordi Gracia-Sancho^{1,2}

¹Liver Vascular Biology Lab, IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona, Spain. ²CIBEREHD, Spain. ³CNC-Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal. ⁴Faculty of Pharmacy of

the University of Coimbra, Portugal. ⁵Faculty of Medicine of the University of Coimbra, Portugal. ⁶Instituto Superior de Engenharia de Coimbra, Portugal.

Introduction and objectives: The aged liver exhibits hepatic microcirculatory dysfunction and sinusoidal fibrosis, which may be partly due to cell senescence. The senolytic drug Navitoclax, which interferes with the pro-survival pathways of senescent cells, ameliorates pathological effects of senescence. However, senolytics translation to the clinic is still limited due to low cell specificity and toxic effects. Here, we aimed at developing a nanoformulation containing navitoclax as an efficient strategy to target the hepatic sinusoid in preclinical models of healthy aging.

Methods: Nanoformulation: A library of ~40 nanoparticles (NP) containing navitoclax was designed to be disassembled only in cells exhibiting increased SA-B-galactosidase activity. Nanoformulations bioactivity was screened to identify the best one targeting senescent endothelial cells. Hepatic effects: 20 months old Wistar rats were injected with either vehicle, soluble navitoclax (50 mg/kg/day) or navitoclax-containing nanoparticles (NPs; 0.2 mg/kg/day) ($n = 8$ per group). After a four-week resting period, *in vivo* hepatic and systemic hemodynamic, biochemical parameters, as well as molecular markers of liver fibrosis, senescence, and hepatic phenotype were assessed.

Results: The NP library screening showed a nanoformulation with an optimized senolytic index of over 40x when compared with soluble navitoclax. Upon *in vivo* administration, selected NPs were mostly accumulated in the liver. Aged animals treated with NPs exhibited a reduction in portal pressure compared to vehicle (8.6 ± 0.2 vs. 9.3 ± 0.3 , $p = 0.059$), which was not observed with oral navitoclax treatment. Beneficial effects of novel NPs were associated with reduction in senescence markers (IL6 -72% and MMP13 -57%), improvement in hepatocyte phenotype (+52% hnf4; +51% slc22a, +5% albumin production), amelioration of liver sinusoidal endothelial cells phenotype (+15% in fenestrae) and, importantly, amelioration of hepatic fibrosis (-20% Sirius red staining). All $p < 0.05$.

Conclusions: Specifically targeting liver senescent cells in aging is possible using a novel formulation of senolytic nanoparticles. This technology rejuvenates liver function & architecture, thus representing a unique therapeutic opportunity for diseases coursing with cellular senescence.

Hepatitis virales “Clínica”

IMPACTO DEL EMBARAZO EN LA INMUNIDAD HUMORAL Y EN EL FENOTIPO DE LAS CÉLULAS B EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B

Anna Pocurull¹, Mireia García-López¹, Cristina Collazos¹, Thais Leonel¹, Marta López², Simon Fletcher³, Elena Perpiñán⁴, George Koutsoudakis¹, Patrícia Huelin⁵, Carles Aracil⁵, Juan Carlos Hurtado⁶, Xavier Forns¹, Mala K Maini⁷, Sofía Pérez del Pulgar¹ y Sabela Lens¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, CIBEREHD, España. ²Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, España.

³Gilead Sciences, España. ⁴Institute of Liver Studies, King's College Hospital, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, UK.

⁵Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España.

⁶Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, España. ⁷Division of Infection and Immunity, University College of London (UCL), London, UK.

Introducción: El embarazo es un estado de tolerancia inmunológica particular inducido por la existencia del feto. No obstante, la función de la inmunidad humoral, especialmente la de las células B virus-específicas, ha sido poco caracterizada y se desconoce su impacto en el control virológico de la hepatitis crónica B (CHB) durante la gestación. Por tanto, el objetivo fue caracterizar la respuesta global y específica frente al VHB durante el embarazo y el posparto en pacientes con CHB.

Métodos: Se analizaron PBMC de pacientes embarazadas con CHB (EmHB, n = 22) en el 2º y 3º trimestre, así como, después del parto (semanas 6, 16 y 48). Como controles, se incluyeron pacientes embarazadas sin VHB (Em, n = 9) y mujeres no gestantes con VHB (HB, n = 9). Se analizaron las subpoblaciones de células B globales y de memoria (MBC), las MBC específicas frente antígenos virales (HBsAg-MBC y HbcAg-MBC) y las células T foliculares (Tfh).

Resultados: En relación con la inmunidad global, el embarazo se asoció a una menor frecuencia de células B reguladoras (Bregs) y Tfh, independientemente de la presencia del VHB ($p < 0,05$). Sin embargo, el porcentaje de MBC atípicas (CD21-CD27-) o disfuncionales en pacientes EmHB fue mayor que en las Em (5 vs. 3%, $p = 0,02$). Después del parto, aumentaron las frecuencias de los tres tipos celulares (Bregs, Tfh y MBC), sugiriendo una recuperación en la interacción entre células T y B. En cuanto a la inmunidad específica frente al virus, la frecuencia de las HbcAg-MBC en pacientes EmHB aumentó después del parto (0,4 vs. 0,9%; $p < 0,05$). Además, las 5 EmHB que desarrollaron un *flare* de ALT en el postparto presentaron una mayor frecuencia de HbcAg-MBC de fenotipo atípico durante la gestación (5 vs. 0%; $p = 0,01$).

Conclusiones: El embarazo tiene un impacto significativo en la inmunidad humoral modulando la frecuencia de Bregs, Tfh y MBC. Los cambios en las subpoblaciones de HbcAg-MBC pueden ser útiles para predecir qué pacientes desarrollaran un *flare* de ALT en el posparto; sin embargo, el papel de estas células en los cambios inmunológicos y virológicos inducidos por la gestación se ha de estudiar más extensamente.

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

METABOLIC REWIRING OF CYSTIC CHOLANGIOCYTES HALTS POLYCYSTIC LIVER DISEASE PROGRESSION BY IMPROVING MITOCHONDRIAL DYNAMICS AND BIOENERGETICS

Enara Markaide¹, Laura Izquierdo^{1,2}, Mikel Ruiz de Gauna³, Xabier Buqué³, Pedro M. Rodríguez^{1,2,4}, María J. Perugorria^{1,2,3}, Luis Bujanda^{1,2,3}, Patricia Aspichueta^{2,3,5} and Jesus M. Bañales^{1,2,4,6}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain. ²National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III”), Madrid, Spain.

³Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

⁴IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

⁵Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain.

⁶Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Polycystic liver diseases (PLDs) are inherited genetic disorders marked by progressive development of intrahepatic, fluid-filled biliary cysts, which are a main cause of morbidity. Chronic administration of somatostatin analogs, aimed to reducing elevated intracellular cAMP levels in cystic cholangiocytes,

is the current pharmacological treatment for advanced disease, but offers limited benefit. PLD-causing genes induce abnormal proteostasis and endoplasmic reticulum (ER) stress in cholangiocytes, promoting cystogenesis. Given the connection between the ER and mitochondria through the mitochondria-associated ER membranes (MAMs), here, we investigated mitochondrial dynamics, bioenergetics, and metabolism in cystic cholangiocytes, their interplay with the ER, and their therapeutic regulatory value.

Methods: Human cystic cholangiocytes (ADPK^{DGANAB-/-} or ADPLD-^{PRKCSH-/-}), and normal human cholangiocytes (NHC) as controls, were studied. Mitochondrial ultra-structure and its interaction with ER was analyzed by transmission electron microscopy. Mitochondrial mass, dynamics, and functionality were evaluated by flow cytometry and qPCR. Mitochondrial bioenergetic activity was assessed by Seahorse Analyzer, and protein levels of electron transport chain (ETC) complexes by immunoblotting. Metabolic fluxes were studied using radiolabelled substrates, and lipid concentration was measured by thin layer chromatography. The effect of pravastatin (inhibitor of HMG-CoA) was examined in male PCK rats (animal model of PLD, *Pkhd1*^{-/-}).

Results: Cystic cholangiocytes exhibited enlargement of MAMs distance, increased mitochondrial mass, and upregulation of dynamics and biogenesis-related genes compared to NHC. These disease cells displayed increased mitochondrial membrane potential and abnormal bioenergetic capacities -including increased [H⁺]- leak, maximal respiration rates, and spare respiratory capacity- compared to NHC. In accordance, cell ATP content and mitochondrial reactive oxygen species levels were increased in cystic cells, which was associated with upregulation of the ETC protein complexes I, III and IV. In addition, cystic cholangiocytes showed higher lipid β -oxidation rate and triglyceride storage along with enhanced capacity for *de novo* synthesis and storage of free cholesterol compared to NHC. Importantly, chronic treatment of PCK rats with pravastatin reduced liver volume and liver-to-body weight ratio compared to a control group, while *in vitro*, it mitigated mitochondrial metabolic hyperactivity and reduced cell proliferation in a dose-dependent manner.

Conclusions: Cystic cholangiocytes have altered mitochondrial bioenergetics and metabolism, with lipids being an important energy substrate, leading to increased ATP levels. Statin treatment halts hepatic cystogenesis, representing a novel therapeutic avenue.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

LA SECUENCIACIÓN DE CÉLULA ÚNICA IDENTIFICA EL PAPEL FUNDAMENTAL DE LOS LINFOCITOS T CD8 INTRAHEPÁTICOS EN LA PATOGENESIS DE LA HAI

Ignasi Olivás^{1,2}, Aina Rill³, Georgios Koutsoudakis², Yasmin Roldán², Pinelopi Arvaniti^{1,2,4}, Sergio Rodríguez Tajés^{1,2,5}, Sabela Lens^{1,2,5}, Elisabetta Mereu³ y María-Carlota Londoño^{1,2,5}

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

²Fundación de Investigación Clínic de Barcelona-Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España. ³Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC), Badalona, España. ⁴Department 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.

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción: El tratamiento de la hepatitis autoinmune (HAI) no ha cambiado desde los 70. Ello se debe, en parte, al desconocimiento de los mecanismos implicados en la patogénesis de la enfermedad. El análisis detallado de las poblaciones linfocitarias de tejido hepático mediante secuenciación de célula única (scRNAseq), secuenciación del receptor de células T de célula única (scTCRseq) y citometría de flujo (CF) permitirían diseñar estrategias terapéuticas dirigidas más eficaces y con menos efectos adversos.

Objetivos: 1) Analizar la clonalidad y las características de los linfocitos de sangre y tejido hepático al diagnóstico de la HAI y durante el seguimiento, y 2) Estudiar las diferencias entre pacientes con o sin respuesta al tratamiento.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 10 pacientes con diagnóstico de HAI. Las células mononucleares aisladas de sangre y tejido hepático por punción con aguja fina, obtenidas al diagnóstico (M0) y a los 6 meses de tratamiento (M6), se analizaron por scRNAseq/scTCRseq (Chromium 5' protocol) y CF. La inflamación en la biopsia basal se evaluó con el índice de actividad modificado (mHAI). Se definió la respuesta bioquímica completa (RBC) como la normalización de ALT e IgG al M6.

Resultados: La mayoría eran mujeres (n = 8, 80%), con una mediana de edad de 59 años. En M0 la mediana de AST fue 191 UI/L,

ALT 302 UI/L, IgG 17,3 g/L, y mHAI de 7. Cinco de los 8 pacientes que han llegado a M6 alcanzaron la RBC. Mediante integración de scRNAseq y scTCRseq en las células de hígado se observó una expansión clonal de CD8 activadas, CD8 residentes de memoria (CD8RM) y CD8-NKT *like*, especialmente en pacientes con mHAI ≥ 7 (p < 0,05). Estos resultados se confirmaron por CF en M0, donde la frecuencia de CD8RM se correlacionó con el mHAI (rs = 0,72; p = 0,02). Además, las CD8 de memoria central y memoria efectora terminal (TEMRA) se correlacionaron con la ALT (rs = 0,68; p = 0,04 y rs = -0,95; p > 0,01, respectivamente). En M0, los pacientes que alcanzaron la RBC tenían menos células NK que aquellos sin RBC (p < 0,05), pero no se encontraron diferencias en T reguladoras o subpoblaciones de linfocitos B. En M6 se observó un descenso en la frecuencia de CD8RM y B *naive*/transicionales, y un aumento significativo de aquellos con cambio de clase de inmunoglobulina por CF (p < 0,05 para todas las comparaciones). Finalmente, analizamos la diversidad en el repertorio del TCR, observando una marcada diversidad del mismo en M0, con un porcentaje significativamente mayor de clonotipos hiperexpandidos (100 > x \leq 500) en CD8 de pacientes sin RBC. Este porcentaje disminuyó en el M6 en ambos grupos.

Conclusiones: Los linfocitos CD8, especialmente los CD8RM y CD8-NKT *like* parecen jugar un papel primordial en la patogénesis de la HAI y en la regulación de la respuesta inmune. La diversidad del TCR en M0 sugiere que una mayor expansión de clones auto-reativos podría dificultar la respuesta al tratamiento.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Sesión general 2 (jueves 15 de febrero)

Moderadoras:

M. Pilar Ballester (Valencia) y Esther Caparrós (Alicante)

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

LOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO NO INVASIVO PERMITEN IDENTIFICAR A LOS PACIENTES CON BAJA PROBABILIDAD DE FIBROSIS HEPÁTICA GRAVE TRAS CIRUGÍA DE FONTAN

Luis Téllez¹, Diego Rincón², Audrey Payancé³, Anaïs Jaillais⁴, Ana Clemente², Valerie Paradis³, María Álvarez⁵, Raquel Prieto⁶, Elena Garrido¹, María Torres¹, Elvira Garrido-Lestache⁵, Cristian Perna⁵, María Jesús del Cerro³, Pierre-Emmanuel Rautou³ y Agustín Albillos¹

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERehd, Universidad Complutense, Madrid, España. ³Hôpital du Beaujeon, Francia. ⁴Hôpital du Tours, Francia. ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Universidad Complutense, Madrid, España.

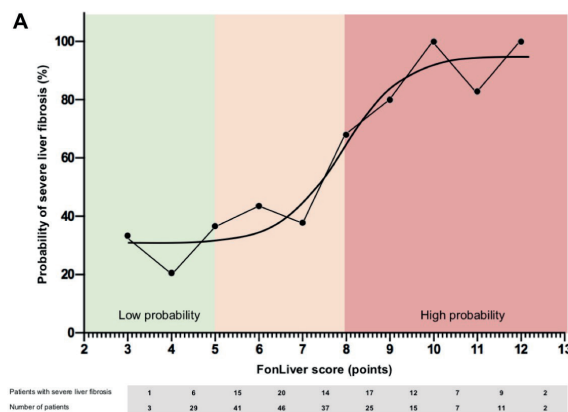
Introducción: La fibrosis hepática grave en pacientes con cirugía de Fontan (CF) puede asociarse a más riesgo de complicaciones y muerte, pero su estimación mediante métodos de no invasivo (MNI) ha sido poco explorada.

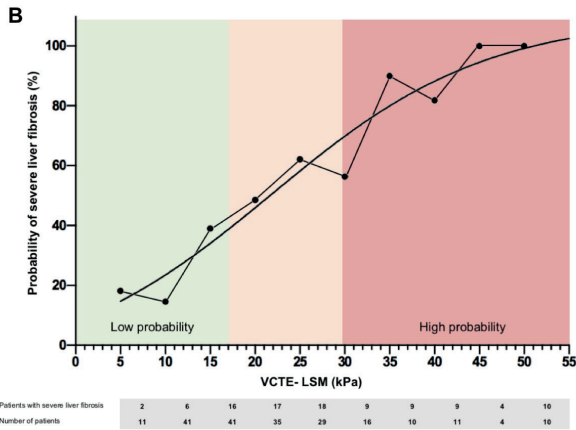
Objetivos: Evaluar la precisión de los MNI para el diagnóstico de fibrosis grave, teniendo la biopsia hepática como referencia.

Métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico, internacional en el que se incluyeron 221 pacientes consecutivos con CF en los que

se realizó una biopsia hepática. Se siguieron las recomendaciones STARD para la validación de pruebas diagnósticas, y el objetivo primario fue la detección de fibrosis grave (grado CHFS 3-4). Se analizaron los resultados de rigidez hepática (elastografía de transición (VCTE) y bidimensional (2-SWE)), radiológicos (ecografía y TC/RM), analíticos y clínicos. Se compararon los pacientes con y sin fibrosis grave y se calcularon las AUROC para cada MNI, maximizando la sensibilidad (> 90%). Se confeccionó un score diagnóstico usando datos demográficos, clínicos y analíticos (FonLiver score).

Resultados: La edad media fue de 27,9 (8,9) y el 50,7% fueron varones. La mayoría (83,5%) presentaron una buena clase funcional (NYHA 1-2). Los pacientes con fibrosis grave presentaron rigidez hepática (VCTE y 2-SWE), FIB-4, Forns index, APRI, GUCI, LSPS y FALD score significativamente más altos ($p < 0,01$). El mejor predictor de fibrosis avanzada fue la VCTE (AUROC 0,80, IC95%: 0,73-0,86, $p < 0,01$); el punto de corte de 21,5 kPa mostró una sensibilidad 70% [IC95%: 58,4-81,6%] y especificidad 70% [IC95%: 58,4-81,6%], con una precisión global del 72,1% (IC95%: 63,2-79,9%). El punto de corte óptimo para descartar fibrosis grave fue 17,0 kPa. La correlación entre VCTE y 2D-SWE fue alta (ρ





= 0,69, $p < 0,01$). En el análisis multivariante con variables demográficas, clínicas y analíticas, una mayor edad, bilirrubina, INR y menor recuento de plaquetas se asociaron con mayor probabilidad de fibrosis grave. En base a ello, se desarrolló el FonLiver Score incluyendo la bilirrubina, edad y plaquetas, resultando en el único MNI clínico-serológico con un AUROC $> 0,7$ (AUROC 0,72; IC95%: 0,64-0,78, $p < 0,01$). El punto de corte óptimo para descartar fibrosis grave fue de 5,0.

Conclusiones: Los MNI permiten identificar los pacientes con baja probabilidad de fibrosis, en los que la biopsia hepática debe ser evitada.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

MICROBIOME MODULATION AS A PROMISING THERAPEUTIC APPROACH IN METABOLIC AND ALCOHOL-ASSOCIATED LIVER DISEASE (METALD)

Raquel Benedé-Ubieto¹, Olga Estévez-Vázquez^{1,1}, Héctor Leal-Lassalle¹, Andreea Ciudin², Juan M. Pericàs^{2,3}, Salvador Iborra^{1,4}, Ana Redondo-Urzaínqui^{1,4}, Alexander Tyakht⁵, Viktoria Odintsova⁵, Johanna Reissing⁶, Tony Bruns⁶, José María Herranz^{3,7}, Matías A. Avila^{3,7,8}, Javier Vaquero^{3,9,10}, Rafael Bañares^{1,3,9,10}, Francisco Javier Cubero^{1,3,9} and Yulia A. Nevzorova^{1,3,9}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ²Endocrinology Department, Vall d’Hebron University Hospital, Vall d’Hebron Institute for Research (VHIR), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁴12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, Spain. ⁵Knomx LLC, Moscow, Russia. ⁶Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Germany. ⁷Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁸Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain. ⁹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Introduction and objectives: Metabolic and Alcohol associated Liver Disease (MetALD) has been recently proposed as a novel term to describe patients with Metabolic Associated Steatotic Liver Di-

sease (MASLD) and simultaneous alcohol consumption. Despite the considerable number of patients, there is a scarcity of studies and the exact pathophysiological mechanisms triggering liver damage still remain unclear. Emerging evidence highlights the putative role of the gut dysbiosis for the development of chronic liver diseases (CLD). In our current study, we utilized our recently published DUAL preclinical model, mimicking human MetALD, explored in detail the corresponding changes in microbiota and evaluated the microbiome-based therapeutic approaches.

Methods: C57BL/6J male mice received 10% alcohol in drinking water together with a Western diet (WD) for 10 and 23 weeks (DUAL model). 16S rRNA microbiome profile was analyzed and compared to a cohort of MetALD patients from Vall d’Hebron hospital. Short- and long-term DUAL feeding was used to evaluate the effects of the microbiome through: A) Use of broad spectrum of antibiotics (ABX); B) Probiotics administration (VSL#3, Actial Pharmaceuticals); C) Fecal microbiome transplantation (FMT) from healthy donors. The obtained results were compared to the hepatic changes after DUAL diet withdrawal (WTD).

Results: Gut dysbiosis in mice induced by DUAL diet was highly comparable to microbiota changes identified in MetALD patients, including decreased α -diversity, reduced populations of commensal bacteria and increased populations of gram-negative LPS producing *Bacteroides*. Antibiotic-induced microbiota depletion (AIMD) after short-term DUAL feeding significantly improved intestinal permeability, reduced endotoxemia and attenuated steatohepatitis in DUAL-fed mice. Thus, we showed that DUAL-induced liver damage was primarily mediated by gut microbiota. Microbiome modulation showed that A) The use of probiotics even in short-term DUAL feeding did not exert any remarkable benefit in terms of obesity, hepatic steatosis, inflammation or liver fibrosis. Analogously, no notable improvements were detected in the intestine of DUAL mice. B) FMT from healthy donor induced mild improvement in steatohepatitis, lowered intestinal inflammation and strengthened gut mucosal barrier. However, FMT was effective only in short-term DUAL feeding. C) DUAL diet withdrawal was the best therapeutic option for early MetALD induced by short-term feeding. Nevertheless, after the long-term DUAL feeding the diet replacement resulted in only marginal amelioration of steatohepatitis and fibrosis.

Therapeutic option early CLD induced by short-term DUAL feeding (10wk)	ABX	PROBIOTICS	FMT	WTD
EXTRAHEPATIC FEATURES				
Body weight				
Fat deposition				
Cholesterol				
LIVER PATHOPHYSIOLOGY				
Hepatomegaly				
Hepatic steatosis				
Liver damage				
Hepatic inflammation				
TLR expression				
Fibrosis				
GUT PHENOTYPE				
Gut phenotype				
Gut permeability				

Legend: No beneficial effect (white), Minor changes (light green), Mild changes (medium green), Control level (dark green)

Conclusions: Imbalanced gut microbiota plays a crucial role in the progression of steatohepatitis and fibrosis in MetALD. Gut-based early therapeutic interventions (FMT) could be beneficial to halt development of MetALD. However, the microbiota modulation in advanced stages of MetALD had no beneficial effect on the steatohepatitis and fibrosis.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CBP. NIVELES DE GGT COMO MARCADOR PRONÓSTICO PRECOZ DE REPUESTA A AUDC: RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

Flor M. Fernández-Gordón Sánchez¹, Sergio Rodríguez Tajés², María Carlota Londoño², Álvaro Díaz González³, Margarita Sala Llinás⁴, Manuel Romero Gómez⁵, Javier Martínez González⁶, Judith Gómez Camarero⁷, Manuel Hernández-Guerra⁸, Mercè Vergara⁹, Tom Stephane Fournot¹⁰, Raúl Andrade¹¹, Silvia Goñi Esarte¹², Juan Turnes Vázquez¹³, Montserrat Garcia Retortillo¹⁴, Marina Berenguer¹⁵ y Elena Gómez-Domínguez¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ²Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁴Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España. ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁷Hospital Universitario de Burgos, España. ⁸Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. ⁹Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. ¹⁰Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ¹²Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ¹³Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ¹⁴Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

La identificación precoz de pacientes con CBP no respondedores a AUDC es crucial en su pronóstico. Niveles elevados de GGT se asocian con peor respuesta a AUDC; se requiere más evidencia para conocer su capacidad predictiva y la repercusión del consumo de alcohol (OH). Analizar el valor predictivo de respuesta a AUDC de la elevación de GGT basal, a 6 meses y al año de tratamiento. Evaluar el impacto del consumo de OH en los niveles de GGT y su capacidad predictiva. Establecer puntos de corte de GGT para identificar candidatos a segundas terapias. Estudio retrospectivo multicéntrico del Registro ColHAI con dos cohortes de pacientes con CBP tratados con AUDC, clasificados como respondedores o no al tratamiento (Criterios Paris II). Se comparan variables basales, a 6 meses y al año de iniciar tratamiento. Análisis de subgrupos según consumo de OH. Test U-Mann-Whitney e Índice Youden para los puntos de corte óptimos en curva ROC. Se incluyen 617 pacientes, media 61 años; 59 respondedores a AUDC a 6 meses y 364 al año. Los no respondedores, tanto a 6 meses como al año, presentaron GGT basales significativamente más elevadas en comparación con respondedores (465 vs.

53,402 vs. 136; $p < 0,01$). También presentaban GGT más elevada al año (229 vs. 108, $p < 0,01$), sin diferencia a los 6 meses. En pacientes no consumidores de OH (67,6%) y no respondedores también presentaron niveles más altos de GGT basales (444 vs. 132, $p < 0,01$) y al seguimiento (243 vs. 105,2, $p < 0,01$). Puntos de corte para GGT en pacientes no consumidores de OH (237,5 basal [S 55%, E 75%, AUC 0,65] y 58,5 [S 69%, E 50%, AUC 0,60] a 6 meses) y consumidores de OH (53,5 [S 100%, E 33%, AUC 0,67] basal y 40,5 [S 100%, E 50%, AUC 0,75] a 6 meses) para predecir respuesta al tratamiento. Sin diferencias en términos de capacidad predictiva de ambos grupos. Los niveles de GGT, independientemente del consumo de OH, asocian peor respuesta a AUDC en pacientes con CBP. Se han establecido puntos de corte de GGT útiles en identificación temprana de pacientes no respondedores a AUDC.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

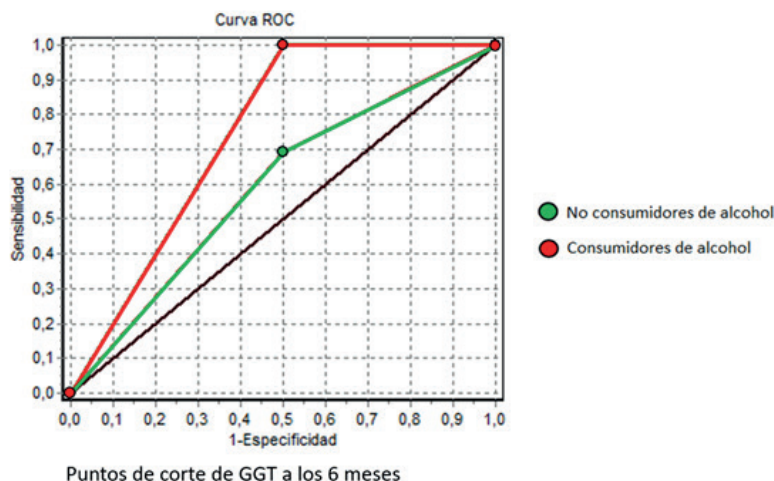
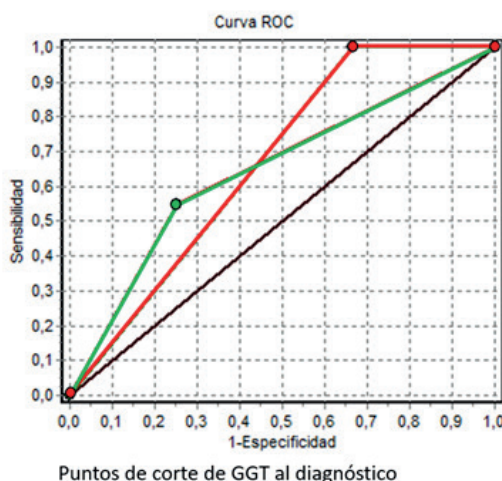
PERFIL HEMODINÁMICO DE TERLIPRESINA Y OCTREOTIDA EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL. UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO

Valeria Pérez-Campuzano, Pol Olivas, Anna Baiges, Lara Orts, Sarah Shalaby, Asunción Ojeda, Fanny Turón, Virginia Hernandez-Gea, Andrés Cárdenas y Juan-Carlos García-Pagán

Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Departament de Medicina i Ciències de la Salut-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), España.

Introducción y objetivos: En la hemorragia por varices, la terlipresina se administra en forma de bolo i.v. cada 4 a 6 horas, la administración de una perfusión continua podría lograr una reducción más persistente de la presión portal con menos efectos secundarios. Sin embargo, este hecho no se ha evaluado adecuadamente. El objetivo de este estudio fue comparar los efectos hemodinámicos hepáticos y cardiopulmonares y la seguridad de la administración de terlipresina en bolo vs. infusión continua vs. bolo de octreotida seguido de su infusión continua.

Métodos: Ensayo clínico unicéntrico, doble ciego, de doble simulación, en 38 pacientes con cirrosis e hipertensión portal (Gradien-



te de presión venosa hepática-GPVH ≥ 12 mmHg) fueron aleatorizados para recibir (durante 2 horas): 1) bolo de octreotida (50 μ g) + infusión continua (100 μ g/h) (n = 12; OCTR), 2) bolo de terlipresina (1 mg) + infusión de placebo (n = 12; TERLBOL) o 3) bolo de placebo + infusión continua de terlipresina (2 mg/día) (n = 14; TERLINF). Se midieron el GVPH, las presiones cardiopulmonares y gasto cardíaco (GC) basalmente y a los 30, 60 y 120 min. del tratamiento. En el grupo TERLINF, si el GPVH a los 30 min. no había descendido al menos un 10% del valor basal, un observador independiente duplicaba la velocidad de infusión (4 mg/día).

Resultados: 68% de los pacientes eran hombres, con una edad mediana de 59 años; no hubo diferencias relevantes en los grupos en edad, sexo, etiología de enfermedad hepática, Child-Pugh o el GPVH. En el grupo OCTR, hubo una reducción no significativa en el GPVH (20,2 a 19,2 mmHg a los 120 min, (-4,9%; p: 0,08). La presión capilar pulmonar (PCP) disminuyó significativamente a los 120 min, (12,4 a 10,3 mmHg, p: 0,0045). No se observaron cambios significativos en otros parámetros. En el grupo TERLBOL hubo una reducción no significativa del GVPH (18,4 a 17,5 mmHg a los 120 min, -4,9%; p: 0,14). Sin embargo, la presión arterial pulmonar (PAP), la PCP, la presión de la aurícula derecha y la presión arterial media aumentaron, y el GC y frecuencia cardíaca disminuyeron significativamente dentro de los 60 a 120 min. En el grupo TERLINF, no hubo cambios significativos en el GPVH ni en la hemodinámica cardiopulmonar a pesar de duplicar la dosis después de 30 minutos de infusión en todos los pacientes. Todos los tratamientos fueron bien tolerados, sin eventos adversos graves.

Conclusiones: La octreotida produjo una reducción leve del GPVH sin efectos hemodinámicos sistémicos relevantes. La administración en bolo de terlipresina también redujo ligeramente el GVPH, con cambios marcados en la hemodinámica sistémica. Sin embargo, la infusión continua de terlipresina no indujo cambios significativos en el GPVH o en la hemodinámica sistémica. Estudios adicionales con diferentes dosis y tiempos de administración pueden ayudar a dilucidar la dosis óptima de la infusión continua de terlipresina en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.

Cáncer de hígado “Básica”

IDENTIFICACIÓN DE DOS MECANISMOS DE RESPUESTA A ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB EN CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO MEDIANTE SINGLE-CELL RNA SEQUENCING

Marta Piqué-Gili^{1,2}, Sarah Cappuyns^{2,3,4,5,6}, Roger Esteban-Fabro^{1,2}, Gino Philips^{3,6}, Roser Pinyol¹, Vincent Vandecaveye^{7,8}, Jordi Abril-Fornaguera^{1,2}, Philipp K. Haber^{2,9}, Chris Verslype^{3,4}, Eric Van Cutsem^{3,4}, Diether Lambrechts^{5,6}, Augusto Villanueva², Jeroen Dekervel^{3,4} y Josep M. Llovet^{1,2,10}

¹Liver Cancer Translational Research Laboratory, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. ²Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, EE. UU. ³Digestive Oncology, Department of Gastroenterology, UZ Leuven, Bélgica. ⁴Laboratory of Clinical Digestive Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Bélgica. ⁵Laboratory for Translational Genetics, Department of Human Genetics, KU Leuven, Bélgica. ⁶VIB Center for Cancer Biology, Leuven, Bélgica. ⁷Radiology Department, University Hospitals Leuven, Bélgica. ⁸Laboratory of Translational MRI, Department of Imaging and Pathology, KU Leuven, Bélgica. ⁹Department of Surgery, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charité

Universitätsmedizin Berlin, Alemania. ¹⁰Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La combinación de atezolizumab (anti-PDL1) y bevacizumab (anti-VEGFA) (atezo+bev) es la terapia de referencia para pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. El objetivo de este estudio es identificar predictores de respuesta y resistencia a atezo+bev.

Métodos: A través del análisis de expresión génica diferencial de datos de *single-cell RNA sequencing* (scRNAseq) de 31 biopsias de CHC avanzado, se han generado firmas genéticas representativas de 35 fenotipos celulares diferentes. Estas firmas se han validado en una cohorte independiente de scRNAseq de 22 CHCs. Con el fin de extender la aplicabilidad de estas firmas y evaluar su relación con la respuesta a atezo+bev, se analizaron datos de *RNA-seq* de pacientes con CHC avanzado obtenidos antes de recibir atezo+bev (n = 317), atezolizumab (n = 47) o sorafenib (n = 58).

Resultados: Se generaron 35 firmas genéticas a partir de datos de scRNAseq, siendo 21 de ellas altamente específicas. El enriquecimiento de las firmas que reflejan la presencia de dos tipos de células T efectoras CD8+ (CD8 Temra y CD8 Tex) y de macrófagos CXCL10+ está significativamente asociado con la respuesta a atezo+bev (p < 0,001). La presencia de una de estas tres poblaciones es un rasgo distintivo del 50% del total de pacientes respondedores, y se asocia con a) una mejor supervivencia libre de progresión después de atezo+bev [HR 0,62; p = 0,011] y no de sorafenib, y b) un enriquecimiento significativo en firmas genéticas de respuesta a inmunoterapia. El 50% restante de los pacientes que responden a atezo+bev, en lugar de presentar rasgos inmunológicos, se distinguen por una expresión significativamente reducida del correceptor de VEGF neuropilina-1 (*NRP1*) - una característica previamente asociada con respuesta a bevacizumab. En general, una expresión disminuida de *NRP1* se asocia con una mejor supervivencia libre de progresión [HR 0,71; p = 0,036] y supervivencia global [HR 0,56; p = 0,014] en pacientes tratados con atezo+bev, y no en aquellos que recibieron sorafenib o atezolizumab. Finalmente, el 24% de los pacientes que experimentan progresión de la enfermedad después de atezo+bev presenta un infiltrado de células T efectoras CD8+ y macrófagos CXCL10+. Los tumores de los pacientes progresores que presentan dicho infiltrado muestran un enriquecimiento significativo en dos poblaciones mieloides inmunosupresoras: monocitos CD14+ y macrófagos TREM2+ (p = 0,01 y p = 0,04), cuando se comparan con los pacientes que presentan infiltración y logran una respuesta objetiva o estabilidad en la enfermedad.

Conclusiones: Hemos identificado dos mecanismos de respuesta a atezo+bev en CHC avanzado: una respuesta inmunitaria basada en el enriquecimiento de células T CD8+ y macrófagos CXCL10+, y una respuesta antiangiogénica distinguida por una expresión disminuida de *NRP1*. Además, hemos identificado nuevos mecanismos de resistencia a la combinación que pueden guiar futuras estrategias terapéuticas.

Hepatitis virales “Clínica”

EL GRADIENTE DE ARN-VHD SE CORRELACIONA CON LA PROBABILIDAD DE DESARROLLAR EVENTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA D

Adriana Palom^{1,2}, Sergio Rodríguez-Tajes^{2,3}, Ariadna Bono⁴, Antonio Madejón², Ariadna Rando-Segura⁵, Sabela Lens^{2,3}, Marina Berenguer^{2,4}, Javier García-Samaniego⁶, Juan Carlos Ruiz-Cobo¹, Angela Carvalho^{2,4}, Elena Vargas-Accarino¹, Mar Riveiro-Barciela^{1,2}, Rafael Esteban^{1,2} y María Buti^{1,2}

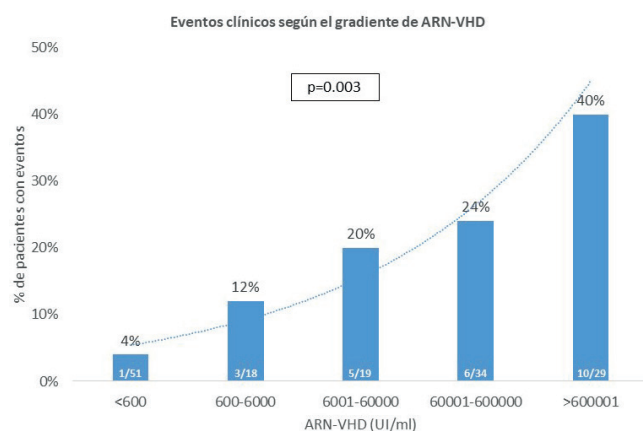
¹Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España. ³Departamento de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁴Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁵Departamento de Microbiología, Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Departamento de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

Introducción: La presencia de ARN-VHD en suero se asocia a progresión de la enfermedad hepática y desarrollo de eventos clínicos. Sin embargo, no se ha establecido si las concentraciones de ARN-VHD séricos podrían relacionarse con los eventos clínicos como ocurre con la hepatitis B.

Objetivos: Evaluar la relación entre los gradientes de ARN-VHD y el riesgo de desarrollar eventos clínicos (descompensación, hepatocarcinoma, trasplante o muerte por causa hepática).

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo-prospectivo que incluye 151 pacientes adultos anti-VHD no tratados con IFN y con seguimiento de más de 1 año. El ARN-VHD se cuantificó en la muestra basal mediante PCR *in-house* (usando el estándar internacional de cuantificación de la OMS) con un límite inferior de detección (LID) de 600 UI/mL en un laboratorio centralizado. Se realizó seguimiento clínico cada 6-12 meses durante el período del estudio.

Resultados: De los 151 sujetos incluidos, 92 (60,9%) eran varones, edad mediana 44 (36-52) años; ARN-VHD inicial 15.000 (0-518.000) UI/mL; ADN-VHB 21 (20-616) UI/ml, ALT 48 (29-87) UI/ml y 32 (21%) con cirrosis hepática a la inclusión. Durante un seguimiento mediano de 5,5 años (IQR 2,2-7,0), 25 pacientes (16,5%) presentaron al menos un evento clínico. Se correlacionaron positivamente las concentraciones de ARN-VHD con la presencia de eventos clínicos ($p < 0,001$). Se estratificaron los niveles de ARN-VHD de acuerdo al aumento de 1 log desde el LID de 600 UI/mL, observándose eventos clínicos en el 4%, 12%, 20%, 24% y 40% de los pacientes que presentaron inicialmente un ARN-VHD < 600 IU/ml, entre 600-6.000, 6.001-60.000, 60.001-600.000 y > 600.001 UI/mL, respectivamente ($p = 0,003$) (fig.). Estos resultados fueron independientes del tiempo de seguimiento en cada subgrupo.



Conclusiones: Las concentraciones iniciales de ARN-VHD se correlacionan con el desarrollo de eventos clínicos, por lo que su cuantificación ayudaría a predecir el riesgo de eventos durante el seguimiento posterior.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION: A TARGETABLE MECHANISM INVOLVED IN CIRRHOTIC PORTAL VEIN THROMBOSIS DEVELOPMENT

Aina Anton^{1,2,3}, Genís Campreciós^{1,2,3}, Sarah Shalaby¹, María Luisa Botero¹, Annabel Blasi⁴, Yiliam Fundora⁵, Sergio Barace⁶, Rosa Montañés^{1,2}, Héctor García-Calderó^{1,2,3}, Lara Orts¹, Carla Montironi⁷, Pol Olivas^{1,3}, Cynthia Bazán¹, Rommel Zambrano¹, Olga Tura-Ceide^{8,9}, Josepmaria Argemí⁶, Joan Carles García-Pagán^{1,2,3,10} and Virginia Hernández-Gea^{1,2,3,10}

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN- Liver), Barcelona, Spain. ²Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, Spain. ³Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. ⁴Anesthesiology Department, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, Spain. ⁵Department of Surgery, Division of Hepatobiliary and General Surgery, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques (IMDiM), Hospital Clínic, de Barcelona, Spain. ⁶Centro de investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Hepatology Program, Pamplona, Spain. ⁷Pathology Department and Molecular Biology Core, Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB), Hospital Clínic de Barcelona, Spain. ⁸Department of Pulmonary Medicine, Dr. Josep Trueta University Hospital de Girona, Santa Caterina Hospital de Salt and the Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, Spain. ⁹Biomedical Research Networking Centre on Respiratory Diseases (CIBERES), Medicine Department, Faculty of Medicine, Universitat de Barcelona, Spain. ¹⁰Medicine Department, Faculty of Medicine, Universitat de Barcelona, Spain.

Introduction: Portal vein thrombosis (PVT) is the most frequent thrombotic complication in patients with cirrhosis (CH), yet its pathophysiology remains poorly understood and it has no good treatment options since anticoagulation fails in up to 60% of patients. It is known that portal vein (PV) wall undergoes significant changes in patients with PVT, mainly at the level of the endothelial and subendothelial layer, however the exact contribution of the PV endothelium has never been studied directly. The aim of our study was to isolate and characterize human PV endothelial cells (PVEC) and describe the transcriptomic changes that occur during PVT development in order to identify new therapeutic targets.

Methods: 1) Transcriptomic analysis of PVECs isolated from the explanted livers from patients with CH and no PVT ($n = 12$) and CH with PVT ($n = 5$) undergoing liver transplantation. Controls were obtained from patients with polycystic liver disease without portal hypertension. 2) Drug repurposing study. DrugGene Interactions data base was used to identify drugs with potential to reverse the observed alterations. 3) *In vitro* testing: to confirm the findings in 2), PVECs from patients with CH with and without PVT were treated *in vitro* during 24h with the selected drugs. Cells were collected and analyzed by qPCR and Western blotting.

Results: Transcriptomic analysis discovered that, during cirrhosis, PVECs acquire mesenchymal cell markers, suffer important immune alterations and increase the expression of adhesion molecules. Importantly, pathways of GTPases related to cytoskeletal reorganization together with ECM remodeling pathways are altered. All these changes present a maximal expression in patients with PVT and are characteristic of endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) process. Interestingly no markers of coagulation were deregulated. Drug repurposing studies identified statins as promising candidates for potential reversal of this process. *In vitro* treatment

of PVECs with Simvastatin ameliorated the most important hallmarks related to EndMT. Simvastatin increased endothelial markers (NOS3) while reducing the expression of mesenchymal markers (FSP1), adhesion molecules (VCAM) and the expression of the transcription factor Snail1, the main driver of EndMT. It also led to a reduction of pSMAD2 levels, which might be a key event in preventing EndMT initiation/progression. Moreover, we evaluated a cohort of 369 CH patients without PVT. Over an average follow-up period of 48 months, 30 patients (8%) developed PVT. Interestingly,

among the subgroup of patients receiving chronic statin therapy, only 1/17 developed PVT.

Conclusions: Changes in the coagulation pathways are not the primary drivers of PVT. During chronic liver disease, PVECs undergo EndMT, which is most pronounced in patients with PVT. Simvastatin has the potential to modulate EndMT and presents an appealing option for modifying the primary deregulated pathways in patients with CH and PVT.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Sesión general 3 (jueves 15 de febrero)

Moderadores:

Andrés Conthe (Madrid) y María Jesús Perugorria (San Sebastián)

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

EL SÍNDROME HEPATORRENAL ES UNA COMPLICACIÓN GRAVE ASOCIADA A UNA ELEVADA MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL (REHALC)

Jordi Gratacós-Ginès¹, Pilar Ruz-Zafra², Miriam Celada-Sendino³, Aina Martí-Carretero⁴, Federico Cáceres⁵, Rosa Martín-Mateos⁶, Víctor Echavarría⁷, Luis Enrique Frisancho⁸, Sonia García⁹, Mónica Barreales¹⁰, Javier Tejedor-Tejada¹¹, Sergio Vázquez-Rodríguez¹², Nuria Cañete¹³, Carlos Fernández-Carrillo¹⁴, María Valenzuela¹⁵, David Martí-Aguado¹⁶, Diana Horta¹⁷, Marta Quiñones¹⁸, Vanesa Bernal-Monterde¹⁹, Silvia Acosta²⁰, Tomás Artaza²¹, José Pinazo²², Carmen Villar-Lucas²³, Ana Clemente-Sánchez²⁴, Ester Badia-Aranda²⁵, María José Moreta²⁶, Adrià Juanola¹, Pere Ginès¹, Pau Sancho-Bru²⁷, Joaquín Cabezas⁷, Meritxell Ventura-Cots²⁸, Conrado Fernández-Rodríguez²⁹, Victoria Aguilera³⁰, Santiago Tomé³¹, Ramon Bataller¹, Joan Caballería¹ y Elisa Pose¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁷Hospital

Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁸Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. ⁹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IISLa FE, Valencia, España. ¹⁰Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹¹Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. ¹²Xerencia Xestión Integrada de Vigo, IIS Galicia Sur, Vigo, España. ¹³Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ¹⁵Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. ¹⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España. ¹⁷Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. ¹⁸Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ¹⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²⁰Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ²¹Hospital Universitario de Toledo, España. ²²Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²³Hospital Universitario de Salamanca, España. ²⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²⁵Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁶Hospital Clínic de Barcelona, España. ²⁷Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERehd, Barcelona, España. ²⁸Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research, CIBERehd, Barcelona, España. ²⁹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. ³⁰Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IISLa FE, Valencia, CIBERehd, España. ³¹Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

Introducción: La lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente asociada a gran morbimortalidad en pacientes con hepatopatía crónica. El síndrome hepatorenal (SHR) es una forma grave de LRA que ocurre en fases avanzadas de la cirrosis. Existe poca información de la prevalencia e impacto del SHR en pacientes con hepatitis asociada al alcohol (HA).

Métodos: Análisis del registro REHALC, que incluye casos de HA diagnosticados en España entre 2014- 2022. Se analizó la prevalencia de los tipos de LRA, y la supervivencia a 28 y 90 días. Se crearon 3 grupos: HA con SHR, HA con LRA no-SHR (incluyendo prerrenal, necrosis tubular y no clasificables) y HA sin LRA. El grupo HA con SHR se comparó con una cohorte prospectiva de pacientes con cirrosis y SHR del Hospital Clínic de Barcelona.

Resultados: De los 1.746 pacientes con HA incluidos, 408 (23%) presentaron LRA; 77 (19%) fueron SHR y 331 (81%) LRA no-SHR (187 [46%] prerrenal, 36 [9%] necrosis tubular aguda y 108 [26%] no clasificables). De los grupos HA, el SHR tuvo la menor supervivencia, seguido de LRA no-SHR y no LRA (44%, 77%, 96% a 28 días; 24%, 65%, 91% a 90 días; ambas $p < .01$). Comparado con los pacientes con cirrosis y SHR, aquellos con HA y SHR fueron más jóvenes, tuvieron MELD más alto, más ACLF y menor supervivencia (44 vs. 75% a 28 días; 24 vs. 54% a 90 días; ambas $p < .01$). La terlipresina se indicó en 46/77 (60%) pacientes y fue bien tolerada (13% de efectos adversos). Veintitrés (50%) presentaron respuesta, pero hubo recurrencias frecuentes (57%). Los factores asociados a respuesta fueron el estadio de LRA al diagnóstico y el ACLF (HR respectivos: 3,1 [1,1-9,2] y 0,3 [0,1-0,8]). Los pacientes con respuesta tuvieron una supervivencia marcadamente superior a los 28 días (71 vs. 24% en no respuesta; $p < 0,01$).

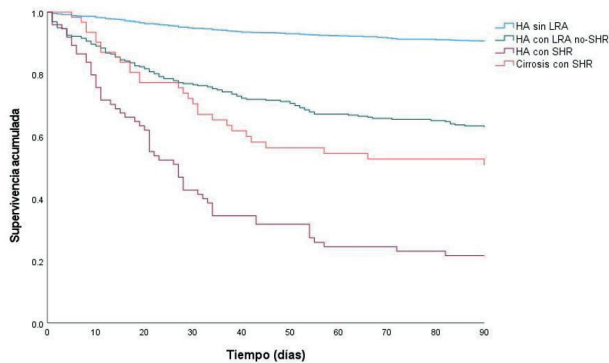


Figura. Curvas de supervivencia de los diferentes grupos de estudio. $p = < .01$ (test de log-rank).
Abreviaturas: HA, hepatitis asociada al alcohol; LRA, lesión renal aguda; SHR, síndrome hepatorenal.

Conclusiones: el SHR es la causa de LRA con peor pronóstico en pacientes con HA. La terlipresina permite, en caso de respuesta, alargar el periodo ventana hasta el trasplante hepático o la mejoría clínica.

Cáncer de hígado “Básica”

EVALUATING THE VALUE OF DIAGNOSTIC BIOMARKERS IN CHILDHOOD LIVER CANCER

Álvaro del Río-Álvarez^{1,2}, Ronald R. de Krijger³, Rita Alaggio⁴, Christian Vokuhl⁵, Catherine Guettier⁶, Jens Stahlschmidt⁷, Laura Royo¹, Silvia Planas⁸, Paola Francalanci⁴, Juan Carrillo-Reixach¹, Montse Domingo-Sabat¹, Marta Garrido⁹, Laura Guerra¹⁰, Ewa Izycka-Swieszewska¹¹, Svetlana Tajford¹², Charlotte Mussini⁶, Anne-Laure Rougemont¹³, Mina Komuta¹⁴, Annabel Stefkova-Radilova¹, David Rubio^{1,15}, Torsten Pietsch¹⁶, Roland Kappler¹⁷, Stefano Cairo¹⁸, Maria Rosa Sarrías^{2,19}, Keith Wheatley²⁰, Steve Baker²⁰, Madhumita Dandapani²¹, Alfonso Valencia¹⁵, Davide Cirillo¹⁵, Sarah Pirrie²⁰, Bruce Morland²² and Carolina Armengol^{1,2}

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

²CIBER, Hepatic and Digestive Diseases, Barcelona, Spain.

³Princess Maxima Centre for Pediatric Oncology, Utrecht,

Netherlands. ⁴Unit of Pathology, Children's Hospital Bambino

Gesù IRCCS, Rome, Italy. ⁵Section of Pediatric Pathology, Department of Pathology, University Hospital Bonn, Germany. ⁶Department of Anatomic Pathology and Cytopathology, Bicêtre Hospital, Paris Sud University, Le Kremlin Bicêtre, France. ⁷Department of Histopathology, St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom. ⁸Pathology department, Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. ⁹Hospital Vall d'Hebron, Pathology Department, Barcelona, Spain. ¹⁰University Hospital La Paz, Pathology Department, Madrid, Spain. ¹¹Division of Pathology and Neuropathology, Medical University of Gdansk, Poland. ¹²Oslo University Hospital, Oslo, Norway. ¹³Division of Clinical Pathology, Hôpitaux Universitaires de Genève, Switzerland. ¹⁴Soft Tissue and Bone Pathology, Umea University, Sweden. ¹⁵Barcelona Supercomputing Center, Barcelona, Spain. ¹⁶Department of Neuropathology, DGNN Brain Tumour Reference Center, University of Bonn Medical Center, Bonn, Germany. ¹⁷Department of Pediatric Surgery, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, LMU Munich, Germany. ¹⁸Champions Oncology, Bresso, Italy. ¹⁹Innate Immunity group, IGTP, Badalona, Spain. ²⁰University of Birmingham Clinical Trials Unit, Birmingham, United Kingdom. ²¹Children's Brain Tumour Research Centre, School of Medicine, Biodiscovery Institute, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom. ²²Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, United Kingdom.

Introduction: Childhood liver cancer is a rare disease comprising two main tumour types. Hepatoblastoma (HB) is the most common, mainly affecting those under 3 years of age, but with general good prognosis. The second most prevalent is paediatric hepatocellular carcinoma (pHCC), mainly affecting adolescents and with dismal prognosis. Recently an HCN-NOS entity has been described as a mixture of histological features of HB and pHCC and with intermediate prognosis. At present, there are no established biomarkers that identify these different types of childhood liver cancer in order to provide the optimal treatment.

Objectives: To identify biomarkers to diagnose the different tumour types of childhood liver cancer.

Methods: In more than 100 paediatric patients with liver cancer (82% HB, 8% pHCC; 5% HCN-NOS), we assessed tumour gene mutations of CTNNB1 and TERT promoter by RT-PCR-Sanger and PCR-Sanger sequencing, respectively. Additionally, we studied the gene expression of 156 already published biomarkers using the Nanostring nCounter System in diagnostic tumor biopsies from 129 patients, and measured levels of secreted biomarkers by ELISA in plasma samples collected at diagnosis ($n = 111$) and at the end of treatment ($n = 48$) as well as in control healthy children ($n = 17$).

Results: CTNNB1 mutations were found in 100% HCN-NOS, 75% pHCC and 73% HB; specifically, CTNNB1 exon 3 deletion was detected in 100% HCN-NOS, 90% HBs and 33% pHCC. TERT promoter mutations were enriched in HCN-NOS (38%) and cases with equivocal diagnosis (75%) as compared with HB (9%) and pHCC (7%). The supervised analysis of Nanostring data comparing tumor vs. no tumor liver gene expression, showed that HB and HCN-NOS shared an upregulation of HB markers (i.e. AFP, CTNNB1, GPC3, EPCAM and SALL4), including imprinted genes (i.e. IGF2, DLK1, PEG10, BEX1 and PEG3) ($p < 0.01$) whereas pHCC has a different biomarker profile. Furthermore, plasma levels of a potential diagnostic biomarker suggested a 5-fold increase in the plasma of patients with HB and HCN-NOS as compared with pHCC (mean values: 23.5 and 25.0 ng/mL vs. 4.7 ng/mL; $p = 0.012$), dropping to undetectable levels at EOT ($p < 0.0001$).

Conclusions: We have observed that differences in the expression levels of specific biomarkers in the different tumour entities, sharing more similarities HB and HC-NOS than pHCC. Our results suggest that a combination of these biomarkers could be a useful tool for the differential diagnosis and, consequently, the optimal treatment assignment.

Trasplante hepático “Clínica”

VALIDACIÓN DEL MODELO GEMA DE PRIORIZACIÓN DE LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

Manuel Luis Rodríguez Perálvarez¹, Gloria de la Rosa², Antonio M. Gómez Orellana³, M^a Victoria Aguilera⁴, Teresa Pascual Vicente⁵, Sheila Pereira⁶, María Luisa Ortiz⁷, Giulia Pagano⁸, Francisco Suarez⁹, Rocío González Grande¹⁰, Alba Cachero¹¹, Santiago Tomé¹², Mónica Barreales¹³, Rosa Martín Mateos¹⁴, Sonia Pascual¹⁵, Mario Romero¹⁶, Itxarone Bilbao¹⁷, Carmen Alonso Martín¹⁸, Elena Otón¹⁹, Luisa González Diéguez²⁰, María Dolores Espinosa²¹, Ana Arias Milla²², Gerardo Blanco Fernández²³, Sara Lorente²⁴, Antonio Cuadrado Lavín²⁵, Amaya Redín García²⁶, Clara Sánchez Cano⁴, Carmen Cepeda⁶, José Antonio Pons⁷, Jordi Colmenero⁸, Alejandra Otero⁹, Nerea Hernández Aretxabaleta¹¹, Sarai Romero Moreno⁴, María Rodríguez Soler¹⁵, César Hervás Martínez³ y Mikel Gastaca⁵

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

²Organización nacional de Trasplantes (ONT), España.

³Departamento de Informática y Análisis Numérico, Universidad de Córdoba, Escuela Politécnica Superior de Córdoba, España.

⁴Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital La Fe e Instituto de Investigación sanitaria La Fe, CIBERehd, Valencia, España. ⁵Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España.

⁶Unidad de Cirugía HBP y Trasplantes, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁷Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen Arrixaca, Murcia, España.

⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ⁹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Centro Hospitalario Universitario de A Coruña, España.

¹⁰Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Regional Universitario de Málaga, España. ¹¹Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Bellvitge, España.

¹²Unidad de Trasplante Hepático, Centro Hospitalario Universitario de Santiago, España. ¹³Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

¹⁴Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. ¹⁵Unidad de Trasplante Hepático, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, CIBERehd, Alicante, España.

¹⁶Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General Universitario e Instituto de Investigación biomédica Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. ¹⁷Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

¹⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Río Hortega, Valladolid, España. ¹⁹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de la Candelaria, Tenerife, España.

²⁰Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.

²²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ²³Unidad de Trasplante Hepático, Centro Hospitalario Universitario de Badajoz, España.

²⁴Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España. ²⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

²⁶Unidad de Hepatología y Cirugía de Trasplante Hepático, Clínica Universidad de Navarra, IdiSNA, CIBERehd, Pamplona, España.

Objetivos: Validar la utilidad del “Gender Equity model for Liver Allocation-sodium” (GEMA) para priorizar pacientes en lista de espera de trasplante hepático (TH) en España y comparar su capacidad predictiva con MELD, MELD-Na y MELD 3.0.

Métodos: Estudio multicéntrico nacional que incluyó pacientes adultos incluidos en lista de espera para un primer TH electivo (2014-2021). Se excluyeron pacientes candidatos a retrasplante o trasplante de órgano combinado. Los datos fueron obtenidos de la Organización Nacional de Trasplantes y completados con revisiones de la historia clínica digital en cada centro trasplantador. El evento primario fue la mortalidad en lista de espera o la exclusión de lista por agravamiento en los primeros 90 días. GEMA fue calculado según la fórmula publicada en *The Lancet GH* 2023 (PMID 36528041), cuya calculadora está disponible *online*: <http://gema-transplant.com/>. La discriminación del modelo GEMA fue determinada mediante el estadístico c de Harrell (Hc) y comparada con la de los modelos MELD, MELD-Na, y MELD 3.0.

Resultados: Se incluyeron 6.206 pacientes (22,4% mujeres, edad media 57,8 ± 8,6), entre los que 5.460 casos tuvieron datos completos para calcular los modelos. Las indicaciones de trasplante fueron: hepatocarcinoma (39,4%), insuficiencia hepática (29,4%), ascitis refractaria (13%), otras indicaciones especiales tumorales (1,3%) y no tumorales (16,9%). La mortalidad o exclusión por agravamiento como evento final en lista fue del 11,1% (11,5% mujeres vs. 10,9% hombres; p = 0,53). El evento primario ocurrió en 254 pacientes (5,2% mujeres vs. 4,5% hombres; p = 0,28). El tiempo mediano de espera para TH fue de 71 días en la cohorte global (75 en mujeres vs. 71 en hombres; p = 0,44), y de 59 días en la subcohorte sin hepatocarcinoma (67 en mujeres vs. 56 en hombres; p = 0,025). GEMA obtuvo la mejor capacidad discriminativa para predecir mortalidad o exclusión por agravamiento (Hc = 0,717), seguido de MELD-Na (Hc = 0,704; p = 0,039), MELD 3,0 (Hc = 0,701; p = 0,012) y MELD (Hc = 0,689; p = 0,002). En la subcohorte sin hepatocarcinoma, las diferencias fueron más evidentes: GEMA (Hc = 0,776), MELD-Na (Hc = 0,756; p = 0,004), MELD 3,0 (Hc = 0,752; p = 0,005) y MELD (Hc = 0,730; p < 0,001). Lo mismo ocurrió en pacientes con ascitis: GEMA (Hc = 0,745), MELD-Na (Hc = 0,724; p = 0,002), MELD 3,0 (Hc = 0,724; p = 0,011) y MELD (Hc = 0,706; p = 0,005). La priorización diferencial entre GEMA-Na y MELD-Na ocurrió en el 8,7% de los trasplantes realizados, evitando 1 de cada 20 fallecimientos o exclusiones por agravamiento en los primeros 90 días (p = 0,008). La priorización diferencial entre GEMA-Na y MELD 3,0 ocurrió en el 9,7% de los trasplantes realizados, evitando 1 de cada 22 fallecimientos o exclusiones por agravamiento en los primeros 90 días (p < 0,001).

Conclusiones: GEMA es superior a los modelos de la familia MELD para priorizar la lista de espera de TH en España y evita un número significativo de fallecimientos en lista o exclusiones por agravamiento.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

UN AUMENTO DE LA APOPTOSIS CONTRIBUYE A LA RETRACCIÓN DEL COMPARTIMIENTO DE CÉLULAS B EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y ACLF

Lorena Paule^{1,2}, Javier Martínez^{1,2,3}, Elisa Castillo^{1,2}, Alejandro Miranda^{1,2}, Leticia Muñoz^{1,2}, Luis Téllez^{1,2,3}, Jorge Monserrat^{1,2}, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,4} y Agustín Albillos^{1,2,3}

¹Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España.

³Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital

Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

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

Objetivos: Investigar en pacientes con diferentes estadios de cirrosis, incluyendo fracaso hepático agudo sobre crónico (ACLF) i) el estado de diferenciación/activación de linfocitos B, y ii) el estado de activación de la apoptosis en los linfocitos B y la influencia del ambiente cirrótico en la apoptosis.

Métodos: Análisis por citometría de flujo de linfocitos B circulantes: diferenciación (CD27/IgD), subpoblaciones timo dependiente/independiente (CD5), en pacientes con diferentes grados de cirrosis (compensada/descompensada) y el grupo con fallo agudo sobre crónico (ACLF). Grupos: cirrosis compensada (CC → n = 10), cirrosis descompensada (CD → n = 12), ACLF (n = 9), controles sanos (CS → n = 10). Estudio de la apoptosis de linfocitos B mediante los marcadores Anexina-V y Caspasas 3-8-9: i) a nivel basal en CS (n = 6), pacientes con CC (n = 6), CD (n = 6) y ACLF (n = 6); y ii) en linfocitos B de controles sanos cultivados tras 48h en sueros de CS (n = 5), y pacientes con CC (n = 5), CD (n = 5) y ACLF (n = 5).

Resultados: Observamos una disminución significativa del porcentaje y valores absolutos de linfocitos B en los pacientes con cirrosis comparado con CS (CS: 7,6%, 144.000 céls/ml; CC: 3,9%, 59.200 céls/ml; CD: 3,2%, 34.600 céls/ml; ACLF: 3,0%, 15.300 céls/ml). Esta linfopenia se reflejó en todas las subpoblaciones de linfocitos B. Los porcentajes muestran dos patrones de redistribución de las poblaciones. Los pacientes con CC y CD muestran una redistribución disminuyendo la población novata y aumentando significativamente las poblaciones memoria y efectora frente a CS. Por otro lado, la redistribución en pacientes ACLF muestra una disminución significativa de la población novata y aumento significativo solo de las poblaciones efectoras frente a los CS. A nivel basal los pacientes con CC, CD y ACLF muestran un aumento significativo del porcentaje de expresión de los marcadores de apoptosis Anexina-V y las Caspasas-3,-8, y -9 en linfocitos B respecto a los CS. En los experimentos de cultivos de linfocitos B de CS, expuestos a un medio suplementado con suero de otro CS vs. suero de paciente CC o CD o ACLF, observamos un aumento de la expresión de los marcadores de apoptosis Anexina-V (7,2, 13,7, 16,7%) y las Caspasas-3 (8,3, 8,7, 14,9%), -8 (7,7, 9,4, 13,0%), y -9 (7,6, 10,1, 11,0%).

Conclusiones: La redistribución con aumento de células efectoras es incapaz de compensar la retracción del compartimento de linfocitos B en la cirrosis descompensada y con ACLF. Parcialmente ello se debe a un incremento de la apoptosis por activación de la ruta de las caspasas causado por la alteración metabólica de la cirrosis.

de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, ICMDM, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Departamento de Oncología Médica, ICMHO, Hospital Clínic de Barcelona y Genómica Traslacional y Terapias Dirigidas en Tumores Sólidos, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵Universidad de Barcelona, España. ⁶Departamento de Radiología, CDI, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁷Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Introducción: En el cáncer de las vías biliares (CVB), la adición de inmunoterapia (durvalumab o pembrolizumab) a gemcitabina y cisplatino (GemCis) ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia global (SG) en ensayos clínicos de fase 3 (ECA). Sin embargo, la interpretación de los resultados es dificultosa dado que las curvas de SG y supervivencia libre de progresión (SLP) violan el supuesto de riesgos proporcionales (RP). El análisis mediante el tiempo medio de supervivencia restringido (RMST) permite cuantificar el beneficio en términos absoluto en ausencia de RP. El presente metaanálisis tiene por objetivo evaluar cuantitativamente el beneficio de los esquemas basados en inmunoterapia (IOs) tanto para SG como SLP a los 24 meses, mediante el análisis por RMST.

Métodos: Se realizaron búsquedas sistemáticas en bases de datos, registros de ensayos clínicos y resúmenes de congresos para la selección de estudios publicados hasta el 10 de septiembre de 2023. Solo se incluyeron ECA fase 3 donde se evaluó el uso de anti-PD-1/PD-L1 combinadas con GemCis, y reportaron SG y SLP. Las curvas de KM de SG y SLP reportadas se digitalizaron mediante el software WebPlotDigitizer v.4.6, y se reconstruyeron los datos. Se realizó un metaanálisis de los datos extraídos para SG y SLP mediante el uso de RMST a los 24 meses, utilizando modelos de efectos comunes para estimar los promedios ponderados de los RMST y las diferencias de medias entre los grupos de tratamiento y control. La heterogeneidad se evaluó mediante I².

Resultados: Se incluyó 1.754 participantes de los ensayos KEYNOTE-966 y TOPAZ-1. En el estudio TOPAZ-1, la SG por RMST (desviación estándar: DE) a los 24 meses fue de 13,52 (7,92) y 12,21 (7,22) meses con GemCis más durvalumab y GemCis, respectivamente. En el estudio KEYNOTE-966, la SG a 24 meses fue de 13,60 (7,76) y 12,45 (7,73) meses con GemCis más pembrolizumab y GemCis, respectivamente. Los regímenes de IOs demostraron una diferencia en la media de SG a los 24 meses por RMST de 1,21 meses [(IC del 95%: 0,49-1,93), p < 0,001, I² = 0%]. La SLP por RMST a los 24 meses en TOPAZ-1 fue de 8,10 (6,74) meses y 6,56 (4,82) meses con GemCis más durvalumab y GemCis, respectivamente. De manera similar, en el estudio KEYNOTE-966 fue de 8,51 (8,54) meses y 7,49 (7,56) meses con GemCis más pembrolizumab y GemCis, respectivamente. El metaanálisis de la diferencia en la media de la SLP por RMST fue 1,31 [(IC95%: 0,66-1,96), p < 0,001, I² = 0%] meses mayor en pacientes sometidos a IOs.

Conclusiones: La combinación de IOs con GemCis ofrece un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes con CVB avanzado. Dada la magnitud del beneficio, resulta importante contrastar los factores individuales del paciente, preferencias y riesgos potenciales en la decisión terapéutica. El análisis por RMST proporciona información valiosa a pacientes y médicos, facilitando la toma de decisiones en el entorno de la medicina basada en el valor.

Cáncer de hígado “Clínica”

EVALUACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL MEDIANTE EL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA MEDIO RESTRINGIDO EN TUMOR DE VÍA BILIAR AVANZADO TRATADO CON INMUNOTERAPIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Ezequiel Mauro^{1,2,3}, Marco Sanduzzi-Zamparelli^{1,2,3}, Tamara Sauri^{1,4,5}, Alexandre Soler^{1,6}, Gemma Iserte^{1,2,3}, Marta Fortuny^{1,2,3,7} y Alejandro Forner^{1,2,3,5}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), IDIBAPS, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Unidad

Hepatitis virales “Básica”

PAPEL DEL INTERFERÓN I EN LA VARIABILIDAD DEL VHD EN UN MODELO DE RATÓN SUPERINFECTADO

Beatriz Pacín Ruiz^{1,2}, Gracián Camps Ramón³, Josep Gregori⁴, Selene García García^{2,5}, David Tabernero^{2,4,5}, África Vales Aranguren³, Cris Olagüe Micheltorena³,

Ariadna Rando Segura^{2,5,6}, Josep Quer⁴, Rafael Esteban^{2,7},
Mar Riveiro Barciela^{2,7}, Maria Buti^{2,7,8},
Francisco Rodríguez Frías^{2,9,10}, Gloria González Aseguinolaza³
y Maria Francesca Cortese^{2,5}

¹Microbiología, Unidad Hepática, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ²Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica, Centro de investigación médica aplicada (CIMA), Pamplona, España. ⁴Unidad de Hepatología, Enfermedades Hepáticas, Laboratorio de Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospitalario, Barcelona, España. ⁵Microbiología, Unidad Hepática, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁶Departamento de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Campus Hospitalari Vall d'Hebron Barcelona, España. ⁷Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Campus Hospitalari Vall d'Hebron Barcelona, España. ⁸Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, España. ⁹Bioquímica Clínica, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospitalario, Barcelona, España. ¹⁰Departamento de Ciencias Básicas, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España.

Introducción: El virus de la hepatitis Delta (VHD) es el más variable entre las hepatitis virales, debido principalmente a la pérdida de fidelidad de la ARN polimerasa celular. El VHD activa la enzima ADAR1 intracelular para editar el ARN viral y producir la isoforma larga de su única proteína viral, el HDAG. La actividad de ADAR1 también está asociada a la activación de la vía del interferón (IFN). El objetivo de este estudio es inspeccionar la variabilidad del VHD y el papel del interferón de tipo I (IFN-I) en un modelo de ratón transgénico que expresa constitutivamente el VHB (HBVtg) sobreinfección por el VHD y noqueado para el receptor IFN α / β (HBVtg α IFNAR-KO).

Métodos: Se inyectaron ratones HBVtg α IFNAR-WT y HBVtg α IFNAR-KO con 5×10^{10} genomas virales de un vector adenoasociado que expresaba luciferasa o VHD. El ARN intrahepático se extrajo a los 7 y 21 días posinyección (dpi) para analizar las quasiespecies (QS) del ARN del VHD mediante secuenciación masiva en la región del HDAG entre los nucleótidos (nt) 912 y 1298 (genoma). La complejidad de la QS se evaluó calculando la carga de haplotipos raros (RHL-1%), la variabilidad de la QS se evaluó detectando variaciones nucleotídicas (SNV). La edición del VHD se cuantificó evaluando el porcentaje de haplotipos con la variación A281G (sitio de edición).

Resultados: La complejidad de la QS HDAG fue similar entre los ratones WT y KO a los 7 dpi (mediana [Q1-Q3] RHL de 24,19 [22,86-25,33] y 23,03 [21,92-23,89]) y ligeramente superior en los ratones WT con una mediana (Q1-Q3) de 25,4 (22,91-27,11) y 22,96 (19,27-24,78) a los 21 dpi. En los ratones KO, el porcentaje de edición fue similar entre los dos tiempos (6 y 8% respectivamente), mientras que aumentó a los 21 dpi en los ratones WT (de 6,93 a 13%). En términos de variabilidad, observamos más SNVs a los 7 dpi (n = 64) que a los 21 dpi (n=25), algunas presentes en casi todos los ratones y con frecuencias relativas de hasta el 18% en la QS. La mayoría de las mutaciones a los 7 dpi eran transiciones C \rightarrow T, mientras que a los 21 dpi predominaban las transiciones de tipo A \rightarrow G y T \rightarrow C, asociadas con la actividad de ADAR1, especialmente en ratones WT. Observando los SNVs no comunes a los dos grupos, se observaron patrones diferentes de mutaciones entre los ratones WT y KO, especialmente a los 21 dpi, donde de los 6 SNVs observados, 5 eran transiciones A \rightarrow T a G \rightarrow C y afectaban solo a los ratones WT.

Conclusiones: La QS del VHD es más variable a los 7dpi, probablemente debido a la alta tasa de replicación asociada a la presencia de la isoforma corta HDAG. El mayor porcentaje de edición del

ARN del VHD a los 21dpi en ratones WT sugeriría que la activación del ADAR1 inducible se retrasa y se asocia con el IFN tipo I. El predominio de las transiciones de A \rightarrow G y de T \rightarrow C a los 21dpi sugeriría que la activación de la vía IFN y la consiguiente enzima mutagénica ADAR1, además de su papel en la edición del genoma, también podría contribuir a la variabilidad del VHD.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

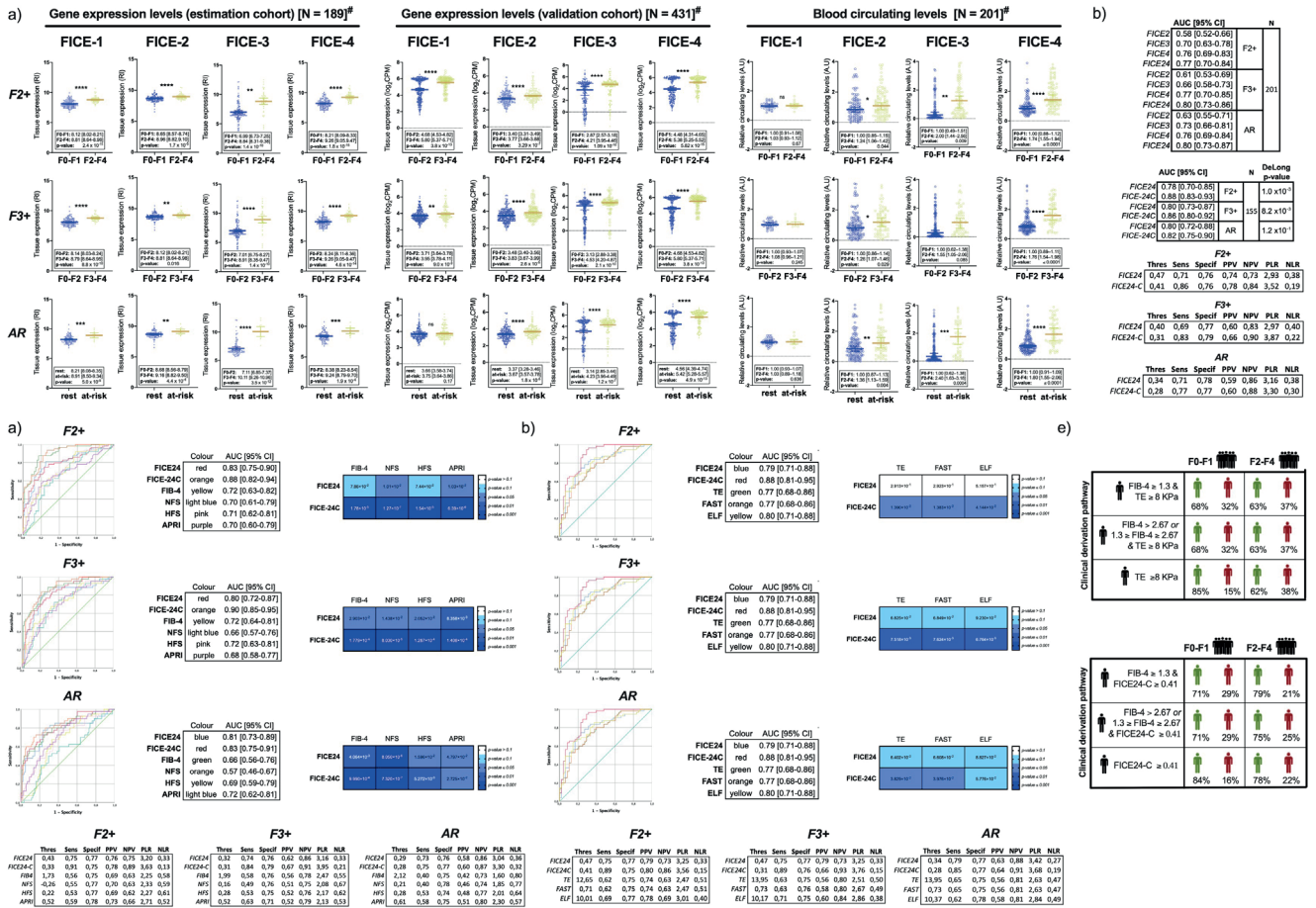
IDENTIFICATION AND ASSESSMENT OF NEW CIRCULATING SEROLOGICAL BIOMARKERS FOR THE EVALUATION OF LIVER DISEASE SEVERITY IN NAFLD/MAFLD PATIENTS

Douglas Maya Miles^{1,2}, Rocío Gallego-Durán^{1,2},
Luis Ibáñez-Samaniego^{2,3}, Rocío Montero-Vallejo^{1,2},
Rocío Aller de la Fuente^{4,5}, Juan Manuel Pericàs⁶, Isabel Payeras³,
Anabel Fernández Iglesias^{2,7}, Rocío Infantes-Fontán⁸,
Carmen Carnicero⁹, Inmaculada Domínguez-Pascual⁸,
Alba Jiménez-Masip¹⁰, María Peña Chilet¹¹,
Sheila Gato-Zambrano^{1,2}, Antonio Gil Gómez^{1,2},
Rocío Muñoz Hernández^{1,2}, Ángela Rojas Álvarez-Ossorio^{1,2},
Victor Arroyo^{4,5}, Rebeca Sigüenza^{4,5}, Sergio Muñoz⁶,
Joaquín Dopazo¹¹, Jordi Gracia-Sancho^{2,7}, Rafael Bañares^{2,3,12},
Javier Ampuero-Herrojo^{1,2} and Manuel Romero-Gómez^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US)/Departamento de Medicina Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERehd), ISCIII, Madrid, Spain. ³Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴BioCritic, Group for Biomedical Research in Critical Care Medicine/Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, Universidad de Valladolid/ Gastroenterology Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁶Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, CiberEHD, Barcelona, Spain. ⁷Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, Spain. ⁸Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ⁹Institute of Health Sciences of Castilla y Leon (IECSCYL), Soria, Spain. ¹⁰Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, CiberEHD, Barcelona, Spain. ¹¹Área de Bioinformática, Fundación Progreso y Salud, Junta de Andalucía/Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain. ¹²Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain.

Introduction and objectives: First-line Non-Invasive Tests (NITs), such as FIB-4, are valuable for detecting, particularly excluding, advanced liver disease. However, their modest sensitivity and specificity result in many undiagnosed cases and unnecessary hospital referrals due to the absence of powerful confirmatory tests like TE in key screening locations, such as primary and endocrine units. Identifying new biomarkers easily assessable in them is essential to enhance patient selection for Hepatology Unit referrals.

Methods: Two-step meta-analysis identified candidates based on gene expression in NAFLD patient liver biopsies, using significant fibrosis as a readout. Four Fibrosis Inducible Circulating Elements (FICEs) were selected from cohorts analyzed by Microarray (139 F0-F1 vs. 47 F2-F4) and RNA-seq (234 F0-F1 vs. 197 F2-F4). Circula-

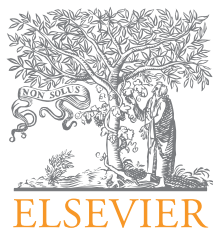


ting levels were measured in a Spanish cohort of biopsy-proven NAFLD patients (N = 201).

Results: FICE 2-4 levels (a) increase in the liver (1st 2nd panel) and the bloodstream (3rd panel) of patients with significant fibrosis (F2+), advanced fibrosis (F3+) and at-risk NASH (AR). Logistic regression favoured a score combining FICE2 and FICE4 circulating levels (FICE24). Incorporating age with standard analytes (FICE24C) significantly improved its diagnostic accuracy (b). Diagnostic performance analyses suggest a slight (FICE24) or clear (FICE24-C) superiority of both when compared against primary NITs (FIB4,

NFS, HFS, APR1) (c) or confirmatory tests (TE, ELF or FAST) (d). Comparative analyses with common derivation pathways based on FIB-4 and TE indicate that FICE24-C can be used as a confirmatory test and improve the identification of true positive cases (e).

Conclusions: FICE24 and FICE24C, which can be easily assessed by ELISA, show a higher diagnostic accuracy than most primary risk assessment tools and a similar (FICE24) or higher (FICE24C) accuracy than well-established secondary risk assessment tools like TE and ELF.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Sesión general 4 (viernes 16 de febrero)

Moderadores:

Silvia Affó (Barcelona) y Matías Estévez (Almería)

Cáncer de hígado “Clínica”

UTILIDAD DEL ALGORITMO GAAD EN EL CRIBADO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UNA COHORTE DE PACIENTES DE RIESGO: RESULTADOS PRELIMINARES

Emily Larrea¹, Gema Serrano², Gloria Ruiz¹, Eva Marín¹, Joaquín Poza¹, Marta Abadía¹, Clara Amiama¹, Irene González¹, Carmen Amor¹, Paula Torrijos¹, Rafael Gayoso¹, José Carlos Erdozain¹, María Sánchez Azofra¹, Marta Cuadros¹, Patricia Mayor¹, Yolanda Zarauza¹, Rubén Fernández Martos¹, Alberto Cerpa¹, Pilar Castillo¹, Miriam Romero¹, Araceli García¹, Javier García-Samaniego¹, Susana Cano¹, María Jiménez-Cobo¹, Verónica Ucle², Sonia Álvarez², Mariana Serrés², María Sanz de Pedro² y Antonio Buño², Antonio Olveira¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción: La Guía Clínica EASL en vigor recomienda el cribado de carcinoma hepatocelular (CHC) mediante ecografía semestral en pacientes de riesgo y considera subóptimo añadir la determinación de biomarcadores como alfafetoproteína. Existe la necesidad de mejorar el rendimiento y la eficiencia de los programas de cribado. El algoritmo GAAD (Gender, Age, Alfafetoproteína y Desgamma-carboxiprotrombina [DCP o PIVKA-II]) presenta muy buenos resultados en el diagnóstico de CHC, con AUROC > 90%. No existen estudios sobre su utilidad en el cribado.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo en fase de reclutamiento. Pacientes en programa de cribado de CHC según recomendaciones de riesgo de la Guía EASL 2018. Se realizó ecografía semestral (Canon Aplio i800) y, simultáneamente, determinación de AFP, AFP-L3 y PIVKA (Cobas E-601) con posterior cálculo de Elecsys

GAAD (Roche Dialog. Valor normal $\leq 2,57$; rango 0-10). Los hallazgos ecográficos y la calidad de la exploración se categorizaron según US LI-RADS 2018. El seguimiento de los pacientes se realizó semestralmente si US-1 (sin lesiones sospechosas) y GAAD $\leq 2,57$; trimestralmente si US-2 (nódulo sospechoso < 1 cm) o GAAD > 2,57; y se estudiaron mediante TAC y/o RMN si US-3 (nódulo sospechoso > 1 cm). El diagnóstico de CHC se llevó a cabo según Guía EASL 2018. Se excluyó a pacientes en tratamiento con Sintrom u otras causas de déficit de vitamina K y a aquellos en estadio Child-Pugh C (excepto si posibilidad de trasplante).

Resultados: Entre febrero y octubre de 2023 se han incluido 378 pacientes: 63 años, 70% hombres, 81,5% cirrosis, 19,5% VHB \pm D no cirróticos con criterio PAGE-B de cribado, tiempo de seguimiento de la hepatopatía 8 años (IQR 3,9-12), 67,6% con enfermedad hepática inactiva, plaquetas 161.000/mL, GPT 28 UI/L. El 23,1% presentó categorías US2 o US3 y el 29,6% moderadas o severas limitaciones para la exploración ecográfica. El índice GAAD resultó > 2,57 en el 18,7%. Se han diagnosticado 3 pacientes con CHC (1 BCLC 0, 2 BCLC A). En estos 3 pacientes el índice GAAD estaba elevado (5,94, 2,9, 4,75) mientras que los valores de AFP (LSN < 8 ng/mL) fueron 10,27, 2,75 y 2,22, respectivamente.

Conclusiones: Nuestros resultados preliminares sugieren una alta sensibilidad del algoritmo GAAD en el cribado de carcinoma hepatocelular en una población de riesgo.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

SINGLE-CELL RNA SEQUENCING IN DIAMOND MICE REVEALS DISTINCT PATHWAYS SPECIFICALLY ASSOCIATED WITH THE TRANSITION OF SIMPLE STEATOSIS TOWARDS NASH

Rocío Gallego-Durán^{1,2}, Douglas Maya-Miles^{1,2}, Ignacio Benedicto³, Jose María Herranz^{2,4}, Lucía López-Bermudo^{5,6}, Elena Vázquez-Ogando^{2,7}, Rocío Montero-Vallejo^{1,2}, María José Robles-Frías⁸, Blanca Escudero-López^{5,6}, Antonio Cárdenas-García^{5,6}, Ana Quintas⁹, Javier Cubero^{2,3},

Javier Vaquero^{2,7}, Yulia Nevzorova³,
Maite García Fernández-Barrena^{2,4}, Matía Ávila^{2,4},
Jordi Gracia- Sancho^{2,10}, Rafael Bañares^{2,7},
Francisco Martín-Bermudo^{5,6}, Manuel Romero-Gómez^{1,2}
and Javier Ampuero^{1,2}

¹UCM Digestive Diseases, Hospital Universitario Virgen del Rocío, SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla, Spain.

²CIBEREHD- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Spain. ³Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain. ⁴Program of Hepatology, Centre of Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁵Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa-CABIMER, Universidad Pablo de Olavide, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Spain. ⁶CIBERDEM-Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Spain. ⁷HepatoGastro Lab, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁸Pathology Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ⁹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Spain. ¹⁰Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS Biomedical Research Institute, CIBEREHD, Spain.

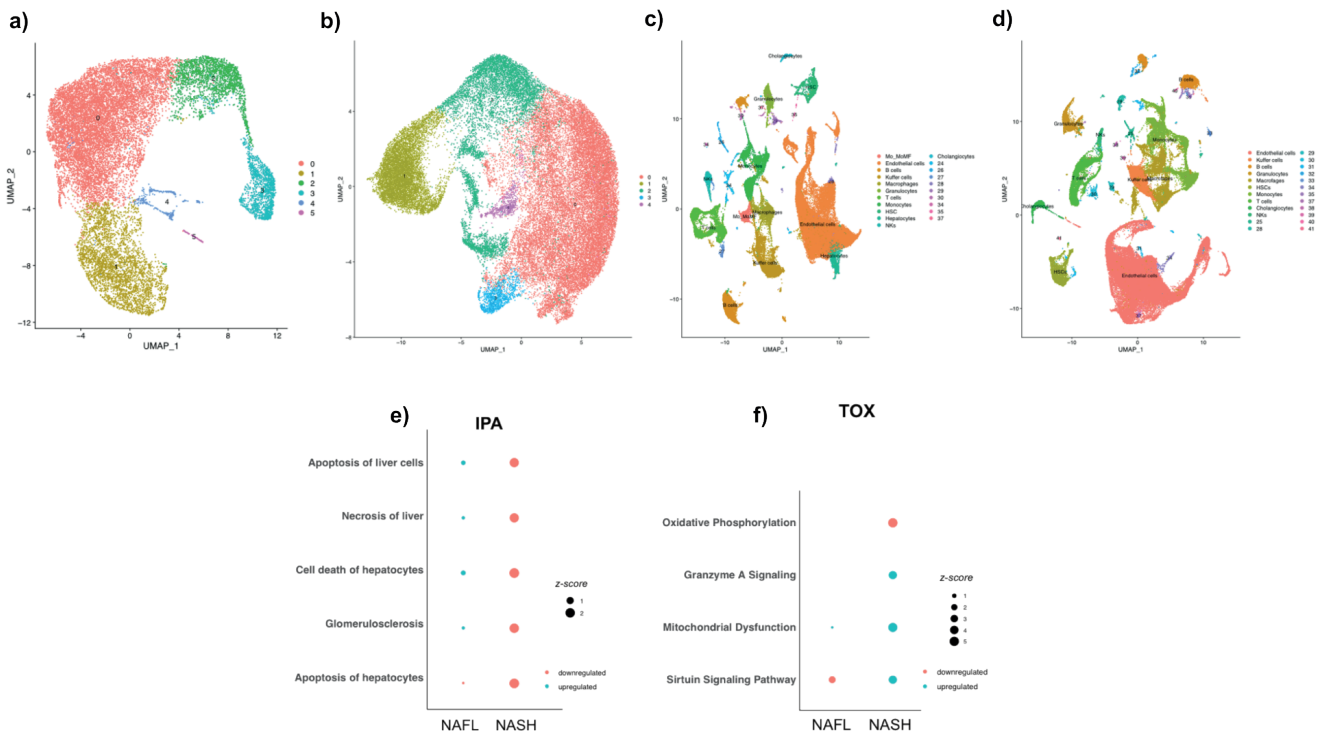
Objectives: To unveil the differential changes specifically associated with the progression from simple steatosis to NASH using single-cell RNAseq (scRNAseq) technology in DIAMOND mice.

Methods: We performed scRNAseq on parenchymal and non-parenchymal cells (NPCs) from 8 DIAMOND mice fed high-fat high-fructose diet (HF-HFD) vs. controls at 19 and 32 weeks. For cell isolation purposes, livers were perfused and divided into two different fractions, for hepatocytes and for NPCs. Briefly, hepatic tissue was dissociated, centrifugated, purified, sorted by FACS and prepared to single-cell sequencing analysis using 10x Genomics. Several inge-

nunity pathway analyses (IPA) tools were used to find altered pathways, upstream regulators and toxic molecules specifically associated to NASH transition ($\delta\text{delta}_{33w-19w}$ activation z-score > |2|). Clustering was carried out using the Seurat package in R and validating the biological existence of the cluster using published markers and human protein atlas. Cell type annotation was generated using celldex package and validated using published human protein atlas to rename liver specific populations. Similarity with human NASH progression was measured using a robust NASH signature previously published. SAF Score and fibrosis were calculated by a pathologist.

Results: Histopathological analysis following SAF Score showed NASH exclusively at 32w despite significant inflammation at 19w of diet. Mild fibrosis was observed in all animals fed HF-HFD. We obtained a total of 70,637 hepatocytes and 151,132 NPCs, and identified six clusters of hepatocytes at week 19 and five at week 32. NPCs clustering identified 21 clusters at week 19 and 24 at week 32, and 12 out of 21 and 10 out of 24 were assigned as known cell types respectively. Preliminary IPA analyses on hepatocytes reinforced the idea that the presence of NASH is associated with mitochondrial dysfunction (Mitochondrial dysfunction $\delta\text{delta}_{z\text{-score}} = 3.78$; Oxidative phosphorylation $\delta\text{delta}_{z\text{-score}} = -5$; Sirtuin signalling pathway $\delta\text{delta}_{z\text{-score}} = 5.74$). Interestingly, we observed a significant downregulation of several pathways linked to caspase-dependent apoptosis (Apoptosis of hepatocytes $\delta\text{delta}_{z\text{-score}} = -2.178$; Cell death of hepatocytes $\delta\text{delta}_{z\text{-score}} = -2.662$) despite a much higher presence of ballooned hepatocytes in NASH tissue together with an activation of a pathway related to caspase-independent apoptosis (Granzyme A signalling $\delta\text{delta}_{z\text{-score}} = 3.74$). Individual gene expression analyses highlighted an upregulation in the expression of several proteins proven to have an hepatoprotective role from oxidative stress effects in NASH (Nfe2l2, Mcl1, Met, Hadha) and NASH-associated apoptotic proteins Krt18 and Krt8.

Conclusions: A single-cell model to analyse the transition towards NASH independently of fibrosis stage using DIAMOND mice has been established. Preliminary results link mitochondrial dysfunction in hepatocytes to NASH and ballooning, and highlight some noteworthy deregulations in pathways mediating apoptosis.



Trasplante hepático “Clínica”

RESULTADOS DE LA PRIMERA RONDA DE CRIBADO DE CÁNCER DE PULMÓN MEDIANTE TAC BAJA RADIACIÓN EN UNA COHORTE DE TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

Giulia Pagano¹, Pablo Ruiz¹, Yiliam Fundora¹, Raquel Garcia¹, Sergio Rodríguez-Tajes¹, Ivan Völlmer², Ramon Marrades², Laureano Molins², Nuria Reguart², Marcelo Sánchez², Gonzalo Crespo¹ y Jordi Colmenero¹

¹Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España. ²Unidad de Tumores Torácicos, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España.

Introducción: El consenso ILTS-SETH recomienda realizar cribado de cáncer pulmonar (CP) mediante TAC de baja radiación (LDCT) anual a los trasplantados hepáticos (TH) con tabaquismo activos o exfumadores < 15 años y dosis acumulada (DA) > 20 paq/año. Nuestro objetivo fue evaluar la aplicabilidad y tasa de detección de CP en la primera ronda de cribado en pacientes TH (1/12/22-31/10/23).

Métodos: Se solicitó LDCT a todos los TH con criterios ILTS-SETH de cribado de CP entre 50-79 años de nuestro centro. Se excluyó a los pacientes con comorbilidades graves o TAC por otros motivos.

Resultados: De los 1.143 pacientes TH en seguimiento activo, 336 fueron excluidos por edad/comorbilidades y 146 por TAC de tórax disponible por otros motivos. En los 601 TH restantes, se solicitaron 87 LDCT de cribado de CP (7,6%). Se han realizado 79 LDCT de cribado de CP en pacientes TH mayoritariamente hombres (77%) con una edad mediana de 62 (57-68) años y un seguimiento post-TH de 7 (3-14) años. La primera ronda de cribado LDCT resultó positiva en 8 (10%) casos, indeterminada en 16 (20%, LDCT a los 3 meses normal en 5 de ellos, resto pendiente) y negativa en 55 pacientes (70%). De los casos con cribado positivo, una lesión resultó un falso positivo (PET negativo, PAAF negativa, resolvió en seguimiento). Se confirmaron un total de 7 (8,8%) casos de CP: 4 CP iniciales [estadio IA (9 y 18 mm), IB (32 mm) y IIA (34 mm) tributarios de resección quirúrgica] y 3 CP avanzado en fase presintomática (EIIIB, EIIIA, EIV). El porcentaje de pacientes con DA > 30 paq/año y neoplasia previa fue mayor en pacientes con CP que sin CP (44 vs. 87%, p = 0,037; 40 vs. 71%, p = 0,112, respectivamente). Todos los pacientes con CP mantenían monoterapia con tacrolimus a dosis bajas (TAC0 3-5ng/ml) o micofenolato.

Conclusiones: El 7,6% del total de pacientes TH en seguimiento activo en nuestro centro han cumplido los criterios ILTS-SETH de cribado de neoplasia junto a un criterio de edad (50-79 años). La primera ronda de cribado de CP mediante LDCT en TH de riesgo ha arrojado una alta tasa de detección de CP en estadios iniciales pero también avanzados en fase presintomática. La tasa de falsos positivos que han requerido biopsia ha sido baja.

Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, España.

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

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

SMG7 desempeña un papel clave en el *non-sense mediated decay* (NMD), un proceso implicado en la regulación de la expresión génica, al eliminar ARNm erróneos producidos por *splicing* aberrante y/o por estar mal codificados. De hecho, este proceso está alterado en diferentes patologías, pero se desconoce su implicación en la enfermedad hepática crónica (EHC). Debido a que el NMD está implicado en la respuesta celular al estrés y que la acumulación excesiva de lípidos en la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) conduce a estrés celular y daño hepático, lo que resulta en esteatohepatitis (MASH) y carcinoma hepatocelular (CHC), este trabajo tuvo como objetivo explorar las alteraciones del NMD en MASLD y CHC, así como los efectos del bloqueo farmacológico y la modulación de SMG7 en líneas celulares de CHC. La expresión (ARNm) de 22 componentes del NMD se analizó mediante un *array* de qPCR [n = 89 CHC y tejidos no tumorales adyacentes (NTAT)] y se validó en 6 cohortes externas (muestras de CHC, MASH, sanas y/o NTAT). La expresión de algunos genes diana del NMD (GADD45A, GADD45B y ATF3) se analizaron en las cohortes de TCGA (LICH) y MASH-CHC (GSE164760). Se realizó un análisis de enriquecimiento funcional (GSEA) de las rutas relacionadas con la expresión de SMG7 en las cohortes externas. Se inhibió el NMD en líneas de CHC (Hep3B y SNU387) mediante el tratamiento con NMDI14, que bloquea la interacción SMG7-UPF1. Además, se sobreexpresó y silenció SMG7 y se cosilenciaron SMG7 y UPF1 en dos líneas celulares de CHC para analizar el efecto funcional mediante ensayos *in vitro*. También se midió la expresión de GADD45A, GADD45B y ATF3 en las líneas celulares de CHC. La expresión de SMG7 se analizó en hepatocitos sanos inmortalizados (THLE-2) tratados con oleato (OA) y/o palmitato (PA), para modelar las etapas tempranas o crónicas de MASLD. Los resultados muestran que más del 45% de los componentes de NMD están alterados en muestras de CHC y que SMG7 se sobreexpresa en MASH, CHC y especialmente en MASH-CHC. La sobreexpresión de SMG7 se correlaciona negativamente con GADD45A, GADD45B y ATF3 en muestras tumorales, lo que podría sugerir una inducción del proceso de NMD. Las rutas enriquecidas en muestras de CHC con alta expresión de SMG7 incluyen procesos de ubiquitinación y sumoylación, biogénesis mitocondrial y algunos *hallmarks* del cáncer. En modelos *in vitro* de progresión de la EHC, la expresión de SMG7 aumenta de forma secuencial en THLE2 tratadas con OA y más pronunciadamente con PA. La modulación de la expresión y el bloqueo farmacológico de SMG7 alteran la proliferación, la migración y la formación de colonias en las líneas celulares de CHC. En conclusión, estos resultados sugieren que SMG7 podría ser un potencial biomarcador y una diana terapéutica en EHC y CHC.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”; PI20/01301, FI21/00141), MINECO (FPU20/03957, FPU21-04833), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN, CIBERObn/ehd.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

SMG7 COMO POTENCIAL BIOMARCADOR EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA Y EL CHC

Betsaida Ojeda-Pérez^{1,2,3,4}, Natalia Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, Antonio García-Estrada^{1,2,3,4}, Victor J. Fernández-Ramírez^{1,2,3,4}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,3,5,6}, Raúl M. Luque^{1,2,3,4} y Manuel D. Gahete^{1,2,3,4}

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

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

SIMVASTATINA MÁS RIFAXIMINA PARA LA PREVENCIÓN DEL ACLF EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA. UN ENSAYO FASE 3, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO: EL LIVERHOPE EFFICACY TRIAL

Elisa Pose¹, César Jiménez², Giacomo Zaccherini³, Daniela Campion⁴, Salvatore Piano⁵, Frank Erhard Uschner⁶, Koos de Wit⁷, Olivier Roux⁸, Kohilan Gananandan⁹, Wim Laleman¹⁰,

Cristina Solé¹¹, Sonia Alonso¹², Berta Cuyas¹³, Xavier Ariza¹⁴, Adrià Juanola¹, Ann Thu Ma¹⁵, Laura Napoleone¹, Jordi Gratacós-Ginès¹, Marta Tonon¹⁶, Enrico Pompili^{17,18}, Jordi Sánchez-Delgado¹¹, Marta Carol¹, Martina Pérez-Guasch¹, Núria Fabrellas¹⁹, Judith Pich¹, Clàudia Martell¹, Georgina Casanovas¹, Gemma Domenech¹, Ferran Torres²⁰, Víctor Manuel Vargas Blasco², Paolo Caraceni¹⁷, Carlo Alessandria⁴, Paolo Angeli³, Jonel Trebicka²¹, Ulrich Beuers²², Claire Francoz⁸, Raj Mookerjee⁹, Rafael Bañares¹², German Soriano¹³, Rubén Hernaez²³, Andrew S. Allegretti²⁴, Manuel Morales-Ruiz¹, Miquel Serra-Burriel²⁵, Hugh Watson²⁶, Juan G. Abraldes²⁷, Patrick S. Kamath²⁸ y Pere Ginès¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ³University of Bologna, Italia. ⁴Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia. ⁵Padova University Hospital, Padova, Italia. ⁶Goethe-Uni Frankfurt (Campus Riedberg), Frankfurt am Main, Alemania. ⁷Amsterdam UMC, Amsterdam, Países Bajos. ⁸Hospital de Beaujon AP-HP, Clichy, Francia. ⁹UCL, Institute for Liver, Reino Unido. ¹⁰UZ Leuven, Bélgica. ¹¹Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. ¹²Gregorio Marañón General University Hospital, Madrid, España. ¹³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹⁴Hospital de Sant Joan Despi Moisés Broggi, Sant Joan Despi, España. ¹⁵University Health Network, Toronto, Canadá. ¹⁶University of Padova, Italia. ¹⁷Alma Mater Studiorum-Università di Bologna, Italia. ¹⁸Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. ¹⁹Universitat de Barcelona, España. ²⁰Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²¹Universität Münster-Fürstenberg, Münster, Alemania. ²²University of Amsterdam, Países Bajos. ²³Baylor College of Medicine, Houston, EE. UU. ²⁴Massachusetts General Hospital, Boston, EE. UU. ²⁵University of Zurich, Suiza. ²⁶Evotec (France) SAS-Campus Curie, Toulouse, Francia. ²⁷University of Alberta, Edmonton, Canadá. ²⁸Mayo Clinic, Rochester, EE. UU.

Introducción y objetivos: Estudios previos sugieren que la simvastatina puede tener efectos beneficiosos en la cirrosis descompensada. La rifaximina es eficaz para prevenir la encefalopatía hepática recurrente, pero se desconoce si puede prevenir otras complicaciones de la cirrosis. El presente estudio tenía como objetivo evaluar si la simvastatina asociada a rifaximina mejora la historia natural de la cirrosis descompensada.

Métodos: Ensayo doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 en pacientes con cirrosis descompensada de 14 hospitales universitarios europeos. Los pacientes con Child Pugh Turcotte (CPT) B o C fueron asignados aleatoriamente a recibir simvastatina 20 mg/día más rifaximina 1.200 mg/día o placebo de ambos durante 12 meses, estratificados según la clase CPT. El objetivo principal fue analizar la incidencia de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (*Acute-On-Chronic Liver Failure*, ACLF), analizado mediante un análisis de regresión de Cox con riesgo competitivo de muerte o trasplante y estratificado según la clase CPT. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de trasplante, la combinación de ACLF, muerte y trasplante, y la combinación de episodios de descompensación de la cirrosis (ascitis de nueva aparición o empeoramiento de ascitis previa, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva por varices, insuficiencia renal aguda e infecciones).

Resultados: Se aleatorizó a 254 pacientes. Tras la exclusión de 17 pacientes, 237 (194 CPT B y 43 CPT C) constituyeron la población por intención de tratar: 117 y 120 en los grupos de tratamiento y placebo, respectivamente. La mayoría de los pacientes eran varones (72%) con una edad media de 57 años; el alcohol fue la causa más frecuente de cirrosis (80%). No hubo diferencias en el objetivo principal de incidencia de ACLF: 20 frente a 13 sujetos presentaron 23 y 13 episodios de ACLF respectivamente en los grupos de tratamiento y placebo [HR 1,73 (0,73-4,10), p = 0,21]. Doce

frente a 11 pacientes fallecieron y 3 frente a 8 pacientes fueron trasplantados en los grupos de tratamiento y placebo, respectivamente [HR para la supervivencia libre de trasplante 0,678 (0,34-1,33)]. No se encontraron diferencias ni en la combinación de ACLF + muerte + trasplante [IC 0,831 (0,45-1,53), p = 0,55] ni en la combinación de episodios de descompensación de cirrosis [IC 0,788 (0,52-1,18), p = 0,25]. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (413 frente a 396, p = 0,59), aunque tres pacientes del grupo de tratamiento (2,6%) desarrollaron rabiomielitis, probablemente atribuible al tratamiento con simvastatina.

Conclusiones: En la cirrosis descompensada, el tratamiento con simvastatina más rifaximina durante 12 meses no se asoció con una reducción del ACLF, las complicaciones o la muerte. Estos resultados no apoyan el uso de esta terapia combinada en la cirrosis descompensada.

Cáncer de hígado “Básica”

KLF15 ACTS AS A TUMOR SUPPRESSOR IN CHOLANGIOCARCINOMA REGULATING TUMOR CELL PROLIFERATION AND MITOCHONDRIAL METABOLISM

Iruñe Lasa-Elosegi¹, Nuno A Paiva¹, Paula Olaiola^{1,2,3}, Colm J O'Rourke⁴, Jesper B Andersen⁴, Mikel Azkargorta^{5,6}, Felix Elortza^{5,6}, Luis Bujanda^{1,5}, María J Perugorria^{1,7,8}, Jesús M Banales^{1,5,8,9} and Pedro M Rodrigues^{1,1,5,8}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián, Spain. ²MRC Human Genetics Unit, Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, United Kingdom. ³Centre for Inflammation Research, Queens Medical Research Institute, University of Edinburgh, United Kingdom. ⁴Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark. ⁵National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III”), Spain. ⁶Proteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. ⁷Departments of Medicine and Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. ⁸IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ⁹Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Cholangiocarcinoma (CCA) includes a heterogeneous group of biliary malignancies with dismal prognosis. Krüppel-like factors (KLF) are a family of highly conserved and widely expressed transcription factors involved in a multitude of physiological and pathological processes in humans, including organogenesis, differentiation, cellular homeostasis and cancer. Specifically, dysregulation of expression and/or activity of KLF15 in several types of cancers has been reported but its role in cholangiocarcinogenesis remains totally unknown. Here, we investigated the role of KLF15 during cholangiocarcinogenesis and evaluated its potential as a diagnostic, prognostic and therapeutic tool.

Methods: KLF15 expression was evaluated in human CCA tissues [Montal (n = 182), Copenhagen (n = 210), TCGA (n = 36), Job (n = 78), TIGER-LC (n = 91), Nakamura (n = 111), Jusakul (n = 71) and San Sebastian cohorts (n = 21)], cell lines and mouse tumors. KLF15-overexpressing CCA cells were generated through lentiviral infection. The proteome of KLF15-overexpressing cells and control counterparts was evaluated by high-throughput mass spectrometry and cells were characterized in terms of proliferation, survival,

tumorigenicity, invasiveness and overall aggressiveness *in vitro* and *in vivo*.

Results: *KLF15* expression was downregulated in human CCA tissues from 6 different patient cohorts compared to surrounding normal liver tissue, independently on the tumor mutational background. Importantly, decreased *KLF15* levels were related with gene hypermethylation and treating CCA cells with demethylating agents (*i.e.*, decitabine) *in vitro* increased *KLF15* mRNA levels. Further, low *KLF15* levels in CCA tumors correlated with the expression levels of markers of tumor progression, worse tumor features, more advanced disease and decreased overall survival. *In vitro*, *KLF15* protein and mRNA levels were found downregulated in human CCA cells compared to normal human cholangiocytes. At the functional level, experimental overexpression of *KLF15* decreased cell viability, tumorigenicity, migration, mitochondrial metabolism and proliferation, by inducing cell cycle arrest at G2/M phases. In addition, cell death remaining seemingly unaffected when compared to controls. *In vivo*, *KLF15*-overexpressing CCA cells revealed decreased tumor growth rates when compared to control cells after subcutaneous injection to immunodeficient mice. In parallel, intratumor injection of *KLF15*-containing lentivirus to already established subcutaneous CCA tumors halted tumor growth, in comparison to control conditions.

Conclusions: *KLF15* act as a tumor suppressor in CCA, holding promise as a potential diagnostic and prognostic biomarker as well as an important therapeutic target. Consequently, novel therapeutic strategies aiming to restore *KLF15* levels in human CCA should be investigated in the future and considered as a novel approach to improve the prognosis of patients with CCA.

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

EL PATRÓN DE TRANSAMINASAS EN EL TIEMPO NO SE ASOCIA CON UNA EVOLUCIÓN HEPÁTICA MÁS AGRESIVA: RESULTADOS DEL REGISTRO WILSON AEEH

Marina Berenguer¹, Pablo Alonso Castellano², Antonio Oliveira³, Esther Molina Pérez⁴, José María Moreno Planas⁵, Concepción González de Frutos⁶, José María Pinazo Bandera⁷, Helena Masnou Ridaura⁸, Paula Iruzubieta⁹, María Luisa González Diéguez¹⁰, Javier Ampuero¹¹, Jose Ramón Fernández Ramos¹², Carolina Muñoz¹³, Ana Arencibia Almeida¹⁴, Sara Lorente¹⁵, Manuel Delgado Blanco¹⁶, Diego Burgos Santamaría¹⁷, Víctor Vargas¹⁸, Alba Cachero¹⁹, Manuel Hernández Guerra²⁰, Judith Gómez Camarero²¹, María Julia Morillas Ariño²², María Lázaro Ríos²³, Isabel Carmona Soria²⁴, Gemma Carrión²⁵, Ariadna Bono¹, Anna Miralpeix²⁶, Luis García-Villarreal² y Zoe Mariño²⁶

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IISLaFe, Ciberehd, Valencia, España. ²Servicio Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España. ³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁴Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Facultad de Medicina Universidad de Castilla La Mancha, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. ⁶Hospital Universitario de Toledo, España. ⁷Unidad 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. ⁸Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,

Santander, España. ¹⁰Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹²Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España. ¹³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹⁴Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ¹⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, IISS Aragón, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España. ¹⁶Hospital Universitario A Coruña, España. ¹⁷Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹⁸Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España. ¹⁹Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. ²⁰Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. ²¹Hospital Universitario de Burgos, España. ²²Hospital Universitario Virgen de la Luz, Cuenca, España. ²³Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²⁴Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ²⁵Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ²⁶Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: El pronóstico en la enfermedad de Wilson (EW) depende del diagnóstico precoz y tratamiento crónico correctamente cumplimentado. Los parámetros de homeostasis del cobre nos ayudan para determinar la estabilidad en la EW, pero no siempre se correlacionan con las enzimas hepáticas ni con el pronóstico. Nuestro objetivo fue determinar el valor predictivo de las transaminasas.

Métodos: Pacientes con diagnóstico confirmado de EW (Leipzig Score > 3) con presentación hepática y/o mixta con ≥ 1 año de seguimiento desde el diagnóstico incluidos en el Registro Wilson AEEH. Se recogieron datos demográficos, fenotipo y gravedad al diagnóstico, tratamiento y cumplimentación, parámetros analíticos, histológicos y elastográficos. Se estratificaron a los pacientes según gravedad hepática al diagnóstico: grupo 1 leve (sin cirrosis) vs. grupo 2 grave. Se analizó el patrón de transaminasas durante el seguimiento (estable: ASAT y ALAT siempre normales vs. oscilante: ASAT y/o ALAT > ULN u oscilando normalidad/ elevadas). Se definió “evolución agresiva” como progresión histológica o elastográfica o descompensación clínica incluyendo necesidad de trasplante o muerte de causa hepática.

Resultados: Se incluyeron 228 pacientes (Grupo 1 leve, n = 160, 70%; Grupo 2 grave, n = 68, 30%). El tiempo mediano de seguimiento fue 16 años. Los pacientes del grupo 2 tenían mayor edad al diagnóstico, mayor proporción de formas mixtas de presentación, menor proporción de tratamiento con zinc (tanto de inicio como al primer año postratamiento), y menor proporción de pacientes con ALT elevada en el diagnóstico (p < 0,05). Un tercio de los pacientes del grupo 1 tuvo una evolución agresiva, fundamentalmente por empeoramiento elastográfico, frente a 50% del grupo 2 (p = 0,016), sobre todo por descompensación y aumento rigidez hepática. Un patrón de transaminasas fluctuante o alto no se asoció con peor evolución. En el grupo 1, el 31% de los pacientes con este patrón oscilante tuvo progresión frente al 45% de los pacientes con transaminasas normales (p = 0,71). Estos porcentajes fueron superiores en el grupo 2, 50% de los “transaminasas altas/oscilantes” tuvieron mal pronóstico frente al 67% de los pacientes con transaminasas normales (p = 0,47). Globalmente un 38% tuvo una progresión agresiva, y esta se asoció con mayor edad al diagnóstico, transaminasas en rango normal al diagnóstico, tratamiento quelante, y pertenecer al grupo 2. Un patrón estable de las transaminasas se asoció con progresión agresiva sin alcanzar significación estadística. Solo la edad mantuvo significación estadística en el análisis multivariable.

Conclusiones: La progresión agresiva de los pacientes con EW no se asoció con el patrón de transaminasas alto/oscilante. Es posible que el tipo de tratamiento, sus modificaciones y el grado de adherencia puedan influir en estos resultados. El diagnóstico precoz y, por tanto, un alto índice de sospecha, es esencial para obtener un pronóstico favorable.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Sesión general 5 (viernes 16 de febrero)

Moderadores:

Antonio Gil (Sevilla) y Mónica Pons (Barcelona)

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

INTERVENCIÓN EN EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET): ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO. ESTUDIO EHMET-DIA

Carmen Lara Romero¹, Rocio Aller², Rocío Muñoz-Hernández³, Miguel A. Fernández-Gómez^{4,5}, Javier García Rioja⁶, Blanca Escudero^{7,8}, Lucía López Bermudo^{7,8}, Jesús Funuyet^{5,9}, Raquel Millán¹⁰, Isabel Fernández-Liranzazu^{5,11}, Rebeca Sigüenza¹², Marta Menéndez Suárez¹³, Claudio González-García¹³, Eva Gloria del Río Rebolledo¹³, Carmen Carnicero Ridríguez¹³, Víctor Arroyo López¹³, Franz Martin¹⁴, Javier Castell¹⁵ y Manuel Romero-Gómez¹⁶

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, España. ²Hospital Universitario de Valladolid, España.

³Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, España. ⁴Servicio de Actividades Deportivas, España. ⁵Universidad de Sevilla, España. ⁶Vibra, ejercicio y salud, Valladolid, España.

⁷Departamento de Nutrición, España. ⁸Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España. ⁹Unidad de Psicología Clínica, España.

¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹²Unidad de Física Interdisciplinar, España.

¹³Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Valladolid, España. ¹⁴Servicio de Aparato digestivo, Hospital Universitario Clínico de Valladolid, España. ¹⁵Departamento de Nutrición, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.

¹⁶Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹⁷Servicio 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.

Introducción: La pérdida de peso se asocia a mejoría de la enfermedad hepática con resolución de la esteatohepatitis y regresión de la fibrosis (Vilar-Gómez. *Gastroenterology* 2015).

Objetivos: Conocer el efecto sobre la fibrosis y esteatosis hepática mediante elastografía por resonancia magnética (MRE) del ejercicio físico intensivo en pacientes con EHmet sometidos a dieta mediterránea hipocalórica.

Métodos: Se incluyeron 98 pacientes con EHmet demostrada por biopsia y se aleatorizaron en dos brazos de tratamiento: Brazo A: Dieta mediterránea hipocalórica ajustada a geometría nutricional y ejercicio físico intensivo, estructurado y monitorizado de forma presencial durante 3 meses. Brazo B: Dieta mediterránea hipocalórica ajustada a geometría nutricional y recomendaciones estándar de ejercicio físico durante 3 meses. Se realizó estudio de RM (PDFF, MRE, DeMILI) basal, a los 3 meses y 6 meses, así como elastografía transitoria hepática mediante fibroscan® (ET), control metabólico, de función hepática y psicológico. La intervención dietética fue realizada en instalaciones deportivas, monitorizada y asistida por expertos en medicina del deporte. La dieta mediterránea fue elaborada y fue monitorizada utilizando cuestionario prediMed por expertos en nutrición.

Resultados: Hubo 46/98 diabéticos (47%), hipertensos 63/98 (64,3%), mujeres 54/98 (55%). Los pacientes aleatorizados al brazo A mostraron una mejoría significativa en la elastografía por RM (MRE basal 2,39 kPa, MRE 3 meses 2,22, MRE 6 meses 2,17 kPa; $p = 0,027$) y en la infiltración grasa (PDFF basal 12,9%, PDFF 3 meses 9,65%, PDFF 6 meses 10,31%; $p = 0,005$). Esto no ocurre en el brazo B (MRE basal 2,79, MRE 3 meses 2,78, MRE 6 meses 2,63; $p = 0,28$) e infiltración grasa (PDFF 13,96%, a los 3 meses 12,58% y 6 meses 15,38 ($p = 0,26$). Perdieron más de 5% del peso 11/44 en el brazo B y 12/48 en el brazo A ($p = 0,59$). No hubo diferencias entre brazos en HTA ni DM pero hubo más DL en brazo B (29/48 vs. 40/48; $p = 0,002$).

Conclusiones: el ejercicio físico intensivo dirigida mejora la fibrosis y esteatosis hepáticas, independientemente de la pérdida de peso. Son imprescindibles equipos multidisciplinares con profesionales del deporte y de la nutrición en el tratamiento de los pacientes con EHmet.

Cáncer de hígado “Básica”

RESTORING RETINOIC RELATED ORPHAN RECEPTOR ALPHA (RORA) ATTENUATES TUMOR GROWTH IN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

Laura Sererols Viñas¹, Paula Cantalops Vilà¹, Raquel A. Martínez García de la Torre¹, Silvia Ariño¹, Gemma García Vicién¹, Carmen Cárcamo Giráldez¹, Joana Ferrer^{2,3}, Alejandro Forner^{2,3}, Loreto Boix^{2,3}, Maria Reig^{2,3}, Pau Sancho Bru^{1,3} and Silvia Affò¹

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ²Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain. ³Centro de Investigación Médica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Introduction and objectives: Retinoic related orphan receptor alpha (RORA) is a transcription factor, known to be a tumor suppressor in several solid tumors however, nothing is known yet, about its role in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA). iCCA is an aggressive malignancy of the biliary tract and is the second primary malignancy of the liver with few therapeutic options, late diagnosis, chemotherapy resistance and dismal prognosis. With the urgent need to find new therapeutic options for iCCA, here, we aim at investigating the unknown role of RORA in iCCA.

Methods: Human samples of iCCA tumoral (n = 8) and adjacent non-tumoral (n = 8) tissue, as well as cancer-associated fibroblasts (CAFs), were obtained from tumor resection at Hospital Clínic de Barcelona. RORA agonist SR1078 (5 uM), was used to treat *in vitro* Hucct-1 iCCA cell line; and human primary CAFs, isolated by outgrowth from human samples (n = 3). C57BL/6J male mice were used to assess the effects of RORA expression *in vivo*. After inducing iCCA by hydrodynamic tail vein injection (HDTVI) of pCaggs-KRAS-G12D, CRISPR/Cas9 sg-p19 and SB13 plasmids (KRAS/P19 model), mice were randomly divided into 2 groups and were injected with vehicle (n = 7) or SR1078 (10 mg/kg) (n = 11) intraperitoneally, 3 times per weeks, during the last 2 weeks of tumor development. Livers were resected 24h after the last injection, and 6 weeks after tumor induction.

Results: As assessed by qPCR, a significant reduction of RORA expression (p = 0.03) was observed in primary human tumoral (n = 8) vs. adjacent non-tumoral samples (n = 8) of iCCA. The reduction of RORA expression in tumoral vs. non-tumoral tissue, was also confirmed by immunofluorescence in primary human iCCA samples (p = 0.028). *In vitro* experiments showed that RORA agonist SR1078, reduced the proliferation and increased pro-apoptotic gene expression in the iCCA Hucct-1 cell line. Moreover, when tested on primary human CAFs obtained from n = 3 patients, RORA agonist, reduced the myofibroblastic markers COL1A1 (p = 0.01), HAS2 (p = 0.001), ACTA2 (p < 0.01), as assessed by qPCR. To functionally validate our findings *in vivo*, SR1078 RORA agonist was injected in an experimental model of iCCA, driven by KRAS mutation. Restoring RORA in iCCA, reduced the tumor number (p = 0.03) as well as tumor size as assessed by the diameter of the largest tumor found in each liver (p = 0.0019), as compared to vehicle group.

Conclusions: Our data show that RORA is lost in iCCA, and suggest that restoring RORA using the SR1078 agonist, may be therapeutically beneficial to reduce tumor growth in this tumor. The role of RORA agonism on the tumor microenvironment and its safety are currently under investigation.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

LA EXPRESIÓN PLASMÁTICA DE LOS MIR122-5P Y MIR21-5P PREDICE LA RECAÍDA DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) DESPUÉS DE LA RETIRADA DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Pinelopi Arvaniti^{1,2}, Olga Millán^{3,4}, Ignasi Olivas¹, Mar Riveiro-Barciela^{3,5}, Montserrat Garcia-Retortillo⁶, Mercè Roget⁷, Thais Leonel^{1,3}, Sergio Rodríguez-Tajes^{1,3}, Judit Julian⁴, Mercè Brunet^{3,4} y María-Carlota Londoño^{1,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Fundación de Investigación Clínic Barcelona-Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España. ²Department 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. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Farmacología y Toxicología, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB), IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁵Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Sección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁷Unidad Hepatología, Servicio de Gastroenterología Consorci Sanitari de Terrassa, España.

Introducción: Más de 50% de los pacientes con HAI presentan un brote de la enfermedad tras la retirada de la inmunosupresión (IS). Desafortunadamente, no hay ningún biomarcador que ayude a predecir la recaída de la HAI. Los microRNAs (miRNAs) circulantes en el plasma se han asociado con la actividad de la HAI y podrían servir como factores predictivos de recaída.

Objetivos: Estudiar la capacidad de un panel de miRNAs circulantes para predecir la recaída de la HAI tras la retirada de la IS.

Métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico de retirada de la IS en 30 pacientes con HAI. El tratamiento fue disminuido progresivamente y retirado según las guías clínicas. La expresión plasmática del miR155- 5p, miR122-5p, miR181-5p, miR21-5p, miR221-3p, miR4725-3p, miR6125, miR3196-3p y miR4634 fue determinada por reacción en cadena de polimerasa (RCP) de transcripción inversa cuantitativa con la fórmula $2^{-\Delta\Delta Cq}$ en muestras obtenidas antes de la retirada de la IS (T₀), durante el seguimiento (T₁, antes de la recaída con transaminasas e IgG normal) y en el momento de la recaída (T₂, o similar en los pacientes en respuesta bioquímica sostenida, RBS).

Resultados: Dieciséis pacientes (53%) eran mujeres con una mediana de edad de 59 años (IQR: 49-70) y una mediana de tiempo en RBS de 44 meses (IQR: 37-55). Al inicio de la retirada de la IS (T₀), la mediana de AST fue 19 UI/L (IQR: 16-22), ALT 15 UI/L (IQR: 11-22) e IgG 10 g/L (IQR: 9-11). Todos los pacientes estaban en remisión histológica (mHAI < 4) en la biopsia realizada en T₀. Tras una mediada de seguimiento de 7 meses (IQR: 2-26), 14 (47%) pacientes presentaron una recaída de la HAI. Los pacientes con recaída tenían una expresión significativamente más elevada del miR122-5p en T₀, T₁ (mediana de 4 meses, IQR: 2-12) y T₂, que los pacientes en RBS (p < 0,05 para todas las comparaciones). Por el contrario, la expresión del miR21-5p en T₁ fue significativamente menor en los pacientes que presentaron una recaída (21 vs. 31 en pacientes en RBS, p = 0,02). No se detectaron diferencias significativas en la expresión del resto de los miRNAs analizados. Utilizando un modelo general lineal con medidas repetidas, se detectó una elevación significativa del miR122-5p durante el seguimiento en los pacientes con recaída (F(1,28) = 8,46; p < 0,01), con un efecto de interacción

significativo sobre la probabilidad de recaída ($F(1,28) = 8,46$; $p < 0,01$). La combinación de la expresión de miR122-5p y miR21-5p en T_1 , predice el desarrollo de recaída durante el seguimiento (AUC 0,90; IC95% 0,73-0,98; $p < 0,01$).

Conclusiones: Una elevación progresiva de la expresión del miR122-5p, en paralelo con una disminución significativa del miR21-5p precede la alteración del perfil hepático en los pacientes que presentan una recidiva de la HAI tras la retirada de la IS. La determinación combinada de la expresión plasmática de los miR122-5p y miR21-5p se podría utilizar como biomarcador no-invasivo de recaída tras la retirada de la IS en HAI.

Cáncer de hígado “Básica”

NOVEL REGULATORY MECHANISMS OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR β SIGNALING PATHWAY BY THE HISTONE METHYLTRANSFERASE G9A

Borja Castelló-Urbe¹, Amaya López-Pascual^{2,3}, Jose Maria Herranz^{1,4}, Elena Adan-Villaescusa¹, Ainara Irigaray-Miramón¹, Maria Ujue Latasa¹, Iker Uriarte^{1,4}, Maria Arechederra^{1,3,4}, Isabel Fabregat^{4,5,6}, Bruno Sangro^{2,3,4}, Carmen Berasain^{1,4}, Maite G. Fernandez-Barrena^{1,3,4} and Matías A. Ávila^{1,3,4}

¹Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ²Hepatology Unit, CCUN, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. ³Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain. ⁴CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁵TGF- β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. ⁶Department of Physiological Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona (UB), Barcelona, Spain.

Introduction: Transforming growth factor β (TGF β) is a pluripotent cytokine that participates in all stages of liver disease. TGF β has antiproliferative effects in hepatocytes and controls liver regeneration. However, high levels of TGF β results in hepatocellular death and the activation of stellate cells to myofibroblasts. During liver tumorigenesis, TGF β behaves as a suppressor factor at early stages; however, there is strong evidence that overactivation of TGF β signaling might contribute to later tumor progression, once cells escape from its cytostatic effects. Recent findings indicate that the histone lysine-methyltransferase G9a is involved in the cellular responses to TGF β but its specific contribution and the underlying mechanisms of action are still unclear. This work aims at elucidating the role of G9a in TGF β signaling and to explore its potential as a mechanistic target in different aspects of liver disease.

Methods: G9a overexpression and inhibition was performed in human and murine HCC cells. G9a chemical inhibitors (CM272 and UNC0642) were used. The effects of G9a gene expression manipulation and enzymatic inhibition on TGF β 1 actions were evaluated by RNAseq. Mechanistic studies were carried out by gene and protein expression analyses, promoter-luciferase reporter and ChIP assays. The role of G9a in TGF β 1 pathway was assessed in primary hepatocytes from mice with hepatocyte-specific G9a deletion (G9^{del^{hep}}) and in a model of acute liver damage induced by CCl4 administration in wild type and G9^{del^{hep}} mice.

Results: Inhibition of G9a in all tested HCC cell lines resulted in an impaired transcriptional response to TGF β 1 stimulation. These results were supported by the use of specific G9a inhibitors and observations in primary hepatocytes from G9^{del^{hep}} mice. Transcrip-

tom analyses in Huh7 human HCC cells revealed significant alterations in TGF β -mediated gene expression regulation when G9a was knocked down. G9a inhibition led to a profound decrease in TGF β 1 mRNA and protein levels. Luciferase assays confirmed that G9a inhibition or overexpression negatively or positively modulated TGF β 1 promoter activity, respectively. Analysis of regulatory elements controlling TGF β 1 promoter activity identified SMAD3 as a likely candidate. G9a inhibition resulted in a downregulation of SMAD3 expression levels. ChIP analyses showed clear binding of G9a to a specific site in the SMAD3 gene promoter, suggesting a potential role for G9a as a coactivator of this central effector in the canonical TGF β signaling pathway. Furthermore, in an acute liver injury mouse model induced by CCl₄, the upregulation of genes involved in fibrogenic and reparative processes mediated by TGF β 1 was significantly attenuated in G9^{del^{hep}} mice compared to WT.

Conclusions: G9a acts as a potent regulator of the TGF β pathway, directly modulating the expression of its central effector SMAD3. These findings provide a novel regulatory mechanism for a signaling pathway highly relevant in liver pathophysiology.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

VALIDACIÓN DE LA “REGLA DEL 5” DE BAVENO VII EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE VIDA REAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA

Elba Llop¹, Huapeng Lin^{2,3}, Hye Won Lee⁴, Terry Cheuk-Fung Yip^{2,3}, Emmanuel Tsochatzis⁵, Salvatore Petta⁶, Elisabetta Bugianesi⁷, Masato Yoneda⁸, Ming-Hua Zheng⁹, Hannes Hagström^{10,11}, Jérôme Boursier¹², George Boon-Bee Goh¹³, Wah-Kheong Chan¹⁴, Rocio Gallego-Durán¹⁵, Arun J. Sanyal¹⁶, Victor de Ledinghen¹⁷, Philip N Newsome¹⁸, Jian-Gao Fan¹⁹, Laurent Castéra²⁰, Michelle Lai²¹, Stephen Harrison^{22,23}, Céline Fournier-Poizat²⁴, Grace Lai-Hung Wong^{2,3}, Grazia Pennisi⁶, Angelo Armandi⁷, Atsushi Nakajima⁸, Wen-Yue Liu²⁵, Ying Shang¹⁰, Marc de Saint-Loup¹², Kevin Kim Jun Teh¹³, Carmen Lara-Romero¹⁵, Amon Asgharpour¹⁶, Sara Mahgoub¹⁸, Mandy Chan²⁴, Clemence M Canivet^{12,26}, Manuel Romero-Gomez¹⁵, Seung Up Kim⁴, Vincent Wai-Sun Wong^{3,12} y José Luis Calleja¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHISA, CIBERehd, España. ²Medical Data Analytics Centre, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, China. ³State Key Laboratory of Digestive Disease, Institute of Digestive Disease, The Chinese University of Hong Kong, China. ⁴Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, República de Corea. ⁵University College London Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and UCL, London, Reino Unido. ⁶Sezione di Gastroenterologia, Di,Bi,M,I,S, University of Palermo, Italia. ⁷Department of Medical Sciences, Division of Gastroenterology and Hepatology, A,O, Città della Salute e della Scienza di Torino, University of Turin, Italia. ⁸Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japón. ⁹MAFLD Research Center, Department of Hepatology, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, China. ¹⁰Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, Suecia. ¹¹Division of Hepatology, Department of Upper GI Diseases, Karolinska University Hospital, Huddinge, Estocolmo, Suecia. ¹²Hepato-Gastroenterology and Digestive Oncology Department, Angers University Hospital, Angers, Francia. ¹³Department of

Gastroenterology and Hepatology, Singapore General Hospital, Singapur. ¹⁴Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya, Malasia. ¹⁵Digestive Diseases Unit and CIBEREhd, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. ¹⁶Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, EE. UU. ¹⁷Centre d'Investigation de la Fibrose Hépatique, Haut-Lévêque Hospital, University Hospital of Bordeaux, Pessac, Francia. ¹⁸National Institute for Health Research, Biomedical Research Centre at University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust and the University of Birmingham, Reino Unido. ¹⁹Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Key Lab of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Shanghai, China. ²⁰Université Paris Cité, UMR1149 (CRI), INSERM, Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Clichy, Francia. ²¹Division of Gastroenterology & Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, EE. UU. ²²Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford Oxford, Reino Unido. ²³Pinnacle Clinical Research, San Antonio, Texas, EE. UU. ²⁴Echoscens, Paris, Francia. ²⁵Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, China. ²⁶HIFIH Laboratory, SFR ICAT 4208, Angers University, Angers, Francia.

Introducción: La “regla del 5” (Baveno VII) de elastografía de transición (VCTE) determina el riesgo de descompensación y mortalidad hepática. Nuestro objetivo fue validarla en una cohorte de pacientes con enfermedad hepática metabólica (EHmet).

Métodos: Estudio retrospectivo. Inclusión de pacientes con EHmet de 16 centros (EE. UU., Europa y Asia) con VCTE basal. Se evaluó la “regla del 5” para predecir eventos hepáticos (EH) y mortalidad hepática.

Resultados: Desde febrero 2004 a enero 2023 16.603 sujetos incluidos. Edad media 52,5 años, 58% varones, 28% obesos. 316 (1,9%) desarrollaron un EH (130 hepatocarcinoma/209 descompensación hepática) y 65 (0,4%) fallecidos de causa hepática tras una mediana de seguimiento de 51,7 meses (IQR 25,2-85,2). Los EH se incrementaron significativamente en cada categoría (KPa: < 10 KPa 0,5%, 10-15 3%, 15-20 10,7%, 20-25 10,7%, ≥ 25 23,2%; $p < 0,001$) (fig.). El análisis de riesgos competitivos mostró un riesgo de EH ascendente

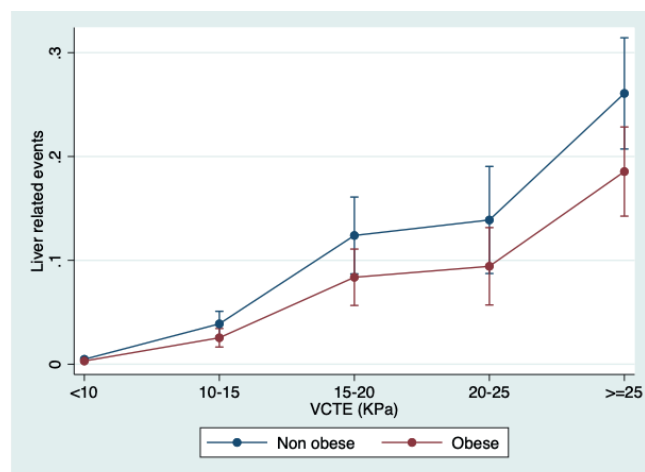


Fig 1. El modelo de regresión logística objetivó un incremento significativo de EH para cada categoría en obesos/no obesos si bien las curvas se separan con el aumento de categoría ($p < 0,001$).

significativo para cada categoría tanto en pacientes no obesos como obesos (no obesos: KPa: 10-15: SHR7,1 (IC95 4-12,8), 15-20: SHR30,3 (IC95 17,4-52,8), 20-25: SHR 36,9 (19,5-70,1), ≥ 25 : SHR43,1 (IC95 26,2-71,1) ($p < 0,001$)/obesos: KPa: 10-15: SHR2,9 (IC95 1-8,5), 15-20: SHR 15,7 (IC95 6,4-38,4), 20-25: SHR 27,4 (IC95 10,9-69), ≥ 25 : 22,5 (IC95 9,6-52,8) ($p < 0,001$)), son precisos valores más elevados de VCTE en obesos para similar riesgo de EH. Una nueva “regla del 10” en obesos tenía riesgo de EH similar al de no obesos con la “regla del 5” (KPa: 10-20: SHR 11,1 (IC95 7,2-17,0), 20-30: SHR 35,7 (IC95 25,7-56,2) y ≥ 30 SHR41,9 (IC95 25,6-68,6); $p < 0,001$). El riesgo de mortalidad aumentó significativamente para cada categoría (KPa: 10-15: SHR 11,3 (IC 95 4,6-27,7), 15-20: SHR 31,6 (IC95 12,5-80,3), 20-25: SHR 33,6 (IC95 10,9-103,1), ≥ 25 : 101,7 (IC95 46-225) ($p < 0,001$).

Conclusiones: La “regla del 5” predice el riesgo de EH y mortalidad en pacientes con EHmet. En obesos una “regla del 10” determina de forma más precisa el riesgo de EH.

VCTE (KPa).

Hepatopatías colestásticas y autoinmunes “Básica”

HOMEOSTASIS DEL Mg^{2+} EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS COLESTÁSTICAS: POTENCIAL DIANA TERAPÉUTICA

Narora Goikoetxea-Usandizaga^{1,2}, Irene González-Recio¹, Jorge Simón^{1,2}, Marina Serrano-Maciá¹, Marta R. Romero³, Beatriz Sanchez de Blas³, María Andrés- Rozas⁴, Ana Martínez-Alcocer⁴, Ute Schaeper⁵, Malgorzata Milkiewicz⁶, Piotr Milkiewicz⁷, Rubén Nogueiras^{8,9}, Jordi Gracia-Sancho^{2,4}, Jose Juan García-Marín^{2,3} y María L. Martínez-Chantar¹

¹Liver Disease Lab, CICbioGUNE, Derio, España. ²CIBEREHD, Madrid, España. ³Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), IBSAL, University of Salamanca, España. ⁴Liver Vascular Biology Research Group, Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵Silence Therapeutics GmbH, Berlin, Alemania. ⁶Department of Medical Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia. ⁷Liver and Internal Medicine Unit, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia. ⁸Department of Physiology, Research Centre of Molecular Medicine and Chronic Diseases, Universidad de Santiago de Compostela, España. ⁹CIBERobn, Santiago de Compostela, España.

La colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) son hepatopatías colestásticas crónicas frecuentes caracterizadas por colestasis, afección de las vías biliares y procesos profibróticos. Sin embargo, la causa subyacente sigue siendo desconocida. En las hepatopatías agudas y crónicas se han observado alteraciones de la homeostasis del magnesio (Mg^{2+}), un cofactor crucial en numerosas reacciones enzimáticas y un regulador de la función mitocondrial y del retículo endoplásmico (RE). En este estudio nos propusimos caracterizar la homeostasis del Mg^{2+} en modelos clínicos y preclínicos de colestasis, con el objetivo de identificar una posible diana terapéutica. Estudiamos la homeostasis del Mg^{2+} en biopsias hepáticas de pacientes con CBP y CEP. Se utilizaron como modelos animales de colestasis la ligadura del conducto biliar (BDL) y ratones carentes de *Mdr2* (*Mdr2*^{-/-}). Tras el tratamiento con GalNAc- siCnm4 (3 mg/kg) se evaluaron *in vivo* la lesión hepática, la inflamación, la fibrosis y el metabolismo de los ácidos biliares. Las muestras de hígado se estudiaron mediante análisis proteómico. También se evaluó el efecto del silenciamiento de CNNM4 en cortes de precisión de hígado humano. El cribado

de los transportadores hepáticos de Mg²⁺ mostró niveles elevados de ciclina M4 (CNNM4), un extrusor de Mg²⁺, en pacientes con CBP y CEP, y en modelos preclínicos. El silenciamiento de CNNM4 basado en GalNac mejora la colestasis *in vivo*, ya que impide la sobreexpresión de CNNM4, restaura la homeostasis de Mg²⁺ y revierte la inflamación y la fibrosis en ratones BDL y Mdr2^{-/-}. En cuanto al mecanismo de acción, hemos podido ver que el silenciamiento de CNNM4 modula la homeostasis de los ácidos biliares (ABs). El uso de NIRBAD confirmó que la terapia GalNac-siCnm4 reduce el tiempo de vaciado hepático de ABs en un tercio en los ratones Mdr2^{-/-}, de forma similar a los ratones WT. El análisis del proteoma de los modelos colestásicos reveló una respuesta antifibrótica y antiinflamatoria tras la restauración de la homeostasis de Mg²⁺. Además, la eficacia de la terapia GalNac-siCnm4 se probó en cortes de precisión de hígado humano, y el tratamiento redujo significativamente la fibrosis. En conclusión, la alteración de la homeostasis del Mg²⁺ es crucial en la enfermedad hepática colestásica y la restauración de los niveles hepáticos de Mg²⁺ mediante el silenciamiento de CNNM4 revierte las características colestásicas, reduciendo el desarrollo de fibrosis hepática y ofreciendo un nuevo enfoque terapéutico.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

IMPACTO DE LA PRESENCIA DE CARACTERÍSTICAS DE HEPATITIS AUTOINMUNE EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO METABÓLICO. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL REGISTRO HEPAMET

Anna Soria^{1,2}, Alba Díaz³, Rosa Martín⁴, Ana Ferrer⁵, Cristian Perna⁵, Juan Manuel Pericas⁶, M Teresa Salcedo-Allende⁷, Zyanya Calixto⁷, Javier Crespo⁸, María Teresa Arias-Loste⁸, Paula Iruzubieta⁸, Ignasi Olivas^{1,2}, Helena Hernández-Evole¹, Pere Ginès^{1,2,9}, María Carlota Londoño^{1,2,9} e Isabel Graupera^{1,2,9}

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

²Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España.

³Servicio de Anatomía Patológica, Centro de diagnóstico biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CiberEHD, Madrid, España.

⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁶Liver Unit, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

⁷Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, España. ⁸Servicio 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. ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España.

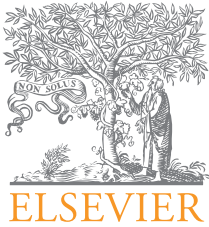
Introducción: Entre un 15 y un 30% de los pacientes con hígado graso metabólico (MASLD) tienen autoanticuerpos (Ac) positivos. Un análisis previo unicéntrico sugirió que la presencia de características autoinmunes analíticas e histológicas acompañando la MASLD confería un mayor riesgo de cirrosis y descompensación hepática.

Objetivos: Evaluar la presencia de características autoinmunes en la cohorte multicéntrica de pacientes con MASLD del registro HEPAMET y determinar su papel pronóstico.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico (registro HEPAMET) que incluye pacientes > 18 años con diagnóstico histológico de MASLD. Se excluyeron aquellos con hepatocarcinoma al diagnóstico y otras hepatopatías concomitantes. Se evaluó la presencia de Ac $\geq 1/40$ (ANA, AML), niveles de gammaglobulinas (IgG ≥ 12 mg/dl o Gg $\geq 18\%$) e histología sugestiva de autoinmunidad (hepatitis de interfase y/o inflamación portal moderada-grave) y se analizó si su presencia se asociaba a peor pronóstico.

Resultados: De los 731 pacientes elegibles, se incluyeron finalmente 336 con seguimiento clínico superior a un año (mediana de 57,4 meses (IQR:37-78)). Edad mediana de 59,37 años (IQR 50-66), 47,3% mujeres, IMC de 28,14 kg/m² (IQR 24,3-32,3), rigidez hepática de 11,15 kpa (IQR 8,7-16,9), CAP de 343 dB/m (IQR 305-373) y grado histológico de fibrosis de 2 (METAVIR) (IQR 1-3). Al final del seguimiento 109 (35,9%) tenían cirrosis, 47 (14%) se descompensaron y 23 (6,1%) fallecieron. Noventa y siete (de 266, 36,5%) tenían hipergammaglobulinemia y 136 (de 254, 53,5%) tenían Ac positivos (108 -42,9%- ANA y 79 -31,3%- AML). Setenta y dos (21,4%) tenían biopsia (bx) compatible con HAI de las cuales 40 (55,59%) se asociaron con elevación de Ac y/o Gg. Los tres criterios (bx, Ac y Gg) se encontraron solo en 15 pacientes (4,5%). Los niveles de AST eran similares en las bx compatibles respecto a las que no lo eran (p = 0,65). Los valores de rigidez hepática fueron significativamente superiores en el grupo bx + Ac y/o Ig (19,45 vs. 13,4, p = 0,008) y se observó una tendencia no significativa en el grupo de los 3 criterios (14,6 vs. 11, p = 0,065). Tener bx con Ac y/o Gg positivos se asoció a mayor riesgo de muerte (OR 2,9, p = 0,036, IC 1,069-7,84) y de descompensación de la cirrosis (OR 2,32, p = 0,037, IC 1,05-5,16). Tener los tres criterios se asoció a un mayor riesgo de desarrollar cirrosis (OR 3,15, p = 0,027, IC 1,149-9,5). Por el contrario, la presencia de solo Ig y Ac positivos con biopsia sin datos de HAI no se asoció a diferencias en el pronóstico.

Conclusiones: La presencia de Gg y Ac positivos es frecuente en pacientes por MASLD. Su presencia, junto con una bx sugestiva de autoinmunidad, confiere un peor pronóstico. Buscar datos de autoinmunidad (serológicos e histológicos) en los pacientes con MASLD puede ayudar a identificar a aquellos con peor pronóstico. El tratamiento para la HAI podría evaluarse en futuros estudios con el objetivo de mejorar el pronóstico en este subgrupo de pacientes.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Sesión general 6 (viernes 16 de febrero)

Moderadores:

Xabier Buqué (Bilbao) y Ana Guiberteau (Badajoz)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

LOS MODELOS PREDICTIVOS BASADOS EN TÉCNICAS NO INVASIVAS ESTRATIFICAN Y PRONOSTICAN MEJOR QUE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON CACLD POR MASLD

Juan Bañares¹, Laia Aceituno¹, Juan Manuel Pericàs^{1,2},
Mònica Pons^{1,2}, Salvatore Petta³, Juan G. Abraldes⁴
y Joan Genescà^{1,2}

¹Liver Unit, Digestive Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

³Section of Gastroenterology and Hepatology, Dipartimento di Promozione Della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (PROMISE), University of Palermo, Italia. ⁴Liver Unit, Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, Canadá.

Introducción: El empeoramiento histológico en MASLD se asocia con un aumento del riesgo de eventos clínicos (LRE). Los pacientes con cACLD presentan distintos grados de fibrosis y de riesgo de tener CSPH y, por lo tanto, de presentar LRE. El modelo ANTICIPATE-NASH (rigidez hepática-LSM y plaquetas) es capaz de estimar el riesgo de CSPH con y el ANTICIPATE-NASH-LRE (derivado del anterior) los LRE a 3 años.

Objetivos: Comparar el rendimiento pronóstico de estos modelos con la histología en una cohorte de pacientes con cACLD por MASLD.

Métodos: Análisis retrospectivo de cohorte combinada (HUVH/multicéntrico-Petta) de 699 pacientes con MASLD confirmado por biopsia y estadios F3-F4. Variable principal: aparición de LRE (evento compuesto de descompensación, HCC o muerte de causa hepática). Se analizaron las características de la cohorte y la distribución del riesgo de tener CSPH/LRE, validando los modelos predictivos. Se exploró la capacidad de los modelos en predecir eventos en comparación con la histología.

Resultados: Seguimiento de la cohorte: 42,8 meses (mediana-R 199,86; IQR 47,76). El 46,4% (324 pacientes) eran F3 y el 53,6% F4 (375 pacientes). LRE en el seguimiento: 56 pacientes (8%). Mediana de probabilidad de CSPH estimada por el modelo: 18,25% (R 97,91; IQR 31,74) y del riesgo de LRE a 3 años: 1,13% (R 49,77; IQR 2,59). Los pacientes F4 vs. F3 tuvieron: LSM más alto (22,68 vs. 15,8, $p < 0,001$), mayor probabilidad de CSPH (26,93 vs. 18,35%, $p < 0,001$) y de LRE a 3 años (10,65 vs. 4,86%, $p < 0,001$). LRE durante el seguimiento: 1,5% en F3 vs. 13,6% en F4 ($p < 0,001$). La calibración de los 2 modelos para predecir LRE fue excelente, mientras que la discriminación fue superior para los 2 modelos (0,93-c-statistic) comparado a la histología (0,67). La aportación pronóstica del dato histológico añadido a la predicción de LRE por los modelos fue nula. Con un punto de corte de riesgo de CSPH del 25% (equivalente a un riesgo de LRE a 3 años del 1,6%), la proporción de LRE observados fue de 0,98% en los pacientes con riesgo de CSPH $< 25%$ vs. 18,5% con $> 25%$ ($p < 0,001$). Este punto de corte tenía una mayor ES (0,653) y capacidad diagnóstica global (0,675) que el grado de fibrosis F3 vs. F4 (0,496 y 0,529, respectivamente) ($p < 0,0001$). Con un corte de $> 50%$ de riesgo de CSPH se objetivaba una prevalencia de LRE en el seguimiento del 30% (VPP), con un incremento de la SE (0,864) y capacidad diagnóstica (0,849). Con respecto a la distribución del riesgo de CSPH destacaba: 1) 30% de los F4 (107 pacientes) presentaban valores de riesgo de CSPH $< 12%$ (mediana de riesgo de los F3), ningún paciente presentó un LRE; 2) los 68 pacientes F3 con una estimación del riesgo de CSPH $> 25%$ concentraban los 5 LRE del grupo de F3.

Conclusiones: La histología (F3-F4) presenta un relevante solapamiento para predecir LRE. Los modelos no invasivos evaluados para predicción de riesgo de CSPH y LRE son más precisos a la hora de estratificar y predecir el riesgo de presentar un LRE.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

EFFECTO MODULADOR DE *AKKERMANSIA MUCINIPHILA* Y MELATONINA SOBRE LA COMPOSICIÓN Y FUNCIONALIDAD DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE FIBROSIS HEPÁTICA

Alba González Robles¹, Sara Román Sagüillo¹, María Juárez Fernández^{1,2}, Beatriz San Miguel¹, Susana Martínez Flórez¹, Paula Fernández Palanca^{1,2}, José Luis Mauriz^{1,2}, María Victoria García Mediavilla^{1,2}, Esther Nistal^{1,2}, M^a Jesús Tuñón^{1,2}, Javier González Gallego^{1,2} y Sonia Sánchez Campos^{1,2}

¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España.

Introducción y objetivos: La fibrosis hepática se considera un problema de salud pública cada vez más frecuente y su aparición y desarrollo se han asociado a la existencia de disbiosis intestinal, por lo que la modulación de la microbiota podría constituir un enfoque terapéutico pionero. La melatonina se ha caracterizado por sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antifibrogénicos, mientras que *Akkermansia muciniphila* se ha identificado como posible probiótico de nueva generación. En este contexto, nuestro objetivo es evaluar el efecto de la melatonina y de *A. muciniphila* sobre la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal en un modelo *in vivo* de fibrosis hepática temprana.

Métodos: Ratonos C57BL/6J fueron alimentados con dieta control (C) o dieta *Western Diet* (WD), suplementada con fructosa en el agua de bebida e inyectados con CCL4 durante 8 semanas. A continuación, se subdividieron según la dieta y el tratamiento: melatonina y/o *A. muciniphila* durante 4 semanas. Se llevaron a cabo análisis metagenómicos y metabólicos para determinar la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal.

Resultados: La dieta WD ocasionó una disbiosis intestinal mostrando cambios a nivel de filo, clase y género, como un aumento de *Pseudomonadota*, *Desulfovibrionia*, *Coriobacteriia*, *Gammaproteobacteria*, *Alistipes* y *Blautia* y una disminución de *Bacteroidota*, *Bacteroidia*, *Actinobacteria*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* y *Odoribacter*. Estos cambios en la composición de la microbiota intestinal tuvieron a su vez un impacto importante en el metaboloma fecal, mostrando un aumento de la concentración de metabolitos como el ácido ferúlico, acetilmurámico, 2-hidroxi-butírico, indol-3-acético y N-acetil-tirosina, todos asociados a la inflamación y la fibrosis, y una reducción de metabolitos antiinflamatorios y antioxidantes como colina, fosfocolina y ácido muricólico. El tratamiento con melatonina y *A. muciniphila* moduló la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, induciendo un aumento de los géneros *Bacteroides* y *Eisenbergiella* y una disminución del género *Odoribacter*, junto con una reducción significativa de la concentración fecal de numerosos metabolitos como varios ácidos dicarboxílicos, N-acetil-ornitina y N8-acetilelpermidina. Mediante un análisis de correlaciones se observó que estos cambios composicionales derivados del tratamiento se relacionan con un perfil metabólico concreto que podría estar implicado en la atenuación de la enfermedad por el tratamiento.

Conclusiones: La administración de melatonina, *Akkermansia muciniphila* o su combinación en el grupo WD revierte la disbiosis intestinal y conduce a una mejora de la funcionalidad de la microbiota intestinal que podría ser beneficiosa frente a la fibrosis hepática, lo que sugiere la potencial eficacia de esta combinación como posible enfoque terapéutico en el tratamiento de esta patología.

Agradecimientos: PID2020-120363RB-I00, LE017-P20. CIBERehd fundado por ISCIII.

Cáncer de hígado “Clínica”

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) EN ESPAÑA. RESULTADOS DEL III REGISTRO DE CHC DE LA AEEH

Margarita Sala^{1,2}, Sonia Pascual³, M. Rosa Rota Roca⁴, Ana M. Matilla⁵, Marta Campos^{2,6}, Manuel Delgado⁷, María Teresa Ferrer⁸, José Luis Montero⁹, Jesús M. González-Santiago^{2,10}, Antonio Guerrero García^{2,11}, Carles Aracil¹², Carlos Rodríguez-Lope¹³, Marta Romero-Gutiérrez¹⁴, Miguel Sogbe¹⁵, Sergio Vázquez-Rodríguez¹⁶, Javier Fuentes Olmo¹⁷, Beatriz Mínguez^{2,18}, Luis Cortés García¹⁹, Esther Molina²⁰, Paloma Rendón²¹, Ariadna Clos²², Dácil Díaz- Bethencourt²³, Araceli García- Sánchez²⁴, Raísa Quiñones²⁵, Javier Bustamante²⁶, Christie Perelló²⁷, Juan José Urquijo Ponce²⁸, Hernán Andreu²⁹, Camilo Julio Llamaza³⁰, Silvia Montoliu³¹, Cristina Fernández-Marcos³², Ana Guiberteau³³, Manuel Hernández-Guerra³⁴, Mercedes Vergara³⁵, Alexia M Fernández-López³⁶, María Paz Valer Lopez-Fando³⁷, María Luisa Gutiérrez-García³⁸, Tania Hernández-Alsina³⁹, Susana Coll⁴⁰, Berta Cuyàs⁴¹, María Julia Morillas⁴², Susana Rebollo⁴³, Miguel Fernández-Bermejo⁴⁴, Mercè Roget⁴⁵, Carolina Muñoz-Codoceo⁴⁶, Gemma Pacheco del Río⁴⁷, Raimon Rifà⁴⁸, Pilar Conde Gacho⁴⁹, Mónica Llorente Barrio⁵⁰, Mariano Gómez-Rubio⁵¹, Irene Peñas⁵² y María Varela⁵³

¹Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, IDIBGI, Girona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Unidad Hepática, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. ⁵Servicio Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁶Grupo BCLC, Unidad de Oncología Hepática, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Coruña, España. ⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁹Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), IBSAL, Salamanca, España. ¹¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo (Hepatología), Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España. ¹³Servicio 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. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo (Sección Hepatología), Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁵Unidad de Hepatología Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Laboratorio de Hepatología, Programa de Tumores Sólidos, Pamplona, España. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario de Vigo, España. ¹⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁸Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, España. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínic Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España. ²⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínic Universitario de

Santiago de Compostela, España. ²¹UGC de Aparato Digestivo, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España. ²²Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²⁴Servicio de Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España. ²⁵Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ²⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España. ²⁷Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ²⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Valencia, España. ²⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Son Llàtzer, Palma, España. ³⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. ³¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España. ³²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ³³Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Badajoz, España. ³⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ³⁵Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ³⁶Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España. ³⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, España. ³⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ³⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ⁴⁰Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España. ⁴¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España. ⁴²Servicio de Digestivo, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. ⁴³Aparato Digestivo, Hospital Ribera Povia, Vigo, España. ⁴⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres, España. ⁴⁵Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa, España. ⁴⁶Servicio de Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴⁷Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, España. ⁴⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, España. ⁴⁹Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de Zamora, España. ⁵⁰Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Soria, España. ⁵¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe, España. ⁵²Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ⁵³Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, ISPA, FINBA, Universidad de Oviedo, España.

Introducción: La epidemiología del carcinoma hepatocelular (CHC) está cambiando. El objetivo de este estudio es conocer las características de los pacientes diagnosticados de CHC en España y compararlas con las del I y II Registros (2008 y 2014, respectivamente).

Métodos: Recogida prospectiva multicéntrica de datos demográficos y clínicos de pacientes con diagnóstico de tumor hepático primario entre 1-oct-22 y 31-ene-23; análisis descriptivo y comparativo con los datos registrados por los mismos centros en los Registros previos.

Resultados: Se incluyeron 767 pacientes en 52 centros, n = 695 CHC. Para la comparación entre los 3 Registros se analizaron los datos de 29 centros (n = 1351 CHC, n = 432 del I, n = 427 del II y n = 492 del III). Los pacientes con CHC fueron varones 83,3%; edad mediana 68 años; cirrosis 80,7%. Las etiologías mayoritarias fueron: alcohol solo 29,9% o asociado a otras 54,9%, infección crónica por

hepatitis C (VHC) 17,3% y esteatosis hepática metabólica (EHmet) 10,5%. En comparación con el I y II Registro hubo un aumento de EHmet (1,9 vs. 5,9 vs. 11,8%) y de CHC en hígado sano (4,2 vs. 3,8 vs. 7,9%), disminución de VHC (43 vs. 28,7 vs. 17,5%), p < 0,0001, con estabilidad de la etiología alcohol (29,8 vs. 34,7 vs. 29,7%). Respecto al I y II Registro hay un discreto aumento en el número de varones (p = 0,031), prevalencia de hipertensión, diabetes y obesidad (p < 0,001), sin diferencias en la detección en cribado (p = 0,398) ni en la función hepática (p = 0,178). Por orden de frecuencia los tratamientos indicados fueron: ablación (n = 109, 15,7%), sistémico (n = 102, 14,7%), quimioembolización (n = 101, 14,6%), evaluación para trasplante (n = 90, 13%), resección (n = 86, 12,4%), radioembolización (n = 33, 4,8%) y radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT) (n = 4, 0,6%). En el momento actual el CHC se diagnostica fuera del programa de cribado en el 43,9% de los pacientes con cirrosis. El perfil de estos pacientes se mantiene respecto al I y II Registro: mayor proporción de etiología alcohol, varones, con consumo activo de alcohol y tabaco. El diagnóstico fuera del cribado se asocia a mayor tamaño tumoral (44,5 vs. 26 mm), más extensión extrahepática (17,3 vs. 2,9%), más invasión vascular (30,2 vs. 11,7%) y un estadio BCLC más avanzado (45,2% BCLC-C y D vs. 17,6% BCLC-C y D), p < 0,0001. Esto impacta en que los pacientes reciban menos tratamiento radical (27,8 vs. 55,3%) y menos evaluación para trasplante hepático (6,8 frente 20,1%) p < 0,0001.

Conclusiones: La proporción de pacientes con CHC diagnosticados en el seno del cribado no ha cambiado. Se ha observado un cambio en la etiología con una disminución del VHC, un aumento de la EHmet y más CHC diagnosticados en hígados no cirróticos. Estos resultados indican que deben implementarse políticas para aumentar la detección y estrategias de prevención dirigidas mayoritariamente al alcohol y la EHmet.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

RIESGO DE DESARROLLAR COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA CIRROSIS POR ALCOHOL COMPENSADA

Daniel Muño-Domínguez, Helena González-Sánchez, José Eduardo Villela-Ramírez, José Manuel Campos, Luisa González-Diéguez, María Varela, Lissa Franco, Valle Cadahía, Carmen Álvarez-Navascués y Manuel Rodríguez

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

Introducción: A pesar de que el alcohol es la primera causa de cirrosis, la historia natural de la cirrosis por alcohol compensada (CAC) no es bien conocida, fundamentalmente debido a que la mayoría de los pacientes se diagnostican tras un episodio de descompensación.

Objetivos: Conocer el riesgo de desarrollar complicaciones de la hipertensión portal (cHTP) en pacientes con CAC y analizar las características basales relacionadas con el mismo, así como la influencia de la abstinencia de alcohol mantenida durante el seguimiento.

Métodos: 331 pacientes con CAC, sin historia de cHTP, sin carcinoma hepatocelular (CHC) y sin trombosis portal que fueron seguidos de forma prospectiva en programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC. Aquellos que desarrollaron cHTP durante los primeros 6 meses de seguimiento fueron excluidos. La mayoría (84,3%) varones, edad de 59,4 años, 61% con consumo activo de alcohol en la inclusión, MELD de 7,28, 48% con varices esofágicas y 38% con β-bloqueantes. El seguimiento fue censurado en caso de

cHTP, CHC, muerte, pérdida o fin de seguimiento (30-09-2023). Las variables incluidas en modelos pronósticos se excluyeron de los análisis multivariantes.

Resultados: Durante un seguimiento de 4,3 (2,08-6,91) años, 97 (29,3%) desarrollaron cHTP (68 ascitis, 6 de ellos con PBE, 16 EH, 9 hemorragia por varices y 4 ascitis + EH) con una probabilidad acumulada a 1/3/5/10 años de 4%/16%/24%/45%. En el análisis univariado, el consumo activo de alcohol en la inclusión ($p < 0,001$), valores de AST ($p = 0,012$), GGT ($p = 0,027$), plaquetas ($p < 0,001$), albúmina ($p = 0,005$), bilirrubina ($p < 0,001$), protrombina ($p = 0,001$), creatinina ($p = 0,004$), MELD ($p < 0,001$), FIB-4 ($p < 0,001$) y ALBI ($p < 0,001$), así como la abstinencia durante el seguimiento ($p < 0,001$) se asociaron con el desarrollo de cHTP. En el análisis multivariado de las variables basales, el consumo activo de alcohol en la inclusión (OR: 2,22; IC95%:1,39-3,54), MELD [1,38 (1,20-1,57)] y FIB-4 [1,04 (1,00-1,08)] se asociaron independientemente con el desarrollo de cHTP. Cuando se introdujo la variable abstinencia durante el seguimiento en el análisis, ésta [0,26 (0,14-0,48)] junto con MELD [1,34 (1,17-1,53)] y FIB-4 [1,04 (1,00-1,08)] se asociaron con el desarrollo de cHTP. Los puntos de corte con mayor valor predictivo para el desarrollo de cHTP fueron 7,4 para MELD y 4,8 para FIB-4. La abstinencia se asoció con menor riesgo de cHTP tanto en pacientes con MELD $> 7,4$ y/o FIB-4 $> 4,8$ [0,25 (0,13-0,48); $p < 0,001$] como en aquellos con MELD $\leq 7,4$ y FIB-4 $\leq 4,8$ [0,23 (0,06-0,80); $p = 0,021$].

Conclusiones: El riesgo de desarrollar cHTP en pacientes con CAc es elevado y depende del estadio de fibrosis y del grado de disfunción hepática basales, así como de la abstinencia tras el diagnóstico. La abstinencia mantenida reduce el riesgo en todos los grados de fibrosis y disfunción hepática. Todo ello resalta la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad y la necesidad de implantar estrategias que conduzcan a la abstinencia.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

EL ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN DE ARN DE CÉLULA ÚNICA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL REVELA UN PAPEL CENTRAL DE LA INFLAMACIÓN EN LOS DISTINTOS SUBTIPOS CELULARES

Alex Guillamon-Thierry¹, Aina Rill², Jordi Gratacós-Ginès^{1,3,4}, Martina Pérez³, Ana Belén Rubio^{1,3,4}, Celia Martínez-Sánchez¹, Anna Soria^{1,3}, Adria Juanola^{1,3,4}, Isabel Graupera^{1,3,4}, Mar Coll^{1,4,5}, Ramón Bataller^{1,3}, Elisabetta Mereu², Pere Ginès^{1,3,4,5} y Elisa Pose^{1,3,4,5}

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC), Badalona, España. ³Liver Unit, Hospital Clinic, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁵Faculty of Medicine, Universidad de Barcelona, España.

Introducción: La enfermedad hepática por alcohol (EHA) induce marcados cambios en la estructura y función del hígado. Existe poca información sobre las alteraciones específicas de los distintos tipos celulares en las diferentes fases de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue describir el perfil de expresión génica de cada tipo celular en la EHA, con especial interés en la hepatitis asociada al alcohol (HA).

Métodos: Se obtuvieron biopsias hepáticas de 9 pacientes con EHA (3 en fase de precirrosis o cirrosis compensada y 6 en fase de HA) y

3 sujetos sanos. Las muestras se procesaron mediante digestión mecánica y química y se realizó secuenciación de ARN de célula única con 10X Genomics. Los datos se analizaron con Seurat en R y se utilizaron las bases de datos Reactome, KEGG y Gene Ontology.

Resultados: Se obtuvieron 30,092 células y 60 subpoblaciones celulares; de éstas, 12 eran prácticamente exclusivas de la HA: 2 de hepatocitos (Hep(3-5)) que expresaban genes de señalización por citoquinas (IL32+), degranulación de neutrófilos (ORM1+) y estrés celular (PRDX1+); 2 de colangiocitos (ProgC(1-2)) que expresaban genes de células progenitoras hepáticas y de transición de célula epitelial a mesenquimal (FGFR1+); 2 de células endoteliales (EC(1-4)) que expresaban genes de citoquinas (IRF1+) e interacción con la matriz extracelular (ITGA6+); 3 de células estrelladas activadas (aHSC(1-2-3)) con expresión de genes de inflamación y fibrosis (COL1A1+); 1 de linfocitos (*Sa T cells*) que expresaba genes de estrés celular y de proteínas de choque térmico (HSPA1A+) y 2 de macrófagos (Mac(1-2)) con perfil proinflamatorio con expresión de citoquinas (CCL4+) y genes del complemento (VTN+).

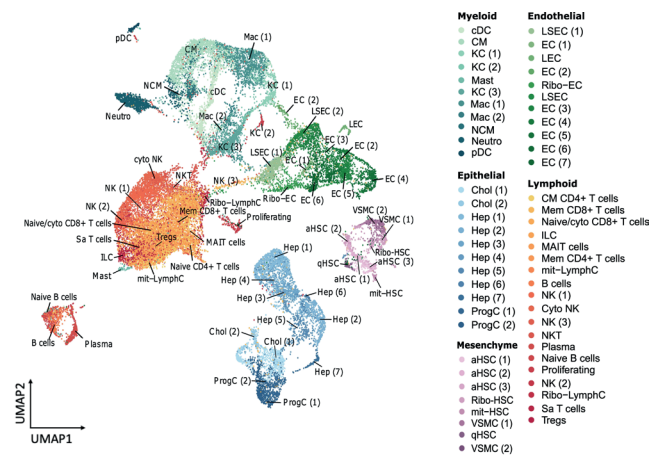


Figura: Atlas de célula única de hígado humano en la enfermedad de hígado por alcohol. Tipos y subtipos celulares inferidos a partir de la expresión de marcadores genéticos. cDC, célula dendrítica convencional; CM, monocito convencional; KC, célula Kupffer; Mast, mastocito; Mac, macrófago; NCM, monocito no convencional; Neuro, neutrófilo; pDC, célula dendrítica plasmacitoides; Chol, colangiocito; Hep, hepatocito; ProgC, célula progenitora; aHSC, célula estrellada hepática activada; Ribo-HSC, célula estrellada hepática que expresa genes ribosomales; mit-HSC, célula estrellada hepática que expresa genes mitocondriales; VSMC, célula muscular lisa vascular; qHSC, célula estrellada hepática quiescente; LSEC, célula endotelial sinusoidal hepática; EC, célula endotelial; LEC, célula endotelial linfática; Ribo-EC, célula endotelial que expresa genes ribosomales; CM CD4+ T cell, célula TCD4+ de memoria central; Mem CD8+ T cell, célula TCD8+ memoria; Naive/Cyto CD8+ T cell, célula TCD8+ Naive/citotóxica; ILC, célula linfocito innata; mit-LymphC, linfocito que expresa genes mitocondriales; Ribo-LymphC, linfocito que expresa genes ribosomales; Sa T cells, célula T activada por estrés celular.

Conclusiones: Este estudio revela por primera vez los cambios que ocurren a nivel celular en la expresión génica en la EHA y describe diferentes subpoblaciones de células propias de la HA, caracterizadas por una marcada respuesta inflamatoria presente incluso en células no inmunes.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

LOW-TO-MODERATE ALCOHOL CONSUMPTION IS ASSOCIATED WITH INCREASED FIBROSIS IN SUBJECTS WITH METABOLIC DYSFUNCTION- ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

David Martí Aguado¹, Jose Luis Calleja^{2,3}, Eduardo Vilar Gomez⁴, Paula Iruzubieta⁵, Juan Carlos Rodríguez-Duque⁵, María del Barrio⁵, Laura Puchades¹, Jesus Rivera-Esteban²,

Christie Perelló², Angela Puente⁵, Concepción Gomez- Medina¹, Desamparados Escudero-García^{1,6}, Miguel A. Serra^{1,6}, Ramon Bataller^{7,8}, Javier Crespo⁵ and María Teresa Arias-Loste⁵

¹Digestive Disease Department, Clinic University Hospital, INCLIVA Health Research Institute, Valencia, Spain. ²Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Puerta de Hierro Health Research Institute (IDIPHIM), Majadahonda, Spain. ³Universidad Autónoma Madrid, School of Medicine, Madrid, Spain. ⁴Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA. ⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Group of Clinical and Translational Research in Digestive Diseases, Valdecilla Biomedical Research Institute (IDIVAL), Santander, Spain. ⁶University of Valencia, Faculty of Medicine, Valencia, Spain. ⁷Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ⁸University of Barcelona, Faculty of Medicine, Barcelona, Spain.

Introduction: Both metabolic dysfunction and alcohol consumption cause steatotic liver disease (SLD). The current definition of metabolic dysfunction-associated SLD (MASLD) allows 140-210 g/week of alcohol intake. The aim of this study was to assess the impact of different levels of alcohol consumption on the prevalence of significant fibrosis in MASLD.

Methods: Population-based study with transient elastography (FibroScan®) data from participants in Spain (derivation) and U.S. (validation) cohorts. Controlled attenuation parameter (CAP \geq 275 dB/m) identified SLD. At least one metabolic comorbidity was required to define MASLD. The FAST score was used to identify significant fibrosis. Alcohol use questionnaire collected the self-reported average number of drinks/week. Low alcohol consumption was defined as 5-9 drinks/week, and moderate consumption as 10-14 for female and 10-21 drinks/week for males. This work was performed owing to a Liver Mentoring AEEH award.

Results: The derivation cohort included 6,738 adults, of whom 33% had MASLD. Among them, 9% report low and 14% moderate consumption. Prevalence of significant fibrosis was 14%. In the multivariable analysis, both low (OR = 1.72, 95%CI 1.10-2.69) and moderate (OR = 3.89, 95%CI 2.83-5.35) consumption were independently associated with significant fibrosis. A dose-dependent supra-additive interaction was observed between the number of drinks/week and major metabolic comorbidities (obesity, diabetes, dyslipidemia), with detrimental effect at any level of daily alcohol consumption. The validation cohort included 4,218 participants, 40% MASLD and 13% with significant fibrosis. Among the U.S. population, 39% report low and 31% moderate consumption. This cohort validated the substantial increase of significant fibrosis in patients with 2/3 major metabolic comorbidities and joint low-to-moderate consumption.

Conclusions: Low-to-moderate alcohol consumption is commonly seen in MASLD and increases the risk of advanced disease.

Trasplante hepático “Clínica”

PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS CORONARIA SUBCLÍNICA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO

Cautar El Mainouni¹, Giulia Pagano¹, Judit Mestres², Susanna Prat³, Sergio Rodríguez-Tajes¹, Pablo Ruiz¹, Jordi Colmenero¹ y Gonzalo Crespo¹

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

²Servicio de Radiología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

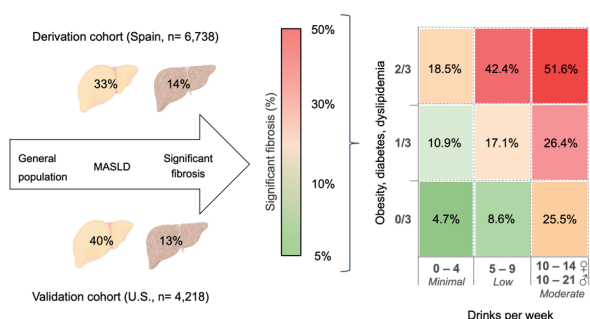
³Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son la segunda causa de muerte a largo plazo de los receptores de trasplante hepático (TH). La progresión de la cuantificación del calcio coronario (CACS) por TC es un método surrogado para determinar la progresión de la aterosclerosis y predice el riesgo de muerte de causa cardiovascular en la población general.

Métodos: Análisis preliminar de un estudio prospectivo en curso en el que incluimos a receptores de TH en los que se hubiera realizado CACS como parte del estudio pre-TH. Cinco años tras el TH se realizó nuevo estudio de CACS y se definió la progresión clínicamente significativa de la aterosclerosis coronaria mediante el método validado de la raíz cuadrada ($\sqrt{\text{CACS seguimiento}} - \sqrt{\text{CACS basal}} > 2,5$), asimismo se analizó la progresión de CACS anualizada.

Resultados: Hasta la fecha, se han incluido 35 de los 70 pacientes previstos, a los que se ha repetido el CACS a una mediana de 63 meses (IQR 55-68) tras el TH. El valor de CACS se incrementó de manera significativa de 75 (11-387) a 243 (48-729) ($p = 0,001$). La proporción de pacientes con CACS \geq 400 pasó del 23% al 43%. La progresión anualizada mediana de CACS fue 27 (5-86). Se objetivó progresión clínicamente significativa en el 74% de los pacientes. Una mayor progresión de CACS se asoció con un mayor CACS pre-trasplante ($p = 0,046$) y con un menor filtrado glomerular a los 12 meses del mismo ($p = 0,009$).

Conclusiones: De acuerdo a nuestros datos preliminares, la aterosclerosis coronaria progresa tras el trasplante hepático de manera más rápida que lo reportado en la población general, y la progresión se asocia a una peor función renal durante el primer año tras el trasplante y a una mayor carga de aterosclerosis basal. Se espera completar el estudio y analizar el papel de la inmunosupresión en dicha progresión.





COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Sesión Oral del XI Curso de Enfermería

Moderadoras:

Núria Fabrellas (Barcelona) y Eva Román (Barcelona)

Enfermería

¿CÓMO PUEDE UNA ACTIVIDAD FORMATIVA MEDIANTE UNA HERRAMIENTA INFORMÁTICA CONTRIBUIR A INCREMENTAR LOS CONOCIMIENTOS DE LA HEPATITIS B?

Judit Romero-Vico^{1,2}, Anna Feliu^{3,4}, Ester Sánchez-Gavilán⁵, Marc Ribó⁵, Adriana Palom^{1,6}, Juan Carlos Ruiz-Cobo^{1,4,7}, Elena Vargas-Accarino¹, Núria Fabrellas², Mar Riveiro-Barciela^{1,4,6,7} y María Butí^{1,4,6,7}

¹Grupo de investigación en enfermedades hepáticas, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, España.

²Departament d'Infermeria i Salut, Universitat de Barcelona, España. ³Grupo de investigación en enfermedades hepáticas, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, España.

⁴Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁵Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁷Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La hepatitis crónica B en la mayoría de los casos es una enfermedad silenciosa durante años y solo se manifiesta clínicamente en fases avanzadas. Esto hace que la mayoría de las personas desconozcan las características de esta infección. Los objetivos de este estudio fueron evaluar el grado de conocimiento sobre el virus de la hepatitis B (VHB) en sujetos con infección por VHB mediante un cuestionario y revalorar este conocimiento tras una actividad formativa.

Métodos: Estudio prospectivo basado en la administración de un cuestionario utilizando una aplicación móvil sobre los conocien-

tos del VHB a una cohorte de pacientes infectados por VHB controlados en consultas externas de Hepatología del Hospital Vall d'Hebron. Los pacientes realizaron un cuestionario autoadministrable sobre características, prevención, tratamiento y complicaciones de la hepatitis B. Este constaba de 16 preguntas dicotómicas (con respuestas de "sí" o "no"). Se utilizó una puntuación de 0 a 10 para evaluar el nivel de conocimiento de los pacientes, siendo 10 la puntuación máxima. Posteriormente recibieron una alerta en la propia aplicación para visualizar un video formativo y después se les invitó a realizar nuevamente el mismo cuestionario.

Resultados: Un total de 92 pacientes contestaron al primer cuestionario de conocimientos. La edad media fue de 50,2 años ($\pm 12,6$), un 71,7% eran varones, el 67,4% caucásicos y un 40% recibían tratamiento para la hepatitis B. El 7,6% no tenía estudios básicos, el 33,7% tenían estudios básicos, el 50% estudios superiores, y en el 8,7% no existían datos. La puntuación media de la primera encuesta fue de 8,1 ($\pm 1,6$). Tras el video formativo, 40 pacientes contestaron de nuevo el cuestionario. La puntuación media de los pacientes que realizaron de nuevo el cuestionario fue 9,0 ($\pm 1,0$), significativamente mayor ($p = 0,05$) que en los 40 mismos pacientes antes de la actividad formativa 8,4 ($\pm 1,0$). La peor puntuación se observó en las preguntas sobre tratamiento y la mejor en las preguntas sobre las vías de transmisión. No existían diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas entre los pacientes que contestaron la primera y la segunda encuesta entre ambos grupos, incluyendo el grado de estudios.

Conclusiones: Estos resultados muestran que una actividad formativa a través de una aplicación es capaz de mejorar los conocimientos de los pacientes sobre la infección crónica por VHB. Esto resalta la utilidad de las aplicaciones móviles como herramienta de apoyo en la educación de los pacientes con esta infección.

CONSUMO DE ALCOHOL EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ESTUDIANTES DE CIENCIAS DE LA SALUD Y EL RESTO DE LAS FACULTADES

María Sanz-Rodríguez¹, Ruth Nadal², Martina Pérez-Guasch³, Ana Belén Rubio¹, Miriam Pellón^{2,4}, Anna Soria^{2,3}, Jordi Gratacós^{2,3}, Ana Sanz-Rodríguez¹, Marta Cervera^{1,2}, Celia Sanz-Rodríguez⁵, Marta Carol^{1,2} y Núria Fabrellas¹

¹Universitat de Barcelona, España. ²Fundació Recerca Clínic Barcelona (FRCB)-IDIBAPS, España. ³Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁵Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: las enfermedades hepáticas suponen un gran impacto en la morbimortalidad de la población global. El alcohol es uno de los factores de riesgo que produce el daño hepático. Actualmente, el consumo en forma de *binge drinking* (≥ 5 UBE en hombres y ≥ 4 UBE en mujeres en un período de dos horas) es más frecuente que años atrás, principalmente entre la población joven. Como futuros profesionales, los estudiantes de ciencias de la salud reciben formación sobre el consumo y los riesgos del alcohol. Así pues, estos deberían tener un papel importante en la prevención, promoción y control de los hábitos saludables, incluyendo el hábito enólico. Cabe resaltar que existen pocos estudios comparativos sobre el consumo de alcohol en estudiantes que permitan ratificar las estrategias formativas que se están llevando a cabo.

Objetivos: Comparar el consumo de alcohol y su patrón entre los estudiantes universitarios de las facultades de enfermería y de medicina y ciencias de la salud y las facultades de filosofía, geografía e historia.

Métodos: Estudio descriptivo transversal. Mediante muestreo por conveniencia, se incluirán estudiantes universitarios de tercer curso de entre 20 y 24 años de diferentes facultades. El instrumento de valoración que se administrará será un cuestionario ad hoc que incluirá variables sociodemográficas y la prevalencia y patrón del consumo de alcohol. Además, se evaluarán los conocimientos sobre los riesgos y consecuencias del consumo.

EL CONSUMO DE ALCOHOL INCREMENTA EL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA. RESULTADOS DEL ESTUDIO GLUCOFIB

Ruth Nadal¹, Adrià Juanola^{1,2}, Jordi Hoyo³, Sara Martínez^{1,3}, Anna Soria^{1,2}, Maria Sanz⁴, Marta Carol^{1,4}, Martina Pérez-Guasch², Marta Cervera Carbonell^{1,4}, Ana Belén Rubio^{2,4}, Miriam Pellón^{1,2}, Carlota Riba¹, Maria José Moreta², Jordi Gratacós-Ginès^{1,2}, Elisa Pose^{1,2,4}, Isabel Graupera^{1,2,4,5}, Pere Ginès^{1,2,4,5} y Núria Fabrellas^{1,4,6}

¹Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España. ²Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Centre d'Atenció Primària Numancia, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona, España. ⁴Universitat de Barcelona, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas, Barcelona, España. ⁶Centre d'Atenció Primària La Marina, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona, España.

Introducción: La DM2 se asocia con frecuencia a hígado graso metabólico y representa un factor de riesgo de fibrosis hepática. Por otra parte, el consumo de alcohol es frecuente en la población general y representa también un factor de riesgo de fibrosis hepática. Se desconoce con qué frecuencia estas dos situaciones se presentan en combinación en pacientes atendidos en Atención Primaria y el impacto que esto puede tener sobre el hígado. Las enfermeras atienden con frecuencia pacientes con DM2 en Atención Primaria y el conocimiento de esta interrelación sería importante para facilitar la labor de prevención y educación sanitaria en estos pacientes.

Métodos: Estudio transversal realizado en un centro de Atención Primaria de Barcelona. Los pacientes fueron identificados de forma aleatoria por medio de la base de datos de diagnósticos del centro y fueron invitados a participar a través de contacto telefónico. A todos los participantes incluidos se les realizó historia clínica, datos biométricos, análisis de sangre y elastografía transitoria.

Resultados: Se reclutaron 430 pacientes, 64% hombres, con una edad media de 69 (DE \pm 10) años. Treinta de los 430 pacientes (7%)

presentaban un consumo de alcohol de riesgo (> 21 UBE en hombres o > 14 UBE en mujeres). El consumo de alcohol de riesgo fue más elevado en hombres que en mujeres. Los pacientes con consumo del alcohol de riesgo tuvieron una prevalencia de fibrosis avanzada superior a la de los pacientes sin consumo de alcohol de riesgo (15 vs. 4%, $p = 0,005$).

Conclusiones: El consumo de alcohol incrementa el riesgo de fibrosis hepática en pacientes con DM2 atendidos en Atención Primaria. En nuestra cohorte, uno de cada 7 pacientes con DM2 y consumo de alcohol de riesgo presentaba fibrosis hepática avanzada. Estos resultados proporcionan información relevante para la actuación enfermera en personas con DM2. Los protocolos de actuación enfermera a pacientes diabéticos en Atención Primaria deberían incluir no solo la evaluación del riesgo de enfermedad hepática sino aspectos de educación sanitaria destinados a la prevención del consumo abusivo de alcohol en estos pacientes.

ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN LA CONSULTA DE HEPATOLOGÍA: ¿UNA HERRAMIENTA "EN TRANSICIÓN"?

Mario de Bonis Encinoso, Sheyla Correa Torres, Héctor Manso Rodríguez, Hildo A. Rodrigues Santos, Antonio Gonzalez Rodriguez, Francisco Perez Hernandez y Ana Arencibia Almeida

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, España.

Introducción: La elastografía de transición (ET) o Fibroscan ha demostrado ser el método de referencia para evaluar la fibrosis hepática de forma no invasiva, sencilla y fiable, siendo en la actualidad una herramienta indispensable para nuestra práctica clínica diaria.

Objetivos: El primer objetivo es analizar la evolución de las indicaciones de ET en nuestro centro desde 2017. El segundo objetivo es describir las características de las exploraciones realizadas.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo de las ET que se han realizado en nuestro centro en el período 2017-2023. Se registraron todos los ET realizados en este periodo por medio del FibroScan® modelo 402. De entre las principales variables registradas encontramos: motivo de indicación (agrupadas), año de exploración, tipo de examen (Sonda M, XL), Número de Mediciones (debe ser > 10 para considerar el estudio válido), tasa de éxito (SR), mediana de la rigidez hepática (E_{med}, medida en kPa), rango intercuartílico (E_{IQR}, utilizado como medida de dispersión) y el cociente E_{IQR}/E_{med} (debe ser $< 30\%$ para considerar el estudio válido).

Resultados: Desde marzo de 2017 hasta septiembre de 2023 se han realizado en nuestro centro 3,460 exploraciones. Según indicación destacan VHC 35% (n = 1202), VHB 21% (n = 712), VHC con SVR12 12% (n = 425), patología colestásica - CBP/CEP- 8% (n = 292), MASLD 8% (n = 265), ALD 4% (n = 156) o HAI \pm overlap 4% (n = 137). Cuando analizamos el motivo de indicación a lo largo de este periodo, vemos cómo la infección por VHC y VHB son las más predominantes a lo largo de los años, pasando de 300 exploraciones por VHC, 98 por VHB y 66 por VHC con SVR en 2017 a 84, 76 y 23 respectivamente en 2023. En cambio, otras indicaciones como MASLD aumentan de 20 casos en 2017 a 53 en 2023. Se han realizado un 59% de exploraciones a varones frente a un 41% a mujeres. Cerca del 97% se realizaron con sonda M (3360 exploraciones). La SR es superior al 90% en VHC y VHB, seguido de un 88% para HAI \pm overlap y VHC con SVR. En MASLD la SR es menor, pero $> 80\%$. En el 98% de los casos se obtuvo al menos 10 mediciones exitosas. Con respecto al grado de fibrosis medido por ET, observamos que el mayor promedio en kPa corresponde a la ALD con 12 kPa, seguido de sospecha de CiH con 11,3 kPa y la MASLD con 11,2 kPa. Los menores grados de fibrosis se observan hepatopatías hereditarias con 7,9 kPa y VHB con 6,5 kPa. El E_{IQR}/E_{med} medio es $< 20\%$ en todas las categorías, presentando 97% de las mediciones un cociente $< 30\%$.

La MASLD presenta el mayor cociente con un 19,6% y el VHB y VHC los menores con un 15,1% ambos.

Conclusiones: Al margen de las indicaciones de uso más validadas, las indicaciones de la ET están cambiando conforme evoluciona el manejo y tratamiento de las enfermedades hepáticas. Aunque > 95% de los estudios tienen criterios de validez, esta tasa es inferior en los grupos de MASLD, que podrían beneficiarse de herramientas adicionales como la sonda XL.

FRAGILIDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS. EL BENEFICIO DE LA ALIANZA ENTRE EJERCICIO, PROBIÓTICOS Y AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS

Naujot Kaur¹, Eva Román^{1,2,3,4}, Maria Poca^{1,4}, Josep Padrós⁵, Maria Josep Nadal⁵, Berta Cuyàs¹, Edilmar Alvarado^{1,4,6}, Silvia Vidal^{3,7}, Elena Juanes⁸, Àngels Escorsell^{1,3} y Germán Soriano^{1,3,4}

¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España. ²Escola Universitaria d'Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona, España. ³Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España. ⁶Institut de Recerca IIB-Sant Pau, Barcelona, España. ⁷Servicio de Inmunología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España. ⁸Servicio de Farmacia, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción: La cirrosis hepática es una condición médica que se asocia con la fragilidad. La fragilidad es un factor predictivo de hospitalización y mortalidad en los pacientes con cirrosis, independientemente del grado de insuficiencia hepática. Un enfoque innovador que combine ejercicio físico, probióticos y aminoácidos ramificados (AAR) podría ser una estrategia efectiva para mejorar la fragilidad en estos pacientes.

Objetivos: Analizar si la combinación de ejercicio con un probiótico multiespecies y AAR puede mejorar 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 prensión, 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 × 10⁹ ufc) /12 h y AAR (10 g/día 20 minutos antes del ejercicio), o grupo control (GC): sin ninguna intervención. Los pacientes se siguieron de forma prospectiva cada 3 meses durante 1 año. Se evaluó el LFI, la incidencia de caídas, consultas a urgencias, hospitalizaciones, mortalidad y calidad de vida (SF-36). Se realizaron llamadas telefónicas semanales para fomentar la adherencia al programa.

Resultados: Treinta y dos pacientes, 28 prefrágiles y 4 frágiles, 65,7 ± 8,4 años, hombres 59,4%, mujeres 40,6%, etiología alcohólica 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. 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). No hubo cambios significativos en el GC. El cambio en el LFI (deltaLFI) 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 (GI y GC) falleció. Los pacientes del GI mostraron una tendencia a mejorar en

parámetros de la función física y rol físico de la calidad de vida. No se registraron eventos adversos derivados de la intervención multifactorial.

Conclusiones: La combinación de ejercicio en domicilio con un probiótico multiespecies y AAR demostró tener un efecto beneficioso sobre 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.

FRAGILIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA SOBRE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Martina Pérez-Guasch¹, Cristina Laserna², Eva Román³, Naujot Kaur³, Ester Palacio⁴, Marta Carol^{2,5}, Marta Cervera^{2,5}, Ana Belén Rubio², Ruth Nadal⁵ y Núria Fabrellas^{2,5,6}

¹Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Universitat de Barcelona, España. ³Hospital de la Santa Creu Sant Pau, Barcelona, España. ⁴Vall d'Hebron Barcelona Hospital, Barcelona, España. ⁵Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica, Barcelona, España. ⁶Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Una revisión sistemática (RS) y un metaanálisis (MA) son dos tipos de estudio científico que constituyen una parte fundamental en la investigación científica. El crecimiento exponencial de la literatura científica ha elevado la importancia de los artículos de revisión como fuentes informativas fundamentales. En este contexto, el presente trabajo pretende ejemplificar una estructura metodológica con el propósito de enriquecer la comprensión de la escritura científica, especialmente en el campo de la investigación enfermera. Las RS representan un resumen crítico y reproducible de los resultados de publicaciones relacionadas con un mismo tema o cuestión. Su función principal radica en identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible, al tiempo que destaca las lagunas de información existentes, con la finalidad de abordar preguntas futuras sin respuesta. Por otro lado, un MA es un método estadístico que combina y analiza de manera sistemática los resultados de múltiples estudios independientes sobre un tema o pregunta de investigación específica, con el fin de obtener una estimación cuantitativa más precisa de los efectos o asociaciones de interés, proporcionando así una visión global y más sólida de la evidencia disponible. Estos tipos de estudios desempeñan un papel esencial en la consolidación y evaluación de la evidencia científica. La rigurosidad y el conocimiento de la metodología son partes esenciales y el punto de partida para la realización de un buen trabajo. Es por todo esto que este trabajo pretende compartir la experiencia de un grupo de enfermeras, de distintos hospitales de Barcelona, en el diseño y desarrollo de una RS y MA, describiendo los pasos a seguir y compartiendo inquietudes y aprendizajes.

Métodos: Después de establecer las palabras clave y para garantizar la rigurosidad metodológica y la transparencia en la ejecución del estudio se han seguido las directrices del grupo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Por otro lado, el estudio se ha registrado en el Registro Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) con el objetivo de promover la transparencia y la planificación del estudio. Resultados esperados: Los resultados obtenidos proporcionan información relevante en relación con el impacto de la fragilidad sobre la morbilidad en los pacientes con hepatopatía en fase de cirrosis.

Conclusiones: El presente trabajo pretende ejemplificar la forma metodológica de desarrollar una revisión sistemática y un metaanálisis. Las RS y MA contribuyen a impulsar avances significativos en la investigación y en la mejora de la práctica enfermera basada en la evidencia.

IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS POTENCIALMENTE HEPATOTÓXICOS EN SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y PRODUCTOS DE HERBORISTERÍA CONSUMIDOS POR PACIENTES CON UNA HEPATOPATÍA DE BASE

Èlia Canga¹, Montserrat Rodríguez-Reyes², Cristina Collazos¹, Zoe Mariño¹, Sabela Lens¹ y Xavier Forn¹

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

²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: El consumo de productos de herboristería y suplementos dietéticos (HSD) entre la población general es habitual. No obstante, no hay muchos datos en pacientes que tienen una hepatopatía de base.

Objetivos: Determinar en pacientes con enfermedades del hígado, la frecuencia de consumo, la composición y el motivo por el que toman productos HSD, especialmente aquellos que podrían ser hepatotóxicos.

Métodos: Se trata de un estudio prospectivo, que incluyó a pacientes con una hepatopatía de base que acudían a Consultas Externas de Hepatología del Hospital Clínic de Barcelona durante el periodo de 5 meses consecutivos. Una enfermera realizó una entrevista dirigida a la detección del consumo de HSD. Utilizando la base de datos Livertox, se determinó y clasificó la potencial hepatotoxicidad de los componentes consumidos.

Resultados: Se entrevistaron un total de 150 pacientes, 84 hombres (56%) y 66 mujeres (44%) con edad media de 57 ± 14 años. Las hepatopatías de base más frecuentes fueron las debidas a VHB (37%), VHC (36%) e hígado graso (7%). De los 150 pacientes, 118 (79%) tomaban medicación por prescripción médica y únicamente 12 (8%) reconocieron la toma de HSD antes de la entrevista dirigida. Tras un interrogatorio detallado, 52 (35%) reconocieron la toma de suplementos dietéticos, 68 (45%) de productos de herboristería y 28 (19%) consumían ambos. La mayoría (77%) tomaban los productos HSD de forma diaria y una gran proporción (62%) no conocían su composición. Las principales razones para la toma de suplementos dietéticos fueron como complemento vitamínico (23), caída capilar y uñas (6), musculación (5), “desintoxicación hepática” (3), estrés (2) y síntomas de menopausia (2). En cuanto a los productos de herboristería la mayoría los consumían porque “les gustan las infusiones” (53), pero también para reducir el colesterol (3), dolores articulares (3), “limpieza de hígado” (3), digestivo (2) y pérdida de peso (2). Los productos HSD más frecuentes fueron: té verde (16), cúrcuma-pimienta negra (11), creatina (4), *Ashwagandha* (2), *Aloe vera* (2), cola de caballo (2), levadura de arroz rojo (2), valeriana (2), clavo (2), castaño de Indias (1), gel de cafeína (1), *Cimicifuga racemosa* (1) y amapola (1). Entre ellos, un número significativo están clasificados como causa bien conocida (nivel A: *Cimicifuga*, té verde) o muy probable (nivel B: *Aloe vera*, cúrcuma-pimienta negra, amapola) de toxicidad hepática. Otros como *Ashwagandha*, valeriana, gel de cafeína, levadura de arroz rojo, cola de caballo y clavo se han clasificado como causa probable (nivel C) de hepatotoxicidad.

Conclusiones: La toma de productos HSD es muy común en los pacientes con una hepatopatía y una proporción significativa de ellos han demostrado ser hepatotóxicos. La mayoría de pacientes desconocen su composición y posible toxicidad y por ello es indispensable fomentar la educación sanitaria entre los pacientes, especialmente si padecen enfermedades del hígado.

IMPACTO DE LA FRAGILIDAD HEPÁTICA Y EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA SALUD DE LOS PACIENTES

Víctor Fernández Alonso^{1,2}, Ana María Hernández Matías³, Manuela Pérez Gómez³, Leyre Rodríguez Leal¹ y María Nieves Moro Tejedor^{2,3}

¹Escuela Universitaria de Enfermería de Cruz Roja, Universidad Autónoma de Madrid, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción: La cirrosis hepática es el principal diagnóstico de inclusión en lista de espera para trasplante hepático (TH) y la principal causa es la relacionada con alcohol (EHRA). La fragilidad representa una manifestación clínica de atrofia muscular, desnutrición y deterioro funcional, siendo el Índice de Fragilidad Hepática (LFI) la prueba funcional que lo evalúa basándose en el rendimiento del paciente.

Objetivos: Analizar la relación entre el LFI desde el momento de su inclusión en la lista de espera hasta un año después del TH.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo en un hospital terciario de Madrid. La población de estudio fueron pacientes adultos, incluidos en lista de espera para TH electivo desde enero de 2020 hasta diciembre de 2021. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la enfermedad hepática. Se realizó un análisis de las variables en función de su naturaleza y utilizando test t-Student y chi-cuadrado, significación estadística p < 0,05.

Resultados: La muestra fue n = 51 pacientes, edad media 57,20 años (DE 9,70), n = 38 (74,5%) hombres y n = 22 EHRA (39,3%). En la inclusión en lista de espera, el LFI medio fue 3,71 (DE 0,74) relacionándose con un estado laboral inactivo y correlacionándose directamente con MELDNa. Al año del TH, el LFI medio fue de 3,39 (DE 0,77), un cambio significativo (p < 0,001). El LFI mantiene correlación directa con MELDNa y la edad. Podemos describir una tendencia a que los pacientes frágiles tienen un ingreso más largo que aquellos prefrágiles y aún mayor que los robustos. Los factores de riesgo cardiovascular empeoran, mejorando la salud mental.

n = (51)	PreTH	PostTH	Estadístico	p valor
Diabetes Mellitus				
Sí	18 (35,29)	29 (56,86)		
No	33 (64,71)	22 (43,14)	-3,065	0,007*
Hipertensión Arterial				
Sí	19 (37,25)	33 (64,71)		
No	32 (62,75)	18 (35,29)	-3,253	0,004*
Dislipemia				
Sí	14 (27,45)	16 (31,37)		
No	37 (72,55)	35 (68,63)	-0,496	0,804
Tabaquismo activo				
Sí	10 (19,6)	5 (9,8)		
No	41 (80,4)	46 (90,2)	1,940	0,058
LFI	3,71 (0,74)	3,39 (0,77)	3,764	<0,001**
MELDNa	15,04 (6,36)	9,05 (3,07)	6,041	<0,001**
IMC	28,07 (4,91)	26,82 (5,57)	2,170	0,035**
HADA	6,49 (3,82)	4,94 (3,67)	3,257	0,002**
HADD	4,43 (3,59)	3,14 (3,58)	2,520	0,015**

*t de student/ **chi cuadrado
LFI: Índice de fragilidad hepática/ IMC: Índice de masa corporal
HADA: Escala hospitalaria de ansiedad/ HADD: Escala hospitalaria de depresión
MELDNa: Modelo de enfermedad hepática terminal sodio



Conclusiones: La fragilidad hepática es índice que describe impacto físico de la enfermedad hepática y que mejora tras el trasplante. Aquellos pacientes con EHRA son más frágiles. Las enfermeras deben centrar sus intervenciones en la prevención del alcoholismo y deben liderar los programas de rehabilitación física dirigida en los pacientes frágiles.

LA ASCITIS REFRACTARIA EN LA CIRROSIS SE ASOCIA A UNA MAYOR CARGA PSICOLÓGICA EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS Y SUS CUIDADORES

Ana Belén Rubio^{1,2,3}, Rebeca Moreira², Marta Carol^{1,2,3,4}, Martina Pérez-Guasch^{1,2}, Marta Cervera^{1,2,3,4}, Ruth Nadal^{1,2,3}, Miriam Pellón^{2,3}, María Sanz Rodríguez^{1,5}, Adrià Juanola^{1,2}, Jordi Gratacós^{2,6}, Elisa Pose^{1,2,3}, Anna Soria^{2,3}, Isabel Graupera^{1,2}, Pere Ginès^{1,2,3,4} y Núria Fabrellas^{1,2,3,4}

¹Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España. ²Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, España. ³Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut

d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehD), Madrid, España. ⁵Fundació Bosch i Gimpera, Universitat de Barcelona, España. ⁶Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La ascitis refractaria se presenta entre el 5-10% de pacientes con cirrosis hepática. El desarrollo de esta complicación causa un aumento de la demanda de soporte e información convirtiendo su abordaje en un reto importante para las enfermeras. El tratamiento de la ascitis refractaria se ha investigado ampliamente; sin embargo, hay muy poca información sobre el impacto psicológico de esta afección en los pacientes y la carga que supone para sus cuidadores. El objetivo de este estudio fue investigar la carga psicológica de la ascitis refractaria en los pacientes y los efectos en los cuidadores.

Métodos: Estudio fenomenológico cualitativo. La población de estudio incluyó pacientes ambulatorios con cirrosis y ascitis refractaria. La recogida de datos fue a través de encuestas (sociodemográficas) y entrevistas semiestructuradas a pacientes y cuidadores que recogieron las experiencias psicológicas. El análisis de las entrevistas se llevó a cabo mediante la transcripción y posterior lectura y relectura de las mismas. Posteriormente, se analizó el contenido para codificar la información obtenida y se agrupó en categorías. La muestra se determinó por saturación de datos. En los pacientes, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó mediante el cuestionario *Short-Form* (SF-36) y el Cuestionario de Enfermedad Hepática Crónica (CLDQ). Los cuidadores completaron el cuestionario SF-36 y la Escala de carga de Zarit para medir la carga de los cuidados.

Resultados: Un total de 26 participantes fueron incluidos en el estudio (13 pacientes y 13 cuidadores principales). La edad media de los pacientes fue de 65 años. Nueve pacientes (69%) fueron varones y el principal factor etiológico fue el consumo de alcohol (38%). Los pacientes presentaban un marcado deterioro de la CVRS tanto en los componentes físicos como mentales. Los principales síntomas clínicos estaban relacionados con la pérdida de apetito y de peso, el agotamiento y el insomnio. Los pacientes informaron de un marcado impacto psicológico debido principalmente a su menor capacidad para moverse y una menor actividad social (“... siempre estoy muy cansado”). Los pacientes manifestaron con frecuencia cambios de humor y síntomas de depresión (“Podría abrir la ventana y desaparecer...”), aunque algunos pacientes expresaron sentimientos de aceptación y resiliencia. El impacto psicológico también fue elevado en los cuidadores que percibieron una mayor carga, según una puntuación Zarit de media de 57 (DE ± 12).

Conclusiones: La ascitis refractaria tiene un profundo impacto psicológico en los pacientes y sus cuidadores informales. Este impacto psicológico debe evaluarse y tratarse para ayudar a mejorar el bienestar tanto de los pacientes como de los cuidadores.

OPTIMIZACIÓN DEL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO: INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA

Amaya Redín García^{1,2} y Carmela Arteaga Jordá^{1,2}

¹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²Área de Tumores de Hígado y Páncreas, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

La cirrosis es una condición prevalente en los candidatos a trasplante hepático y que condiciona su calidad de vida. En pacientes con cirrosis, la fragilidad representa una situación de disfunción física global que resulta de la desnutrición, la pérdida de masa muscular y el deterioro funcional. La rehabilitación tiene una concepción multimodal con tres pilares fundamentales: mejora en la condición física del paciente, optimización nutricional e interven-

ción cognitiva para reducir el estrés y la ansiedad, con la finalidad de mejorar la capacidad funcional y disminuir las complicaciones derivadas de la cirugía. La evidencia avala el beneficio de estas intervenciones, sin embargo, en la unidad de trasplantes de la Clínica Universidad de Navarra no existe un programa estructurado que se aplique sistemáticamente a los pacientes que van a recibir un trasplante hepático. Objetivo general: diseñar e implementar una intervención de enfermería estructurada y sistemática a los pacientes candidatos a un trasplante hepático para su optimizar su condición física, nutricional y cognitiva desde el inicio de su evaluación. Objetivo específico: evaluar la eficacia de la intervención enfermera sobre los pacientes candidatos a un trasplante hepático. Esta intervención de enfermería pretende realizar un abordaje integral para optimizar la capacidad funcional, la condición nutricional y cognitiva del paciente que va a someterse a un trasplante hepático de manera que también pueda extrapolarse a otras unidades de trasplante de nuestro centro.

Condición Física	Condición Nutricional	Condición cognitiva
Determinar el grado de fragilidad física según el Liver Frailty Index.	Valoración antropométrica.	Enfermera de referencia.
Aplicar el programa Vivifrail al paciente según su grado de fragilidad.	Estimación riesgo desnutrición con la herramienta Royal Free Hospital – Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT).	Contacto inmediato con el hospital.
Instruir en los ejercicios de espirómetro de incentivo (RespiFlo VS 5000).	Estimación masa muscular por ecografía.	Seguimiento de enfermería presencial y telefónico.
	Orientación dietética según las necesidades detectadas o derivación a Área de Nutrición.	Enfermería como enlace con otros niveles de atención y otros profesionales (trabajo social).

PAPEL DE LA ENFERMERA DE PRÁCTICA AVANZADA EN HEPATOLOGÍA EN UN PROTOCOLO CRIBADO DE EHMET EN POBLACIÓN DE RIESGO, PARA PACIENTES DERIVADOS DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

Pilar Moreno Martínez, Rubén Díez Rodríguez, Raísa Quiñones Castro, Laura Alcoba Vega, Laura Rodríguez Martín, Begoña Álvarez Cuenllas, Yolanda Méndez González y Francisco Jorquera Plaza

Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

La detección de hepatopatía crónica en el contexto de EHMET en poblaciones de riesgo supone un reto en la actualidad. Se presenta a continuación un protocolo para la detección de fibrosis hepática en pacientes en riesgo de presentar hígado graso no alcohólico. Se pretende con esta comunicación dar visibilidad a este tipo de circuito de manejo de pacientes en el que la enfermería de hepatología juega un papel clave. En los pacientes con diabetes, esteatosis en prueba de imagen o con dos o más factores de riesgo cardiovascular, en las revisiones de rutina con su médico de atención primaria se calcularía el FIB4 cada 2 años. Si fuera mayor de 1,3 (o 2 en mayores de 60 años) se solicitaría Fibroscan al servicio de digestivo desde atención primaria. En caso de presentar un valor por encima 8 kPa el paciente presentaría una fibrosis hepática significativa y sería citado en consulta de digestivo (hepatología) para seguimiento. En caso de ser menor de 8 kPa estaría indicado repetir el FIB4 cada 2 años y continuar el seguimiento y manejo de factores de

riesgo cardiovascular por su equipo de atención primaria. Para la realización del Fibroscan se cita al paciente en la consulta de enfermería de hepatología donde, además de la realización de la técnica, la enfermera valora al paciente, pesando, tallando y, analizando el consumo de alcohol y hábitos de vida, realizando una intervención educativa si es preciso en todos ellos, independientemente del resultado del Fibroscan. Aunque en el protocolo de derivación las derivaciones son realizadas por el médico de atención primaria, creemos que en este tipo de protocolo debe participar también el personal de enfermería de atención primaria, dado que estas patologías crónicas son seguidas de manera conjunta por ambos profesionales. El protocolo se puso en marcha el 1 de julio de 2023, a fecha 31 de octubre se habían derivado para esta valoración un total de 20 pacientes. El papel de la enfermería es el eje central a la hora de instaurar protocolos de este tipo siendo una estrategia a implementar con atención primaria en la que debe participar activamente todo el equipo de atención primaria.

PROYECTO: ENSAYO CLÍNICO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE UN APÓSITO ABSORBENTE EN PACIENTES CON DRENAJE PERSISTENTE DE LÍQUIDO ASCÍTICO TRAS UNA PARACENTESIS EVACUADORA

Eva Sorribes¹, Naujot Kaur², Raquel Campo⁵ y Eva Román^{2,3,4}

¹Enfermera gestora de recursos materiales, España. ²Enfermera del Servicio de digestivo, España. ³Enfermera gestora de casos de enfermedades hepáticas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁴CIBERehd, ISCIII, Madrid, España. ⁵Supervisora de la Unitat d'Hospitalització, Servei de Digestiu, Hospital de Sant Pau, España.

Introducción: La paracentesis evacuadora (PE) es un procedimiento comúnmente utilizado en el manejo de pacientes con ascitis. Algunos pacientes presentan drenaje persistente de líquido ascítico en la zona de punción después de la paracentesis, lo cual puede causar disconfort, prolongar la hospitalización y aumentar el riesgo de infecciones.

Objetivos: Evaluar la eficacia de un apósito absorbente en la reducción del drenaje persistente de líquido ascítico y en la prevención de complicaciones relacionadas tras una PE.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado controlado. Los pacientes se aleatorizarán de forma consecutiva en dos grupos: grupo intervención (GI) pacientes con drenaje persistente de líquido ascítico tratados con un apósito absorbente. Grupo de control (GC) pacientes con drenaje persistente de líquido ascítico tratados con la cura convencional (gasas). Criterios de inclusión: pacientes > 18 años con ascitis y necesidad de PE y drenaje persistente de líquido ascítico en la zona de punción a las dos horas de la paracentesis. Se excluirán aquellos pacientes que presenten una infección activa en la zona de punción o alergia conocida a los componentes del apósito absorbente. Variable principal: tiempo necesario (en horas) para el cese del drenaje persistente de líquido ascítico. Variables secundarias: incidencia de infecciones relacionadas, duración de la hospitalización y satisfacción del paciente con el apósito utilizado. Recogida de datos: Registro diario del volumen y características del líquido ascítico drenado, seguimiento diario de la zona de punción para evaluar signos de infección, registro de las complicaciones después de la PE, especialmente infección del líquido ascítico, el tiempo en horas hasta el cese del drenaje persistente de líquido ascítico, la duración de la hospitalización y la satisfacción del paciente con el apósito utilizado. Análisis estadístico: Análisis descriptivo de las características de los pacientes en ambos grupos. Prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba t de Student y prueba de Wilcoxon para variables cuantitativas. Las correlaciones se evaluarán mediante la prueba de Spearman. Un valor de $p < 0,05$ se considerará estadísticamente significativo.

Conclusiones: Se espera que el apósito absorbente reduzca significativamente el tiempo necesario para el cese del drenaje persistente de líquido ascítico en comparación con la cura convencional. Además, se espera una menor incidencia de infecciones relacionadas y una mayor satisfacción por parte de los pacientes con el uso del apósito absorbente. Los resultados de este ensayo clínico pueden proporcionar evidencia sólida para respaldar el uso de un apósito absorbente en el manejo de pacientes con drenaje persistente de líquido ascítico después de una PE, mejorando así su atención y calidad de vida.

RECAMBIOS PLASMÁTICOS COMO SOPORTE HEPÁTICO EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Miriam Valdivieso Fernández^{1,2}, Matteo Leone³, Laia Zamora Masso¹, Isabel Requejo Pérez¹, Susana Nieto Balsells¹, Anna Cabello Laguna¹, Martina Zannini¹, Laura Lorenzo Montesinos¹, Eva Centelles Izquierdo¹, Núria García Prera¹ y Foix Vallés Rodríguez²

¹Enfermera UCI hepática, Hospital Clínic de Barcelona, España.

²Enfermera de investigación FCRB, España. ³Enfermero UCI hepática, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción: La insuficiencia hepática aguda (IHA) se considera emergencia médica, ya que progresa rápidamente causando graves complicaciones como la encefalopatía hepática (EH), edema cerebral, hipertensión craneal... hasta llegar a un fallo multiorgánico (FMO) causando la muerte del paciente. Es de vital importancia realizar un diagnóstico precoz para poder iniciar un tratamiento o terapia de soporte (recambio plasmático) adecuada a cada paciente.

Objetivos: Evaluar la supervivencia de los pacientes con IHA sometidos a recambios plasmáticos como tratamiento de soporte hepático.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínic de Barcelona desde el 2012 hasta el 2022. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de IHA, definida como una alteración aguda en la función hepática, coagulopatía (INR $\geq 1,5$ y una tasa de protrombina $\leq 40\%$) y EH de cualquier grado sin hepatopatía crónica previa. La inclusión para un trasplante hepático urgente (THU) se aplicó según criterios locales. Los recambios plasmáticos se iniciaron a discreción del equipo médico, principalmente cuando existía una contraindicación para el THU, o el tiempo esperado para el trasplante fue superior a 24 horas como puente al trasplante.

Resultados: Se registraron 46 pacientes con hepatitis aguda grave, de los cuales 16 pacientes recibieron recambios plasmáticos como terapia de soporte. La etiología más común fue la hepatitis autoinmune (HAI) (23,9%), seguida del DILI (17,3%) y de la lesión hepática asociada al paracetamol (13%). La mayoría de los pacientes requirieron ventilación mecánica (71,7%), un 63% drogas vasoactivas y el 36,9% terapia de sustitución renal. La monitorización neurológica se realizó mediante ultrasonografía en el 43,4% de los pacientes y a un 28,2% mediante la colocación de un sensor de presión intracraneal (PIC). La mayoría de los pacientes (69,5%) estaban en lista de TH y un 63% fueron trasplantados. La mortalidad fue del 30,7%. Del total de la muestra, un 34,7% recibieron recambio plasmático (RP). Según la puntuación del SOFA score, aquellos pacientes que recibieron RP estaban más graves y solo el 31,2% fueron trasplantados. La mortalidad de los pacientes que recibieron RP fue del 50% en comparación con aquellos pacientes que no recibieron recambios (26,6%). Los recambios plasmáticos fueron bien tolerados, no se observaron efectos adversos.

Conclusiones: La mortalidad de los pacientes con IHA que no son candidatos al trasplante sigue siendo elevada, a pesar del uso de recambios plasmáticos. En la última década, la hepatitis autoinmu-

ne (HAI) ha reemplazado a la lesión hepática asociada al paracetamol y al DILI como principales causas de IHA en nuestro entorno. Se necesitan más estudios que aborden el uso de los recambios plasmáticos en pacientes con IHA que no son candidatos al THU.

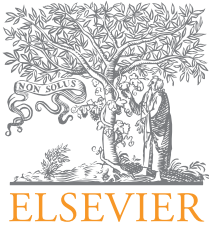
TRASPLANTE HEPÁTICO: EXPERIENCIA DEL PACIENTE

Amaya Redin^{1,2} y Carmela Arteaga Jordá^{1,2}

¹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²Área de tumores de Hígado y Páncreas, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

La experiencia del paciente se define como “La suma de todas las interacciones, conformadas por la cultura de la organización, que influyen en la percepción del paciente durante su tratamiento y cuidados”. Se refiere a todas las interacciones entre el paciente y el sistema sanitario y afecta a toda la organización. Conocer la experiencia del paciente mejora el proceso asistencial y aporta acciones de valor añadido. Así mismo, observar los elementos que conforman la experiencia del paciente, permite evaluar si esta se adapta a sus preferencias, necesidades, valores y expectativas. Es necesario integrar la visión del paciente en las decisiones o cam-

bios que el equipo multidisciplinar de la Unidad de Trasplantes adopte en la mejora del proceso asistencial del trasplante hepático de la Clínica Universidad de Navarra. Objetivo general: conocer la experiencia de los pacientes acerca del proceso asistencial del trasplante hepático. Objetivos específicos: (1) Identificar qué aspectos conforman en mayor medida la experiencia del paciente. (2) Identificar qué expectativas de los pacientes no se han cumplido durante el proceso asistencial. (3) Explorar cómo el equipo multidisciplinar influye en la experiencia del paciente. Diseño: Propuesta de investigación de enfoque cualitativo y aproximación fenomenológica descriptiva. Ámbito: Clínica Universidad de Navarra en su sede de Pamplona. Población pacientes trasplantados hepáticos en la Clínica Universidad de Navarra. Tamaño muestral: Se adecuará a la calidad de los datos y se acabará al alcanzar la saturación teórica de los datos. Recogida de datos: entrevista semiestructurada con cada paciente. Análisis de los datos: Método de Colaizzi. Con esta propuesta se pretende diseñar e implementar acciones de mejora en la práctica asistencial que ayuden a cubrir las necesidades y expectativas del paciente y aplicarlas a otras unidades de trasplante de nuestro centro. También en función de los resultados se pretende diseñar un “Patient Journey” o recorrido del paciente a lo largo del proceso asistencial del trasplante hepático.



PÓSTERES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Cáncer de hígado “Básica”

P-1. CASPASES COMPROMISE SLU7 AND UPF1 STABILITY AND NMD ACTIVITY DURING HEPATOCARCINOGENESIS

Carla Rojo¹, María Gárate-Rascón¹, Miriam Recalde¹, Ane Alava¹, María Elizalde¹, María Azkona¹, Elisabet Guruceaga², Amaya López-Pascual³, María Ujue Latasa³, Maite G Fernández-Barrena^{3,4,5}, Matias A Ávila^{3,4,5}, María Arechederra^{3,4,5}, Carmen Berasain^{1,5}

¹Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ²Bioinformatics Platform, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. ³Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁴IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain. ⁵National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain.

Introduction: Cellular transcriptome homeostasis depends on transcription and splicing. Moreover, the fidelity of gene expression, essential to preserve cellular identity and function is secured by different quality control mechanisms including nonsense-mediated RNA decay (NMD). Our previous findings demonstrated that the expression of the splicing factor SLU7 is reduced in hepatocellular carcinoma (HCC) and the damaged liver, contributing to hepatocellular de-differentiation and genome instability, associated to transcription and splicing changes. Here demonstrate that SLU7 plays a role in NMD which is inhibited in the damaged liver and in HCC. Importantly, we also decipher the mechanism by which SLU7 is downregulated during the progression of liver disease.

Methods: We used human extra-hepatic cancer and HCC PLC/PRF/5, HepG2, Hep3B and the differentiated HepaRG cell lines, as well as mouse primary hepatocytes. SLU7 expression was reduced using siRNAs. Cells were treated with different apoptosis activators, the antioxidant N-acetylcysteine and the pan-caspase inhibitor zVAD-fmk. Animal models: administration of Fas agonistic antibody Jo2 or acetaminophen (APAP), and *Mdr2*^{-/-} mice. RNA-seq

analysis at the transcript level by Kallisto and SLEUTH, qPCR, Western blot, and immunoprecipitation/mass spectrometry assays. Chemiluminescence-based NMD reporter assay to measure NMD activity. LIHC-TCGA RNA-seq data. Statistical analyses with GraphPad Prism 8.0.1.

Results: TCGA database analysis demonstrate the accumulation in HCC of NMD-target transcripts suggesting the inhibition of NMD activity. RNA-seq analysis in PLC/PRF/5 cells, as well as PCR and qPCR validation in different cancer cell lines revealed that SLU7 depletion induces a significant accumulation of NMD-targets and intron retention isoforms, in parallel to the upregulation of NMD factors, all events associated with NMD inhibition. Moreover, we demonstrate that the splicing factor SLU7 interacts with and stabilizes the NMD core effector UPF1, and that SLU7 is required for a correct NMD activity. Importantly, we found that in two animal models of acute liver injury (Jo2 and APAP) and during the process of hepatocarcinogenesis in *Mdr2*^{-/-} mice, NMD is inhibited, resulting in the accumulation of different NMD targets, in parallel to the downregulation of UPF1 and SLU7 proteins. Remarkably, we provide *in vitro* and *in vivo* evidence showing that caspases activation would be responsible of the cleavage and degradation of SLU7 observed during the process of hepatocarcinogenesis in animal models and patients.

Conclusions: Here we identify the downregulation of UPF1 and the inhibition of NMD as a new molecular pathway contributing to the malignant reshaping of liver transcriptome. Moreover, and importantly, we uncover caspases activation as the mechanism responsible for the downregulation of SLU7 expression during liver disease progression, representing a new link between apoptosis and hepatocarcinogenesis.

P-2. PAPEL DE LAS VESÍCULAS DE ORIGEN PLAQUETARIO COMO BIOMARCADOR DE HEPATOCARCINOMA

Ángela Rojas^{1,2}, Rocío Muñoz-Hernández^{1,2}, Antonio Gil-Gómez^{1,2}, Vanessa García¹, Sheila Gato¹, Rocío Montero-Vallejo^{1,2}, Rocío Gallego-Duran^{1,2}, Teresa Ferrer³, Raquel Millán^{1,2}, Douglas Maya^{1,2}, María del Carmen Rico^{1,2}, Javier Ampuero^{1,2,3} y Manuel Romero-Gómez^{1,2,3}

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

Introducción: Ante la ausencia de marcadores solubles eficaces para el diagnóstico del cáncer hepático (HCC) la biopsia líquida y en concreto el estudio de las vesículas extracelulares hacen que sea un campo muy atractivo para la identificación de nuevos biomarcadores. Bien es conocido que las plaquetas juegan un papel importante en el proceso de carcinogénesis sin embargo no está esclarecido el role en el contexto del HCC.

Objetivos: Analizar el papel de las vesículas extracelulares plaquetarias (PEVs) como posible biomarcador en el hepatocarcinoma.

Métodos: Se incluyeron 87 pacientes cirróticos, 52 de ellos diagnosticados de HCC de las consultas de Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Los niveles de PEVs se determinaron en plasma heparina mediante citometría de flujo tanto por tamaño, discriminando aquellas de 0,2 hasta 1 micra (0,2-1 μ m-Megamix Plus SC protocolo, BD) como por la expresión de fosfatidilserina en superficie usando Anexina V. Para el origen plaquetario se identificaron con el marcaje de CD42b (GPIb).

Resultados: De los 87 pacientes incluidos, 52 eran pacientes con HCC, el 81,6% eran hombres, con una edad media de $64,5 \pm 9,4$ años. Los niveles serológicos de alfafetoproteína y de AST estaban significativamente aumentados en los pacientes con HCC en comparación con el grupo de cirróticos ($p < 0,001$ y $p = 0,024$ respectivamente). Un aumento significativo de EVs totales (Av+) se observó en los pacientes con HCC en comparación con los cirróticos (7.816 ± 1.310 vs. 3.147 ± 559 U/ μ l; $p < 0,001$). Además, los niveles de PEVs-CD42b estaban incrementados de manera significativa en los pacientes con HCC (PEVs-CD42b: 1.762 ± 266 vs. 486 ± 111 U/ μ l; $p < 0,001$) no encontrándose diferencia a nivel de plaquetas totales ($126,1 \pm 43,6$ vs. $155,4 \pm 100,8$ 10⁹/l; $p = 0,578$). Los niveles de PEVs-CD42b presentaron un AUC de 0,80 (0,70-0,89; $p < 0,001$) con una especificidad del 78,8% y sensibilidad de 71,4, con un VPN 67,7 y VPP 81% (*cut off*: 467,4 U/ul). El estudio multivariado confirmó que tanto la edad, el sexo, los niveles de AFP como los niveles de PEVs-CD42b son variables independientes para el diagnóstico de HCC (PEVs-CD42b: OR: 1,001 (1,000-1,002; $p = 0,014$)). Además, se observó un incremento de PEVs en función del estadio BCLC ($p < 0,001$), con la presencia de trombosis portal ($p = 0,025$) y una tendencia, aunque no significativa con la presencia de metástasis.

Conclusiones: Las vesículas extracelulares de origen plaquetario se asocian con la presencia de HCC y su estadio, por lo que podrían ser buenos biomarcadores para el diagnóstico de esta patología.

Agradecimientos: Contrato Consejería de Salud y Familia RH-0002-2021 a ÁR, RH-122-2020 a AGG, Sara Borrell CD21-00095 a RGD, PMP21/0078 y PI22/01342 a MR, PFIS F120/00201 a SGZ; i-PFIS 22/00035 a VGF and i-PFIS 18/00041 a RMV.

P-3. IMPLICACIONES Y POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA NEDILACIÓN FRENTE AL CÁNCER HEPÁTICO PEDIÁTRICO: HEPATOBLASTOMA

Leidy Estefanía Zapata-Pavas¹, Marina Serrano-Macia¹, Miguel Ángel Merlos Rodrigo², Patricia Peña-San Felix¹, Clàudia Gil-Pitarch¹, Naroa Goikoetxea- Usandizaga^{1,3}, Hana Michalkova², Zbynek Heger², Álvaro del Río-Álvarez⁴, Laura Royo⁴, Claudia M. Rejano-Gordillo¹, Jon Ander Barrenechea-Barrenechea¹, María Mercado-Gómez¹, Sofía Lachiondo-Ortega¹, Teresa C. Delgado¹, Dimitris P Xirodimas⁵, José J.G. Marín^{3,6}, Maite G. Fernandez-Barrena^{3,7}, Matías Ávila^{3,7}, Carolina Armengol⁴ y María Luz Martínez-Chantar^{1,3}

¹Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, España.

²Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University in Brno, República Checa. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. ⁴Childhood Liver Oncology Group, Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Program for Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPPC), Badalona, España. ⁵CRBM, CNRS, Univ, Montpellier, UMR5237, Montpellier, Francia. ⁶Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, España. ⁷Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, España.

El hepatoblastoma (HB) es un tipo poco común de cáncer primario en el hígado que afecta principalmente a niños. Actualmente, las principales opciones de tratamiento incluyen la resección quirúrgica acompañada de quimioterapéuticos como cisplatino o doxorubicina. Sin embargo, estas opciones son limitadas o ineficaces debido al pronóstico desfavorable, la alta tasa de recurrencia y los importantes efectos secundarios. Se trata de un tumor con una baja tasa de mutaciones somáticas, en el que destaca la implicación de otros mecanismos moduladores de su capacidad tumorigénica. En este sentido, es crucial resaltar las ventajas adaptativas conferidas al tumor por las modificaciones postraduccionales. En particular, la nedilación ha sido ampliamente estudiada en este contexto. Basándonos en estas evidencias, hemos considerado analizar el impacto que la nedilación podría tener en el desarrollo del HB. Hemos observado una nedilación aberrante tanto en los tumores de HB humanos como en los modelos animales que replican la patología, así como en líneas hepáticas humanas. El análisis transcriptómico en muestras de pacientes con HB ha demostrado un incremento en el ciclo de la nedilación. Asimismo, en modelos preclínicos de HB, tanto *in vivo* como *in vitro*, hemos identificado un aumento de NEDD8 y NAE1 (la enzima E1 activadora de NEDD8), lo que se relaciona con un aumento en la nedilación a nivel global. También se ha observado una reducción significativa en los niveles y la actividad de las deneilinas NEDP1, lo que justifica la importancia de este proceso en el desarrollo y progresión de esta patología. Además, se evidencia un impacto positivo en la proliferación que es conducido por la nedilación. El uso de inhibidores farmacológicos de la nedilación ha demostrado disminuir dicha proliferación, mientras que el aumento de la nedilación global inducido por la inhibición de NEDP1 ha resultado en su incremento. Por otra parte, la modulación de la nedilación a través de un incremento de los niveles de NEDP1, en aproximaciones *in vitro* e *in vivo*, revela inducción de apoptosis, modulación de la capacidad migratoria y proliferativa y reprogramación metabólica, tanto en líneas celulares de HB (HepT1 y HepG2) como en xenoinjertos derivados de pacientes (PDX) procedentes de una metástasis distal. *In vivo*, experimentos *in ovo* y *ex ovo* mostraron una reducción de la tumorigenicidad y del fenotipo metastásico; modelos animales de HB en ratones mostraron, a nivel histológico, una reducción de la proliferación y de la tumorigénesis, además de un incremento de la necrosis, y una reorganización del proteoma, con especial aumento de procesos apoptóticos. Así, 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, no solo en su caracterización molecular, sino también en el desarrollo de nuevos tratamientos específicos.

P-4. IMPLICACIÓN DE EXOSC4 EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Víctor J. Fernández Ramírez^{1,2,3,4}, Samanta Lozano de la Haba^{1,2,3,4}, María Isabel Pozo Relaño^{1,2,3,4}, Prudencio Sáez Martínez^{1,2,3,4}, Manuel Rodríguez Perálvarez^{1,5,6}, Raúl M. Luque^{1,2,3,4}, Juan L. López Cánovas^{1,2,3,4} y Manuel D. Gahete^{1,2,3,4}

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

El carcinoma hepatocelular (CHC), entre otros tipos de cáncer, se asocia con una fuerte desregulación de maquinarias moleculares implicadas en el metabolismo del ARN. Sin embargo, la implicación de la maquinaria ARN-exosoma, crucial para el procesamiento, degradación y control de calidad del ARN, aún no se ha definido completamente en el desarrollo y/o progresión del CHC. Nuestro objetivo es caracterizar la desregulación de los componentes de esta maquinaria en CHC, y, más concretamente, la implicación de EXOSC4 (uno de sus componentes principales), el cual podría ser un novedoso biomarcador diagnóstico y/o pronóstico, útil para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. Para ello, empleando múltiples herramientas bioinformáticas como R, *Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)* y *Metaboanalyst*, se analizaron los niveles de ARNm y/o proteína de 26 componentes del ARN-exosoma, en muestras de tejido tumoral y no tumoral de 9 cohortes: dos retrospectivas (n = 94 y n = 62), cinco *in silico* (Zhou, Roessler2, Mas, Wurmbach y TGCA) y dos que incluyen pacientes con CHC derivado de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) (Arendt y Pinyol). Además, evaluamos *in vitro* las consecuencias funcionales (proliferación, migración y formación de colonias) del silenciamiento mediante siRNAs del componente EXOSC4 en líneas celulares de CHC (Hep3B y SNU-387) e *in vivo* a través de un modelo preclínico de tumores xenógrafos inducidos por Hep3B. Nuestros resultados revelaron un patrón heterogéneo de desregulación en la expresión génica y proteica de los componentes del ARN-exosoma, siendo EXOSC4, EXOSC9, PABPN1 y EXOSC10 los componentes más consistentemente alterados en las diferentes cohortes. La sobreexpresión de EXOSC4 fue consistente en la mayoría de cohortes y se asoció con parámetros clínicos clave como la supervivencia, la recurrencia o la capacidad de invasión, así como con el enriquecimiento de rutas oncogénicas (ej. vía de reparación del ADN o maquinaria de la ARN polimerasa II). La modulación de EXOSC4, a través del silenciamiento con 2 siRNAs independientes, redujo significativamente la proliferación, migración y formación de colonias *in vitro* en ambas líneas celulares. De igual manera, el silenciamiento de EXOSC4 *in vivo* sobre tumores xenógrafos ya establecidos, redujo significativamente el crecimiento tumoral. Por tanto, el ARN-exosoma se encuentra profundamente desregulado en CHC, y la sobreexpresión de EXOSC4 se asoció tanto con el desarrollo y agresividad tumoral, como con parámetros clínicos y rutas oncogénicas, pudiendo ser un potencial biomarcador y/o diana terapéutica capaz de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”); P120/01301, DTS22/00057) cofinanciado por la Unión Europea, JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN, y CIBERobn/CIBERehd.

P-5. CARACTERIZACIÓN Y POTENCIAL CLÍNICO DE LAS AMINOACIL-TRNA SINTETASAS Y EL EJE VARS1-MAGI1 EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

Natalia Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, Juan L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, Javier M. Zamora-Olaya^{1,5,6}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, Raúl M. Luque^{1,2,3,4} y Manuel D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, España. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, España. ³Hospital

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

El carcinoma hepatocelular (CHC) ha sido caracterizado profundamente a nivel genómico y transcriptómico, aunque su proteoma es aún poco conocido. Por ello, en este trabajo se realizó una caracterización proteómica cuantitativa de una cohorte de pacientes con CHC, con el objetivo de identificar alteraciones moleculares con potencial clínico. Para ello, se realizó un fraccionamiento subcelular (núcleo vs. citosol) de tejidos hepáticos de una cohorte de pacientes con CHC (n = 42; tumoral vs. no tumoral adyacente) que se analizó mediante proteómica cuantitativa por SWATH-MS. Esto permitió identificar una huella proteómica (n = 507 proteínas en la fracción citosólica, n = 925 proteínas en la nuclear) que permitía diferenciar un subgrupo de CHC asociado a peor pronóstico y a la desregulación de las aminoacil-tRNA sintetasas (ARSs). Esta desregulación se confirmó en 7 cohortes *in silico* de CHC. Análisis bioinformáticos revelaron que pacientes con al menos una mutación en las ARSs presentaban una mayor recurrencia y que la sobreexpresión general de las ARSs definía, en 4 cohortes, un subgrupo de pacientes de CHC con características transcriptómicas y genómicas (i.e. mutaciones en TP53) de la subclase proliferativa. Entre las ARSs identificadas, VARS1 presentaba la sobreexpresión más consistente en todas las cohortes. Por ello, se realizaron ensayos funcionales (proliferación, migración, colonias/tumorosferas) tras silenciar y sobreexpresar VARS1 en líneas celulares hepáticas tumorales (HepG2, Hep3B, SNU-387). El silenciamiento de VARS1 redujo drásticamente la formación de colonias y tumosferas *in vitro*, mientras que su sobreexpresión tuvo el efecto contrario, sugiriendo un papel de VARS1 en el establecimiento tumoral. Además, estudios *in vivo* mediante un ensayo ELDA (“Extreme Limiting Dilution Assay”, inyectando de forma subcutánea concentraciones decrecientes de células Hep3B en los flancos de ratones atímicos) demostraron que concentraciones bajas de células Hep3B sobreexpresando establemente VARS1 tenían una mayor capacidad de formación de tumores xenógrafos que las células control, confirmando su papel en el establecimiento tumoral *in vivo*. Finalmente, estudios adicionales de proteómica cuantitativa en líneas celulares identificaron la disminución del supresor tumoral MAGI1 como un posible mediador del efecto de VARS1. De hecho, experimentos de rescate sobreexpresando MAGI1 en células con sobreexpresión de VARS1 mostraron una tasa de formación de colonias y tumosferas similar a las células control. Por tanto, este trabajo demuestra una amplia desregulación de las aminoacil-tRNA sintetasas en CHC y el potencial terapéutico de estas proteínas, concretamente del eje VARS1-MAGI1, en el manejo del CHC.

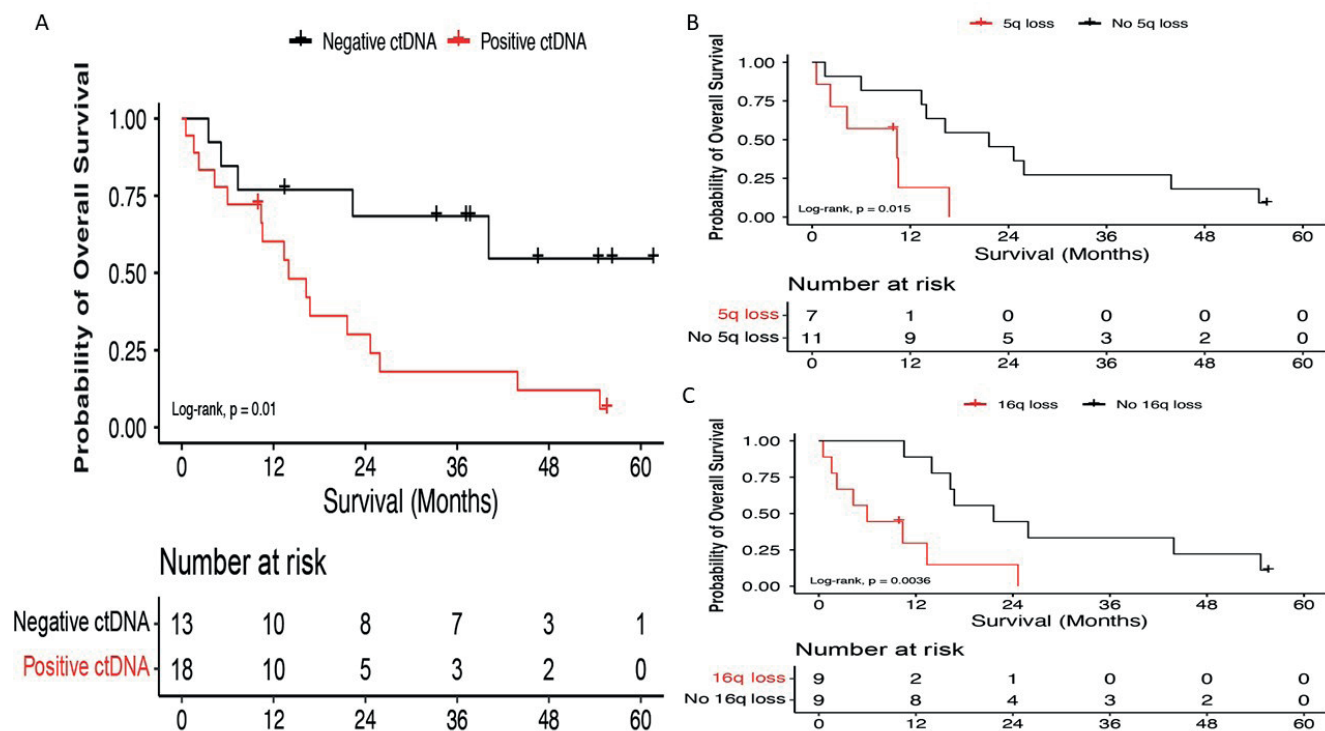
Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”); P120/01301, DTS22/00057), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN y CIBERobn/ehd.

P-6. PROGNOSTIC VALUE OF ULTRA-LOW-PASS WHOLE-GENOME SEQUENCING OF CIRCULATING TUMOR DNA IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA UNDER SYSTEMIC TREATMENT

Miguel Sogbe^{1,2}, Idoia Bilbao^{1,2}, Francesco P. Marchese^{3,4}, Jon Zazpe^{3,4}, Annarosaria de Vito^{3,4}, Marta Pozuelo^{3,4}, Delia D’Avola^{1,5,6,7,8}, Mercedes Iñarrairaegui^{1,3,5,6}, Carmen Berasain^{2,5,6}, María Arechederra^{2,3}, Josepmaria Argemi^{1,2,3,5,6} and Bruno Sangro^{1,3,5,6}

¹Clinica Universidad de Navarra, Liver Unit, Pamplona, Spain.

²University of Navarra, Center for Applied Medical Research (CIMA), Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, Pamplona, Spain. ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA),



Pamplona, Spain. ⁴University of Navarra, Center for Applied Medical Research (CIMA), Computational Biology and Translational Genomics Program, Pamplona, Spain. ⁵Cancer Center Clínica Universidad de Navarra (CCUN), Pamplona, Spain. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Pamplona, Spain. ⁷Clínica Universidad de Navarra, Liver Unit, Madrid, Spain. ⁸Clínica Universidad de Navarra, Internal Medicine Department, Madrid, Spain.

Introduction: New prognostic markers are needed to identify patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who carry a worse prognosis. Ultra-low-pass whole-genome sequencing (ULP-WGS) ($\leq 0.5 \times$ coverage) of cell-free DNA (cfDNA) has emerged as a low-cost promising tool to assess both circulating tumor DNA (ctDNA) fraction and large structural genomic alterations. We studied the performance of ULP-WGS of plasma cfDNA to infer prognosis in patients with HCC.

Methods: Plasma samples were obtained from patients with HCC prior to surgery, locoregional or systemic therapy, and were analyzed by ULP-WGS of cfDNA to an average genome-wide fold coverage of 0.3x. ctDNA and copy number alterations (CNA) were estimated using the software package ichorCNA.

Results: Samples were obtained from 73 HCC patients at different BCLC stages (BCLC 0/A: $n = 37$, 50.7%; BCLC B/C: $n = 36$, 49.3%). ctDNA was detected in 18 out of 31 patients who received systemic treatment. Patients with detectable ctDNA showed significantly worse overall survival (median, 13.96 months vs. not reached). ctDNA remained an independent predictor of prognosis after adjustment by clinical-pathologic features and type of systemic treatment (*hazard ratio* 7.69; 95%CI 2.09-28.27). Among ctDNA-positive patients under systemic treatments, the loss of large genomic regions in 5q and 16q arms was independently associated with a poorer prognosis, as indicated by *hazard ratios* of 8.92 (95%CI, 1.79-44.38) and 5.29 (95%CI, 1.24-22.50), respectively, following multivariate analysis.

Conclusions: ULP-WGS of cfDNA provides clinically relevant information about the tumor biology. The presence of ctDNA and the

loss of 5q and 16q arms in ctDNA-positive patients are independent predictors of worse prognosis in patients with advanced HCC under systemic therapy.

P-7. LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER CD44+ REGULAN EL MICROAMBIENTE TUMORAL EN EL COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

Paula Cantallops Vilà¹, Laura Sererols Viñas¹, Gemma Garcia-Vicién¹, Sílvia Ariño¹, Carmen Cárcamo Giráldez¹, Laura Zanatto¹, Raquel A. Martínez García de la Torre¹, Giancarlo Castellano¹, Pau Sancho Bru^{1,2} y Silvia Affó¹

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, España. ³Centro de Investigación Médica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: El colangiocarcinoma intrahepático (iCCA) es el segundo tumor de hígado más común, con pocas opciones terapéuticas, quimiorresistencia y baja supervivencia. Según los marcadores descritos, las células madre del cáncer (CSC), responsables de la quimiorresistencia en varios tumores, constituyen más del 30% de la masa tumoral en iCCA, lo que respalda su papel potencial en iCCA. El papel funcional de las CSC en iCCA, aún no ha sido investigado a nivel funcional. Con nuestro estudio, pretendemos descifrar el papel de las CSC CD44+ en el iCCA para explorar nuevas oportunidades terapéuticas.

Métodos: La presencia de CSC se evaluó en iCCA, usando datos depositados de scRNA-seq (GSE154170). Dos semanas después de inyectar AAV8-TBG-Cre ($n = 8$ Cre+) y AAV8-TBG-NUL (n = 8 Cre-) en ratones CD44 floxed, se indujo iCCA mediante la inyección de los plásmidos pCaggs-KRASG12D, CRISPR/Cas9 sg-p19 y SB13 en la vena de la cola de forma hidrodinámica. Se sacrificaron los ratones 6 semanas después y se reseccionaron y analizaron los tumores; de es-

tos se sometieron $n = 5$ de CD44 Cre+ y $n = 5$ de CD44 Cre- a bulkRNA sequencing seguido de Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). Para analizar la signatura fenotípica de fibras individuales y colágenos, estamos usando la plataforma de inteligencia artificial (AI) FibroNest (PharmaNest, Inc Princeton, EE. UU.).

Resultados: La presencia de las células CSC CD44+, fue confirmada por scRNA-seq en iCCA humano y de ratón, también fue validado mediante inmunofluorescencia. Para investigar funcionalmente las CSC CD44+, eliminamos específicamente el CD44 de las células tumorales en los ratones CD44 floxed. Confirmamos la eliminación de CD44 mediante qPCR e inmunohistoquímica y, a pesar de no observar diferencias en el crecimiento tumoral entre los dos grupos experimentales, percibimos cambios profundos en el microambiente tumoral. De hecho, la eliminación de CD44 en las células tumorales resultó en un aumento significativo en la deposición de colágeno, evaluado por PSR, y también confirmado mediante qPCR y secuenciación de bulkRNA. Además, la secuenciación de bulkRNA y el GSEA, revelaron un enriquecimiento en las firmas de transición epitelial a mesenquimal (EMT) y de la matriz extracelular en los ratones CD44 Cre+ comparado con los CD44 Cre-. Los marcadores de EMT también se vieron aumentados por qPCR en los ratones CD44 Cre+ en comparación con los CD44 Cre-. Estamos realizando un análisis fenotípico de fibras individuales basado en AI usando la plataforma FibroNest, para sacar signaturas y aplicarlas a pacientes para ayudarnos a predecir respuestas a los tratamientos.

Conclusiones: Con nuestro estudio, definimos un nuevo papel funcional para las células madre del cáncer CD44+ en iCCA, como reguladoras del microambiente tumoral. Específicamente, las CSC CD44+ regulan la producción y deposición de colágeno y están implicadas en los procesos de EMT en iCCA, abriendo así nuevas oportunidades terapéuticas para este tumor mortal.

P-8. HEPATOCYTIC XBP1 PREVENTS THE DEVELOPMENT OF LIVER CARCINOGENESIS IN A PRECLINICAL MODEL OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Hanghang Wu¹, Alejandro H Gutierrez¹, Eduardo Martínez-Naves^{1,2}, Richard Blumberg³, Javier Vaquero^{4,5,6}, Rafael Bañares^{4,5,6}, Matías A. Ávila^{6,7,8}, Yulia A. Nevzorova^{1,5,6} and Francisco Javier Cubero^{1,5,6}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ²12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, Spain.

³Division of Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, and Harvard Digestive Diseases Center, Boston, MA, USA. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁵Health Research Institute Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain.

⁶Centre for Biomedical Research, Network on Liver and Digestive Diseases (CIBEREHD), Madrid, Spain. ⁷Hepatology Programme, Centre for Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁸IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Amongst the unfolded protein response (UPR) pathways, the IRE1 α -XBP1 branch is the most conserved, indicating its essential role in maintaining cell homeostasis. Upon activation, IRE1 α catalyzes the non-conventional splicing of the mRNA encoding X-box-binding protein 1 (XBP1) by removing a 26-nucleotide intron, and thereby producing an active spliced form (sXBP1) to initiate a key UPR. Persistent activation of UPR was reported in various solid tumor types, including liver cancer. In the present study, we sought to understand the role of hepatocytic XBP1 in promoting liver tumorigenesis and the molecular mecha-

nisms involved in this process.

Methods: Mice harboring a conditional floxed allele of *Xbp1* (*Xbp1^{fl/fl}*), were crossed with Alb-Cre mice to obtain a hepatocyte-specific knockout of *Xbp1* (*Xbp1^{deltahepa}*). *Xbp1^{fl/fl}* and *Xbp1^{deltahepa}* mice were intraperitoneally injected with a diethylnitrosamine (DEN) [25 mg/kg] or 0.9% NaCl solution at day 14 postpartum, and, 2 months later, with carbon tetrachloride (CCl₄) [0,5 ml/kg] or corn oil for 14 weeks. Upon sacrifice, qRT-PCR, Western blot IHC, and IF analysis, were performed. In addition, expression of XBP1 (total versus spliced) was studied in a cohort of HCC patients.

Results: *Xbp1^{hepa}* mice exhibited significantly increased LW and LW/BW ratio and number of nodules greater than 0,5 cm, compared with *Xbp1^{fl/fl}* mice after treatment with DEN/CCl₄. Histopathological evaluation of specimen reported compression of the hepatic parenchyma and increased basophilic staining in DEN/CCl₄-treated *Xbp1^{fl/fl}*, whilst presence of atypia, hemorrhage and ischemic necrosis was observed in *Xbp1^{deltahepa}* animals. Concomitantly, serum markers of liver damage (eg: ALT, AST), cell death (eg: TUNEL) and proliferation (eg: Ki-67, PCNA, Cyclins A2, D1, E2F1), Sirius red-associated presence of bridging fibrosis and pseudolobule formation, and proinflammatory cytokines (Tnf α , IL-6, Tgf β) were exacerbated in DEN/CCl₄-treated *Xbp1^{deltahepa}* compared with *Xbp1^{fl/fl}* mice. Along with liver damage and inflammation, a robust increase of tumor-related factors (*Cmyc*, *Afp*, glutamine synthase) was characteristic of *Xbp1^{deltahepa}* animals. Finally, expression of *Xbp1* was associated with increased survival of HCC patients.

Conclusions: Our data highlighted that hepatocytic *Xbp1* prevents the HCC tumor development. Hence, regulation of ER stress in hepatocytes may have significant implications for the targeted therapy of human liver cancer.

P-9. SUMOYLATED TIGAR: A KEY MODULATOR OF METABOLIC BALANCE IN HEPATIC CANCER

Claudia M. Rejano-Gordillo^{1,2}, Laura Mosca³, Pietro Guerra⁴, Sofía Lachiondo-Ortega¹, María Luz Martínez-Chantar¹, Leidy Estefanía Zapata-Pavas¹, Patricia Peña-San Félix¹ and Claudia Gil Pitarch¹

¹Liver Disease Laboratory, CIC bioGUNE and CIBEREHD, Spain.

²Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Spain. ³Department of Precision Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy.

⁴Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine (DIMED), University of Padova, Padua, Italy.

Tumors, including hepatocellular carcinoma (HCC), undergo profound changes in metabolic pathways to fuel their growth and survival. In this study, we introduce a revolutionary non-tumor-suppressive role of p53: the metabolic reprogramming of HCC through one of its target genes, TP53 Induced Glycolysis Regulatory Phosphatase (TIGAR). While it is well-established that TIGAR's protumorigenic role involves diverting glucose from energy production towards nucleotide synthesis and DNA lesion repair in cancer cells, the mechanisms behind its activation remain elusive. Recently, SUMOylation has emerged as a pivotal post-translational modification (PTM) in liver cancer progression. In this study a comprehensive SUMO interactome analysis was conducted via GST-tagged SUMO Binding Entities (SUBEs) protein pulldown in several human hepatoma cell lines (HuH7, PLC, HepG2, and SNU449). Among the identified proteins, TIGAR exhibited a notably higher proportion of sumoylation, particularly in the SNU449 cell line, which subsequently became the primary focus of our study. Subsequently, employing diverse bioinformatic tools, we identified potential sites on the TIGAR protein susceptible to sumoylation and the development of stable cell lines expressing both wildtype and mutant versions of TIGAR. We successfully demonstrated a reduction in the level of

sumoylated TIGAR upon introduction of the mutation. In addition, the cell line expressing mutant TIGAR showed less proliferation, migration, invasion and spheroids formation. We found out that the absent of TIGAR sumoylation affected the pentose phosphate shunt with an increased NADP/NADPH ratio and reduced GSH/GSSG ratio, which revealed more oxidative stress in these cells. In conclusion, SUMOylation constitutes a novel mechanism of TIGAR regulation that could be potentially exploited as a therapeutic strategy for liver cancer, thus highlighting the importance of PTMs as disease targets. Considering that both TIGAR and SUMOylation may also play beneficial roles for correct cellular function, we strongly believe that inhibiting TIGAR SUMOylation, alone or in combination with currently approved therapies, will lead to the regression of hepatic tumors.

P-10. NOX4/NOX1 INHIBITION AS A THERAPEUTIC APPROACH TO TARGET TGF-BETA SIGNALLING IN CHOLANGIOCARCINOMA

Josep Amengual^{1,2}, Ester Gonzalez-Sánchez^{1,2,3,4}, Celia Guiton¹, Noel P. Fusté¹, Laura Sererols-Viñas⁵, Ania Alay^{6,7}, Sara Hijazo-Pechero⁷, Beatriz Martín- Mur⁸, Anna Esteve-Codina⁸, Joana Ferrer^{2,9}, Gregory J. Gores¹⁰, Sumera I. Ilyas¹⁰, Diego Calvisi¹¹, Lynda Aoudjehane^{12,13}, Laura Fouassier¹³, Cedric Coulouarn¹⁴, Andres Méndez-Lucas¹⁵, Silvia Affo⁵, Isabel Fabregat^{1,2} and Javier Vaquero^{1,2,4}

¹TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. ²CIBEREHD, National Biomedical Research Institute on Liver and Gastrointestinal Diseases, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³Department of physiology and pharmacology, University of Salamanca, Spain. ⁴Centro de Investigación del Cáncer and Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, CSIC-Universidad de Salamanca, Spain. ⁵Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ⁶Unit of Bioinformatics for Precision Oncology, Catalan Institute of Oncology (ICO), L'Hospitalet de Llobregat, Spain. ⁷Preclinical and Experimental Research in Thoracic Tumors (PRETT), Oncobell Program, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. ⁸Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), Barcelona, Spain. ⁹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain. ¹⁰Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. ¹¹Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Germany. ¹²INSERM, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Sorbonne Université, F-75013 Paris, France. ¹³Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France. ¹⁴Inserm, Univ Rennes, OSS (Oncogenesis, Stress, Signaling) UMR_S 1242, Centre de Lutte contre le Cancer Eugène Marquis, F-35042, Rennes, France. ¹⁵Departament de Ciències Fisiològiques, Universitat de Barcelona, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

Introduction: TGF-β plays a dual role on the malignant cell, behaving as a suppressor factor at early stages, but contributing to tumor progression once cells escape from its cytostatic effects. Additionally, TGF-β can modulate the response of stromal cells that may contribute to tumor progression and immune evasion, which makes this pathway an attractive target for therapeutical approaches. However, poor knowledge of the pathway and insufficient responses in clinical trials using inhibitors that block TGF-beta receptor signalling in cholangiocarcinoma (CCA) have complicated the use of this pathway in the clinics.

Objectives: Understanding the TGF-β signalling pathway in CCA to harness its therapeutic potential.

Methods: Syngeneic and hydrodynamic tail vein injection (HTVI) models of CCA were used to test the TGFβRI inhibitor galunisertib

and the dual NOX4/NOX1 inhibitor setanaxib. *In vitro*, a panel of 8 murine and human cell lines from intrahepatic CCA, 3 cell lines derived from hepatic stellate cells (HSC) and cancer associated fibroblast (CAF) were used to characterize the response to TGF-beta and the inhibitors. mRNA expression was analysed by RNAseq and RT-qPCR. Protein expression was analysed by WB, immunofluorescence and immunohistochemistry.

Results: TGFB1-3 and TGFBR1-2 were strongly upregulated in human and murine CCA. Mutation rate of TGF-β signalling pathway members was low (< 5%), indicating functionality of the TGF-β signalling, that was confirmed by correlation of TGFB1 and SMAD7. *In vitro*, 6 from 8 cell lines showed a strong reduction of cell viability (~50%). GSEA analysis of RNAseq data showed that TGF-β activates pathways related to production of extracellular matrix (ECM) and cell migration while inhibited processes related to cell cycle progression and DNA synthesis. Surprisingly, galunisertib effects were focused on upregulating pathways related to increase cell proliferation and DNA synthesis, while few processes related to ECM/migration were altered. Accordingly, TGF-β reduced the size of CCA spheres, while galunisertib boosted sphere growth even in CCA/HSC mixed spheroids. NOX4 (a downstream target of TGF-β signalling) and NOX1 expression was increased in human CCA and specifically expressed in CAF, but not in CCA tumor cells. Setanaxib impaired HSC and CAF activation *in vitro* by inhibiting signalling pathways, such as TGF-β, PDGF, WNT, GPCR and others, leading to defects in ECM production and organization. Furthermore, setanaxib was able to reduce the growth of CCA/HSC mixed spheroids. Consistently, galunisertib increased tumor burden, while setanaxib reduced the number and size of tumors in the AKT-YAP HTVI CCA *in vivo* model.

Conclusions: Unlike TGF-β receptor inhibition, which may carry unwanted side effects, the use of NOX4/NOX1 inhibitors could become a potential alternative therapeutic strategy to target TGF-β signalling in CCA.

P-11. EFECTO MODULADOR DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA 1A EN EL HEPATOCARCINOMA: ESTUDIOS CLÍNICOS Y PRECLÍNICOS

Tania Payo-Serafín^{1,2}, Carolina Méndez-Blanco^{1,2}, Paula Fernández-Palanca^{1,2}, Jennifer Martínez-Geijo^{1,2}, Beatriz San-Miguel^{1,2}, Andrés García-Palomo³, Juan J. Ortiz de Urbina⁴, Javier González-Gallego^{1,2}, María J. Tuñón^{1,2} y José L. Mauriz^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), ISCIII, Madrid, España. ³Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España. ⁴Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España.

Introducción: El cáncer de hígado representa uno de los tipos de cáncer con mayor mortalidad en el mundo, siendo el hepatocarcinoma (HCC) la neoplasia hepática predominante. La hipoxia, caracterizada por una disminución en el aporte de oxígeno a los hepatocitos tumorales, se relaciona con la aparición de resistencias a tratamientos y con un carácter más invasivo y agresivo del tumor. La respuesta celular frente a la hipoxia está fundamentalmente mediada por el factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α), permitiendo la adaptación de los hepatocitos tumorales y la progresión del HCC.

Objetivos: Establecer el papel de HIF-1α en el desarrollo de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes, así como en la supervivencia celular en un modelo *in vitro* de HCC humano.

Métodos: Se analizó la expresión génica de HIF-1α en diversos repositorios de HCC como son *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), el

European Genome-Phenome Archive (EGA), Genotype-Tissue Expression (GTEx) o GSE14520, obtenidos de las bases de datos UALCAN, Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA) y Gene Expression Omnibus (GEO). Se empleó un modelo celular formado por la línea de HCC humano PLC/PRF/5 y se utilizó CoCl_2 100 μM como inductor de la respuesta a hipoxia. Las técnicas de Western blot e inmunofluorescencia con microscopía confocal fueron empleadas para determinar la expresión proteica, mientras que la qRT-PCR fue utilizada para evaluar la expresión génica. Se sometió la línea celular a modificación génica empleando la técnica CRISPR/Cas9 para generar un *knockout* (KO) del gen *HIF1A* y se evaluó la eficacia de la misma por secuenciación génica. Se llevaron a cabo ensayos de viabilidad con MTT y localización nuclear de Ki67 para determinar la viabilidad y capacidad de proliferación celular, respectivamente. Se empleó el *software* GraphPad Prism 8 para el análisis estadístico, considerando diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

Resultados: Se encontró una expresión significativa de HIF-1 α en tejido tumoral, asociada a estadios tumorales avanzados y a una menor tasa de supervivencia en pacientes con HCC. La línea PLC/PRF/5 mostró una mayor expresión de HIF-1 α en condiciones de hipoxia. Tras la modificación génica con CRISPR/Cas9, se obtuvieron dos clones KO para *HIF1A* (1H2 y 1F3), cuya expresión fue evaluada. Ambos clones mostraron una disminución de la viabilidad y de niveles proteicos de Ki67 frente a la línea parental tras el tratamiento con CoCl_2 , sugiriendo así el potencial efecto prosupervivencia de HIF-1 α en nuestro modelo *in vitro* de HCC humano.

Conclusiones: Los resultados obtenidos sugieren que la expresión y estabilización de HIF-1 α juega un papel crucial en la evolución y el pronóstico de la enfermedad en pacientes de HCC, permitiendo una mayor supervivencia y proliferación celular en el microambiente hipóxico del tumor. Esto refleja la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a bloquear la actividad de esta proteína para frenar la progresión del HCC.

P-12. SENSIBILIZACIÓN DE CÉLULAS DE COLANGIOCARCINOMA A LA QUIMIOTERAPIA MEDIANTE LA INHIBICIÓN DE BCRP CON ÓXIDO DE B-CARIOFILENO

Maria Reviejo^{1,2,3}, Sara Ortiz-Rivero^{1,2,3}, Ana Peleteiro-Vigil^{1,2}, Lorena Abete⁴, Elisa Lozano^{1,2,3}, Helen S Hammer^{5,6}, Silvia di Giacomo^{4,7}, María A. Serrano^{1,2,3}, María J. Monte^{1,2,3}, Kevin Delgado-Calvo^{1,2}, Mar Abad², Loreto Boix⁸, Alejandro Forner^{3,9}, María Reig^{3,9}, Rocio I.R. Macias^{1,2,3}, Oliver Pötz^{5,6}, Jose J.G. Marín^{1,2,3} y Óscar Briz^{1,2,3}

¹Grupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, España. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Departamento de Fisiología y Farmacología "V. Ersamer", Universidad de Roma, Italia. ⁵SIGNATOPE GmbH, Reutlingen, Alemania. ⁶Instituto de Ciencias Médicas y Naturales, Universidad de Tübinga, Reutlingen, Alemania. ⁷Departamento de Seguridad Alimentaria, Nutrición y Salud Pública Veterinaria, Instituto Nacional de Salud, Roma, Italia. ⁸Grupo BCLC, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁹Unidad de Oncología Hepática, Unidad del Hígado, ICMDM, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, España.

Introducción: Los colangiocarcinomas (CCA) son cánceres originados en el epitelio del árbol biliar, que se caracterizan por su mal pronóstico, debido en parte a su escasa respuesta a la quimioterapia. Esto se relaciona con varios mecanismos de quimiorresistencia como la elevada actividad de las bombas exportadoras de fármacos de la superfamilia ABC, cuya inhibición se ha propuesto como posible estrategia para mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico.

Objetivos: En estudios previos hemos demostrado que, en el carcinoma hepatocelular, el óxido de β -cariofileno (CRYO) actúa como quimiosensibilizante al inhibir las bombas MDR1, MRP1 y MRP2. El objetivo de esta investigación fue evaluar la utilidad del CRYO para inhibir la bomba BCRP y mejorar la respuesta farmacológica del CCA.

Métodos: Para el análisis *in silico* de la expresión de BCRP se utilizó la cohorte TCGA-CHOL (n = 36). En muestras de tumores intrahepáticos (iCCA) y extrahepáticos (eCCA) (n = 50) y en células derivadas de CCA (EGI-1 y TFK-1) se determinó (ARNm y proteína) la expresión de BCRP. Las células de CCA se utilizaron para analizar, mediante citometría de flujo, la capacidad de la bomba BCRP para exportar mitoxantrona. Los estudios *in vivo* se realizaron en ratones inmunodeprimidos (*nude*).

Resultados: A concentraciones no tóxicas, el CRYO inhibió la función de la BCRP, lo que mejoró el efecto citostático de algunos fármacos anti-CCA. La capacidad de la bomba BCRP para conferir resistencia a un panel de fármacos antitumorales se determinó en células de hámster de ovario chino (CHO) con expresión estable de BCRP. A concentraciones no tóxicas, el CRYO redujo notablemente la resistencia inducida por BCRP a fármacos que son sustrato conocidos de esta bomba (mitoxantrona y SN-38) y cisplatino, gemcitabina, sorafenib y 5-FU, pero no al oxaliplatino. Ni el CRYO ni el cisplatino, por sí solos, afectaron significativamente el crecimiento de tumores implantados subcutáneamente en ratones que expresaban BCRP. Sin embargo, cuando se administraron juntos, el contenido intratumoral de cisplatino aumentaba y se inhibía significativamente el crecimiento del tumor.

Conclusiones: En resumen, la administración combinada de CRYO y fármacos exportados por la bomba BCRP, que son utilizados en el tratamiento del CCA, puede mejorar la respuesta de estos pacientes a la quimioterapia.

P-13. PAPEL DEL MIR-141 EN EL DESARROLLO DE QUIMIORRESISTENCIA EN EL CÁNCER HEPÁTICO

Marta R. Romero^{1,2,3}, Nazaret Hortelano Hernández^{1,2}, Nuria Cruz Navarro¹, Marta García-Gallego¹, Álvaro G. Temprano^{1,2}, Laura Pérez-Silva^{1,2}, Candela Cives-Losada^{1,2,3}, Pedro M. Rodríguez^{3,4,5}, Xavier Buqué⁶, Elisa Herráez^{1,2,3}, Maitane Asensio^{1,2,3}, Óscar Briz^{1,2,3}, Elisa Lozano^{1,2,3} y José J. G. Marín^{1,2,3}

¹Grupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, España. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁴Área de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), Donostia-San Sebastián, España. ⁵IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, España. ⁶Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), España.

Introducción: El pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) y colangiocarcinoma (CCA) es frecuentemente funesto por su detección tardía y por la presencia de mecanismos de quimiorresistencia (MOC), como es la reducción de la captación del fármaco por las células tumorales, responsables de la falta de respuesta al tratamiento farmacológico. Recientemente hemos descrito que el miR-141, que se encuentra desregulado en HCC y CCA, modula la expresión de *SLC22A1* que codifica el transportador de cationes orgánicos OCT1, el cual es responsable de la captación del sorafenib y otros fármacos utilizados en el tratamiento de estos tumores.

Objetivos: Investigar el impacto del miR-141 en el desarrollo de resistencia a fármacos comúnmente utilizados en HCC y CCA mediante la modulación de diferentes MOC.

Métodos: Se cultivaron líneas celulares de HCC (Huh7 y HepG2) y CCA (EGI-1 y TFK-1) transducidas de manera estable con vectores lentivirales que contienen la secuencia del miR-141. Se determinó la sensibilidad a fármacos antitumorales (5-fluorouracilo o 5-FU, gemcitabina, cisplatino, sorafenib y regorafenib) mediante el test de formazán (MTT). La proliferación y migración en estas líneas celulares se evaluó mediante microscopía holográfica digital. El perfil de expresión de más de 90 genes implicados en los 7 MOCs del resistoma se determinó mediante TaqMan Low-Density Arrays (TLDA). Los cambios más relevantes en los genes MOC se validaron mediante RT-qPCR.

Resultados: La expresión del miR-141 indujo una respuesta dependiente del tipo celular. Así, en las células Huh7, HepG2 y TFK-1, no hubo cambios significativos en la quimiorresistencia de los fármacos ensayados. Sin embargo, en las células EGI-1, la expresión del miR-141 indujo cambios significativos tanto en la proliferación celular, como en la sensibilidad a 5-FU, gemcitabina y cisplatino, pero no a sorafenib ni a regorafenib. El análisis del resistoma reveló diferencias significativas en 17 genes MOC entre células con expresión forzada de miR-141. Los cambios más relevantes se produjeron en: *CDKN1A*, *c-MYC*, *ABCC1*, *TOP1* y *DHFR*.

Conclusiones: El miR-141 induce quimiorresistencia a fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento del CCA como 5-FU, gemcitabina y cisplatino, mediante la regulación de la expresión de genes implicados en diferentes MOC, por lo que podría ser una diana útil para la quimiosensibilización de estos tumores.

Agradecimientos: este trabajo ha sido financiado por la FEEH a través del programa de becas Juan Córdoba de la convocatoria 2021.

¹Grupo de Investigación en Inmuno-oncología hepática e intestinal, ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ²Unidad de Enfermedad Hepática y Gastrointestinal, Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ³CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Estudios recientes estiman que aproximadamente el 25% de la población mundial sufre enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la cual es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). El CHC es el cáncer primario de hígado más común y una de las neoplasias con mayor mortalidad, mostrando además resistencia a las inmunoterapias actuales, en especial el subtipo de CHC asociado a MASLD. El objetivo de este trabajo fue analizar las poblaciones linfocitarias hepáticas en un modelo de CHC asociado a MASLD inducido por dieta *western diet* (WD), con la finalidad de encontrar posibles dianas terapéuticas.

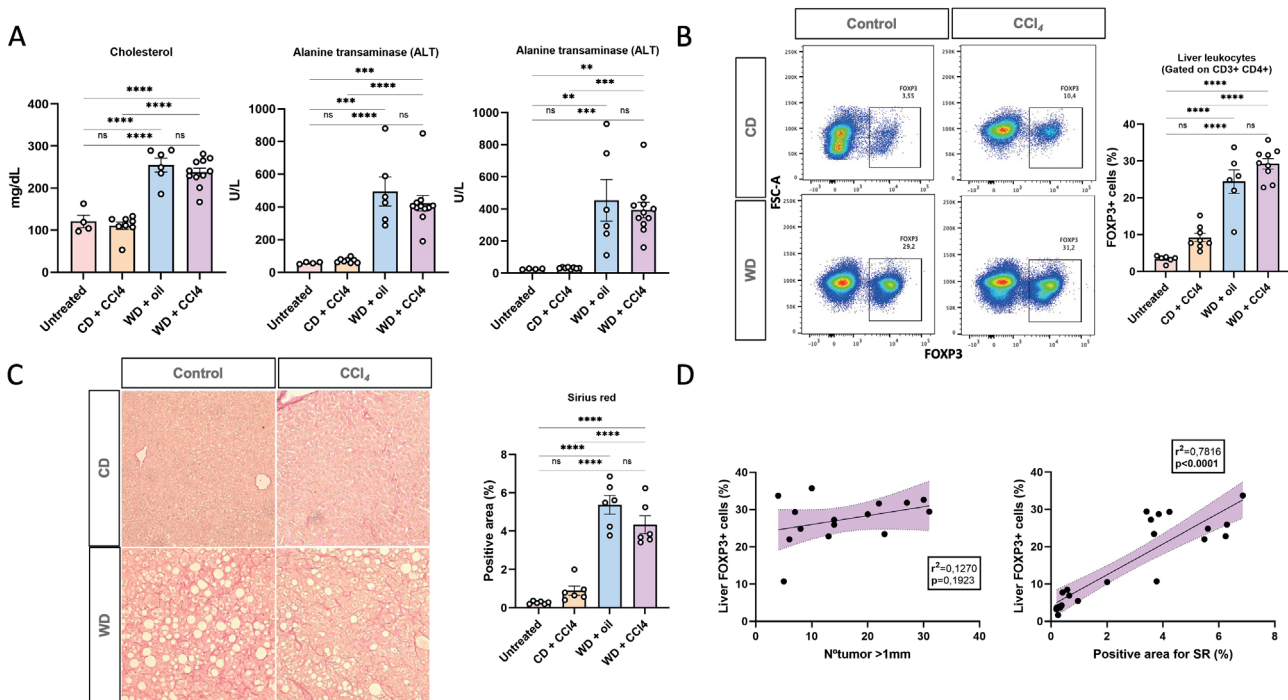
Métodos: Ratones fueron alimentados con WD o dieta control (CD) ± inyección semanal de CCl₄ durante 23 semanas. Evaluamos daño hepático a nivel macroscópico, bioquímico e histológico. Las poblaciones hepáticas fueron analizadas mediante FACS.

Resultados: La dieta WD es suficiente para generar tanto daño hepático como alterar el metabolismo lipídico (1A). El análisis por citometría mostró una disminución significativa en el nivel de linfocitos CD4+ tanto a nivel de tejido tumoral como a nivel sistémico en el grupo WD+CCl₄. Por el contrario, se observó un aumento drástico en la población de las células T reguladoras (Treg) hepáticas en los grupos alimentados con WD vs. CD (todos p < 0,0001) (1B). Este aumento fue independiente del número de tumores (1D), pero sí se correlacionó de manera significativa con el porcentaje de áreas positivas fibróticas mediante tinción Rojo sirio (r² = 0,7816, p < 0,0001) (1C, D). Además, estas células Treg mostraron un incremento en la expresión de marcadores de supresión como CCR4 y PD1.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que la esteatosis y fibrosis inducida por la dieta WD facilita la acumulación de células Treg en el hígado durante el desarrollo de CHC en este modelo, independientemente del número de tumores.

P-14. ESTUDIO DE LA POBLACIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS (TREG) EN EL HÍGADO DE RATONES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR ASOCIADO A MASLD

Joanna Picó^{1,2}, Yin Huang^{1,2}, Amalia Tzoumpa^{1,2}, Melisa Gómez-Pérez¹, Sebastián Martínez-López², Isabel Gómez-Hurtado³, Beatriz Lozano-Ruiz¹, Pedro Zapater-Hernández^{2,3} y José Manuel González-Navajas^{1,2,3}



P-15. HEPATOCYTE PROLIFERATION IS DEPENDENT ON LYSOSOMAL PROTEASES DURING LIVER REGENERATION AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

Julia Cacho-Pujol^{1,2}, María Fernández-Fernández^{1,1,2,3,4}, Paloma Ruiz Blázquez^{1,2,3,4} and Anna Moles^{1,3,4}

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Barcelona, Spain. ²University of Barcelona, Spain. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain. ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

Introduction and objectives: Liver regeneration is a biological process essential for the restoration of liver mass, homeostasis and function after an injury. During liver regeneration, proteolytic activity is timely regulated in infiltrating and liver resident cells depending on the cellular demands and participates in apoptosis, proliferation and the activation and repression of growth factors, amongst others. Despite our growing understanding of the roles played by lysosomal proteases in liver disease, our knowledge of their role in liver regeneration remains still very limited. Thus, the aim of this study was to analyse cathepsin D (CtsD) cell-specific role in hepatocytes during liver regeneration.

Methods: We generated and validated a novel knock-out mouse strain by breeding Albumin-Cre (hepatocytes) mice with CtsD floxed mice. Partial hepatectomy (PhX) was performed for 72 hours in CtsD^{F/F} and CtsD^{deltaHep} mice. Liver damage was determined by serum ALT. CtsD deletion was assessed by IF and RTPCR. CtsD activity was determined by an enzymatic assay. Mitotic bodies and BrdU positive cells were analysed and quantified in liver tissue sections using Fiji software. Gene expression for apoptotic and cell cycle markers was determined by RT-qPCR in total liver.

Results: CtsD cell-specific deletion in hepatocytes was validated by CtsD WB in hepatocytes and IF in liver tissue section from CtsD^{deltaHep} mice. Of note, CtsD expression remained unaffected in liver non-parenchymal cells in CtsD^{deltaHep} mice. Next, PhX was performed for 72h and CtsD deletion in CtsD^{deltaHep} livers was confirmed by gene expression and IF. Despite CtsD deletion in hepatocytes did not affect liver damaged (ALT), the hepatic regeneration rate or the number of mitotic bodies, the liver BrdU incorporation was significantly increased in CtsD^{deltaHep} mice after PhX indicating an increase in cell proliferation. In agreement, gene expression analysis of PhX livers revealed a significant increase of genes involved in proliferation and cell cycle, such as FoxMB1 and Cyclin B1, without changes in apoptotic genes (BCL2, NOXA, BAK1 and FADD) in PhX-CtsD^{deltaHep} mice versus PhX-CtsD^{F/F} ones.

Conclusions: CtsD contributes to the control of hepatocyte proliferation and cell cycle during liver regeneration after partial hepatectomy.

P-16. MAP17 PROMUEVE UNA TRANSICIÓN EPITELIAL-MESENUIMAL-AMOEOIDE EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR MEDIANTE LA MODULACIÓN DEL METABOLISMO DE UN CARBONO

Clàudia Gil-Pitarch¹, Iker Uriarte², Esther Bertran³, Natalia Herman-Sánchez⁴, José Manuel García-Heredia⁵, Rubén Rodríguez-Agudo⁶, Naroa Goikoetxea-Usandizaga⁶, María Mercado-Gómez¹, Irene González-Recio¹, Teresa C. Delgado¹, María M. Vivanco⁷, Luís Alfonso Martínez¹, César Martín⁸, Rafael Artuch⁹, Mario Fernández Fraga¹⁰, Manuel D. Gahete¹¹, Isabel Fabregat¹², Matías A. Ávila¹³, Amancio Carnero¹⁴ y María L. Martínez-Chantar⁶

¹Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio, España, CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. ²Hepatology program CIMA, University of Navarra, Pamplona, National institute for the study

of liver and gastrointestinal diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, España. ³Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet, CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. ⁴Maimónides Institute of Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España. ⁵Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla (Departamento de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla) Grupo CIBER de Cáncer, Sevilla, España. ⁶Liver disease lab, CIC bioGUNE, Basque research and technology alliance, BRTA, Derio, España CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. ⁷Cancer heterogeneity lab, CIC bioGUNE, Basque research and technology alliance, BRTA, Bizkaia technology park, Derio, España. ⁸Department of molecular biophysics, Biofisika institute (university of basque country and Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UPV/EHU, CSIC), Leioa, Department of biochemistry and molecular biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, España. ⁹Clinical biochemistry department, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, CIBERER and MetabERN Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España. ¹⁰Cancer Epigenetics and Nanomedicine Laboratory, Nanomaterials and Nanotechnology Research Center (CINN-CSIC), El Entrego, España. ¹¹Maimónides Institute of Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC), Department of cell biology, physiology and immunology, University of Córdoba, Reina Sofía University Hospital, Córdoba, España CIBER Pathophysiology of obesity and nutrition (CIBERobn), Córdoba, España. ¹²Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet, España, CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Department of physiological sciences II, University of Barcelona, España. ¹³Hepatology program CIMA, University of Navarra, Pamplona, National institute for the study of liver and gastrointestinal diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, IdiSNA, Navarra institute for health research, Pamplona, España. ¹⁴Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Grupo CIBER de Cáncer, Sevilla, Health Research Institute of Asturias (ISPA-FINBA), Institute of Oncology of Asturias (IUOPA) and Department of Organisms and Systems Biology (BOS), University of Oviedo, Oviedo, Rare Diseases CIBER (CIBERER), Carlos III Health Institute (ISCIII), Madrid, España.

La transición epitelio-mesénquima (TEM), es clave durante el desarrollo embrionario y promueve la migración celular y la resistencia a la apoptosis durante la invasión tumoral y la metástasis. En el carcinoma hepatocelular (CHC), un comportamiento ameboide tiende a aumentar la agresividad y la capacidad metastásica de los tumores epiteliales. MAP17 es una proteína de membrana que se expresa durante la embriogénesis y está ausente en la mayoría de los órganos adultos. La presencia de MAP17 se correlaciona con un entorno inflamatorio, hipoxia y aumento de las especies reactivas del oxígeno (ERO). MAP17 se ha identificado en varios tipos de cáncer, incluido el CHC. La modulación de la TEM y el comportamiento ameboide a través de MAP17 ofrece un enfoque atractivo para prevenir la metástasis. Se utilizaron dos cohortes distintas de pacientes con CHC para caracterizar los niveles de MAP17. *In vitro*, se midió la expresión de MAP17 en células de hepatoma mesenquimales y epiteliales, y se modularon sus niveles para estudiar su implicación en la proliferación y el metabolismo celular, la dinámica mitocondrial y la homeostasis del proteoma. *In vivo*, se evaluó el papel de MAP17 en la capacidad metastásica utilizando modelos ortotópicos de CHC en ratón. Se estableció una correlación positiva entre MAP17 y los marcadores mesenquimales en 751 pacientes con CHC mediante estudios *in silico* y mediante análisis de expresión de ARNm en 246 pacientes con CHC. Además, MAP17 apareció estadísticamente asociada con genes de la familia RAC/RHO, marcadores de movimiento ameboide, en la misma cohorte de pacientes. La

sobreexpresión de MAP17 *in vitro* indujo una reprogramación del metabolismo energético en células de hepatoma con fenotipo epitelial, aumentando la dinámica mitocondrial y la acidosis láctica con una producción concomitante de ERO que favorece un microambiente tumoral propicio para la proliferación de células cancerosas. También se identificó una reconfiguración del metabolismo de un carbono, mostrando un metabolismo acelerado de la célula. En particular, se produjo una degradación más rápida de la metionina que alimentaba el ciclo de los folatos, fuente de purinas y pirimidinas, apoyando un mayor estado proliferativo. La sobreexpresión de MAP17 en células PLC/PRF/5 condujo a la formación de múltiples focos tumorales cuando se implantaron ortotópicamente en el hígado de ratones. El silenciamiento de MAP17 en células de hepatoma con fenotipo mesenquimal revirtió el fenotipo tumoral y ralentizó el metabolismo y la proliferación celular. En conclusión, la modulación de MAP17 en células de CHC epiteliales y mesenquimales conduce a la reprogramación de los genes transitorios que definen cada fenotipo. Nuestros hallazgos han identificado el potencial metastásico de MAP17 en el cáncer de hígado, ya que desencadena el fenotipo mesenquimal y el comportamiento ameboide en el CHC.

P-17. CABOZANTINIB-INDUCED MITOCHONDRIAL DNA DAMAGE TRIGGERS ISG SIGNALING REVEALING A THERAPEUTIC TARGET FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Patricia Rider^{1,2}, Anna Tutusaus^{1,2}, Carlos Cuño-Gómiz¹, Pablo García de Frutos¹, Loreto Boix^{2,3,4}, Maria Reig^{2,3,4}, Montserrat Mari¹ and Albert Morales^{1,2}

¹Institute of Biomedical Research of Barcelona (IIBB-CSIC), IDIBAPS, Barcelona, Spain. ²Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Barcelona, Spain. ³Liver Oncology Unit, Liver Unit, ICMDM, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain.

Introduction: MKI inhibitors such as sorafenib and regorafenib induce cell death following mitochondrial damage and oxidative stress. In consequence, damage-associated molecular patterns (DAMPs) released from dysfunctional mitochondria can potently trigger different intracellular signaling cascades, which can amplify antitumor response. Cabozantinib shares similar biological targets with other MKIs, nevertheless its effect on mitochondria has not been sufficiently addressed in HCC.

Methods: Mitochondrial functionality was evaluated using Dihydroethidium (DHE) and JC1 staining. Cellular fractionation was performed by digitonin lysis buffer and confirmed by western blot analysis. Immunofluorescence staining and real-time qPCR were performed to detect cytosolic leakage of mitochondrial DNA (mtDNA) in Hep3B cells. Furthermore, cells were treated with 2',3' di-deoxycytidine (ddC) for mtDNA depletion and expression of interferon stimulated genes (ISGs) was assessed in hepatoma cells after cabozantinib stimulation. THP-1 cells were activated with PMA for 72 hours before treatment.

Results: Cabozantinib induced mitochondrial reactive oxygen species (ROS) production in HCC cells leading to a loss of mitochondrial membrane potential. Additionally, mitochondrial damage triggered the cytosolic release of mtDNA, in a dose-dependent and time-dependent manner. In parallel, expression of ISGs was increased after cabozantinib treatment in Hep3B cells. To further verify whether this ISG upregulation is mtDNA dependent, cells lacking mtDNA were generated. After 48 h ddC incubation, mtDNA was reduced (80%) blocking mRNA expression of ISGs after cabozantinib stimulation and ameliorating cell death. Similar induction of ISGs was also observed in activated THP-1 macrophages, suggesting DNA sensing as relevant in cabozantinib's mechanism of action.

Conclusions: Cabozantinib induces mitochondrial damage and mtDNA leakage into the cytosol leading to ISG signaling. Our results suggest mitochondrial impairment and mtDNA sensing as compelling targets in antitumor efficacy with a potential role in immunological responses.

P-18. APTÁMEROS FRENTE A LA SUMOILACIÓN DE HUR COMO POTENCIAL TERAPIA PARA EL CÁNCER DE HÍGADO

Patricia Peña-Sanfélix¹, Blanca Baños Jaime², Laura Corrales-Guerrero², Elena Martín Palma³, Sofía Lanchiondo-Ortega¹, Leidy Estefanía Zapata-Pavas¹, Claudia M. Rejano-Gordillo¹, Irene Díaz-Moreno², Víctor. M González³ y María Luz Martínez-Chantar^{1,4}

¹Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ²Departamento de Bioquímica vegetal y biología molecular, Universidad de Sevilla, España. ³Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Institute of Health, Madrid, España.

El cáncer de hígado es el sexto cáncer con mayor incidencia en el mundo y el segundo en mortalidad. La extirpación quirúrgica y el trasplante continúan alzándose como las principales opciones de tratamiento, aunque existe un amplio porcentaje de pacientes de cáncer hepático que, por sus características, no pueden optar a ellas. Si bien en los últimos años se han desarrollado nuevas terapias, algunas de ellas en fase clínica, estas son principalmente sistémicas, habiendo una necesidad de terapias dirigidas y específicas. En este estudio proponemos el desarrollo de aptámeros para bloquear específicamente la SUMOilación de HuR en hígado. Los aptámeros son moléculas de DNA o RNA que adquieren una conformación tridimensional que les confiere afinidad frente a una diana concreta, en este caso, los sitios de SUMOilación de HuR. HuR es una proteína de unión a RNA implicada en diferentes procesos que contribuyen a la adquisición de un carácter tumorogénico (proliferación celular, angiogénesis, invasión...). Previamente, hemos descrito que la SUMOilación de HuR se encuentra aumentada en tumores de pacientes humanos con cáncer hepático, en comparación con el tejido subyacente, así como en líneas celulares humanas y modelos murinos de la enfermedad. Esta SUMOilación de HuR contribuye a la proliferación e invasión, mientras que su ausencia induce un fenotipo senescente, con disfunción mitocondrial y del retículo endoplasmático. En nuestro grupo hemos definido los principales sitios de SUMOilación de HuR, frente a los cuales se han seleccionado aptámeros específicos empleando el método SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential Enrichment), que permite determinar los aptámeros con mejor afinidad y especificidad frente a una diana concreta. En primer lugar, estos aptámeros han sido testados mediante análisis computacional para definir su estabilidad y eficiencia de interacción con HuR. Para estudiar la eficiencia de los aptámeros *in vitro* seleccionamos la línea celular de origen humano Huh7, en la que se observan altos niveles de HuR SUMOilado. Hemos comparado el efecto de los aptámeros en la proliferación en células Huh7 que expresan constitutivamente la versión silvestre de HuR (Huh7 HuR WT) frente a otras que expresan una versión con los sitios de SUMOilación mutados (Huh7 HuR Mut). Se ha podido observar que el tratamiento con aptámeros induce una disminución de la proliferación celular en las Huh7 HuR WT, obteniendo un fenotipo proliferativo similar a las mutadas, sobre las cuales los aptámeros no tienen efecto. Además, el tratamiento con aptámeros induce un aumento de la sensibilidad al palbociclib. En cuanto al mecanismo subyacente, el aumento de la expresión de marcadores de estrés oxidativo sugiere una inducción de la disfunción mitocondrial en respuesta al tratamiento con ap-

támeros. Todos estos datos apuntan a los aptámeros frente a la SUMOilación de HuR como un nuevo potencial tratamiento dirigido y específico para el cáncer de hígado.

Cáncer de hígado “Clínica”

P-19. ACTUALIZACIÓN DE SUPERVIVENCIA GLOBAL A CUATRO AÑOS DEL ESTUDIO DE FASE 3 HIMALAYA DE TREMELIMUMAB MÁS DURVALUMAB EN CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECABLE

Bruno Sangro¹, Stephen L. Chan², Robin Kate Kelley³, George Lau⁴, Masatoshi Kudo⁵, Wattana Sukeepaisarnjaroen⁶, Enrico N. de Toni⁷, Junji Furuse⁸, Yoon Koo Kang⁹, Peter R. Galle¹⁰, Lorenza Rimassa^{11,12}, Alexandra Heurgué¹³, Vincent C. Tam¹⁴, Tu Van Dao¹⁵, Satheesh Chiradoni Thungappa¹⁶, Valeriy Breder¹⁷, Yuriy Ostapenko¹⁸, Maria Reig¹⁹, Mallory Makowsky²⁰, Charu Gupta²¹, Alejandra Negro²⁰ y Ghassan K. Abou-Alfa^{22,23,24}

¹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra y CIBEREHD, Pamplona, España. ²State Key Laboratory of Translational Oncology, Departamento de Oncología Clínica, Sir Yue-Kong Pao Center for Cancer, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China. ³Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA, EE. UU. ⁴Humanity and Health Clinical Trial Center, Humanity and Health Medical Group, Hong Kong SAR, China. ⁵Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japón. ⁶Departamento de Medicina, Songklanagarind Hospital, Khon Kaen University, Khon Kaen, Tailandia. ⁷Departamento de Medicina II, University Hospital, LMU Munich, Alemania. ⁸Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japón. ⁹Departamento de Oncología, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seúl, Corea del Sur. ¹⁰Departamento de Medicina Interna I, University Medical Center, Mainz, Alemania. ¹¹Departamento de Ciencias Biomédicas, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milán, Italia. ¹²Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milán, Italia. ¹³Departamento de Hepato-Gastroenterología, Robert-Debré Hospital, Reims, Francia. ¹⁴Tom Baker Cancer Centre, Departamento de Oncología, University of Calgary, Calgary, AB, Canadá. ¹⁵Cancer Research and Clinical Trials Center, Departamento de Terapia Óptima, National Cancer Hospital, Hanoi, Vietnam. ¹⁶Health Care Global Enterprises Ltd, Bangalore, India. ¹⁷N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Unidad de Quimioterapia, Moscú, Rusia. ¹⁸Departamento de Cirugía Mínimamente Invasiva y Endoscópica, Interventional Radiology, National Cancer Institute, Kyiv, Ucrania. ¹⁹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unidad de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, University of Barcelona, España. ²⁰Oncology R&D, Late-Stage Development, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ²¹Oncology Biometrics, Late Oncology Statistics, AstraZeneca, Wilmington, DE, EE. UU. ²²Departamento de Medicina, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cornell University, New York, NY, EE. UU. ²³Weill Medical College, Cornell University, New York, NY, EE. UU. ²⁴Trinity College Dublin, Dublín, Irlanda.

Introducción: En el análisis principal (corte de datos: 27-08-2021) del estudio fase 3 HIMALAYA en carcinoma hepatocelular avanzado (CHCa), la supervivencia global (SG) con STRIDE (*Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab*) fue superior a sorafenib, y durvalumab en monoterapia fue no inferior a sorafenib.

Con mediana de seguimiento de ~33 meses, STRIDE demostró beneficio duradero en supervivencia a largo plazo vs. sorafenib con tasas de SG a 36 meses de 30,7 vs. 20,2%. Ahora presentamos un análisis exploratorio actualizado de la SG de HIMALAYA con 4 años de seguimiento.

Métodos: Se aleatorizaron sujetos con CHCa sin tratamiento sistémico previo a STRIDE (tremelimumab 300 mg dosis única más durvalumab 1.500 mg cada 4 semanas [Q4W]), durvalumab monoterapia (1.500 mg Q4W) o sorafenib (400 mg dos veces al día). El objetivo principal fue evaluar la SG de STRIDE vs. sorafenib. Corte de datos de este análisis fue el 23-01-2023. Se evaluaron SG y acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento (AAGRT). Los HR e IC de SG se calcularon utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Además, se evaluaron datos demográficos basales y características de la enfermedad en los largos supervivientes (LS; vivos ≥ 36 meses tras la aleatorización).

Resultados: Se aleatorizaron 1.171 sujetos a STRIDE (n = 393), durvalumab (n = 389) o sorafenib (n = 389); mediana (IC95%) de seguimiento en este análisis exploratorio actualizado de 49,12 (46,95-50,17), 48,46 (46,82-49,81) y 47,31 (45,08-49,15) meses, respectivamente. El HR de SG (0,78, IC95% 0,67-0,92) y las tasas de SG a 36 meses de STRIDE (30,7%) vs. sorafenib (19,8%) fueron consistentes con el análisis principal. La tasa de SG a 48 meses continuó siendo mayor para STRIDE (25,2%) vs. sorafenib (15,1%). Se produjeron AAGRT (incluida muerte) en 17,5% de los sujetos con STRIDE y 9,6% con sorafenib, sin nuevos eventos tras el análisis primario de STRIDE (17,5%). Durvalumab continuó siendo no inferior a sorafenib y seguro en este análisis exploratorio actualizado. Los datos demográficos basales, características clínicas y terapias posteriores, incluyendo porcentaje de retratados con tremelimumab, fue similar en la población ITT y LS con STRIDE, sugiriendo que el beneficio de la supervivencia a largo plazo no es debido a ningún subgrupo específico.

Conclusiones: Estos datos refuerzan el beneficio sostenido a largo plazo en la SG de STRIDE vs. sorafenib, con tasas de SG a 3 y 4 años sin precedentes y el seguimiento más largo hasta la fecha en estudios fase 3 en CHCa. El régimen STRIDE mantuvo un perfil de seguridad tolerable aunque diferenciado de otras terapias para CHCa, sin nuevos eventos de seguridad graves. Estos resultados continúan respaldando los beneficios de STRIDE en una población diversa que refleja globalmente el CHCa.

Este abstract se presentó inicialmente en el *World Congress on Gastrointestinal Cancer 2023*, que tuvo lugar en Barcelona (España) del 28 junio-1 julio.

P-20. INCREMENTO DE INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER HEPÁTICO Y EXTRAHEPÁTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS. EL IMPACTO DEL TABACO

Iván Herrera^{1,2}, Susana Almenara^{3,4}, Pablo Bellot^{1,2}, Cayetano Miralles^{1,2}, María Rodríguez^{1,2}, Lucía Gómez-González⁵, José María Palazón^{1,2}, Sonia Pascual^{1,2,6} y Pedro Zapater^{2,3,4,6}

¹Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ²Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, España. ³Unidad Farmacología Clínica, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ⁴Institute of Research, Development and Innovation in Healthcare Biotechnology of Elche (IDI BE), España. ⁵Servicio Oncología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ⁶CIBERehd, Health Institute Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Este estudio tiene como objetivo evaluar la incidencia y las características de todos los cánceres, el carcinoma hepatocelular (CHC) y los cánceres extrahepáticos en pacientes con cirrosis de diversas etiologías.

Métodos: Es un estudio de cohortes prospectivo en pacientes con cirrosis pero sin cáncer, seguidos cada 6 meses a través del programa de detección precoz de CHC. La incidencia de cáncer se comparó con los datos de la población española para calcular las razones de incidencia estandarizadas (RIE), y la incidencia acumulada se calculó por separado para el cáncer y los eventos competitivos. Los resultados longitudinales se evaluaron con modelos multivariantes de Fine-Gray y de regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 215 pacientes (68,4% hombres, mediana de edad 61 años). La etiología de la cirrosis fue el alcohol (38,1%), la infección viral (35,8%), el alcohol más infección viral (9,3%) y otras causas (16,7%). El 60% eran fumadores actuales o exfumadores y el 38,6% tenía diabetes tipo 2. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 4,5 años ([IQR] 2,5-5,1). Se observaron 39 cánceres (56% cáncer de hígado y 44% extrahepáticos), mientras que se esperaban 3,3 (RIE 11,7; intervalo de confianza [IC] del 95% 8,6-16,1). Durante el seguimiento, 10 pacientes (4,6%) fueron censurados por trasplante de hígado y 34 (15,8%) por muerte, lo que constituyen riesgos competitivos relevantes. El tabaquismo fue la única variable que se asoció significativamente con la incidencia general de cáncer (fumadores: índice de riesgo de subdistribución [SHR] 3,14, IC95% 1,33-7,38; exfumadores: SHR 2,54, IC95% 1,08-5,98). En el análisis de regresión multivariable, la etiología viral, la puntuación de Child-Pugh (B o C versus A) y el tabaquismo se asociaron con el cáncer de hígado, y el tabaquismo con el cáncer extrahepático.

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo 11 veces mayor de cáncer en comparación con la población general. El riesgo aumenta en los cánceres hepáticos y extrahepáticos. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cualquier tipo en pacientes con cirrosis, por lo que podría estar justificada la vigilancia activa de cualquier tipo de cáncer en estos pacientes, y respalda la necesidad de intervenciones para dejar de fumar en pacientes con cirrosis hepática.

P-21. APPLICABILITY OF NON-INVASIVE ALGORITHMS BASED ON LIVER STIFFNESS MEASUREMENT AND PLATELET COUNT IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Andrés Conthe^{1,2}, Laura Márquez¹, Laura Carrión¹, Jose Luis Herrera Fajes¹, Enrique Ramón Botella³, Arturo Colón⁴, Luis Ibáñez-Samaniego^{1,2}, María Vega Catalina^{1,2}, Diego Rincón^{1,2}, Rafael Bañares^{1,2} and Ana Matilla Peña^{1,2}

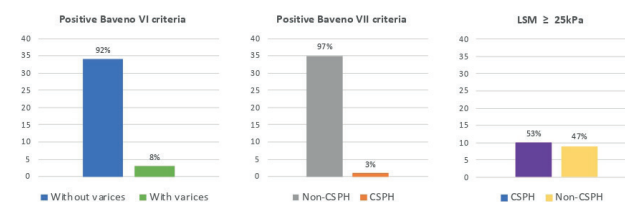
¹Department of Gastroenterology & Hepatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain. ³Department of Radiology, Abdominal Image and Therapeutics Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴Department of Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Introduction: Current guidelines recommend the use of non-invasive algorithms based on liver stiffness measurement (LSM) and platelet count (PC) to assess the existence esophageal varices (EV) and clinically significant portal hypertension (CSPH) in patients with cirrhosis. The validity of these criteria if hepatocellular carcinoma (HCC) exists has been questioned. We aimed to evaluate the applicability of the non-invasive criteria in patients with cirrhosis and HCC.

Methods: Retrospective single-center study including all patients with HCC who had undergone liver hemodynamic assessment, LSM and endoscopic evaluation of EV. Patients with portal vein thrombosis were excluded. Positivity for Baveno VI criteria was defined as LSM < 20 kPa and PC > 150,000/mm³ (ruling out the existence of EV) and positivity for Baveno VII criteria was defined as

LSM ≤ 15 kPa and PC ≥ 150,000/mm³ (ruling out the existence of CSPH).

Results: 102 patients were included, 93 (91%) of whom had an early tumor stage (BCLC-0 or A). CSPH was diagnosed in 80 patients (78.5%) and EV were reported in 22 patients (21.5%). Among the 37 patients meeting Baveno VI criteria, 3 patients had esophageal varices (S: 0.86; NPV: 0.92). Among the 36 patients meeting Baveno VII criteria, 1 patient had CSPH (S: 0.95; NPV: 0.97). A total of 19 patients showed LSM > 25 kPa, 9 of which (47.5%) did not have CSPH (S: 0.89; PPV: 0.53). Ten out of 22 patients with esophageal varices had an HVP < 10 mmHg. The prevalence of CSPH among patients meeting the ANTICIPATE model was 55.5%. Overall, according to non-invasive criteria, 4 patients (3.9%) with an indication for treatment would not have received beta-blockers and 7 patients (6.8%) would have received beta-blockers without real indication.



	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Baveno VI criteria	0.86	0.43	0.29	0.92
Baveno VII criteria	0.95	0.44	0.32	0.97
ET>25 as diagnosis of CSPH	0.45	0.89	0.53	0.86

Conclusions: Non-invasive algorithms are applicable in cirrhotic patients and HCC with low tumor burden. However, LSM ≥ 25 kPa does not allow for inferring the presence of CSPH. The association of HVP < 10 mmHg with EV is limited in this population.

P-22. PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS INMUNOMEDIADOS ASOCIADOS A INTERRUPCIÓN DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON ESQUEMAS DE INMUNOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Marta Fortuny^{1,2,3,4}, Marta García Calonge⁵, Oscar Arrabal⁶, Marco Sanduzzi-Zamparelli^{1,2,3}, Andrés Castaño García⁵, Gemma Iserte², Ana María Piedra Cereza⁵, Neus Llarch², Ezequiel Mauro^{1,2,3}, Alicia Mesa⁷, Manuel Rodríguez^{5,8}, Belén Saborido^{1,9}, Jordi Rimola^{1,9}, Ferran Torres⁶, María Varela^{5,8,10} and María Reig^{1,2,3,11}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), España. ²Liver Oncology Unit, Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁶Biostatistics Unit, Medical School, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁷Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁸Universidad de Oviedo, España. ⁹Liver Oncology Unit, Radiology Department, CDI, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, España. ¹⁰IUOPA, ISPA, FINBA, España. ¹¹Universitat de Barcelona, España.

Introducción: Actualmente el tratamiento sistémico de primera línea para carcinoma hepatocelular (CHC) es la combinación de atezolizumab + bevacizumab (AB) o tremelimumab + durvalumab (TD). Ambos mejoran la supervivencia respecto a sorafenib y presentan un buen perfil de seguridad. Adicionalmente el tratamiento

con durvalumab (D) en monoterapia ha demostrado ser no inferior a sorafenib. El objetivo de este trabajo es describir el perfil de efectos adversos inmunomediados (EAI) que condicionan interrupción de tratamiento y evolución tras discontinuación de AB,TD o D.

Métodos: Revisión retrospectiva y multicéntrica de pacientes con CHC avanzado tratados con AB, TD o D, que describe el perfil de ambas combinaciones en vida real. Se registraron características demográficas, así como los EAI que condicionaron interrupción temporal (interrupción) o discontinuación del tratamiento (discontinuación), el tipo de EAI, fecha de aparición de EAI, fecha y motivo de discontinuación de AB, TD y D y tratamientos de segunda línea. Se definió como EAI todos aquellos EA en los que no se puede excluir la relación con AB, TD o D.

Resultados: Se incluyeron 109 pacientes (p) tratados con inmunoterapia en primera línea (83 AB, 23 TD y 33 D), el 52,3% fueron BCLC-C y 84,4% Child-Pugh A y los pacientes restantes no presentaban cirrosis. La mediana de seguimiento fue 8,5 meses [4,6-16,6], durante este periodo 55 (50%) pacientes interrumpieron el tratamiento por EAI y 32 (29,4%) fallecieron. La mediana de tiempo hasta el primer EAI que condicionó interrupción del tratamiento fue 64 días [rango 21-192] y 12,8% de los pacientes lo presentaron tras la primera dosis de inmunoterapia. Los EAI más frecuentes fueron proteinuria (7p), diarrea/colitis(5p), hipertensión arterial (4p), miocarditis (4p) y encefalitis (4p). El 53,2% (58p) de pacientes discontinuaron el tratamiento: 22p por progresión sintomática, 16p por progresión radiológica, 15p por EA (no todos EAI), 1p por decisión del paciente y 4p por otros motivos (3 de ellos por desarrollo de un segundo cáncer y 1 por muerte no relacionada). El 29,3% (17p) de los que discontinuaron AB,TD o D recibieron tratamiento de segunda línea y 53% (9p) de ellos fue en contexto de ensayos clínicos de segunda línea.

Conclusiones: A pesar de que el 53,2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con atezolizumab + bevacizumab, tremelimumab + durvalumab o durvalumab, solo el 13,8% de estos pacientes discontinuaron la inmunoterapia fue por efectos adversos. La mediana de aparición del primer EAI que condiciona interrupción del tratamiento fue de 64 días y el 12,8% de los pacientes lo presentaron tras la primera dosis de inmunoterapia. Estos datos reflejan la necesidad de organizar circuitos hospitalarios de detección temprana de efectos adversos relacionados con el tratamiento y acceso rápido a especialistas expertos en el manejo de efectos adversos inmunomediados.

P-23. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON Y SIN CIRROSIS HEPÁTICA

Sonia Pascual¹, Cayetano Miralles², Juan Matías Bernabé³, Javier Irurzun⁴, Lucía Gómez⁵, Iván Herrera⁶, Ana Hurtado⁶, María Rodríguez⁶ y Pablo Bellot⁷

¹Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, CIBERehd, Alicante, España. ²Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ³Unidad de diagnóstico abdomen, Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ⁴Unidad de Radiología Vasculare e Intervencionismo, Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ⁵Oncología médica, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ⁶Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, Alicante, España. ⁷Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, CIBERehd, Alicante, España.

Introducción: En los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) el tratamiento y la supervivencia (SUP) dependen de la carga tumoral y otros factores como la presencia de HTP o la reserva funcional hepática. Por ello, en los pacientes con CHC sin cirrosis hepática (NCH) el abordaje terapéutico y el pronóstico debería ser

diferente frente a los pacientes con cirrosis hepática (CH). El objetivo de este estudio ha sido comparar las diferencias en características y la supervivencia de los pacientes con CHC en CH vs. NCH.

Métodos: Entre enero 2018 y septiembre 2022 se diagnosticó CHC en 363 pacientes, 16% sin CH, seguimiento hasta septiembre de 2023. Se compararon las características basales y la evolución de las dos poblaciones. El análisis de supervivencia se realizó mediante el test de Kaplan-Meier.

Resultados: Sin diferencias en la distribución por sexos ni niveles AFP. Los pacientes con CH vs. NCH tuvieron menor edad 65 vs. 72 años (p = 0,000), mayor porcentaje de etiología alcohólica (48 vs. 14%) y VHC (31,6 vs. 12%) y menos VHB (4 vs. 14%) y NASH (7 vs. 13%). El estadiaje BCLC CH vs. NCH fue: inicial (0-A) 61,1 vs. 44,4%, intermedio (B) 14,4 vs. 42,9%, avanzado (C-D) 24,5 vs. 12,7% (p = 0,000). Tratamiento inicial CH vs. NCH: THO 21 vs. 0%, CIR 5,6 vs. 48,4%, ablación 5,9 vs. 1,6%, TACE 31,1 vs. 24,2%, sistémico 7,5 vs. 12,9%, soporte 23,6 vs. 12,9% (p = 0,000). La mediana de SUP global CH vs. NCH fue: 31,6 meses (IC95% 19,8-42,3) vs. 55,2 meses (IC95% 37,8-51,3), p = 0,07. El 91% de los NCH falleció por CHC frente al 58,6% en CH (p = 0,04). Según tratamiento inicial la SUP media CH vs. NCH fue: THO 63,4 meses (IC 96% 60,2-68,4), CIR 42,69 meses vs. 61,74 (IC95% 31,5-53,8), p = 0,04, TACE 34,5 (IC95% 29,8-38,1) vs. 31,7 (IC95% 21,9-41,6), p = ns, sistémico 11,9 (IC95% 8,6-15,2) vs. 11,3 (IC95% 1,04-21,5), p = ns. El tamaño del CHC sometido a CIR fue menor en CH vs. NCH: 38,5 vs. 62,5 mm (p = 0,03). Recidiva CHC tras TH vs. CIR 7,7 vs. 42,2% (p = 0,003). Tiempo hasta recidiva tras TH 10,6 meses (límites 2,4-19,1). Recidiva tras CIR CH vs. NCH a los 12 meses: 18 vs. 23%, 24 meses 35 vs. 32%, 36 meses: 45 vs. 49%. Mediana de tiempo hasta la recidiva post-CIR CH vs. NCH: 44,3 (IC95% 1,5-87,1) vs. 40,1 meses (IC95% 16,7-63,5), p = ns. 4 pacientes precisaron THO posteriormente: 3 recidivas NCH y 1 invasión vascular en CH. SUP media por estadios BCLC CH vs. NCH: inicial (excluyendo TH) 37,68 (IC95% 33,1-42,2) vs. 56,48 meses (IC95% 48,2-64,7) 0 = 0,03, (incluyendo TH) 48,24 (IC95% 44,1-52,3) vs. 57,3 meses (IC95% 48,86-65,8) p = 0,06, intermedio 23,8 (IC95% 16,9-30,6) vs. 40,7 (IC95% 31,7-49,6) p = 0,007, avanzado 13,4 (IC95% 8,6-18,3) vs. 11,4 (IC95% 3,6-19,3) p = 0,82.

Conclusiones: Los pacientes con CHC sin CH constituyen una población diferente, de mayor edad y con más VHB y NASH, pero con un pronóstico similar. El abordaje terapéutico del CHC en paciente NCH frente a CH difiere sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad con un mayor porcentaje de resección.

P-24. LA ADMINISTRACIÓN DE METFORMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIENDE A ASOCIARSE CON UNA MENOR MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR INDEPENDIEMENTE DE LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD SUBYACENTE

Ana García Prat¹, Ricardo Ruiz Pérez², Álvaro Giráldez Gallego^{2,3}, Miguel A. Gómez Bravo^{1,4,5}, Francisco J. Castell Monsalve⁶, José M. Sousa Martín^{2,3}, Francisco J. Padillo-Ruiz^{3,4,5}, Jordi Muntané^{3,5,7} y María T. Ferrer-Ríos^{2,3}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ³Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ⁴Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ⁶Servicio de Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ⁷Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Universidad de Sevilla, España.

Introducción: La dimensión patológica del síndrome metabólico es relevante por su asociación con el desarrollo de diabetes tipo 2, trastornos cardiovasculares y manifestaciones hepáticas, como la enfermedad metabólica por hígado graso (MAFLD) y la progresión a carcinoma hepatocelular (CHC).

Objetivos: Evaluar el efecto sobre la mortalidad del uso de metformina como tratamiento de la diabetes, en pacientes con CHC, estratificados según intervención terapéutica y etiología de la enfermedad hepática subyacente.

Métodos: Se ha analizado retrospectivamente la mortalidad de una cohorte de 892 pacientes con CHC de nuestro centro, comparando los casos con diabetes y tratamiento con metformina (n = 369) y sin diabetes o sin tratamiento con metformina (n = 523). Los pacientes se estratificaron según modalidad de tratamiento recibido (ablación percutánea, resección, trasplante hepático, TACE/TARE y terapia sistémica) y por etiologías (cirrosis biliar primaria/secundaria, autoinmune, hemocromatosis, MAFLD, alcohol, virus de la hepatitis C y B).

Resultados: Se observó que en los pacientes sometidos a ablación percutánea, resección, trasplante hepático, TACE/TARE, y tratamiento sistémico, la presencia de diabetes bajo tratamiento con metformina se asociaba con una menor mortalidad con respecto a la de los pacientes sin esta condición (32 vs. 45%, 25 vs. 29%, 41 vs. 55%, 33 vs. 38%, y 43 vs. 58%, respectivamente). Asimismo, en los pacientes con CHC asociado a hemocromatosis, MAFLD, alcohol, hepatitis por virus C y B, la diabetes bajo tratamiento con metformina se asoció con una menor mortalidad, en relación con la de los pacientes sin diagnóstico de diabetes (0 vs. 50%, 30 vs. 55%, 47 vs. 62%, 39 vs. 58%, y 58 vs. 61%, respectivamente).

Conclusiones: La administración de metformina tiende a asociarse a una menor mortalidad en pacientes con CHC, independientemente de la intervención terapéutica y de la etiología de la enfermedad hepática subyacente.

P-25. ¿APLICAMOS BIEN LA CLASIFICACIÓN BCLC? RESULTADOS DEL III REGISTRO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR DE LA AEEH

Margarita Sala^{1,2}, Sonia Pascual³, M. Rosa Rota Roca⁴, Ana M. Matilla⁵, Marta Campos^{2,6}, Manuel Delgado⁷, María Teresa Ferrer⁸, José Luis Montero⁹, Jesús M. González-Santiago^{2,10}, Antonio Guerrero García^{2,11}, Carles Aracil¹², Carlos Rodríguez-Lope¹³, Marta Romero-Gutiérrez¹⁴, Miguel Sogbe¹⁵, Sergio Vázquez-Rodríguez¹⁶, Javier Fuentes Olmo¹⁷, Beatriz Mínguez^{2,18}, Luis Cortés García¹⁹, Esther Molina²⁰, Paloma Rendón²¹, Ariadna Clos²², Dácil Díaz- Bethencourt²³, Araceli García-Sánchez²⁴, Raisa Quiñones²⁵, Javier Bustamante²⁶, Christie Perelló²⁷, Juan José Urquijo Ponce²⁸, Hernán Andreu²⁹, Camilo Julio Llamaza³⁰, Silvia Montoliu³¹, Cristina Fernández-Marcos³², Ana Guiberteau³³, Manuel Hernández Guerra³⁴, Mercedes Vergara³⁵, Alexia M. Fernández-López³⁶, María Paz Valer Lopez-Fando³⁷, María Luisa Gutiérrez-García³⁸, Tania Hernández-Alsina³⁹, Susana Coll⁴⁰, Berta Cuyàs⁴¹, María Julia Morillas⁴², Susana Rebolledo⁴³, Miguel Fernández-Bermejo⁴⁴, Mercè Roget⁴⁵, Carolina Muñoz-Codoceo⁴⁶, Gemma Pacheco del Río⁴⁷, Raimon Rifà⁴⁸, Pilar Conde Gacho⁴⁹, Mónica Llorente Barrio⁵⁰, Mariano Gómez-Rubio⁵¹, Irene Peñas⁵² y María Varela⁵³

¹Servicio de Aparato Digestivo, Unidad Hepatología, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, IDIBGI, Girona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Unidad Hepática, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante, España. ⁴Servicio Aparato Digestivo, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. ⁵Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁶Grupo

BCLC, Unidad de Oncología Hepática, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Coruña, España. ⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁹Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), IBSAL, Salamanca, España. ¹¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo (Hepatología), Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España. ¹³Servicio 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. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo (Sección Hepatología), Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁵Unidad de Hepatología Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Laboratorio de Hepatología, Programa de Tumores Sólidos, Pamplona, España. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario de Vigo, España. ¹⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁸Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, España. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), España. ²⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España. ²¹UGC Aparato Digestivo, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España. ²²Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²⁴Servicio de Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España. ²⁵Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ²⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España. ²⁷Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ²⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Valencia, España. ²⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Son Llàtzer, Palma, España. ³⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. ³¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España. ³²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ³³Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Badajoz, España. ³⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ³⁵Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ³⁶Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España. ³⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, España. ³⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ³⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ⁴⁰Sección de Hepatología, Servicio Digestivo Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España. ⁴¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España. ⁴²Servicio de Digestivo, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. ⁴³Aparato Digestivo, Hospital Ribera Povisa, Vigo, España. ⁴⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres, España.

⁴⁵Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa, España. ⁴⁶Servicio de Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴⁷Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, España. ⁴⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, España. ⁴⁹Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de Zamora, España. ⁵⁰Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Soria, España. ⁵¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe, España. ⁵²Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ⁵³Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, ISPA, FINBA, Universidad de Oviedo, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) asienta sobre hígados cirróticos en > 80% de los casos por lo que a diferencia de otros tumores para su estadiaje no solo se tiene en cuenta la carga tumoral y síntomas asociados al tumor (ECOG- PS) sino además la función hepática. La clasificación BCLC es la más utilizada y recomendada a nivel global y recoge estos tres parámetros junto con el tratamiento a aplicar. El objetivo de este estudio fue analizar cómo se ajustó la clasificación BCLC y aplicación de tratamiento de acuerdo con las guías entre los investigadores participantes en el III Registro de CHC de la AEEH.

Métodos: Recogida prospectiva multicéntrica a través del Registro de CHC de los datos de los pacientes con diagnóstico de CHC entre 1-oct-22 y 31-ene-23. Los datos fueron revisados y se evaluaron las discordancias e inconsistencias con los centros de origen.

Resultados: Se registraron 695 pacientes en 52 centros. En relación con la clasificación BCLC, 54 pacientes (7,7%) deberían reclasificarse. En pacientes BCLC-0 (n = 85), habría que reclasificar 5 casos (5,8%): BCLC-A (n = 3) por las características tumorales y BCLC-D (n = 2) por disfunción hepática con contraindicación a trasplante hepático (TH). En pacientes BCLC-A (n = 304), 19 casos (6,2%): BCLC-0 (n = 6) por tamaño tumoral, BCLC-B (n = 3) multinodulares *Milan out*, BCLC-C (n = 7) 1 por invasión vascular (I.Vasc) y 6 por ECOG PS-1 y BCLC-D (n = 3) por disfunción hepática con contraindicación a TH. En pacientes BCLC-B (n = 86), habría que reclasificar 20 casos (23,2%): BCLC-A (n = 11) 10 por tumores únicos y 1 por 3 nódulos < 3 cm, BCLC-C (n = 7) por ECOG PS-1 y BCLC-D (n = 2) por disfunción hepática con contraindicación a TH. En pacientes BCLC-C (n = 142), 6 casos (4,2%): BCLC-B (n = 1) por ausencia de I.Vasc, extensión extrahepática (Ext. EH) o ECOG-PS > 0 y BCLC-D (n = 5) por ECOG PS-3 y/o disfunción hepática. En los pacientes BCLC-D (n = 78), habría que reclasificar 4 casos (5,1%): BCLC-A (n = 1) por Child-Pugh C pero TH y BCLC-C (n = 3) por ausencia de disfunción hepática ni ECOG-PS > 2. En 9/695 (1,29%) pacientes se consideró que el tratamiento aplicado no sigue las recomendaciones de las guías. Se hizo resección en 3 pacientes con I.Vasc o Ext. EH; ablación en 2 pacientes con Ext EH y Child C sin indicación de TH; quimioembolización en 2 con I.Vasc; radioembolización en 1 con Ext EH y radioterapia estereotáxica fraccionada en 1 con Ext EH, si bien fueron decisiones colegiadas dentro del comité multidisciplinar.

Conclusiones: Globalmente los centros que han participado en el III Registro tienen una adherencia notable a las guías de práctica clínica, dado que más del 92% de los pacientes están bien clasificados de acuerdo a la clasificación BCLC y más del 98.5% recibe un primer tratamiento de acuerdo con las guías.

P-26. PERFIL DE SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN ADD-ON CON REGORAFENIB Y NIVOLUMAB TRAS EL TRATAMIENTO CON ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS

Marco Sanduzzi-Zamparelli¹, Ana Matilla², José Luis Lledó³, Sergio Muñoz-Martínez⁴, María Varela⁵, Mercedes Iñarrairaegui⁶,

Christie Perelló⁷, Beatriz Mínguez⁸, Neus Llarch¹, Laura Márquez⁹, Antonio Guerrero¹⁰, Gemma Iserte¹, Andrés Castaño-García¹¹, Laura Carrión⁹, Jordi Rimola¹², Ángeles García-Criado¹², Gemma Domenech¹³, Loreto Boix⁴, Jordi Bruix¹ y María Reig¹

¹BCLC group, Liver Unit, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, España. ²Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. ³Gastroenterology & Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid, España. ⁴BCLC group, Liver Unit, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, España. ⁵Liver Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Oviedo, España. ⁶Liver Unit and HPB Oncology Area, Clínica Universidad de Navarra IDISNA and CIBEREHD, Pamplona, España. ⁷Gastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, CIBERehd, Madrid, España. ⁸Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Liver Diseases Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁹Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹⁰Gastroenterology & Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid, España. ¹¹Liver Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Oviedo, España. ¹²BCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, España. ¹³Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: La combinación de atezolizumab con bevacizumab (AB) está aprobada en España para pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) *naïve* a tratamiento sistémico. Sin embargo, el tratamiento en segunda línea de esta población es una necesidad no cubierta. El ensayo GOING (NCT04170556) es un estudio de fase I/IIa iniciado por el investigador que evalúa la seguridad de la combinación secuencial de regorafenib (Rego) y nivolumab (Nivo) en segunda línea tras AB y sorafenib. Nuestro objetivo es reportar el perfil de seguridad de la combinación Rego-Nivo en pacientes tratados con AB (cohorte B del ensayo clínico GOING).

Métodos: Pacientes tratados al menos con 2 ciclos de AB o con sorafenib y que hayan interrumpido definitivamente dichos tratamientos. Los pacientes reciben Rego en monoterapia durante los primeros 2 ciclos (dosis inicial 160 mg/día, 3 semanas de tratamiento con 1 de descanso, la dosis se ajusta según los eventos adversos [EA]) y Nivo se introduce el día 1 del ciclo 3 (240 mg cada dos semanas). El tratamiento continúa hasta EA inaceptables, progresión sintomática, decisión del paciente o muerte.

Resultados: Se incluyeron 69 pacientes, 53 tras sorafenib y 16 pacientes tras AB (uno de los cuales no recibió ninguna dosis de Rego-Nivo). La seguridad de los pacientes tratados previamente con sorafenib ya fue reportada previamente (AEEH 2021). El 53,4% de los 15 pacientes tratados con AB eran cirróticos y 73% BCLC-C. La mediana de seguimiento global en la cohorte B durante el ensayo fue de 9,2 (rango 3,5-15,8) meses. Todos los pacientes de la cohorte B desarrollaron al menos un EA, 6 (40%) presentaron un EA grave, ninguno relacionado a Rego/Nivo y 1 de ellos fue grado 5. Diez (66,6%) pacientes de la cohorte B fallecieron, 9 por progresión de la enfermedad y 1 por EA grave no relacionado con los tratamientos de estudio (neumonía).

Conclusiones: Estos datos iniciales sugieren que la combinación secuencial de Rego-Nivo puede administrarse de forma segura tras AB. El análisis final, incluyendo los resultados de eficacia, será presentado con posterioridad.

P-27. VALIDACIÓN DE MODELOS PREDICTORES DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA POR VHC CON RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA: PRIORIZACIÓN EN LA CITACIÓN DE ECOGRAFÍA DE VIGILANCIA

Nelson Daniel Salazar Parada, Nuria del Val Huerta, Sara Pastor Royo, María Luisa Manzano Alonso, Ana Martín Algíbez e Inmaculada Fernández Vázquez

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, España.

Introducción: En la cirrosis por virus C (VHC) la respuesta viral sostenida (RVS) no anula el riesgo de hepatocarcinoma (HCC), por lo que se mantiene la vigilancia con ecografía de manera indefinida. El número creciente de casos de cirrosis (aumento de casos diagnosticados, incremento de supervivencia, etc.) representa una dificultad para gestionar las agendas de ecografía para cumplir los plazos del programa de vigilancia. Sin embargo, el riesgo de HCC no es homogéneo en todos los pacientes. Se han diseñado modelos predictivos de desarrollo de HCC en cirrosis por VHC tras intervención terapéutica.

Objetivos: Validar de forma retrospectiva modelos predictivos de HCC basados en marcadores bioquímicos (FIB-4) y elastografía hepática en cirrosis compensada por VHC con RVS en nuestro centro.

Métodos: Cohorte retrospectiva unicéntrica de cirrosis compensada por VHC con RVS y al menos 5 años de seguimiento. Se recogieron variables clínicas y demográficas, datos analíticos, Fibroscan y FIB-4 basal, en semana 12 postratamiento y a los 5 años. Los datos se analizaron con SPSS versión 22.

Resultados: Se incluyeron 217 pacientes: 58% varones (N: 126), edad media 68,1 años (DS 11,6). 31 casos desarrollaron HCC en el intervalo de seguimiento (14,28%). En el análisis univariante, la albúmina > 4 g/dl basal, en semana 12 postratamiento y a los 5 años, y Fibroscan < 17 kPa en semana 12 postratamiento fueron factores protectores. Por otra parte, la edad y el FIB-4 > 3,27 en semana 12 postratamiento resultaron factores de riesgo de HCC (p < 0,01). En el análisis multivariante, únicamente el FIB-4 > 3,27 en semana 12 postratamiento resultó ser factor predictor de riesgo independiente de HCC (IC95% 1,2-2,5. p 0,01). En nuestra cohorte no se ha encontrado correlación con el FIB-4 al 5º año tras la RVS.

Conclusiones: Nuestros resultados validan el modelo predictivo de HCC mediante FIB-4 en semana 12 postratamiento. Este modelo podría ser útil para dar prioridad a la citación semestral de la ecografía de los pacientes con mayor riesgo de HCC, pudiendo ampliar plazo en aquellos con inferior riesgo.

P-28. RADIOEMBOLIZACIÓN CON YTRIO90 EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR, EXPERIENCIA DE SEIS AÑOS EN UN ÚNICO CENTRO

Paola Saiz Udaeta¹, Fayna Armas Serrano², Pilar Servent Saenz³, Nestor Castro Gonzalez³, Alexis Bravo de Laguna Taboada³, Cristian Ormeño Anturiano³, Yeray Aguilar Tejedor³, Daniel Cubillo Prieto³, Vanessa Molina Perez², Alina Uriarte Rodríguez⁴, Patricia Aleman Flores⁴ y Alina Sanfiel Delgado²

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España. ²Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España. ³Servicio de Radiología Vascular Intervencionista, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España. ⁴Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España.

Objetivos: Evaluar los resultados de la radioembolización (RE) con Ytrio⁹⁰ (Y⁹⁰) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en nuestro centro.

Métodos: Se incluye todos los procedimientos de RE realizados en el Hospital Insular de Gran Canaria desde 2018 hasta 2023 y se estudian los datos de manera retrospectiva. Se recogen variables clínicas y se analizan efectos adversos significativos (EAS), respuesta radiológica al sexto mes de acuerdo con los criterios mRECIST, supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo hasta la progresión (THP) y supervivencia global (SG). Se lleva a cabo un análisis univariante y multivariante de las variables que influyen en la SG.

Resultados: Se analizan 60 procedimientos en 57 pacientes. 49 hombres, de edad media 65 años, con cirrosis por VHC en 25 y OH en 19. 58 eran Child A, 2 Child B, 50 ALBI 1, 8 ALBI 2 y 28 tenían HTP. La AFP media era de 258, el tamaño medio de la lesión dominante, 3,6 cm (0,9-11) siendo el estadio BCLC; A en 33, B en 27. 14 superaban los criterios del Up To Seven (UT7). 18 habían sido tratados previamente. Se realizaron 56 tratamientos; segmentectomía rábrica en 33, segmentectomía doble en 8, lobar en 9 y bilobar secuencial en 6. La actividad media de Y⁹⁰ administrada fue de 1,29 GBq (0,3-3,3) con una dosis absorbida a tumor de 508 Gy (94-1.612) y de 202 Gy (40-410) a tejido perfundido. No se describieron complicaciones con la técnica. 9 presentaron descompensación aguda de su hepatopatía, todos con recuperación, el resto, sin EAS. De ellos, 5 superaban el UT7 y eran RE bilobares, 3 tenían mala función hepática (Child B). Alcanzaron respuesta completa (RC) 25/49, respuesta parcial 19/49, siendo la tasa de respuesta objetiva (TRO) del 90%. 28 progresaron con una mediana de THP de 14 meses (1-52), siendo la mediana de la SLP para una mediana de seguimiento de 20 meses, de 18 meses (IC95%) (15;21). El patrón más común fue la aparición de nuevos nódulos intrahepáticos (21/28). 26/31 pacientes que no obtuvieron RC o que progresaron, recibieron tratamiento de rescate (17 sistémico o combinado, 9 local). 16 fallecieron durante el seguimiento, siendo la Mediana de la SG de 33 meses (27;38). En el análisis univariante, el estadio BCLC, la RO al sexto mes, la progresión intrahepática, extrahepática y el tratamiento de rescate, se mostraron como variables relacionadas con la SG pero solo la RO resultó como único factor independiente en el análisis multivariante.

Conclusiones: La RE es una técnica eficaz en el tratamiento del CHC, consiguiendo una elevada tasa de control local y un tiempo prolongado de SLP y de SG. La consecución de una RO se muestra como el único factor independiente relacionado con la SG. La técnica, en pacientes adecuadamente seleccionados, es segura, permitiendo preservar parénquima hepático y el estatus funcional, lo que permite ofrecer tratamientos de rescate. En algunos tumores que superan el UT7 y distribución bilobar, podría ser más seguro optar por tratamiento sistémico.

P-29. RADIOEMBOLIZACIÓN CON YTRIO90 COMO TRATAMIENTO ABLATIVO EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR ÚNICO DE HASTA 5 CM

Paola Saiz Udaeta¹, Fayna Armas Serrano², Pilar Servent Saenz³, Nestor Castro Gonzalez³, Alexis Bravo de Laguna Taboada³, Cristian Ormeño Anturiano³, Yeray Aguilar Tejedor³, Daniel Cubillo Prieto³, Vanessa Molina Perez², Alina Uriarte Rodríguez⁴, Patricia Aleman Flores⁴ y Alina Sanfiel Delgado²

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España. ²Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España. ³Servicio de Radiología Vascular Intervencionista, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España. ⁴Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España.

Introducción: La radioembolización (RE) con Ytrio⁹⁰ (Y⁹⁰) es un procedimiento aceptado para el tratamiento local del carcinoma hepatocelular (CHC) como puente a trasplante o cirugía o como

tratamiento paliativo de tumores intermedios o avanzados. Los avances en dosimetría y la técnica angiográfica, la convierten en una técnica potencialmente curativa en tumores iniciales.

Objetivos: Evaluar la eficacia en vida real de la RE, en el subgrupo de pacientes con CHC con lesión única ≤ 5 cm.

Métodos: Se recogen todos los casos que, cumpliendo estos criterios, se someten a RE Y90 en nuestro Hospital entre 2018 y 2023 y se realiza un análisis retrospectivo. Se recogen variables clínicas, efectos adversos significativos (EAS) y se evalúa la respuesta radiológica al sexto mes mediante los Criterios mRECIST. Se calcula el tiempo hasta la progresión (THP), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Resultados: Se registran 56 tratamientos con Y⁹⁰ de los cuales 25 cumplen los criterios del estudio. La mayoría eran hombres (19) con cirrosis por VHC (9) y OH (7), de edad media 67 años (44-93), Child A (23), B (2), ALBI 1 (20), ALBI 2 (3), con HTP (13) y 1 con trombosis portal. EL ECOG de todos era de 0. 7 habían recibido tratamientos previos locales. El tamaño medio de la lesión era de 2,7 cm ($\pm 1,1$) (\pm DE), teniendo 6, entre 3 y 5 cm. La AFP media fue de 498 (1-10.993). Todas se realizaron con intención curativa (ninguna como puente) y se realizó la infusión del tratamiento de forma segmentaria en 24 y lobar en 1. La Actividad media de Y90 administrada fue de 0,88 GBq (0,3-2,70), la dosis absorbida media a tumor fue de 561 Gy (94-1.539) y a tejido perfundido, 229 Gy (58-410). Ningún paciente presentó complicaciones por la técnica. Dos presentaron EAS: una colangitis aguda y una EH leve, ambos resueltos. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 100% (14/21, respuesta completa (RC) y 7/21, respuesta parcial (RP)). Progresaron 9, 2 en forma de recidiva del nódulo tratado, el resto en forma de nuevos nódulos intrahepáticos. El THP fue de 15 meses (2-52) y para una mediana de seguimiento de 19 meses, la media de la SLP fue de 34 meses (IC95%) (25;43). La probabilidad de permanecer sin progresión a los 12 meses fue del 78%. Todos los pacientes con RP y/o que progresaron, salvo uno, que se desestimó por edad (93 años), recibieron un segundo tratamiento (3 RE, 7 ablación, 1 cirugía, 1 sistémico). Fallecieron 2/25 pacientes, siendo la media para la SG de 45 meses (37;53). La probabilidad de estar vivo a los 22 meses fue del 90%.

Conclusiones: La RE con Y⁹⁰ es una técnica eficaz cuando se aplica de forma selectiva y con intención radical, sobre hepatocarcinomas únicos ≤ 5 cm, consiguiendo un control local de la enfermedad del 100%, una escasa recurrencia y largo tiempo de supervivencia sin progresión. Esto la convierte en una alternativa óptima, segura y bien tolerada, frente al tratamiento estándar mediante ablación térmica.

P-30. EFECTO DE LOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA EN EL HEPATOCARCINOMA AVANZADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METANÁLISIS

Tania Payo-Serafín^{1,2}, Carolina Méndez-Blanco^{1,2}, Paula Fernández-Palanca^{1,2}, Jennifer Martínez-Geijo^{1,2}, Beatriz San-Miguel^{1,2}, Andrés García-Palomo³, Juan J. Ortiz de Urbina⁴, Javier González-Gallego^{1,2}, María J. Tuñón^{1,2} y José L. Mauriz^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España. ³Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España. ⁴Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (HCC) representa uno de los tipos de cáncer más mortales a nivel mundial debido, principalmente, a un diagnóstico tardío de la en-

fermedad y la ausencia de opciones terapéuticas efectivas disponibles. En los últimos años, la quimioterapia basada en inhibidores de tirosina quinasa (TKI), junto con la recientemente desarrollada inmunoterapia, se mantiene como opción de tratamiento de primera línea disponible para pacientes de HCC en estadio avanzado. Sin embargo, la toxicidad asociada al tratamiento es un problema frecuente que debe ser tenido en cuenta para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos: Por ello, el objetivo fue evaluar la presencia de toxicidad asociada a la terapia basada en TKI en pacientes de HCC avanzado.

Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva en 17 bases de datos y se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que cumplieran con los criterios de elegibilidad establecidos en el estudio, fijando como fecha límite de búsqueda el 31 de enero de 2023. Aquellos estudios que analizaron la presencia de efectos adversos (EA) serios más frecuentes derivados del tratamiento con TKI aprobados y no aprobados para el HCC, comparados con un placebo o con sorafenib, fueron incluidos en el análisis cuantitativo. Los efectos globales para los *odds ratio* fueron extraídos y analizados empleando el *software* estadístico STATA 16, evaluando, a su vez, la heterogeneidad presente entre estudios y el riesgo de sesgo de publicación.

Resultados: Tras la búsqueda, se obtuvieron 12 ensayos clínicos que evaluaban el efecto del tratamiento con TKI vs. placebo y 9 vs. sorafenib, contando con 5.687 y 4.695 pacientes, respectivamente. Un total de 21 EA más frecuentes en dichos estudios fueron seleccionados y analizados. Los resultados del meta-análisis mostraron una correlación positiva entre todos los TKI y la presencia de deshidratación, diarrea y encefalopatía hepática, con la ausencia de cualquier EA en el grupo placebo. Sin embargo, el tratamiento con TKI se asoció con la aparición de deshidratación, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, hipoglucemia, hiponatremia y encefalopatía hepática frente al tratamiento con sorafenib, en el que no hubo presencia significativa de ningún EA, lo que indica la presencia de una baja toxicidad derivada del tratamiento con sorafenib respecto al resto de TKI empleados. Finalmente, la heterogeneidad y el riesgo de sesgo de publicación entre estudios no fueron detectados en ningún caso.

Conclusiones: De manera general, los resultados mostraron que los pacientes con HCC avanzado pueden beneficiarse del tratamiento general con TKI, pero la presencia de EA es un fenómeno importante que puede limitar su eficacia. Sin embargo, el sorafenib, cuya eficacia ha sido ampliamente demostrada, presenta una baja toxicidad, lo que respalda el mantenimiento de este quimioterápico como tratamiento de primera línea para pacientes con HCC avanzado.

P-31. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HEPATOCARCINOMA DURANTE UN EPISODIO DE INGRESO POR CIRROSIS DESCOMPENSADA

Ana López-Mourelle, Sara Lamas-Álvarez, Pablo Argüelles-Estrada, María Varela, Carmen Álvarez-Navascués, Luisa González-Diéguez, Valle Cadahía, Lissa Franco y Manuel Rodríguez

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

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) es un tumor con una incidencia en aumento en los últimos años y una alta mortalidad suponiendo un importante problema de salud en el paradigma actual.

Objetivos: Conocer las características de los pacientes con diagnóstico de CHC durante un episodio de ingreso por cirrosis descompensada y su pronóstico a corto plazo.

Métodos: Se analizaron 189 pacientes con CHC ingresados por cirrosis descompensada recogidos prospectivamente entre 2016 y

2022 que suponen un 16.7% de los ingresos por este motivo. El diagnóstico de CHC se basó en los criterios radiológicos no invasivos o histológicos. Se consideraron CHC-i los CHC no conocidos diagnosticados durante el episodio de ingreso y CHC-c aquellos CHC conocidos al ingreso.

Resultados: De los 189 pacientes 55 (18%) fueron ingresados entre 2016 y 2017, 48 (14,5%) entre 2028 y 2019, 59 (18,2%) entre 2020 y 2021 y 27 (15,9%) en 2022. 41 fueron CHC-i y 148 CHC-c. En los CHC-i la media de edad fue de 71 años con un 92,7% de hombres. La etiología más frecuente de la cirrosis fue el alcohol (29, 70,7%) seguida del VHC (11, 26,8%), VHB (3, 7,3%) y NASH (4, 9,8%). Al comparar ambos grupos de pacientes, en aquellos con CHC-i se observó una mayor frecuencia de cirrosis no conocida (57,3 vs. 2%, $p < 0,001$) y estadio BCLC-D 58,8 vs. 24,3%, $p = 0,002$. La descompensación hídrica al ingreso fue más frecuente en los CHC-i 20(48,8%)/44(29,7%), $p = 0,02$ y la encefalopatía hepática significativamente menos prevalente 8(19,5%)/65 (43,9%), $p = 0,005$. 7 CHC-i (17,1%) y 27 CHC-c (18,2%) presentaron HDA VVEE al ingreso ($p = 0,86$). Los pacientes CHC-i VHC positivo presentaron con más frecuencia una infección activa al ingreso (72 vs. 61,5%, $p = 0,49$) que los CHC-c. El consumo activo de alcohol al ingreso fue significativamente más frecuente en los pacientes CHC-i (55,9%/10,3%, $p < 0,001$). Durante el episodio de ingreso 4 de los pacientes con CHC-i presentaron EH ($p = 0,09$) y 3 una infección respiratoria ($p = 0,98$). Comparando los dos grupos, la incidencia de mortalidad hospitalaria durante el ingreso fue similar en los CHC-i 8(19,5%)/27(18,2%), $p = 0,85$.

Conclusiones: Los pacientes con CHC-i tienen una cirrosis hepática subyacente no conocida en más del 50% de los casos y cuya causa se debe al alcohol hasta en el 70% de ellos con un consumo activo al ingreso más frecuente de forma significativa. La presencia de un CHC en estadio avanzado es significativamente más frecuente en los pacientes diagnosticados durante el ingreso. La mitad de los pacientes con CHC-i presentaron una descompensación hídrica como causa del ingreso y en menos del 20% la EH fue causa del mismo. El pronóstico durante el ingreso fue similar en ambos grupos.

P-32. RADIOEMBOLIZACIÓN EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Eva Vayreda¹, María Bermúdez¹, Laura Gutiérrez-Ríos¹, Diego Tovar², Gerardo Tovar², Jaume Sampere², Jordi Deportós³, Helena Masnou^{1,4}, Alba Ardévol¹, Rosa M. Morillas^{1,4} y María Torner¹

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²Servicio de Radiología Intervencionista, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ³Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁴CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción: La radioembolización (RE) en el carcinoma hepatocelular (CHC) irsecable y no tributario de otros tratamientos constituye una terapia locorregional contemplada en las diferentes guías clínicas. Pese a la falta de evidencia robusta en términos de eficacia frente otras técnicas, su perfil de seguridad y tolerancia han propiciado el uso creciente en la práctica clínica.

Objetivos: Describir las características clínicas de los pacientes con CHC sometidos a RE y evaluar la progresión radiológica, efectos adversos posprocedimiento, impacto sobre la función hepática y supervivencia global.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de todos los pacientes con CHC sometidos a RE de enero-2018 a septiembre-2023. Se registraron las características basales de función hepática, tratamientos previos, intención del tratamiento, respuesta radiológica y

supervivencia global. Se identificaron aquellos pacientes que cumplieron con los criterios del estudio de referencia (LEGACY).

Resultados: Se realizaron 65 tratamientos de RE en 55 pacientes, 22 por colangiocarcinoma, 21 por CHC, 11 por metástasis y uno por adenomatosis. De los pacientes con CHC, 16 (76,2%) eran varones, con una mediana de edad de 71 años (rango intercuartílico, RIQ 65-75). El 42,9% presentaban cirrosis, todos Child Pugh A, siendo el resto no-cirróticos. Respecto al estadio tumoral basal, 11 pacientes (52,4%) eran BCLC-A, 6 (28,6%) BCLC-B y 4 (19%) BCLC-C. Trece pacientes (61,9%) recibieron RE como tratamiento inicial, siendo solo 4 (19%) los que cumplían "criterios LEGACY". De estos, solo un paciente presentó progresión al año en forma de CHC difuso. La mediana de seguimiento fue de 10,5 meses (RIQ 5-29,25) y la tasa de efectos adversos tras procedimiento del 19%. Entre los pacientes con cirrosis, no se observó empeoramiento de la función hepática a los 3 meses. El porcentaje de progresión tumoral fue del 36,4%, 16,7% y 50% con una mediana de tiempo a progresión de 7 (RIQ 3,5-9,75), 5 (RIQ 2,5-8,50) y 3,50 (RIQ 0,7-3,50) meses según BCLC-A, BCLC-B i BCLC-C, respectivamente. A fin de seguimiento, la mortalidad fue del 23,8%.

Conclusiones: Pese a las diferencias entre nuestros pacientes y los incluidos en el estudio LEGACY, los datos observados sugieren que la RE es una técnica segura para el tratamiento del CHC sin otras alternativas terapéuticas, con buenos resultados sobre todo en fases iniciales.

P-33. ELEVADA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECABLE TRATADOS CON LENVATINIB

Alberto Pérez Ramírez, Ignacio López Bueno, Álvaro Giráldez Gallego, José Manuel Sousa Martín y María Teresa Ferrer Ríos

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: Hasta la fecha se han realizado pocos estudios de supervivencia en vida real de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) tratados con lenvatinib, encontrando una mediana de supervivencia global (SG) variable de hasta 15.8 meses. Nuestro objetivo fue calcular la SG y el tiempo hasta progresión (TTP) de los pacientes con CHC tratados en nuestro centro con lenvatinib en primera línea, así como los factores que influyen en ellos.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron los pacientes con CHC en estadio avanzado o intermedio no subsidiarios de tratamiento quirúrgico ni locorregional en el Hospital Universitario Virgen del Rocío tratados con lenvatinib desde marzo-2020 hasta octubre-2023 cumpliendo los criterios de inclusión del estudio REFLECT.

Resultados: Se trataron 32 pacientes con un seguimiento total de 43 meses. La edad media al diagnóstico fue de 67,7 años, 78,1% hombres y 21,9% mujeres. El 81,3% se encontraban en estadio de cirrosis y el 34,4% tenían varices esofágicas. Todos en estadio Child-A, 62,5% ALBI 1 y 37,5% ALBI 2. Respecto a la etiología: 7 pacientes por alcohol, 11 por hepatitis C, 2 por hepatitis B, 1 de origen exclusivamente metabólico, 1 autoinmune, 1 colangitis biliar primaria y 9 presentaban más de un factor etiológico. El 31,3% en estadio BCLC B y 68,8% en estadio C al inicio. 13 pacientes no habían recibido ningún tipo de tratamiento previo. Durante el seguimiento se han producido 21 *exitus*, siendo la mediana de SG 22 meses ([IC95%: 5,4-32,7] (máximo 42 meses). Los efectos secundarios más frecuentes fueron astenia (72%), pérdida ponderal (62,5%), hipertensión (62,5%), hipotiroidismo (43,8%) y diarrea (40,6%). Solo 6 pacientes mantenían el tratamiento a fin de seguimiento. Evaluamos respuesta radiológica en 24 pacientes: ninguna respuesta completa, 4 respuestas parciales, 2 estabilidad y 18 progresión, con una tasa de control de la enfermedad del 25%. La mediana de TTP

fue 8,5 meses. Tras progresión, 8 pacientes cambiaron a sorafenib y 1 a cabozantinib. Ninguna de las variables recogidas tuvo asociación significativa con la supervivencia, a excepción del desarrollo de ascitis y encefalopatía hepática (EH) que presentaron una supervivencia menor. El estudio está limitado por el número de pacientes y su carácter retrospectivo.

Conclusiones: Encontramos una mediana de SG de 22 meses, mayor a la reportada en los estudios en vida real publicados hasta la fecha, lo cual podría estar relacionado con un perfil diferente de nuestros pacientes respecto a sus características basales, la etiología y función hepática. No obstante, el TTP no difiere del resto de estudios. Las únicas variables asociadas de forma significativa a una peor supervivencia fueron el desarrollo de ascitis y EH, probablemente en relación con un estadio más avanzado de la enfermedad hepática.

P-34. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR CON ATEZOLIZUMAB Y BEVACIZUMAB: EXPERIENCIA EN VIDA REAL DE UN HOSPITAL TERCIARIO Y FACTORES PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA

María Pilar Ballester Ferrer¹, Víctor Merino Murgui¹, Carlos Abril García¹, Manuel Alós Almiñana², Joan Tosca Cuquerella¹, Cristina Montón Rodríguez¹, Nuria Casaus Molla¹ y Paloma Lluch García¹

¹Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

Introducción: El estudio IMbrave150 publicado en 2020, demostró que la combinación de atezolizumab y bevacizumab (atz/bvc), mejoraba la supervivencia global (SG) de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado en comparación con sorafenib. Desde entonces, atz/bvc es el tratamiento de primera línea, para pacientes con CHC estadio C según la clasificación BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), o para aquellos en estadios anteriores, que no responden o progresan tras tratamientos locales. Sin embargo, los datos en vida real en hospitales españoles, aún son escasos.

Objetivos: Los objetivos principales de nuestro estudio fueron evaluar la experiencia en vida real en cuanto a eficacia y seguridad de atz/bvc en pacientes con CHC y determinar factores asociados con la SG.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo observacional de pacientes consecutivos con CHC, tratados con atz/bvc desde diciembre de 2020 hasta diciembre de 2022. Se recopiló datos sobre historia de la enfermedad, tratamientos previos, datos analíticos, incluyendo el ALBI score, radiológicos, efectos adversos (EA) a atz/bvc y evolución clínica. El seguimiento se realizó hasta el fallecimiento del paciente o el final del estudio en agosto de 2023. Las principales variables analizadas fueron: SG y tipo y gravedad de EA. Se realizaron análisis de regresión de Cox y curvas de Kaplan Meier para evaluar factores relacionados con la SG.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes con CHC, 13 de ellos BCLC-C y 10 BCLC-B, 21 hombres con una mediana de 70 años (rango -R- 27). 9 pacientes eran *naïve* al inicio del tratamiento. 15 (65%) pacientes fallecieron durante una mediana de seguimiento de 10 meses (R 28), con una probabilidad acumulada de muerte del 13%, 30% y 49% a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. 12 (52%) pacientes interrumpieron el tratamiento por EA aunque 9 (75%) pudieron reanudarlos. Los EA más frecuentes fueron: pérdida de apetito y astenia (14), infecciones (6; 4 COVID-19), descompensación hepática (5), HTA (4) y toxicidad neurológica (3). Ningún paciente presentó hepatitis inmunomediada. La mediana de duración del tratamiento fue de 126 días (R 567). Los factores relacionados con la SG fueron: ALBI score (HR: 3,9; IC95%: 1,3-11,8; p = 0,015) y ta-

maño tumoral (HR: 1,1; IC95%: 1,01-1,3; p = 0,034). Otras variables como presencia de metástasis, invasión vascular, enfermedad biliar, Child-Pugh, MELD, etiología de la cirrosis o comorbilidades no se relacionaron con la SG. El ALBI score presentó un AUROC de 0,906 (IC95%: 0,78- 1,00; p = 0,004) para el riesgo de muerte a los 18 meses.

Conclusiones: La experiencia inicial con atz/bvc en vida real muestra una SG inferior a la del estudio IMbrave150 a pesar de utilizar criterios de inclusión similares, con una tasa de EA no despreciable. Los factores predictores de supervivencia son carga tumoral y ALBI score; este último con una precisión pronóstica muy buena, lo que podría ayudar a discriminar candidatos a atz/bvc con mejor pronóstico.

P-35. TERAPIA SISTÉMICA COMO TRATAMIENTO INICIAL Y SECUENCIAL DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR SOBRE HÍGADO NO CIRRÓTICO: RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO

Marta Romero-Gutiérrez¹, Sonia Pascual², Laura Márquez³, Mariano Gómez⁴, Carles Aracil⁵, Raquel Latorre⁶, Cristina Fernández⁷, Teresa Ferrer⁸, Cristina Alarcón⁹, Vanesa Bernal¹⁰, Mireia Miquel¹¹, Diana Horta¹², Jesús González Santiago¹³, Belén Piqueras¹⁴, Manuel Hernández-Guerra¹⁵, María Luisa Gutiérrez¹⁶, Ana Martín¹⁷, Julia Morillas¹⁸, Sonia Blanco¹⁹, Paloma Rendón²⁰, Milagros Testillano²¹, Inmaculada Chico²², Carolina Delgado¹, Ana Matilla³ y Rafael Gómez¹

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

Introducción: La terapia sistémica (TS) puede ser el tratamiento inicial (I) o secuencial (S) del carcinoma hepatocelular (CHC). En pacientes sin cirrosis, hay escasos datos.

Objetivos: En pacientes con CHC sin cirrosis 1) describir las características de aquéllos tratados con TS, pautada tanto al diagnóstico del tumor como en la evolución de la enfermedad por progresión o recidiva; 2) conocer el perfil de seguridad y el beneficio en supervivencia.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional prospectivo (mayo 2018-septiembre 2023) de 141 casos con diagnóstico de CHC histológico sin cirrosis. Se excluyó cirrosis por: criterios histológicos 89,6%, elastografía hepática 4,7%, criterios Mittal 2 5,7%. Se evaluaron los 47 pacientes (33,3%) tratados con TS.

Resultados: n = 47. Mediana edad 69 años, varones 85,1%. Otros cánceres 25,5%. DM 38,3%. Hígado sano 23,4%, hepatopatía subyacente 76,6%. Principales etiologías: infección viral ± etilica (ET) 25,6% (VHC 21,3%, VHB 4,3%), EHNA ± ET 25,5%. Grado fibrosis: 0-1 en 42,5%, 2-3 en 38,2%. Motivo de diagnóstico: 12,8% ecografía de

control hepatopatía, 53,2% casual, 34% síntomas. La TS se administró al diagnóstico en 21 casos (44,7%), y secuencialmente por progresión o recidiva en 26 (55,3%): 16 tras cirugía (TS en 11 y TACE-TS en 5) y 10 tras TACE/TARE. Motivo de inicio TS: debut BCLC C 25,5%, debut BCLC B no candidato a otra terapia 19,1%, progresión o recidiva 53,2%, otros 2,1%. Al inicio de la TS presentaban invasión macrovascular 31,9% y afectación extrahepática 31,9%. ECOG 0 55,3%. Estadio BCLC: A 2,1%, B 38,3%, C 59,6%. AFP > 200ng/ml: 25,5%. Fármacos en 1ª línea (1ªL): sorafenib (SOR) 59,6% (I 17/S 11), lenvatinib (LEN) 14,9% (I 4/S 3), atezolizumab + bevacizumab (AB) 19,1% (I 0/S 9), otros 6,4%. Recibieron 2 líneas el 29,8%, y 3 líneas el 8,5%. Presentaron efectos adversos (EA) de cualquier grado: SOR 21/27 (77,8%), LEN 8/10 (80%), AB 5/8 (62,5%). Mediana de tiempo de tratamiento con TS de 15,5 meses: para la TS pautaada al diagnóstico 9,5 meses (RIQ 3-22), y para la TS secuencial 21,1 (RIQ 12-32). Suspensión 1ªL: progresión sintomática 34%, progresión radiológica 14,9%, EA grave 12,8%. Mediana de tiempo de seguimiento: 29,1 meses. Supervivencia desde el inicio de la TS 16,3 meses (IC95%:11-22): para la TS pautaada al diagnóstico 10 meses (IC95% 6-14) frente a TS secuencial 21,4 meses (IC95% 12-31) (p = 0,022). Por tipo de fármacos 1ªL: inhibidor tirosina quinasa (SOR/LEN) 13,4 meses (IC95% 8-19); AB 26,3 meses (IC95% 13-39) (p = 0,22). Falleció el 70,2% (87,9% por CHC).

Conclusiones: En nuestra serie, los pacientes con CHC sobre hígado no cirrótico precisaron con mayor frecuencia TS por progresión tumoral/recidiva tras tratamientos previos, que como tratamiento inicial por debut en estadio avanzado. La supervivencia fue consistente con lo descrito en los ensayos clínicos para los distintos fármacos. El perfil de seguridad fue ligeramente mejor, y los EA severos no fueron un motivo usual de suspensión de la TS.

P-36. ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB EN HEPATOCARCINOMA AVANZADO: RESULTADOS PRELIMINARES EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Paula Fernández Álvarez, Patricia Cordero Ruíz, Francisco Bellido Muñoz, Ángel Caunedo Álvarez e Isabel Carmona Soria

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Objetivos: El desarrollo de la inmunoterapia, y en concreto el estudio "IMBrave 150", ha supuesto una revolución en el manejo del hepatocarcinoma avanzado, posicionando la combinación atezolizumab + bevacizumab como la primera línea de tratamiento. El objetivo del estudio fue evaluar los datos disponibles en nuestro centro, en cuanto a eficacia y seguridad del uso de atezolizumab + bevacizumab en práctica clínica real.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que recibieron atezolizumab + bevacizumab desde su aprobación en nuestro centro (n = 21 pacientes).

Resultados: Las características demográficas y clínicas (tabla). Respecto a la seguridad, un 61,7% presentaron algún evento adverso (EA). Un 23,8% desarrollaron toxicidades graves, con necesidad de retirada definitiva en un 9,5%. La nefritis inmunomediada fue el EA grave más frecuente secundario a atezolizumab y la epistaxis por bevacizumab. Ningún caso de sangrado variceal (14,3% varices esofágicas de riesgo). La mediana de supervivencia global (SG) fueron 21 meses (0,23;41,77), tasas del 60% de supervivencia 12 meses. Pacientes ALBI-1 presentaron medianas de SG superiores [18,9 (3,02; 13,1)] a los ALBI-2 [3,4 (0,5; 6,4)]. No encontramos diferencias en cuanto alfafetoproteína, ni CRAFTY score. La supervivencia libre de enfermedad fue de 14 meses (2,5; 25,5). La respuesta radiológica se evaluó en 13 pacientes, alcanzando 75% tasas de control de la enfermedad tras una mediana de seguimiento de 7 meses.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS		PACIENTES (n = 21)
Edad (años), mediana (IQR)		63 (55,5 - 74,5)
Sexo, n (%)	Masculino	18 (85,7)
	Femenino	3 (14,3)
Cirrosis hepática, n (%)		18 (85,7)
Etiología, n (%)	VHC	5 (27,8)
	VHB	1 (5,6)
	Alcohol	3 (16,7)
	EHGNA	2 (11,1)
	VHC + OH	5 (27,8)
	EHGNA + OH	1 (5,6)
	VHC + VIH	1 (5,6)
Child-Pugh, n (%)	A5	15 (71,4)
	A6	6 (28,6)
ALBI, n (%)	1	14 (66,7)
	2	7 (33,3)
BCLC, n (%)	A	0
	B	9 (42,9)
	C	12 (57,1)
ECOG-PS, n (%)	0	12 (57,1)
	1	8 (38,1)
	2	1 (4,8)
Trombosis portal tumoral, n (%)	Presente	10 (50)
	Ausente	10 (50)
Enfermedad tumoral extrahepática, n (%)	Presente	5 (23,8)
	Ausente	16 (76,2)
Confirmación histológica, n (%)		6 (28,6)
Nº lesiones, n (%)	1	9 (42,9)
	2	1 (4,8)
	≥3	9 (42,8)
	Multifocal	2 (9,5)
	AFP ≥ 400, n (%)	5 (23,8)
CRAFTY, n (%)	0	8 (47,1)
	1	6 (35,3)
	2	3 (17,6)
Tratamiento previo CHC, n (%)	No	14 (66,7)
	Resección	1 (4,8)
	Ablación	1 (4,8)
	TACE	1 (4,8)
	Ablación + TACE	4 (19,1)
Varices esofágicas, n (%)	Ausentes	13 (61,9)
	Pequeñas	5 (23,8)
	Grandes	3 (14,3)
BB, n (%)	No precisa	10 (47,6)
	Profilaxis descompensación	9 (42,9)
	Profilaxis primaria	2 (9,5)
	Profilaxis secundaria	0

Conclusiones: Los resultados obtenidos en práctica clínica real en nuestro centro respaldan la eficacia y seguridad de atezolizumab + bevacizumab en pacientes con hepatocarcinoma avanzado. A pesar de las limitaciones en cuanto al tamaño muestral, diferencias sutiles en la función hepática determinadas por la puntuación ALBI podrían ser trascendentales en la optimización de la selección de pacientes que más se van a beneficiar del tratamiento.

Complicaciones de la cirrosis "Básica"

P-37. CÉLULAS ENDOTELIALES INTEGRADAS EN MATRICES 3D DE COLÁGENO MEJORAN LA VIABILIDAD HEPÁTICA Y REDUCEN LA INFLAMACIÓN EN EL HÍGADO CIRRÓTICO HUMANO

Mireia Medrano-Bosch¹, Alazne Moreno-Lanceta^{1,2}, Blanca Simón-Codina¹, David Saavedra-Pérez³, Yiliam Fundora³, Meritxell Perramón^{2,4}, Laura Macías- Muñoz², Manuel Morales-Ruiz^{2,4}, Elazer R. Edelman^{5,6}, Wladimiro Jiménez^{1,2,4} y Pedro Melgar-Lesmes^{1,2,5}

¹Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España. ²Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica/Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-SunyerFCRB-IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. ³Unidad de trasplante hepático, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDM), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España. ⁴Servicio de Bioquímica y genética molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España.

⁵Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, EE. UU. ⁶Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE. UU.

Introducción: Las células endoteliales (CE) ejercen múltiples funciones fisiológicas protectoras que contribuyen a la disminución del daño tisular y al restablecimiento de la homeostasis. La integración de CE sanas en matrices 3D de colágeno (CEMC) potencia estas funciones protectoras a la par que enmascara su inmunogenicidad previniendo el rechazo. Estudios previos han demostrado que las CEMC protegen frente a la isquemia y la fibrosis hepática murina. Aquí, exploramos el efecto terapéutico de las CEMC sobre la viabilidad tisular e inflamación en un modelo *ex vivo* de hígado cirrótico humano.

Métodos: Cortes de precisión de hígado (PCLS) de pacientes cirróticos (n = 7) fueron cultivados en contacto directo con matrices acelulares (MA) o CEMC. Tras 24 h, se analizaron los niveles de ATP (marcador de viabilidad) en las PCLS y se cuantificó la expresión de genes asociados con la viabilidad tisular e inflamación hepática mediante PCR en tiempo real. Se comparó el patrón de expresión génica diferencial de las CEMC frente a las CE en cultivo 2D de agentes inmunomoduladores, prorrregenerativos, y moduladores de la matriz extracelular mediante PCR en tiempo real y Western Blot. Las CEMC fueron cultivadas en insertos microporosos y coincubadas durante 48h con macrófagos hepáticos murinos aislados y activados con LPS. En estos macrófagos se evaluó un panel de genes inflamatorios mediante PCR en tiempo real.

Resultados: Las PCLS de hígado humano tratadas con CEMC demostraron una mayor viabilidad en comparación con las expuestas a matrices acelulares (ATP/proteína, $4,6 \pm 1,4$ pmol/ μ g vs. $2,21 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Esta mejora en la viabilidad se asoció a un aumento en la expresión hepática de la enzima metabólica CYP2B6 ($5,4 \pm 1,9$ vs. $2,7 \pm 1,1$ expresión relativa, er , $p < 0,05$) y del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, $3,5 \pm 1,4$ vs. $1,3 \pm 0,4$ er , $p < 0,05$). Además, las CEMC promovieron un aumento en la expresión de genes antiinflamatorios (Arg1, $5,5 \pm 2,2$ vs. $2,6 \pm 1,2$ er , $p < 0,05$; MRC1, $5,5 \pm 2,6$ vs. $1,6 \pm 0,8$ er , $p < 0,05$) y una reducción en la expresión del gen proinflamatorio NOS2 ($0,5 \pm 0,07$ vs. $1,2 \pm 0,3$ er , $p < 0,05$), sin observarse cambios en la expresión de otros genes inflamatorios como COX2 o IL1 β . Los efectos terapéuticos que mostraron las CEMC estuvieron asociados con la sobreexpresión de las quimiocinas inmunomoduladoras CXCL16 y CX3CL1, de los moduladores de la matriz extracelular MMP2 y FN1 y de los factores prorrregenerativos HGF y FGF2. Macrófagos murinos hepáticos primarios inflamados con LPS y cocultivados con CEMC mostraron un cambio de polarización hacia un fenotipo antiinflamatorio caracterizado por un aumento en la expresión de genes antiinflamatorios y una disminución en la expresión de genes proinflamatorios.

Conclusiones: Las células endoteliales en matrices 3D producen una mejoría en la viabilidad hepática y reducen la inflamación. Este estudio demuestra el potencial terapéutico de la terapia celular con CEMC para la enfermedad hepática crónica.

P-38. LA LEUCOTOXINA 9,10-DIHOME DERIVADA DEL ÁCIDO LINOLEICO CONDICIONA LA INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA

Bryan J. Contreras^{1,2}, Cristina López-Vicario^{1,2}, Mireia Casulleras^{1,2}, Marta Duran-Güell^{1,2}, Berta Romero-Grimaldo^{1,2}, Jonel Trebicka^{2,3}, Vicente Arroyo² y Joan Clària^{1,2,4}

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Fundación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica (EF CLIF) y Càtedra Grifols, Barcelona, España. ³Departamento de Medicina Interna B, Universidad de Münster, Alemania. ⁴Departamento de Biomedicina, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La cirrosis hepática descompensada se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica excesiva que favorece el fallo de órganos extrahepáticos, una condición conocida como insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF, de sus siglas en inglés) asociada con una elevada mortalidad a corto plazo. Estos pacientes presentan signos de inmunosupresión, lo que aumenta su susceptibilidad a desarrollar infecciones recurrentes que precipitan o empeoran la disfunción multiorgánica. En el presente estudio exploramos el perfil de mediadores lipídicos inmunomoduladores en pacientes con cirrosis descompensada con y sin ACLF e investigamos sus efectos sobre la función leucocitaria.

Métodos: El perfil de 101 mediadores lipídicos se determinó mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem en muestras de plasma de 84 pacientes con cirrosis descompensada sin ACLF (estratificados como cirrosis descompensada estable (n = 53), cirrosis descompensada inestable (n = 10) y pacientes con alto riesgo de desarrollo de ACLF (pre-ACLF) (n = 21)), y 9 pacientes con cirrosis descompensada con ACLF. El perfil lipídico también se obtuvo de 31 donantes sanos. La función leucocitaria se determinó mediante ensayos de desgranulación, estallido respiratorio y fagocitosis en leucocitos polimorfonucleares (PMN). El grado de inmunocompetencia se evaluó mediante PCR en tiempo real y la producción de citoquinas por leucocitos PMN y mononucleares, respectivamente.

Resultados: El análisis exploratorio de los datos lipídicos mostraron un aumento de los niveles circulantes de mediadores lipídicos derivados del ácido linoleico en pacientes con cirrosis descompensada en comparación con controles sanos. Se identificó que el 9,10-DiHOME, conocido como leucotoxina, era capaz de discriminar los pacientes con ACLF de aquellos sin ACLF. Además, los niveles de 9,10-DiHOME fueron significativamente más elevados en aquellos pacientes que presentaban una infección activa. También se observó una sobreexpresión de epóxido hidrolasa soluble, la enzima responsable de la biosíntesis del 9,10-DiHOME en los pacientes con cirrosis descompensada. Los bioensayos en leucocitos PMN demostraron que el 9,10-DiHOME altera la desgranulación, el estallido respiratorio y la fagocitosis. Asimismo, en presencia de 9,10-DiHOME, los leucocitos PMN presentaron un menor grado de inmunocompetencia mientras que las células mononucleares presentaron una capacidad disminuida de secretar citoquinas.

Conclusiones: Estos resultados indican que la leucotoxina 9,10-DiHOME induce inmunosupresión en las células del sistema inmune y, por tanto, sugieren que la presencia de niveles elevados de este mediador lipídico en el torrente circulatorio de pacientes con cirrosis descompensada podría contribuir a la aparición de infecciones bacterianas y precipitar el desarrollo de ACLF. Estos resultados posicionan la epóxido hidrolasa soluble como potencial diana terapéutica para esta condición.

P-39. IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES EFECTORES EPIGENÉTICOS REGULADORES DE LA EXPRESIÓN DE LSECTIN EN CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO HEPÁTICAS

Enrique Ángel-Gomis^{1,2}, Sebastián Martínez-López^{1,2}, Isabel Gómez-Hurtado^{2,3}, Paula Boix Navarro^{1,2}, Maite García-Fernández de Barrena^{3,4}, Matías Ávila Zaragoza^{3,4}, Esther Caparrós Cayuela^{1,2} y Rubén Francés Guarinos^{1,2,3}

¹Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España. ²IIS ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ³CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

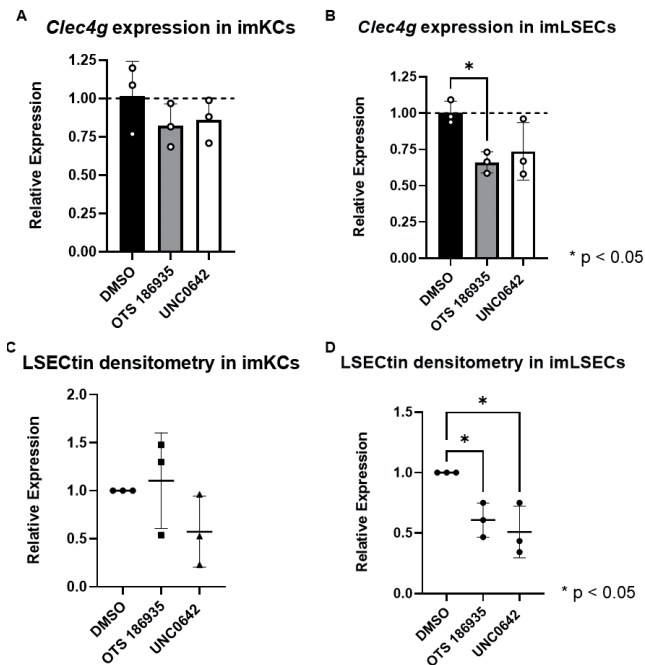
Introducción: LSEctin es receptor de reconocimiento patógeno y ligando de células T expresado en células de Kupffer (KCs) y cé-

lulas endoteliales del sinusoides hepático (LSECs). La expresión de LSEctin disminuye durante la enfermedad hepática crónica, aunque los mecanismos mediadores no están caracterizados.

Objetivos: Considerando la alteración de los mecanismos epigenéticos en la etiología de las enfermedades hepáticas, nuestro objetivo fue caracterizar el control epigenético de LSEctin, atendiendo a las modificaciones postraduccionales de histonas que pueden regular su expresión.

Métodos: Se realizaron cultivos de líneas celulares inmortalizadas de LSECs (imLSECs) y KCs (imKCs) tratadas con drogas inhibidoras de enzimas de relevancia epigenética: OTS186935 0,4 μM imKCs; 2 μM LSECs (inhibidor de Suv39h2) y UNC0642 7,5 μM imKCs; 7 μM imLSECs (inhibidor de G9a/Glp). Tras 48 horas se analizó la alteración en la expresión génica y proteica de LSEctin por qPCR y Western blot.

Resultados: La inhibición farmacológica de las enzimas histona-lisina N-metiltransferasas durante 48 horas de tratamiento provocó una disminución en la expresión génica de Clec4g (gen que codifica la proteína LSEctin) evaluado mediante RT-qPCR (fig. A y B), observándose resultados muy similares en ambas líneas celulares entre los que destaca la inhibición de Suv39h2 en imLSECs. Por su parte, el análisis densitométrico de *western blots* para LSEctin mostró una reducción en su expresión en imKCs, con la inhibición de G9a/Glp, pero no en el tratamiento dirigido contra Suv39h2 (fig. C). Por último, se observó una marcada reducción en la expresión de la proteína en imLSECs sometidas a ambos tratamientos (fig. D).



Conclusiones: La inhibición farmacológica de Suv39h2 y G9a/Glp en imKCs e imLSECs y su efecto en la expresión de LSEctin sugieren una regulación epigenética de la expresión de esta lectina tipo C en células presentadoras de antígeno hepáticas.

P-40. B. LONGUM SUB. INFANTIS 16P1 REDUCE LA DISBIOSIS Y EL DAÑO HEPÁTICO EN DOS MODELOS EXPERIMENTALES DE CIRROSIS

Isabel Gómez-Hurtado^{1,2}, Sebastián Martínez^{3,4}, Enrique Ángel^{2,4}, Oriol Juanola⁴, Sergio Romera⁵, Anabel Fernández⁶,

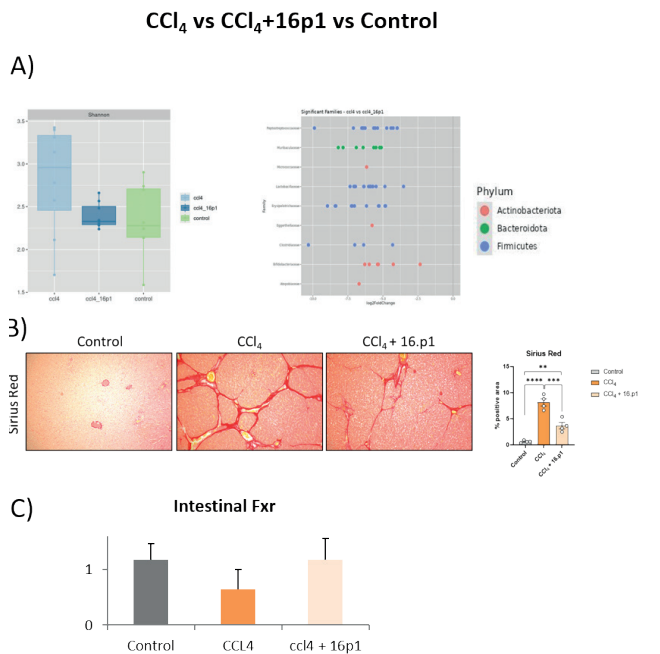
Esther Caparrós^{2,4}, Yolanda Sanz⁵, Jordi Gracia-Sancho⁶, Rubén Francés^{1,2,4}

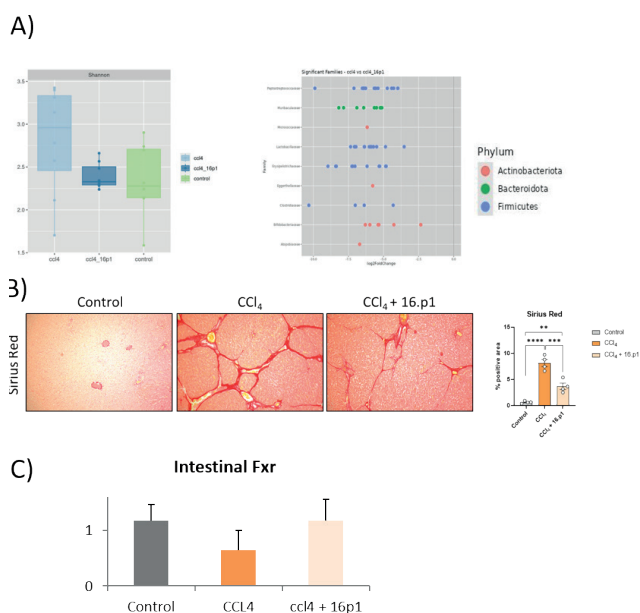
¹CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ²IIS ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, España. ³IIS ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, España. ⁴Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica e Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España. ⁵ATA-CSIC, Valencia, España. ⁶IDIBAPS, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La disbiosis intestinal favorece la progresión inflamatoria y fibrótica en la enfermedad hepática crónica. Hemos evaluado el efecto de la administración de una cepa de bifidobacteria sobre la progresión del daño hepático y la recuperación de la eubiosis en dos modelos de cirrosis experimental.

Métodos: Se indujo cirrosis en ratas mediante administración oral de CCl4 o BDL. Los animales recibieron *B. longum sub. Infantis 16p1* (10⁹ UFC/día/ig), o vehículo dos semanas previas a la laparotomía. Un grupo de animales sanos fue usado como control. La composición de la microbiota intestinal fue evaluada mediante secuenciación por Illumina. La fibrosis y la inflamación hepáticas se cuantificaron mediante la expresión de genes profibrogénicos, la tinción rojo sirio y citocinas.

Resultados: La administración de la bifidobacteria aproximó la distribución de los taxones en ambos modelos experimentales a los controles, mostrando una recuperación de diferentes *clusters* simbióticos reducidos durante la cirrosis (fig. A). La administración de *B. 16p1* redujo de forma significativa la extensión fibrótica (fig. B) y la expresión de genes profibrogénicos (COL1a1, TIMP1, TGFb) inducidos por CCl4 y BDL. Los valores de IL-1b e IL-6 en hígado fueron más elevados en ratas con cirrosis sin tratar que en las tratadas con *B. 16p1* en el caso del CCl4 (IL-1b: 190,5 ± 2,3 pg/mL vs. 71,6 ± 3,5 pg/mL, p < 0,05; IL-6: 95,3 ± 5,4 pg/mL vs. 64,47 ± 5,0 pg/mL, p > 0,05) y en BDL (IL-1b: 397,4 ± 23,2 pg/mL vs. 169,5 ± 27,57 pg/mL, p < 0,05; IL-6: 97,04 ± 13,3 pg/mL vs. 65,58 ± 4,7 pg/mL, p > 0,05). La expresión del receptor de ácidos biliares en intestino FXR fue significativamente menor en los animales cirróticos comparado con los animales tratados con la bifidobacteria (fig. C).



CCl₄ vs CCl₄+16p1 vs Control

Conclusiones: La cepa *B. longum sub. Infantis 16p1* restaura parcialmente la eubiosis y contribuye a reducir la fibrosis hepática experimental, sugiriendo su utilidad en estrategias de recuperación de la homeostasis hepática.

P-41. LA ADMINISTRACIÓN DE ELAFINA MEDIANTE *LACTOCOCCUS LACTIS* RECOMBINANTE MEJORA LA INFLAMACIÓN INTESTINAL EN UN MODELO PRECLÍNICO DE CIRROSIS DESCOMPENSADA

Leticia Muñoz^{1,2}, María Úbeda^{1,2}, Elisa Castillo^{1,2}, Lorena Paule^{1,2}, Alejandro Miranda^{1,2}, Rosa del Campo^{3,4}, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,5} y Agustín Albillos^{1,2,6}

¹Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá de Henares, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas, CIBERinfec, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción: La cirrosis se asocia con disbiosis e inflamación intestinal y sistémica derivada de las alteraciones en el eje hígado-intestino. La elafina es un inhibidor de serínproteasas que ha demostrado propiedades antiinflamatorias en enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos: Investigar el efecto de la elafina sobre la traslocación bacteriana (TB) y la inflamación intestinal y sistémica en un modelo preclínico de cirrosis descompensada. Modelo: ratas cirróticas con ascitis por CCl₄ se aleatorizaron para recibir diariamente durante 2 semanas *L. lactis* recombinante productor de elafina (LI-E) o *L. lactis* de tipo salvaje (LI-WT). Se establecieron dos dosis con diferentes ufc de LI (10⁹ UFC (LI-a) y 2.3E9 UFC (LI-b)).

Métodos: Determinamos la expresión intestinal de elafina por actividad elastasa; TB y sobrecrecimiento bacteriano intestinal por cultivo de ganglios mesentéricos (GM) y heces de íleon terminal, respectivamente; inflamación intestinal y sistémica por citometría. Además, estudiamos la expresión de moléculas relacionadas con la función de barrera intestinal mediante inmunohistoquímica y PCR.

Resultados: La actividad elastasa se redujo significativamente en el íleon de las ratas cirróticas tratadas con LI-Ea. La elafina mostró una disminución en el número de linfocitos intraepiteliales, así como la expresión de las citoquinas proinflamatorias IFN γ , TNF α e IL17 en el intestino de ratas cirróticas LI-Ea vs. LI-WTa. No observamos cambios en la inflamación sistémica. Esto se acompañó de una mejora en la barrera epitelial intestinal (disminución de: ZO-1; ocludina y HIF-1 en LI-Ea). La elafina no redujo ni la TB (60 vs. 67%), ni el número de ratas con ascitis, ni el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Sin embargo, las especies que traslocaron a los GM de las ratas cirróticas fueron principalmente Gram + en LI-Ea (83.3%) y Gram - en LI-WTa (66.6%). En vista de estos resultados decidimos administrar una dosis menor de *L. lactis* (LI-Eb o LI-WTb) a ratas cirróticas. La dosis baja de elafina disminuyó la inflamación intestinal, mejoró la barrera epitelial y redujo el número de ratas que desarrollaban ascitis. Ninguna de las ratas (LI-Eb o LI-WTb) sufrió peritonitis bacteriana espontánea, ni cambios en la TB.

Conclusiones: El tratamiento con elafina utilizando como vector *L. lactis* recombinante reduce la inflamación intestinal, mejora la barrera intestinal y modifica el perfil de bacterias que traslocan a GM en ratas cirróticas con ascitis, reduciendo la traslocación de especies bacterianas de perfil más inflamatorio, sin modificar la tasa global de TB ni la inflamación sistémica.

P-42. BENEFICIOS DEL BLOQUEO BETAADRENÉRGICO NO SELECTIVO CON PROPRANOLOL EN RATAS CON CIRROSIS E INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF)

Elisa Castillo^{1,2}, Lorena Paule^{1,2}, Leticia Muñoz^{1,2}, Manuel Ponce-Alonso^{3,4}, Olaya de Dios⁵, Rosa del Campo^{3,4}, Alejandro Miranda^{1,2}, Oscar Pastor³, Miguel A Ortega¹, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,6} y Agustín Albillos^{1,2,3}

¹Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas CIBERehd, España. ³Hospital Universitario Ramón y Cajal IRYCIS, Madrid, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas CIBERinfec, España. ⁵Instituto de Salud Carlos III: Madrid, España. ⁶Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Introducción: La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) es una complicación de la cirrosis asociada a una mortalidad muy alta. Los betabloqueantes adrenérgicos no selectivos, como el propranolol, modifican la evolución de la cirrosis compensada y descompensada, pero apenas existe información sobre si estos efectos perduran en el ACLF.

Objetivos: El propósito de este estudio fue esclarecer el efecto del propranolol en ratas con cirrosis y ACLF, concretamente, en su relación con la microbiota y la barrera vascular y mucoepitelial del intestino, elucidando cómo afecta a su integridad y funcionalidad.

Métodos: Inducción de cirrosis en ratas Wistar mediante administración de CCl₄ por sonda o ligadura del conducto biliar (BDL). Tras el desarrollo de ascitis, se administró propranolol (30 mg/kg/d, vía oral) o vehículo durante dos semanas. El ACLF se indujo mediante LPS (6 μ g/kg, i.p.) a 7 y 3 días antes del sacrificio en ratas de ambos modelos (CCl₄ y BDL). Evaluamos a nivel de íleon la barrera mucoepitelial (PAS), la inflamación de lámina propia (RT-qPCR), la estructura (IF) y función (permeabilidad dextrano-FITC

4KDa inyectado en intestino), la microbiota adherida a la mucosa (NGS), y la expresión génica (RNA-seq), así como la translocación bacteriana (TB) a ganglios linfáticos mediante MALDI-TOF.

Resultados: En ratas con cirrosis y ACLF por CCl4 el propranolol disminuyó la expresión de moléculas inflamatorias en el intestino, la expresión de PV-1 en el endotelio vascular (CD34+) así como el número de partículas de dextrano que alcanzaron el hígado. Estos efectos beneficiosos del propranolol en el ACLF se confirmaron también en el modelo de ACLF con ligadura del conducto biliar. La TB a ganglios mesentéricos en ACLF por CCl4 fue significativamente menor (50 vs. 22%) en el grupo tratado con propranolol. Al igual que el número de animales del grupo BDL propranolol que presentaban bacterias en sangre (25 vs. 0%) y líquido ascítico (25 vs. 0%). El propranolol provocó cambios en la microbiota de las ratas con ACLF. En el grupo CCl4 redujo la presencia de los filos *Proteobacteria* y *Deferribacterota*, y aumentó la abundancia de la orden *Lactobacillales* (filo: *Firmicutes*). En el grupo BDL, también disminuyó las *Proteobacterias*, y aumentó los *Firmicutes* y la familia *Prevotellaceae* (filo: *Bacteroidetes*). El análisis transcritoómico realizado en el grupo de CCl4 reveló que el propranolol activa rutas relacionadas con la presentación antigénica de los linfocitos B, la síntesis de esfingolípidos y las uniones intercelulares, mientras que reduce la expresión de genes involucrados en la señalización a través de VEGFR2.

Conclusiones: El efecto beneficioso del propranolol en la cirrosis, promoviendo un perfil microbiano antiinflamatorio, reforzando la barrera vascular del intestino y reduciendo la translocación bacteriana, se mantiene en modelos de cirrosis con ACLF.

P-43. LA ADMINISTRACIÓN DE XILOGLUCANO SOLO O EN COMBINACIÓN CON NORFLOXACINO MEJORA LA HOMEOSTASIS DE LA BARRERA INTESTINAL EN RATAS CIRRÓTICAS CON ASCITIS

Ignacio Iborra^{1,2}, Ramon Bartolí^{2,3}, Marc Vidal¹, Sofia Dall'Oglia¹, Helena Masnou^{1,2,3}, Alba Ardèvol¹, Maria Torner¹, Maria Bermúdez¹, Ana Bargalló⁴ y Rosa M. Morillas^{1,2,3}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ³CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, España. ⁴EndosMedicina, Departamento de Aparato Digestivo, Hospital HM Nou Delfos, Barcelona, España.

Introducción: En la cirrosis se produce una alteración multifactorial de la barrera intestinal que comporta un aumento de la permeabilidad intestinal que favorece la traslocación bacteriana (TB) y que se relaciona con las infecciones en estos pacientes. Actualmente la descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino es la única estrategia útil para disminuir la TB. Xiloglucano se ha mostrado eficaz en mejorar la integridad de la mucosa intestinal en diversas patologías por sus propiedades mucoprotectoras. No existen datos sobre su papel sobre la barrera intestinal en la cirrosis con ascitis.

Objetivos: Evaluar el efecto de xiloglucano solo o en combinación con norfloxacino sobre la barrera mucopitelial y vascular intestinal, en ratas cirróticas con ascitis.

Métodos: Se indujo cirrosis y ascitis con CCl4 a 32 ratas. A continuación se les administró oralmente durante una semana: Xiloglucano (grupo 1), norfloxacino (grupo 2), xiloglucano + norfloxacino (grupo 3) o agua (grupo 4, control). Se determinó: endotoxemia, marcadores de actividad inflamatoria (IFN- γ e IL-23), de integridad de la barrera mucopitelial (occludina) y de permeabilidad vascular (PV1/CD34) así como incidencia de TB.

Resultados: Se observó una disminución significativa de la endotoxemia y el ratio PV1/CD34 y un aumento significativo de la expresión de occludina en todos los grupos frente a los controles. La inci-

dencia de TB y el valor de IFN- γ fue menor en todos los grupos respecto a los controles, siendo significativa en los grupos 2 i 3 en ambos casos. Los valores de IL-23 fueron similares en todos los grupos. La endotoxemia se correlacionó con la incidencia de TB, los valores de occludina, IFN- γ , IL-23 y PV1/CD34.

	Xiloglucano	Norfloxacino	Xiloglucano + Norfloxacino	Control
Endotoxemia (EU/mL)	3.99±2.29*	1.86±1.10*	2.74±1.91*	7.80±3.22
IFN- γ (pg/mL)	83.07±24.4	71.5±25.6*	71.9±30.15*	108.3±17.9
IL-23 (pg/mL)	16.1±8.9	15.16±5.13	17.3±8.5	20.39±11.7
Occludina (U.R.)	0.59±0.06*	0.51±0.06*	0.60±0.08*	0.41±0.03
Ratio PV1/CD4	0.70±0.12*	0.66±0.11*	0.74±0.06*	0.96±0.16
Traslocación bacteriana	3/8 (37.5%)	1/8* (12.5%)	2/8* (25%)	6/8 (75%)

*p<0,05 frente a grupo control

Conclusiones: Xiloglucano disminuye la inflamación de la mucosa intestinal y mejora tanto la integridad mucopitelial como la permeabilidad vascular, reduciendo la endotoxemia y la incidencia de TB, dos factores implicados en la patogenia de las infecciones en la cirrosis.

P-44. EL TRATAMIENTO COMBINADO CON SIMVASTATINA Y RIFAXIMINA INDUCE CAMBIOS EN EL METABOLISMO MITOCONDRIAL Y DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE VÍAS PROINFLAMATORIAS EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

Adrià Juanola^{1,2,3}, Núria Planell^{4,5}, Elisa Pose^{1,2,3}, Maria José Moreta^{1,2,3}, Martina Pérez-Guasch^{1,2,3}, Marta Carol^{2,3}, Ana Belén Rubio^{2,3}, Marta Cervera^{2,3}, Ruth Nada^{2,3}, Sara Palomino-Echeverría^{4,5}, Estefanía Huergo^{4,5}, Jordi Gratacós-Ginès^{1,2,3}, Anna Soria^{1,2,3}, Alex Guillamon^{2,3}, Celia Martínez^{2,3}, Núria Fabrellas^{2,3,6}, Isabel Graupera^{1,2,3}, Elsa Solà⁷, Mar Coll^{2,3} y Pere Ginès^{1,2,3,6}

¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁴Translational Bioinformatics Unit, Navarrabiomed, Pamplona, España. ⁵Universidad Pública de Navarra (UPNA), Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España. ⁶Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España. ⁷Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford University, Stanford, California, EE. UU.

Introducción: La progresión de la cirrosis se asocia a una activación de las células inmunitarias en respuesta a la lesión hepática y a la traslocación bacteriana. Además, se ha descrito una alteración del metabolismo de estas que correlaciona con el riesgo de complicaciones. El estudio LiverHope Efficacy ha evaluado el tratamiento combinado con simvastatina y rifaximina contra placebo en pacientes con cirrosis descompensada. Este estudio tiene como objetivo describir el efecto que produce esta combinación de fármacos sobre las células mononucleadas periféricas (PBMC).

Métodos: Análisis RNA-Seq de célula única en pacientes participantes en el estudio LiverHope Efficacy. Se incluyeron 6 pacientes, 4 del grupo de tratamiento y 2 del grupo placebo. Para cada individuo se obtuvieron muestras pareadas de PBMC, antes del inicio del tratamiento y al mes 6 de tratamiento. Se evaluaron las diferencias basal-seguimiento entre el grupo placebo y tratamiento.

Resultados: Se identificaron un total de 17 poblaciones celulares dentro de las 44.709 células analizadas (fig. 1a). El análisis celular no mostró cambios en la heterogeneidad de las subpoblaciones celulares según el grupo de tratamiento (fig. 1b). El análisis de expresión génica diferencial detectó cambios significativos en la población de monocitos clásicos tratados con simvastatina/rifaxi-

Figura 1a

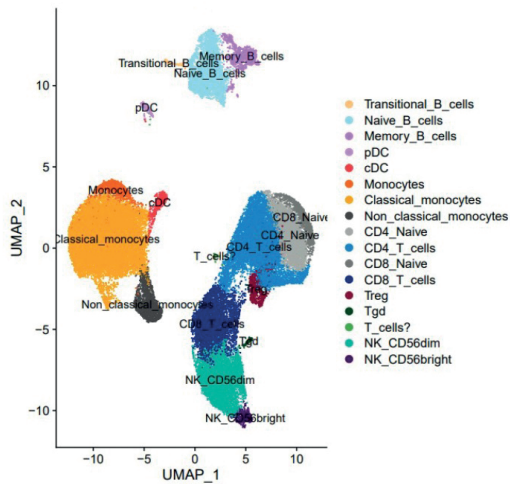


Figura 1b

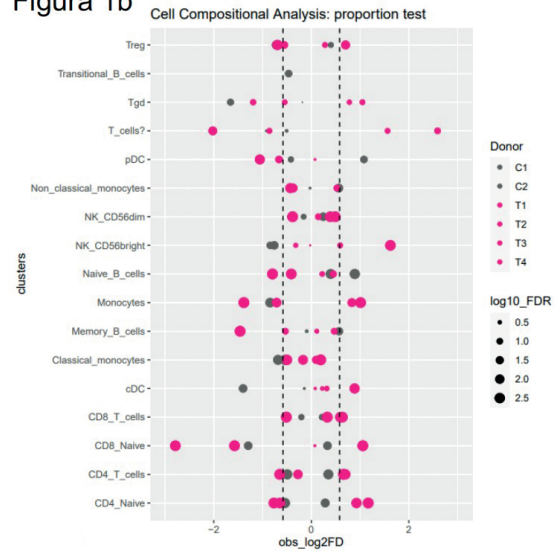


Figura 1c

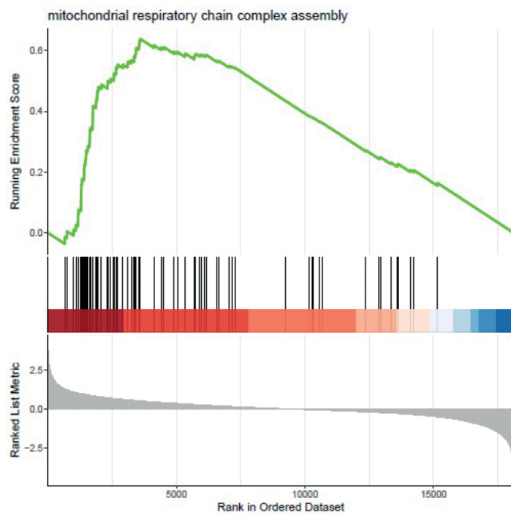
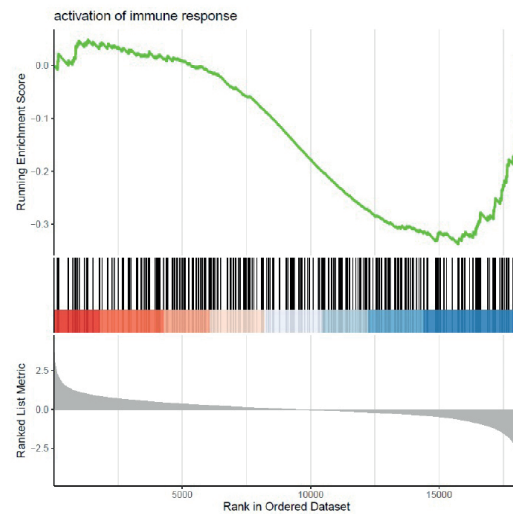


Figura 1d



mina (fig. 1c). El análisis de enriquecimiento funcional mostró en los monocitos de los pacientes tratados con la combinación de fármacos una disminución de las vías moleculares implicadas en la respuesta inmunitaria, así como un aumento de la expresión de las vías relacionadas con el metabolismo mitocondrial (fig. 1d).

Conclusiones: El tratamiento con simvastatina/rifaximina disminuye la expresión de genes proinflamatorios y promueve cambios en el metabolismo mitocondrial en los monocitos de los pacientes con cirrosis descompensada. Estos hallazgos revelan efectos beneficiosos a nivel celular del tratamiento con simvastatina y rifaximina.

P-45. THERAPEUTIC POTENTIAL OF ENHANCED MESENCHYMAL STROMAL CELL SECRETOME IN A RAT MODEL OF ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE, HEPATIC AND RENAL IMPLICATIONS

Marcelo Ezquer¹, Yael Diaz², Claudio Rivas², Barbara Cuadra¹, Veronica Silva¹, Sebastian Silva and Fernando Ezquer¹

¹Centro de Medicina Regenerativa, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. ²Facultad de Ciencias Naturales, Matemáticas y del Medio Ambiente, Universidad Tecnológica Metropolitana, Santiago, Chile.

Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) is a complex syndrome marked by a sudden decline in liver function in individuals with pre-existing liver diseases, often leading to acute kidney injury (AKI) and dramatically lowering patient survival rates. The therapeutic application of Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) has gained traction for treating multifaceted conditions such as ACLF. The MSC-secretome, which comprises a diverse suite of immunomodulatory and regenerative molecules, can be augmented through *in vitro* pre-conditioning. This study aimed to assess the effectiveness of intravenously delivered secretome from pre-conditioned human MSCs in forestalling liver and renal failure in a rat model of advanced ACLF. Human adipose-derived MSCs were pre-conditioned with TNF- α /INF γ *in vitro*. Severe ACLF was induced in rats via intraperitoneal porcine serum over 11 weeks to establish chronic liver disease, followed by D- gal/LPS to provoke acute liver failure. One cohort was infused with 200 μ l of saline (ACLF group), while another received a concentrated dose of secretome from 1×10^6 MSCs (ACLF-sec group). The MSC-secretome treatment significantly mitigated the effects of ACLF, boosting survival rates (40% in ACLF vs. 85% in ACLF-sec group). This improvement corresponded with a rise in hepatocyte proliferation (PCNA expression) and a drop in apoptosis rates (TUNEL) in the ACLF-secretome

group, alongside the preservation of liver histological structure. Although both the ACLF and ACLF-secretome groups exhibited heightened levels of pro-inflammatory cytokines, the ACLF-sec group also showed increased production of anti-inflammatory agents (IL-4, IL-5, and TGFβ1). A renal histopathological examination of the ACLF group revealed tubular damage, a heightened apoptotic index, and elevated expression of Kim-1, HMGB-1, and IL-6. Conversely, MSC-secretome administration led to the improvement of renal tubular damage, a decrease in apoptosis, and a downregulation of markers indicative of injury. These findings underscore the promising role of MSC-secretome in managing multiorgan failure associated with ACLF.

P-46. NUEVAS PERSPECTIVAS SOBRE LAS PROPIEDADES INMUNOMODULADORAS DE LA ALBÚMINA

Berta Romero-Grimaldo^{1,2}, Mireia Casulleras^{1,2}, Marta Duran-Güell^{1,2}, Bryan J. Contreras^{1,2}, Cristina López-Vicario^{1,2}, Vicente Arroyo² y Joan Clària^{1,2,3}

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic-IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona, España. ²Fundación Europea para el Estudio de la Insuficiencia Hepática Crónica (EF CLIF) y Càtedra Grifols, Barcelona, España. ³Departamento de Ciencias Biomédicas, Universitat de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Estudios recientes han descrito que la infusión de albúmina a pacientes con cirrosis descompensada reduce los niveles circulantes de citoquinas. Estudios más recientes también han descrito que la albúmina inhibe la producción de citoquinas al ser internalizada en el compartimento endosomal de los monocitos donde bloquea la interacción del ADN bacteriano con su receptor TLR9 endosomal. Sin embargo, en la actualidad se desconocen los efectos de la albúmina sobre las células del sistema inmune adaptativo, en particular sobre los linfocitos B. En el presente estudio, investigamos el impacto de la albúmina sobre los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas (Ig).

Métodos: La inmunofenotipificación de los linfocitos B se realizó mediante citometría de flujo en sangre periférica de pacientes con cirrosis descompensada y sujetos sanos. Se realizaron estudios *in vitro* en leucocitos mononucleares de sangre periférica y linfocitos B incubados con albúmina (15 mg/mL) o vehículo durante periodos de tiempo crecientes (de 24 a 72 horas). En algunos experimentos,

las células se activaron con estímulos T-dependientes o T-independientes. Los niveles de inmunoglobulinas en plasma y sobrenadantes celulares se evaluaron mediante nefelometría y enzoinmunoanálisis de adsorción, respectivamente. La expresión de ARNm se determinó mediante tecnología FLUIDIGIM.

Resultados: Los pacientes con cirrosis descompensada presentaron linfopenia grave con marcada supresión del compartimento de linfocitos B y una notable desregulación de los niveles circulantes de IgM, IgG e IgA. Los leucocitos aislados de pacientes con cirrosis descompensada mostraron una menor capacidad para producir Igs tanto en condiciones basales como tras ser estimuladas de forma T-dependiente y T-independiente que los leucocitos procedentes de sujetos sanos. La incubación de leucocitos con albúmina aumentó la producción de IgG, tanto en condiciones basales como en presencia de estímulos T-dependiente y T-independiente. Estos resultados se confirmaron en linfocitos B incubados con albúmina.

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis descompensada presentan alteraciones en el compartimento linfocitario de las células B, caracterizadas por una disminución en el número de células B y una menor producción de Igs. El tratamiento con albúmina rescata la producción de Igs por estas células.

P-47. ALTERACIÓN HISTOLÓGICA, MOLECULAR Y NEUROMOTORA DEL EJE HÍGADO-CEREBRO EN UN MODELO ENVEJECIDO DE CIRROSIS EXPERIMENTAL

Sebastián Martínez López^{1,2}, Enrique Ángel Gomis^{1,2}, Isabel Gómez-Hurtado^{1,3}, Paula Boix Navarro^{1,2}, Francisco Navarrete Rueda⁴, María Salud García Gutierrez⁴, Esther Caparrós Cayuela^{1,3}, Rubén Francés Guarinos^{1,2,3}

¹Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Dpto, Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan, Alicante, España. ²IIS ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain, España. ³CIBEREhd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Grupo de Neuropsicofarmacología Traslacional, Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, San Juan, Alicante, España.

Introducción y objetivos: Durante la enfermedad hepática crónica (EHC), la desregulación de la inmunovigilancia hepática y la disbiosis intestinal promueven la inflamación sistémica, afectando a la condición neurocognitiva a través del eje hígado-cerebro. El

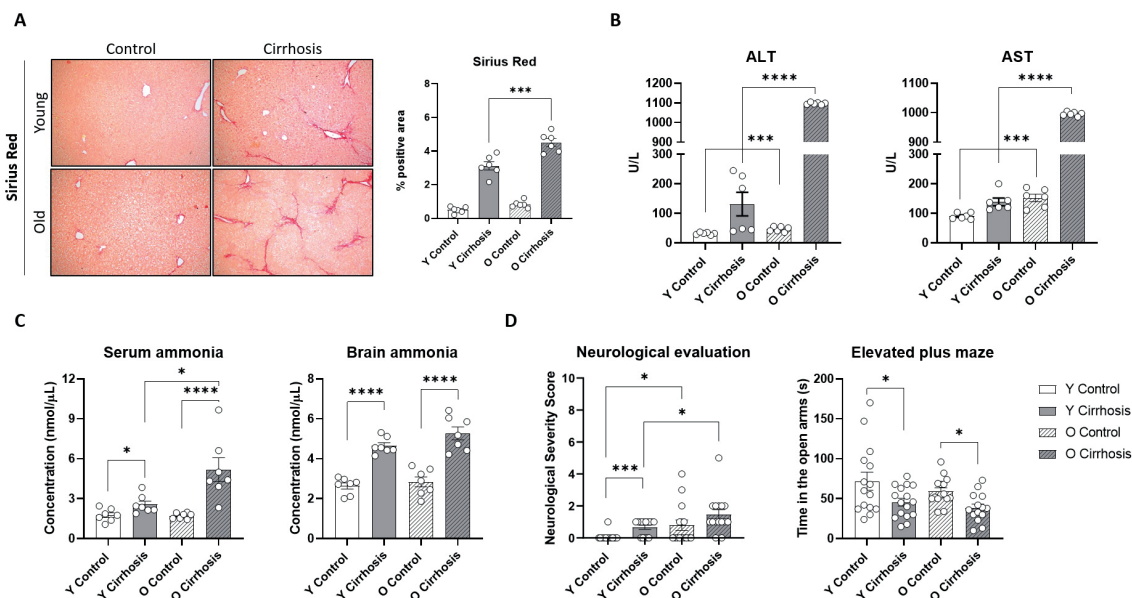


Figura P-47

envejecimiento puede empeorar el daño neurológico. Nuestro objetivo fue evaluar diferencias en el daño hepático y neurocognitivo, en función de la edad durante la EHC experimental.

Métodos: Se indujo EHC por administración oral de tetracloruro de carbono (CCl₄) durante 12 semanas (w) en ratones jóvenes (Y, 6 w) y ratones envejecidos (O, 40 w). El daño hepático se evaluó mediante histología y biología molecular. Se estudiaron los niveles de amonio en distintos tejidos y se realizó un panel de ensayos de comportamiento para evaluar la afectación neurológica.

Resultados: La fibrosis hepática fue más grave tras la inducción de EHC en ratones envejecidos vs. jóvenes (1A) y mostraron valores significativamente elevados de ALT y AST frente a estos (1B). Las concentraciones de amonio fueron superiores en ratones cirróticos envejecidos vs. jóvenes en suero ($2,47 \pm 0,74$ vs. $5,18 \pm 2,36$ nmol/ μ L, $p = 0,0153$) y cerebro ($4,65 \pm 0,41$ vs. $5,27 \pm 0,86$ nmol/ μ L, $p = 0,1141$) (1C). Los animales cirróticos mostraron afectación motora y tendencia a la ansiedad frente a los controles sanos (1D). Los animales cirróticos envejecidos mostraron un índice de severidad en la función motora significativamente superior al de los jóvenes. El incremento de ansiedad mostrado por animales cirróticos envejecidos no alcanzó diferencias significativas comparado con los jóvenes.

Conclusiones: El modelo de cirrosis experimental envejecido muestra mayor daño hepático, niveles más altos de amonio en el cerebro y peor función neurológica. El daño neurocognitivo en animales cirróticos jóvenes es similar a la afectación observada en animales sanos envejecidos, sugiriendo la contribución del daño hepático a la afectación neurológica durante la cirrosis experimental.

P-48. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PLASMA DE RATAS HIPERAMONÉMICAS INDUCEN NEUROINFLAMACIÓN EN EL HIPOCAMPO Y DETERIORO COGNITIVO CUANDO SE INYECTAN A RATAS CONTROL

Paula Izquierdo Altarejos y Vicente Felipe

Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

Los pacientes con cirrosis hepática presentan hiperamonemia e inflamación periférica y pueden presentar encefalopatía hepática con deterioro cognitivo, que se reproduce en ratas con hiperamonemia crónica. La inflamación periférica induce neuroinflamación en el hipocampo de ratas hiperamonémicas, alterando la neurotransmisión y provocando deterioro cognitivo. Las vesículas extracelulares (VE) pueden transmitir efectos patológicos desde la periferia al cerebro. Nuestra hipótesis es que las vesículas extracelulares de sangre periférica contribuyen a la inducción de deterioro cognitivo en ratas hiperamonémicas y en pacientes con encefalopatía hepática. Los objetivos de este estudio eran evaluar si las vesículas extracelulares del plasma de ratas hiperamonémicas (HA-EV) inducen deterioro cognitivo e identificar los mecanismos subyacentes. La inyección de HA-EV a ratas control deterioró el aprendizaje y la memoria, indujo la activación de la microglía y los astrocitos y aumentó el TNF α y la IL-1 β en hipocampo. La incubación *ex vivo* de cortes de hipocampo de ratas de control con HA-EV reprodujo estas alteraciones. Las HA-EV aumentaron la expresión de membrana de TNFR1, redujeron la expresión de membrana de TGF- β 2 y Smad7 y los niveles de κ B α y aumentaron la fosforilación de κ B α . Esto conduce a una activación de NF- κ B y un aumento de los niveles de IL-1 β , alterando la expresión en membrana de las subunidades NR2B, GluA1 y GluA2 de los receptores NMDA y AMPA, que serían responsables del deterioro cognitivo. Todos estos efectos de las HA-EV se evitaron mediante el bloqueo del TNF α , lo que indica que están mediados por un aumento de la activación de TNFR1 por el TNF α . Esto demuestra que las vesículas extracelulares periféricas desempeñan un papel clave en la transmisión de alteraciones

periféricas al cerebro en hiperamonemia y encefalopatía hepática, induciendo neuroinflamación y alterando la neurotransmisión en el hipocampo, que a su vez es responsable de los déficits cognitivos.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

P-49. DIETARY SALT INTAKE AFFECTS THE TH17-DEPENDENT INFLAMMATORY PROFILE OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND AGGRAVATES LIVER INJURY IN MICE

Amalia Tzoumpa^{1,2,3}, Beatriz Lozano-Ruiz^{1,2}, Alba Moratalla¹, María Teresa Pomares⁴, Aldo Hernández¹, Joanna Picó^{1,2,3}, Yin Huang^{1,2,3}, Iván Herrera⁴, Pablo Bellot⁴, Pedro Zapater^{1,2,3,5}, Sonia Pascual⁴ and José Manuel González-Navajas^{1,2,3,5}

¹Grupo de Inmuno-Oncología Hepática, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain. ³Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDIe), Universidad Miguel Hernández, Spain. ⁴Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, Spain. ⁵Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain.

Introduction: It is known that high-salt-diet (HSD) promotes T helper (Th)17 differentiation and Th17-mediated autoimmune and inflammatory diseases. While decompensated cirrhosis patients limit salt intake to prevent ascites, salt intake is not commonly monitored in other types of liver disease such as fibrosis or compensated cirrhosis. Yet, Th17-driven inflammation may promote inflammatory complications or hepatocellular carcinoma in those patients.

Objectives: Assess the impact of HSD on the immunological profile of patients with compensated cirrhosis and its potential to exacerbate liver injury in mice.

Methods: 33 out of 40 patients with compensated cirrhosis completed the protocol. First, blood was collected and daily salt intake was assessed by a certified nutritionist. Patients got personalized guidelines to reduce salt intake without affecting other nutrients. After 3 months of salt restriction, blood was collected again and salt intake was evaluated as before. Blood CD4+ cells were analyzed by flow cytometry and stimulated *in vitro* to analyze the production of pro and anti-inflammatory cytokines. In mice, C57BL/6 mice were fed normal diet (ND) or HSD for 3 weeks and then injected with one dose of diethylnitrosamine (DEN) or vehicle. Mice were sacrificed 48 hours after DEN and liver damage, inflammation, Th subsets were evaluated among other variables.

Results: Before salt restriction, a positive correlation was found between salt and blood Th17 cell numbers ($p = 0.03$), Th17/Th1 ratio ($p = 0.01$), and pro-inflammatory cytokine production (IL17A, IL6, TNF α) by CD4+ cells stimulated *in vitro*. Using the median value of salt intake (5.62 g/day) as a threshold, patients were grouped into ‘low’ and ‘high’ salt intake. No differences in clinicopathological characteristics were observed except for age. Instead, the high intake group showed higher Th17 cell number ($p = 0.04$) and Th17/Th1 ratio ($p = 0.03$). As expected, patients significantly decreased their salt intake after 3 months of diet ($p < 0.0001$). When comparing individual data before and after the diet, salt restriction significantly reduced circulating Th17 cells ($p = 0.008$), Th17/Th1 cells ($p = 0.005$), and the Th17/Th1 ratio ($p = 0.04$). Last, considering the relationship between the immune and endocrine systems, we found that mRNA of vasopressin receptor in CD4+ T cells is positively correlated with salt intake ($p = 0.02$) and it is

highly increased in cirrhotic patients compared to healthy subjects ($p = 0.01$). In mice, HSD aggravated carcinogenic liver damage, evident by serum ALT and histological analysis. Hepatic CD4+ cells displayed increased ROR γ mRNA ($p = 0.006$) but reduced Tbet, Gata3, Foxp3 mRNA. Consistently, DEN+HSD mice had more IL17+ cells in the liver ($p = 0.007$) by IHC analysis.

Conclusions: Our data suggest that salt restriction may be beneficial to prevent inflammatory complications in compensated cirrhotic patients and, given the promoting role of liver injury and Th17 inflammation, could be linked to HCC initiation.

P-50. TIPS IS A FEASIBLE, SAFE AND EFFICACIOUS TREATMENT FOR PORTAL VEIN THROMBOSIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

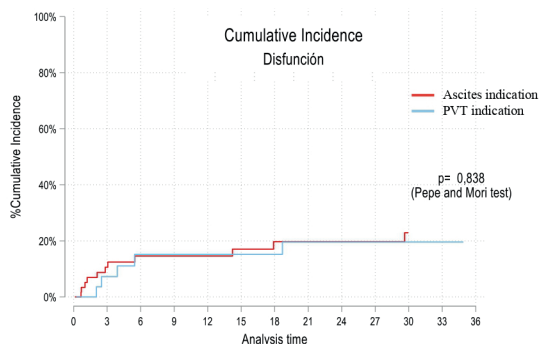
Andrés Conthe^{1,2}, Luis Ibáñez-Samaniego^{1,2}, Enrique Calleja³, Paula Saralegui¹, Arturo Álvarez Luque³, Miguel Jesús Echenagusia³, Manuel González- Leyte³, Fernando Carretero³, Carlos Ballano Franco³, José Ángel López Baena⁴, Diego Rincón^{1,2}, María Vega Catalina Rodríguez^{1,2} and Rafael Bañares^{1,2}

¹Department of Gastroenterology & Hepatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain. ³Vascular Radiology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴Department of Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Table 1: Patient and portal vein thrombosis characteristics:

Age (years)	57 (8,4)
Gender (male / female)	21 (70%) / 9 (30%)
Cause of cirrhosis	
Alcoholic	12 (40%)
HCV	8 (27%)
Autoimmune liver disease	4 (13%)
Other	6 (20%)
MELD score / Child-Pugh score	12,1 (3,3) / 7 (1,7)
Hepatocellular carcinoma (No / Yes)	24 (80%) / 6 (20%)
Collateral circulation	
Esophageal varices	30 (100%)
Gastric varices	8 (27%)
Intraabdominal portosystemic shunts	12 (40%)
Yerdel classification	
Grade 1	8 (27%)
Grade 2	6 (20%)
Grade 3	13 (43%)
Grade 4	3 (10%)
Splenic vein thrombosis (No / Yes)	21 (70%) / 9 (30%)
Cavernous transformation (No / Yes)	18 (60%) / 12 (40%)
Time course	
Acute (< 6 months)	5 (17%)
Chronic (>6 months)	25 (83%)

Figure 1: TIPS dysfunction rate compared with TIPS placed for refractory ascites considering liver transplantation as a competitive event.



Introduction: Anticoagulation is considered the standard of care for portal vein thrombosis (PVT) in patients with cirrhosis. Nevertheless, a number of patients will develop severe adverse events or show thrombus progression despite treatment. In this complex scenario TIPS has emerged as a rescue therapy. We aimed to evaluate the safety and long-term outcomes of TIPS when indicated exclusively as treatment of PVT in cirrhotic patients.

Methods: Retrospective, single-center study including all cirrhotic patients with PVT treated with TIPS between January 2013 and March 2023. Patients with an additional indication for TIPS (i.e. bleeding or ascites-related indications) were excluded. All patients underwent regular doppler evaluations and endovascular reassessment was indicated whenever signs of dysfunction were identified. TIPS dysfunction rate was compared with a contemporary group of patients with refractory ascites treated with TIPS matched with a propensity score.

Results: 243 TIPS were placed in this period, 42 with PVT as primary indication and 30 included in the analysis. Patient and PVT characteristics are depicted in Table 1. Indications for TIPS were: contraindication for anticoagulation (16), lack of treatment response (9) and portal patency enhancement for liver transplantation (5). TIPS was successfully placed in 29 patients (96.5%). TIPS dysfunction was diagnosed in 5 patients (17%), 4 within the first 6 months (3; IQR:9,5 months). All 5 patients underwent successful endovascular treatment. Anticoagulation after TIPS was prescribed in 14 patients and was not associated with a lower dysfunction rate ($p:0.12$). All 29 TIPS were patent during follow-up (49; IQR: 51 months). TIPS dysfunction rate and the time to dysfunction were similar to the observed in the group of TIPS for refractory ascites (fig.).

Conclusions: TIPS is a feasible, safe and efficacious alternative in cirrhotic patients and PVT and can play a relevant role in this challenging scenario.

P-51. HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA COMPENSADA TRAS LA “CURACIÓN” ETIOLÓGICA: INFLUENCIA DE LA ETIOLOGÍA

Marta García-Calonge, María Luisa González-Diéguez, Daniel Muño-Domínguez, Helena González-Sánchez, Jacobo Martín, Andrés Castaño, Valle Cadahía, María Varela, Carmen Álvarez-Navascués y Manuel Rodríguez

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

Introducción: La eliminación/supresión del factor etiológico primario en pacientes con cirrosis por alcohol (CA) - abstinencia-, por VHC (CVHC) -RVS- o por VHB (CVHB) -supresión del VHB con análogos- supone la “curación” etiológica (CE). Se desconoce si la historia natural tras la misma es diferente en función de la etiología.

Objetivos: Analizar la incidencia y los factores asociados con el desarrollo de descompensaciones (DES) y carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis compensada (CC) tras la CE. PACIENTES: 452 con CC, sin trombosis portal y sin CHC seguidos prospectivamente tras la CE; 117 (26%) CA, 295 (65%) CVHC y 40 (9%) CVHB. La mayoría (75%) varones, con edad de 56 años, 19% con diabetes (DM), 32% con obesidad (Obs), 40% con varices y con FIB-4 y MELD de 2,03 y 6,95, respectivamente. **Resultados:** Basalmente los pacientes con CA eran de más edad, con mayor proporción de DM y Obs, con FIB-4 y MELD más elevadas y con mayor frecuencia de varices. No hubo diferencias entre CVHC y CVHB. Durante un seguimiento de 73 meses (41-89), 21 (4,6%) desarrollaron DES sin CHC (10 ASC/6 HxVE/5 EH) con una incidencia a 1/3/5/10 años de 1,1%/2,4%/2,7%/7,1%, respectivamente. La probabilidad de desarrollar DES fue mayor en CA que en CVHC y CVB ($p < 0,001$), mientras que no hubo diferencias entre CVHC y CVHB, por lo que ambas se agruparon como cirrosis

víricas (CV). Además de la CA, otros factores asociados en el univariado con el desarrollo de DES fueron: presencia de DM y/o Obs ($p = 0,001$), FIB-4 ($p < 0,001$), MELD ($p = 0,004$) y uso de b-bloq ($p = 0,018$). En el multivariado, la CA [3,52 (1,32-9,40); $p = 0,012$], la presencia de DM y/o Obs [3,89 (1,42-10,66); $p = 0,008$] y el FIB-4 [1,85 (1,43-2,39); $p < 0,001$] se asociaron con el desarrollo de DES. Durante el seguimiento, 55 (12%) desarrollaron CHC con incidencia a 1/3/5/10 años de 1,1%/4,6%/9,2%/17,4%, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la probabilidad acumulada de desarrollar CHC entre los 3 grupos etiológicos. En el análisis univariado, el desarrollo de CHC se asoció con FIB-4 ($p < 0,001$) y niveles de AFP ($p = 0,008$) y ambas variables se mantuvieron como predictores independientes en el multivariado: FIB-4 [1,37 (1,19-1,57); $p < 0,001$], AFP [1,01 (1,00-1,03); $p = 0,009$]. Tras el ajuste con otras variables, las CV tuvieron mayor riesgo de desarrollar CHC [2,09 (0,99-4,38); $p = 0,051$], en el límite de la significación estadística.

Conclusiones: El riesgo de desarrollar DES tras la CE es bajo y se asocia con mayor estadio de fibrosis, con la presencia de disfunción metabólica y con el alcohol como causa de la cirrosis. Por contra, el riesgo de desarrollar CHC es considerable, asociándose con mayor fibrosis, con niveles elevados de AFP y con la etiología vírica. Todo ello resalta la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces, así como de la necesidad de controlar la presencia de cofactores de enfermedad hepática. Además, puede ser útil en la planificación del seguimiento de estos pacientes.

P-52. IMPACTO DE UNA CIRUGÍA MAYOR EN EL RIESGO DE PRIMERA DESCOMPENSACIÓN Y EN LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA

Anna Brujats¹, Edilmar Alvarado-Tapias^{1,2}, Javier Fajardo¹, Laura Bordoy¹, Antonio Mombiela¹, Marta Teller¹, Montserrat Camps¹, Berta Cuyàs¹, Maria Poca^{1,2}, Germán Soriano^{1,2}, Xavier Torras¹, Àngels Escorsell^{1,2} y Cándid Villanueva^{1,2}

¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Institut de Recerca IIB Sant Pau, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción: Los pacientes con cirrosis intervenidos de cirugía mayor presentan un elevado riesgo de morbimortalidad. Este riesgo se ha asociado a un grado avanzado de disfunción hepática y a la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). En pacientes con cirrosis sin ninguna descompensación previa, y en ocasiones sin HPCS, el impacto de la cirugía no está bien caracterizado. El objetivo es evaluar el riesgo de descompensación y supervivencia tras cirugía mayor en pacientes con cirrosis compensada.

Métodos: Estudio retrospectivo de 2 cohortes de pacientes con cirrosis compensada atendidos en nuestro hospital entre 2010-2021: una cohorte de pacientes sometidos a cirugía mayor (cohorte quirúrgica), y otra cohorte de pacientes con varices de riesgo remitidos para profilaxis primaria (cohorte no-quirúrgica). Durante el primer año de seguimiento (posterior a cirugía o inicio de profilaxis), se analizó en ambas cohortes el riesgo de descompensación y muerte, utilizando riesgos competitivos (muerte y trasplante como eventos competitivos).

Resultados: Se incluyeron 371 pacientes con cirrosis compensada, 177 operados (150 cirugía electiva y 27 urgente), siendo la cirugía intraabdominal la más frecuente (73 (75%) extrahepática y 24 (25%) intrahepática; 59 (61%) laparotomía y 38 (39%) laparoscopia). La cohorte no-quirúrgica incluía 194 pacientes, con HPCS y varices de riesgo tratados con BBNS. La función hepática basal era similar en ambas cohortes (86% Pugh A y MELD 9 ± 3). La hipertensión portal estaba menos desarrollada en la cohorte quirúrgica (solo un 29% tenían varices, 52% tenían un GPHV < 10 mmHg y 10% < 6 mmHg).

Los pacientes quirúrgicos eran mayores (67 ± 10 vs. 63 ± 10 , $p < 0,001$), la etiología alcohol era menos frecuente (25 vs. 35%, $p = 0,05$), presentaban más CHH (20 vs. 3%, $p < 0,001$) y más comorbilidad (Charlson $6,1 \pm 2$ vs. $4,5 \pm 1$, $p < 0,001$). El riesgo de descompensación fue mayor en la cohorte quirúrgica frente a la no-quirúrgica, a los 3 meses (24 vs. 6%; sHR = 4,51, IC95% = 2,41-8,42; $p < 0,001$) y a los 12 meses ($p = 0,019$). El riesgo de muerte fue mayor en la cohorte quirúrgica a los 3 meses ($p = 0,001$) y a los 12 meses (18 vs. 6%; sHR = 2,03, IC95% = 1,49-2,76; $p < 0,001$). El riesgo de descompensación y mortalidad también fue mayor en la cohorte quirúrgica al ajustar por parámetros basales diferentes entre cohortes. Por análisis multivariado, en la cohorte quirúrgica, la descompensación a 3 meses fue predictor independiente de mortalidad, mientras que el tipo de cirugía, la presencia de HPCS y menor albúmina, fueron predictores de descompensación a los 3 meses.

Conclusiones: En pacientes con cirrosis compensada, la cirugía mayor aumenta significativamente el riesgo de desarrollar una primera descompensación y empeora la supervivencia. El tipo de cirugía, la presencia HPCS y la albúmina son predictores de descompensación. Estos resultados sugieren que los pacientes compensados también pueden beneficiarse de medidas para prevenir la descompensación posquirúrgica.

P-53. EL USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES NO IMPACTA EN LA GRAVEDAD DEL ACUTE- ON-CHRONIC LIVER FAILURE: ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO ANDALUZ

María Carmen García Gavilán¹, Marta Guerrero Misas², Alberto García García³, Marta Casado Martín⁴, Laura Castillo Molina⁵, Yolanda Sánchez Torrijos⁶, Carmen Sendra⁷ y José Miguel Rosales Zabal¹

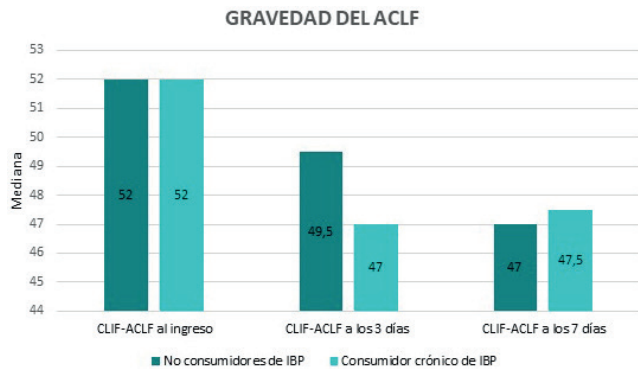
¹Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España. ²Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía, Córdoba, España. ³Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga, España. ⁴Complejo Hospitalario de Especialidades Torrecárdenas, Almería, España. ⁵Complejo Hospitalario de Jaén, España. ⁶Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁷Hospital 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 la gravedad del "Acute-on-chronic liver failure" (ACLF). De forma secundaria, evaluar la asociación entre la toma crónica de IBP con la mortalidad y con cada forma de descompensación dentro del ACLF.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo de 7 hospitales andaluces, donde se incluyeron los pacientes ingresados con criterios de ACLF (agosto 2020-2023). Al ingreso se clasificaron en expuestos y no expuestos según la toma crónica de IBP. Se excluyeron aquellos con hepatocarcinoma, inmunosupresión, cirugía del tracto digestivo y toma de IBP < 3 meses. Se registró el consumo de IBP, norfloxacin, rifaximina, lactulosa, estatinas, antiagregación y anticoagulación. Se determinó el score CLIF-C-OF al ingreso y el CLIF-C-ACLF al ingreso, a los 3 y 7 días, el CHILD, el MELD-Na y el tipo de descompensación. Se recogieron variables analíticas de función hepática, renal y hematológica. 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 60 pacientes (mediana de edad de 59 años), 26 consumidores crónicos de IBP (76,9% omeprazol) y 33 no consumidores. El 69% de los consumidores sin una clara indicación establecida. El 27,1% tomaba de forma habitual lactulosa, 10,2% rifaximina, 16,9% norfloxacin, 6,8% simvastatina, 7,3% antiagregación y 10,9% anticoagulación. Al ingreso presentaban una mediana del CLIF-C-OF de 9, CLIF-C-ACLF 52, CHILD 10 y Meld-Na 29. El tipo de descompensación más frecuente fue la encefalopatía hepá-

tica, seguida de la descompensación hidrópica y las infecciones (66,7%, 56,7% y 48,3% respectivamente). La infección urinaria fue la más frecuente (20%), seguida de la peritonitis bacteriana espontánea y la infección respiratoria (18,3%). El 15,8% ingresó en UCI y un 45,8% falleció durante el ingreso. Al analizar nuestra muestra no se encontró relación entre el consumo crónico de IBP y la gravedad del ACLF ($p = 0,44$ para el CLIF-C-OF, $p = 0,87$ para el CLIF-C-ACLF). Tampoco se encontró una relación significativa con la mortalidad durante el ingreso ($p = 0,63$), a los 28 días ($p = 0,70$) y los 3 meses ($p = 0,98$), ni con cada tipo de descompensación aguda dentro del ACLF.



Conclusiones: Este es el primer estudio prospectivo donde se valora la influencia del IBP con los episodios de ACLF. Con nuestros resultados podemos decir que no se observa relación entre el consumo crónico de IBP y la gravedad, mortalidad y cada tipo de descompensación del ACLF.

P-54. LA RECOMPENSACIÓN TRAS LA COLOCACIÓN DE TIPS EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA EQUIPARA EL RIESGO DE HEPATOCARCINOMA Y MUERTE AL DE PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA

José Sánchez Serrano¹, María Pilar Ballester¹, Sheila González Padilla¹, Paloma Poyatos García¹, María Desamparados Escudero García¹, Cristina Montón Rodríguez¹, José Ballester Fayos¹, Juan-Antonio Carbonell², Elisabeta Casula¹, Jorge Guijarro¹ y Paloma Lluch García¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²INCLIVA, España.

Introducción: Recientemente se ha observado que algunos pacientes con cirrosis hepática (CH) descompensada se recompensan, produciéndose una mejoría en su pronóstico. Sin embargo, la recompensación tras la colocación de un TIPS, así como su impacto en el desarrollo de hepatocarcinoma (CHC) y en la supervivencia, no han sido estudiadas. Asimismo, se desconoce si el pronóstico de estos pacientes recompensados se equipara al de aquellos pacientes sin descompensaciones previas.

Objetivos: El objetivo del estudio fue establecer el impacto de la recompensación a los 6 meses y al año de la colocación de un TIPS en el pronóstico de pacientes con CH, tanto en el desarrollo de CHC como en la supervivencia.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes consecutivos con CH descompensada a los que se puso un TIPS en un hospital terciario entre 2005-2022. Se evaluó la recompensación y su repercusión a largo plazo. Se utilizó como grupo control una cohorte prospectiva de pacientes ambulatorios con cirrosis compensada. Se definió recompensación como tratamiento y control de la etiología de la CH, y ausencia ascitis, encefalopatía hepática (EH) (con o sin diuréticos/profilaxis EH) y sangrado varicoso.

falopatía hepática (EH) (con o sin diuréticos/profilaxis EH) y sangrado varicoso.

Resultados: Se incluyeron 208 pacientes con CH, 92 compensados y 116 descompensados con colocación de TIPS, de los cuales 28 (24%) se recompensaron al año del TIPS. El grado de función hepática en el momento de la colocación del TIPS fue el único factor asociado a la recompensación al año, con una menor puntuación MELD (12 ± 5 vs. 15 ± 6 ; $p = 0,049$) y Child-Pugh (8; RIQ 7-9 vs. 9; RIQ 8-10, $p = 0,078$). La mediana de seguimiento fue de 37 meses (RIQ 12-59). La incidencia acumulada de CHC al año, 3 y 5 años fue 4%, 9% y 14% en recompensados, 2%, 6% y 16% en compensados y 19%, 32% y 38% en descompensados, existiendo diferencias significativas entre descompensados y los otros dos grupos, pero no entre recompensados y compensados (log-rank p total $< 0,001$, log-rank p compensados vs. recompensados 0,84). La supervivencia fue 100% al año, 88% al tercer año y 76% al quinto año de seguimiento en recompensados, en los compensados 99%, 95% y 83% y en descompensados 44%, 25% y 33% (log-rank $p < 0,001$, log-rank p compensados vs. recompensados 0,41). De manera similar, la recompensación a los 6 meses se relacionó con una menor incidencia de CHC (log-rank p valor = 0,004) y una mayor supervivencia (log-rank $p < 0,001$).

Conclusiones: La recompensación a los 6 meses y al año de un TIPS tiene un impacto evidente en el pronóstico de los pacientes con CH descompensada, con una menor incidencia de CHC y un aumento de la supervivencia, que se asemejan a los pacientes con CH compensada. Además una mejor función hepática se asocia a una mayor recompensación al año, lo que sugiere la importancia de considerar la colocación temprana del TIPS en pacientes con indicación.

P-55. SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS DE ORIGEN DESCONOCIDO EN ADULTOS: REVISIÓN Y DESARROLLO DE UN PANEL GENÉTICO

Nerea Aldabe-Gonzalez¹, Ana Patiño-García², Isabel Solares³, Delia D'Avola^{4,5}, Manuel de la Torre Alaez⁴, Paloma Sangro⁴, Jorge Quiroga¹, Mercedes Iñarrairaegui^{1,5,6}, Jose Ignacio Herrero^{1,5,6}, Bruno Sangro^{1,5,6} y Josepmaria Argemi^{1,5,6}

¹Clinica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Pamplona, España. ²Clinica Universidad de Navarra, Unidad de Medicina Genómica y Departamento de Pediatría, Pamplona, España. ³Clinica Universidad de Navarra, Departamento de Medicina Interna, Madrid, España. ⁴Clinica Universidad de Navarra, Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Madrid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER-EHD), Madrid, España. ⁶Instituto de investigación Sanitaria de Navarra (IdisNA), Pamplona, España.

Introducción: Caracterizar mejor a los pacientes con elevación de pruebas hepáticas de origen desconocido puede llevar a un diagnóstico preciso, y a un tratamiento y pronóstico más adecuados. Se conocen determinados polimorfismos asociados a protección o daño hepático, pero se desconoce si otras mutaciones raras en regiones codificantes pueden dar lugar a daño hepático crónico. Los objetivos de nuestro estudio fueron realizar una revisión sistemática de variantes reportadas en la literatura usando NGS en pacientes con hepatopatía de origen desconocido y diseñar un panel NGS basado en exoma completo y testar su eficiencia diagnóstica en una cohorte piloto.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática con términos específicos en PubMed. Se excluyeron revisiones y estudios no humanos. Se diseñó un panel NGS basado en exoma completo, priorizando genes clasificados por OMIM relacionados con hepatopatía e inmunidad y las variantes encontradas en la revisión sis-

temática. Se reclutaron prospectivamente 18 pacientes adultos con alteraciones hepáticas de origen desconocido. Se realizó exoma completo y se analizaron las secuencias obtenidas.

Resultados: Se identificaron 41 estudios que utilizaban NGS para el diagnóstico de hepatopatía de origen desconocido, preferentemente el exoma completo. Se encontraron variantes asociadas a enfermedad hepática en 59 genes, que se incluyeron en el panel de priorización. Se reclutaron prospectivamente 18 pacientes con elevación de pruebas hepáticas de predominio citolítico (n = 15), colestásico (n = 1) o mixto (n = 2) de origen desconocido tras un estudio exhaustivo incluida la posibilidad de fármacos y el origen metabólico o enólico. En 2 de los pacientes se encontró fibrosis avanzada y en 1 cirrosis hepática. Se identificaron 33 variantes no sinónimas (n = 29 *missense*, n = 1 *splicing*, n = 1 *delección in frame*, n = 1 5' *upstream gene*), de las cuales 15 fueron autosómicas dominantes y se encontraban en heterocigosis, 17 autosómicas recesivas en homo o heterocigosis y 1 ligada al X en hemocigosis. Solo 5 variantes estaban descritas como asociadas a fenotipo hepático (*PNPLA3*, *SERPINA1*, *UGT1A1*, *ABCB4* y *HFE*). Se clasificaron 11 variantes como patogénicas o probablemente patogénicas, 7 se asociaban con respuesta a fármacos (todas en *NAT2*) y 11 tenían significado incierto. De las mutaciones patogénicas, 7 se asociaron a fenotipo autoinflamatorio o autoinmune (*FOXD3*, *UNC93B1*, *TGFB1*, *MEFV*, *FOXP3* y *MBL2*). Del total de 18 pacientes, en 9 (50%) se detectó al menos una variante probada o potencialmente relacionada a daño hepático. En 2 pacientes no se encontró ninguna variante no sinónima patogénica. En 7 pacientes se encontraron variantes patogénicas o inciertas no relacionadas potencialmente con daño hepático.

Conclusiones: La aplicación de un panel NGS basado en exoma completo resultó en el diagnóstico de relevancia genética en el 50% de los casos en pacientes con hepatopatía de origen desconocido.

P-56. DIFERENCIAS ENTRE LA CIRUGÍA MAYOR URGENTE Y ELECTIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA Y CAPACIDAD DISCRIMINANTE DEL VOCAL-PENN

Lidia Canillas^{1,2,3}, Amalia Pelegrina^{2,3,4}, Elena Colominas-González^{3,5}, Aina Salis^{3,6}, Antonia Caro¹, César J. Enríquez-Rodríguez^{2,3}, Teresa Broquetas^{1,2}, Susana Coll^{1,2}, Nuria Cañete^{1,2}, Marc Puigvehí^{1,2}, Diego Rojo¹, Montserrat García-Retortillo^{1,2}, Xavier Bessa^{1,2,3,6}, Juan Álvarez⁷ y Jose A. Carrión^{1,2,3,6}

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España. ³Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España. ⁴Servicio de Cirugía General i Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁶Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁷Servicio de Anestesiología, Hospital del Mar, Barcelona, España.

Introducción: En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA), la cirugía urgente se asocia a un riesgo mayor de mortalidad (hasta 4-10 veces superior) en comparación con la cirugía electiva. Se requieren estudios que reevalúen estos resultados en poblaciones recientes tras las mejoras técnicas, el manejo multidisciplinar y el uso de escalas de riesgo que incluyan cirugías urgentes (VOCAL-Penn).

Métodos: Estudio retrospectivo y unicéntrico en pacientes con EHCA intervenidos de cirugía mayor del 2010 al 2019. Se han comparado las diferencias entre los pacientes intervenidos de forma electiva y urgente (test de Fisher, χ^2 o U-Mann Whitney), así como la capacidad discriminante del VOCAL-Penn para predecir la mortalidad (curvas ROC y estadístico de concordancia) a los 30 y 90 días.

Resultados: Se han incluido 512 pacientes, el 40% (n = 206) intervenidos de forma urgente. La mediana (RIQ) de edad fue de 66 (57-75) años y el 65% (332/512) eran hombres. Los pacientes intervenidos de forma urgente presentaban con más frecuencia una EHCA por consumo de alcohol (56 vs. 47%; p = 0,04), mayor comorbilidad (ASA-IV 39 vs. 14%; p < 0,01), peor función hepática Child B/C (46 vs. 19%; p < 0,01), valores de MELD-Na superiores (14 vs. 10; p < 0,01) y ascitis (27 vs. 8%; p < 0,01). Se realizó más cirugía abdominal (colecistectomía, colectomía, enterolisis, etc.) y de pared (reparación de hernias) de forma urgente (49% y 25%) que de forma electiva (39% y 20%) (p < 0,01). Tras la cirugía, los pacientes intervenidos de forma urgente desarrollaron con más frecuencia ascitis (29 vs. 11%; p < 0,01), AKI (54 vs. 38%; p < 0,01) e infecciones (59 vs. 26%; p < 0,01). La mortalidad observada a los 30 y 90 días tras la cirugía urgente fue del 10% (21/206) y 16% (32/206), y tras la cirugía electiva del 4% (12/306) y 6% (18/306) (p < 0,01). La causa de mortalidad tras la cirugía urgente fue hepática (38%) o por infección (33%); y tras la cirugía electiva fue hepática (50%) o cardiovascular (17%) (p = ns). La mediana (RIQ) de la mortalidad estimada por el VOCAL-Penn a los 30 y 90 días en la cirugía urgente fue del 3,4% (1,4-10,5%) y del 6,7% (2,7-16,3%), y en la cirugía electiva del 0,5% (0,2-1,8%) y del 1,3% (0,5-4,2%) (p < 0,01) respectivamente. El estadístico C del VOCAL-Penn a los 30 y 90 días para la cirugía urgente (0,83 y 0,82) fue inferior al de la cirugía electiva (0,87 y 0,90) pero sin alcanzar la significación estadística.

Conclusiones: La mortalidad de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada que se intervienen de forma urgente es 2-3 veces superior a la de la cirugía electiva. La capacidad discriminante del VOCAL-Penn para la cirugía urgente es buena. Sin embargo, los pacientes intervenidos de forma urgente presentan mayor comorbilidad, peor función hepática y más complicaciones posoperatorias, por lo que se debe intensificar el manejo peroperatorio multidisciplinar en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada sometidos a una cirugía urgente.

P-57. IMPORTANCE OF OVER HEPATIC ENCEPHALOPATHY DURING HOSPITALIZATION OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND DEVELOPMENT OF A NEW PROGNOSTIC MODEL

Maria Pilar Ballester^{1,2}, Juan Antonio Carbonell-Asins², Shalimar³ and Rajiv Jalan^{4,5}

¹Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ³Department of Gastroenterology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. ⁴Institute for Liver & Digestive Health, University College London, Reino Unido. ⁵European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif), Barcelona, España.

Introduction and objectives: Overt hepatic encephalopathy (OHE) is the first cause of hospitalization in patients with cirrhosis, but which patients with an acute decompensation (AD) will develop OHE is unknown. In addition, the real impact of OHE occurrence during admission on the patient's prognosis is not clear, and therefore, prophylactic therapies are not routinely used. The aims of the study were to determine the impact of OHE development on the risk of death and to develop a prognostic model that defines the group of patients at risk of OHE occurrence during hospitalization. Secondary aims were to evaluate the impact of OHE recovery on survival and to assess the utility of the new prognostic model on the probability of recovery from OHE.

Methods: This observational, prospective study included consecutive patients with cirrhosis hospitalized for an AD. Baseline clinical and laboratory data were collected and patients were followed up to 90-days. Ammonia was normalized to upper limit of normal (AMM-ULN) of the laboratory. Fast unified random forest was per-

formed to predict future OHE and recovery and Kaplan-Meier curves were used to compare risk of death according to development of OHE during hospitalization.

Results: A total of 310 patients were included. Out of 243 patients without OHE at admission, 102 (42%) developed OHE within 90-days. Development of OHE was associated with an increased risk of death (HR = 4.3; 95%CI = 3.03-5.97; $p < 0.001$), with significant differences in time to death between patients with and without OHE occurrence during hospitalization (log rank $p < 0.001$). The best model to predict development of OHE included sodium, albumin, AMM-ULN, white cell count, INR and bilirubin, with an integrated Brier score (IBS) of 0.180. Out of 67 patients with OHE at admission, 39 (58%) resolved the episode, with a reduction in the risk of death (HR = 0.38; 95%CI = 0.14-0.11; $p < 0.001$) and a significant impact in time to death compared with patients who did not recover from OHE (log rank $p < 0.001$). The new prognostic model also predicted OHE recovery with an IBS of 0.181. The risk of death was higher in patients who developed OHE during hospitalization than in those who present with OHE at admission (HR = 1.58; 95%CI = 1.10-2.26; $p = 0.014$).

Conclusions: This study revealed that development of OHE during hospitalization is associated with a very high risk of death, highlighting the importance of prophylactic therapies. In addition, we developed a novel prognostic model to select patients that may benefit from prophylaxis. This new model can also be used to evaluate the probability of recovery from OHE and its associated risk of death.

P-58. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EVOLUCIÓN DE DIFERENTES BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN LA CIRROSIS

Marta Fortuny^{1,2}, Èrica Tellez³, Maria Torner¹, Alba Ardèvol¹, Eva Vayreda¹, Laura Gutiérrez-Rios¹, Rosa M^a Morillas^{1,2,4}, Maria Rosa Sarrias^{3,4} y Helena Masnou^{1,4}

¹Unitat d'Hepatology Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ³Innate Immunity Group, Institut de Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

Introducción: Los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) presentan una inmunodisfunción progresiva, caracterizada por un aumento de translocación bacteriana (TB) e inflamación sistémica. Actualmente, no disponemos de clasificaciones pronósticas que tengan en cuenta el estado inmunitario de estos pacientes.

Objetivos: Determinar los niveles de diversas proteínas plasmáticas relacionadas con la inflamación sistémica y TB y correlacionarlas con los diferentes estadios pronósticos de la EHC.

Métodos: Estudio de prospectivo en el que se incluyeron pacientes con EHC no avanzada y avanzada con y sin descompensación clínica. Se excluyeron aquellos con sospecha o confirmación de infección bacteriana y carcinoma hepatocelular. Se clasificaron en 5 estadios: NC no cirrosis; E1 cirrosis sin varices esofagogástricas [VEG]; E2 cirrosis con VEG; E3 cirrosis con episodio de hemorragia por VEG; E4 cirrosis con descompensación clínica diferente a hemorragia por VEG y E5 cirrosis con > 1 descompensación. Se registraron variables demográficas, clínicas y biomarcadores como proteína C reactiva [PCR], IL-6, procalcitonina, CD5L, copeptina, S100A/A9, CD163 y CD14 mediante métodos de ELISA.

Resultados: Se registraron 83 pacientes, 76% hombres con mediana de edad de 63 años (55-70). Se clasificaron como: NC:19, E1:10, E2:12, E3:5, E4:26 y E5:11. Las etiologías más frecuentes fueron el alcohol (32,5%) y el síndrome metabólico (30,1%). Se observó un aumento significativo en la mediana de PCR (10,1 vs. 3,5 mg/L; $p < 0,0001$), IL-6 (26,2 vs. 4,1 pg/mL; $p < 0,001$); procalcito-

nina (17,1 vs. 0,07 ng/mL; $p < 0,001$), CD163 (291.052 vs. 120.315 pg/mL; $p < 0,001$) y CD5L (9.079 vs. 7.013 ng/mL; $p = 0,04$) respecto a los estadios previos. Los valores de PCR en estadios E4 y E5 fueron superiores a normalidad (VN) y los de procalcitonina fueron superiores al VN en los estadios E2, E3, E4 y E5. De los 29 pacientes ingresados el 38% (11) reingresaron a los 6 meses (5 E4 y 6 E5) (2 de ellos por infección, 6 por descompensación, 3 por ambas). Estos presentaron un MELD más elevado (18 vs. 13; $p < 0,05$) y una mediana de CD163, S100A8/S100A9, CD14, PCR, IL-6 y procalcitonina superior.

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis con una descompensación diferente a la hemorragia y con más de una descompensación previa presentan valores más altos de biomarcadores de inflamación sistémica a pesar de ausencia de infección, lo que apoya que los pacientes con cirrosis presentan inflamación sistémica progresiva a medida que avanza la enfermedad, que podría estar implicada en la aparición de descompensación.

P-59. LA ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS NO TIENE INFLUENCIA EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME HEPATORRENAL NI EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Maria José Moreta¹, Adrià Juanola^{2,3,4}, Ann Thu Ma³, Martina Pérez-Guasch^{1,3,4}, Ana Belén Rubio^{3,4}, Marta Caro^{3,4}, Marta Cervera^{3,4}, Ruth Nadal^{3,4}, Jordi Gratacós-Ginès^{1,3,4}, Anna Soria^{1,3,4}, Núria Fabrellas^{3,4,5}, Elisa Pose^{1,3,4}, Isabel Graupera^{1,3,4} y Pere Ginès^{1,3,4,5}

¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁵Faculty of Medicine and Health Sciences, School of Nursing, University of Barcelona, España.

Introducción: El síndrome hepatorenal (SHR) es una causa de insuficiencia renal aguda (AKI) única de los pacientes con cirrosis descompensada. La prevalencia de las causas de cirrosis ha cambiado en los últimos años, con aumento de los pacientes con MASLD. Este, se asocia a una mayor probabilidad de enfermedad renal crónica, principalmente por la asociación con factores como la DM2 y la HTA. Se desconoce si la etiología de la cirrosis asocia a cambios en las características o el pronóstico de los pacientes con SHR.

Métodos: Análisis de una cohorte prospectiva de pacientes con cirrosis y SHR. Se obtuvieron datos basales, correspondientes a los 3 meses previos a la inclusión, al momento de la inclusión, durante el desarrollo del SHR y a los 3 meses.

Resultados: Se identificaron 135 pacientes con SHR, mayoritariamente hombres (79%). La principal etiología era la asociada al consumo de alcohol (ArLD) [84 (63%)], seguida de las causas virales [23 (17%)] y MASLD [17 (13%)]. Independientemente de la etiología, los pacientes no presentaban diferencias en cuanto a la función renal basal o la función hepática en el momento de la inclusión. En cuanto al episodio de SHR, los pacientes no presentaron diferencias en el valor de creatinina sérica en el diagnóstico del SHR ($p = 0,815$), ni tampoco en el estadio máximo de AKI ($p = 0,355$). En el momento del episodio, los pacientes no presentaban proteinuria significativa ($p = 0,056$), independientemente de la etiología, como tampoco aumento de NGAL urinario ($p = 0,43$). La tasa de resolución del SHR fue similar entre las diferentes etiologías (ArLD 48%, MASLD 53%, otro 45%, $p = 0,798$), presentando valores de creatinina similares al final del episodio y a los 3 meses de seguimiento. Por último, la mortalidad fue similar en las diferentes etiologías (ArLD 39%, MASLD 29%, otro 39%, $p = 0,294$).

Conclusiones: Se trata de la primera cohorte que evalúa específicamente el impacto de la etiología en las características del SHR

y su pronóstico. De acuerdo a los resultados, la etiología de la cirrosis hepática y la existencia de alteraciones asociadas de la función renal no parecen tener influencia ni en las características del SHR ni en la respuesta al tratamiento con terlipresina o la mortalidad. Estos resultados sugieren que el SHR debe ser tratado de la misma forma con independencia de la etiología de la cirrosis.

P-60. LA MEJORA COGNITIVA TRAS EL TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA SE ASOCIA A CAMBIOS EN LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

Franc Casanova-Ferrer¹, Juan-José Gallego¹, Alessandra Fiorillo¹, Amparo Urios¹, María-Pilar Ballester², María-Pilar Ríos³, Roberto Aliaga⁴, José Luis León⁴, Desamparados Escudero-García^{2,5}, Elena Kosenko⁶, Vicente Belloch⁴ y Carmina Montoliu^{1,7}

¹Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España. ²Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

³Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁴Unidad de Neuroradiología, Ascires Universitats, Ascires Biomedical Group, Valencia, España.

⁵Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España. ⁶Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Rusia.

⁷Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

Introducción y objetivos: La rifaximina es un antibiótico no absorbible, que mejora la cognición y los parámetros inflamatorios de los pacientes que sufren encefalopatía hepática mínima (EHM). Sin embargo, no todos los pacientes muestran el mismo nivel de respuesta. El objetivo de este estudio era analizar si la mejora de la función cognitiva e inflamación periférica que muestran los pacientes con EHM tratados con rifaximina está asociada con algún cambio en la conectividad funcional de sus redes neuronales, tanto de su actividad intrínseca como de la interacción entre ellas, e identificar diferencias entre los grupos de respuesta al tratamiento, tanto preexistentes como en la evolución de los mismos.

Métodos: 53 pacientes con cirrosis hepática, 22 sin y 31 con EHM según la batería *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES), y 22 controles sanos se incluyeron en el estudio. Todos ellos realizaron una batería de test psicométricos, de atención y coordinación y se midieron los niveles de distintos parámetros inflamatorios en sangre. Se realizó una sesión de resonancia magnética funcional cerebral en estado de reposo en los controles sanos y los pacientes con EHM. Dieciocho de estos pacientes siguieron un tratamiento con rifaximina durante 6 meses, tras el cual se repitieron todas las medidas y procedimientos. Tras el tratamiento, 13 pacientes mostraron una mejora de sus resultados en la batería PHES (respondedores), mientras que otros 5 no mostraron mejoría aparente (no respondedores).

Resultados: Se observó un efecto de la rifaximina en las redes somatosensorial y frontoparietal, independiente del grupo de respuesta del paciente. Los pacientes respondedores mostraron un incremento relativo de la actividad de la red talámica en comparación con los pacientes no respondedores. Por otro lado, se detectó una diferencia preexistente entre pacientes respondedores y no respondedores en la actividad de la red de los ganglios basales. Las conexiones entre las redes somatosensorial y talámica, y de estas con otras redes neuronales, mostraron, en general, un descenso de la conectividad entre ellas tras el tratamiento. Todos los cambios y diferencias observados correlacionaron significativamente con resultados de test psicométricos y parámetros inflamatorios.

Conclusiones: La rifaximina parece mejorar la comunicación entre áreas cerebrales ejecutivas, motoras y relacionadas con la atención, así como la independencia funcional de las mismas. Adicionalmente, los pacientes con una respuesta positiva al tratamiento muestran una conectividad funcional menos deteriorada en el área del precuneus.

Financiación: AVI, GVA (Consolid. Cadena Valor); Cons. Educación, GVA (CIPROM2021/082 co-funded FEDER; GRISOLIAP/2019/003; ACIF/2019/232, CIAPOT /2021/20); Donación F. Sarabia (PRV00225); MCIN, Inst. Salud Carlos III (PI23/00062); Proyecto programa propio Vicerrectorado Investigación, UV, Acciones Especiales, UV-INV_AE-2633839.

P-61. LA NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y OTROS MICRONUTRIENTES EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA SE ASOCIA A DISMINUCIÓN DE MARCADORES DE NEUROINFLAMACIÓN ASI COMO MEJORÍA COGNITIVA Y DE CALIDAD DE VIDA

Raquel Díaz-Ruiz^{1,2}, María Poca³, Eva Román⁴, Ángela Morales⁵, Berta Cuyàs³, Rocío Panadero⁶, Cristina Velasco⁵, Marta Puerto², Marta Rapado-Castro^{2,6}, Rafael Correa^{2,7}, Irene Bretón⁵, Rafael Bañares^{1,2}, German Soriano³ y Rita García-Martínez^{1,2}

¹Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Universidad Complutense de Madrid, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. ³Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁵Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁶Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, ISCIII, CIBERSAM, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ⁷Unidad de Inmunología, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción: La cirrosis descompensada es una enfermedad multisistémica progresiva que se asocia a alteraciones inmunológicas proinflamatorias. La encefalopatía hepática supone una alteración de la función cognitiva multifactorial en cuya fisiopatología participan la hiperamonemia y la respuesta inflamatoria sistémica. Dado que la vitamina D tiene múltiples funciones incluyendo la inmunomodulación, su deficiencia podría contribuir en alteraciones cognitivas de la cirrosis. Se desconoce el impacto de su suplementación en esta población.

Objetivos: Analizar si la suplementación de vitamina D tiene impacto en el trastorno inmunológico y en función cognitiva en cirrosis descompensada.

Métodos: Se incluyeron pacientes con cirrosis y déficit de vitamina D tras una hospitalización por descompensación en dos hospitales de tercer nivel. Se suplementó vitamina D de acuerdo a las recomendaciones actuales y otros micronutrientes si procedía. Los pacientes se siguieron cada 3 meses durante un año y se determinaron parámetros clínicos y analíticos. Se realizaron test cognitivos, de calidad de vida (SF-36, CLDQ) y estado de ánimo (HADS), así como mediadores de inflamación en sangre periférica.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes y se analizaron los 27 que tuvieron seguimiento de 6 meses (H. Sant Pau 13, H. Gregorio Marañón 14; edad 62 ± 11 años; 5 mujeres y 22 hombres), de los cuales 22 completaron seguimiento a 12 meses. En la inclusión, niveles menores de vit. D se asociaron con peor puntuación en test cognitivos de memoria de trabajo (letras y números $r = 0,503$, $p = 0,047$)

y aprendizaje/memoria corto plazo (Hopkins recuerdo $r = 0,382$, $p = 0,049$). De los mediadores de inflamación, IL-1B se asoció a peor puntuación en índices de velocidad de procesamiento y atención ($p < 0,05$) y de calidad de vida (componente mental de SF-36, $p = 0,011$). Los niveles de vitamina D se normalizaron a los 6 meses, manteniéndose a los 12 ($p < 0,001$). Se suplementó vit A en el 44% a los 6 meses y en 72% a los 12. A los 6 meses se observó una mejora en subtest de PHEs, letras y números y en memoria de trabajo. Se objetivó disminución en diferentes mediadores de inflamación (CCL2-MCP1, IL-1B, e IL-6) y disminución de hepcidina con mejora de hemoglobina ($p < 0,05$). Los mayores descensos en IL-1B e IL-6 se observaron en los pacientes con niveles basales menores de vit. D (Jonckheere-Terpstra $< 0,05$). Una mejora en CLDQ se asoció a mejora de prealbúmina y disminución de CX3CL1/FRACTALKINE. Asimismo la mejora en componente mental de SF-36 se asoció a mejora de memoria y aprendizaje.

Conclusiones: La corrección de hipovitaminosis D y otros micronutrientes en pacientes con cirrosis descompensada tras un alta se asocia a disminución de marcadores de inflamación, la cual podría impactar en mejora de indicadores de función cognitiva y de anemia mediada por hepcidina. La suplementación de micronutrientes puede ser útil en el manejo de la cirrosis tras un ingreso por descompensación.

P-62. IMPACTO DEL GÉNERO EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

Laura Gutiérrez-Rios¹, Eva Vayreda¹, Anna Pèlach¹, Andrea Avella¹, Alba Ardèvol¹, María Bermúdez¹, María Torner¹, Eugeni Domènech^{2,3}, Rosa Maria Morillas^{1,3} y Helena Masnou^{1,3}

¹Unidad de Hepatología, Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ³CIBEREHD, España.

Introducción: La epidemiología de la cirrosis hepática a menudo varía según el género. La identificación de factores distintivos de la historia natural permitirá el establecimiento de estrategias diagnóstico-terapéuticas específicas.

Objetivos: Describir las características clínico-demográficas de los pacientes con cirrosis descompensada y evaluar el impacto del género en el desarrollo de primera descompensación, carcinoma hepatocelular (CHC), necesidad de trasplante hepático y supervivencia global.

Métodos: Estudio descriptivo en el cual se incluyeron consecutivamente todos los pacientes cirróticos adultos ingresados por descompensación entre enero 2021 y diciembre 2022. Se revisaron las historias clínicas retrospectivamente y se registraron las características demográficas, etiología de la cirrosis, fecha del diagnóstico y de la primera descompensación, desarrollo de CHC, trasplante hepático y muerte. Se realizó seguimiento hasta la muerte, trasplante hepático o último control.

Resultados: Se incluyeron 180 pacientes con un seguimiento medio de $80,5 \pm 85,5$ meses (sin diferencias entre géneros; $p = 0,327$). La mayoría eran hombres (68%) y más jóvenes en el momento del diagnóstico de cirrosis que las mujeres ($58 \pm 12,6$ vs. $63 \pm 14,3$ años; $p = 0,012$). La etiología alcohólica fue la más frecuente en hombres (70%) y la viral, seguida de la autoinmune, en mujeres (37% y 19%, respectivamente). Un 40% de la cohorte se diagnosticó a raíz de una primera descompensación, sin diferencias entre géneros. Entre los pacientes compensados ($n = 108$) no se observaron diferencias entre géneros en el tiempo hasta la primera descompensación (hombres 38 [IQR = 15-90] meses vs. mujeres 68 [IQR = 32-123] meses; $p = 0,199$). La mortalidad global de la serie fue del 44% con una supervivencia mediana desde el diagnóstico de cirrosis menor en hombres que en mujeres (47 [IQR = 26-102] vs. 65 [33-65] meses; $p = 0,05$) así como desde la primera descompensación (22

[IQR = 11- 41] meses en hombres vs. 18 [IQR = 11-41] meses en mujeres; $p = 0,138$). Un 26% de los pacientes desarrolló CHC, siendo el tiempo desde el diagnóstico de cirrosis al diagnóstico de CHC significativamente menor en hombres (39 [IQR = 4-103] vs. 45 [IQR = 7-158] meses; $p = 0,045$). Ocho pacientes (6 hombres, 2 mujeres) recibieron trasplante hepático.

Conclusiones: A pesar de las diferencias epidemiológicas de la cirrosis, el género no parece asociarse a diferencias en la mortalidad una vez el paciente ha presentado una primera descompensación, pero sí en el tiempo en desarrollar CHC.

P-63. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CIRROSIS ENTRE HOSPITALES UNIVERSITARIOS CON Y SIN TRASPLANTE HEPÁTICO

Clàudia Torras Verneda¹, Juan Bañares², Aina Martí², Victor Acin³, Laura Pagès⁴, Laura Gutiérrez⁵, Antonio Casabella⁶, José Alberto Ferrusquía⁷, Jordi Sanchez⁷, Marta García⁴, German Soriano⁸, Helena Masnou⁹, Alberto Amador⁹, Berta Cuyas³, Juan Manuel Pericas¹⁰, Oriol Gasch¹¹ y Cristina Solé¹²

¹Departamento de gastroenterología y hepatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ²Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Barcelona, España. ³Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Unidad de Hepatología, servicio de aparato Digestivo Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, España. ⁵Gastroenterology & Hepatology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁶Servicio microbiología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ⁷Servicio de Gastroenterología y hepatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), España. ⁸Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), Barcelona, España. ⁹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, España. ¹⁰Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari, Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades digestivas y hepáticas (CIBEREhd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹¹Servicio de enfermedades infecciosas, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ¹²Servicio de Gastroenterología y hepatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), España.

Introducción: La prevalencia de las infecciones por bacterias multirresistentes (iBMR) en pacientes con cirrosis está aumentando y varía entre territorios.

Objetivos: Evaluar y comparar la epidemiología y prevalencia de las iBMR, y el pronóstico de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis descompensada diagnosticadas en cinco hospitales universitarios, dos con trasplante hepático (hospitales-TH) y tres sin trasplante (hospitales no-TH).

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo en que se incluyeron todos los pacientes con cirrosis descompensada y diagnóstico de infección bacteriana dados de alta de hepatología durante el año 2021. Se recogieron las variables clínicas, analíticas y de microbiología. Se siguieron los pacientes 3 meses, hasta la muerte o el trasplante.

Resultados: Se incluyeron un total de 589 infecciones en 354 pacientes. La proporción de iBMR fue superior en los hospitales-TH en comparación a los hospitales no-TH (24 vs. 17%, $p = 0,05$). Los hospitales-TH presentaban más infecciones nosocomiales y relacionadas con la asistencia sanitaria, así como *shock séptico* en comparación a los hospitales no-TH, mientras que no se encontraron diferencias en la gravedad de la cirrosis, porcentaje de ACLF, o comorbilidades. Tanto en hospitales- TH como en no-TH los microorganismos aislados más frecuentes fueron *Escherichia coli* (13 vs. 17%) y *Klebsiella pneumoniae* (11 vs. 7%), con un porcentaje de cultivos negativos similares (40 vs. 38%). Los hospitales-TH presentaban proporciones significativamente mayores de β -lactamasas de espectro extendido (12 vs. 6%), carbapenemasas (3 vs. 0%) y resistencia a piperacilina-tazobactam (14 vs. 7%) en comparación a hospitales no-TH ($p < 0,05$). Las infecciones más frecuentes fueron la infección de orina (19 vs. 27%) y la peritonitis bacteriana espontánea (13 vs. 22%) en hospitales-TH vs. no-TH, respectivamente ($p < 0,01$). La mortalidad intrahospitalaria fue ligeramente superior en los hospitales-TH en comparación a no-TH (20 vs. 11%, $p < 0,02$). Los pacientes con iBMR presentaron mayor mortalidad a 3 meses en comparación con infecciones causadas por microorganismos sensibles (46 vs. 25%, $p < 0,05$). Los factores independientes de mortalidad fueron la edad con OR de 1,1 IQR (1,1-1,2), el MELD (OR 1,1 (1,0-1,2)), haber recibido tratamiento antibiótico previamente (OR 2,72 (1,1-6,9)), el ACLF (OR 4,6 (1,7-13)), y las infecciones nosocomiales (OR 4,6 (1,6-14)). El porcentaje de iBMR fue diferente entre los distintos centros (de un 12% a un 26%, $p < 0,05$), así como también los mecanismos de resistencia y los tipos de infecciones.

Conclusiones: El estudio demuestra las diferencias entre la epidemiología y la prevalencia de las infecciones por BMR entre diferentes hospitales universitarios y en particular entre centros con y sin trasplante hepático. Por tanto, consideramos imprescindible conocer la epidemiología de las infecciones en cada centro para adecuar el tratamiento antibiótico de estos pacientes.

P-64. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA SOBRE LOS NIVELES DE LA CADENA LIGERA DE NEUROFILAMENTOS EN PLASMA Y VESÍCULAS EXTRACELULARES EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

Juan José Gallego¹, Alessandra Fiorillo¹, Franc Casanova-Ferrer¹, Amparo Urios¹, María-Pilar Ballester², Teresa San Miguel³, Javier Megías³, Elena Kosenko⁴, Joan Tosca², María-Pilar Rios⁵, Desamparados Escudero-García^{2,6} y Carmina Montoliu^{1,3}

¹Fundación de Investigación, Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España. ²Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

³Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España. ⁴Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Rusia.

⁵Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁶Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

Introducción y objetivos: Los niveles de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) reflejan el daño axonal en una gran variedad de enfermedades, por lo que se ha propuesto como un posible biomarcador en estas patologías. Las vesículas extracelulares (VE) pueden jugar un papel importante como mediadores de los procesos inflamatorios asociados a la aparición de la encefalopatía hepática mínima (EHM) en pacientes cirróticos. En este estudio se evaluaron los niveles de NfL en plasma y VE y su relación con la presencia de la EHM en pacientes cirróticos, así como con la respuesta al tratamiento con rifaximina.

Métodos: Se determinaron los niveles de NfL en plasma y VE en 71 pacientes cirróticos (40 con EHM y 31 sin EHM) y 26 controles sanos. Un total de 31 pacientes con EHM fueron tratados con rifaximina. También se determinó el cambio en los niveles de NfL en plasma y VE después de 6 meses de tratamiento con rifaximina.

Resultados: Los niveles de NfL correlacionaron significativamente con las alteraciones cognitivas y con parámetros inflamatorios en plasma. Los pacientes con EHM presentaron un incremento en los niveles plasmáticos de NfL, los cuales se revertían después del tratamiento con rifaximina en los pacientes en los cuales revierte el deterioro cognitivo. El contenido de NfL en VE se reduce después del tratamiento con rifaximina en todos los pacientes. En un análisis multivariante, los niveles de NfL se asocian de forma independiente con la presencia de EHM. Los pacientes con altos niveles de amonio y fractalquina en sangre también presentan niveles mayores de NfL en comparación con pacientes que presentan niveles bajos de amonio y/o fractalquina.

Conclusiones: El tratamiento con rifaximina en pacientes con EHM podría mejorar el daño axonal, sugiriendo que la rifaximina podría tener beneficios terapéuticos frente a la progresión de la enfermedad.

Financiación: Agencia Valenciana de Innovación, Generalitat Valenciana (Consolidació Cadena Valor); Conselleria Educación, Generalitat Valenciana (CIPROM2021/082 cofinanciado por European Regional Development Funds (ERDF); Donación F. Sarabia (PRV00225); Ministerio de Ciencia e Innovación Instituto de Salud Carlos III (PI23/00062); Generalitat Valenciana (GRISO-LIAP/2019/003; ACIF/2019/232, CIAPOT /2021/20); Proyecto desarrollado en el marco del programa propio del Vicerrectorado de Investigación de la UV, convocatoria de Acciones Especiales, expediente UV-INV_AE-2633839.

P-65. IMPACTO DE LAS DEFICIENCIAS NUTRICIONALES DE MICRONUTRIENTES EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES INGRESADOS POR DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE LA CIRROSIS

Ariadna Altadill¹, Gemma Llibre-Nieto², Cristina Solé^{1,3,4}, José Ferrusquía-Acosta^{1,3,4}, Mireia Miquel^{1,3,4}, Meritxell Casas^{1,3}, Valentí Puig-Diví⁵, Alba Lira⁵, Berta López Sáez¹, Claudia Torras¹, Isabel Laucirica¹, Andrea Peña¹, Carla de Sarraga¹, Judit Cortada¹, Mar Salas¹, Laia Grau-López⁶, Mercedes Vergara^{1,3,4} y Jordi Sánchez-Delgado^{1,3,4}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Granollers, España. ³Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España. ⁵Unidad de Gastroenterología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, España. ⁶Estadística, Servicio de Neurología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción: La relación entre los déficits de micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) y la mortalidad a corto y medio plazo

en pacientes con descompensación aguda de la cirrosis sin insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA) no ha sido bien definida.

Objetivos: Evaluar el impacto de los déficits de micronutrientes (oligoelementos y vitaminas) en la mortalidad al mes, tres, seis y doce meses en pacientes ingresados por descompensación aguda de la cirrosis sin IHCA.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en pacientes con cirrosis que ingresan por descompensación aguda desde octubre-2017 a febrero-2020. Se analizaron datos demográficos, etiología, función hepática, motivo de ingreso y niveles de oligoelementos (hierro, ferritina, calcio, fósforo, magnesio, zinc y cobre) y vitaminas (A, B1, B6, B9, B12, C, D, E y K). Se recogió la mortalidad en el mes 1, 3, 6 y 12.

Resultados: Se incluyeron 125 pacientes, 76,8% varones con edad media de 62,6 años. La etiología más común fue el alcohol (79,2%) y un 57,4% tenía consumo activo. Presentaban Child A/B/C de 9,6%/56%/34,4% respectivamente con MELD medio de 16,12 ± 6,3. El 80% presentaban ascitis, 37,6% infección, 24,8% encefalopatía, 16,8% AKI, 15,2% sangrado por hipertensión portal y 14,4% hepatitis alcohólica al ingreso. Los déficits de micronutrientes detectados fueron: zinc (85,6%), fósforo (34,4%) y hierro (38,4) en cuanto a oligoelementos y vitamina D (94,5%), vitamina A (93,5%), vitamina B6 (60,8%) y vitamina C (50,5%) en cuanto a vitaminas. Los pacientes con Child-Pugh C tenían niveles más bajos de vitamina A ($p < 0,0001$), vitamina E ($p = 0,01$) y zinc ($p < 0,001$) y mayores niveles de ferritina ($p = 0,001$) y vitamina B12 ($p < 0,001$) que aquellos pacientes con Child Pugh A y B. Los pacientes con MELD más alto tenían menores niveles de vitamina A ($p < 0,001$), vitamina E ($p < 0,001$), magnesio ($p = 0,01$) y zinc ($p = 0,001$) y más altos de ferritina ($p = 0,002$) y vitamina B12 ($p < 0,001$). La mortalidad en el mes 1/3/6/12 fue 4,8%/13,6%/18,4%/31,2% respectivamente. No se identificó ningún déficit o exceso de micronutrientes relacionada con la mortalidad en los tiempos estudiados. Los factores que sí se relacionaron con mayor mortalidad en el mes 1, 3, 6 y 12 fueron la mayor edad y la peor función hepática medida por puntos de Child y MELD. El ingreso por hepatitis alcohólica se asoció con mayor mortalidad en el primer mes (50% ($n = 3$) vs. 12,6% ($n = 15$), $p = 0,03$) y tercer mes (29,4% ($n = 5$) vs. 12% ($n = 13$), $p = 0,05$).

Conclusiones: La insuficiencia hepática grave se correlaciona con menores valores de zinc, vitamina E y A y mayores de vitamina B12 y ferritina. El déficit y exceso de estos micronutrientes no se relaciona con mayor mortalidad en estos pacientes. La mayor edad y el grado de insuficiencia hepática se asociaron a mayor mortalidad a corto y largo plazo. El ingreso por hepatitis alcohólica se asoció a una mayor mortalidad a corto plazo (mes y tres meses).

P-66. IMPACTO DE LA DERIVACIÓN PRECOZ A CUIDADOS PALIATIVOS EN LA ATENCIÓN A PACIENTES CON CIRROSIS Y HEPATOCARCINOMA

Claudia Álvarez Varela¹, Miguel Ángel Sancho Zamora², Miguel Ángel Rodríguez Gandía¹, Luis Téllez Villajos¹, David Villaescusa Arenas¹, Carmen García Huerta¹, Ana Belén Agarrabeitia Casado¹ y Agustín Albillos Martínez¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Servicio de Cuidados Paliativos, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Los cuidados paliativos (CP) tienen un papel fundamental en las enfermedades crónicas avanzadas, especialmente en el campo de la Oncología. Sin embargo, el beneficio de la derivación a CP en pacientes con cirrosis está aún por definir. El objetivo de este estudio fue establecer la contribución de los CP a la atención de los pacientes con cirrosis avanzada, con o sin hepatocarcinoma, en un hospital de tercer nivel. Analizamos retrospectivamente los datos de 45 pacientes hospitalizados con cirrosis avanzada, con o sin he-

patocarcinoma, que fueron derivados desde nuestro servicio a CP entre 2021 y 2022. El 77,8% de los pacientes eran varones y la edad media fue 70 ± 13 años. El 64% presentaban un ECOG ≥ 2 y ninguno estaba incluido en lista de trasplante hepático. La cohorte se compone de 16 pacientes con cirrosis y 29 pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma. La puntuación MELD media fue de 17,2 ± 4,8, y el 73,3% tenían un Child-Pugh ≥ B9. De los pacientes con hepatocarcinoma, el 48,3% presentaban un estadio D de la BCLC. Tras la consulta con CP, 30 pacientes fueron dados de alta (13 derivados a una Unidad de Cuidados Paliativos - UCP -, 15 a Equipos de Soporte de Atención Domiciliaria - ESAD -, 2 no precisaron seguimiento) y 15 se mantuvieron hospitalizados. Los pacientes con hepatocarcinoma recibieron atención en el domicilio sin necesidad de hospitalización con más frecuencia que aquellos sin hepatocarcinoma (13 vs. 2, $p = 0,049$). La tasa de reingreso tras la interconsulta con CP fue del 17,8%. La supervivencia libre de reingreso fue del 79,9% a los 30 días y del 62,1% a los 60 días. Registramos 43 *exitus*, la mayoría en el hospital (21) y en UCP (15). De los pacientes derivados a ESAD, el 30% fallecieron en el domicilio. Para el total de los pacientes, la mediana de tiempo entre la derivación a CP y el *exitus* fue de 16 días (rango 1-94). La supervivencia fue menor en los pacientes con ECOG ≥ 2 ($p = 0,002$). Al analizar exclusivamente los pacientes que fueron dados de alta (tanto a UCP como a ESAD), la mediana de tiempo entre la derivación a CP y el *exitus* fue de 33 días (rango 9-94). El 46,7% de los pacientes fueron sometidos a medidas invasivas en los 6 meses previos a la interconsulta a CP frente al 6,7% en los 6 meses posteriores ($p < 0,001$). Solo el 11,1% tenían una planificación anticipada de los cuidados previo a la interconsulta, respecto al 66,7% tras la misma ($p < 0,001$). En el 15,6% de los casos existía información sobre los cuidadores previo a la interconsulta, respecto al 60% tras la misma ($p < 0,001$). La derivación a cuidados paliativos de los pacientes con cirrosis avanzada, con o sin hepatocarcinoma, mejora la planificación anticipada de cuidados, reduciendo los procedimientos invasivos. En nuestra serie la tasa de reingreso fue baja y la supervivencia libre de reingreso tras el alta hospitalaria fue menor del 40% a los dos meses.

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

P-67. ACTIVATION OF PPAR α / γ PROTECTS AGAINST APAP-INDUCED HEPATOTOXICITY

Paul Gomez-Jauregui¹, Francisco González-Romero¹, Maider Apodaka-Biguri¹, Xabier Buque¹, Maria Crespo², Mariana Mesquita^{3,4}, Igor Aurrekoetxea^{1,5}, Beatriz Gómez-Santos¹, Igotz Delgado¹, Ane Nieva-Zuluaga¹, Mikel Ruiz de Gauna¹, Idoia Fernández-Puertas¹, Natalia Sainz-Ramírez¹, Kendall Alfaro-Jimenez¹, María Esther Urizar Uribarri⁶, Ainhoa Iglesias⁷, Francisco Javier Cubero^{4,8,9}, Guadalupe Sabio², Ana Zubiaga⁷ and Patricia Aspichueta^{1,5,8}

¹Department of Physiology University of the Basque Country UPV/EHU, Faculty of Medicine and Nursing, Leioa, Spain. ²Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain. ³Institute of Biology, Department of Plant Biology, PPG BMM, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil. ⁴Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ⁵Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. ⁶IMQ Clínica Zorrotzaurre, Bilbao, Spain. ⁷Department of Genetic, Physical Anthropology and Animal Physiology, Faculty of Science and Technology, University of

Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. ⁸National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBEREHD, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain. ⁹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain.

Acetaminophen (APAP), a common pain reliever, is the leading cause of hepatotoxicity being responsible for around 500 deaths annually in the United States. Thus, effective antidotes are required. The APAP-induced toxicity involves the dysregulation of pathways involved in liver metabolism, immunity and regeneration, processes in which E2F1 and E2F2 are might be involved. Therefore, the aims were: 1) to investigate if E2F1 and/or E2F2 are involved in APAP-induced liver injury and if so 2) to identify the mechanism and investigate whether the activation of beneficial processes improve the survival. For this, *E2f1*^{-/-}, *E2f2*^{-/-} and their wild-type (WT) mice were used. CD45.1 WT mice were used for bone marrow (BM) transplant. Hepatotoxicity was induced by intraperitoneal injection of 750 mg/kg (lethal dose) or 360 mg/kg (regenerative dose) APAP. Mice were evaluated 6, 24 and 48h post treatment. Survival and metabolic studies, anatomopathological evaluation of necrosis and immune infiltrate, immunohistochemistry, and protein and lipid levels analysis were performed. Additionally, both an agonist (Rosiglitazone) and an inhibitor (GW9662) of the PPAR- γ protein, an agonist of PPAR- α /PPAR- γ (Saroglitazar), and a Pan-PPAR agonist (Lanifinbrator) were used. The results showed that E2F1 deficiency exacerbated APAP-induced liver injury, whereas E2F2 deficiency had a protective effect. Accordingly, the increased inflammatory component, with neutrophils as the main recruited cells was found in *E2f1*^{-/-} mice, while was decreased in *E2f2*^{-/-} mice than in WT mice. This was reinforced with the determination of CD45⁺, CD11b⁺ and F4/80⁺ cells in the whole liver. BM transplants showed that the protection of *E2f2*^{-/-} mice or the susceptibility of *E2f1*^{-/-} mice was related to the effect of its deficiency in the liver rather than to changes in myeloid cell activity. The higher survival and protection in *E2f2*^{-/-} mice were linked to increased levels of ATGL, lipase involved in hydrolysis of lipid droplets, increased LC3-II levels and decreased p62 levels. This pro-lipophagic profile was linked with higher β -oxidation rate (FAO) and mitochondrial mass. Concomitantly, levels of the autophagy and FAO regulators, PPAR α and PPAR γ were found increased in *E2f2*^{-/-} mice livers. Pharmacological inactivation of PPAR γ exacerbated the APAP-induced hepatotoxicity in *E2f2*^{-/-} mice while administration of the PPAR γ agonist rosiglitazone protected against APAP-induced hepatotoxicity in *E2f1*^{-/-} mice and WT mice, prolonging survival and normalizing transaminases levels. Same profile was observed with the PPAR α / γ agonist saroglitazar or the PAN-PPAR agonist lanifinbrator. In conclusion, increased PPAR γ is involved in the protection of *E2f2*^{-/-} mice against APAP-induced hepatotoxicity. Activation of both PPAR α / γ protects against APAP-induced liver injury and could be valuable to protect against APAP liver-injury.

P-68. EFECTO DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR AMOXICILINA-CLAVULANATO SOBRE EL PERFIL MICROBIANO EN RATONES LIBRES DE GÉRMENES

Sara Román-Sagüillo¹, María Juárez-Fernández^{1,2}, Alba González-Robles¹, Raisa Quiñones-Castro³, Alejandro Crespo-Carazo¹, Susana Martínez-Flórez¹, Javier González-Gallego^{1,2}, Francisco Jorquera^{1,2,3}, María Victoria García-Mediavilla^{1,2}, Esther Nistal^{1,2} y Sonia Sánchez-Campos^{1,2}

¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos

III, Madrid, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción y objetivos: La amoxicilina-clavulánico (AC) es uno de los principales causantes de daño hepático idiosincrásico inducido por fármacos (iDILI). La microbiota intestinal está relacionada con el desarrollo de hepatopatías colestásicas, pero se desconoce su papel en el desarrollo y progresión de DILI inducido por AC (iDILI-AC). Nuestro objetivo es evaluar el efecto del trasplante de microbiota fecal (TMF) de pacientes iDILI-AC a ratones libres de gérmenes (GF) tratados con AC.

Métodos: Dos pacientes iDILI-AC (dDILI+), dos pacientes tratados con AC que no desarrollaron iDILI (dDILI-) y un control sano (dC) fueron elegidos como donantes en función de parámetros bioquímicos relacionados con iDILI, caracterizando su microbiota intestinal. Ratones GF fueron colonizados con materia fecal de estos donantes. Tras 3 semanas del TMF, los ratones se dividieron en tres grupos/donante y se trataron con amoxicilina (A), AC o su vehículo durante 7 días. Se recogieron muestras de suero a término, así como muestras de heces tras 3 semanas del TMF y a término para su posterior análisis bioquímico y de composición de microbiota por secuenciación masiva, respectivamente.

Resultados: La composición de microbiota fecal tras 3 semanas del TMF mostró un aumento significativo en la α -diversidad en los grupos dDILI+ y dDILI- comparados con dC, siendo más marcado en dDILI+. A nivel de β -diversidad, las comunidades bacterianas de los ratones dDILI+ se agruparon, separándose significativamente del grupo dC, mientras que las comunidades bacterianas de los ratones dDILI- se situaron entre dDILI+ y dC, mostrando un menor distanciamiento con el grupo dC que el grupo dDILI+. A nivel taxonómico, los grupos dDILI+ mostraron un aumento significativo de la abundancia relativa de la clase *Bacilli* y los géneros *Desulfovibrio*, *Barnesiella*, *Suterella*, *Slackia* y *Alistipes*, mientras que el filo *Bacteroidota* y el género *Parasutterella* disminuyeron respecto a los otros grupos. Tras el tratamiento, la relación hígado/peso corporal fue marcadamente mayor en dDILI+/A y dDILI+/AC en comparación con sus respectivos grupos dC y dDILI-. La bioquímica sérica mostró un incremento de bilirrubina en el grupo dDILI+/H₂O respecto al resto, mientras que dDILI+/AC mostró una disminución significativa respecto a su control. Además, AC generó mayor α -diversidad en dDILI+ en comparación con el resto, un aumento en la abundancia relativa de los filos *Actinobacteriota* y *Bacteroidota* y de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium_innocuum_group* y una reducción significativa en la clase *Alphaproteobacteria* respecto a los demás grupos.

Conclusiones: Independientemente del donante, el TMF de pacientes iDILI-AC a ratones GF genera un perfil microbiano particular diferente al obtenido con pacientes sanos o con no iDILI-AC. Sin embargo, son necesarios más estudios sobre la posible influencia de estos perfiles en el desarrollo de iDILI-AC.

Agradecimientos: PID2020-120363RB-I00, LE017-P20. CIBEREHD fundado por ISCIII.

P-69. THE MT/MG LINEAGE REPORTER STRAIN REVEALS HEPATOCYTES AS MAJOR CONTRIBUTORS TO THE INCREASE IN CIRCULATING EXTRACELLULAR VESICLES (EVs), AND THE LUNG AS THEIR MAIN TARGET ORGAN, IN MICE WITH ACUTE LIVER INJURY

Elena Blázquez¹, Elena Vázquez-Ogando¹, Marta Puerto^{1,2}, Christian Ruiz¹, Laura Moreno^{1,3}, Javier Cubero^{1,2,4}, Yulia Nevzorova^{1,2,4}, Jordi Gracia-Sancho^{2,5}, Félix Royo^{2,6}, Juan Manuel Falcón^{2,6}, Raquel Herrero^{3,7}, Rafael Bañares^{1,2,4} and Javier Vaquero^{1,2}

¹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Spain. ²CIBEREHD, Spain. ³CIBERES, Spain. ⁴Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain. ⁵Liver Vascular

Biology Research Group, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Barcelona (IDIBAPS), Spain. ⁶Exosomes Lab & Metabolomics Platform, CICbioGUNE, Spain. ⁷Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Getafe, Spain.

Introduction: Increases in circulating extracellular vesicles (EVs) have been reported in patients and rodents with acute liver injury of diverse etiologies. Whether hepatocytes contribute to the EVs increase is still unknown. The Cre/LoxP system combined with lineage reporter mouse strains, such as the mT/mG strain, could be a useful tool to investigate *in vivo* the cellular source of EVs.

Objectives: i. To evaluate the contribution of hepatocyte-released EVs to the increase of circulating EVs, and ii. to determine the main organ destination of hepatocyte-derived EVs in mice with acetaminophen (APAP)- induced liver injury.

Methods: We used male C57Bl6 mice, mT/mG mice (express Tomato-dye protein in all cells, mT), and AlbCre x mT/mG mice, generated by breeding homozygous Albumin-cre (AlbCre) mice and mT/mG mice. AlbCre x mT/mG mice express EGFP in the plasma membrane (mG) of hepatocytes and mT fluorescence in all other cells. The effect of APAP on EVs release was studied both *in vitro*, by exposing primary hepatocytes from the 3 mouse strains to APAP (10 mM) and *in vivo*, in mice receiving an i.p. injection of APAP (300 mg/kg bw). Experiments terminated 24 h after APAP challenge. EVs were isolated by ultracentrifugation (UC) of culture media and plasma. We assessed hepatocyte cell death in primary hepatocytes (LDH assay) and in mice (liver histology, blood biochemistry), the concentration of total EVs (FM4-64 probe), exosomes (CD81+ EVs), and apoptotic bodies (Annexin V+ EVs) in culture media and mouse plasma by flow cytometry, and the size and concentration of EVs by Nanoparticle Tracking Analysis (NTA). The biodistribution of hepatocyte-derived EVs was assessed by FCy by evaluating the presence of mG+ fluorescence in cells of disaggregated tissues (lung, kidney, spleen, heart) of AlbCre x mT/mG mice receiving APAP. FCy was performed with a MACSQuant16 flow cytometer (Miltenyi) and analyzed with Kaluza software (Beckman Coulter).

Results: Administration of APAP caused cell death in primary hepatocytes and hepatocellular necrosis in mice. In primary hepatocytes, APAP caused an increase in the concentration of total EVs, exosomes, and apoptotic bodies in the culture media, as assessed by FCy. The NTA also showed an increase in the concentration of EVs isolated by UC without affecting their size. In all mouse strains, APAP administration caused a major increase in the concentration of EVs in plasma. The increase was at the expense of mT+ EVs in mt/mG mice and of mG+ EVs in AlbCre x mT/mG mice. Among the organs studied in AlbCre x mT/mG mice receiving APAP, only the

lung cells showed an increase in mG+ fluorescence as compared with saline-treated mice.

Conclusions: Hepatocytes are major contributors to the increase of circulating EVs in mice with APAP- induced liver injury, with the lung being their main target organ. The lineage reporter mT/mG mouse strain is a valuable *in vivo* tool for investigating the cell type of origin of circulating EVs.

P-70. GENE SET ENRICHMENT ANALYSIS FOR GENOME-WIDE DNA METHYLATION DATA FROM IDIOSYNCRATIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY (DILI) PATIENTS

Romina Lorena de los Santos Fernández¹, Marina Villanueva Paz¹, Ismael Álvarez Álvarez¹, Hao Niu¹, Camilla Stephens¹, Andrés González Jiménez², Guillermo Paz López², José Pinazo Bandera¹, Gonzalo Matilla Cabello¹, María Isabel Lucena González¹, Inmaculada Medina Cáliz¹ and Raúl Andrade Bellido¹

¹Servicios de Aparato Digestivo y Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Universidad de Málaga, Spain. ²Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Spain.

Introduction: Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) is a complex pathology involving drug, host and environmental factors. In a previous analysis of our group, an overall tendency towards DNA hypomethylation was observed in the DILI group when compared to healthy subjects. This study aimed to identify the most affected cellular processes in DILI patients.

Methods: Peripheral blood DNA was extracted from 32 DILI patients enrolled in the Spanish DILI Registry and 32 healthy controls. DNA methylation analysis was carried out by microarray assays using Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit (Illumina). Whole-genome amplification and hybridization were performed with BeadChip microarray (Illumina). Cytosine methylation state was assessed by single-base extension and analysis with the HiScan SQ module (Illumina). Analysis of differentially methylated regions, gene ontology (GO), and KEGG enrichment were done with R4.3.1.

Results: The GO cellular component enrichment analysis has shown the top cellular functions associated with the most significant differentially methylated genes in DILI were related to cell junction processes and early endocytosis. The GO biological process enrichment analysis revealed the most significant differen-

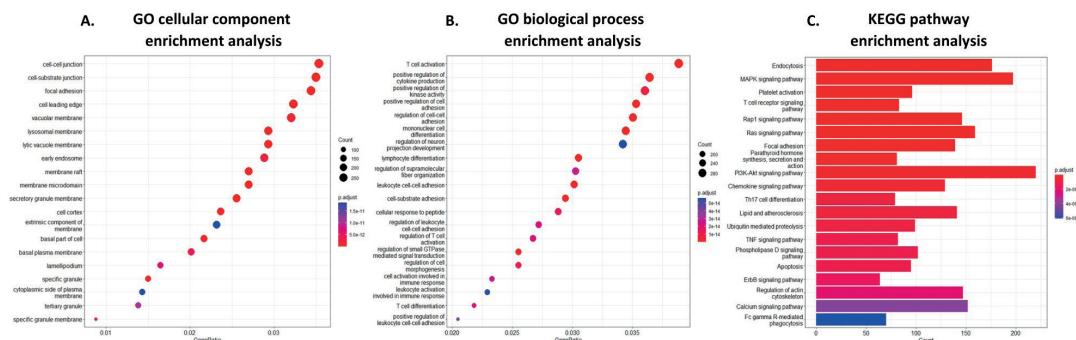


Figure: A. GO cellular component enrichment analysis: “Gene ratio” is a percentage that indicates the amount of significant differentially methylated genes (p.adjust<0,05) associated with a GO term in relation to the total number of genes within that GO category. “Count” is a representation of the number of the significant differentially methylated genes in each GO category (p.adjust<0,05) . In red is indicated the highest significant differential methylation. B. GO biological process enrichment analysis: “Gene ratio” is a percentage that indicates the amount of significant differentially methylated genes (p.adjust<0,05) associated with a GO term in relation to the total number of genes within that GO category . “Count” is a representation of the number of the significant differentially methylated genes in each GO category (p.adjust<0,05) . In red is indicated the highest significant differential methylation. C. KEGG pathway enrichment analysis: “Count” is a representation of the number of the significant differentially methylated genes for each KEGG pathway (p.adjust<0,05). In red is indicated the highest significant differential methylation.

Figura P-70.

tially methylated genes in DILI were related to adaptative immune system activation, especially the ones involved in T-cell activation. Regarding the KEGG pathway enrichment analysis, the most relevant were those implicated in endocytosis, platelet activation, MAPK and T-cell receptor signalling pathways.

Conclusions: During DILI episodes, differential DNA methylation was especially associated with genes involved in diverse processes on the cell membrane (early endocytosis, cell-cell junction and signaling pathways) and adaptive immune system activation.

Funding: AEMPS, CIBERehd, ISCIII cofounded by European Union (PI21/01248, PI-0310-2018), Consejería de Salud de la Junta de Andalucía-FEDER (PEMP-0127-2020).

P-71. RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS PERFILES METABOLÓMICOS Y DE ÁCIDOS BILIARES EN EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD POR AMOXICILINA-CLAVULÁNICO

Sara Román-Sagüillo¹, Raisa Quiñones Castro², Alba González-Robles¹, María Juárez-Fernández^{1,3}, Susana Martínez-Flórez¹, Javier González-Gallego^{1,3}, Francisco Jorquera^{1,2,3}, María Victoria García-Mediavilla^{1,3}, Camilla Stephens^{3,4}, Mercedes Robles-Díaz^{3,4}, Ramiro Jover^{3,5}, Esther Nistal^{1,3} y Sonia Sánchez-Campos^{1,3}

¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Complejo Asistencial Universitario de León, Servicio de Aparato Digestivo, León, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España.

⁴Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, España.

⁵Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia, España.

Introducción y objetivos: La lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos (iDILI) es una enfermedad multifactorial cuyo principal agente causal es la amoxicilina-clavulánico (AC). La microbiota intestinal desempeña un papel clave en la progresión y el desarrollo de los trastornos hepáticos. Sin embargo, su influencia en iDILI y iDILI causado por AC (iDILI-AC) sigue siendo incierta. Por tanto, nuestro objetivo es determinar la existencia de un perfil de microbiota intestinal asociado a los pacientes con iDILI e iDILI-AC.

Métodos: Se incluyeron 46 pacientes que se dividieron en 4 grupos: controles sanos (C), pacientes con hepatitis aguda no iDILI como grupo control de daño hepático (H), pacientes con iDILI (iDILI) y, dentro de este grupo, pacientes con iDILI causada por AC (iDILI-AC). Se obtuvieron muestras de sangre y heces, a partir de las cuales se realizaron determinaciones de parámetros hematológicos y bioquímicos, ácidos biliares (BAs) séricos y fecales y análisis metagenómicos y metabolómicos fecales. Además, se realizaron análisis de correlación entre estos parámetros.

Resultados: Se observaron diferencias significativas al comparar los grupos C, iDILI y H. Los niveles de ALT, AST, ALP, GGT y bilirrubina total aumentaron significativamente, mientras que la concentración de albúmina se redujo significativamente en los grupos iDILI y H en comparación con C, lo que confirma la disfunción hepática. El análisis de la microbiota intestinal mostró una reducción significativa de la familia *Barnesiellaceae* y de los géneros *Barnesiella* y *Clostridia UCG014*, mientras que el género *Alloprevotella* aumentó en el grupo iDILI. El análisis metabolómico y de los perfiles de BA fecales y séricos en los pacientes con iDILI mostraron una reducción significativa del ácido n-acetilglutámico y la piridoxamina, así como de los BAs secundarios y no conjugados, que se asoció con un aumento de los BA primarios y conjugados en comparación

con el grupo C. Además, se observaron correlaciones significativas entre el metagenoma, el metaboloma y los BA en las heces. Por último, comparando los grupos iDILI e iDILI-AC, se observaron diferencias asociadas con AC, incluyendo un aumento significativo del género *Catenibacterium* y una menor abundancia de los géneros *Barnesiella*, *Lachnospira* y *Oscillibacter*. Además, metabolitos como la 3-metilxantina aumentaron significativamente, mientras que la glutamina se redujo en iDILI-AC.

Conclusiones: La composición de la microbiota intestinal se altera en los pacientes con iDILI, y más específicamente en los pacientes con iDILI-AC, mostrando dos patrones diferentes que podrían estar relacionados con una alteración del metaboloma y del metabolismo de BA. Por lo tanto, la microbiota intestinal podría desempeñar un papel en la aparición y desarrollo de iDILI-AC. Sin embargo, más estudios son necesarios.

Agradecimientos: PID2020-120363RB-I00, LE017-P20. CIBERehd fundado por el ISCIII.

P-72. A NOVEL AND COMPREHENSIVE MULTIPARAMETRIC FLOW CYTOMETRY STRATEGY REVEALS SPECIFIC ALTERATIONS IN CIRCULATING IMMUNE CELL TYPES IN MICE WITH ACETAMINOPHEN (APAP)- INDUCED LIVER INJURY

Elena Blázquez¹, Marta Puerto^{1,2}, Johanna Sierra¹, Christian Ruiz¹, Laura Moreno^{1,3,4}, Yulia Nevzorova^{1,2,3}, Marjorie Pion¹, Rafael Correa¹, Raquel Herrero^{4,5}, Javier Cubero^{1,2,3}, Rafael Bañares^{1,2,3} and Javier Vaquero^{1,2}

¹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Spain. ²CIBEREHD, Spain. ³Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain. ⁴CIBERES, Spain. ⁵Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Getafe, Spain.

Introduction: Patients with acute liver injury present disturbances in circulating immune cells, but their relevance is unclear due in part to the difficulty of comprehensively evaluating blood immune profiles in murine models. Indeed, the amount of blood used for such evaluations is usually incompatible with mouse survival, and endogenous fluorescent mouse strains have additional limitations.

Objectives: 1) To develop a multiparametric flow cytometry (FCy) strategy for performing a comprehensive evaluation of circulating immune cells using an amount of blood compatible with survival in mice with endogenous Tomato-dye protein (mT) fluorescence, and 2) To determine the alterations of circulating immune cells caused by acetaminophen (APAP)-induced liver injury in Alb-Cre x mT/mG fluorescent mice using the new strategy.

Methods: We used male AlbCre x mT/mG mice (22-28 gr bw), which endogenously express EGFP in hepatocytes and mT in all other cell types. We designed two multiparametric FCy antibody panels (12 colors and 50 µl of blood/panel). Two phycoerythrin channels were not used due to the endogenous mT fluorescence. Mice (n = 4-6/group) received APAP (300 mg/kg bw i.p.) or an equivalent volume of saline. Blood was collected by retro-orbital bleeding in EDTA-containing tubes 24 h after APAP injection. After incubation with antibodies and erythrocyte lysis, blood samples were analyzed in a MACSQuant® Analyzer 16 Flow Cytometer (Miltenyi Biotec, Germany) and by Kaluza Analysis Software (Beckman Coulter, USA). Liver injury was evaluated by histology (H&E staining) and serum biochemistry.

Results: Mice that received APAP presented increased ALT, AST, and LDH in serum and severe hepatocellular necrosis in histology. Hepatocellular necrosis correlated positively with serum ALT. The antibody FCy panels allowed the evaluation of up to 35 different immune cell phenotypes in a total of 100 µl blood. Unsupervised clustering and principal component analyses of blood immune cell profiles clearly distinguished mice that received APAP from those that did not. APAP-induced liver damage was associated with an

important reduction of circulating lymphocytes, mostly due to the decrease of B lymphocytes, particularly type 1 and 2 but not of plasma cells. Mice with APAP-induced liver injury also showed moderate increases of T lymphocytes, particularly of the subpopulations of activated-CD4+, Th2, Th17, CD8+, and activated-CD8+ cells, and of granulocytes, particularly of neutrophils, as well as a pronounced decrease of the proportion of immature dendritic cells.

Conclusions: Our novel multiparametric FCy strategy allows the comprehensive examination of circulating immune cells in living mice. APAP-induced liver injury in mice causes alterations in specific populations of circulating immune cells, reproducing some of the alterations reported in patients with acute liver failure and opening new avenues for studying their pathophysiological relevance.

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

P-73. UN VALOR DE REC MENOR DE 15% ES UNA HERRAMIENTA EXCELENTE PARA DESCARTAR LA ENFERMEDAD DE WILSON EN PRÁCTICA CLÍNICA

Zoe Mariño¹, Clàudia Garcia-Solà¹, Anna Soria¹, Sabela Lens¹, Adrià Juanola¹, Jordi Gratacos-Ginès¹, Elisa Pose¹, María Carlota Londoño¹, Sergio Rodríguez-Tajes¹, Isabel Graupera¹, Xavier Fornés¹ y Mercè Torra²

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

²Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: El diagnóstico de la enfermedad de Wilson (EW) es complejo. El cobre intercambiable (CuEX) y su ratio respecto al cobre total (REC, %) reflejan la fracción tóxica de cobre en el organismo y su uso se ha extendido en los últimos años en España. Un REC > 18% identifica a los pacientes con EW de debut (AUROC 1, según El Balkhi *et al.*, 2011), siendo significativamente superior al REC de portadores o individuos sanos, donde es típicamente inferior a < 15%. Entre pacientes con EW en tratamiento, el REC tiende a ser inferior, pero > 15% (Guillaud *et al.*, 2018). Nuestro objetivo fue evaluar el uso del REC como biomarcador diagnóstico desde su puesta a punto y generalización en el Servicio de Bioquímica del Hospital Clínic en Diciembre 2021.

Métodos: Análisis retrospectivo de las indicaciones de CuEX ($\mu\text{g}/\text{dL}$)/ REC en nuestro centro. La medición del CuEX/REC se realizó mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente. En pacientes con > 1 determinación, se ha considerado la primera. En pacientes con EW se ha mantenido la medición al debut y otra en seguimiento. Las variables se expresaron en medianas (IQR) y en n (%). Para el análisis estadístico se ha utilizado SPSS V27.

Resultados: Se han revisado 341 determinaciones (año 2021, 3%; año 2022, 48%; año 2023, 49%), mayoritariamente solicitadas desde el Servicio de Hepatología (95,2%). El estudio se solicitó en 275 pacientes sin EW conocida (80,6%) vs. 60 pacientes con EW (17,6%) y 6 portadores (1,8%) [edad global 42 años (30- 55), 54% hombres, sin diferencias entre grupos]. El motivo de solicitud se recoge preliminarmente en 184 pacientes (53,9%): estudio de hepatitis aguda (15,8%) o elevación crónica de transaminasas (23,4%), signos ecográficos de hepatopatía o esteatosis (13%), colestasis (5,4%) y pacientes con EW en seguimiento (29,9%) o al diagnóstico (1,6%). La ceruloplasmina (Cp) fue significativamente diferente entre pacientes EW vs. no Wilson vs. portadores (Kruskal-Wallis): Cp 0,05 g/L (0,05-0,14) vs. 0,26 (0,20-0,29) vs. 0,21 (0,17-0,25), $p < 0,001$. Sin embargo, el VPN de Cp < 0,20 g/L fue solo del 43,2%. El REC fue

significativamente superior en pacientes EW vs. no Wilson vs. portadores: 23,3% (12-40) vs. 4,9% (3,9-5,9) vs. 5% (4- 6,5), $p < 0,001$. Un valor de REC $\geq 18\%$ identificó a 36/ 60 (60%) pacientes con EW y REC $\geq 15\%$ aumentó la sensibilidad al 70% de EW. Solo se identificó un caso falso positivo (REC > 18%) correspondiente a una mujer con hepatitis aguda grave por hepatitis autoinmune (2,7%). El valor de REC < 15% presentó un VPN de 91,9% para descartar EW. Todos los portadores presentaron REC < 15%. Se dispondrá de datos definitivos de toda la cohorte en los próximos meses.

Conclusiones: La medición del REC es una buena estrategia para descartar EW en un servicio de Hepatología.

P-74. UTILIDAD DE LA METALOTIONEÍNA 1 (MT-1) COMO HERRAMIENTA HISTOLÓGICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

Clàudia Garcia-Solà¹, Gabriela Caballero², Anna Soria³, Octavi Bassegoda³, Anna Pocurull³, Xavier Fornés³, Isabel Graupera³, Alba Díaz² y Zoe Mariño¹

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

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. ³Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: Los hallazgos histológicos de la enfermedad de Wilson (EW) son inespecíficos, siendo la esteatosis la característica más típica. Por ello puede confundirse con otras hepatopatías de mayor prevalencia, especialmente con la MASLD. Las técnicas histoquímicas (orceína, rodanina) tienen baja sensibilidad y la cuantificación intrahepática del cobre se realiza solo si la sospecha clínica de EW es elevada, dada su baja disponibilidad y elevado coste. En 2021, Rowan *et al.* sugirieron que la tinción inmunohistoquímica de metalotioneína-1 (MT-1), principal chaperona intrahepática del cobre, podía ser una buena estrategia para la diferenciación de EW de otras hepatopatías. Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de esta tinción entre pacientes EW y un grupo de MASLD con IMC normal, donde el diagnóstico diferencial podría tener mayor dificultad.

Métodos: Evaluación histológica ciega por 2 anatomo-patólogas mediante clasificación Ishak/CRN de biopsias hepáticas de 20 pacientes con EW (grupo EW) y 29 pacientes MASLD con IMC < 31 kg/m² (grupo LEAN). Se evaluó MT-1 según la clasificación propuesta por Rowan *et al.* Se recogieron variables clínicas y analíticas de ambos grupos. Las variables se expresaron en medianas/ IQR25-75 o porcentajes. Para el análisis estadístico se utilizó χ^2 / U-Mann-Whitney, e índice kappa para la concordancia interobservador.

Resultados: La edad del grupo EW fue menor que en el grupo LEAN (37,5 vs. 70 años, $p < 0,01$). En EW, las biopsias se realizaron mayoritariamente durante el seguimiento (mediana tras diagnóstico 13 años) por alteración del perfil hepático o sospecha de comorbilidades (50%). En grupo LEAN, > 70% de las biopsias corresponden a estudio etiológico/sospecha enfermedad avanzada. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado o tipo de inflamación portal/lobulillar, fibrosis o esteatosis (grado, tipo o disposición) entre ambos grupos. La AST y GGT (pero no ALT) al momento de la biopsia fueron significativamente mayores en grupo LEAN (56 vs. 35 UI/L; 104 vs. 46 UI/L en EW respectivamente, $p < 0,05$). El grupo EW presentaba más núcleos glicogenados (50 vs. 20,7%, $p = 0,033$) mientras que la esteatohepatitis se observó únicamente en grupo LEAN (41 vs. 0%, $p < 0,01$). El 70% de las biopsias del grupo EW fueron consideradas positivas para MT-1 vs. 0% de las biopsias LEAN ($p < 0,01$) con un H-score de 205 (IQR25-75 137,5-242,5) vs. 0 en LEAN ($p < 0,01$). La concordancia interobservador fue excelente ($\text{kappa} = 0,896$). El marcaje de MT-1 no resultó diferente en pacientes EW en relación con el tiempo de

evolución, tipo de tratamiento recibido, cantidad de cobre intra-hepático (disponible solo en 8) o niveles de ceruloplasmina.

Conclusiones: La tinción de MT-1 podría constituir una buena estrategia para la diferenciación histológica entre la EW y la MASLD. Está pendiente ser evaluada en otras hepatopatías.

P-75. PREDICCIÓN DE EVENTOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON CIRUGÍA DE FONTAN MEDIANTE LOS VALORES BASALES DE RIGIDEZ HEPÁTICA

Luis Téllez¹, Elena Garrido¹, Elvira Garrido Lestache², Jesús Donate¹, Antonio Guerrero¹, María Álvarez², María Toledano², María Torres¹, Elena Frontino¹, María Jesús del Cerro² y Agustín Albillos²

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ²Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

Introducción: El pronóstico de los pacientes con cirugía de Fontan (CF) dependería del desarrollo de fibrosis hepática grave.

Objetivos: Investigar si la rigidez hepática (RH) estimada mediante elastografía de transición predice eventos clínicos tras CF.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo con inclusión consecutiva de 84 pacientes con CF y seguimiento de al menos 1 año o hasta aparición del evento clínico de interés (ingreso por evento cardíaco agudo, desarrollo/empeoramiento de la ascitis (necesidad de paracentesis/ingreso por este motivo), carcinoma hepatocelular (CHC), muerte o trasplante cardíaco/combinado). Basándonos en análisis previos, los pacientes fueron clasificados según el riesgo de fibrosis grave (bajo, < 17,0 kPa; intermedio 17,0-30,0 kPa; alto, > 30 kPa).

Resultados: 58,3% varones con una edad media de 27,4 (7,5) años. El 16,7% presentaba historia de ascitis y la media de rigidez hepática basal fue de 25,4 (13,8). El seguimiento medio fue de 68,2 (25,7) meses, con una mortalidad acumulada del 7,1% (2,4% por causa hepática) y necesidad de trasplante cardíaco del 4,8%. Las incidencias acumuladas de CHC a 1, 3 y 5 años fueron de 2,4%, 4,8% y 6%; las de necesidad de ingreso por evento cardíaco agudo de 2,4%, 9,5% y 22,6%; y las de aparición/empeoramiento de la ascitis de 4,8%, 6% y 22,6%. En el análisis multivariante una mayor RH basal se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de

muerte o trasplante, desarrollo de ascitis o empeoramiento de la misma y una mayor probabilidad de ingreso por evento cardíaco agudo, pero no con un mayor riesgo de CHC. Los pacientes con alta probabilidad de fibrosis grave (> 30 kPa) presentaron mayor probabilidad de muerte o trasplante (HR 10,3), mayor probabilidad de desarrollo o empeoramiento de ascitis (HR 8,1) y de necesidad de ingreso (HR 5,5) (p < 0,01).

Conclusiones: La RH permite predecir eventos clínicos relevantes en los pacientes con CF y una mejor estratificación del riesgo de forma rápida y no invasiva.

P-76. UTILIDAD DEL GENOTIPADO MEDIANTE MUESTRA BUCAL EN SUJETOS CON DÉFICIT DE A1- ANTITRIPSINA Y RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA

Andrea María Morant Domínguez¹, Carlos González Alayón¹, Agustín Medina González², Miguel Moreno¹, Isabel Suárez Toste², Alicia Pérez Rodríguez² y Manuel Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) es una condición genética infradiagnosticada rara, pero relativamente frecuente en nuestra área sanitaria, que puede predisponer a padecer daño hepático además de enfisema pulmonar. Recientemente se dispone de una nueva herramienta de genotipado a partir de muestra bucal que de forma descentralizada y simple permite la detección de 14 variantes alélicas del gen SERPINA1. En el seno de un estudio de cribado en domicilio para familiares consanguíneos de pacientes con DAAT, nos propusimos evaluar en sujetos con genotipo de alto riesgo de fibrosis la prevalencia de enfermedad hepática y característica de estos sujetos.

Métodos: Se diseñó un estudio prospectivo transversal que incluyó sujetos ≥ 18 años con DAAT conocido (casos índices) y consanguíneos que fueron evaluados mediante la toma de hisopos bucales en consulta y/o domicilio con posterior envío postal. Mediante genotipado (Alpha-ID, ProGENIKA Biopharma), se identificaron aquellos con mayor riesgo de fibrosis hepática (ZZ; SMMalton; SZ; MMMalton) que fueron incluidos. Se registraron variables sociodemográficas, parentesco, genéticas y analíticas para cálculo de índices de

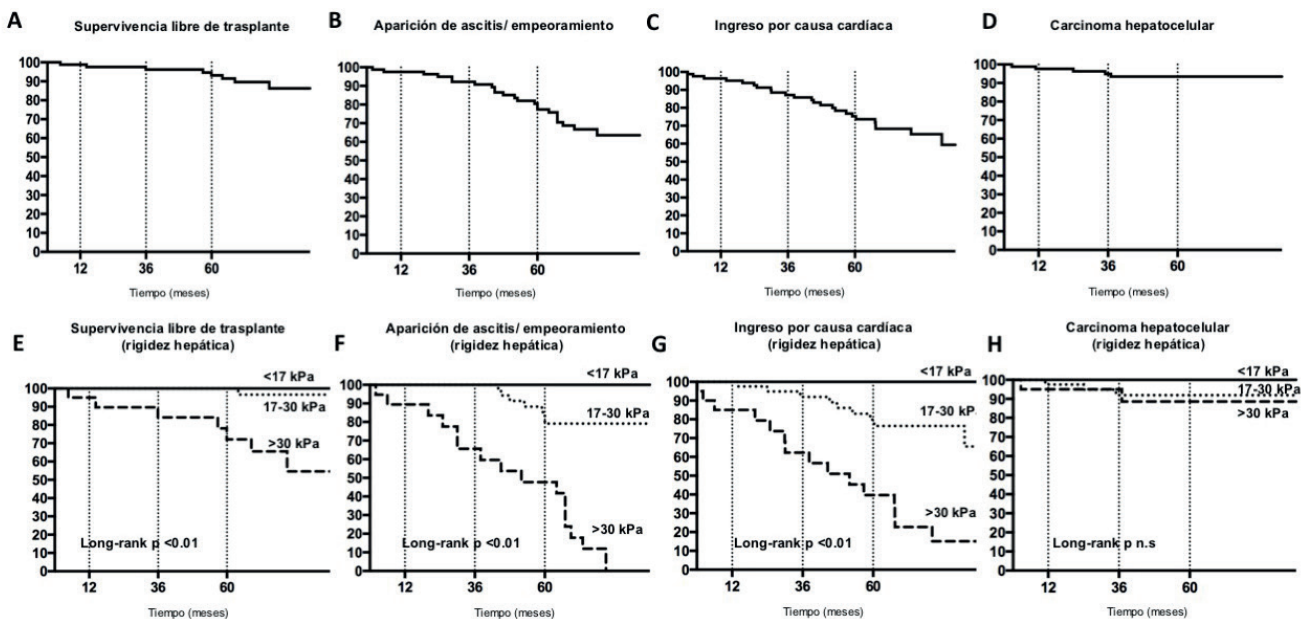


Figura P-75.

fibrosis (FIB-4 y APRI) y elastografía.

Resultados: Desde ene'2018/oct'2023 se recopilaron muestras de 2.066 sujetos (casos índices; n = 1.433 y consanguíneos, n = 633), de los que se identificaron 161 sujetos (8%) en riesgo alto de padecer fibrosis. Se presentan datos de los primeros 55 casos (edad 64 ± 8 años, mujeres 55%): 34 casos índice y 21 consanguíneos con genotipos SZ (n = 17, 31%), ZZ (n = 16, 29%), ZMmalton (n = 16, 29%), MMmalton (n = 1) y variantes raras (n = 5). Los niveles séricos de AAT estaban disminuidos (mediana 47 ± 2,8 g/L (8-115)), y el 55% del total de sujetos presentaban disminución grave (< 60 g/L). El 40% (n = 22) tenía datos de enfisema pulmonar según pruebas de función respiratoria. En el 97% se obtuvieron medidas válidas de elastografía (mediana 4,5 kPa (2,8-32,8) siendo el 13% (n = 7) fibrosis significativa, 13% (n = 7) avanzada, y 4% (n = 2) datos de cirrosis. Se observó FIB-4 ≥ 1,3 y APRI ≥ 0,5, en 20% y 11% respectivamente. Globalmente la prevalencia de fibrosis, al menos significativa, fue del 30% (n = 16) y avanzada/cirrosis en el 16% (n = 9). En el grupo de casos índices se objetivó fibrosis al menos significativa en el 32% (n = 11) y en consanguíneos el 24% (n = 5). En el análisis multivariable se asoció a fibrosis avanzada tener un FIB-4 ≥ 1,3 (OR = 5,9 [IC95% 0,0-0,32; p = 0,015] y niveles de bilirrubina anormales (OR = 5,1 [IC95% 2,6 -3,1; p = 0,024). No se encontró asociación a ningún genotipo específico.

Conclusiones: El genotipado de sujetos con DAAT a través de muestras bucales identificó un 8% de sujetos en riesgo de fibrosis hepática, mostrando el 30% al menos fibrosis significativa y un 16% fibrosis avanzada/cirrosis. El cribado genético en consanguíneos mediante muestra bucal resulta factible y útil para identificar pacientes en riesgo de fibrosis por DAAT.

P-77. EPISODIOS DE RECHALLENGE POSITIVO EN HEPATOTOXICIDAD: ANÁLISIS DE CASOS EN DOS REGISTROS PROSPECTIVOS SEGÚN LAS DEFINICIONES PREEXISTENTES

José María Pinazo Bandera^{1,2}, Ismael Álvarez Álvarez^{2,3}, Hao Niu^{2,4}, Inmaculada Medina Cáliz⁴, Enrique del Campo Herrera³, Aida Ortega Alonso^{1,2}, Mercedes Robles Díaz^{1,2}, Nelia Hernández⁵, Fernando Bessone⁶, María Isabel Lucena^{2,4}, Raúl J Andrade^{1,2} y Miren García Cortés^{1,2}

¹Unidad de Hepatología, UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma Bionand, Universidad de Málaga, España. ²Centro de Investigación Biomédico en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma Bionand, Universidad de Málaga, España. ⁴UGC Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma Bionand, Universidad de Málaga, España. ⁵Hospital Clínicas, Montevideo, Uruguay. ⁶Hospital Centenario, Universidad Rosario Nacional, Rosario, Argentina.

Introducción: La reexposición positiva del daño hepático inducido por fármacos (DILI) se ha relacionado tradicionalmente con una mayor gravedad. Analizamos la presentación clínica, los resultados y los principales fármacos relacionados con la reexposición positiva en dos registros prospectivos de DILI.

Métodos: Se incluyeron casos de los registros español y latinoamericano de DILI. Se compararon los datos demográficos y parámetros clínicos/bioquímicos de los casos de *rechallenge* positivo con los casos de primer episodio DILI.

Resultados: De 1.405 DILI idiosincrásicos, 62 casos tuvieron una reexposición positiva (4,2%). Se objetivaron diferencias significati-

vas en los antecedentes de alergias medicamentosas en el momento del reconocimiento del DILI entre el grupo primer episodio y el grupo de reexposición positiva (p = 0,04). Los pacientes con *rechallenge* positivo tuvieron una duración del tratamiento y una latencia más cortas que los casos de primer episodio (p < 0,001). Además, los niveles de aspartato transaminasa (AST) aumentaron significativamente en los pacientes con *rechallenge* positivo en comparación con los pacientes con un único episodio (mediana de 11 frente a 6,4 XLSN p = 0,012). Los casos de reexposición mostraron un mayor tiempo hasta la normalización del perfil hepático (138 frente a 93 días p = 0,02) (tabla). El principal fármaco implicado en las recaídas positivas fue amoxicilina-clavulánico (n = 10), seguido de las hierbas/suplementos dietéticos (n = 7) y antituberculosos (n = 4). Los antiinfecciosos (n = 18) fueron el grupo farmacológico más común. La mayoría de los eventos de reexposición fueron involuntarios (n = 45), siendo la ausencia de diagnóstico en el primer episodio DILI el principal motivo (n = 31).

Table 1. Demographics, clinical characteristics, laboratory parameters and outcome between the first episode and positive rechallenge in cases of DILI from the Spanish and Latin American DILI registries.

	Whole registry (n=1,405)	First episode of DILI (n=1,343)	Positive rechallenge (n=62)	p value
Age (years), mean±SD (range)	52±18 (11-91)	53±18 (11-91)	49±17 (23-90)	0.131
Female, n (%)	742 (53)	708 (53)	34 (55)	0.744
BMI (kg/m ²), mean±SD	26±4.4	26±4.5	25±4.3	0.183
Diabetes mellitus, n (%)	143 (10)	141 (10)	2 (3.2)	0.082
Dyslipidaemia, n (%)	153 (18)	147 (19)	6 (13)	0.537
Hypertension, n (%)	283 (20)	270 (20)	13 (21)	0.868
Underlying hepatic disease, n (%)	97 (12)	89 (11)	8 (17)	0.211
History of drug allergy, n (%)	77 (5.5)	77 (5.7)	0 (0)	0.045
Pattern of liver injury, n (%)				0.083
Hepatocellular	876 (64)	828 (64)	48 (77)	
Cholestatic	268 (20)	261 (20)	7 (11)	
Mixed	219 (16)	212 (16)	7 (11)	
<i>DILI episode characteristics</i>				
Jaundice, n (%)	907 (65)	870 (65)	37 (60)	0.412
Hospitalisation, n (%)	698 (50)	672 (50)	26 (42)	0.212
Hypersensitivity features, n (%)	558 (40)	534 (40)	24 (39)	0.974
Fever, n (%)	160 (11)	154 (11)	6 (9.7)	0.819
Rash, n (%)	128 (9.1)	124 (9.2)	4 (6.5)	0.651
Peripheral eosinophilia, n (%)	284 (20)	271 (20)	13 (21)	0.880
Lymphopenia, n (%)	209 (15)	199 (15)	10 (16)	0.777
Arthralgia, n (%)	47 (3.3)	42 (3.1)	5 (8.1)	0.052
Positive autoantibody titres, n (%)	265 (19)	249 (19)	16 (26)	0.153
Total oral daily dose (mg), median (IQR)	375 (75-1,600)	349 (75-1,600)	500 (100-1,200)	0.418
Duration of therapy (d), median (IQR)	30 (9-72)	31 (10-74)	15 (4-40)	<0.001
Time to onset (d), median (IQR)	26 (10-62)	27 (10-65)	15 (5-31)	0.001
Concomitant drugs, n (%)				0.980
None	435 (31)	415 (31)	20 (32)	
1-2 drugs	551 (39)	526 (39)	25 (40)	
3-4 drugs	269 (19)	258 (19)	11 (18)	
>5 drugs	150 (11)	144 (11)	6 (9.7)	
<i>Laboratory parameters at onset (x ULN), median (IQR)</i>				
Total bilirubin	4.6 (1.1-9.9)	4.6 (1.1-10)	3.5 (1.3-6.9)	0.168
Aspartate aminotransferase (AST)	6.5 (2.9-19)	6.4 (2.9-19)	11 (3.7-26)	0.012
Alanine aminotransferase (ALT)	9.7 (4.8-23)	9.5 (4.7-23)	14 (5.3-31)	0.066
Alkaline phosphatase (ALP)	1.6 (1.0-2.6)	1.6 (1.0-2.6)	1.2 (0.8-3.0)	0.078
International Normalized Ratio (INR), median (IQR)	1.1 (1.0-1.3)	1.1 (1.0-1.3)	1.1 (1.0-1.2)	0.703
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.9 (0.7-1.0)	0.9 (0.7-1.0)	0.9 (0.7-1.0)	0.414
Platelets (x10 ⁹ /mL), mean±SD	234±83	234±84	229±62	0.761
Severity, n (%)				0.656
Mild	446 (33)	423 (32)	23 (38)	
Moderate	779 (57)	748 (57)	31 (51)	
Severe	86 (6.3)	81 (6.2)	5 (8.2)	
Fatal/transplantation	56 (4.1)	56 (4.1)	2 (3.3)	
Liver-related death, n (%)	32 (2.3)	31 (2.3)	1 (1.6)	1.000
Liver transplantation, n (%)	24 (1.7)	23 (1.7)	1 (1.6)	1.000
Death due to other causes ¹ , n (%)	20 (1.4)	19 (1.4)	1 (1.6)	0.597
Time to resolution (d), median (IQR)	94 (49-184)	93 (49-181)	138 (72-252)	0.023

Conclusiones: Los episodios de *rechallenge* positivo se caracterizaron por un aumento de los niveles de AST y una menor duración del tratamiento y de latencia. Estos tuvieron una recuperación más lenta, sin mayores tasas de trasplante/fallecimiento.

P-78. LA CONCENTRACIÓN DE COBRE INTERCAMBIABLE TIENDE A ESTAR POR DEBAJO DEL RANGO DE NORMALIDAD EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON DE LARGA EVOLUCIÓN

Zoe Mariño¹, Clàudia García-Solà¹, Ariadna Bono², Sonia García², Anna Miralpeix¹, Rocío Andreu-Escribá³, Cristina Aguado-Codina⁴, Xavier Forn¹, Mercè Torra⁵ y Marina Berenguer²

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clinic Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España.

²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, CIBERehd, IIS La Fe, Universidad de Valencia, Hospital UP La Fe, Valencia, España.

³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital UiP La Fe, Valencia, España. ⁴Servicio de Análisis Clínicos, Hospital UiP La Fe, Valencia, España. ⁵Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La monitorización del cobre en la enfermedad de Wilson (EW) es compleja. Las guías clínicas recomiendan mantener cifras de cupruria 24 h (Cu24H) de 200-500 µg/24 h en pacientes tratados con quelantes y < 100 µg/24 h en tratados con zinc, pero existen fluctuaciones que dificultan su interpretación. El cobre intercambiable (CuEX) se ha propuesto como biomarcador de utilidad, con un rango de normalidad en individuos sanos de 4,1-7,1 mg/dl (El Balkhi *et al.*, 2009). Sin embargo, su uso para monitorizar la EW bajo tratamiento no ha sido validado. Nuestro objetivo fue analizar la utilidad del CuEX durante el seguimiento.

Métodos: Recogida de datos de pacientes con EW (Leipzig > 3) y clasificación basal en 2 grupos: grupo 1 (G1) “estables” (buena adherencia subjetiva, sin cambios en tratamiento y tiempo desde diagnóstico > 1 año) y grupo 2 (G2) “no estables” (mala-irregular adherencia, cambios en tratamiento o diagnóstico reciente < 1 año). Se recogieron variables demográficas y analíticas, tratamiento, cambios de dosis y adherencia. El CuEX se evaluó en 3 puntos (P1, n = 91; P2, n = 71; P3, n = 31) de forma centralizada para evitar sesgos metodológicos.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes adultos con EW (52% mujeres, 64% fenotipo hepático, 19 años desde el diagnóstico, 50% con quelante, tiempo entre puntos > 4,5 meses). Cuarenta pacientes (44%) fueron clasificados como “estables” (G1) vs. 51 “no estables” (56%, G2), sin observarse diferencias en cuanto a sexo, edad, tiempo de evolución o tratamiento entre grupos. La mediana de CuEX en el seguimiento fue P1: 3,6 mg/dl; P2: 3,4 mg/dl; P3: 4,3 mg/dl, sin detectarse diferencias significativas entre G1 y G2 (p = NS). Los valores Delta P2-P1/P3-P2 fueron similares entre puntos y ambos grupos (mediana de cambio < 0,5 mg/dl, p = NS), sin asociarse con cambios terapéuticos o adherencia. Hasta un 59% de la cohorte presentaba CuEX-P1 < 4,1 mg/dl, alcanzando el 95% en pacientes con evolución > 5 años (n = 79) frente al 0% en aquellos con diagnóstico reciente (< 1 año, n = 3). Solo 5 pacientes tenían CuEX > 7,1 µg/dl: 4 (80%) pertenecían al G2 por mala adherencia (n = 3) o diagnóstico reciente (n = 1). La correlación entre CuEX y Cu24H fue baja y solo en un 23% de la cohorte ambos biomarcadores fueron coincidentes (con valores en rango, por debajo, o por encima). Los niveles de ALAT fueron significativamente inferiores entre los pacientes con CuEX < 4,1 mg/dl vs. CuEX en rango o > 7,1 mg/dl (30,5 vs. 46,5 vs. 51 U/L, p = 0,013).

Conclusiones: La concentración de CuEX tiende a estar por debajo del rango de normalidad en más de la mitad de los pacientes con EW de larga evolución, sin observarse cambios relevantes a lo largo del tiempo. Las concentraciones por encima del rango de referencia parecen agruparse en los pacientes no estables. Son necesarios estudios adicionales y prospectivos para una mejor definición del valor de CuEX en la monitorización de la EW.

P-79. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN ENFERMEDAD DE WILSON (EW) Y RELACIÓN CON DISLIPEMIA. RESULTADOS DEL REGISTRO WILSON AEEH

Pablo Alonso Castellano¹, Zoe Mariño², Marina Berenguer³, Antonio Oliveira⁴, Javier Ampuero⁵, Diego Burgos Santamaría⁶, José Ramón Fernández Ramos⁷, Paula Iruzubieta⁸, María Lázaro Ríos⁹, Marta Romero Gutiérrez¹⁰, José María Moreno Planas¹¹, Manuel Hernández Guerra¹², María Luisa González Diéguez¹³, Helena Masnou Ridaura¹⁴, Isabel Carmona Soria¹⁵, Carolina Muñoz¹⁶, Manuel Delgado Blanco¹⁷, José María Pinazo Bandera¹⁸, Alba Cachero¹⁹, Esther Molina Pérez²⁰, Víctor Vargas²¹,

Sara Lorente²², Judith Gómez Camarero²³, Sonia Blanco Sampascual²⁴, Francisca Cuenca Alarcón²⁵, María Julia Morillas Ariño²⁶, Ana Arencibia Almeida²⁷, Gemma Carrión²⁸, Anna Miralpeix², Ariadna Bono³ y Luis García-Villarreal¹

¹Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España.

²Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España. ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IISLaFe, Ciberehd, Valencia, España. ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁶Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁷Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España. ⁸Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁰Hospital Universitario de Toledo, España. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Facultad de Medicina Universidad de Castilla La Mancha, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. ¹²Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz Tenerife, España. ¹³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁴Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹⁵Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ¹⁶Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹⁷Hospital Universitario A Coruña, España. ¹⁸Unidad 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. ¹⁹Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. ²⁰Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. ²¹Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Universitat Autònoma Barcelona, España. ²²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, IISS Aragón, España. ²³Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁴Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España. ²⁵Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ²⁶Hospital Universitario Virgen de la Luz, Cuenca, España. ²⁷Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²⁸Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

Introducción: La biopsia hepática para cuantificación del cobre en tejido se considera uno de los parámetros de utilidad para el diagnóstico en la enfermedad de Wilson (EW). Sin embargo, la generalización del estudio genético, como abordaje diagnóstico no invasivo, podría suponer un descenso en su uso. Desde un punto de vista histológico, las lesiones en la biopsia hepática descritas en la EW son muy heterogéneas y no patognomónicas, siendo la esteatosis uno de los hallazgos más prevalentes. No tenemos muchos datos sobre los hallazgos histológicos observados al debut de la EW en nuestro país ni sobre la potencial relación entre la lesión hepática y la dislipemia. Nos propusimos valorar los hallazgos histológicos y analizar la posible relación de los mismos con la dislipemia y otros parámetros analíticos.

Métodos: Pacientes con diagnóstico confirmado de EW (Leipzig Score > 3) con biopsia hepática disponible al debut e incluidos en el Registro Wilson AEEH. Se recogieron datos demográficos, parámetros analíticos e histológicos.

Resultados: Se han evaluado 242 pacientes de los 413 incluidos en el registro (26 centros): 58% hombres, edad mediana al diagnóstico 16 años, 60% fenotipo hepático y 24% presintomáticos. El uso de la biopsia a lo largo del tiempo no ha variado, oscilando entre 58 y 66% (NS) de los casos según la década del diagnóstico (1981-2020). Las lesiones se distribuían como sigue: fibrosis (F0: 27%, F1: 21%, F2: 17%, F3: 9%, F4: 26%); Actividad inflamatoria (A0: 28%, A1: 46%, A2: 23%, A3: 3%); Esteatosis: (presente en el 69%, de las cuales era leve en 56%, moderada en 31% y grave en 13%). El grupo con esteatosis presentaba niveles superiores de triglicéridos (TGL) (p <

0,001 MW), sin diferencias en niveles de colesterol, con respecto a los pacientes sin esteatosis. No hubo diferencias de colesterol y TGL entre los distintos grados de esteatosis ni de actividad inflamatoria. Sí hubo diferencias según grado de fibrosis en colesterol ($p = 0,012$), TGL ($p = 0,01$), Bilirrubina total ($p < 0,001$), bilirrubina directa ($p = 0,015$), albúmina ($p < 0,001$) y tiempo de protrombina ($p < 0,001$), todos mediante Kruskal-Wallis. Por otro lado, la cupruria fue diferente según fibrosis, mayor en F4 ($p < 0,01$, ANOVA). La mediana de cobre intrahepático fue de 537 $\mu\text{g/g}$, sin observar variación en relación con el grado de fibrosis, inflamación o esteatosis, o con la edad al diagnóstico.

Conclusiones: No hemos visto descenso del uso de la biopsia al diagnóstico a lo largo del tiempo. Los datos de cobre en tejido seco no parecen guardar relación con las lesiones histológicas. Una peor función hepática en fases más avanzadas del daño tisular (F3-F4) puede explicar la relación de la fibrosis con la cupruria alta y el descenso de colesterol, TGL, albúmina y tiempo de protrombina. La relación entre TGL y esteatosis debe ser confirmada con estudios posteriores.

P-80. LA ESTEATOSIS HEPÁTICA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS ES UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TOXICIDAD HEPÁTICA POR INHIBIDORES DE KINASA 4/6 CICLINA DEPENDIENTE (CDKi) COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Kreina Sharela Vega-Cano¹, Pau Mascaró Baselga¹, Lourdes Ruiz-Ortega², Paula Esteban², Oriol Mirallas Viñas¹, Francesca Filippi-Arriaga³, Laia Joval Ramentol⁴, Juan-Carlos Ruiz-Cobo², Pau Benito Buch¹, Jesus Yaringaño¹, Gaspar Joaquin Molina¹, Diego Gomez Puerto¹, Lucia Sanz Gómez¹, Esther Zamora Adelantado¹, Maria Buti^{2,5}, Meritxell Bellet Ezquerria¹ y Mar Riveiro-Barciela^{2,5}

¹Medical Oncology department, Vall d'Hebron University Hospital and Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España. ²Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Data Science, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España. ⁵CIBERehd, España.

Introducción: La hepatotoxicidad (DILI) por inhibidores de kinaasa 4/6 ciclina dependiente (CDKi) se estima del 13% en los ensayos clínicos, aunque existen pocos datos en práctica clínica sobre sus características y factores de riesgo.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó todas las pacientes que recibieron CDKi entre 2018-2022. Se describieron las características de los casos de DILI \geq grado-2 (CTCAE). Además, se realizó un estudio de casos-controles (1:3) para valorar factores de riesgo.

Resultados: 472 pacientes fueron tratadas y 26 (5,5%) desarrollaron DILI: 11(42%) grado-2, 13 (50%) grado-3 y 2(8%) grado-4, en un tiempo de 218 días (IQR 37-399). No hubo casos de hepatitis aguda grave. Incidencia según el CDKi: 3% entre las tratadas con palbociclib, 8% abemaciclib, 11,6% ribociclib. Edad mediana 61 años, 54% premenopáusicas, 11,5% consumo de alcohol, 27% metástasis hepáticas. En el 88,5%, la bioquímica se normalizó en una mediana de 44 días (IQR 26-61) tras discontinuar el CDKi. El CDKi se reintrodujo en el 58%, y de ellas, el 61,5% presentó recurrencia de la toxicidad. En el estudio de casos y controles, el análisis univariado mostró que ningún factor se asoció con mayor riesgo de DILI si bien la esteatosis presentó tendencia ($p = 0,08$) (figura). La combinación de esteatosis y premenopausia, presente en 9 pacientes, sí se asoció a mayor riesgo de DILI (67 vs. 19%, $p = 0,004$; OR 8,6, IC95% 2,1-43,6), así como la combinación de esteatosis y ALT basal ALT > 35 IU/mL (57 vs. 21%, $p = 0,04$; OR 5,15, IC95% 1,07-27,8). Un

análisis exploratorio mostró una menor supervivencia libre de progresión en el grupo DILI (22,2 vs. 36 meses, $p = 0,03$; HR 1,84, IC95% 1,06- 3,22).

VARIABLE	N	Univariable logistic models	OR (95%CI)	p-value
Menopausa	68	Reference	Reference	Reference
Post-menopausa	45		2.11 (0.87, 5.19)	0.10
Pre-menopausa	69		Reference	Reference
Age	46		0.92 (0.37, 2.23)	0.86
>=65	46		Reference	Reference
BMI	40		1.03 (0.42, 2.66)	0.95
<25	74		Reference	Reference
Weight change	31		1.16 (0.43, 3.52)	0.78
Weight gain	78		Reference	Reference
Weight lost	37		1.45 (0.57, 4.08)	0.45
Smoking status	75		1.04 (0.36, 2.71)	0.94
Current-Past smoker	31		Reference	Reference
Never	44		1.08 (0.40, 2.72)	0.88
Arterial Hypertension	21		Reference	Reference
Yes	31		0.40 (0.14, 1.13)	0.07
No	82		Reference	Reference
Dyslipemia	21		0.85 (0.30, 2.18)	0.74
No	34		Reference	Reference
Yes	34		0.81 (0.27, 2.38)	0.69
Steatosis	40		1.04 (0.35, 3.02)	0.95
Sitostosis	37		Reference	Reference
No	67		0.70 (0.27, 1.70)	0.44
Yes	47		Reference	Reference
Liver metastases	22		0.40 (0.15, 1.14)	0.08
No	81		Reference	Reference
Yes	34		0.53 (0.19, 1.55)	0.23
Type of CDKi	38		0.53 (0.21, 1.34)	0.18
Abemaciclib	69		Reference	Reference
Palbociclib	40		Reference	Reference
Ribociclib	37		Reference	Reference
Endocrine trt	67		Reference	Reference
Aromatasa Inhibitor	47		Reference	Reference
Fulvestrant	22		Reference	Reference
ALT levels	91		Reference	Reference
Abnormal	22		Reference	Reference
Normal	91		Reference	Reference
AST levels	91		Reference	Reference
Abnormal	22		Reference	Reference
Normal	91		Reference	Reference
GGT levels	91		Reference	Reference
Abnormal	35		Reference	Reference
Normal	74		Reference	Reference

Conclusiones: En nuestra cohorte el 5,5% de mujeres presentó DILI, la mayoría grado 3 y asociada a ribociclib. Este fue más frecuente en pacientes premenopáusicas con esteatosis, y parece asociarse a una menor supervivencia libre de progresión, si bien estos datos se han de confirmar prospectivamente.

P-81. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR PORTAL SINUSOIDAL EN LA INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN

Victor Echavarría¹, Ángela Antón¹, Marta Alonso-Peña¹, Javier Gonzalo Ocejó², Adriel Roa-Bautista², Coral Rivas¹, Sara Alonso¹, José Ignacio Fortea Ormaechea¹, Antonio Cuadrado¹, María Teresa Arias-Loste¹, Marcos López-Hoyos², Javier Crespo¹ y Ángela Puentes¹

¹Servicio 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. ²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, España.

Introducción: Es conocida la asociación entre la inmunodeficiencia variable común (IVC) y la enfermedad vascular porto sinusoidal (EVPS). Sin embargo, se desconoce la prevalencia real y la historia natural de la enfermedad hepática en este contexto. Por otro lado, se ha identificado un polimorfismo de un solo nucleótido (ID: rs1926283) en una región intrónica cercana al gen GNG12- AS1, asociada a la aparición de hiperplasia nodular regenerativa ($p < 2,29 \times 10^{-10}$) en IVC, pero cuya asociación con la EVPS no se ha validado.

Métodos: Estudio unicéntrico y ambispectivo de pacientes diagnosticados de IVC en el Servicio de Inmunología, a los cuales se realizó una historia clínica, extracción analítica, ecografía abdominal, Fibroscan[®] hepático y esplénico, y en caso de sospecha de EVPS, estudios invasivos. El estudio del polimorfismo genético se llevó a cabo mediante ensayos de discriminación alélica con sonda Taqman (ID:C_12111329_10). Análisis estadístico SPSSv19.

Resultados: Se incluyeron 18 pacientes con IVC con edad media al diagnóstico de 42 ± 12 años, 2 pacientes presentaban datos ecográficos de hepatopatía y uno colaterales portosistémicas. Durante el periodo de seguimiento ($9,9 \pm 7,2$ años), 10 (55%) pacientes desarrollaron rasgos ecográficos de hepatopatía, y 4 de ellos (22,2%) colaterales portosistémicas. Finalmente, 5 pacientes (25,8%) fueron diagnosticados de enfermedad hepática: 1 (5,6%) cirrosis alcohólica, 1 (5,6%) cirrosis criptogénica y 3 (16,6%) EVPS con hipertensión portal: GVPH $14,1 \pm 4,2$ mmHg, Fibroscan[®] hepático $8,6 \pm 3,2$

kPa, Fibroscan® esplénico $58,4 \pm 37,2$ kPa y biopsia hepática compatible. Al diagnóstico de IVC, los pacientes que desarrollaron EVPS presentaban mayor GGT basal (104 ± 147 vs. 24 ± 14 UI/L, $p = 0,045$), mientras que al diagnóstico de EVPS presentaban menor recuento plaquetario (85 ± 26 vs $185 \pm 70 \times 10^3 \mu/L$, $p = 0,033$); y aumento de ($p < 0,005$): INR $1,4 \pm 0,4$ vs. $1,0 \pm 0,01$; GOT(UI/L) 92 ± 61 vs. 34 ± 16 , GPT(UI/L) 81 ± 56 vs. 31 ± 18 ; GGT (UI/L) 207 ± 212 vs. 35 ± 42 ; FA (UI/L) 361 ± 206 vs. 84 ± 37 ; bilirrubina (mg/dl) $1,2 \pm 0,9$ vs. $0,6 \pm 0,3$, $p = 0,048$. Respecto a los valores de Fibroscan® hepático, no encontramos diferencias entre los grupos ($8,6 \pm 3,2$ vs. $7,2 \pm 4$ kPa, $p = 0,59$), mientras que el valor de Fibroscan® esplénico fue claramente superior en el grupo con EVPS ($58,4 \pm 37,2$ vs. $24,6 \pm 20,9$ kPa, $p = 0,049$) pero no permitió discriminar la presencia de varices esofágicas. El análisis de la variante rs1926283 no mostró diferencias entre los pacientes con o sin EVPS (genotipo AA en 16 y AG en 2 pacientes, ninguno de ellos con enfermedad hepática).

Conclusiones: La prevalencia de EVPS en pacientes con IVC es del 16.6%, sin que podamos identificar marcadores analíticos, radiológicos ni genéticos que permitan predecir el desarrollo de EVPS. Sin embargo, una caída en el recuento plaquetario y aumento de los parámetros hepáticos pueden ser considerados como datos de alarma para derivación a consulta de Hepatología.

P-82. ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A CIRUGÍA DE FONTAN: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES HEPÁTICAS

Eugenio Uclés Ramada¹, Clara Sánchez Cano¹, María García Eliz^{1,2,3}, Carmen Vinaixa Aunés^{1,2,3}, Joaquín Rueda Soriano⁴, Francisco Buendía Fuentes⁴, Marina Berenguer Haym^{1,2,3,5}, Isabel Conde Amiel^{1,2,3} y Victoria Aguilera Sancho-Tello^{1,2,3,5}

¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

²CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. ⁴Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Cardiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ⁵Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València, España.

Introducción: La cirugía de Fontan (CF) es un procedimiento paliativo realizado en cardiopatías congénitas. La enfermedad hepática asociada a CF (EHCF) aparece en contexto de alteraciones hemodinámicas en pacientes con cirugía de más de 10 años. Se caracteriza por la aparición de alteraciones morfológicas, lesiones hepáticas y desarrollo de hipertensión portal. En su historia natural se diferencian 3 estadios funcionales. El tiempo desde la CF es uno de los factores más determinantes de la EHCF y se ha considerado un factor independiente de peor pronóstico.

Objetivos: (i) Describir las características de pacientes en seguimiento por EHCF desde el punto de vista clínico, analítico, de imagen y elastográfico (ii) Correlacionar la variable temporal de tiempo desde la CF, el tipo de cirugía cardiaca y la morfología del ventrículo con los eventos clínicos de la EHCF estadio 2-3 (ascitis, presencia de VE, nódulos hepáticos, hepatocarcinoma (HCC)) y con variables analíticas.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional unicéntrico de pacientes en seguimiento por EHCF entre 2020- 2023 en la consulta de hepatología. Todos los pacientes han sido evaluados con ecografía, RM, elastografía. Se realizó endoscopia en casos con trombopenia < 150.000 o FS > 20 .

Resultados: 55 pacientes, 51% hombres, con una edad media de $27,75 \pm 8,5$ años. La mediana de tiempo desde la cirugía fue de 19 años. El 69,4% de los pacientes presentaron EHCF grado 2-3. La mediana de los parámetros analíticos fue: bilirrubina total: 0,98 mg/dL; albúmina 4,8 g/dL; plaquetas $179.000 \mu/L$; INR 1,06. La

mediana de elastografía fue de 18,3 kPa. El 54,5% de los pacientes presentaron signos de cirrosis en pruebas de imagen. El 46,3% presentaron lesiones en la RM (37% hiperplasias nodulares focales (HNF). Ningún paciente desarrolló HCC. El 20% de los pacientes presentó varices esofágicas y el 7,3% ascitis en pruebas de imagen. Los pacientes con CF > 20 años tuvieron más datos de cirrosis por imagen y de HTP ($p < 0,05$). Al analizar variables asociadas con el desarrollo de EHCF 2-3 no encontramos relación con CF > 20 años, el tipo de CF ni la morfología del ventrículo funcionante. Tampoco observamos diferencias respecto a la aparición de HNF y el tiempo desde CF. El valor de Ca125 se relacionó con desarrollo de cirrosis y el valor de proBNP con el desarrollo de fracaso CF ($p < 0,05$).

Conclusiones: La EHCF incluye un conjunto de alteraciones hepáticas que precisan seguimiento en función del estadio. En la literatura se describe que el tiempo de duración de la CF es el principal predictor para el desarrollo de formas más graves. Pese a que $> 50\%$ de nuestros pacientes presentaban signos de cirrosis en las pruebas de imagen, observamos una baja tasa de desarrollo de complicaciones derivadas de la hepatopatía, incluso en pacientes con más de veinte años de evolución.

P-83. EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA HIPERTRANSAMINASEMIA RECURRENTE Y DEL DÉFICIT DE ACOX2 COMO POSIBLE ETIOLOGÍA SUBYACENTE EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

Marta Alonso Peña¹, María Menéndez², Susana Iraola Guzmán³, David Sordo¹, Sara Arias¹, Ana Alvarez Cancelo¹, María del Barrio¹, Álvaro Díaz Gonzalez¹, Rafael de Cid³ y Javier Crespo¹

¹Servicio 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.

²Universidad de Cantabria, Santander, España. ³Grupo GCAT-Genomes for Life, Programa de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción: La hipertransaminasemia es un hallazgo frecuente. La hipertransaminasemia asociada al déficit de ACOX2 (HADA) es una entidad nosológica consecuencia de una alteración hereditaria en la síntesis de ácidos biliares, que se manifiesta como una hipertransaminasemia recurrente. La frecuencia alélica (MAF) global de la variante causante de HADA (rs150832314, c.673C>T) es muy baja (0,014-0,089%), lo que supondría que HADA es una enfermedad rara, habiéndose descrito 5 familias afectadas en España hasta el momento.

Objetivos: Definir la prevalencia de hipertransaminasemia recurrente o persistente en población general y analizar la MAF de la variante causante de HADA en distintas subpoblaciones, permitiendo discernir si se trata de una enfermedad rara o si puede estar infradiagnosticada.

Métodos: Para la determinación de la prevalencia de hipertransaminasemia recurrente o persistente (más de 2 analíticas con valores de ALT, AST y GGT superiores a la normalidad separadas al menos 3 meses), se analizaron datos retrospectivos (2018-2022) en participantes del proyecto Cohorte Cantabria, que incluye población general entre 40 y 70 años ($n = 16.275$). Mediante sondas Taqman (Ref. C_169947759_10), determinamos el genotipo de ACOX2 en 123 individuos con hipertransaminasemia recurrente a partir de ADN cedido por el Biobanco Valdecilla. Los datos de MAF para la variante c.673C>T descritos en estudios de secuenciación (TopMed, ExAC, 1000Genomes, GO Exome Sequencing Project, Allele Frequency Aggregator, gnomAD, The PAGE Study, Medical Genome Project healthy controls from Spanish population) se obtuvieron de las bases de datos dbSNP y Ensembl. Adicionalmente, se analizó la

MAF de la variante c.673C>T en la cohorte GCAT (Estudio Proscopivo de los Genomas de Cataluña), que incluye voluntarios residentes en Cataluña entre 40 y 70 años con datos de secuenciación genómica (n = 4.988, panel TopMed).

Resultados: De los participantes de Cohorte Cantabria, presentaban hipertransaminasemia recurrente o persistente un 24%. De acuerdo con las bases de datos, los estudios realizados en población española muestran la frecuencia más alta de la variante c.673C>T (MAF = 0,70%), seguida de las poblaciones dominicana, cubana, centroamericana y mexicana. En la cohorte GCAT, el estudio de secuenciación arrojó una MAF = 0,51%, siendo un poco menor en el análisis mediante genotipo e imputación (MAF = 0,46%). En el caso de la población con hipertransaminasemia de Cantabria, se observaron 4 portadores heterocigotos (MAF = 1,62%).

Conclusiones: De acuerdo con las MAF, podemos estimar una prevalencia de HADA de entre 21 y 63 casos por 10.000 habitantes en España en 2023, lo que indicaría que esta condición no es rara en nuestro país. No obstante, es probable que la prevalencia real sea inferior, dado que no se conoce la penetrancia y expresividad de esta entidad. Está en marcha un estudio multicéntrico que permitirá esclarecer su prevalencia y espectro clínico.

P-84. PAPEL DE LA ELASTOGRAFÍA DE BAZO EN LA PREDICCIÓN DE VARICES ESOFÁGICAS DE RIESGO EN PACIENTES NO CIRRÓTICOS CON TROMBOSIS PORTAL CRÓNICA

Pol Olivas, Sarah Shalaby, Valeria Perez-Campuzano, Lara Orts, Pamela Vizcarra, Àngels Falgà, Joana Codina, Anna Baiges, Virginia Hernández-Gea, Juan Carlos García-Pagán y Fanny Turón
Hospital Clinic de Barcelona, España.

Los pacientes con trombosis portal crónica no cirrótica (TPC) pueden desarrollar várices esofágicas de alto riesgo (VAR). En pacientes cirróticos con elastografía de bazo (SSM) \leq 40 kPa, la probabilidad de presentar VAR es muy baja (Baveno VII). Sin embargo, en pacientes con TPC no cirrótica, el papel de la SSM evaluando el riesgo de VAR no está bien definido. El objetivo del estudio es evaluar si la SSM predice la presencia de VAR (varices grandes o antecedente de hemorragia por varices) en pacientes con TPC no cirrótica. Evaluamos retrospectivamente 36 pacientes con TPC de los que se disponía de una SSM y una gastroscopia evaluando la presencia de varices. Se compararon los valores de SSM con un grupo de 10 controles sanos. El 55,3% fueron hombres con una mediana de edad de 54 ± 14 años. La SSM fue significativamente superior en pacientes con TPC vs. controles sanos ($51,5 \pm 27$ KPa vs. $14,8 \pm 2,9$ KPa; $p = 0,00$). Dieciocho pacientes tenían VAR (14 hemorragia previa y 4 varices grandes) y 18 pacientes no (noVAR; 5 varices pequeñas y 13 no varices). Como muestra la figura, los valores de SSM fueron aumentando progresivamente en pacientes sin varices ($30,9 \pm 13,4$ KPa), con varices pequeñas ($54,3 \pm 21,7$ KPa) y VAR ($66,1 \pm$

$26,4$ KPa). Si bien y debido al pequeño tamaño muestral, estas diferencias solo alcanzaron significación estadística al comparar los pacientes con VAR frente al grupo no VAR (varices pequeñas y no varices: $66,1 \pm 26,4$ KPa vs. $36,8 \pm 19$ KPa; $p = 0,001$). En esta muestra, el mejor punto de corte de SSM para predecir VAR según el Índice de Youden fue 57,3 KPa (Sensibilidad 66%, Especificidad 89%; AUROC 0,81). El punto de corte utilizado en cirrosis (SSM 40 KPa) obtuvo semejante sensibilidad, pero menor especificidad (69% y 65% respectivamente). Estos datos sugieren que los valores de SSM podrían ser de ayuda para establecer una política de cribado de varices en pacientes con TPC. Si bien, estos datos deben ser confirmados en estudios con mayor tamaño muestral.

Hepatitis virales “Básica”

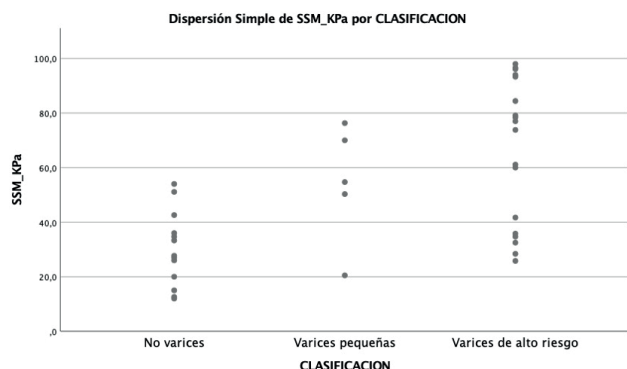
P-85. HEPATITIS DELTA VIRUS (HDV) QUASISPECIES CONSERVATION AND GENETIC EVOLUTION IN PRESENCE OF HDV RNA DROP

Beatriz Pacin-Ruiz^{1,2}, Adriana Palom^{2,3}, Josep Gregori⁴, Selene Garcia- Garcia^{2,5}, David Taberno^{2,4,5}, Ariadna Rando-Segura^{2,5,6}, Marta Vila⁵, Mar Riveiro-Barciela^{2,3}, Maria Buti^{2,3,7}, Francisco Rodriguez-Frias^{2,8,9} and Maria Francesca Cortese^{2,5}

¹Microbiology, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ²Carlos III Health Institute, Network Center For Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Madrid, Spain. ³Department of Hepatology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁴Liver Unit, Liver Disease, Viral Hepatitis Laboratory, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁵Microbiology, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁶Department of Microbiology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁷Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain. ⁸Clinical Biochemistry, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁹Department of Basic Sciences, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain.

Introduction: Hepatitis delta virus (HDV) is known to be highly variable, which hinders the design of gene silencing strategy. More than 2log₁₀ drop of the HDV RNA is considered a surrogate endpoint of treatment response, and spontaneous declines had been also reported in untreated patients, however the mechanism behind is still unknown. This study aims to study HDV QS conservation and evolution to identify new potential targets of gene silencing and viral QS factors that may differentiate the patients experiencing HDV RNA drops.

Methods: HDV RNA was isolated from plasma samples of 7 chronic hepatitis delta (CHD) patients at two timepoints. Patients were divided in two sub-groups based on their HDV RNA at the end of the follow-up: patients showing a $\geq 2\log_{10}$ drop of the HDV RNA (n = 3) and patients with stable HDV RNA (n = 4). The viral QS of the entire HDAG was analyzed by next-generation sequencing by using two overlapping amplicons (nucleotide [nt] 5'-end:912-1298 and 3'-end: 1234-1631). QS conservation was studied by calculating the information content (IC) and the Grantham distance, whereas QS evolution (index of commons- Cm, Yue-Clayton index -Yc-, normalized genetic distance- Da) between the two timepoints was compared between the two patient sub-groups. The potential effect of



the identified aminoacidic (aa) changes on HDAG protein was modeled by using the DDGun and Phyre2 tools.

Results: Although nt conservation in the HDAG QS was irregular along its length, some highly conserved regions (with high average IC) were observed and most of the introduced aa changes presented a limited functional distance related to the consensus (Grantham distance < 50). When comparing QS similarity between the sub-groups, we observed that the patients showing a $\geq 2\log_{10}$ drop in the HDV RNA showed a more stable QS (Cm: 0.89 ± 0.17 and 0.61 ± 0.27 ; Yc: 0.81 ± 0.19 and 0.29 ± 0.23 respectively) especially in the 5'-extreme of the HDAG gene, where a > 30-fold lower QS genetic distance was also detected. Moreover, this group presented a dominant aa change (L115M; average frequency $83.8 \pm 21\%$) that may affect HDAG protein stability (ddGUN = -1.5).

Conclusions: Despite the genetic variability of HDAG QS, some highly conserved regions can be observed and the introduced aa changes seem to have a limited functional impact on HDAG protein. The patients showing a $\geq 2\log_{10}$ drop in the HDV RNA were characterized by a lower HDAG QS evolution especially in the 5' extreme of the sequence. Moreover, they presented an aa change that may potentially affect the HDV replication. The identified highly conserved regions may be used as targets of new gene silencing strategies.

Grant PID2021-126447OB-I00 funded by MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033 and by ERDF A way of making Europe.

P-86. PROFILE OF MIRNAS IN CHRONIC HEPATITIS DELTA PATIENTS WITH OR WITHOUT VIRAL REPLICATION

Maria Francesca Cortese^{1,2}, Beatriz Pacin Ruiz^{2,3}, Adriana Palom^{2,4}, Selene Garcia-Garcia^{2,5}, David Tabernero^{2,5,6}, Ariadna Rando-Segura^{2,5,7}, Elena Vargas Accarino⁸, Juan Carlos Ruiz Cobo⁹, Mar Riveiro Barciela^{2,9} and Maria Buti^{2,9,10}

¹Microbiology, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ²Carlos III Health Institute, Network Center For Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Madrid, Spain. ³Microbiology, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁴Department of Hepatology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁵Microbiology, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁶Liver Unit, Liver Disease, Viral Hepatitis Laboratory, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁷Department of Microbiology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. ⁸Department of Hepatology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. ⁹Department of Hepatology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. ¹⁰Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain.

Introduction: A limited percentage of chronic hepatitis delta (CHD) patients can achieve spontaneous or treatment-related control of hepatitis delta virus (HDV) replication. The microRNAs (miRNAs) are small RNAs involved in several biological processes, including the host response to viral infection. The aim of this study was to analyze the circulating miRNAs profile of CHD patients to identify potential biomarkers that differentiate controllers (undetectable HDV RNA) from non-controllers.

Methods: Thirty CHD patients were included in the study: 15 controllers (with undetectable HDV RNA in at least two consecutive samples) and 15 non-controllers (persistent detectable HDV RNA). The small RNAs (including miRNAs, miRNAs precursors and small nucleolar RNA- snoRNA) were isolated from the CHD plasma sam-

ples and their profile was analyzed through microarray (Affimetrix, miRNA array). The differentially expressed miRNAs were identified by adjusting a linear model with empirical Bayes moderation of the variance. The main miRNA targets were catalogued by using different databases (*miRecords*, *miRtarbase*, *tarbase*), and their most represented biological roles were evaluated by enrichment analysis (Gene Ontology-MF and Reactome pathway).

Results: More than 6300 small RNA sequences were included in the differential expression study. Among them, 20 miRNAs were differentially expressed between the two groups (no adjusted p-value < 0.05; absolute log₂FC > 1) and mainly targeting genes implicated in DNA transcription and protein serine/threonine kinase activity and pathways involved in interleukin (mainly interleukin-4 and 13) and growth factors signaling. When considering an adjusted p-value (BH-adjusted p-value < 0.25, absolute log₂FC > 1 and B-statistic > 0), five small RNAs were differently expressed between the groups. The HDV controllers (undetectable HDV RNA) showed 3/5 down-regulated (miR-23b-3p, miR-194-5p and miR-122-5p with a log₂FC of respectively -3.13, -2.62 and -4.07) and 2/5 (ENSG00000207002- snoRNA5 and miR-33a-5p; log₂FC respectively 0.21 and 0.29) up-regulated small RNAs in comparison to subjects with detectable HDV RNA.

Conclusions: A different miRNAs profile can be observed in CHD patients that control or not the viral replication. The most differentially expressed miRNAs could regulate target genes involved in cellular transcription and interleukin signaling. Further studies are needed to inspect the specific mechanism related to the miRNAs expression and their role in HDV replication.

Project PI20/01692, funded by Instituto de Salud Carlos III and co-funded by European Union (ERDF, "A way to make Europe").

P-87. IL-15 MÁS ANTI-PDL-1 RESTAURA LA RESPUESTA CD8 ESPECÍFICA CONTRA CORE PERO NO CONTRA POLIMERASA EN LA HEPATITIS CRÓNICA B CON FACTORES ASOCIADOS A AGOTAMIENTO EXTREMO

Henar Calvo-Sanchez^{1,2,3}, Julia Peña-Asensio², Eduardo Sanz-de-Villalobos^{1,2}, Alberto Delgado², Miguel Torralba^{2,3,4}, Alejandro González-Praetorius^{2,5}, Joaquín Miquel^{1,2} y Juan-Ramón Larrubia^{1,2,3}

¹Sección de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Grupo de Investigación Traslacional en Inmunología Celular (GITIC), IDISCAM, España. ³Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ⁵Sección de Microbiología, Hospital Universitario de Guadalajara, España.

Introducción: Un reequilibrio entre oferta y demanda de energía en las células CD8 progenitoras activadas (PA) VHB-específicas podría restaurar la funcionalidad de la progenie proliferativa (PP) en la hepatitis crónica B e-Ag(-) (HCBe(-)). La IL-15 podría reajustar el metabolismo celular, lo que podría tener utilidad para favorecer la cura funcional.

Objetivos: Evaluar la capacidad de IL-15 más anti-PD-L1 para restaurar la funcionalidad de la respuesta CD8 VHB-específica en función del grado de agotamiento celular estimado mediante un modelo predictivo basado en variables clínicas (Peña Asensio et al, *Aliment Pharmacol* 2023).

Métodos: De acuerdo con el modelo predictivo, se estimó el nivel de agotamiento de las células CD8 VHB-específicas en los pacientes con HCBe(-) tratados con análogos de nucleótidos (NUC). Las células CD8 VHB-específicas se visualizaron mediante tecnología pentamérica. Tras la estimulación Ag-específica, se detectó la PA y PP mediante tinción de TCF1 y nivel de FSC. Se analizó el perfil metabólico, el fenotipo de memoria y la activación de

mTORC1 en las PA. Se evaluaron las capacidades efectoras en la PP (proliferación, interferón- γ , factor de necrosis tumoral- α y CD107a). Se evaluó el papel de IL-15+/-anti-PD-L1 en la remodelación del perfil metabólico y la mejora de la función efectora. Los análisis se realizaron mediante citometría de flujo.

Resultados: Las células progenitoras quiescentes (PQ [TCF1⁺/FSC^{low}]) CD8 VHB-específicas mostraban un fenotipo similar a memoria. Tras el encuentro con Ag, el subconjunto PA [TCF1⁺/FSC^{high}] generó mantuvo el fenotipo PD1⁺/CD127⁺ y dio lugar a la PP ([TCF1⁺/FSC^{high}]). En las células PA, la IL-15 en comparación con la IL2 disminuyó el impulso inicial de mTORC1, pero mantuvo su activación durante más tiempo, vinculado a un perfil catabólico que se correlacionó con mejora funcional de la PP. En los casos de HCBe(-) tratados con NUC, el subconjunto PA mostró un fenotipo anabólico asociado a una PP disfuncional. En los casos de HCBe(-) con baja probabilidad de restablecimiento de las células CD8 VHB-específicas durante el tratamiento con NUC, el tratamiento con IL-15/anti-PD-L1 restableció la reactividad de la respuesta contra core pero no contra polimerasa, mientras que los casos con alta probabilidad de restauración recuperaron la funcionalidad de forma espontánea durante el tratamiento.

Conclusiones: En el grupo de pacientes con factores de mal pronóstico de restauración de la respuesta CD8- VHB-específica, el tratamiento combinado con IL-15 más anti-PD-L1 podría mejorar el balance energético del pool PA, asociado a la recuperación de la PP contra core pero no contra polimerasa. Los pacientes con HCBe(-) con factores de buen pronóstico de restauración recuperan de forma espontánea esta respuesta efectora durante el tratamiento.

P-88. HOW QUASISPECIES STUDIES COULD HELP IN VIRAL INFECTIONS: NEGATIVE EFFECT OF EARLY RIBAVIRIN DISCONTINUATION IN CHRONICALLY INFECTED HEV PATIENT

Sergi Colomer-Castell^{1,2,3}, Josep Gregori¹, Damir Garcia-Cehic^{1,2}, Mar Riveiro-Barciela^{1,2,4}, María Butí^{1,2,4}, Ariadna Rando-Segura^{2,5}, Carolina Campos^{1,2,3}, Marta Ibáñez-Llagoña^{1,4}, Caroline Melanie Adombi^{1,6}, María Francesca Cortese^{2,7}, David Taberner^{2,7}, Juan Ignacio Esteban^{1,2,4}, Francisco Rodríguez-Frias^{2,7} and Josep Quer^{1,2,3}

¹Liver Diseases-Viral Hepatitis, Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain. ²CIBERehd, Spain.

³Biochemistry and Molecular Biology Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ⁴Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ⁵Microbiology Department, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain. ⁶Institute of Agropastoral Management, University Peleforo GON COULIBALY, Spain. ⁷Biochemistry Department, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain.

Hepatitis E is a liver inflammation caused by the Hepatitis E Virus (HEV). According to WHO, approximately 20 million people get infected with HEV every year, out of which 3.3 million exhibit symptoms and 44,000 die due to hepatic failure. HEV is a major cause of acute viral hepatitis globally, particularly in low- and middle-income countries, and its incidence is on the rise in industrialized nations. Although HEV mostly triggers an acute infection, it becomes chronic when patients are immunodepressed. HEV has a single-stranded RNA genome of around 7.2kb in length, consisting of three open reading frames although a fourth ORF has been described in genotype 1. The lack of polymerase proofreading activity makes HEV to incorporate different mutations in each replication cycle, being considered as a quasispecies virus. In addition, ribavirin is the only available treatment for most of the chronic HEV patients. In our study, several samples from a chronic HEV patient treated at different stages with ribavirin - mutagen- have been collected during the course of the infection. HEV RNA has been

extracted and purified using spin columns, and a conserved fragment of ORF2 amplified using consecutive RT-PCR and Nested-PCR. Finally, amplified fragments have been sequenced using NGS MiSeq platform, obtaining a high deep coverage for every sample. A new method to analyze viral quasispecies relying on haplotype fitness has been designed by dividing the quasispecies in four fractions: the master haplotype, the master haplotype, rare haplotypes (RHL) at two levels (those present at 1%, but less than that of the master haplotype). Results showed that HEV quasispecies were much unstructured, being very complex at a nucleotide level. What is more, the treatment with ribavirin increased the proportion of RHL to master haplotype. However, at protein level (phenotype/functionality) the pattern was the opposite, with high frequencies of dominant haplotype, meaning that most of the ribavirin-induced variability were synonymous mutations, leading to a final resistance to the drug. Taken all together, the study of quasispecies in HEV chronic disease has been shown useful to understand the virus response to a mutagenic drug, especially ribavirin resistance, with important clinical implications. In summary, the viral population is able to take advantage of the ribavirin-induced variability when ribavirin regime is stopped before HEV complete negativization. Hence, there is the need of two sequential negative HEV viral load results in both plasma and faeces samples for a patient to securely stop the treatment.

Hepatitis virales “Clínica”

P-89. LA DETECCIÓN DE RESPUESTA CD8+ VHB- ESPECÍFICA FUNCIONAL SE RELACIONA CON DESCENSO DEL NIVEL DE HBSAG TRAS SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO EN LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHB EAG(-)

Henar Calvo-Sánchez^{1,2,3}, Julia Peña-Asensio³, Joaquín Miquel^{1,3}, Eduardo Sanz-de Villalobos^{1,3}, Alberto Delgado³, Miguel Torralba^{2,3,4}, Alejandro González-Praetorius^{3,5} y Juan-Ramón Larrubia^{1,2,3}

¹Sección de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

³Grupo de Investigación Traslacional en Inmunología Celular (GITC), IDISCAM, España. ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ⁵Sección de Microbiología, Hospital Universitario de Guadalajara, España.

Introducción: La pérdida del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) es el objetivo tras la suspensión de tratamiento con análogos de núcleos(t)idos (NUC) en la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B (VHB) antígeno e negativo (eAg(-)). No existen claros factores predictivos que definan la población que experimentará la pérdida de HBsAg tras suspensión de NUCs.

Objetivos: Evaluar la presencia de un descenso del nivel de HBsAg mayor del 50% del nivel basal tras suspensión del tratamiento con NUC en función de la presencia de respuesta CD8+ específica contra epítomos del core o polimerasa al suspender el tratamiento en un seguimiento a tres años.

Métodos: Se reclutó una cohorte de 12 pacientes con hepatitis crónica por VHB eAg(-) HLA-A2+ tratados con NUCs durante una media de 82 meses (IC95%: 64-103), 70% hombres, edad media 46 años (IC95% 40-53) y con fibrosis < F3. En el momento de la suspensión se evaluó la capacidad proliferativa de células T CD8+ específicas contra el epítomo core18-27 y polimerasa455-63 tras 10 días de estimulación *in vitro* antígeno específica. Las células CD8+ VHB-específicas se visualizaron mediante citometría de flujo tras mar-

caje con complejos multiméricos y anticuerpos anti-CD3 y anti-CD8. Se evaluó el nivel de producción de interferón- γ (IFN γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en los sobrenadantes de los cultivos mediante ELISA. Se cuantificó el nivel de HBsAg basal y trimestralmente tras suspensión de tratamiento. Los pacientes se siguieron durante 3 años. Se comparó mediante Kaplan-Meier las curvas de presencia de un descenso mayor del 50% del nivel de HBsAg durante el seguimiento entre la cohorte con y sin células CD8+ VHB-específicas funcionales. Se registró el número de casos que alcanzaron la cura funcional.

Resultados: 58% (7/12) de los casos presentaron células T CD8+ específicas contra core y/o polimerasa con capacidad proliferativa. Los sobrenadantes de estos cultivos mostraron niveles IFN γ y TNF α significativamente más altos que en los casos sin proliferación (cultivos de core: IFN γ , $p < 0,01$; TNF α , $p < 0,05$. Cultivos de polimerasa: IFN γ , $p < 0,01$; TNF α , $p < 0,01$). El 71% (5/7) de los casos con células CD8+ VHB-específicas funcionales presentó un descenso mayor del 50% del nivel de HBsAg basal, mientras que esto solo ocurrió en el 20% (1/5) de los casos sin células funcionales, con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier significativamente diferentes ($p < 0,05$). El 42% (3/7) de los casos con células funcionales alcanzó la cura funcional, mientras que ningún caso en la cohorte sin células CD8+ VHB-específicas funcionales perdió el HBsAg durante el seguimiento.

Conclusiones: La presencia de células T CD8+ VHB-específicas funcionales en el momento de la suspensión de NUC podría seleccionar a la población de pacientes con hepatitis crónica por VHB eAg(-) con posibilidad de eliminar el HBsAg.

P-90. PREVALENCIA DE HEPATITIS DELTA ENTRE LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE HEPATITIS B EN LA CIUDAD DE BARCELONA

Jesús M Trejo Zahinos¹, Francisco Rodríguez Frías^{2,3}, Marcos Belsol Alfonso¹, Susana Bernalte Ruz¹, Ricard Riel Cabrera⁴, María Francesca Cortese^{1,2,5}, David Tabernero Caellas^{1,2,5}, María Asunción Buti Ferret^{2,5} y Ariadna Rando Segura^{1,2,5}

¹Servei de Microbiologia, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España. ³Liver Unit, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁴Direcció Assistencial d'Atenció Primària i a la Comunitat, Barcelona, España. ⁵Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

Introducción: La OMS estima que el VHD afecta a nivel mundial a casi el 5% de las personas con infección crónica por el VHB. No obstante, algunos estudios sugieren que esta prevalencia podría ser más alta, debido a que el cribado serológico del VHD no está muy extendido, especialmente en determinadas zonas geográficas donde estas pruebas pueden ser de difícil acceso. El objetivo de este estudio, con la financiación de la Beca Gilead-AEEH para proyectos de microeliminación en hepatitis C y de epidemiología de hepatitis D, fue estimar la prevalencia de VHD y la proporción de pacientes con una infección activa por VHD entre los nuevos diagnósticos VHB.

Métodos: Estudio descriptivo realizado en los laboratorios clínicos del Hospital Vall d'Hebron (referencia del 75% de población de Barcelona ciudad) entre enero de 2022 y septiembre de 2023. Durante todo este periodo, a todos los nuevos diagnósticos de VHB se les realizó, de forma refleja, una determinación de anticuerpos contra el VHD (LIAISON®XL MUREX Anti- HDV), y si esta era positiva una determinación de ARN-VHD (PCR in house, límite inferior de cuantificación $5,75 \times 10^2$).

Resultados: Durante el periodo descrito se detectaron un total de 626 individuos con un nuevo diagnóstico de VHB. Al 96,0%

(601/626) se les realizó cribado serológico de VHD. El 5,2% de los nuevos diagnósticos de VHB habían estado en contacto con el VHD (anticuerpos anti-VHD+), y el 1,3% tenían una infección activa por VHD (RNA VHD+). Pero estas prevalencias no son homogéneas entre niveles asistenciales (tabla).

Tabla 1. Cribado de la infección por VHD entre los nuevos diagnósticos de VHB atendidos en los laboratorios clínicos Vall d'Hebron (enero 2022 a septiembre 2023).

	Nuevos diagnósticos VHB cribados para VHD n (%)	Ac. anti-VHD + n (%)	RNA VHD + n (%)
Global	601/626 (96.0%)	31 (5,2%)	8 (26.7%)
Atención Primaria	283/294 (96.3%)	12 (4.2%)	2 (16.7%)
Atención hospitalaria	301/313 (96.2%)	16 (5.3%)	5 (31.3%)
Centros de adicción y prisiones	17/19 (89.5%)	3 (17.6%)	1 (50.0%)*

*Solamente se pudo realizar ARN de VHD de forma refleja en 2 casos.

Conclusiones: La prevalencia de VHD entre los nuevos diagnósticos de VHB en el área de Barcelona ciudad es del 5,2% (similar a la prevalencia estimada por la OMS), con un 26,7% de individuos víremicos. Pero estas prevalencias varían en función del nivel asistencial. La mayor proporción de individuos ARN positivos se observa en los centros de adicción y prisiones seguidos de atención hospitalaria.

P-91. BAJA ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE CRIBADO CONTRA LA REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE

Paula Esteban Ibarz¹, María del Barrio², Ignacio Vaz-Romero¹, Lourdes Ruiz-Ortega¹, Juan Carlos Ruiz-Cobo¹, María Buti^{1,3}, Álvaro Díaz-González² y Mar Riveiro-Barciela^{1,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Servicio 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. ³CIBERehd, España.

Introducción: La mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) requieren de tratamiento inmunosupresor a largo plazo, incluyendo corticoides (CS). El riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), está bien tipificado en pacientes tratados con quimioterapia, pero en otras patologías como la HAI la información al respecto es escasa. Nuestro objetivo fue valorar la tasa de cribado contra el VHB en sujetos con HAI y el riesgo de reactivación.

Métodos: Estudio retrospectivo bicéntrico, que incluyó 250 pacientes en seguimiento por HAI. Se evaluó si los pacientes tenían una serología del VHB al diagnóstico de la HAI, y en los casos anti-HBc+, si recibieron profilaxis antiviral. Asimismo, se analizó la frecuencia de despistaje de reactivación durante el seguimiento (HBsAg y ADN-VHB) y la tasa de reactivación.

Resultados: De los 250 pacientes, a la mayoría (228, 91.2%), se les había realizado una determinación de HBsAg siendo en todos los casos negativos. La tasa de solicitud de anti-HBc fue del 84.8%, siendo positivo en 13/212 sujetos (5.2%). Uno de ellos presentaba carga viral detectable (ADN VHB 60 UI/mL). En el momento del estudio 180 pacientes estaban bajo tratamiento inmunosupresor: 3/180 con 3 fármacos (CS, rituximab, tacrolimus o micofenolato de mofetilo-MMF) 59/180 con 2 fármacos (CS, MMF/azatioprina o tacrolimus), 118/180 con 1 solo fármaco (16 CS, 83 azatioprina, 14

MMF, 4 tacrolimus, 1 rituximab), incluyendo 9/13 sujetos anti-HBc+. En total 76 (42.2%) recibía CS. Tres de los 13 (23.1%) sujetos anti-HBc+ recibieron profilaxis antiviral, 2 de ellos en monoterapia con CS y otro con CS y azatioprina, incluyendo el paciente con hepatitis oculta B. No se realizó despistaje de reactivación en 4/13 sujetos, y en el resto se realizó mediante HBsAg, ADN-VHB o ambos, en 3/13, 3/13, y 4/13, respectivamente. No se observó ningún caso de reactivación del VHB.

Conclusiones: La tasa de cribado contra el VHB en pacientes con hepatitis autoinmune es elevada, aunque mejorable. Si bien el cribado posterior de reactivación es subóptimo, el aparente bajo riesgo de reactivación del VHB reduce el impacto de esta limitación.

P-92. PERSISTENCIA DE LA PREVALENCIA DE HEPATITIS B Y C EN UN PROGRAMA DE CRIBADO DE HEPATITIS VIRALES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS A LO LARGO DE MÁS DE 3 AÑOS

Juan Carlos Ruiz Cobo¹, Jordi Llaneras², Ariadna Rando Segura³, Adriana Palom^{1,4}, Elena Vargas Accarino¹, Francisco Rodríguez-Frías^{3,4}, Ana Barreira¹, Mar Riveiro-Barciela^{1,4}, Rafael Esteban^{1,4} y María Buti^{1,4}

¹Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴CIBERehd, España.

Introducción: La implementación en enero/2020 de un programa de cribado oportunista de hepatitis virales en el Servicio de Urgencias (SU) de nuestro centro ha permitido diagnosticar y vincular a pacientes vulnerables, cuyo único contacto con la atención sanitaria es urgencias. El objetivo de este trabajo fue evaluar los resultados del programa después de 3 años y medio de su inicio para determinar la utilidad de su mantenimiento.

Métodos: Estudio prospectivo de cribado del VHC y VHB en adultos que acuden al SU por cualquier motivo y requieren una analítica sanguínea. Sin necesidad de extraer ninguna muestra adicional se realiza cribado de VHB y VHC. En los casos anti-VHC y/o HBsAg, se analiza de forma refleja el RNA-VHC y los anticuerpos anti-VHD respectivamente en el suero ya obtenido. Todos los pacientes positivos fueron evaluados de forma individual y en caso de ser pertinente, vinculados a la atención.

Resultados: Durante 44 meses se cribaron 26.525 pacientes, identificándose 179 (0,67%) casos con ARN-VHC detectable y 165 (0,62%) con HBsAg positivo. De ellos, 6 (3,6%) presentaban anti-VHD y 2 de ellos ARN-VHD detectable. Hasta el momento 66 pacientes han recibido tratamiento para el VHC y 51 han alcanzado RVS. Por otro lado, 85 pacientes HBsAg positivo se consideraron aptos para vinculación y 73 (85,9%) fueron finalmente vinculados, 11 de ellos cumplieron criterios de tratamiento antiviral. La evolución semestral de la prevalencia de ARN-VHC y HBsAg (fig. 1A/1B) durante casi

4 años se ha mantenido constante alrededor del 0,6% tanto para el ARN-VHC como HBsAg. Dichas prevalencias son superiores a las estimadas en la población general en España (línea de puntos).

Conclusiones: A pesar del éxito en el diagnóstico y vinculación de nuestro programa de screening en el SU, los resultados a medio plazo sugieren una persistencia de alta prevalencia de hepatitis virales crónicas en esta población, apoyando la continuidad de este proyecto asistencial.

P-93. DESARROLLO DE UNA APLICACIÓN DIGITAL MÓVIL, NORA-HEPATITIS B Y VALORACIÓN DE SU APLICABILIDAD PARA MEJORAR EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B

Judit Romero-Vico^{1,2}, Anna Feliu^{1,3}, Ester Sánchez-Gavilán⁴, Marc Ribó⁴, Adriana Palom^{1,5}, Juan Carlos Ruiz-Cobo^{1,3,6}, Elena Vargas-Accarino¹, Núria Fabrellas², Mar Riveiro-Barciela^{1,3,5,6} y María Buti^{1,3,5,6}

¹Grupo de investigación en enfermedades hepáticas, Vall Hebrón Research Institute (VHIR), Barcelona, España. ²Departament d'Infermeria i Salut, Universitat de Barcelona, España. ³Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁶Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: En pacientes con enfermedad vascular se ha demostrado que las aplicaciones para dispositivos móviles (*app*) permiten mejorar la vinculación. El objetivo fue desarrollar una *app* que permita el contacto directo entre el participante y el equipo médico, el envío periódico de material didáctico sobre la enfermedad y de cuestionarios, y un control a distancia sobre el cumplimiento del tratamiento.

Métodos: Nora-Hepatitis B es un proyecto de investigación prospectivo que consiste en una página web orientada al personal sanitario y una *app* orientada a las personas con hepatitis B. Esta *app* contiene un chat, permite recoger datos demográficos, la realización de encuestas entre ellas de calidad de vida, y dispone de recordatorios de toma de medicación. Esta *app* se distribuyó a los pacientes adultos con infección por el virus de la hepatitis B, que disponían de dispositivo móvil, conexión a internet y entendían español entre 02/2022 y 10/2023.

Resultados: Un total de 844 pacientes con infección crónica por VHB fueron visitados en consultas de Hepatología y 297 reunían los criterios de inclusión. De estos últimos, 258 (86,9%) aceptaron la *app*. El 65% eran hombres, edad media 48 años (IQR 39-57), 52% caucásicos, 57% migrantes y 50% recibían tratamiento para el VHB. El chat de la *app* fue utilizado por 150 pacientes (58%) para comu-

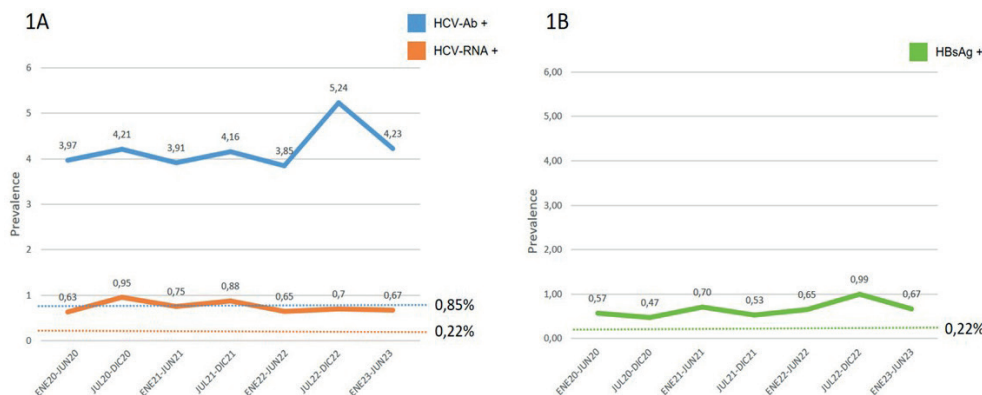
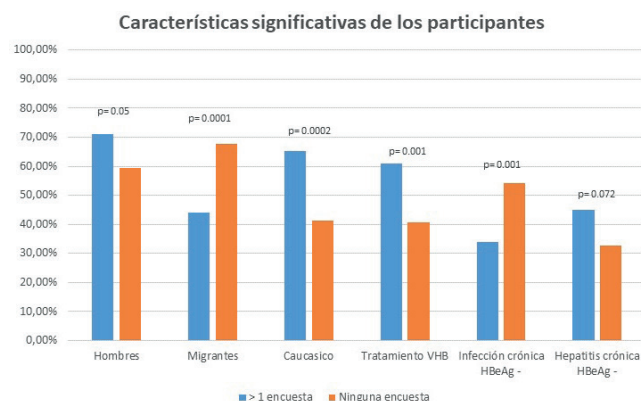


Figura P-92.

nicarse con el equipo médico y 118 (45,7%) realizaron una o más encuestas sobre calidad de vida (fig.). Los que respondieron fueron mayoritariamente caucásicos (65,2%) y en tratamiento para el VHB (61%) mientras que los que no respondieron eran sobre todo migrantes (68%) y portadores inactivos del VHB (53%). La mayoría de participantes se olvidaban de incluir las tomas de medicación.



Conclusiones: NORA-B es una aplicación informática útil para contactar con los pacientes con hepatitis B y promover la realización de encuestas de calidad de vida. Sin embargo, no fue útil para la valoración de la adherencia a una medicación crónica.

P-94. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHD Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN UNA AMPLIA COHORTE DE PACIENTES HBSAG POSITIVO EN DOS GRANDES ÁREAS URBANAS DE ESPAÑA

Pablo Ryan¹, Sabela Lens², Antonio Madejón³, Jorge Valencia¹, Ana Martínez¹, Guillermo Cuevas¹, Xavier Fornés², Miriam Romero³, Antonio Oliveira³, Pilar Castillo³, Javier García-Samaniego³

¹Hospital Universitario infanta Leonor, Ciber de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, España. ²Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. ³Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, CIBEREHD, IdiPAZ, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) en pacientes con infección crónica por VHB varía según los estudios. Los objetivos del estudio fueron evaluar la prevalencia del VHD e investigar el impacto de la viremia del VHD en la gravedad de la enfermedad hepática.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en 3 hospitales de las dos mayores ciudades de España (Madrid y Barcelona). Se recogieron datos sociodemográficos y se revisaron las historias clínicas de los pacientes con hepatitis B. Todos los participantes positivos al antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B. Se calculó la prevalencia del VHD y se realizó un análisis descriptivo de los pacientes con infección por VHD. Los datos se recogieron utilizando REDCap.

Resultados: De 2.241 participantes HBsAg-positivos, la prevalencia de coinfección por VHD fue del 4,5% (103/2.241) y el 39% de los individuos VHD-positivos tenían replicación activa del VHD (ARN-VHD detectable). La mediana de edad era de 54 (47-61) años, 65 (63%) eran varones y el 35% no eran nativos. Los principales factores de riesgo de VHB/VHD fueron la vía desconocida (64%), la transmisión intrafamiliar (18%), el consumo de drogas intravenosas (14%) y los hombres que mantenían relaciones sexuales con hombres con conductas sexuales de riesgo (3%). De los 103 pacientes con coinfección VHB/VHD, 16 (16%) habían estado expuestos al VHC y 14 (14%) estaban coinfectados por el VIH. En cuanto a la gravedad de la enfermedad hepática, el 11% presentaba fibrosis hepática

avanzada (F3) y 51 (50%) cirrosis (F4), según la elastografía transitoria o la biopsia hepática. De los que tenían cirrosis hepática y según la puntuación de Child-Pugh, los pacientes se clasificaron como: A (26%), B (34%) y C (40%). De estos pacientes, 19 (18%) estaban en lista de espera para un trasplante de hígado y a 10 (10%) se les había diagnosticado un carcinoma hepatocelular. Diez pacientes (14%) habían recibido interferón pegilado, pero de ellos 7 seguían teniendo ARN-VHD detectable. En un análisis de regresión multivariante, la única variable asociada a cirrosis hepática fue la presencia de ARN-VHD detectable (OR 8,1 [IC95%, 2,9-22,7] p < 0,001).

Conclusiones: La prevalencia de infección por VHD en pacientes HBsAg positivos en una gran cohorte urbana española fue del 4,5%. La presencia de cirrosis fue muy frecuente, sobre todo en pacientes con ARN-VHD detectable. Solo una minoría había estado expuesta en el pasado a terapias basadas en IFN.

Financiación: Este trabajo ha sido concedido por el programa HDVDESCRIBE de Gilead Sciences.

P-95. EL TEST DE SANGRE DE GOTTA SECA PARA VIREMIA DE HEPATITIS C EN DOMICILIO MEJORA LA DOCUMENTACIÓN DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES TRATADOS: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Fabiola Pérez González¹, Federica Benítez Zafrá¹, Haridian Quintana Díaz¹, Anjara Hernández Pérez¹, Felicitas Díaz Flores², Cristina Reygosa¹, Dalia Morales Arraez¹ y Manuel Hernández Guerra^{1,3}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ³Departamento de Medicina interna, Dermatología y Psiquiatría, Universidad de La Laguna, España.

Introducción: El objetivo del tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) es alcanzar respuesta viral sostenida (RVS) y es un indicador valioso para evaluar los resultados de planes de eliminación. Además, es relevante si queremos ser eficientes con los recursos disponibles y tener identificados los pacientes que no precisan estrategias de rescate. La telemedicina combinando consulta telefónica y la realización del test de gota de sangre seca (TGSS) en domicilio ha demostrado ser eficaz en el diagnóstico del VHC. Sin embargo, no se ha evaluado si esta estrategia utilizada al finalizar el tratamiento es mejor que la forma convencional por venopunción para evitar fallos en la documentación de RVS.

Métodos: Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado (NCT04411381) con 136 sujetos de tamaño muestral, en el que se invitó a participar a todos los pacientes que acudieron presencialmente a la consulta monográfica de VHC para recibir tratamiento entre junio 2020/2023. Se incluyeron los pacientes con fibrosis < F3, y que firmaron consentimiento. Se aleatorizaron a: a) grupo convencional, con cita presencial a los 6 meses en consulta con análisis de sangre por venopunción para conocer RVS, y b) grupo semipresencial, con entrega de kit de TGSS e información al paciente de cómo realizarse el TGSS en domicilio a los 6 meses de iniciado el tratamiento, con llamada posterior para dar resultado del test e informe de alta. Se registró cuestionario sociodemográfico y encuesta de satisfacción. Se evaluó la tasa de pacientes que lograban documentar RVS por intención de tratamiento y por protocolo, así como factores predictores.

Resultados: Se presenta análisis interino con los primeros 64 pacientes aleatorizados a estrategia convencional (n = 28, 53,5 ± 9,5 años, 67,9% hombres) y semipresencial (n = 36, edad 50,3 ± 13,1 años, 75% varones). En el análisis por intención de tratamiento, el grupo atendido semipresencialmente con TGSS en domicilio comparado con la estrategia presencial presentaba mayor documentación de RVS tras el tratamiento (93,1 vs. 60,9%, p = 0,006). Seis

pacientes realizaron cambio de estrategia por decisión personal o por la necesidad de rescate del paciente; de ellos en 5 se documentó RVS en estrategia semipresencial. En el análisis por protocolo, los pacientes que se realizaban TGSS en domicilio comparado con los que tenían seguimiento presencial, mantenían una mayor tasa de RVS tras el tratamiento (90,9 vs. 57,9%, $p = 0,008$). De entre los factores evaluados, únicamente la estrategia semipresencial fue la variable independiente asociada a documentación de RVS (OR 1,54, IC 1,09-2,15 $p = 0,048$). Los pacientes encuestados refirieron un alto grado de satisfacción con la estrategia semipresencial.

Conclusiones: La documentación de RVS mediante TGSS en domicilio evita pérdidas de seguimiento y puede ser útil para mejorar la calidad de los registros de planes de eliminación de VHC, y evitar estrategias de rescate en pacientes tratados sin documentación de RVS.

P-96. CINÉTICA DEL HBSAG Y EVENTOS CLÍNICOS EN PACIENTES HBEAG-NEGATIVO QUE HAN PARADO EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES PAREADOS

Teresa Broquetas^{1,2}, Lidia Canillas^{1,2,3}, Eva Pont¹, Àngela Anarte^{3,4}, Nuria Cañete^{1,2}, Marc Puigvehí^{1,2}, Susana Coll^{1,2}, Diego Rojo^{1,2}, Esther Garrido^{1,2}, Montserrat Garcia-Retortillo^{1,2}, Xavier Bessa^{1,2,3} y José A Carrión^{1,2,3,4}

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²IMMM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España. ³Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España. ⁴Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: Se desconoce la evolución a largo plazo de los pacientes con hepatitis crónica B (HCB) HBeAg-negativo que paran el tratamiento antiviral. Estudios previos han demostrado que la mayoría de los pacientes no requieren reiniciar el tratamiento. Por otro lado, los pacientes con infección crónica B (ICB) HBeAg-negativo tienen buen pronóstico a largo plazo sin necesidad de tratamiento.

Objetivos: Comparar una cohorte de pacientes HBeAg-negativo que paran el tratamiento antiviral con pacientes con ICB y describir la cinética del HBsAg y los eventos clínicos (EC) en ambos grupos.

Métodos: Estudio ambispectivo de casos-controles pareados de pacientes con HCB HBeAg-negativo sin cirrosis (Elastografía, ET < 10 kPa) que paran el tratamiento (Grupo parada) y pacientes con ICB (Grupo ICB). Se parearon 1:1 por *propensity score matching* según el HBsAg (UI/mL). Se categorizaron según ALT (U/ml) y DNA (UI/ml) en: A) portadores inactivos (PI) si ALT < 40 y DNA < 2.000 o zona gris (ZG) si ALT > 40 o DNA > 2.000. Se comparó la cinética del HBsAg entre grupos con regresión lineal. Se definieron ECs: 1) pérdida del HBsAg, 2) inicio de tratamiento, 3) aumento de la ET > 10 kPa, 4) descompensación y 5) carcinoma hepatocelular (CHC).

Resultados: Se evaluaron 157 pacientes (58 parada y 99 ICB). Después del pareado se incluyeron 116 (58 parada y 58 ICB). Los pacientes con ICB eran más jóvenes (39 vs. 51 años; $p < 0,001$) y con más proporción de mujeres (43 vs. 22%, $p = 0,018$) pero sin diferencias en ALT (23 vs. 22), ET (4,8 vs. 4,9) ni HBsAg (984 vs. 757). A los 3 años, el 77,6% de toda la cohorte se comportaban como PI ($n = 32$, 27,6%) o ZG ($n = 58$, 50%). La cinética del HBsAg entre los grupos de parada y ICB ($n = 116$) fue -0,31 vs. -0,13 ($p = 0,06$). La cinética del HBsAg en los subgrupos que cumplían la definición de PI ($n = 32$) fue del -0,23 vs. -0,14 ($p = 0,5$) y entre los que cumplían la definición de ZG ($n = 58$) del -0,17 vs. -0,09 ($p = 0,3$). En cuanto a EC, los pacientes del grupo parada presentaron más pérdidas del HBsAg (22,4 vs. 6,9%, $p < 0,01$) y más retratamientos (15,5% vs. 0%, $p < 0,05$). Ningún paciente presentó aumento de la ET > 10 kPa, descompensación o CHC.

Conclusiones: Los pacientes con hepatitis crónica B HBeAg-negativo que paran el tratamiento antiviral tienen una mayor probabilidad de pérdida del HBsAg, en comparación con los pacientes con infección crónica por VHB con niveles de HBsAg similares. Ninguno de los dos grupos de pacientes presenta riesgo de progresión de la enfermedad, de descompensación o de CHC a los 3 años. Se requieren estudios más amplios y de mayor seguimiento para confirmar estos resultados.

P-97. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN OCULTA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN BIOPSIAS HEPÁTICAS

Diana Horta^{1,2}, Àngels Ramos³, Agnès Raga¹, Raimon Rifa¹, Montse Forné¹ y Maria Esteve^{1,2}

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Mutua Terrassa, España. ²CIBEREHD, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Mutua Terrassa, España.

Introducción y objetivos: La infección oculta por virus de la hepatitis B (OBI) se define como la ausencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) sérico junto con la detección del ADN sérico y/o intrahepático del virus de la hepatitis B (VHB). La prevalencia de OBI es heterogénea en la literatura puesto que depende del método diagnóstico utilizado y la población estudiada. No existe un método universal para su detección. Además, sus implicaciones clínicas en la enfermedad hepática y hepatocarcinoma son inciertas.

Objetivos: a) Evaluar la prevalencia de OBI en biopsias hepáticas realizadas en la práctica clínica; b) Evaluar los factores clínicos y analíticos asociados a OBI.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes con HbsAg sérico negativo sometidos a biopsia hepática entre 2010 y 2013. Se congeló una parte del tejido hepático extraído para posterior determinación del ADN del VHB mediante amplificación por PCR cuantitativa 'real-time' con analizador Cobas 6800. Se recogieron los datos demográficos, clínicos, analíticos, ecográficos y marcadores serológicos de infección por el VHB de los pacientes. **Resultados:** Se incluyeron 86 pacientes (edad media 49,8 años; 53,5% mujeres, 91,9% etnia caucásica, 10,6% cirróticos). La etiología de enfermedad hepática crónica fue 29,1% VHC, 25,6% metabólica, 23,3% hepatitis autoinmune (HAI), 15,1% colangitis biliar primaria (CBP), 5,8% enólica y 1,2% criptogénica. Un 14,1% presentaban anti-HBc y 11,6% anti-HBs. OBI fue diagnosticada en 4/86 (4,7%) pacientes con anti-HBc positivo, dos de ellos anti-HBs positivo. Las etiologías de su enfermedad hepática fueron CBP, HAI, VHC y metabólica. Ninguno presentó hepatocarcinoma ni cirrosis hepática.

Conclusiones: La prevalencia de OBI en nuestro medio es baja, puede coexistir con otras hepatopatías y se presenta en pacientes con marcadores del VHB (anti-HBc positivo), que probablemente han perdido el HBsAg. Estos datos deben interpretarse en el contexto de un área con una baja prevalencia de infección por VHB.

P-98. SEGURIDAD Y UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN MUJERES EMBARAZADAS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Ignacio Vaz-Romero¹, Juan Carlos Ruiz-Cobo¹, Adriana Palom^{1,2}, María Buti^{1,2} y Mar Riveiro-Barciela^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²CIBEREhd, España.

Introducción: La elastografía de transición no se recomienda en ficha técnica en mujeres embarazadas por la escasez de datos sobre su seguridad para la madre y el feto. Sin embargo, datos de series con un número limitado de pacientes han sugerido que es una técnica segura y potencialmente útil en la detección precoz de

algunas patologías del embarazo como la preeclampsia, siendo muy escasos los datos en las patologías crónicas del hígado. La hepatitis B es una infección de cribado obligatorio en el primer trimestre de gestación y la presencia de hepatitis con fibrosis avanzada constituye una indicación de tratamiento antiviral. Nuestro objetivo fue valorar los cambios en la elasticidad hepática en pacientes con hepatitis B durante el embarazo, así como la seguridad en términos de prematuridad o complicaciones obstétricas.

Métodos: estudio prospectivo unicéntrico que incluyó todas las pacientes con hepatitis B crónica que presentaron al menos 1 gestación durante el seguimiento. Se compararon las características analíticas, virológicas y de elastografía (Fibroscan[®]) durante la gestación y antes o después de la misma.

Resultados: Desde 2019 se incluyeron un total de 36 embarazos en 17 mujeres: 12 (70,6%) en fase de infección HBeAg negativo, 1 (5,9%) hepatitis HBeAg negativo, 1 (5,9%) infección HBeAg positivo y 3 (23,5%) hepatitis HBeAg positivo. Ninguna tenía cirrosis. En total 4 pacientes estaban en tratamiento con antivirales antes de la gestación y durante la misma. La mediana del período de gestación en la que se realizó la elastografía fue la semana 20 (IQR 14-27). No se observaron diferencias en la media de elasticidad intrasujeto durante y fuera de la gestación (4,4 vs. 4,6 kPa, $p = 0,453$) ni del CAP (186 vs. 229, $p = 0,272$), si bien los niveles de ALT fueron inferiores durante el período de gestación (16 vs. 23 UI/mL, $p = 0,001$). Los niveles de HBsAg y ADN-VHB también fueron similares (qHBsAg: 1.347 vs. 1.574 UI/mL, $p = 0,272$; ADN-VHB 685 vs. 878, $p = 0,307$). Todos los partos fueron a partir de la semana 37 de gestación y no se documentaron complicaciones obstétricas ni transmisión vertical de la infección por VHB.

Conclusiones: La elastografía hepática parece una herramienta segura y sus resultados no difirieron durante la gestión, si bien estos datos deberían reproducirse en una cohorte multicéntrica que incluyera pacientes con fibrosis avanzada.

P-99. ESTADO ACTUAL DE LA HEPATITIS DELTA EN ANDALUCÍA. IMPLANTACIÓN DEL DIAGNOSTICO EN UN SOLO PASO

Marta Casado Martín¹, Anny Camelo-Castillo¹, Pilar Barrera Baena², Ana Belén Pérez², Jose M. Pinazo Bandera³, Aurora García-Barrionuevo³, Juan Cristóbal Aguilar⁴, Juan Carlos Alados⁴, Germán Santamaría Rodríguez⁵, Carolina Freyre⁵, Carmen Molina Villalba⁶, Joaquín Salas Coronas⁶, Pilar Luzón⁶, Elena Ruiz Escolano⁷, Teresa Cabezas¹, Pilar del Pino⁸, Francisco Franco-Alvarez de Luna⁸, Patricia Cordero⁹, Encarnación Ramírez-Arellano⁹, Alvaro Giráldez¹⁰, María del Carmen Lozano¹⁰, M Angeles López Garrido¹¹, Antonio Sampedro¹¹, Rocío González Grande¹², Begoña Palop¹², Manuel Macías¹³, Natalia Montiel¹³, Laura Castillo Molina¹⁴, Carolina Roldán¹⁴, Carmen Sendra Fernández¹⁵, Alberto de la Iglesia¹⁵, Carlota Jimeno Maté¹⁶, María del Carmen Domínguez¹⁶, Fernando Fernández- Sánchez¹⁷, Jose Miguel Rosales Zabal¹⁷ y Federico García García⁷

¹Complejo Hospitalario de Especialidades Torrecárdenas, Almería, España. ²Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía, Córdoba, España. ³Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga, España. ⁴Hospital de Especialidades de Jerez de la Frontera, España. ⁵Hospital de Especialidades de Puerto Real, España. ⁶Complejo Hospitalario de Poniente, El Ejido, España. ⁷Hospital San Cecilio, Granada, España. ⁸Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez, España. ⁹Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena, Sevilla, España.

¹⁰Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹¹Complejo Hospitalario Regional Virgen de las Nieves, Granada, España. ¹²Complejo Hospitalario Regional de Málaga, España. ¹³Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España. ¹⁴Complejo

Hospitalario de Jaén, España. ¹⁵Hospital Comarcal Infanta Elena, Huelva, España. ¹⁶Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de Valme, Sevilla, España. ¹⁷Complejo 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 morbimortalidad debido a su elevado riesgo de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma. Constituye un problema de salud que afecta entre 15 y 20 millones de personas en el mundo. 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 así como evaluar la eficacia de la implantación del "Diagnóstico en un solo paso" en el diagnóstico de la HCD.

Métodos: Estudio multicéntrico, con dos fases, una retrospectiva, 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 desde enero 2018 hasta octubre del 2022. Se han investigado los pacientes HBsAg positivos, aquellos en los que se ha realizado la detección de anticuerpos antidelta (Ac anti-VHD), y en los que se ha realizado la detección de ARN de VHD. La fase prospectiva incluye la determinación de los Ac anti-VHD, en todos los pacientes AgHBS (+) que no tuviesen hecha la serología del VHD previamente (en la misma muestra) desde octubre del 2022 hasta septiembre del 2023.

Resultados: En la fase retrospectiva, se analizó un total 17.899 pacientes HBsAg positivos; de ellos, en 3.436 (19%) 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 69 pacientes (43,6%) fueron ARN-VHD positivos, un 1,9% del total de determinaciones VHD. Los datos de la fase prospectiva son los siguientes: de un total de 3.370 pacientes positivos para el AgHBs, a 986 ya se les había realizado la prueba Ac-VHD; de los 2.384 restantes, 2.256 (96,2%) se les realizó determinación de Ac-VHD, y de ellos 107 (4,7%) resultaron positivos; se analizó el ARN del VHD en 95/107 (89%) pacientes y, finalmente, 30 pacientes (1,3% de todos los positivos para el AgHBs, 28% del ARN del VHD analizado) fueron identificados como positivos para el ARN del VHD.

Conclusiones: La prevalencia de pacientes anti-VHD positivo en Andalucía en pacientes AgHBs positivos es del 6%, y un 40% son pacientes virémicos. No obstante, hasta la implantación del "diagnóstico en un solo paso" la serología del VHD solo se ha realizado en un 18% de los pacientes HBsAg positivos. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, se observa un incremento del diagnóstico de la HCD tras la implantación del diagnóstico en un solo paso. 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.

P-100. LA RECOMPENSACIÓN EN LA HEPATITIS C ES FRECUENTE TRAS LA ERRADICACIÓN E IMPACTA BENEFICIOSAMENTE EN EL PRONÓSTICO

Yolanda Sánchez-Torrijos¹, Isabel Carmona², Celia Pérez¹, José Miguel Rosales³, Carlota Jimeno⁴, Marta Casado⁶, Paula Fernández², Alberto García- García⁷, Manuel Rodríguez-Perálvarez², Manuel Romero-Gómez¹, Paloma Alañón⁵, Pilar del Pino⁸, Miren García-Cortés⁷ y Javier Ampuero¹

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ³Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ⁴Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. ⁵Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba,

España. ⁶Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

⁷Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

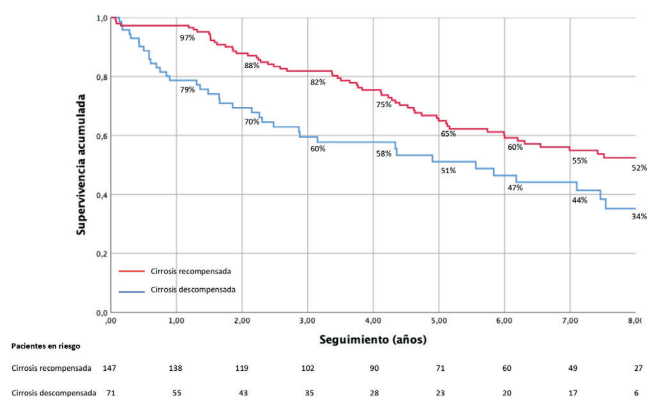
⁸Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción: Baveno VII definió, por primera vez, el término cirrosis recompensada. Sin embargo, existen escasos estudios originales publicados al respecto (uno en enfermedad asociada a alcohol y cuatro en hepatitis B, ninguno en hepatitis C).

Objetivos: Evaluar la tasa de cirrosis recompensada y el impacto de la misma en el pronóstico de pacientes con hepatitis C.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional retrospectivo de 218 pacientes con cirrosis hepática descompensada por hepatitis C seguidos prospectivamente. Todos alcanzaron respuesta viral sostenida (RVS) tras tratamiento antiviral entre 2015 y 2016. La recompensación se definió según Baveno: pacientes previamente descompensados sin nueva descompensación ni medicación durante 12 meses tras erradicación de la etiología con función hepática estable.

Resultados: Durante el seguimiento ($5,7 \pm 2,7$ años), fallecieron el 43,6% (95/218), y se recompensaron tras RVS el 67,4% (147/218) de los pacientes. La edad [OR 0,96 (IC95% 0,93-0,99); $p = 0,038$], el hábito tabáquico [OR 0,45 (IC95% 0,23-0,95); $p = 0,025$], y Child [OR 0,64 (IC95% 0,52-0,80); $p = 0,0001$] influyeron negativamente en conseguir la recompensación. Los pacientes que alcanzaron la recompensación mostraron más supervivencia (61,2% (90/147) vs. 46,5% (33/71); log rank 8,975, $p = 0,0001$) (fig.). Los no recompensados tuvieron 14,5 vs. 7,8 muertes por 100 personas-año en recompensados ($p = 0,0001$). De forma independiente, la edad [HR 1,03 (IC95% 1,01-1,07); $p = 0,009$], bilirrubina [HR 1,24 (IC95% 1,09-1,42); $p = 0,001$], albúmina [HR 0,52 (IC95% 0,36-0,77); $p = 0,001$] y recompensación [HR 0,62 (IC95% 0,41-0,94); $p = 0,025$] se asociaron a aumento de supervivencia. Además, la recompensación requirió menor trasplante (2,7% (4/147) vs. 14,1% (10/71); $p = 0,002$).



Conclusiones: Dos tercios de los pacientes con hepatitis C se recompensan tras la curación de la infección. Este hecho impacta positivamente en el pronóstico de la cirrosis, disminuyendo la necesidad de trasplante y aumentando la supervivencia.

P-101. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

Lucía Chaves-Blanco¹, Adolfo de Salazar¹, Ana Fuentes¹, Asunción Iborra², Alberto de la Iglesia³, Carolina Freyre⁴, María del Valle Otero⁵, Aurora García⁶, María José Peña⁷, Fernando Fernández Sánchez⁸, Encarnación Ramírez de Arellano⁹ y Federico García¹

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

³Hospital Infanta Elena, Huelva, España. ⁴Hospital Universitario

de Puerto Real, España. ⁵Hospital del SAS de Jerez de la

Frontera, España. ⁶Hospital Clínico Universitario Virgen de la

Victoria, Málaga, España. ⁷Hospital Universitario de Gran Canaria

Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁸Hospital

Costa del Sol, Marbella, España. ⁹Hospital Universitario Virgen

Macarena, Sevilla, España.

Introducción: La epidemiología molecular del VHD permite caracterizar posibles aspectos relacionados con la patogenicidad, tratamiento y el diagnóstico de la hepatitis delta, ya que los ensayos para la detección de ARN, necesarios para la monitorización del tratamiento, pueden verse afectados por el genotipo y el subgenotipo viral. El objetivo del estudio es conocer la epidemiología molecular del VHD en nuestro medio mediante la secuenciación de genoma completo.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido muestras de las comunidades autónomas de Andalucía, Murcia y Canarias con determinación positiva de ARN de VHD entre agosto 2019 y noviembre 2023. Además, se ha caracterizado un panel comercial de muestras de pacientes de localizaciones internacionales. Para realizar el genotipado, se ha utilizado un protocolo de secuenciación de genoma completo de VHD, que utiliza dos parejas de primers solapantes. Los amplicones se han secuenciado utilizando la estrategia de tagmentación-indexación de Illumina, y las librerías se procesaron en un NextSeq 1000. Para el ensamblaje se ha utilizado el software CLC-Genomics-Workbench con secuencias de referencia de distintos genotipos de la base de datos HDVdb. Para identificar el genotipo, se usó la misma plataforma. Además, se utilizó el software MEGA para realizar el análisis filogenético.

Resultados: Se analizaron 35 sueros del panel comercial procedentes de Francia, Rumanía, Camerún, Togo y Mauritania, con una mediana de ARN-VHD Log 4,9 (IQR 6,1-3,7). Se obtuvo una cobertura media del genoma del 96% (66-100%), siendo la prevalencia de genotipos encontrados de 32 (91,4%) genotipo 1, dos (5,7%) genotipo 5 (muestras procedentes de Francia), y un (2,9%) genotipo 6. Posteriormente, se han estudiado 58 muestras de pacientes. Entre los pacientes en seguimiento en Andalucía, Murcia y Canarias, 30 (51,7%) eran españoles. La media de edad de los pacientes fue de años (32-67), siendo el 86,2% ($n = 50$) hombres. La mediana de ARN-VHD fue Log 4,9 (IQR 6,7-4,3). Se asignó el genotipo en 53 pacientes (91,4%) con una media de cobertura de 95% (70-100%), obteniendo: 50 (94,3%) genotipo 1, y tres (5,7%) genotipo 5. Todas las muestras de pacientes españoles fueron genotipo 1; los tres genotipos 5 correspondieron a pacientes procedentes de Senegal y de Costa de Marfil. En 5 muestras no se pudo asignar el genotipo, tres por no amplificación de ARN y dos por cobertura insuficiente del genoma.

Conclusiones: Presentamos un método eficaz para la determinación del genotipo del VHD, que permitirá ampliar los conocimientos sobre la epidemiología molecular en España y caracterizar otros aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y patogenicidad. Según nuestros datos y en línea con lo reportado, el genotipo dominante en pacientes españoles es el genotipo 1, mientras que el genotipo 5 se encontró exclusivamente en pacientes provenientes de países de África occidental.

P-102. ESTADO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO INTEGRAL DE LAS HEPATITIS VIRALES CON UNA ÚNICA EXTRACCIÓN ANALÍTICA EN LOS LABORATORIOS CLÍNICOS VALL D'HEBRON

Jesús M. Trejo Zahinos¹, Fernando Velásquez Orozco¹, Albert Blanco Grau², Fernando Moreno Flores², Adrián Najarro Centeno¹, Susana Bernalte Ruz¹, Mar Riveiro Barciela^{3,4}, María Asunción Buti Ferret^{3,4}, Francisco Rodríguez Frías^{3,4} y Ariadna Rando Segura^{1,3,4}

¹Servicio de Microbiología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

²Servicio de Bioquímica, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España. ⁴Liver Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

Introducción: El 7 de febrero de 2022 varias sociedades científicas (SEPD, AEEH, SEIMC), con el aval de la Alianza para la Eliminación de la Hepatitis Víricas (AEHVE), establecieron una serie de recomendaciones sobre las hepatitis virales y, en particular, sobre su diagnóstico integral a partir de una única extracción analítica.

Objetivos: Establecer los porcentajes de cumplimiento de cada una de las recomendaciones recogidas en el documento "Recomendaciones para el diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas en una única extracción analítica" en los laboratorios clínicos del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo realizado en los laboratorios clínicos del Hospital Vall d'Hebron (referencia del 75% de población de Barcelona ciudad, N = 1.636.762) entre enero de 2022 y septiembre de 2023. Se consideraron nuevos casos todos aquellos pacientes positivos que no tenían determinaciones previas positivas en la base de datos del sistema informático del laboratorio.

Resultados: Hepatitis B. Entre los nuevos diagnósticos se realizó determinación de ADN del VHB en el 84,3% (528/626) de los casos, se descartó coinfección por VHD mediante serología anti-VHD en el 96,0% (601/626), coinfección por VHC en el 86,9% (544/626), coinfección por VIH en el 59,7% (374/626), y se determinó la presencia de anticuerpos totales frente al VHA en el 33,4% (209/626). Hepatitis D. Entre los nuevos diagnósticos se realizó determinación de ARN del VHD en el 83,6% (51/61) de los sujetos anti-VHD+. Hepatitis C. Entre los nuevos diagnósticos se realizó determinación de ARN del VHC en el 92,3% (1.617/1.752) de los casos, se descartó coinfección por VHB en el 86,4% (1.513/1.752), coinfección por VIH en el 45,7% (801/1.752), y se determinó la presencia de anticuerpos totales frente al VHA en el 26,8% (469/1.752). Infección por VIH. Entre los nuevos diagnósticos se descartó coinfección por VHB en el 75,9% (85/112) y coinfección por VHC en el 75,0% (84/112).

Conclusiones: El porcentaje de cumplimiento de las diferentes recomendaciones es irregular. Algunas de estas recomendaciones están bien establecidas (ADN VHB, y anti-VHD en los nuevos diagnósticos de VHB), y otras están automatizadas (ARN VHC en los nuevos diagnósticos de VHC). La introducción de algoritmos diagnósticos automatizados facilitará el cumplimiento de estas recomendaciones, y por tanto facilitará el diagnóstico de los pacientes, con la excepción de la recomendación de descartar la infección por VIH en los pacientes con hepatitis crónicas, ya que hasta la fecha no podemos ampliar esta prueba sin consentimiento.

P-103. RESULTADOS DE UN CRIBADO EN PREANESTESIA DE HEPATITIS B Y C EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Carlos Alventosa Mateu¹, María Dolores Ocete Mochón², Juan Catalá Bauset³, Javier Hernández Felices², Urquijo Ponce¹, Mercedes Latorre Sánchez¹, Inmaculada Castelló Miralles¹, Concepción Gimeno Cardona² y Moisés Diago¹

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

²Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ³Servicio de Anestesia y Reanimación, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

Introducción: Para alcanzar el objetivo de la eliminación de la hepatitis C (VHC), así como controlar la hepatitis B (VHB), son necesarias estrategias de cribado que permitan identificar nuevos

pacientes y ligarlos al sistema sanitario para ser tratados. En este sentido presentamos los resultados del cribado general de VHB y VHC en nuestra unidad de preanestesia.

Métodos: Analizamos los resultados de un sistema automatizado de cribado de VHB y VHC en los pacientes que se realizaron una analítica como parte de la valoración preanestésica de nuestro hospital del 1/1/2023 al 31/10/2023. Nuestro sistema determinaba sistemáticamente Ac VHC y Ac HbC y, si eran positivos, determinaba Ag core VHC y Ag HBs, respectivamente. En caso de confirmar infección activa, el sistema enviaba una alerta encriptada a dos facultativos para enlazar el diagnóstico con la atención especializada. Estos facultativos valoraban al paciente y decidían la indicación de tratamiento antiviral. Registramos la prevalencia de ambos virus, las características y servicios de procedencia de los pacientes, así como la indicación de tratamiento.

Resultados: Realizamos un total de 3.573 determinaciones (17 por día laboral) con rango 1-99 años. Para VHC la prevalencia global de Ac VHC fue del 1,99 % (71/3.573) y la de Ag core VHC del 0,25 % (9/3.573). El cribado etario mostró las siguientes prevalencias de Ac VHC: 0-40 años (0%, 0/685), 41-60 años (2,2 %, 20/918), 61-80 años (2,8%, 43/1.539) y > 80 años (1,8%, 8/431). Las del Ag core fueron: 0-40 años (0%, 0/685); 41-60 años (0%, 0/918), 61-80 años (0,39%, 6/1539) y > 80 años (0,70%, 3/431). Los pacientes con infección activa VHC fueron todos caucásicos, edad media de 78,4 ± 10,2 años (rango 63-93) y 77,8 % (7/9) mujeres. Los servicios de procedencia fueron: traumatología (33,3 %, 3/9), oftalmología y cirugía torácica (22,2%, 2/9, cada uno) y urología y cirugía vascular (11,1%, 1/9, cada uno). De estos 9 pacientes, 7 no conocían el diagnóstico (77,7%). El 44,4% (4/9) han recibido tratamiento, todos con fibrosis F0-F2. El restante 55,5% (5/9) no se han tratado por edad avanzada unida a comorbilidades graves. Se detectaron 395 Ac HbC positivo (11,1%) y 5 Ag HBs positivo (0,14%). De estos últimos, 4 eran caucásicos y 1 subsahariano, edad media 64,4 ± 17,3 años (rango 46-86) y 3 mujeres. Los servicios de procedencia fueron: traumatología (2/5), cirugía general (2/5) y neurocirugía (1/5). En 3 de los 5 se indicó tratamiento, estando 2 en fase de cirrosis, uno de ellos con hepatocarcinoma.

Conclusiones: El cribado en preanestesia permite identificar pacientes que desconocían la infección VHC y VHB. La prevalencia de anti VHC es alta en nuestra área (2%), pero muy baja la infección activa (0,27%), además concentrada en > 60 años. La mitad de pacientes VHC no fueron candidatos a tratamiento por edad avanzada y comorbilidades graves. Nuestro sistema automatizado de alertas facilita a los pacientes el acceso a atención especializada y evita pérdidas en el circuito.

P-104. BAJAS TASAS DE CRIBADO DE LA HEPATITIS C EN LOS CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE BARCELONA APLICANDO LAS GUÍAS DE CRIBADO DE LA HEPATITIS C

Elena Vargas-Accarino¹, Ariadna Rando², Ingrid Arcusa³, Eva de Diego⁴, Núria García⁵, Elena Monserrat⁶, Marta Selvi⁷, María Asunción Úbeda⁴, Imma Valls⁸, Carla Ventosa⁹, Adriana Palom¹, Judit Romero-Vico¹, Juan Carlos Ruiz Cobo^{1,10,11}, Mar Riveiro-Barciela^{1,10,12,13}, Rafael Esteban^{1,10,12,13} y María Butí^{1,10,12,13}

¹Liver Diseases Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, España. ²Microbiology and Biochemistry Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ³CAP Trinitat Vella, Barcelona, España. ⁴CAP Horta, Barcelona, España. ⁵CAP Río de Janeiro, Barcelona, España. ⁶CAP Chafarinas, Barcelona, España. ⁷CAP Sant Andreu, Barcelona, España. ⁸CAP Sant Rafael, Barcelona, España. ⁹CAP Guineueta, Barcelona, España. ¹⁰Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ¹¹Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. ¹²Medicine Department,

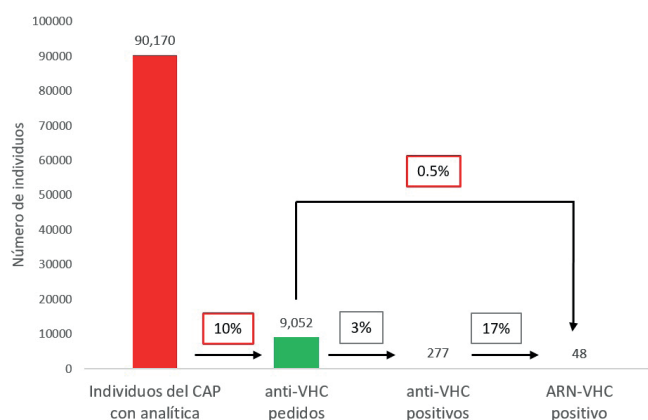
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

¹³CIBERehd, enfermedades hepáticas y digestivas, Madrid, España.

Introducción: En España, la prevalencia estimada de anti-VHC+ y ARN-VHC detectable en la población general en los centros de atención primaria (CAPs) es del 0,85% y 0,22% respectivamente. Sin embargo, se desconocen las tasas de cribado del virus de la hepatitis C (VHC). Los objetivos de este estudio fueron evaluar el porcentaje de personas cribadas en los CAPs, determinar la prevalencia del VHC, de vinculación al cuidado y evaluar la aplicación de las recomendaciones de las guías de cribado de la hepatitis C.

Métodos: Búsqueda retrospectiva realizada en 7 CAP de área Norte de Barcelona entre enero/2021 y abril/2023. Se exploró la tasa de cribado contra el VHC entre el total de sujetos a los que se les solicitaron analíticas, y se revisó el historial de aquellos que resultaron anti-VHC positivos.

Resultados: A 90.170 individuos se les realizó una analítica durante el período de estudio. De ellos, 9.798 (10%) fueron cribados contra el VHC y 277 fueron positivos (3%). A aquellos anti-VHC+, se les realizó de forma refleja el ARN-VHC y 48 fueron positivos, representando un 17% de los pacientes anti-VHC+ y un 0,5% de los individuos cribados (fig.). Solo 107 (38%) de los 277 individuos anti-VHC+ habían reportado factores de riesgo para la hepatitis C y 65 presentaban ALT o AST elevadas, coincidiendo ambos en 45 casos. De los 48 pacientes víremicos, 28 (58%) recibieron tratamiento, incluyendo 10 con fibrosis F3-4 y uno cirrosis descompensada. Por otro lado, 14 (29%) no se trataron por baja expectativa de vida y 6 (13%) por cambio de área sanitaria.



Conclusiones: Solo el 10% de los individuos que asistieron a los CAP se cribaron contra el VHC siendo el 0,5% de ellos víremicos, lo que representa el doble de la prevalencia estimada en la población general en España. Más de la mitad (54%) de los pacientes anti-VHC+ no reportaron tener factores de riesgo ni transaminasas elevadas, por lo que estos pacientes no habrían sido cribados siguiendo las Guías actuales del Ministerio.

P-105. EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE DIFERENTES ENSAYOS COMERCIALES PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL ARN DE LA HEPATITIS DELTA

Marta Illescas López¹, Lucía Chaves Blanco¹, Adolfo de Salazar¹, Melisa Hernández Febles², Raquel Carracedo³, Laura Viñuela¹, Eduardo Lagarejos², Sara Pereira³, Ana Fuentes¹, María Cea³, Alberto de la Iglesia⁴, Carolina Freyre⁵, Asunción Iborra⁶, María del Valle Odero⁷, Aurora García Barrionuevo⁸, Antonio Aguilera³, María José Peña² y Federico García¹

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

²Hospital Universitario Doctor Negrín, Gran Canaria, España.

³Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España. ⁴Hospital Infanta Elena, Huelva, España. ⁵Hospital de Puerto Real, España. ⁶Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. ⁷Hospital del SAS de Jerez de la Frontera, España. ⁸Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Introducción y objetivos: La infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) aumenta la gravedad de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), pudiendo conducir con mayor rapidez a insuficiencia hepática, cirrosis o hepatocarcinoma. La detección y cuantificación del ARN del VHD es fundamental para el diagnóstico preciso y monitorización de la respuesta terapéutica. Se han descrito ocho genotipos del VHD, con diferencias en su distribución geográfica, gravedad y precisión de la cuantificación de la carga viral. El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la eficacia de tres ensayos comerciales para la detección y cuantificación del ARN del VHD.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo en el que se analizaron 151 muestras con HbsAg positivo, de las cuales 90 tenían respuesta serológica para VHD y carga viral negativas, mientras 61 eran positivas para ambas. Todas las muestras se analizaron para detección de ARN de VHD, estudiándose en paralelo mediante los ensayos Hepatitis Delta RT-PCR system, EurobioPlex HDV assay y RoboGene HDV RNA Quantification kit. También se procesaron mediante estos ensayos tres diluciones seriadas del estándar internacional de la OMS para el VHD, PEI 7657/12. Finalmente, todas las muestras con carga viral positiva para VHD se genotiparon siguiendo un protocolo de secuenciación de nueva generación.

Resultados: En cuanto a los resultados cualitativos, de las 151 muestras analizadas, 61 fueron positivas mediante los kits de Vircell y Eurobio, y 60 mediante RoboGene (una de las muestras analizadas no pudo procesarse mediante este ensayo); encontrándose una concordancia del 100%. En cuanto al resultado cuantitativo del ARN del VHD, expresado en log UI/ml, la comparativa mediante regresión lineal mostró los siguientes valores: $r^2 = 0,703$ (Vircell-vs-Eurobio), $r^2 = 0,833$ (Vircell-vs- RoboGene), $r^2 = 0,835$ (Robogene-vs-Eurobio). Además, se realizó un análisis estadístico de Bland-Altman que arrojó un sesgo medio, medido como índice bias, de 2.083 (Vircell-vs-Eurobio), -1.283 (Vircell-vs- RoboGene) y -3.36 (Robogene-vs-Eurobio). En cuanto al análisis del IS de la OMS, Vircell sobreestimó la carga viral en 0,98 log UI/ml, Eurobio en 1,46 log UI/ml y RoboGene la subestimó en 0,98 log UI/ml. Cincuenta y nueve muestras fueron genotipadas con éxito (Genotipo 1, n = 52; Genotipo 5, n = 7; Genotipo 6, n = 1), con resultados similares en términos de correlación y sesgo que para todo el conjunto de datos.

Conclusiones: En términos de detección cualitativa del ARN, hemos demostrado una excelente concordancia entre los ensayos. Sin embargo, en base a las diferencias en la cuantificación que muestra el análisis de Bland-Altman, consideramos que no se garantizan la intercambiabilidad de estos para la monitorización del tratamiento antiviral en pacientes crónicos y, por tanto, hasta que exista una estandarización entre los diferentes ensayos, creemos que esta debe realizarse en el mismo laboratorio y con el mismo ensayo.

P-106. CASCADA DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VHC EN LOS USUARIOS DE CENTROS DE TRATAMIENTO DE ADICIONES EN ANDALUCÍA. UNA OPORTUNIDAD PARA LA ELIMINACIÓN

Jose Luis Jiménez-Murillo¹, Juan Goicoechea¹, Dolores Munoyerro¹, Marta Cáceres², Jorge del Diego³ y Federico García⁴

¹STAGI, Servicio Andaluz de Salud, España. ²Subdirección de adicciones, Consejería de Salud, España. ³Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica, Consejería de Salud, España. ⁴Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Introducción: Existe consenso en todos los planes de eliminación de hepatitis C sobre que los pacientes atendidos en los centros de tratamiento de adicciones son una de las poblaciones diana que deben ser priorizadas a la hora de establecer programas de cribado. A menudo, en estos pacientes el circuito asistencial de acceso a las pruebas analíticas es muy complejo, lo que supone una barrera para la eliminación. Además, al no existir registros compartidos de la información sobre la cascada de diagnóstico de estos pacientes es, a menudo, deficitaria. Presentamos en este estudio la aplicación de inteligencia artificial y *data-mining* para realizar una búsqueda institucional en Andalucía de pacientes atendidos en centros de adicciones en los que no se ha completado la cascada de diagnóstico.

Métodos: Estudio observacional en el ámbito de la comunidad autónoma de Andalucía en el que se han incluido todos los usuarios activos de los centros de tratamiento de adicciones. Con los datos identificativos de estos pacientes se ha interrogado la Base de Datos Poblacional (BDP) de Andalucía, para conocer los pacientes en los que existe registro de: a) haber sido cribados para anti-VHC; b) si anti VHC positivos, haber sido cribados para ARN-VHC; c) si viremicos, si tienen alguna determinación posterior negativa.

Resultados: En Andalucía existen un censo total de 108.453 usuarios de centros de adicciones; de ellos solo 38.752 (36%) tienen pruebas de anti-VHC en BDP; entre estos, 35.150 (91%) son/han sido negativos para anti-VHC; se tiene evidencia de haber alcanzado respuesta viral sostenida en 681 usuarios; no existen datos de negativización de ARN en 559; existen 1.009 usuarios anti-VHC positivo en los que no existen registros de haber sido cribados para ARN-VHC, y 452 con posible pérdida de seguimiento con detección de viremia positiva.

Conclusiones: A través del Plan Andaluz de Eliminación de hepatitis C hemos conseguido implementar una estrategia de inteligencia artificial/*data mining* para caracterizar la cascada de diagnóstico de hepatitis C en los usuarios de centros de adicciones de nuestra comunidad autónoma. Nuestros resultados van a permitir conocer la situación de la infección por VHC en estos usuarios y permitir acciones para iniciar el rescate y tratamiento de un gran número de pacientes perdidos.

P-107. ANÁLISIS DE LOS EVENTOS HEPÁTICOS A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA POR VHC TRAS OBTENER RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Jorge Barajas Pérez, Tomás Artaza Varasa, Juan José Sánchez Ruano, Marta Romero Gutiérrez, Gema de la Cruz Pérez, Carolina Delgado Martínez, Concepción González de Frutos y Rafael Ángel Gómez Rodríguez

Hospital Universitario de Toledo, España.

Introducción: Los antivirales de acción directa (AAD) alcanzan un elevado porcentaje de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes con hepatopatía crónica por infección por virus de la hepatitis C (VHC). Aún no está claramente definido si esta RVS se asocia a la disminución de eventos hepáticos.

Objetivos: Analizar el desarrollo de complicaciones relacionadas con la hipertensión portal (HTP) así como de hepatocarcinoma (HCC) *de novo* en pacientes curados por VHC tras tratamiento con AAD.

Métodos: Estudio unicéntrico de cohorte ambispectivo. Se incluyeron los pacientes con hepatopatía por VHC con fibrosis avanzada que recibieron tratamiento con AAD. Se clasificaron como F3 los pacientes con un valor de elastografía de transición (ET) con valores entre 9,5 y 12,5 kPa y como F4 los que presentaban un valor de ET > 12,5 kPa o datos clínicos, analíticos y ecográficos compatibles con cirrosis. Todos alcanzaron RVS y se realizó muestreo consecuti-

vo desde julio de 2014 hasta marzo de 2022. El seguimiento fue censurado a los 5 años de alcanzar RVS.

Resultados: Se trataron 295 pacientes, todos alcanzaron RVS. La mediana de edad fue 60 años. 185 (62,71%) de los pacientes eran hombres. Del total de pacientes, 215 (72,88%) presentaban cirrosis. La media de seguimiento fue de 48 meses. A los 5 años, 20 (6,78%) pacientes, todos F4, presentaron complicaciones relacionadas con la HTP, definidas como descompensación edematoascítica (DEA), hemorragia digestiva alta (HDA) relacionada con la HTP y encefalopatía hepática (EH). 10 (50%) de ellos presentaron más de un tipo de complicación y 6 (30%) además presentaron HCC *de novo*. De los 20 pacientes con complicaciones de la HTP, 16 (80%) pacientes presentaron DEA; 4 (20%) presentaron HDA relacionada con la HTP y 11 (55%) presentaron EH. En nuestra serie, 22 (7,46%) pacientes desarrollaron HCC *de novo*. En 21 casos el HCC apareció en pacientes con F4 y en un caso en F3. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico de HCC fue de 22,5 meses. Un paciente tratado con AAD había sido tratado de HCC previamente y no se objetivó recidiva. A los 5 años, fallecieron 31 (10,50%) pacientes, 11 (35,48%) lo hicieron por eventos hepáticos. De los fallecidos por eventos hepáticos, 5 fallecieron por complicaciones de la HTP, 5 lo hicieron por HCC y un paciente falleció por colangiocarcinoma. Cuatro (1,36%) pacientes recibieron un trasplante hepático, dos por HCC y dos por descompensación de su cirrosis.

Conclusiones: El riesgo de sufrir eventos hepáticos en pacientes con VHC y fibrosis avanzada durante los primeros 5 años tras obtener RVS después de recibir tratamiento con AAD es importante. En nuestra serie, el 12,54% tuvieron algún evento hepático. Los eventos más frecuentes fueron el desarrollo de HCC *de novo* (7,4% de los pacientes) y la descompensación de la hepatopatía (6,78%). Parece imprescindible realizar un adecuado seguimiento en estos pacientes con el fin de lograr un manejo de estas complicaciones lo más precozmente posible.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

P-108. LA PROTEÍNA C-JUN N-TERMINAL QUINASA (JNK) ES NECESARIA PARA LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS DEPENDIENTE DE TGFB-SMAD2/3

Ángela Berlana¹, Marta Monroy¹, Esther Rey¹, Patricia Gómez², Miguel Vega², Carmelo García-Monzón¹ y Águeda González-Rodríguez^{3,4}

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

²Allinky Biopharma, Madrid, España. ³Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (CSIC-UAM), Madrid, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

La fibrosis hepática es un proceso dinámico que consiste en un incremento en la producción y deposición en el hígado de proteínas de la matriz extracelular (ECM) como respuesta reparadora frente a un daño hepático crónico. Las células estrelladas hepáticas (HSC) representan el principal tipo celular implicado en la fibrosis hepática: tras su activación ante un daño crónico y transdiferenciación de un fenotipo quiescente a uno miofibroblástico, son las principales células productoras de componentes de la ECM. A pesar de que el grado de fibrosis es el principal factor pronóstico de la morbimortalidad derivada de enfermedad hepática en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (CLD), actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la reducción/regre-

sión de la fibrosis hepática. La proteína quinasa N-terminal de c-Jun (JNK) posee un papel clave en la progresión de las CLD ya que su activación contribuye al desarrollo de inflamación y fibrosis, aunque su papel concreto en la biología de las HSC aún no se conoce bien. Por todo lo anterior, el objetivo del estudio fue evaluar el papel de la señalización de la JNK en la activación de las HSC y en la progresión del proceso fibrótico en el hígado. Para ello, antes de la estimulación en HSC (LX2) con el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ), un mediador crucial en la activación de las HSC, se utilizaron diferentes inhibidores de JNK: el inhibidor clásico SP600125 y el compuesto AIK3aX, un nuevo inhibidor alostérico de la JNK, sintetizado por Allinky Biopharma. Asimismo, se realizó un modelo experimental de fibrosis hepática en ratones macho alimentados con dieta alta en grasa y deficiente en colina (HFD-CDAA) que fueron tratados con AIK3aX o su correspondiente vehículo. Al final del experimento, se realizó un análisis histopatológico y molecular de los hígados. Los resultados del estudio celular revelaron que la inhibición farmacológica de la JNK redujo de manera significativa la activación de las HSC: el pretratamiento con SP600125 o con AIK3aX evitó el cambio fenotípico, reduciendo la expresión de marcadores profibrogénicos. Curiosamente, la inhibición de la JNK impidió la fosforilación de la SMAD2 en los residuos Ser245/250/255 de la región linker sin alterar la fosforilación de la SMAD2/3 debida a la señalización del TGFβ en los residuos Ser 433/435 correspondientes al extremo C-terminal. Por otro lado, el estudio experimental en el modelo murino reveló que el inhibidor AIK3aX frena la progresión de la fibrosis hepática en ratones alimentados con HFD-CDAA, observando una menor expresión hepática de marcadores profibrogénicos en los ratones tratados. En conclusión, los resultados expuestos indican por primera vez que la inhibición de la JNK impide la fosforilación de la SMAD2 en la zona linker, bloqueando la activación de las HSC inducida por TGFβ, y sugieren el gran potencial terapéutico del compuesto AIK3aX para combatir la progresión de la fibrosis hepática.

P-109. TOWARDS UNDERSTANDING THE ROLE OF PEPTIDYLPROLYL ISOMERASE C IN CHRONIC LIVER DISEASE

Isabel Fuster-Martínez^{1,2}, Ana M. Benedicto^{1,2}, Cristina Benavides^{1,2}, José F. Català-Senent³, Marta R. Hidalgo³, Francisco García-García³, Juan V. Esplugues^{1,2,4}, Nadezda Apostolova^{1,2,4,5} and Ana Blas-García^{2,4,5}

¹Departamento de Farmacología, Universitat de València, Spain. ²FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, Spain. ³Bioinformatics and Biostatistics Unit, Príncipe Felipe Research Center, Valencia, Spain. ⁴CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain. ⁵Departamento de Fisiología, Universitat de València, Spain.

Introduction and objectives: Pan-cyclophilin inhibitors have been proposed as a strategy to treat metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Although some members of this family of enzymes are well known, little is described about peptidylprolyl isomerase C (PPIC), whose expression has been reported to increase in the liver of patients with MASLD. We aimed to characterize its role in chronic liver diseases.

Methods: Gene expression of PPIC was analysed in different experimental models of liver injury: *in vivo*, in a meta-analysis from published transcriptomic studies of liver samples of murine models of high fat diet (HFD), with and without anti-steatotic treatments, and in murine models of CCl4 and Bile Duct Ligation (BDL); and *in vitro*, in fatty acid (FA)-overloaded human hepatoma cells (Hep3B) and TGFβ1-stimulated human hepatic stellate cells (HSCs) (LX-2

cell line and primary cells). We also explored the correlations between the expression of PPIC and the other genes detected in an RNA sequencing transcriptomic analysis of primary human HSCs (incubated with and without TGFβ1). Moreover, we examined the effect of silencing PPIC in Hep3B and LX-2 cells, analysing RNA and protein expression (qPCR and Western Blotting respectively), cell viability (MTT and phosphatase activity assays), and reactive oxygen species (ROS) levels (CM-H2DCFDA assay).

Results: Hepatic expression of *Ppic* was significantly increased in the mouse models of liver injury studied (HFD, CCl4 and BDL), and reversed by the anti-steatotic treatments investigated in a meta-analysis. It was also upregulated in FA-overloaded Hep3B cells and TGFβ1-stimulated HSCs. In addition, its expression was inversely correlated with that of genes involved in cell proliferation and positively correlated with that of genes associated with extracellular matrix, oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in primary HSCs isolated from different liver resections, effects observed both under basal conditions and under TGFβ1 stimulation. When PPIC was silenced in Hep3B cells, cell viability was not altered, but there was an activation of the IRE1α-XBP1 pathway (involved in the ER stress response), and a downregulation of NF-κB and the expression of the chemokines *CXCL9* and *CXCL10*. In LX-2 cells, PPIC silencing did not modify cell viability, but it showed a tendency to increase ROS levels. Moreover, it triggered pathways associated with the ER stress response (IRE1α-XBP1 and PERK/eIF2α) and had a pro-fibrotic effect (enhanced collagen and α-SMA expression). It also reduced gene expression of several NLRP3-inflammatory components in these cells.

Conclusions: Increased hepatic PPIC expression is a potential marker of liver injury. Its role in chronic liver diseases may be pleiotropic, as silencing of PPIC downregulated some pro-inflammatory mediators in hepatoma cell line and induced cellular stress along with a pro-fibrotic effect in HSCs cell line.

P-110. LOSS OF CDKN1A PROTECTS AGAINST METABOLIC-ASSOCIATED LIVER DISEASE (MASLD) BY INCREASING LIPOGENESIS ACTIVATION AND AMPK

Alejandro H. Gutiérrez¹, Arantza Lamas-Paz^{1,2}, Hanghang Wu¹, Raquel Benedé-Ubieto¹, Olga Estévez-Vázquez¹, Marina S Mazariegos¹, Douglas Maya^{3,4}, Elena Vázquez-Ogando^{4,5,6}, Elena Blázquez-López^{4,5,6}, Iris Asensio^{4,5,6}, Xabier Buqué^{4,7}, Maider Apodaka^{4,7}, María Isabel Peligros⁸, Javier Vaquero^{4,5,6}, Rafael Bañares^{4,5,6}, Teresa C. Delgado⁹, María Luz Martínez-Chantar^{4,9}, Patricia Aspichueta^{4,7}, Eduardo Martínez-Naves^{1,2}, Carlos Sanz-García¹, Rocío Gallego-Durán^{3,4}, Javier Ampuero^{3,4}, Manuel Romero-Gómez^{3,4}, Albert Gilbert-Ramos^{4,10}, Sergi Guixé-Muntet^{4,10}, Anabel Fernández-Iglesias^{4,10}, Gracia-Sancho J^{4,10,11}, Mar Coll^{4,12}, Isabel Graupera^{4,12,13}, Pere Ginès^{4,12,13}, Andrea Ciudin¹⁴, Jesús Rivera-Esteban¹⁵, Juan M. Pericàs^{4,16}, María José Frutos¹⁷, Bruno Ramos Molina^{4,18}, José María Herranz^{4,19}, Matías A. Ávila^{4,19,20}, Pere Puigserver^{21,22}, Yulia A. Nevzorova^{1,4,6} and Francisco Javier Cubero^{1,4,6}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ²12 de Octubre Health Research Institute (imas¹²), Madrid, Spain. ³Instituto de Biomedicina de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain. ⁴Centre for Biomedical Research, Network on Liver and Digestive Diseases (CIBEREHD), Madrid, Spain. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁶Health Research Institute Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. ⁷Department of Physiology, Basque Country University (UPV/EHU) School of Medicine and Nursing, Bilbao, Spain. ⁸Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General

Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁹Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Spain. ¹⁰Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, Spain. ¹¹Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland. ¹²Laboratorio de Plasticidad de Células Hepáticas y Reparación de Tejidos, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ¹³Liver Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. ¹⁴Endocrinology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute for Research (VHIR), Barcelona, Spain. ¹⁵Liver Unit, Internal Medicine Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute for Research (VHIR), Barcelona, Spain. ¹⁶Liver Unit, Internal Medicine Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute for Research (VHIR), Barcelona, Spain. ¹⁷Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain. ¹⁸Laboratorio de Obesidad y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain. ¹⁹Hepatology Programme, Centre for Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. ²⁰IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain. ²¹Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA. ²²Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Introduction and objectives: Cyclin-dependent kinase 1A (CDK-1A) overexpression - a typical marker of the suppression of genes involved in cell cycle progression and induction of the senescence program, is evidenced in animal models of obesity and in patients with metabolic associated steatotic liver disease (MASLD). In the present study, we sought to investigate the molecular mechanisms governed by CDKN1A during the progression of MASLD.

Methods: A preclinical model of DuAL diet was applied to 8-13 week-old B6;129S/J CDKN1A^{-/-} and CDKN1A^{+/-} mice. They were fed with a DuAL diet consisting of Western diet (WD) and 10% vol/vol absolute ethanol (EtOH) in drinking sweetened water (6.75% D-glucose), for 18 weeks. Additionally, C57BL/6 WT mice were also fed with DuAL diet for 10 weeks, plus an administration of 100 mg/kg of Palbociclib via oral gavage twice a week. Finally, CDKN1A analysis was performed in 5 different patient cohorts with different aetiologies of liver disease.

Results: CDKN1A^{-/-} mutant mice displayed: (i) a significant decrease in liver damage markers (ALT), (ii) lowered oxidative stress (4-HNE) and mitochondrial damage (SIRT3), (iii) cell death (TUNEL, CC-3/-8, pRIPK1/3, pMLKL), (iv) decreased hepatic steatosis (triglycerides, Oil Red O), and increased lipid oxidation - *Pparα*, *Fxr1* - associated with a reduction in fatty acid uptake and *de novo* lipogenesis - *Pparγ*, *Cd36* and *Fas*, (v) significant phosphorylation of AMPK, (vi) inflammation (CD45, CD11b, IL-6 and Tnf-α) and fibrosis markers (Sirius red, vimentin, α-SMA and collagen1α1) compared with CDKN1A^{+/-} mice fed a DuAL diet. Interestingly, Palbociclib triggered a significant decrease in liver damage markers (AST) and fibrosis markers (Sirius red) in WT mice treated with a DuAL diet for 10 weeks. AMPK phosphorylation and underexpression of AKT was characteristic of DuAL-fed CDKN1A^{-/-} mutants. Finally, a significant increase in CDKN1A expression was observed in patients with NAS score > 2, fibrosis (F1-F4), cirrhosis and ACLD. Of note, CDKN1A positively correlated with NAS and Fibrosis score in MASLD patients.

Conclusions: Our results indicate that CDKN1A inhibition reduced the progression of MASLD by increasing lipogenesis and reducing fatty acid oxidation and activating AMPK, a central regulator of metabolism. These results demonstrated the feasibility of using CDKN1A as a plausible prognostic marker of patients with MASLD.

P-111. GLYCEROPHOSPHODIESTER PHOSPHODIESTERASE DOMAIN CONTAINING 3 (GDPD3) PROMOTES MASLD PROGRESSION TO HCC AND RELATED DYSLIPIDEMIAS

Maider Apodaka Biguri¹, Nerea Muñoz Llanes¹, Daniela Mestre¹, Francisco González Romero¹, Igor Aurrekoetxea^{1,2}, Beatriz Gómez Santos¹, Igotz Delgado¹, Xabier Buqué^{1,2}, Ane Nieva Zuluaga¹, Mikel Ruiz de Gauna¹, Idoia Fernández Puertas¹, Paul Gomez Jauregui¹, Natalia Sainz Ramirez¹, Kendall Alfaro Jiménez¹, Ashwin Woodhoo^{3,4}, Marta Varela Rey⁵, Amaia Lujambio⁶, Ana M. Zubiaga⁷ and Patricia Aspichueta^{1,2,8}

¹Department of Physiology University of the Basque Country UPV/EHU, Faculty of Medicine and Nursing, Leioa, Spain. ²Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. ³Center for Cooperative Research in Bioscience (CIC bioGUNE), Derio, Spain. ⁴Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ⁵Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERehd Derio, Spain. ⁶Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA. ⁷Department of Genetic, Physical Anthropology and Animal Physiology, Faculty of Science and Technology, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. ⁸National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer, which is the fourth leading cause of cancer-related mortality worldwide. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), and related dyslipidemias are risk factors for HCC development. The role of Glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 3 (GDPD3) promoting hepatosteatosis has been described; however there is no information about a specific role in promoting dyslipidemias or progression to HCC. Thus, the aims were 1) to identify the role of GDPD3 in the metabolic dysregulation of progressive-MASLD. 2) to investigate the mechanism involved in modulation of GDPD3 expression in progressive MASLD and HCC. To induce MASLD-related HCC, diethylnitrosamine (DEN) was administered to 14-day-old mice (WT), and fed a high-fat diet (HFD) until sacrificed at 3 and 9 months. HCC was also induced by the sleeping beauty technique (*Myc;sg-Pten* plasmids) combined with feeding a high-fat-diet (HFD). *Gdpd3* was specifically overexpressed in liver with adeno-associated viruses-serotype 8 (AAV8). *E2f2*^{-/-} mice were also used. Hepatic and serum lipidomic and apolipoprotein (Apo) profile was assessed, serum lipoproteins were separated using an ACTA- FPLC. CHIP and gene expression assays were also performed. TCGA-LIHC cohort data were used. *Gdpd3* overexpression in mice induced hepatosteatosis and a remodeling in serum lipidome reflected in several species of fatty acids, triglycerides (TG) and cholesterol esters, which were increased when compared with corresponding controls. Accordingly, an increased number of circulating VLDL particles and decreased number of HDL were found, as levels in ApoB, apoE and ApoA1 showed. The dyslipidemia was more pronounced in a lipid-rich environment induced by feeding a HFD, where the FPLC analysis showed that *Gdpd3* overexpression in liver increased levels of TG in VLDL particles and cholesterol levels in VLDL and LDL particles. Overexpression of *Gdpd3* in the *Myc;sg-Pten* mice model promoted MASLD-related HCC increasing the number of tumors. Our data showed that *GDPD3* was upregulated in human HCC livers within the TCGA-LIHC cohort and that correlated positively with *E2F2*. Hepatic *Gdpd3* and *E2f2* were also increased in preclinical models of MASLD-related HCC where *E2F2* bound directly to the *Gdpd3* promoter at two different sites. In *E2f2*^{-/-} DEN-HFD mice, protected from MASLD-related HCC, *Gdpd3* levels were decreased and its overexpression by AAV8 resulted on partial loss of this protection. In conclusion,

Gdpd3 is a target of E2F2 in MASLD-related HCC and promotes dyslipidemia and disease progression. Thus, GDPD3 arises as a novel target for treatment.

P-112. EL SISTEMA DE REGULACIÓN DE LA GHRELINA COMO FUENTE DE BIOMARCADORES Y DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA Y EL HEPATOCARCINOMA

Antonio García-Estrada^{1,2,3,4}, Natalia Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, Betsaida Ojeda-Pérez^{1,2,3,4}, José Córdoba-Chacón⁵, André Sarmiento-Cabral^{1,2,3,4}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,6,7}, Raúl M. Luque^{1,2,3,4}, Juan L. López-Cánovas^{1,2,3,4} y Manuel D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), Córdoba, España. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, España. ³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁴CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba, España. ⁵Departamento de Medicina, División de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Universidad de Illinois en Chicago, Chicago, Illinois, EE. UU. ⁶Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁷CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.

El estudio de sistemas de control neuroendocrino en diversas patologías tumorales ha demostrado ser clínicamente relevante como fuente de biomarcadores y dianas terapéuticas. Entre ellos destaca el sistema de la ghrelina, una hormona secretada en el tracto gastrointestinal y asociada con la sensación de hambre y con la estimulación del crecimiento. Este sistema está formado por diferentes péptidos, enzimas modificadoras, receptores e incluso antagonistas y agonistas inversos de dichos receptores, los cuales podrían tener un papel relevante en la enfermedad hepática metabólica (EHMet). Puesto que aún no se ha explorado en detalle el posible papel de algunos de estos componentes sobre la fisiopatología del carcinoma hepatocelular (CHC), el objetivo del presente trabajo fue estudiar la expresión y la posible relevancia funcional y potencial terapéutico de los componentes del sistema de la ghrelina en CHC. Para ello, se analizó la expresión de dichos componentes en 2 cohortes retrospectivas de enfermedad hepática crónica y CHC, 10 cohortes *in silico* (7 de EHMet, 3 de CHC), 3 líneas celulares humanas de hígado sano (THLE-2) y de CHC (Hep3B, SNU-387) y 4 modelos murinos de EHMet, esteatohepatitis metabólica (MASH) y MASH-CHC inducidos por dieta, que recapitulaban la progresión del daño hepático (frente a modelos con dietas control). En las cohortes retrospectivas, se establecieron asociaciones y correlaciones clínicas. En las dos líneas celulares, se evaluó el impacto de la administración de estos péptidos sobre la tasa de proliferación o viabilidad celular, la migración (*wound-healing assay*) y la formación de colonias y hepatosferas *in vitro*. Los resultados de este estudio muestran que la expresión de ciertos componentes del sistema de la ghrelina estaba aumentada en muestras de EHMet pero reducida en muestras de CHC. Este patrón se mantuvo consistentemente en todas las cohortes y modelos analizados, tanto *in vivo* como *in vitro*, sugiriendo una regulación bifásica de estos componentes en la progresión de la enfermedad hepática crónica. De hecho, en las cohortes retrospectivas, el descenso de su expresión en CHC se asoció a múltiples variables clínicas vinculadas a la agresividad tumoral, como una peor diferenciación tumoral, menor supervivencia, mayor recidiva, invasión microvascular, número de nódulos y diámetro tumoral. Así mismo, el tratamiento *in vitro* con estos péptidos redujo drásticamente la proliferación y la formación de colonias y hepatosferas en Hep3B y, en menor medida, en SNU-387. Por el contrario, la viabilidad de THLE-2 no se vio alterada tras el tratamiento. En conclusión, los componentes del sistema de la ghrelina podrían jugar un papel clave en la fisiopatología del CHC y podría

representar nuevos biomarcadores y herramientas terapéuticas en estas hepatopatías.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”; PI20/01301, DTS22/00057), JdA (PEMP- 0036-2020, BIO-139), MINECO (FPU20/03957, FPU21/04833), FSEEN y CIBERobn/ehd.

P-113. ELUCIDATING THE MOLECULAR MECHANISMS UNDERLYING THE POTENTIAL REGENERATIVE ROLE OF THE ANTI-HIV DRUG RILPIVIRINE IN A MURINE MODEL OF CCL4-INDUCED LIVER DAMAGE

Ana María Benedicto Elena^{1,2}, Isabel Fuster Martínez^{1,2}, Cristina Benavides¹, Ángeles Álvarez^{1,2,3}, Juan Vicente Esplugues^{1,2,3}, Ana Blas García^{2,3,4} and Nadezda Apostolova^{1,2,3}

¹Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia, España. ²FISABIO- Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España. ³CIBERehd, España. ⁴Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, España.

Introduction and objectives: Liver fibrosis is a prominent feature in most chronic liver diseases, making it a significant global health concern due to its rising prevalence and the lack of effective treatments. The liver stands out as the only solid organ with the ability to employ its regenerative mechanisms for the restoration of normal function following damage. The anti-HIV drug Rilpivirine (RPV) exhibits hepatoprotective effects (anti-inflammatory and antifibrotic), in various models of liver injury, including CCL4-induced liver damage. The aim of the current research is to investigate RPV's potential role in liver regeneration (LR), as well as the underlying mechanisms responsible for this phenomenon.

Methods: Liver injury was induced with the hepatotoxic compound CCL₄ (4 weeks). Female C57BL/6J mice were divided in: I) Veh, II) Veh+CCL₄ and III) co-treatment with CCL₄ + RPV, which was administered daily (p.o.) at doses equivalent to those in the clinic. In whole liver samples, gene expression of specific markers was assessed by RT-qPCR and protein expression of common pathways of LR was studied by Western Blot. Histological determinations were done to study the proliferative potential of hepatocytes (by Ki67) and STAT3 expression.

Results: CCL₄ treatment reduced the number of Ki67-positive hepatocytes, whereas RPV clearly reversed this effect and increased the number of proliferating hepatocytes. STAT3 is a crucial transcription factor in the early phase of LR. CCL₄-induced liver injury clearly decreased nuclear translocation and activation of STAT3 in hepatocytes, both in liver sections (IHC) and whole-liver protein extracts, while RPV normalized its expression. ERK-signaling pathway plays a pivotal role in regulating cell cycle progression during LR. In whole liver samples of CCL₄-treated animals, RPV significantly enhanced the protein expression of pERK1/2 and the gene expression of ERK2 compared to CCL₄. Notably, RPV also significantly augmented the gene expression of a key factor involved in pathway activation, FGF, and moderately increased that of the receptor for this factor, FGFR1. Gene expression of the activator HGF was decreased in CCL₄-treated animals, but RPV was able to normalize it. Moreover, RPV notably increased the expression of Akt, a key pathway regulating cell growth, proliferation and migration. Regarding Wnt/ β -catenin pathway, RPV led to a significant increase in β -catenin protein expression and a moderate upregulation of *Wnt2* levels, one of the main Wnts implicated in the activation of the pathway. Finally, RPV did not show any impact on Yap-signaling pathway.

Conclusions: Rilpivirine demonstrates promising effects in promoting LR by modulating various pathways involved in this process within a murine model of CCL₄-induced liver injury. This finding could serve as a foundation for the repurposing or development of drugs aimed at addressing liver fibrosis.

P-114. LA MENOPAUSIA INDUCIDA PROVOCA LIPOTOXICIDAD E INFLAMACIÓN HEPÁTICA EN RATONES C57BL/6 CON SÍNDROME METABÓLICO Y EHMET

Alberto Hernández Bustabad¹, Jano Dicroce Giacobini², Aarón Afonso-Alí², Esteban Porrini^{2,3}, José Antonio Pérez-Pérez⁴, Sergio Luis Lima⁵, Nieves Guadalupe Acosta-González⁴, Miriam Iglesias-Hernández⁴, Laura Díaz-Martín^{2,3}, Covadonga Rodríguez-González⁴, Ana Elena Rodríguez-Rodríguez^{2,3} y Manuel Hernandez-Guerra^{1,2,3}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Instituto Tecnologías Biomédicas, Universidad de La Laguna, Tenerife, España. ³Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ⁴Departamento de Biología Animal, Edafología y Geología, Facultad de Biología, Universidad de La Laguna, Tenerife, España. ⁵Servicio de Laboratorio Central, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: La prevalencia y gravedad de la esteatosis hepática metabólica (EHmet) son mayores en los hombres que en las mujeres durante la edad reproductiva. Sin embargo, después de la menopausia, la EHmet ocurre a una tasa más alta en las mujeres, lo que sugiere que el estrógeno es protector. La patogénesis de esta enfermedad involucra la acumulación de especies lipídicas biológicamente activas en el hígado, que afectan a la señalización de la insulina, lipogénesis hepática y daño celular. Sin embargo, no se han caracterizado los cambios en el perfil hepático lipídico que tienen lugar bajo la influencia de la menopausia y su asociación con el daño hepático.

Métodos: Ratones machos y hembras C57BL/6 fueron asignados al azar a dos grupos dietéticos: dieta estándar (DE) y dieta rica en grasas (DRG) durante 6 meses. Se llevó a cabo ovariectomía (OVX) a un subgrupo de hembras de ambos grupos a los 60 días. Se realizaron estudios de caracterización de síndrome metabólico, perfil lipídico (lípidos neutros y polares) en hígado y orina, parámetros de inflamación e histología hepática.

Resultados: Los ratones macho con DRG y las hembras DRG-OVX desarrollaron hiperglicemia y resistencia insulínica. Los ratones con DRG comparado con el grupo DE exhibieron mayor porcentaje de lípidos totales tanto en machos ($n = 22$; $15,5 \pm 6,1$ vs. $4,6 \pm 0,7\%$, $p < 0,001$), como en hembras ($n = 57$; $12 \pm 4,4$ vs. $4,2 \pm 0,5\%$, $p < 0,001$) sin diferencias con DRG-OVX ($9,4 \pm 3,5\%$). Las hembras con DRG no-OVX tuvieron mayores niveles de triglicéridos (TG) y menor cantidad de fosfatidilcolina (PC), fosfatidilinositol (PI) y fosfatidiletalona (PE) que las DE. Por el contrario, las hembras con DRG-OVX presentaron menores niveles de TG y mayores niveles de diacilglicéridos (DAG) y colesterol libre, así como fosfatidilserina (PS), PC, PE y PI que las hembras con DRG no-OVX. Los machos con DRG con respecto a grupo DE presentaron niveles más bajos de esfingomielina (EM) y colesterol, pero más elevados de DAG, ácidos grasos libres (AGL), TG y esteres de colesterol (EC) en consonancia con DRG-OVX. En orina se objetivó solo una buena correlación con niveles hepáticos para PC y PI. Ambos grupos de ratones machos y hembras con DRG presentaron niveles de AST y ALT más elevados comparados con DE, con diferencias más relevantes en DRG-OVX. Los ratones machos con DRG mostraron mayor expresión de NF-kB, IL-1B y TNF-alfa comparado con los ratones con DE, al igual que las hembras, especialmente NF-kB en DRG-OVX comparado con el resto de grupos. La histología hepática mostró esteatosis y balonización en los ratones machos y hembras con DRG (OVX y no-OVX) a diferencia de los ratones con DE.

Conclusiones: La supresión de estrógenos mediante OVX en ratones con EHmet conducen a la aparición de un perfil lipotóxico consistente en un aumento de DAG y AGL y descenso de TG, que se asocia a medio plazo con elevación de marcadores inflamatorios en el hígado.

P-115. NEEDLE BIOPSY-DERIVED LIVER ORGANOIDS ENABLE ALD MODELLING AND DRUG RESPONSE

Silvia Ariño^{1,2}, Laura Zanatto¹, Xavier Thillen¹, Raquel A Martínez-García de la Torre¹, Paula Cantallops-Vilà¹, Laura Sererols-Viñas¹, Jordi Gratacós-Ginès^{1,3}, Ana Belén Rubio^{1,3}, Martina Pérez^{1,3}, Juan José Lozano², Raquel Ferrer-Lorente¹, Aina Rill⁴, Zhengqing Xu⁵, Álex Guillamon-Thiery¹, Elisabetta Mereu⁴, Silvia Affo¹, Elisa Pose^{1,2,3,5} and Pau Sancho-Bru^{1,2,5}

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), España. ³Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. ⁴Josep Carreras Leukaemia Research Institute, Barcelona, Spain. ⁵University of Barcelona (UB), Barcelona, Spain.

Introduction: Organoids have emerged as a powerful human-based *in vitro* tool in the biomedical field. However, liver organoids generation from adult tissue is limited to hepatic resections and biliary cells so far, limiting the understanding of hepatocyte role at different stages of liver disease. Alcohol related- liver disease (ALD) is a major cause of liver disease worldwide with few therapeutic options available. Therefore, we aim to model ALD using hepatocyte-like patient-derived organoids.

Methods: Needle-biopsies from ALD patients at different stages of the disease were used to generate hepatocyte (hep) and biliary (bec) organoids (b-Orgs). b-Orgs were characterized by immunofluorescence, bulk and single cell RNA-seq. Moreover, similarities between b-Orgs and parental tissues were assessed at transcriptomic level. Finally, hep b-Orgs were used to model ALD and response to prednisolone. Several ALD-related aspects such as ROS production, inflammation, lipid accumulation and survival were studied.

Results: Hep and bec b-Orgs can be efficiently generated from both early and advanced stages of ALD. b-Orgs showed an enriched liver-like phenotype and, particularly, hep b-Orgs presented enhanced hepatocyte features when compared to the widely established bec organoids from digested liver resections. In addition, single cell RNA-seq of hep b-Orgs revealed a heterogeneous composition comprising cell populations with more biliary/proinflammatory features and others with higher hepatocyte-related metabolic signatures. Moreover, b-Orgs preserved disease-stage features. Finally, hep b-Orgs recapitulated ALD features when stimulated with a pro-inflammatory medium containing ethanol, showing upregulated ROS production, lipid accumulation and inflammation while decreased proliferation. In addition, hep b-Orgs responded to prednisolone, showing a reversion in oxidative stress production and cell cycle arrest.

Conclusions: Patient derived-b-Orgs from different stages of ALD can be generated, showing cellular heterogeneity, liver tissue resemblance and hepatocyte features. Moreover, hep b-Orgs can reproduce the disease and respond to drugs, suggesting their potential as a personalized human-based *in vitro* tool for the study of disease mechanisms and novel treatments.

P-116. THE ACTIVATION OF THE DNA DAMAGE RESPONSE MITIGATES METABOLIC DYSREGULATION IN A SUBSET OF MASH PATIENTS WITH DNA DAMAGE PROMOTED BY E2F2

Idoia Fernández-Puertas¹, Beatriz Gómez-Santos¹, Paul Gómez-Juregi¹, Natalia Sainz-Ramirez¹, Ane Nieva-Zuluaga¹, Mikel Ruiz de Gauna¹, Maider Apodaka-Biguri¹, Francisco Gonzalez-Romero¹, Igotz Delgado¹, Igor Aurrekoetxea^{1,2}, Lorena Mosteiro², Gaizka Errazti², Sonia Gaztambide², Luis Castaño², Luis Bujanda^{3,4}, Jesus M Banales^{3,4}, Xabier Buque¹, Ana M. Zubiaga⁵ and Patricia Aspichueta^{1,2,4}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Spain. ²Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, Barakaldo, Spain.

³Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Biodonostia Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Ikerbasque, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, Spain. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ⁵Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, Spain.

Increased expression of the E2F factors promotes metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) progression and related lipotoxicity, a process linked to mitochondrial damage and activation of the DNA damage. The aims were: 1) to identify the role of DNA damage (DD) and activation of DD response (DDR) in the metabolic dysregulation of MASH; 2) to explore the involvement of E2F2. In a cohort of obese patients, with liver biopsy, classified as MASH or non-MASH, hepatic levels of pH2AX (a marker of DD), E2F2 and P-p53-Ser¹⁵ (a marker of DDR), hepatic mitochondrial activity and serum parameters were studied. DD-related MASLD was promoted in *E2f2* knockout mice (*E2f2*^{-/-}) and their controls by injection with diethylnitrosamine (DEN) and feeding a high-fat diet (DEN-HFD) for 10 weeks. Primary hepatocytes were treated with UV or palmitic acid (PA) to induce DNA damage and *E2f2* was overexpressed with adenovirus. DDR was inhibited *in vitro* with ceralasertib or by p53 siRNAs. MASH patients exhibited elevated pH2AX levels, which positively correlated with worse metabolic parameters. Those MASH patients with greater DD had higher liver triglyceride (TG) and diglyceride (DG) levels, along with increased mitochondrial activity without increased levels of ketone bodies, suggesting higher ROS-generating activity but inefficient fatty acid oxidation (FAO). These results were reproduced in animal models, where FAO was decreased, suggesting that DD hinders metabolism by inhibiting FAO under lipid overload. *E2F2*, related to DD in other diseases and a regulator of FAO, correlated positively with pH2AX in MASH patients. Furthermore, *E2f2*^{-/-} mice were protected against DD induced by DEN and lipotoxic diets. Accordingly, *in vitro* studies showed that the *E2f2* overexpression in hepatocytes increased DD, levels of P-p53-Ser¹⁵ and lipid accumulation when exposed to PA or UV. Besides, ceralasertib or the inhibition of p53 resulted in a further increase in TG levels when *E2f2* was overexpressed. Finally, in MASH patients, elevated levels of both E2F2 and pH2AX were linked to impaired glucose metabolism, hepatic lipid accumulation, and atherogenic markers, in comparison to patients with lower levels of these proteins. In addition, this subset of MASH patients was younger, suggesting a faster progression. When the DDR marker P-p53-Ser¹⁵ was decreased in the subpopulation of MASH patients with high E2F2 levels, the metabolic profile was worse. These results show that in patients with MASH the lipotoxicity induce DD when E2F2 is high. However, DDR activation partly mitigates the metabolic dysregulation induced by DNA damage. Thus, these results may be valuable in identifying those MASH patients most likely to progress.

P-117. LOS ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE VESÍCULAS EXTRACELULARES PEQUEÑAS CIRCULANTES, COMO MARCADORES NO INVASIVOS DE LOS MECANISMOS INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS DE ACUERDO A LA ETIOLOGÍA

Albert Guinart-Cuadra¹, Anna Brujats², Manuel de la Torre-Alaez^{3,4}, Rubén Osuna-Gómez¹, Elisabet Canto¹, María Poca^{2,5}, Eva Román^{2,5}, Naujot Kaur Gill⁶, Javier Fajardo², Eva Santamaría^{7,8}, Bruno Sangro^{7,9,10,11},

Germán Soriano^{2,5}, Candid Villanueva^{2,5}, Cristina Gely², Jose Maria Argemí^{8,11,12,13}, Ramón Bataller¹⁴, Delia D'Avola^{7,15,16}, Silvia Vidal¹ y Edilmar Alvarado-Tapias^{1,2,5}

¹Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Enfermedades inflamatorias, Barcelona, España. ²Hospital Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Recerca Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Gastroenterología, Barcelona, España. ³Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España. ⁴Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁶Liver Unit, Department of Internal Medicine, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España. ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁸División de Terapias de ADN y ARN, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España. ¹⁰Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ¹¹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España. ¹²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹³Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ¹⁴Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, Division of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, EE. UU. ¹⁵Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España. ¹⁶Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Las vesículas extracelulares pequeñas (VEp) circulantes, representan un mecanismo de comunicación intercelular, la célula donante define la composición de antígenos de la superficie. La enfermedad hepática por grasa de origen metabólico (MASLD) y la hepatopatía por alcohol representan actualmente las principales causas de hepatopatía. Es posible, que la caracterización de los antígenos de superficie de las VEp, puedan reflejar los principales mecanismos inmunes implicados en la patogénesis de las hepatopatías. El objetivo de este estudio es caracterizar el perfil de antígenos de superficie en dos cohortes de hepatopatías MASLD vs. Hepatitis aguda alcohólica (HAA).

Métodos: Se incluyeron de manera consecutiva y prospectiva pacientes con MASLD en estadio no cirrótico (Clínica Universidad de Navarra) y pacientes con HAA (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Se extrajeron muestras de sangre para el estudio de las vesículas extracelulares pequeñas (VEp) plasmáticas, a través de la cuantificación por citometría de flujo (CF) MQ16 (tinción con CFSE, CD 81-CD9) y caracterización de los antígenos con citometría de flujo convencional a través del (MACSplex kit).

Resultados: Se incluyeron pacientes 45 con MASLD no cirrótica y 39 con HAA con cirrosis. Es posible cuantificar las VEp por CF MQ16 en ambas etiologías. Los pacientes con MASLD sin cirrosis, presentaron VEp con expresión significativamente mayor de antígenos de origen endotelial-epitelial-linfocitario y monocitario (CD133, CD19, CD20, CD 326, CD14, CD 24, CD 69), a diferencia de los pacientes con HAA, cuyas VEp presenta expresión significativamente mayor de antígenos de origen endotelial-epitelial-monocitario y plaquetario (CD133, CD326, CD14, CD49e, CD41b, CD62p, CD42a, CD31), sin embargo ambos grupos a pesar de ser etiológica y clínicamente diferentes, comparten antígenos de origen endotelial-epitelial y monocitario (CD 133, CD 326, CD 14), pero de manera diferencial la HAA tiene mayor expresión de antígenos plaquetarios. Es posible que desde estadios precoces de

MASLD exista daño no solo endotelial si no mayor activación del sistema inmune, la cual es aún mayor en escenarios diferentes y más avanzados como lo es la HAA, en la cual la afectación plaquetaria debe ser más explorada.

Conclusiones: Las VÉp circulantes, muestran un patrón de antígenos de superficie diferentes en función de la etiología de la hepatopatía. La caracterización de los antígenos de superficie, permiten identificar afectación endotelial y monocitaria precoz en pacientes con MASLD, a diferencia de la plaquetaria en los pacientes con HAA. La caracterización del contenido de VÉp podrá aclarar el cargo específico según la etiología y abriría posibilidades terapéuticas a nivel de regulación del sistema inmune.

P-118. EL SECRETOMA HEPÁTICO Y SU INFLUENCIA EN LA REGULACIÓN DEL BALANCE ENERGÉTICO: ¿POTENCIAL MODULADOR METABÓLICO?

Juan Luis López-Cánovas^{1,2}, Beatriz Naranjo Martínez¹ y Alberto Diaz-Ruiz^{1,3}

¹Laboratorio de Gerontología Celular y Molecular, Nutrición de Precisión y Envejecimiento, Instituto IMDEA Alimentación, Madrid, España. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba-IMIBIC, Córdoba, España. ³CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), España.

La identificación de intervenciones reguladoras del balance energético, con capacidad de reproducir los beneficios metabólicos del ayuno, así como la identificación de huellas moleculares que la subyacen, representan un objetivo en el combate contra las enfermedades metabólicas, y las patologías asociadas a ellas. El secretoma hepático juega un papel fundamental en la progresión de las enfermedades hepáticas, ya que desempeñan diversos papeles en la regulación del metabolismo energético, y procesos inflamatorios. Por ello, nuestro objetivo es elucidar el efecto de la regulación del balance energético sobre el secretoma hepático, como potencial mecanismo de acción terapéutico en enfermedades metabólicas. Para ello se utilizaron ratones C57BL/6 machos, de 12 meses de edad, a los que se les implementaron ciclos de alimentación 4:10 (4 días de ingesta muy baja en calorías (*very low-calorie intake*; VLCI) seguidos de 10 días de régimen *ad libitum*) durante 5 meses. Para identificar huellas moleculares asociadas a la intervención, como el secretoma, se realizó un ARNseq de los hígados. Por último, la relevancia de la modulación de los genes del secretoma, se evaluó mediante su asociación con datos fisiológicos de ratones y parámetros biológicos de homeostasis energética. Así, la alimentación VLCI fue efectiva para reducir el peso corporal y la masa grasa, mejorando también, el rendimiento físico y la capacidad de regulación glucosa, como se demostró mediante la reducción de los niveles de glucosa en ayunas, insulina y leptina. El RNAseq hepático identificó un total de 1.607 genes del secretoma, donde un análisis de PCA separó de manera significativa el perfil del secretoma entre los ratones VLCI y los *ad libitum*. Posteriormente, un análisis de Volcano Plot y VIP Score identificaron una firma molecular de 191 genes diferencialmente expresados del secretoma [$FC > 1,2$, $p < 0,05$] inducidos por VLCI, con los 15 genes principales con una contribución más prevalente, respectivamente. Por último, se observó una correlación de los genes identificados del secretoma hepático con señales anabólicas y de equilibrio energético en el hígado y el plasma, incluyendo la insulina, la vía de mTOR o el beta-hidroxibutirato. En resumen, este estudio no solo respalda la efectividad de estrategias basadas en el ayuno para potenciar la salud a nivel fisiológico, sino que se identifica una fuerte modulación de la expresión de secretoma, clave en el desarrollo de enfermedades metabólicas e inflamación. Por ello, nuestros datos sugieren que la modulación

del secretoma podría tener un impacto terapéutico en enfermedades metabólicas que conlleven desregulación del balance energético.

Financiación: AEI (AEI/10.13039/501100011033); Ramon y Cajal-MICINN (RYC2021-033751-I); RETOS-MICINN (PID2019-106893RA-I00); Fundación Ramón Areces; Margarita Salas (2022/UCO146/039655) (UCO-“Next Generation EU Program”).

P-119. DESARROLLO DE UN MODELO DE CULTIVO DE PRECISION-CUT LIVER SLICES HUMANAS AVANZADO PARA EL ESTUDIO DEL FENOTIPO Y FUNCIÓN DEL SINUSOIDE HEPÁTICO

María Andrés-Rozas^{1,2}, Sergi Guixé-Muntet^{2,3}, Anabel Fernández-Iglesias^{2,3} y Jordi Gracia-Sancho^{1,2,3}

¹Barcelona Liver Bioservices SL, España. ²Liver Vascular Biology Lab, IDIBAPS- Hospital Clínic de Barcelona, España. ³CIBEREHD, España.

Introducción: A pesar de los muchos años de investigación, la enfermedad hepática crónica sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo, debido a que no existe un tratamiento farmacológico eficaz. Las *precision-cut liver slices* (PCLS) representan un modelo *ex vivo* novedoso y versátil que permite mantener la histoarquitectura del hígado, siendo un sistema mejorado comparado con los cultivos bidimensionales. Sin embargo, presentan una corta vida media, debido a la disrupción del tejido y a la muerte celular en especial de las células endoteliales. El objetivo del presente estudio fue desarrollar un modelo *ex vivo* tridimensional de tejido humano hepático mediante la incorporación de PCLS en un biorreactor con un sistema de microfluídica, que permita ampliar la vida media del tejido, conservando su estructura, composición y fenotipo de los diferentes tipos celulares, con el propósito de testar nuevos fármacos, así como conocer nuevas dianas terapéuticas.

Métodos: Se generaron PCLS a partir de explantes procedentes de trasplantes de hígado humano (etiología EtOH), y se cultivaron durante 7 días en condiciones estáticas o en un biorreactor con flujo constante ($n = 5$ /condición). Para evaluar la funcionalidad y viabilidad celular, se analizó el pH del medio y la secreción de albúmina, transaminasas (ALT y AST) y lactato deshidrogenasa (LDH) a 24 h, 72 h y 7 días. Las alteraciones en el fenotipo de los diferentes tipos celulares (hepatocitos, células endoteliales del sinusoides hepático (LSEC) y células estrellas hepáticas (HSC)) se evaluaron mediante el análisis de marcadores específicos por qPCR.

Resultados: El pH del medio de las PCLS cultivadas con flujo fue significativamente inferior a aquellas preservadas en estático ($7,1 \pm 0,1$ vs. $8,6 \pm 0,2$), sugiriendo que el flujo permitía una mejor oxigenación del medio. Además, el análisis bioquímico mostró niveles significativamente menores de AST (-20%), ALT (-50%) y LDH (-26%), especialmente a los 7 días de cultivo, indicando una mayor viabilidad cuando se cultiva con flujo que en estático. La secreción de albúmina a las 24h fue también superior en la condición de biorreactor (+52%), si bien no se observaron diferencias al final del estudio. El análisis del fenotipo de las células hepáticas reveló que tanto los hepatocitos, como las células no parenquimales (LSEC y HSC) preservaron su fenotipo cirrótico cuando se cultivaban en condiciones de flujo, no siendo así en condiciones estáticas.

Conclusiones: Este estudio describe la optimización del uso de PCLS humanas mediante su combinación con un biorreactor con microfluídica, permitiendo una mayor vida media y un mejor mantenimiento de la estructura y funcionalidad del hígado. Este modelo podría constituir una herramienta de investigación más cercana a la clínica que los modelos convencionales.

P-120. PAPEL DEL ATP EXTRACELULAR (ATPE) EN LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Vanessa García-Fernández¹, Rocío Muñoz-Hernández^{1,2}, Sheila Gato^{1,2}, Rocío Montero-Vallejo^{1,2}, Antonio Gil-Gómez^{1,2}, Ángela Rojas^{1,2}, Rocío Gallego- Durán^{1,2}, Douglas Maya-Miles^{1,2}, María del Carmen Rico^{1,2,3} y Manuel Romero- Gómez^{1,2,3}

¹Seliver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Csic/Universidad de Sevilla, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: El ATPe es una señal de daño que desencadena una respuesta inflamatoria, promoviendo la infiltración de células inmunes y la liberación de citoquinas. CD39 es la ectonucleotidasa encargada de metabolizar el ATP, disminuyendo los niveles en circulación.

Objetivos: Determinar el papel del ATPe como biomarcador de progresión en EHmet.

Métodos: Se incluyeron 73 pacientes diagnosticados por biopsia hepática y clasificados en función de la fibrosis y el SAF Score en esteatosis hepática (Est; n = 19) o esteatohepatitis (MASH; n = 54). Se midieron los valores de CD39 en suero mediante *Human ENTPD1 ELISA Kit*.

Resultados: Los pacientes con MASH presentaron niveles elevados de CD39 frente a los pacientes Est (p = 0,0065; fig. a). Según la ausencia (n = 15; 20,5%) o presencia (n = 58;79,5%) de inflamación se observa un incremento en los niveles de CD39 (p = 0,05; fig. b). Cuando clasificamos la cohorte en pacientes sin inflamación (n = 15; 20,5%), inflamación leve (n = 35; 47,9%) y moderada (n = 23; 31,5%), obtenemos resultados significativos comparando los niveles

de CD39 de los pacientes sin inflamación (745 ± 405) vs. los pacientes con inflamación moderada (1.511 ± 1.437) (p = 0,04, fig. c). No se observan diferencias significativas en función del ballooning, fibrosis o grado de esteatosis (fig. d, e, f). Al correlacionar los niveles de CD39 con parámetros bioquímicos, se observa una correlación con los niveles de fosfatasa alcalina (FA) (p = 0,001; r = 0,425). Existe una correlación entre los niveles de CD39 y los grados de actividad del SAF Score (p = 0,029; r = 0,26) (fig. g). No hay asociación con los SNPs en *PNPLA3*, *TM6SF2* y *HSD17B13*.

Conclusiones: Los pacientes con MASH e inflamación moderada presentan mayores niveles de ATPe medidos de manera indirecta por los niveles de CD39, indicando que juega un papel en la progresión de EHmet. Además, también se observa una relación con los niveles de FA. Debido a los resultados obtenidos, el ATPe podría ser un biomarcador no invasivo de la progresión.

P-121. PERFIL TRANSCRIPTÓMICO DIFERENCIAL EN VESÍCULAS EXTRACELULARES DE ORIGEN PLAQUETARIO EN PACIENTES CON EHMET

Rocío Muñoz Hernández^{1,2,3}, Sheila Gato^{1,3}, Antonio Gil-Gómez^{1,3}, Ángela Rojas^{1,3}, Vanessa García¹, Rocío Gallego-Durán^{1,3}, Rocío Montero-Vallejo^{1,3}, Douglas Maya-Miles^{1,3}, Raquel Millán¹, María del Carmen Rico¹, Isabel Fernández¹, Javier Ampuero^{1,3,4} y Manuel Romero Gómez^{1,3,4}

¹Seliver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ²Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ⁴UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

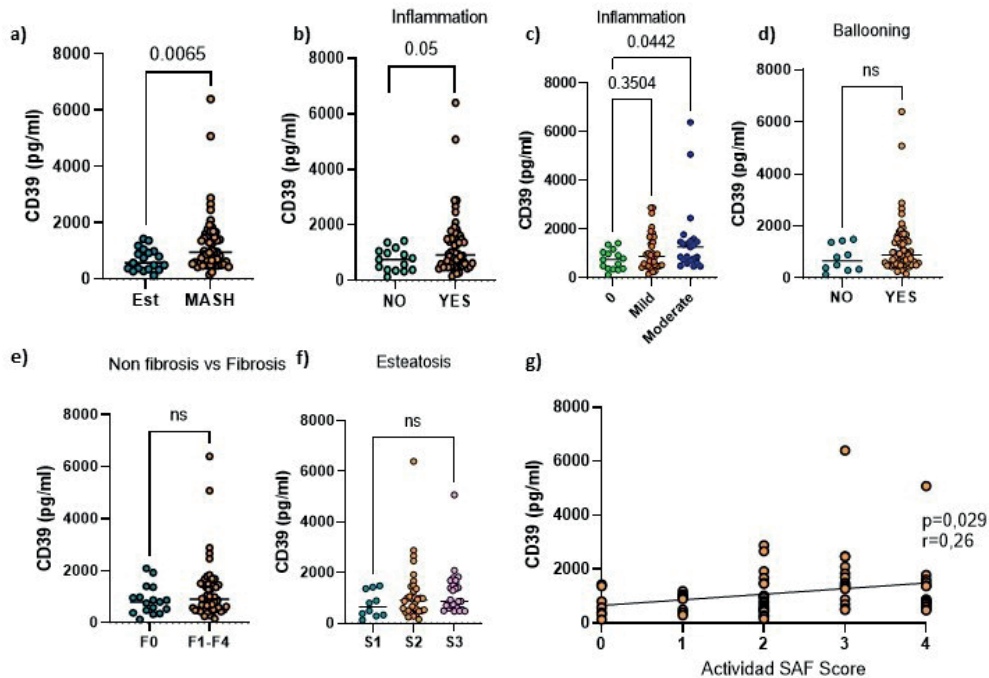


Figura 1. a) Niveles de CD39 en pacientes con esteatosis (Est) o esteatohepatitis (MASH). b) Niveles de CD39 en ausencia o presencia de inflamación. c) Niveles de CD39 en pacientes con distinto grado de inflamación: ninguna, leve o moderada. d) Niveles de CD39 en ausencia o presencia de ballooning. e) Niveles de CD39 en pacientes sin fibrosis o con fibrosis. f) Niveles de CD39 en pacientes con distintos grados de esteatosis (S1, S2 y S3) g) Correlación entre los niveles de CD39 y el grado de Actividad del SAF Score

Figura P-120

Introducción: Las vesículas extracelulares, liberadas en condiciones de activación y apoptosis llevan en su interior material genético y proteico de la célula de origen y actúan como vectores de comunicación intercelular contribuyendo en la iniciación, patogénesis y progresión de numerosas enfermedades hepáticas. Las plaquetas y las vesículas extracelulares (VEs) derivadas de plaquetas interactúan con las células hepáticas contribuyendo al daño hepático.

Objetivos: (i) Determinar el uso de las VEs de origen plaquetario como biomarcador de gravedad de enfermedad hepática metabólica (EHmet), (ii) determinar el perfil diferencial de miRNA contenido en VEs plaquetarias en pacientes con distintos grados de gravedad.

Métodos: Se reclutaron un total de 97 pacientes diagnosticados de enfermedad EHmet mediante biopsia hepática. Se clasificaron en esteatosis (n = 23) o esteatohepatitis (n = 70) en función del SAF score. La cuantificación de EVs se realizó por citometría de flujo (LRS Fortessa) usando los anticuerpos Anexina V- PE y CD41-FITC. El aislamiento de VEs se realizó en el separador celular Facs Aria Fusion (Becton Dickinson) en plasma de 8 pacientes con esteatohepatitis y de 4 pacientes con esteatosis. Para la extracción de ARN total enriquecido en miRNA se usó el kit miRNeasy Mini Kit (Qiagen) y el perfil de expresión diferencial de los microARN mediante microarray (GeneChip miRNA 4,0 Assay Affymetrix. ThermoFisher CA, EE. UU.).

Resultados: Los niveles de EVs CD41+ se vieron significativamente elevados en pacientes con esteatohepatitis comparado con aquellos con esteatosis (1.511 ± 268 vs. $28.882 \pm 542,5$; $p = 0,04$). El resultado del análisis diferencial mostró que 9 microRNAs se encontraban sobreexpresados en las VEs plaquetarias de pacientes con esteatohepatitis (*fold change* > 2, $p < 0,05$); miR-16, miR-4486, miR-5035p, miR-6727, miR-4498, miR-4708, miR-7855 y miR-6790 y uno de ellos regulado a la baja.

Conclusiones: Las EVs de origen plaquetario están elevadas en pacientes con esteatohepatitis por lo que podrían servir como biomarcador de severidad de la patología. Además, estos datos preliminares muestran que existe un perfil diferencial de miRNAs contenido en estas vesículas. No obstante, son necesarios más estudios para dilucidar su posible contribución al daño hepático.

P-122. ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF EXTRACELLULAR VESICLES (EVs) IN FAECAL MATTER: IMPLICATIONS FOR FUTURE BIOMARKER DISCOVERY

Hector Leal-Lassalle¹, Raquel Benedé-Ubieto^{1,2}, Olga Estévez-Vázquez¹, Clémence Baron³, Raquel Castillo-González^{1,4}, Aranzazu Cruz-Adalia^{1,4}, Rafael Bañares^{1,5,6,7}, Javier Vaquero^{5,6,7}, Francisco Javier Cubero^{1,5,6} and Yulia A. Nevzorova^{1,5,6}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain.

²Department of Physiology, Genetics and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University Madrid, Spain. ³Polytech Angers, Département Génie Biologique et Santé, Angers, France.

⁴Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas¹²), Madrid, Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Introduction and objectives: Extracellular vesicles (EVs) are microscopic particles (~30 nm to 10 µm) abundantly released into body fluids by all types of cells. EVs are of growing interest due to their potential diagnostic, disease surveillance, and therapeutic applica-

tions. While several studies have evaluated EV isolation methods in various biofluids, there are only few data on these techniques when applied to stool. However, the feces are an ideal biospecimen for studying intestinal inflammation and damage. In this study, we aimed to assess EVs from murine faeces (fEVs) for reproducibility, purity, and protein expression in stool supernatant.

Methods: We used stool from 33 weeks old C57BL/6J mice. fEVs were isolated by ultracentrifugation [UC], and fully characterized by FACS, nanoparticle tracking analysis (NTA), Western blotting and Transmission Electron Microscopy (TEM).

Results: The isolated fEVs confirmed size homogeneity in the nanoparticle population at the range of 50-100 nm, together with high fEV concentration and high protein yield in the isolated samples. Vesicle-associated markers CD63, CD81 and Alix were present in fEV fractions. Importantly we showed, the fEVs are released by two main domains - eukaryotes and bacteria. The presence of fEVs from Gram-negative and Gram-positive bacteria was detected by Western blot using anti-lipid A and anti-lipoteichoic acid antibodies, whereas Western blot using anti-beta-actin antibody was employed to detect host-derived EVs. Further, fEVs were administered into mice by intraperitoneal injection, and inflammatory responses were investigated in the peritoneum by FACS. Bacteria-free fEVs from healthy C57BL/6J mice introduced into the peritoneum did not induce local and systemic inflammation.

Conclusions: These findings serve as the groundwork for future studies in order to investigate the potential of fEVs as a source for novel biomarkers for diagnosis of intestinal homeostasis.

This work was supported by MICINN PID2020-117827RB-I00, PID2020-117941RB-I00 and PID2020-117116RB-I00, and EXOHEP2 (S2022/BMD-7409) from Comunidad de Madrid. This project has received funding from the European Horizon's research and innovation program HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02 under agreement No 101095679.

P-123. PAPEL DEL METABOLISMO DEL AMONIO EN LA PROGRESIÓN DE EHMET EN RATONES DIAMOND

Rocío Gallego-Durán^{1,2}, Douglas Maya-Miles^{1,2}, Lucía López-Bermudo^{3,4}, María José Robles-Frías⁵, Blanca Escudero-López^{3,4}, Antonio Cárdenas-García^{3,4}, Rocío Montero-Vallejo^{1,2}, Javier Cubero⁶, Javier Vaquero⁷, Jordi Gracia-Sancho⁸, Rafael Bañares⁷, Francisco Martín-Bermudo^{3,4}, Javier Ampuero^{1,2} y Manuel Romero-Gómez^{1,2}

¹UCM Digestive Diseases, Hospital Universitario Virgen del Rocío, SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla, España.

²CIBEREHD- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España. ³Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa-CABIMER, Universidad Pablo de Olavide, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), España. ⁴CIBERDEM-Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, España. ⁵Pathology Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁶Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. ⁷HepatoGastro Lab, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), España. ⁸Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS Biomedical Research Institute, CIBEREHD, España.

Objetivos: Estudios previos de nuestro grupo han demostrado la desregulación de las enzimas del ciclo de la urea (UCEs) en pacien-

tes con diferente grado de lesión hepática (Sci Rep 2022). El objetivo principal fue evaluar la implicación del ciclo de la urea y el metabolismo del amonio en EHmet en el modelo preclínico DIAMOND sometido a diferentes intervenciones dietéticas.

Métodos: Se incluyeron 28 ratones DIAMOND (Sanyal Biotechnology) aleatorizados en diferentes brazos según intervención nutricional y duración: control, sacrificados a 21w y 30w; dieta rica en grasa y suplementada con fructosa/glucosa en agua (HF-HFD), a 21w y 30w, y por último, ratones con dieta rica en grasa deficiente en colina con un suplemento del 0,1% de metionina (CDA-HFD). En 14 animales se realizó sobrecarga oral de glutamina (SOG) administrando 0,5 g/kg de peso de glutamina por gavage y se evaluaron los niveles de amonio basal, a los 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos. Se calculó el área bajo la curva en $\mu\text{g}/\text{dL}/\text{h}$ de amonio. Se aisló RNA total de tejido hepático y se analizó la expresión de las UCEs, GLS1 y otros marcadores fibrogénicos por qRT-PCR.

Resultados: La evaluación transcriptómica reveló que los ratones DIAMOND con dietas mostraron un incremento significativo de COL3A1 y TNF- α respecto a los controles, especialmente marcado en el grupo CDA-HFD: COL3A1 (17,6 *fold* [IC95% 12,8-22,4] vs. 1 *fold* [IC95% 0,67-1,3]; $p = 0,001$) y TNF- α (21,5 *fold* [IC95% 12,8-30,2] vs. 1 *fold* [IC95% 0,3-1,9]; $p = 0,002$). Además, los CDA-HFD mostraron cifras de NAS Score superiores en relación con grupo 30w (6,8 \pm 0,4 vs. 0,33 \pm 0,52; $p < 0,001$) y HF-HFD (6,2 \pm 1,5; $p = \text{ns}$). La producción intestinal de amonio tras SOG fue significativamente superior en los CDA-HFD (54,3 \pm 19,23 $\mu\text{g}/\text{dL}/\text{h}$) vs. control (29,5 \pm 2,2 $\mu\text{g}/\text{dL}/\text{h}$; $p < 0,05$). En HF-HFD se detectó una tendencia, pero no alcanzó la significación estadística (51,87 \pm 29,95 $\mu\text{g}/\text{dL}/\text{h}$; $p = \text{ns}$). Se estableció como nivel de normalidad la media +2DE del grupo control (31,7 $\mu\text{g}/\text{dL}/\text{h}$). Presentaban una SOG alterada 4/5 CDA-HFD y 4/4 HF-HFD; $\text{Chi}^2 = 10,73$; $p < 0,005$. Se encontró una correlación positiva entre la producción de amonio y la ganancia de peso ($n = 14$; $r = 0,543$; $p < 0,045$). Además, se correlacionó la expresión de α -actina en hígado y la expresión génica aumentada de GLS-1 ($n = 28$; $r = 0,792$; $p < 0,001$) y descendida de las UCEs, CPS-1 ($n = 28$; $r = -0,489$; $p < 0,008$) y OCT-1 ($n = 28$; $r = -0,571$; $p < 0,002$). Por último, GLS-1 se correlacionó estrechamente con TNF- α ($n = 28$; $r = 0,876$; $p < 0,001$). La regresión lineal múltiple confirmó que las únicas variables independientes predictoras de fibrosis fueron la expresión de GLS-1 y la ganancia de peso.

Conclusiones: El metabolismo del amonio está desregulado en ratones DIAMOND con EHmet presentando alteración en la SOG, que correlaciona con la ganancia de peso y una mayor expresión de GLS-1, se relaciona con la actividad inflamatoria medida por TNF- α , al tiempo que desciende la expresión hepática de OCT-1 y CPS-1.

P-124. ROLE OF SPECIFIC DELETION OF TUMOR PROGRESSION LOCUS-2 (TPL2) IN KUPFFER CELLS IN ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE (ARLD)

Alejandro H Gutierrez¹, Marina S. Mazariegos¹, Sara García-Fernández¹, Rubén Francés^{2,3}, Esther Caparrós^{2,3}, Javier Vaquero^{2,4,5}, Rafael Bañares^{2,4,5}, Yulia A. Nevzorova^{1,2,4}, Francisco Javier cubero^{3,4,5} and Carlos Sanz-García¹

¹Department of Immunology, Ophthalmology & ORL, Complutense University, Madrid, Spain. ²Centre for Biomedical Research, Network on Liver and Digestive Diseases (CIBEREHD), Madrid, Spain. ³Department of Immunology, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁵Health Research Institute Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain.

Introduction and objectives: In the context of alcohol-related liver disease (ArLD), inflammation mediated by macrophages is a key factor for the progression of hepatic injury. Tumor progression

locus-2 (TPL2) is a kinase linked with the activation of mitogen activated protein kinases (MAPKs) in response to different pro-inflammatory stimuli. After activation, TPL2 is phosphorylated and marked for degradation. In the present study, we aimed to analyze the function of TPL2 in resident hepatic macrophages (Kupffer cells, KCs) in promoting ArLD.

Methods: Eight- to 10-week-old female and male mice with specific deletion of TPL2 in KCs (TPL2^{delta}), TPL2-floxed wildtype (TPL2^{fl/fl}) and C57Bl6/j mice were subjected different experimental models of ArLD: (i) Acute - Lieber-DeCarli control and ethanol diet for 4 days and (ii) Chronic - Lieber-DeCarli control and ethanol diet for 25 days. Upon sacrifice, organs were extracted and analyzed by histopathological examination and techniques of Biochemistry and Molecular Biology.

Results: C57Bl6/j mice exhibited an increase in TPL2 expression by qPCR and immunohistochemistry after alcohol consumption. TPL2^{delta} and TPL2^{fl/fl} were subjected to an Acute - Lieber-DeCarli model; serum markers of liver damage (e.g.: AST, ALT) were partially increased without genotype differences. Alcohol intake induced steatosis, lipid accumulation and CYP2E1 induction in the liver; however, these results were genotype independent. Expression of inflammatory mediators was assessed by qPCR without significant changes after alcohol diet. Then, a chronic Lieber-DeCarli alcohol model was performed; liver weight (LW) and the ratio LW/ bodyweight were increased due to ethanol consumption. Liver injury markers were augmented after alcohol diet without significant differences. Steatosis and lipid accumulation in the liver was increased in both genotypes after alcohol intake, to a higher degree compared with the acute model. Inflammation, cell death and compensatory proliferation were increased due to alcohol consumption, these changes were genotype independent. Immunoblots from liver extracts exhibited activation of proinflammatory pathways in both genotypes after ethanol diet.

Conclusions: Our results suggest that TPL2 may play a role in ArLD. However, in the preclinical models we tested no significant differences were found in this study. Therefore, more thorough studies need to be performed in order to assess the KC-specific role of TPL2 in ArLD.

This work was supported by MICINN PID2020-117827RB-I00, PID2020-117941RB-I00, PID2020-117116RB-I00, PID2020-113299RA-I00 and EXOHEP2 (S2022/BMD-7409) from Comunidad de Madrid. This project has received funding from the European Horizon's research and innovation program HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02 under agreement No 101095679. CSG is Atracción de Talento 2019-T1/BMD-13313 - 20235A/BMD-28933.

P-125. SUCNR1 REGULATES HEPATIC GLUCOSE METABOLISM AND NASH-RELATED STEATOSIS

Anna Marsal-Beltran^{1,2,3}, Laura Salmerón-Pelado¹, Aleix Ribas-Latre^{1,3}, M-Mar Rodríguez-Peña^{1,2}, Catalina Núñez-Roa^{1,2}, Maria Repollés-de-Dalmau^{1,2,3}, Eva Novoa^{4,5}, Rubén Nogueiras^{4,5}, Joan Vendrell^{1,2,3}, Victòria Ceperuelo-Mallafre^{1,2,3} and Sonia Fernández-Veledo^{1,2,3}

¹Research Unit, University Hospital of Tarragona Joan XXIII, Pere Virgili Health Research Institute (IISPV), Tarragona, Spain. ²CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) - Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain. ⁴Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS), University of Santiago de Compostela- Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. ⁵CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN)-Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

The liver plays a crucial role in maintaining energy balance during the transition from fasting to feeding. Recently, it has been

observed that the metabolic sensor succinate is elevated in circulation after food intake. However, the regulation of its receptor succinate receptor 1 (SUCNR1) in the liver under these conditions and its physiological function in this tissue remains unknown. Additionally, in non-alcoholic steatohepatitis (NASH), SUCNR1 has been reported to control lipid and glycogen metabolism in hepatocytes in culture and in the liver of a global knockout (KO) mice model, but studies with the specific deletion of the receptor in hepatocytes are lacking. We examined *Sucnr1* expression in the fasted-to-fed transition in the livers of wild-type (WT) mice. Furthermore, we used mice with hepatocyte-specific deficiency of *Sucnr1* to investigate their metabolic phenotype under chow diet and in diet-induced NASH. Additionally, we assessed the gluconeogenic response in murine primary hepatocytes isolated from WT and *Sucnr1* KO mice and in the human THLE-2 cell line. Finally, we used the murine AML12 cell line to study the modulation of succinate secretion and *Sucnr1* expression by glucose concentration in the medium. Our findings revealed that *Sucnr1* mRNA expression was significantly enhanced in the livers of WT mice after 24 h of refeeding. Furthermore, mice lacking *Sucnr1* in hepatocytes exhibited an accentuated gluconeogenic response to sodium pyruvate. Accordingly, primary hepatocytes isolated from global *Sucnr1* KO mice showed higher glucose production and increased expression of gluconeogenic enzymes. We further confirmed these results using a SUCNR1 antagonist in the human THLE-2 cell line. In agreement with the modulation of gluconeogenesis by SUCNR1, a rise in glucose concentration in the medium promoted succinate release and *Sucnr1* expression in AML12 cells, suggesting a bidirectional regulation between glucose and SUCNR1. Finally, in the NASH context, mice with hepatocyte-specific ablation of *Sucnr1* showed systemic alterations and increased hepatic steatosis. In summary, our study highlights the significant role of SUCNR1 in the fasting and feeding response by regulating hepatic gluconeogenesis as well as the function of the receptor in controlling NASH-related steatosis in hepatocytes.

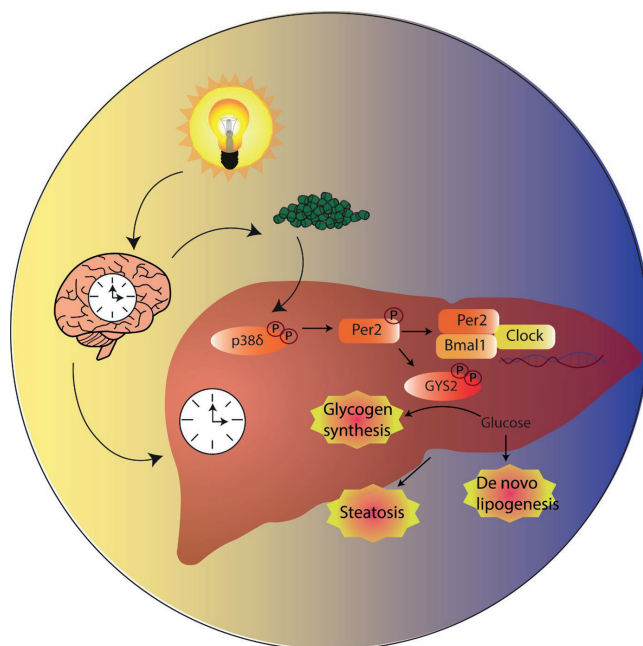
P-126. HEPATIC P38 Δ AS A NEW ORCHESTRATOR OF LIVER DAILY RHYTHMS

Beatriz Cicuéndez¹, Valle Montalvo-Romeral¹, Juan Antonio López^{1,2}, Alfonso Mora¹, Antonia Tomás-Loba¹, Maria Crespo¹, Xabier Buqué³, Beatriz Gomez-Santos³, Diego Saenz de Urturi³, Elena Rodriguez¹, Daniel Jimenez Blasco⁴, Aránzazu Pintor-Chocano¹, Luis Leiva-Vega¹, Juan Pedro Bolaños⁴, Jesús Vazquez^{1,2}, Rubén Nogueiras⁵, Patricia Aspichueta³, Cintia Folgueira¹ and Guadalupe Sabio^{*1}

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), ²⁸⁰⁰² Madrid, España. ²CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCIV), Madrid, España. ³Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain, España. ⁴Institute of Functional Biology and Genomics (IBFG), University of Salamanca-CSIC-IBSAL, Salamanca, Spain, España. ⁵Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Spain, España.

Obesity is considered a serious health problem affecting 650 million people worldwide. One of the main obesity-related comorbidities is the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, the molecular mechanism is poorly understood and finding new treatments is currently a challenge. Mitogen-activated protein kinases (MAPK) are involved in the development of metabolic diseases, but less is known about the role of the p38 MAPKS. In fact, preliminary results indicate that p38 δ increases in human livers with steatosis correlating with fibrosis markers. Firstly, we have

found that mice lacking p38 δ in hepatocytes (Alb^{p38 δ KO}) are protected from obesity-induced insulin resistance. Interestingly, while blood glucose is increased during the night, that peak was delayed in Alb^{p38 δ KO} mice, suggesting a circadian-dependent phenotype. The main source of glucose is glycogen, which levels were depleted in our mice. Another mechanism to alter blood glucose levels is by gluconeogenesis from lipids. In fact, Alb^{p38 δ KO} mice presented a diminished lipid accumulation in the liver, leading to a protection against high fat diet and jetlag associated steatosis. Analyzing the core mammalian circadian clock genes, we realized that *Per2* is highly decreased at night, similarly to glucose levels. It was already known that *Per2* promotes glycogen storage by inducing *Gys2*. *Per2* can be modulated by phosphorylation regulating its stability. We observed that Alb^{p38 δ KO} mice presented an accumulation of *Per2* in the nucleus, indicating a degradation in the cytoplasm that could explain the glycogen depletion. Taken together, our data indicate that deletion of p38 δ in hepatocytes might be beneficial in obesity and jetlag associated NAFLD by depleting the glycogen storage what leads to a reduced glucose levels and, therefore, *de novo* lipogenesis resources. We can therefore evaluate its potential use as a therapeutic target.



P-127. ESTUDIO DE LOS GENES TERMINALES FERMENTATIVOS FORMADORES DE ALCOHOLES Y ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA PRESENTES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Juan Manuel Medina-Méndez¹, Paula Iruzubieta², Carolina Jiménez-González², Álvaro Santos-Laso², Raúl Fernández-López¹, Javier Crespo² y Fernando de la Cruz¹

¹Grupo de Intergenómica, Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTec), España. ²Servicio 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.

Introducción: Cambios en la composición de la microbiota intestinal (MI) se han asociado con la EHmet. Sin embargo, estos cambios son muy variables entre estudios, probablemente debido a que los cambios taxonómicos no siempre conllevan cambios funcionales

de la MI. Recientemente, se ha sugerido un posible papel de los alcoholes y ácidos grasos de cadena corta (ACC y AGCC, respectivamente) producidos por la MI en el desarrollo de esta patología. El objetivo de este estudio fue correlacionar la abundancia de genes de la MI involucrados en la síntesis de estos metabolitos con el estadio de fibrosis de EHmet en pacientes de tres cohortes independientes con esta patología.

Métodos: En este estudio computacional se analizaron los perfiles metagenómicos obtenidos a partir del microbioma fecal de tres cohortes independientes de pacientes con diferentes grados de EHmet. La primera cohorte está constituida por 73 pacientes europeos obesos con EHmet inicial (F0-F2) y diferentes grados de esteatosis hepática: baja y avanzada. La segunda cohorte está constituida por 86 pacientes americanos en diferentes estadios de EHmet: inicial (F0-F2) y avanzada (F3-F4). La tercera cohorte está constituida por 230 pacientes chinos: cirróticos y sin patología hepática. Ninguno de los pacientes presentó enfermedad alcohólica hepática, hepatitis o diabetes. Las tres cohortes están compuestas por una muestra metagenómica fecal extraída de cada paciente, y los datos de secuenciación de estos pacientes fueron descargados a partir de los repositorios de los estudios originales. El genoma gastrointestinal humano unificado se empleó para identificar las familias de genes fermentativos involucrados en la producción de ACC y AGCC con un efecto sospechado o descrito en el desarrollo de la enfermedad. Posteriormente se cuantificó su abundancia en los metagenomas microbiómicos de los pacientes mediante el alineamiento de secuencias biológicas.

Resultados y conclusiones: Los genes codificantes de la butiril CoA deshidrogenasa y la butiril-CoA:acetato-CoA transferasa, enzimas del eje metabólico crotonil-butiril CoA involucradas en la producción de butirato a través de dos reacciones terminales fermentativas acopladas están involucrados en el desarrollo de la EHmet. Su abundancia disminuye en la EHmet avanzada ($p < 0,05$) y en la cirrosis ($p < 0,001$). Asimismo, estos genes son indicadores taxonómicos de la progresión de la EHmet en ciertos géneros productores de butirato de la familia Lachnospiraceae. Además, los genes productores de ACC de reacciones fermentativas conectadas están incrementados en la EHmet. Genes productores de etanol codificantes de las enzimas acetaldehído deshidrogenasa y de la enzima aldehído reductasa están incrementados en la esteatosis avanzada ($p < 0,05$) y en la cirrosis ($p < 0,001$), respectivamente. Estos resultados apoyan el uso de los análisis genocéntricos para comprender mejor las alteraciones de los transgénicos asociadas a enfermedades como la EHmet.

P-128. BIOMARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

Rocío Montero Vallejo¹, Rocío Gallego Durán¹, Douglas Maya¹, Sheila Gato¹, Vanessa García Fernández¹, Rocío Muñoz Hernández¹, Antonio Gil¹, Ángela Rojas¹, Mayte García Fernández de Barrena², José María Herranz², Virginia Hernández Gea³, Genis Campreciós³, M^a Carmen Rico¹, Manuel Romero Gómez¹ and Javier Ampuero¹

¹Servicio 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. ²Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, CIBEREHD, Pamplona, España. ³Unidad de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España.

Objectives: To assess a panel of endothelial dysfunction biomarkers in biopsy-proven MASLD patients and a preclinical model.

Methods: 148 patients were included with different stages of the disease (C (n = 8), SS (n = 22), MASH F0 (n = 27), MASH F1-F2 (n = 46) and MASH F3-F4 (n = 45)). ELISA techniques were performed for the selected endothelial dysfunction markers: ICAM-1, VCAM-1, VEGF and Serpin E1. We analysed liver fibrosis and features that compose the NAS Score. Immunohistochemistry of hepatic sections was performed in 20 patients following the same groups as described below for CAV-1 and ICAM-1. Moreover, ICAM-1 was measured on two mice (control and CDA-HFD).

Results: Mean age was 55 ± 10 years old, 53.4% were women. Circulating ICAM-1 was associated with liver fibrosis (C 17.8 ± 9.7 vs. SS 18.1 ± 5.2 vs. MASH F0 20.6 ± 7.7 vs. MASH F1-F2 22.5 ± 11.6 vs. MASH F3-F4 25.5 ± 15.5 ng/mL, $p = 0.021$; n = 145; (fig. A). ICAM-1 was associated with ballooning (none 16 ± 6.1 vs. mild 20.5 ± 6.9 vs. severe 28.6 ± 18.1 ng/mL; $p < 0.001$; n = 145; fig. B) VCAM-1 was also associated with fibrosis (F0 44.4 ± 26.4 vs. F1 47.4 ± 25 vs. F2 60.3 ± 23.9 vs. F3 65.4 ± 37.1 vs. F4 63.7 ± 25.1 ng/mL, $p = 0.012$; n = 147; fig. C). Serpin E1 was increased with hepatic steatosis (0-5% 4.6 ± 3.3 vs. 6-33% 7.3 ± 5.7 vs. 34-66% 9.9 ± 6.1 vs. > 66% 10.5 ± 7.9 ; $p = 0.008$; n = 148; fig. D) and correlated with the Castelli index ($r: 0.248$; $p = 0.007$; n = 117). VEGF was increased in patients with NAS Score > 5 vs. NAS Score < 5 (265.2 ± 103.8 vs. 235.6 ± 161.1 pg/mL; $p = 0.018$; n = 138; fig. E). The hepatic expression of CAV-1 and ICAM-1 were increased following the hepatic injury (fig. F and G) and were correlated with liver fibrosis ($r: 0.730$; n = 20; $p < 0.001$ and $r: 0.689$; n = 19; $p < 0.001$, respectively). The analysis of mice livers indicated that ICAM-1 immunoreactivity was detected in CDA-HFD group.

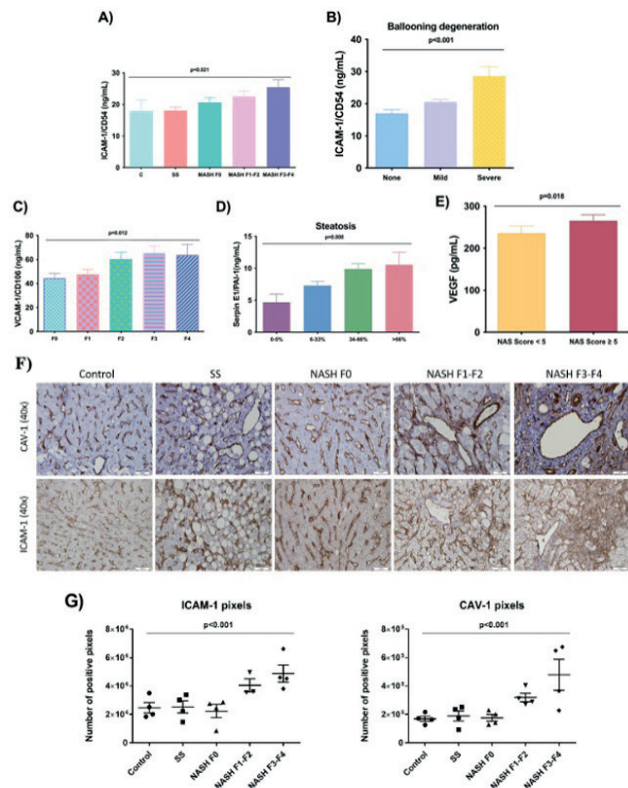


Fig. 1. A) Circulating levels of ICAM-1/CD54 in biopsy-proven MASLD patients (control (C), steatosis simple (SS), MASH without fibrosis (MASH F0), MASH with fibrosis F1/F2 (MASH F1-F2) and MASH with moderate fibrosis (F3-F4). B) Circulating levels of ICAM-1/CD54 associated with ballooning in biopsy-proven MASLD patients. C) VCAM-1/CD106 serum levels related to fibrosis in the disease. D) Circulating levels of Serpin E1/PAI-1 in MASLD patients correlated to steatosis grades. E) VEGF expression in MASLD patients with respect to NAS Score. F) Immunohistochemistry of endothelial dysfunction markers CAV-1 and ICAM-1, of the different stages of patients biopsied for MASLD suspected. G) Quantification of positive pixels of immunohistochemical images for ICAM-1 and CAV-1 antibodies with ImageJ.

Conclusions: Several markers of endothelial dysfunction are related to the main histopathological features of MASLD. These biomarkers would be used as non-invasive approaches to diagnose MASLD.

P-129. LOS PACIENTES FALLECIDOS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA (ESTEATOHEPATITIS) O CIRROSIS HEPÁTICA MUESTRAN NEUROINFLAMACIÓN Y PÉRDIDA NEURONAL EN EL HIPOCAMPO

Yaiza M Arenas^{1,2}, Paola Leone¹, Tiziano Balzano³, Gergana Micheva¹, Carmina Montoliu^{2,4}, Marta Llansola¹ y Vicente Felipo¹

¹Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

²Universidad de Valencia, España. ³Centro Integral de Neurociencias, Hospital Universitario Puerta del Sur CINAC, Madrid, España. ⁴INCLIVA, España.

Se ha descrito la presencia de neuroinflamación y muerte neuronal en muestras *post mortem* de cerebelo de pacientes fallecidos con esteatohepatitis o cirrosis hepática. La neuroinflamación en el hipocampo podría contribuir al deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad hepática. Sin embargo, esto aún no se había estudiado. Los objetivos del estudio fueron evaluar si el hipocampo de pacientes fallecidos con esteatohepatitis o cirrosis mostraba: 1) activación glial, 2) alteraciones en el contenido de citocinas proinflamatorias, 3) infiltración de células del sistema inmune periférico, (4) apoptosis neuronal y 5) pérdida de neuronas. Se obtuvieron muestras *post mortem* de hipocampo de 6 sujetos control, 19 pacientes con esteatohepatitis (SH) y 4 pacientes con cirrosis hepática. Los pacientes con SH se dividieron en 3 grupos según la gravedad de la enfermedad: SH1 (n = 9), SH2 (n = 6) y SH3 (n = 4). La activación glial, el contenido de IL-1 β y TNF α , la infiltración de linfocitos CD4 y de monocitos, la apoptosis neuronal y la pérdida neuronal se analizaron por inmunohistoquímica. Los pacientes fallecidos en SH1 mostraron activación de astrocitos: Los pacientes fallecidos en SH2 mostraron además activación de la microglia, infiltración de linfocitos CD4 y de monocitos, apoptosis neuronal y pérdida de neuronas. Estas mismas alteraciones se mantuvieron en los pacientes en SH3, que, además mostraron un aumento de IL-1 β y TNF α . Los pacientes fallecidos con cirrosis hepática no mostraron infiltración de linfocitos CD4, apoptosis neuronal o aumento de TNF α , pero aún mostraron activación glial, aumento de IL-1 β y pérdida neuronal. Los pacientes con esteatohepatitis mostraron en el hipocampo activación glial, infiltración de células del sistema inmune periférico, apoptosis y pérdida neuronal. La activación glial y la pérdida neuronal persistieron en los pacientes cirróticos. Esto puede explicar la irreversibilidad de algunas alteraciones cognitivas en la encefalopatía hepática. La reserva cognitiva puede contribuir a diferentes grados de deterioro cognitivo a pesar de una pérdida neuronal similar.

P-130. INFLUENCIA DE P107 EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA

Marta Varela-Miguéns^{1,2}, Juan Cuñarro^{1,2}, Tadeu Oliveira^{1,2}, Sabela Casado^{1,2,3}, Begoña Porteiro^{1,2,3}, Diana Guallar¹, Guadalupe Sabio⁴, Carlos Diéguez^{1,2,3} y Sulay Tovar^{1,2,3}

¹Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Santiago de Compostela, España.

²IDIS (Instituto de investigaciones sanitarias), Santiago de Compostela, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), España.

⁴Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, España.

Introducción: La enfermedad del hígado graso asociada a metabolismo (MAFLD) y su progresión a esteatohepatitis (MASH) es una de las manifestaciones hepáticas más importantes del síndrome metabólico (Younossi *et al.* Hepatology. 2016;64:73-84). p107 es miembro de la familia de RB, esencial en la regulación del ciclo celular e *in vivo* en la modulación de la actividad termogénica y el

browning de los adipocitos. Además, la ausencia de p107 conduce a una mejora en el metabolismo hepático al prevenir la acumulación lipídica en modelos de dietas altas en grasas (Cunarro *et al.* Mol Nutr Food Res. 2019;63(2):e1801096). Sin embargo, aún se desconoce la relevancia funcional hepática de p107 y su papel potencial en MAFLD y la progresión a MASH.

Objetivos: Estudiar los mecanismos a través de los cuales p107 ejerce su efecto metabólico en el hígado y cómo la ausencia de p107 afecta al desarrollo de MAFLD a fibrosis en un modelo de ratón de MASH inducido por dieta.

Métodos: Los modelos animales utilizados fueron el ratón macho (*Mus musculus*) *wild type* (WT) y *knockout global* (KO) y específico en hígado (KD) mediante técnicas virogénicas para el gen Rb1. Los grupos experimentales fueron sometidos a tres tipos de dieta: estándar (STD), alta en grasa (HFD) y deficiente en metionina y colina (MCD). Además, se ha utilizado una línea celular de hepatocitos humanos (THLE2) y una línea de células estelares hepáticas humanas (LX-2). Análisis histológico de las muestras mediante tinción de hematoxilina-eosina, Oil-Red-O y tricómico de Masson. Los niveles de expresión y proteína se evaluaron mediante qPCR y Western Blot.

Resultados: La inhibición específica de p107 en el hígado recapitula los efectos de la inhibición global de p107, con una disminución de la acumulación de lípidos hepáticos debido a una reducción de la lipogénesis *de novo*. Además, los ratones p107 *knockout* específicos de hígado presentan menos fibrosis en un modelo de MASH con una disminución de los marcadores fibrogénicos y de estrés del retículo endoplasmático.

Conclusiones: Estos datos indican que p107 tiene una importancia relevante en la actividad metabólica del hígado previniendo o retrasando la progresión de la enfermedad hepática a estadios más graves. Por tanto, podría ser un objetivo adecuado en el desarrollo de nuevas terapias que mejoren MAFLD y MASH.

P-131. RESULTADOS DE LA PIOGLITAZONA A DOSIS BAJAS EN EL MANEJO DE PACIENTES DIABÉTICOS O PREDIABÉTICOS CON ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA GRASA. ESTUDIO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL

Ana Tirado Escuder¹, Ana Hurtado¹, Bea Martínez², Isolina Herraiz², Sonia Pascual¹, María Rodríguez¹, Cayetano Miralles¹, Iván Herrera¹, Pablo Bellot¹ y Antonio Picó³

¹Medicina Digestiva, España. ²Radiodiagnóstico, España.

³Endocrinología, España.

Introducción: La pioglitazona es uno de los pocos tratamientos en los que se ha demostrado un beneficio en el manejo de pacientes con enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG). Sin embargo, su uso en vida real es muy limitado dado sus efectos adversos (osteoporosis, edema, aumento de peso).

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la pioglitazona a dosis bajas (15 mg) en el manejo de la EHMG en pacientes diabéticos (DM) o con intolerancia oral a la glucosa.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 42 pacientes (20 pacientes tratados con pioglitazona 15 mg y 22 pacientes con su tratamiento estándar de la DM (grupo control). A todos los pacientes se realizó una analítica completa, una elastografía hepática (KPa) por ecografía según la técnica ARFI y una cuantificación de la esteatosis por ecografía de manera basal y a los 6-12 meses (post).

Resultados: En el grupo de la pioglitazona hubo un mayor número de mujeres (60%vs 27%), mayor prevalencia de cardiopatía (20 vs. 0%), una mayor proporción de DM (80 vs. 45%), un mayor grado de rigidez hepática (10,7 \pm 6,6 KPa vs. 7,1 \pm 2,9 KPa), insulinorresistencia (HOMA: 10,9 \pm 4 vs. 6 \pm 0,7) y elevación de las transaminasas (ALT: 59 \pm 31 UI/L vs. 33 \pm 22 UI/L). En el grupo de la pioglitazona se objetivó una reducción significativa de la esteatosis (37

± 21 vs. $17 \pm 12\%$), de la fibrosis estimada por elastografía (-3 ± 23 vs. $65 \pm 137\%$) y de las transaminasas (Delta ALT: 36 ± 28 vs. $11 \pm 26\%$) frente al grupo control. Estos cambios ocurrieron de manera independiente a la pérdida de peso ($-2 \pm 7\%$ vs. $1 \pm 7\%$). No se objetivaron efectos adversos relevantes durante el periodo de seguimiento.

Conclusiones: La pioglitazona a dosis bajas es un fármaco seguro a corto plazo y se asocia con una reducción de la esteatosis, de la fibrosis y de las transaminasas en pacientes diabéticos o prediabéticos.

P-132. DISFUNCIÓN MUSCULAR Y MAFLD: ESTUDIO DESCRIPTIVO CLÍNICO Y BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN

Mario Calvo¹, Carlos Ernesto Fernández-García², Esther Fuertes², Ángela Berlaná², María Caldas¹, Leticia González Moreno¹, Luisa García-Buey¹, Begoña Molina Baena³, Miguel Sampedro Núñez³, Carmelo García-Monzón², Águeda González-Rodríguez^{4,5} y Yolanda Real Martínez¹

¹Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España. ²Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España. ⁴Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreal (Centro Mixto CSIC-UAM), Madrid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

La sarcopenia se relaciona con la disfunción metabólica asociada a enfermedad hepática por depósito de grasa (MAFLD), pues comparten una fisiopatología basada en la resistencia a la insulina y la inactividad física. La inflamación parece ser un mediador compartido entre ambas patologías, que activa tanto la fibrosis de las células estrelladas como el catabolismo proteico muscular. Por esto, se planteó el objetivo de determinar la prevalencia de disfunción muscular en pacientes con MAFLD y dilucidar el componente inflamatorio común. Para ello, se caracterizó la función muscular mediante variables clínicas (medidas antropométricas, bioimpedancia y fuerza de agarre) en pacientes con MAFLD ($n = 62$) diagnosticados por ecografía abdominal y elastografía de transición (Parámetro de atenuación controlada-CAP) junto a criterios definidos de síndrome metabólico. Asimismo, se han cuantificado citoquinas relacionadas con ambas patologías en el suero de los pacientes mediante ensayo Luminex: Apelina, fractalquina, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), eritropoyetina, osteonectina, factor inhibidor de la leucemia (LIF), interleuquina 15 (IL15), miostatina/factor derivado del crecimiento 8 (GDF8), proteína de unión a ácidos grasos 3 (FABP3), irisina, proteína 1 similar a la folistatina (FSTL1), oncostatina M, IL6 y factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), con el fin de identificar biomarcadores séricos inflamatorios relacionados con la progresión de ambas enfermedades. Aunque no se encontraron diferencias significativas de la función muscular, según las variables clínicas estudiadas en los distintos grupos de pacientes con MAFLD por grado de esteatosis y/o fibrosis, sí se observaron variaciones en los niveles séricos de alguna de las citoquinas evaluadas. En 54 pacientes (87,1%) clasificados como esteatosis severa (S3 según CAP) el análisis de citoquinas reveló que el contenido sérico de IL6 e irisina está incrementado ($p = 0,051$ y $p = 0,001$ respectivamente) respecto a pacientes con menor grado de esteatosis. Clasificando a los pacientes según el grado de fibrosis, el FGF21 fue la única citoquina que mostró un aumento significativo en los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) ($p = 0,049$) y el estudio mediante regresión logística univariante mostró que FGF21 fue la única variable con capacidad para estimar la proporción de pacientes con fibrosis avanzada (OR = 1,06 [CI95%] = 1,01-1,11; $p =$

0,018). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a función muscular en los pacientes estudiados con MAFLD según el grado de fibrosis hepática. El incremento significativo de los valores séricos de irisina e IL6 en los pacientes con esteatosis severa parece indicar un papel predominante como adipoquinas en este grupo de pacientes. La validez y significado del incremento de FGF21 en pacientes con fibrosis avanzada ($> F3$) en contraste con estudios previos, precisa de estudios adicionales.

P-133. HEPATOCYTE-SPECIFIC O-GLCNAC TRANSFERASE DOWNREGULATION AMELIORATES NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS BY IMPROVING MITOCHONDRIAL FUNCTION

Tamara Parracho Martínez¹, María Jesús González Rellán¹, Violeta Heras Domínguez¹, Marcos Fernández Fondevila^{1,2}, Eva Nóvoa Deaño¹, Natalia Lima da Silva¹, Ana Senra Viñas¹, Carlos Diéguez^{1,2} y Rubén Nogueiras^{1,2,3}

¹Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), España. ³Galicia Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, Spain.

O-GlcNAcylation is a post-translational modification that directly couples the processes of nutrient sensing, metabolism, and signal transduction, since the O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) moiety comes directly from the metabolism of glucose, lipids, and amino acids. The addition and removal of O-GlcNAc, that affect function and localization of target proteins, are mediated by two highly conserved enzymes: O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT) and O-GlcNAcase (OGA), respectively. Deregulation of O-GlcNAcylation has been reported to be associated with various human diseases such as cancer, diabetes, and cardiovascular diseases. However, the contribution of deregulated O-GlcNAcylation to the progression and pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) remains intriguing, and a better understanding of its role in this pathophysiological context is required to uncover novel avenues for therapeutic intervention. By using a translational approach, our aim is to describe the role of OGT and O-GlcNAcylation in the pathogenesis of NAFLD. To address that question, we studied OGT and O-GlcNAcylation in liver samples from different cohorts of people with NAFLD. Moreover, we used primary mouse hepatocytes, human hepatic cell lines and *in vivo* mouse models of steatohepatitis to manipulate OGT. By these approaches, we found that O-GlcNAcylation was upregulated in the liver of people and animal models with steatohepatitis and downregulation of OGT in NAFLD-hepatocytes improved diet-induced liver injury in both *in vivo* and *in vitro* models. Proteomics studies revealed that mitochondrial proteins were hyper-O-GlcNAcylated in the liver of mice with steatohepatitis. In this way, the inhibition of OGT was able to restore mitochondrial oxidation and decrease hepatic lipid content in *in vitro* and *in vivo* models of NAFLD. Overall, these results demonstrate that deregulated hyper-O-GlcNAcylation favors NAFLD progression by reducing mitochondrial oxidation and promoting hepatic lipid accumulation.

P-134. POLARIZED LIGHT MICROSCOPY AND CURVELET TRANSFORM ANALYSIS: AN IMPROVED METHOD TO ASSESS EXPERIMENTAL LIVER FIBROSIS PROGRESSION

Carlos Cuño-Gómiz¹, Anna Tutusaus^{1,2}, Flavia Savino¹, Patricia Rider^{1,2}, Albert Morales^{1,2} and Montserrat Mari¹

¹Institute of Biomedical Research of Barcelona (IIBB-CSIC), IDIBAPS, Barcelona, Spain. ²Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Barcelona, Spain.

Introduction: Picrosirius red staining (PSR) is used to visualize collagen fibers in many tissues, including the liver. Nevertheless, in this organ, this method has mostly been used as a complement to molecular information. PSR-stained samples can be observed under a polarized light (PL) microscope, which allows to distinguish between individual fibers due to differences in light refringence. Here, we present a combined method using PL microscopy, curvelet transform (CT) analysis and colorimetric quantification to determine individual fiber morphology, maturity and composition.

Methods: Male and female Balb/c mice were fed with a high-fat, choline-deficient and methionine-restricted diet (HFCD diet) for 6, 8 or 20 weeks. 5 µm liver sections were stained with PSR and observed under a PL microscope. Images were processed to remove background and analyzed using CT-FIRE software (University of Wisconsin-Madison, USA) to obtain length, width, straightness and alignment of individual fibers, as well as the total number of fibers per field. Also, hue threshold analysis was performed with Fiji ImageJ (NIH, Bethesda, USA) to quantify signal of colors red (hue 0-9 & 230-255), orange (hue 10-38), yellow (hue 39-51) and green (52-128).

Results: Clear differences were observed between 6-week and 20-week HFCD fed mice, while the 8-week group had an intermediate phenotype. Mice fed with HFCD for 20 weeks had more fibers, which were also wider and predominantly red. Furthermore, we observed a strong correlation between width and red area/total positive area ratio, suggesting that both parameters are indicators of fiber maturity. In addition, 8 and 20-week fed mice fibers were less straight and aligned compared to 6-week fed mice.

Conclusions: This method allowed us to determine fibrosis progression at different stages simply using PSR-stained sections and a PL microscope. Fiber maturity was accurately determined combining color and fiber width analysis. Moreover, parenchymal structure alterations could also be assessed by measuring fiber straightness and alignment. Hence, we propose this technique as an improved method to evaluate liver fibrosis progression in experimental models.

P-135. METABOLOME PROFILES IN A LONGITUDINAL HIGH-FAT DIET-INDUCED NAFLD MODEL

Maria Martin-Grau¹, Mercedes Pardo-Tendero¹, Pilar Casanova¹, José Manuel Morales^{1,2}, Vannina G. Marrachelli^{2,3} and Daniel Monleón Salvadó^{1,2}

¹Department of Pathology, University of Valencia, Valencia, Spain.

²Clinical Hospital Research Foundation, INCLIVA, Valencia, Spain.

³Department of Physiology, University of Valencia, Valencia, Spain.

Introduction and objectives: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a complex disease which comprehends a spectrum of metabolic liver imbalances [Han, 2023]. It is estimated that nearly 30% of the world's population is affected by NAFLD, making it one of the most prevalent liver diseases worldwide [Younossi, 2023]. Currently, many studies are focused on the understanding of NAFLD progression based on a metabolic approach. Metabolomics is one of the omics sciences that aims to provide a snapshot of a chemical phenotype of the organism. Metabolomics has become a powerful tool for studying the molecular signatures and metabolic dysregulations of different diseases, including NAFLD [Newgard, 2017]. The aim of this research was to determine the sequence of events in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in male and female Wistar rats using metabolomics, focusing on liver, serum, urine, and faecal samples.

Methods: Male and female Wistar rats 18 weeks old were randomly divided into different groups, fed with chow diet (CTL group) or a 45% high-fat diet (HFD group) for 21 weeks. Every three weeks,

samples of serum, urine, and faeces were collected. After 21 weeks, the animals were sacrificed. An hemogram (Element HT5 Hematology Analyzer) and a liver biochemistry test (AST, ALT, etc.) (Skyla VB1 Veterinary Clinical Chemistry Analyzer) were performed in blood samples. The extracted livers were stained with different techniques to analyze the damage in the tissue. Serum, urine, faeces, and liver tissue were studied by metabolomics using a nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometer. Significant differences among groups (t-student, ANOVA) at the 95% confidence level ($p < 0.05$) were identified.

Results: Routine test (hemogram and liver biochemistry test) did not show statistically significant differences between CTL and HFD groups. However, the liver histopathological analysis revealed steatosis without the development of fibrosis. The metabolomics results were as follow. The samples where the most metabolic differences were found were urine and faeces, which appeared from week 3. In the liver, the main differences were related to the lipid subtypes (PUFAs, SFAs, etc.). Additional metabolites were found only in HFD males suggesting that the disease had a more severe pattern in males than in females. In serum, in addition to specific lipid subtypes, altered specific metabolites from week 9 were found. In general, molecules related to host-microbiota co-metabolism were found in serum, urine, faeces, and liver tissue.

Conclusions: Administration of a 45% HFD for 21 weeks induced subclinical liver damage not detectable through parameters commonly used in the clinic research as hemogram or hepatic serum biochemistry. However, we were able to establish metabolic damage over time in serum, urine, faeces, and liver. Our model represents a useful approach for the study of biomarkers and mechanisms in early and subclinical NAFLD.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

P-136. MEDIADORES BIOPSIOSOCIALES EN LA RELACIÓN ENTRE GÉNERO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA: UN ESTUDIO TRANSCULTURAL ENTRE ESPAÑA Y EL REINO UNIDO

Jesús Funuyet-Salas¹, María Ángeles Pérez-San-Gregorio¹, Agustín Martín-Rodríguez¹, Luke Vale^{2,3,4}, Tomos Robinson^{2,4}, Quentin M. Anstee^{5,6} y Manuel Romero-Gómez⁷

¹Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos, Facultad de Psicología, Universidad de Sevilla, España. ²Health Economics Group, Population Health Sciences Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ³National Institute for Health Research (NIHR) Newcastle In vitro Diagnostics Co-operative, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ⁴NIHR Applied Research Collaboration North East and North Cumbria, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ⁵Translational & Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK & Newcastle NIHR Biomedical Research Centre, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ⁶Newcastle NIHR Biomedical Research Centre, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Trust, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ⁷UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: El género femenino se asocia generalmente a una peor calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG). Sin embargo, se desconoce qué factores biop-

sicosociales contribuyen a la relación entre género y calidad de vida en estos pacientes, y si dicho impacto sobre la calidad de vida varía en pacientes procedentes de distintas nacionalidades. Por lo tanto, nuestros objetivos fueron: 1) Averiguar si la función emocional, el índice de masa corporal (IMC) y la fatiga median los efectos del género sobre la calidad de vida en pacientes con EHMG, y 2) Analizar si el lugar de origen (España o el Reino Unido) ejerce un efecto moderador sobre dicha relación.

Métodos: Se evaluaron 737 pacientes con EHMG diagnosticada por biopsia hepática (513 pacientes de España y 224 del Reino Unido) mediante el Cuestionario para pacientes con Enfermedad Hepática Crónica (CLDQ-NAFLD). Se aplicaron los modelos de mediación y mediación moderada a través de la macro PROCESS v3.5 para SPSS, utilizándose el modelo 6 de mediación para el primer objetivo, y el modelo 87 de mediación moderada para el segundo. Se analizó la función emocional para determinar el papel del estado de ánimo en la calidad de vida de los pacientes con EHMG. La fatiga fue incluida por ser el principal síntoma asociado a la EHMG. También se analizó el IMC por su relevancia como predictor clínico y psicosocial en esta patología. 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: La función emocional, el IMC y la fatiga mediaron la relación entre género y calidad de vida (efecto = -0,006, IC = -0,010 a -0,002). El lugar de origen moderó los efectos que el género ejercía sobre la calidad de vida a través de la función emocional, el IMC y la fatiga ($\beta = 0,103$, $p < 0,001$). Estos efectos condicionales indirectos fueron superiores en los pacientes procedentes del Reino Unido, en comparación con la cohorte española.

Conclusiones: El género femenino se asoció con un peor funcionamiento emocional, lo cual se vinculó con un mayor IMC y una mayor fatiga en pacientes con EHMG. Todo ello predijo, a su vez, una peor calidad de vida, especialmente en aquellos pacientes procedentes del Reino Unido en comparación con los españoles. Este estudio, por lo tanto, halló un perfil biopsicosocial de riesgo para la EHMG, especialmente en los pacientes del Reino Unido, mediante el cual un funcionamiento emocional deficiente, un elevado IMC y una mayor percepción de fatiga estarían involucrados en el deterioro de la calidad de vida asociado generalmente al género femenino en pacientes con EHMG. Una intervención multidisciplinar centrada en el paciente, dirigida particularmente a aquellos con un perfil biopsicosocial de riesgo, sería especialmente necesaria para prevenir el deterioro de la salud física y mental asociado a la EHMG.

P-137. EVALUACIÓN Y MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA CON BIOPSIA HEPÁTICA

Paula Iruzubieta¹, Carolina Jiménez-González¹, Rebeca Sigüenza², Laura Izquierdo-Sánchez³, María del Barrio¹, Luis Ibáñez⁴, Javier Abad⁵, Javier Ampuero⁶, Isabel Graupera⁷, Carmelo García-Monzón⁸, Judith Gomez-Camarero⁹, Rosa M Morillas¹⁰, Vanesa Bernal¹¹, Rosa M Martín-Mateos¹², Patricia Aspichueta¹³, Lourdes Grande¹⁴, Mercedes Latorre¹⁵, María Luisa García-Torres¹⁶, Salvador Benlloch¹⁷, Juan Turnes¹⁸, María Teresa Arias-Loste¹, Manuel Romero-Gomez⁶, Jose Luis Calleja⁵, Juan Manuel Pericas¹⁹, Rafael Bañares⁴, Jesus M Banales³, Rocío Aller² y Javier Crespo¹

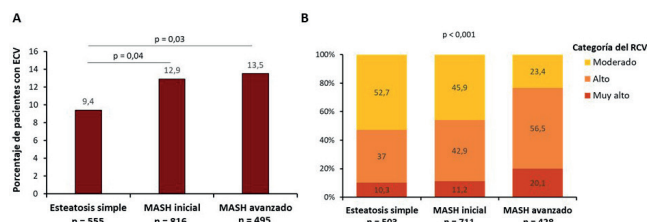
¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Universidad de Valladolid, España. ³Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria

Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, UPV/EHU, San Sebastián, España. ⁴Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Universidad Complutense de Madrid, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, Madrid, España. ⁶UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, IBIS, Universidad de Sevilla, España. ⁷Unidad de Hepatología, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ⁸Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. ⁹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹¹Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹²Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. ¹³Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Instituto de Investigación Sanitario Biocruces Bizkaia, Vizcaya, España. ¹⁴Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. ¹⁵Unidad de Hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ¹⁶Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España. ¹⁷Hospital Universitari i Politecnico La Fe, Valencia, España. ¹⁸Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra, España. ¹⁹Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, VHIR, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Introducción: El manejo del riesgo cardiovascular (RCV) en los pacientes con esteatosis hepática metabólica (MASLD) es un aspecto clave para mejorar su pronóstico. Nuestro objetivo fue evaluar el RCV y su manejo en pacientes MASLD con biopsia hepática, así como investigar la asociación de las diferentes categorías del RCV con el grado de afectación hepática.

Métodos: Estudio longitudinal, retrospectivo y multicéntrico que incluyó pacientes con biopsia hepática del registro nacional HEPAmet. Se clasificó a los pacientes según la biopsia hepática en esteatosis simple (ES), esteatohepatitis inicial (MASH + F0-F2) y MASH avanzado (F3-F4). El RCV se calculó en el momento de la biopsia hepática según las guías europeas sobre prevención de eventos cardiovasculares (ECVs) en práctica clínica 2021. Al año de seguimiento se determinó los pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos de nivel de LDL-colesterol según su RCV (RCV leve-moderado < 115 mg/dL, alto < 70 mg/dL, muy alto < 55 mg/dL).

Resultados: Se incluyeron 1.866 pacientes a tiempo basal (edad media 54,8 ± 7,9 años; 26,5% MASH avanzado). La prevalencia de ECVs previas fue mayor en pacientes con MASH avanzado y MASH inicial que con ES (fig. A). Excluyendo a los pacientes con ECV previa, RCV alto/muy alto fue más frecuente en pacientes con MASH avanzado que con MASH inicial y ES (fig. B). Al año de seguimiento se disponía de los niveles de LDL en 809 pacientes. A pesar de que los niveles medios de LDL disminuyeron significativamente (112,1 ± 38,2 vs. 105,1 ± 35,4; $p < 0,001$), solo 216 pacientes (26,7%) alcanzaron los niveles LDL objetivo. Entre los pacientes con MASH avanzado (n = 224), solo 53 (23,7%) alcanzaron esos niveles de LDL óptimos.



Conclusiones: La mayoría de los pacientes con MASH avanzado presentan un RCV alto/muy alto. Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de estos pacientes alcanzan los objetivos terapéuticos de reducción de LDL al año de seguimiento. Por tanto, el manejo del RCV en estos pacientes es subóptimo.

P-138. CIRCULATING VESICLE MICRORNAs FOR METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE (MASLD) STAGING AND PROGRESSION TOWARDS LIVER CANCER

Laura Izquierdo-Sánchez^{1,2,3}, Ainhoa Lapitz^{1,2}, Andre L Simão³, Marco Arrese⁴, Claudia P. Oliveira^{5,6}, Santiago Iturbe-Rey¹, Ignacio Aguirre-Allende^{1,7}, Ainhoa Echeveste⁷, Raúl Jimenez-Agüero^{1,7}, Emma Eizaguirre⁷, Carmen M. del Prado Alba⁸, María Luz Martínez-Chantar⁹, Kristina Schoonjans¹⁰, Patricia Aspichueta^{2,11,12}, María Jesús Perugorria^{1,2,13}, Luis Bujanda^{1,2,13,14}, Pedro M. Rodrigues^{1,2,15}, Rui E. Castro³ and Jesús M. Banales^{1,2,15,16}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain. ²Centre for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Carlos III National Institute of Health, Madrid, Spain. ³Research Institute for Medicines (iMed,ULisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal. ⁴Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile. ⁵São Paulo Clinicas Liver Cancer Group-Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Brazil. ⁶Department of Gastroenterology, Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Hospital das Clinicas, University of São Paulo, Brazil. ⁷Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Donostia, Spain. ⁸Department of Pathological Anatomy, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain. ⁹Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Spain, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, Spain. ¹⁰Laboratory of Metabolic Signaling, Institute of Bioengineering, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland. ¹¹Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. ¹²Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain. ¹³Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, UPV/EHU, Lejona, Spain. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, Spain. ¹⁵IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ¹⁶Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Non-invasive biomarker-driven algorithms are urgently needed for classifying Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and monitoring its progression to Steatohepatitis (MASH) and Hepatocellular Carcinoma (HCC). In this study, we investigated microRNAs (miRNAs) present in serum extracellular vesicles (EVs) that may serve as diagnostic and prognostic biomarkers.

Methods: EV-associated miRNAs from lean or obese adults with simple steatosis, MASH with and without fibrosis (determined by liver biopsy), as well as in patients with MAFLD-associated HCC were isolated following the exoRNeasy Midi kit (Qiagen). The small RNA transcriptome on EVs was sequenced following the QIAseq miRNA Library kit (Qiagen) workflow.

Results: A total of 71 individuals were clinically categorized into eight study groups (n = 9 individual per group): Obese without

MASL, with MASL, MASH-F0/F1 or MASH-F2-F3, lean with MASL, MASH-F0/F1 or MASH-F2-F3, and MASLD-HCC. In total, 1,461 EV-miRNAs were identified. Notably, the EV levels of 8 miRNAs were found to be dysregulated in MASH compared to MASL, irrespective of the degree of liver fibrosis and BMI, with individual areas under the receiver operating curve (AUC) values over 0.8. Additionally, the EV levels of 6 miRNAs were associated with fibrosis scores (F0-F1 vs. F2-F3) regardless of BMI, with AUC values over 0.83. Finally, a total of 130 miRNAs were found to be dysregulated in serum EVs from patients with MASLD-HCC compared to MASLD, regardless of age, biological sex, and BMI, with some of them exhibiting maximal diagnostic AUC values (e.g., miR-629-5p, miR-488-5p, miR-4732-5p).

Conclusions: This study underscores the potential of EV-miRNAs as diagnostic tools for staging MASLD and its association with HCC. Ongoing work on logistic models that combine miRNAs will be valuable for future international validation efforts.

P-139. EFECTO DE LA NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE OXÍGENO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO INDUCIDA POR HIPOXIA INTERMITENTE

Miguel Ángel Hernández-García¹, Carlos Ernesto Fernández-García², Beatriz Aldave-Orzáiz³, Elena del Fresno¹, Esther Rey², Julio Ancochea^{3,4}, Pedro Landete^{3,4}, Isaac Almendros⁵, Carmelo García-Monzón² y Águeda González-Rodríguez^{1,6}

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreal (Centro Mixto CSIC- UAM), Madrid, España. ²Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España. ³Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España. ⁴Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. ⁵Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es el trastorno hepático crónico más común a nivel mundial. Presenta una estrecha asociación con diferentes desórdenes metabólicos y cardiovasculares característicos del síndrome metabólico, así como con el síndrome de apnea e hipopnea del sueño (SAHS). El SAHS es un trastorno respiratorio caracterizado por la hipoxia nocturna intermitente y la fragmentación del sueño, que a su vez suele asociarse a trastornos metabólicos. En este sentido, la disregulación del gradiente normal de oxígeno en el hígado puede inducir esteatosis hepática e inflamación. Por lo tanto, el primer objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la hipoxia intermitente crónica (HI) en las comorbilidades metabólicas, como la resistencia a la insulina y la EHGNA, en pacientes con criterios clínicos y poligráficos de SAHS (n = 57) y en sujetos con parámetros normales de función pulmonar (control, n = 32). Para ello, se evaluaron múltiples variables clínicas y se realizó un análisis metabólico (Test OWLiver®) para detectar la presencia de EHGNA. Por otro lado, teniendo en cuenta que, a pesar de su alta prevalencia, actualmente no existe ningún fármaco específico aprobado para frenar y/o revertir la progresión de la EHGNA, en este estudio se valoró el efecto de la normalización de los niveles de oxígeno (reoxigenación) mediante el tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), la terapia de referencia para el SAHS, sobre el desarrollo de esta patología hepática, repitiendo el mismo análisis tras 18 meses de tratamiento con CPAP. En un modelo experimental, se sometió a ratones a HI seguida de reoxigenación, y se realizó un análisis histológico de los hígados. El estudio clínico reveló que varias variables metabólicas, como la glucosa, el HOMA-IR y los triglicéridos, aumentaron en los pacientes con SAHS con

respecto al grupo control. La prevalencia de hepatosteatoxis, según el Fatty Liver Index (FLI) y la prueba metabólica, fue significativamente mayor en los pacientes con SAHS que en los sujetos controles. Tras el tratamiento con CPAP, el número de pacientes con resistencia a la insulina (HOMA-IR $\geq 3,5$) disminuyó significativamente ($p = 0,039$). Aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo de padecer EHGNA según el FLI y el test OWLiver mejoraron sus resultados tras la terapia CPAP ($p = 0,010$ y $p = 0,033$, respectivamente). En el modelo experimental, el análisis histológico reveló que la reoxigenación revirtió el daño hepático inducido por la HI, incluyendo la acumulación de lípidos, el estrés oxidativo y la inflamación. En conclusión, estos resultados sugieren que el SAHS se asocia a comorbilidades metabólicas como la EHGNA, y que la terapia con CPAP mejoró estos trastornos metabólicos, contribuyendo a una mejor gestión de la enfermedad. Por otra parte, la normalización de los niveles de oxígeno revirtió el daño hepático de los ratones sometidos a HI.

P-140. EL FATTY LIVER INDEX (FLI) ES MUY SUPERIOR AL FIB-4 PARA LA DETECCIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2) EN ATENCIÓN PRIMARIA. RESULTADOS DEL ESTUDIO GLUCOFIB

Ruth Nadal¹, Adrià Juanola^{1,2}, Jordi Hoyo³, Sara Martínez¹, Anna Soria^{1,2}, Maria Sanz⁴, Marta Carol^{1,4}, Martina Pérez-Guasch², Marta Cervera Carbonell^{1,4}, Ana Belén Rubio^{2,4}, Miriam Pellón^{1,2}, Carlota Riba¹, Maria José Moreta², Jordi Gratacós-Ginès^{1,2}, Elisa Pose^{1,2}, Isabel Graupera^{1,2,4,5}, Pere Ginès^{1,2,4,5} y Núria Fabrellas^{1,4,6}

¹Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), España. ²Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Centre d'Atenció Primària Numància, Institut Català de la Salut (ICS), España. ⁴Universitat de Barcelona, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas, Barcelona, España. ⁶Centre d'Atenció Primària La Marina, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona, España.

Introducción: La DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática debido a la alta prevalencia de enfermedad hepática metabólica en estos pacientes. Se ha propuesto el uso de test no invasivos, en especial el FIB-4, para la detección de fibrosis avanzada en estos pacientes. Sin embargo, la información sobre la eficacia de este enfoque en Atención Primaria es muy limitada. Por otra parte, se desconoce también cual es la prevalencia de fibrosis avanzada en esta población. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes con DM2 en Atención Primaria, así como la utilidad del FIB-4 en su detección.

Métodos: Estudio transversal realizado en un centro de Atención Primaria de Barcelona. Los pacientes fueron identificados de forma aleatoria por medio de la base de datos de diagnósticos del centro y fueron invitados a participar a través de contacto telefónico. A todos los participantes incluidos se les realizó historia clínica, exploración, análisis de sangre y elastografía transitoria. Los pacientes con FIB-4 $> 1,3$ (2,0 si edad > 65 años) o bien con rigidez hepática ≥ 8 kPa fueron remitidos al Hospital para visita especializada.

Resultados: Se reclutaron 430 pacientes, 64% hombres, con una edad media de 69 (DE ± 10) años. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (72%), seguida de dislipemia (69%), obesidad (31%) y consumo de alcohol de riesgo (7%; > 21 UBE en hombres o > 14 UBE en mujeres). La prevalencia de fibrosis, definida como rigidez hepática > 10 kPa, fue solo del 5% (IC 3-8%). Los factores asociados a un mayor riesgo de fibrosis avanzada fueron la obesidad [9 vs. 3%, $p = 0,004$; OR = 3,35 (IC95% 1,39-8,04)] y consumo de alcohol de riesgo [15 vs. 4%, $p = 0,005$; OR = 4,15 (1,42-

12,11)]. El FIB-4 permitió identificar solo el 32% de pacientes con fibrosis avanzada. Por otra parte, 104 pacientes con FIB-4 elevado no presentaban fibrosis significativa (Se = 32%, Sp = 75%, VPP = 6%, VPN = 95%). Por el contrario, el Fatty Liver Index (FLI), un score que estima la esteatosis hepática permitió identificar correctamente el 86% de pacientes con fibrosis avanzada (Se = 86%, Sp = 43%, VPP = 8%, VPN = 98%). El cálculo de la curva ROC mostró una clara superioridad de FLI frente al FIB-4 [FLI = 0,77 (0,66-0,87) vs. FIB4 = 0,54 (0,39 - 0,70); $p = 0,034$].

Conclusiones: La prevalencia de fibrosis hepática avanzada en pacientes con DM2 de Atención Primaria es de 5%, inferior a la descrita en cohortes de procedencia hospitalaria. La asociación con obesidad y consumo de alcohol aumenta de forma significativa su prevalencia. El FIB-4 tiene escasa utilidad para la identificación de fibrosis avanzada y se asocia a un elevado porcentaje tanto de falsos positivos como negativos. El FLI, por el contrario, tiene una precisión diagnóstica muy buena y puede ser una prueba no invasiva muy útil para el enfoque diagnóstico de la fibrosis avanzada en pacientes con DM2 en Atención Primaria.

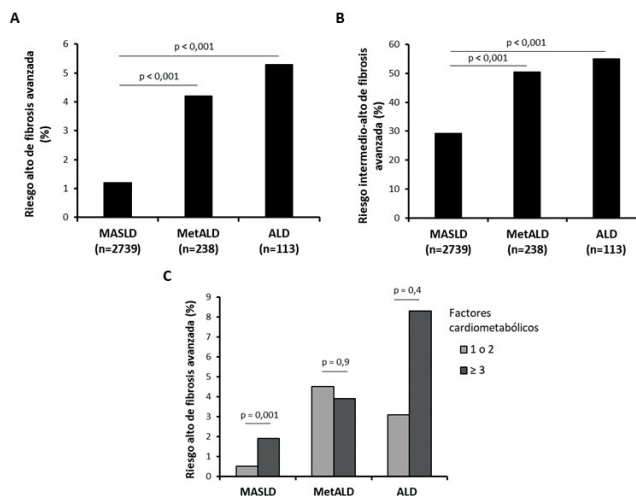
P-141. IMPACTO DE LA DEFINICIÓN DE STEATOTIC LIVER DISEASE Y SUS SUBCATEGORÍAS EN POBLACIÓN GENERAL

Paula Iruzubieta¹, David Sordo¹, María Teresa Arias-Loste¹, Marta Alonso- Peña¹, Carolina Jiménez-González¹, Sara Arias¹, Ana Álvarez-Cancelo¹, Lorena Cayon¹ y Javier Crespo¹

¹Servicio 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.

Introducción: Recientemente se ha establecido el término *steatotic liver disease* (SLD) para englobar a todas las formas de esteatosis hepática y definido varias subcategorías en función de la causa: *metabolic dysfunction steatotic liver disease* (MASLD), MASLD con aumento del consumo de alcohol (MetALD), enfermedad hepática alcohólica (ALD), SLD de etiología específica y criptogénica. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto epidemiológico de la definición SLD en la población general, y el impacto de los factores cardiometabólicos (FCM) que definen MASLD y consumo de alcohol en el riesgo de fibrosis avanzada (FAv).

Métodos: Estudio transversal que incluyó a participantes de la Cohorte Cantabria (muestreo aleatorio de toda la población de Cantabria entre 40 y 70 años) entre octubre 2021 - abril 2023. La esteatosis se definió por *Fatty Liver Index* (FLI) > 60 , y mediante el índice Fibrosis-4 (FIB-4) se estableció el riesgo de FAv. Se aplicaron los criterios recientemente propuestos para las subcategorías de SLD.



Resultados: Se incluyó a 11.234 participantes detectándose SLD en el 28,2% (IC95% 27,3-29). Algún FCM estaba presente en el 99,9% de los sujetos con SLD y el 74% de los sujetos sin SLD. Entre los sujetos con SLD, el 87,2%, 7,5%, 3,6% y 1,7% se definieron como MASLD, MetALD, ALD y SLD criptogénica/etiología específica, respectivamente. La presencia de riesgo alto e intermedio-alto de FAV fue más frecuente en MetALD y ALD que en MASLD (fig. A-B). Solo el riesgo alto de FAV fue significativamente mayor ante la presencia de 3 o más FCM frente a 1-2 factores en el caso de los pacientes con MASLD (fig. C).

Conclusiones: Al menos un factor cardiometabólico está presente en casi todos los sujetos con SLD y en la mayoría de los sujetos sin SLD. Es posible que los criterios actuales para MASLD no sean lo suficientemente específicos para detectar SLD por disfunción metabólica. El consumo de alcohol es un factor clave en el riesgo de FAV entre los pacientes con SLD.

P-142. FIBROSCAN COMPARED TO LIVER BIOPSY FOR ACCURATELY DETECTING RECURRENT HEPATIC STEATOSIS AND FIBROSIS AFTER LIVER TRANSPLANTATION FOR METABOLIC DYSFUNCTION- ASSOCIATED STEATOHEPATITIS

Laura Martínez-Arenas^{1,2,3,4}, Carmen Vinaixa^{1,3,4,5}, Isabel Conde^{1,5}, Judith Pérez-Rojas⁵, Eva Montalvá^{1,3,4,5,6}, Fernando Díaz-Fontela⁷, Sara Lorente^{8,9,10}, Marta Guerrero-Misas^{3,4,11,12}, Ignacio Herrero^{3,4,13,14} and Marina Berenguer^{1,3,4,5,6}

¹Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

²Universitat Politècnica de València, Spain. ³Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Spain. ⁴Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁵Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

⁶Universidad de Valencia, Spain. ⁷Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁸Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain. ⁹Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Spain. ¹⁰Universidad de Zaragoza, Spain.

¹¹Hospital Universitario Reina Sofía, Madrid, Spain. ¹²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Spain.

¹³Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Spain. ¹⁴Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) recurrence after liver transplantation (LT) seems unavoidable and gradual in many patients. We aimed to compare the accurate detection of recurrent hepatic steatosis and fibrosis by FibroScan versus liver biopsy in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) transplant recipients.

Methods: This prospective cohort study included adult patients transplanted for MASH between 2010-2021 in La Fe Hospital who underwent FibroScan and liver biopsy at least 1 year after LT. Control attenuation parameter (CAP) values > 275 dB/m were used to diagnose significant steatosis. Liver stiffness measurement (LSM) values < 8 kPa and > 12-15 kPa were used to rule out and rule in advanced fibrosis, respectively. MASH diagnosis was defined as a SAF activity score ≥ 2 . Significant and advanced fibrosis were defined as a fibrosis stage $\geq F2$ and $\geq F3$, respectively.

Results: 31 patients transplanted for MASH with FibroScan and liver biopsy (94% performed as a protocol biopsy) after LT were included. The median time (IQR) from LT to liver biopsy and FibroScan was 28 (16.5-51.5) and 28 (17-49) months, respectively. The median time (IQR) between liver biopsy and FibroScan was 2 (0-4.5) months. The median CAP and LSM values (IQR) were 274 (257-346.5) dB/m and 6.2 (4.6-7.8) kPa, respectively, with significant steatosis diagnosed in half of the patients (n = 15, 48%), yet significant fibrosis in only 3 cases (9%) and cirrhosis in only 1 (3%). On biopsy, about a third of biopsied patients (n = 9, 29%) had a MASH

diagnosis, 3 (9.7%) with significant fibrosis and 2 (6.5%) with advanced fibrosis. All patients with LSM values < 8 kPa (n = 24, 77.4%) had a fibrosis stage $\leq F1$, whereas of those with LSM values ≥ 8 kPa (n = 7, 22.6%), n = 3 (42.9%) had a fibrosis stage $\geq F2$ (p = 0.023) (table).

Table. Correlation between liver stiffness measurement and fibrosis stage after liver transplantation for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis.

	LSM <8 kPa n=24	LSM \geq 8 kPa n=7
F0 vs \geq F1	n=21 vs n=3	n=4 vs n=3
F0-F1 vs \geq F2*	n=24 vs n=0	n=4 vs n=3
F0-F2 vs \geq F3*	n=24 vs n=0	n=5 vs n=2
F0-F3 vs F4	n=24 vs n=0	n=6 vs n=1

*p-value <0.05

Conclusions: Our results suggest that LSM values < 8 kPa after LT for MASH are strongly correlated with absence of significant/advanced fibrosis.

P-143. LA HIPERFERRITINEMIA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR GRASA DE ORIGEN METABÓLICO (MASLD) COMO POSIBLE MARCADOR DE INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA Y DAÑO ENDOTELIAL

Edilmar Alvarado-Tapias^{1,2,3}, Manuel de la Torre-Alaez^{4,5}, Albert Guinart- Cuadra², Elisabet Canto², Ruben Osuna², Eva Santamaria^{3,6}, Esperanza González Jimenez^{3,7}, Paloma Sangro^{4,5}, Manuel Landecho⁸, Mercedes Iñarrairaegui^{3,9}, José Ignacio Herrero^{3,9}, Jorge Quiroga^{3,5,8,9}, Bruno Sangro^{3,4,8,9}, Juan Manuel Falcón^{3,7}, Silvia Vidal², Jose Maria Argemi^{3,6,8,9} y Delia D'Avola^{3,4,5}

¹Servei de Patologia Digestiva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, España. ²Departamento de enfermedades inflamatorias, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España. ⁵Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España. ⁶División de Terapias de ADN y ARN, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁷Laboratorio de exosomas, Unidad de Metabolómica, CIC bioGUNE-BRTA, Derio, España. ⁸Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, IDISNA, Pamplona, España.

Introducción y objetivos: El origen e impacto de la hiperferritinemia, presente en un amplio grupo de pacientes con enfermedad hepática por grasa de origen metabólico (MASLD), queda por aclarar. Es plausible que refleje la presencia de inflamación subclínica y daño endotelial, y que pueda representar un marcador de riesgo cardiovascular. El objetivo de este estudio es caracterizar el perfil e impacto clínico de la hiperferritinemia en la MASLD.

Métodos: Se incluyeron de manera consecutiva y prospectiva pacientes con MASLD en estadio no cirrótico. Se recogieron datos clínicos (hábitos tóxicos, FRCV tales como hipertensión, dislipidemia, diabetes, enfermedad cardiovascular, IMC); analíticos (hemograma, perfil hepático, férrico, parámetros metabólicos en sangre y orina), ecografía y elastografía hepática. Se extrajeron muestras de sangre para caracterización de las vesículas extracelulares pequeñas (VEP) plasmáticas, a través de cromatografía por exclusión de tamaño, caracterización cualitativa-cuantitativa (NTA, Cryo-ME) y descripción de tetraspaninas de superficie con citometría de flujo (MACSplex kit).

Resultados: De los 50 pacientes incluidos se excluyeron 5 por razones clínicas o técnicas (diagnóstico de cáncer, fibrosis avanzada, escasa cantidad de sangre extraída). De los 45 restantes, 18 (40%) presentaron ferritina elevada (> 400 ng/ml en varones y > 250 ng/ml en mujeres). No se identificaron diferencias entre los pacientes con ferritina elevada y normal con respecto a edad, género, IMC, parámetros de inflamación, función hepática, metabolismo de glucosa y lípidos, aunque en aquellos con hiperferritinemia se detectó una tendencia a presentar mayor insulinoresistencia (mediana de HOMA-IR 3,91 vs. 2,77, $p = 0.08$). Tampoco se identificaron diferencias significativas en los índices biohumorales de fibrosis (NAFLD score, Fib 4) ni en la rigidez hepática o en el grado de esteatosis (CAP) medidos por elastografía. En los pacientes con hiperferritinemia se identificó una concentración significativamente mayor de VE_p ($28.47 \times 10^{10}/\text{ml}$) que en aquellos con ferritina normal ($18.94 \times 10^{10}/\text{ml}$, $p = 0.04$) con una tendencia no significativa a tener VE_p de mayor tamaño (144 nm vs. 127 nm). Los pacientes con hiperferritinemia presentaron VE_p con expresión significativamente mayor de tetraspaninas de origen endotelial- activación monocitaria y plaquetaria (CD 133, CD19, CD20, CD 326, CD14, CD 24, CD 69).

Conclusiones: En los pacientes con MASLD la hiperferritinemia es un marcador de inflamación subclínica reflejado por el aumento de las VE_p circulantes de probable origen endotelial-monocitario. La caracterización del contenido de VE_p, así como el estudio de las citocinas proinflamatorias podrá aclarar si el origen de esta inflamación subclínica tiene relación con el daño endotelial y si podría implicar un aumento del riesgo cardiovascular.

P-144. IMPACTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SUPLEMENTADA CON ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA EN LA EHGNA. ESTUDIO ALEATORIZADO

Pilar del Pino Bellido¹, Cristina Rodríguez Delgado¹, Carmen Vías Parrado², Patricia Cordero Ruiz², Francisco Bellido Muñoz², José Manuel Valladolid León², Ángel Caunedo Álvarez², Víctor Sánchez Margalet², Carlos Jiménez Cortegana² e Isabel Carmona Soria²

¹Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. ²Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción: En inflamación crónica se produce acumulación de células mieloides inmaduras con función inmunosupresora (MDSC). Aunque se han descrito en neoplasias, el número de MDSC parece relacionarse con fibrosis e inflamación hepática. El aceite de oliva virgen extra (AOVE) parece tener papel "protector" en EHGNA, pues parece reducir la resistencia a la insulina y la regulación a la baja de genes lipogénicos.

Objetivos: 1. Evaluar el impacto de dieta mediterránea (DM) suplementada con AOVE sobre índices no invasivos en EHGNA, parámetros antropométricos y analíticos. 2. Evaluar repercusión de ambas dietas en poblaciones celulares linfocitarias T y MDSC en sangre periférica.

Métodos: Estudio unicéntrico aleatorizado controlado, que incluye pacientes con EHGNA de abril-septiembre 2021. Criterios de inclusión: diagnóstico de EHGNA por métodos no invasivos (US ≥ 2 , FLI ≥ 60) y baja adherencia a DM (PREDIMED < 9). Criterios de exclusión: hepatopatía crónica preexistente, consumo excesivo de alcohol, fármacos, enfermedad inflamatoria, Wilson y celiaquía. Los pacientes se aleatorizaron en grupo estudio (DM+AOVE), que recibió DM enriquecida con AOVE y grupo control (DM), que recibió DM. Se realizó analítica con determinación de poblaciones celulares, ecografía y elastografía basal y a los 6 meses.

Resultados: 51 pacientes (DM: n = 26, DM+AOVE: n = 25). La DM se relacionó con reducción del peso, IMC, transaminasas y ascenso de HDL con respecto a DM+AOVE. En ambos grupos existió reducción de marcadores de esteatosis respecto al valor basal. Ambas

dietas produjeron aumento significativo de linfocitos T CD8 y reducción de MDSC totales, subpoblaciones MDSC y linfocitos T reguladores, pero sin diferencias entre ambos grupos (tabla).

	DM (n=26)			DM + AOVE (n=25)		
	Basal	Después de 6 meses	P	Basal	Después de 6 meses	P
Células T	1224 (945-1555)	928 (796-1264)	0.1870	1228 (1015-1482)	908 (696-1466)	0.0839
Células T CD8+	610 (398-723)	753 (581-911)	0.0275	493 (456-622)	738 (577-1105)	0.0003
CD4/CD8 ratio	2.26 (1.55-2.90)	1.43 (1.04-2.30)	0.0022	2.30 (1.85-3.15)	1.30 (0.92-2.00)	0.0002
M-MDSCs	36 (22-47)	13 (6-18)	0.0001	22 (13-35)	17 (9-22)	0.0007
G-MDSCs	12 (7-17)	5 (3-9)	0.0008	11 (7-14)	6 (3-8)	0.0020
MDSCs	54 (34-63)	18 (13-25)	<0.0001	35 (25-53)	22 (14-32)	0.0001
Total						
Tregs	59 (49-69)	45 (37-62)	0.0016	63 (51-72)	51 (36-62)	0.0105

Conclusiones: El suplemento con AOVE no incrementa el beneficio de la DM sobre la esteatosis medida mediante parámetros no invasivos. En ambas dietas se evidenció mejoría del estado inflamatorio medido por disminución de MDSC y linfocitos T reguladores.

P-145. LA INTERACCIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABÓLICO Y EL CONSUMO DE ALCOHOL TRAS UN EPISODIO DE HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL SE ASOCIA A UNA ELEVADA MORTALIDAD: RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL (REHALC)

Jordi Gratacós-Ginès¹, María del Barrio², Pilar Ruz-Zafra³, Miriam Celada-Sendino⁴, Ares Villagrasa⁵, Federico Cáceres⁶, Rosa Martín-Mateos⁷, Luis Enrique Frisanchos^{8,8}, Sonia García⁹, Mónica Barreales¹⁰, Javier Tejedor-Tejada¹¹, Sergio Vázquez-Rodríguez¹², Nuria Cañete¹³, Carlos Fernández-Carrillo¹⁴, María Valenzuela¹⁵, David Martí-Aguado¹⁶, Diana Horta¹⁷, Marta Quiñones¹⁸, Vanesa Bernal-Monterde¹⁹, Silvia Acosta²⁰, Tomás Artaza²¹, José Pinazo²², Carmen Villar-Lucas²³, Ana Clemente-Sánchez²⁴, Ester Badia-Aranda²⁵, Javier Crespo², Pau Sancho-Bru²⁶, Meritxell Ventura-Cots⁵, Conrado Fernández-Rodríguez²⁷, Victoria Aguilera²⁸, Santiago Tomé²⁹, Ramon Bataller¹, Joan Caballería¹, Joaquín Cabezas² e Elisa Pose¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ³Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁴Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research, CIBERehd, Barcelona, España. ⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁸Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. ⁹Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IISLa FE, Valencia, España. ¹⁰Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹¹Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. ¹²Xerencia Xestión Integrada de Vigo, IIS Galicia Sur, Vigo, España. ¹³Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ¹⁵Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. ¹⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España. ¹⁷Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. ¹⁸Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ¹⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²⁰Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ²¹Hospital Universitario de Toledo, España. ²²Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²³Hospital Universitario de Salamanca, España. ²⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²⁵Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁶Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer,

CIBERehd, Barcelona, España. ²⁷Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. ²⁸Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IISLa Fe, CIBERehd, Valencia, España. ²⁹Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

Introducción: Los factores de riesgo metabólico (FRM) y el consumo nocivo de alcohol a menudo coexisten en un mismo paciente y se ha descrito su efecto sinérgico como factores de riesgo de enfermedad hepática. Sin embargo, la información acerca de la prevalencia y efecto pronóstico de los FRM en pacientes con hepatitis asociada al alcohol (HA) es escasa.

Métodos: Análisis de la prevalencia de los distintos FRM y del síndrome metabólico (SM), y de sus efectos sobre la supervivencia a medio (90 días) y largo (1 año) plazo, en pacientes con HA diagnosticados en España entre 2014 y 2022 (registro REHALC). Se definió el SM según los criterios del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP-III). Como análisis exploratorio, se evaluó la prevalencia de hígado graso asociado a FRM y consumo moderado de alcohol (MetALD), definido según los recientes criterios de consenso (Rinella *et al.* J Hepatol 2023). Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia y la regresión de Cox para identificar los factores asociados a la mortalidad. El análisis estadístico se realizó con SPSS, versión 27.0.1.0.

Resultados: De los 1.746 pacientes incluidos, 403 (23%) tenían antecedente de hipertensión arterial, 324 (19%) de obesidad (IMC \geq 30) y 208 (12%) de diabetes. Ciento ochenta y siete (11%) pacientes cumplieron criterios de SM según el NCEP-III. Comparado con los pacientes sin SM, aquéllos con SM eran ligeramente mayores (mediana de 53 [48-60] vs. 51 [45-57] años, $p < 0,01$), fueron en menor proporción mujeres (14 vs. 29%, $p < 0,01$) y tenían valores medianos más altos de creatinina (0,8 [0,6-0,9] vs. 0,7 [0,6-0,9] mg/dL, $p < 0,01$) al ingreso. La cantidad de alcohol consumida y la duración del consumo de riesgo fueron parecidas en ambos grupos (10 [7-14] vs. 10 [7-14] unidades/día, $p = 0,992$; 24 [14-35] vs. 20 [15-30] años, $p = 0,384$, respectivamente). La presencia de SM no se asoció a la mortalidad en la cohorte total. Sin embargo, entre los pacientes que sobrevivieron al episodio de HA y retomaron el consumo de alcohol sí fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (HR 1,7 [1,1-2,9]): la supervivencia a 1 año fue menor en caso de SM (65,2 vs. 82,8, $p < 0,01$). Respecto a la definición de MetALD, 249 (14%) pacientes cumplieron los criterios; el motivo más común por no cumplirlos fue un consumo de alcohol > 50 g/día en mujeres y 60 g/día en hombres (80%). No hubo diferencias de supervivencia entre pacientes con y sin MetALD (84,2 vs. 83,6% a 90 días, $p = 0,873$; 76,2 vs. 73,8% a 1 año, $p = 0,352$).

Conclusiones: Los FRM son frecuentes en pacientes con HA. En los pacientes que sobreviven al episodio de HA y retoman el consumo de alcohol, el SM se asoció a mayor mortalidad, identificando a una población de alto riesgo de complicaciones y muerte tras el episodio de HA.

P-146. EL AUMENTO DE LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS TH17 SE ASOCIA CON EL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Alessandra Fiorillo¹, Juan José Gallego¹, Franc Casanova-Ferrer¹, Carla Giménez-Garzó², Amparo Urios¹, María Pilar Ballester³, Lucía Durbán⁴, María Pilar Ríos⁴, Javier Megías⁵, Teresa San Miguel⁵, Isabel Conde⁶, Carmen Vinaixa⁶, Toya Aguilera⁶, Desamparados Escudero-García^{3,7}, Salvador Benlloch^{4,8}, Marina Berenguer^{6,7}, Vicente Felipo² y Carmina Montoliu^{1,5}

¹Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España. ²Laboratorio de

Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España. ³Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico de Valencia, España. ⁴Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁵Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España. ⁶Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁷Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. ⁸CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) pueden experimentar deterioro cognitivo leve (DCL). Nuestra hipótesis plantea que la aparición de DCL en pacientes con EHGNA podría relacionarse con modificaciones cualitativas específicas en el sistema inmunitario e inflamación periférica. El objetivo de este estudio consistió en caracterizar los cambios en el inmunofenotipo e inflamación periférica asociados de manera específica con la aparición de DCL en pacientes con EHGNA.

Métodos: Se midieron las concentraciones plasmáticas de diversas citoquinas y quimiocinas utilizando ensayos ELISA en 71 pacientes con EHGNA (20 con DCL y 51 sin DCL), así como en 61 controles sanos, sin enfermedad hepática. Se analizó la activación de diferentes poblaciones de leucocitos y subpoblaciones de CD4⁺ mediante citometría de flujo. Además, se midieron los niveles de citocinas liberadas a partir de cultivos de células CD4⁺ de los tres grupos de estudio y se evaluó mediante PCR cuantitativa la expresión de ARNm de factores de transcripción característicos de diferentes subpoblaciones de linfocitos CD4⁺ así como de receptores en células mononucleares de sangre periférica.

Resultados: La aparición del DCL en pacientes con EHGNA se relacionó con un aumento en la activación de los linfocitos T CD4⁺, principalmente del subtipo Th17, así como con niveles elevados en el plasma de citocinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, incluyendo IL-17A, IL-23, IL-21, IL-22, IL-6, INF- γ e IL-13, y una mayor expresión del receptor CCR2. Además, se observó una mayor expresión de IL-17 en los cultivos de células CD4⁺ de los pacientes con DCL, lo que refleja la activación de Th17. Los niveles elevados de IL-13 en el plasma se identificaron como un predictor del DCL y podrían indicar una respuesta antiinflamatoria compensatoria frente al incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias.

Conclusiones: Este estudio identificó algunas alteraciones específicas del sistema inmunológico asociadas con la aparición de alteraciones neurológicas en pacientes con DCL y EHGNA, lo que podría servir de base para mejorar y restablecer las funciones cognitivas y la calidad de vida en estos pacientes.

Financiación: Agencia Valenciana de Innovación, Generalitat Valenciana (Consolidació Cadena Valor); Conselleria de Educació, Generalitat Valenciana (CIPROM2021/082 cofinanciado por European Regional Development Funds (ERDF); Donación F. Sarabia (PRV00225); Ministerio de Ciencia e Innovación Instituto de Salud Carlos III (PI23/00062); Generalitat Valenciana (GRISO-LIAP/2019/003; ACIF/2019/232, CIAPOT /2021/20); Proyecto desarrollado en el marco del programa propio del Vicerrectorado de Investigación de la UV, convocatoria de Acciones Especiales, expediente UV- INV_AE-2633839.

P-147. PAPEL DE LA ELASTOGRAFÍA DE MEDIDA ÚNICA (ONE- SINGLE-SHOT ARFI) COMO MÉTODO DE CRIBADO PARA FIBROSIS HEPÁTICA EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES SOMETIDOS A ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN UN HOSPITAL TERCARIO

Ana Tirado Escuder¹, Ana Hurtado Soriano¹, Isolina Herraiz Romero², Antonio Fernández-Moscoso², Francisco del Amo², Beatriz Martínez², Cayetano Miralles¹, Ivan Herrera Marante¹, María Rodríguez Soler¹, Sonia Pascual Bartolomé¹ y Pablo Bellot García¹

¹Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante España. ²Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

Introducción: Estudios recientes han demostrado que la fibrosis hepática puede ser estimada con relativa alta precisión mediante test no invasivos como los test serológicos, elastografía hepática y métodos radiológicos. Sin embargo, estos últimos consumen mucho tiempo en cada exploración al requerir repetir varias veces las mediciones. La elastografía de medida única (*one-single-shot ARFI*) es una técnica que puede facilitar la evaluación de la fibrosis hepática como técnica de screening de fibrosis hepática en pacientes sometidos a una ecografía abdominal.

Objetivos: Validar la elastografía hepática con medición única (*one single-shot-ARFI*) como método de cribaje de la fibrosis hepática significativa (F3-F4) en la población sometida a una ecografía abdominal reglada en un hospital terciario.

Métodos: 519 pacientes fueron sometidos a ecografía abdominal + elastografía por tres radiólogos distintos con diversos motivos de consulta. Las pruebas se realizaron en dos ecógrafos Canon serie I 800.

Resultados: De los 519 pacientes a los que se practicó ecografía abdomino-pélvica, 30 (5,7%) presentaron una medición elastográfica de medida única compatible con fibrosis hepática significativa (F3-F4) con un punto de corte mayor o igual a 9,5 Kpa. La edad media de los pacientes fue de 54 años, y el 50% eran mujeres. De los 30 pacientes F3-F4, a 25 se les realizó una elastografía reglada ARFI (7 mediciones desechando las dos más extremas). En 16 de estos 25 pacientes (64%) se confirmó una fibrosis significativa. La causa más frecuente fue la enfermedad hepática metabólica grasa (72%) seguida de consumo de alcohol (6%). De los 489 pacientes que presentaron valores de corte por debajo de 9,5 Kpa, se seleccionaron 50 pacientes de similares características (edad, IMC, sexo) a la muestra de los 30 pacientes que presentaba una fibrosis significativa y se realizó una elastografía reglada y una elastografía de transición. Únicamente 1 paciente presentó valores por encima de 9,5 Kpa en la elastografía reglada. La elastografía de medida única tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 84% con un VPN del 98% y un VPP del 64% para el diagnóstico de fibrosis hepática.

Conclusiones: La elastografía hepática de medida única es una técnica útil para el cribado de fibrosis hepática con un alto valor predictivo negativo en pacientes sometidos a una ecografía abdominal convencional por cualquier motivo.

P-148. LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR EHMET TIENEN MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR PRECOZ MEDIDO POR GRASA EPICÁRDICA

Marta Hernández Conde^{1,2}, Elba Llop^{1,2}, Susana Mingo¹, Mario Torres¹, Christie Perelló Muñoz^{1,2}, Marta López^{1,2}, Javier Abad^{1,2}, José Luis Martínez Porrás^{1,2}, Natalia Fernández Puga^{1,2}, Jesús Rivera-Esteban^{1,2} y José Luis Calleja^{1,2}

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España.

²Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia Arana, España.

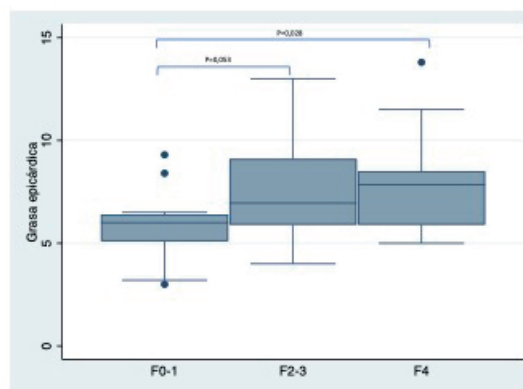
Introducción: El tejido adiposo epicárdico (TAE) se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Su presencia se relaciona con el exceso de grasa visceral. Por otra parte, se desconoce la relación entre la esteatosis hepática metabólica (EHMet) y la presencia de TAE. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación de fibrosis hepática en pacientes con EHMt con el TAE.

Métodos: Se trata de un estudio observacional transversal de 65 pacientes con EHMt diagnosticada mediante biopsia hepática en el Hospital Universitario Puerta de Hierro entre 2016 y 2023, y sin antecedentes personales de eventos cardiovasculares. A todos estos pacientes, además, en el momento de la biopsia hepática se les

realizó un estudio nutricional basado en antropometría y bioimpedanciometría.

Resultados: Las características de la muestra se resumen en la tabla. El TAE presenta buena correlación con el exceso de grasa corporal (tejido adiposo visceral: $r = 0,36$, $p = 0,003$; IMC: $r = 0,35$, $p = 0,005$; CAP medido mediante Fibroscan®: $r = 0,30$, $p = 0,018$). Además, los pacientes con Síndrome metabólico (Smet) tienen más TAE (7,6 vs. 6,1; $p = 0,009$), aunque no se asocia con el número de factores de riesgo metabólicos ($p = 0,169$). En nuestro estudio se evidencia una asociación directa entre la fibrosis hepática y TAE (Kwallis; $p = 0,049$; fig.). Observando cómo los pacientes con cirrosis hepática tienen más TAE (8 vs. 6,8; $p = 0,06$). Por otro lado, el TAE elevado es más frecuente entre los pacientes con cirrosis hepática (31,5 vs. 10,2%; $p = 0,043$).

Características basales (n=65)	Resultado
Sexo (hombre), n (%)	65 (29,2)
Edad (años), mediana (rango)	61 (31-74)
Fibroscan® (F0-1, F2, F3, F4), %	18,1/13,9/37,5/730,6
Fibroscan® (Kpa), media (DS)	12,5 (5,8)
CAP (dB/m), media (DS)	324,6 (46,2)
Índice de masa corporal (IMC; kg/m ²), media (DS)	32,8 (4,8)
Tejido adiposo epicárdico (TAE), media (DS)	7,1 (2,2)
TAE elevado (>9,5 mm hombres, > 7,5 mm mujeres)n (%)	10 (15,4)
Tejido adiposo visceral (TAV; mediante Bioimpedanciometría), media (DS)	15,8 (5,3)
Síndrome metabólico, n(%)	46 (70,8)



Conclusiones: La fibrosis hepática en pacientes con EHMt se asocia a mayor TAE. Por lo que la estadificación de la EHMt podría ayudar a identificar a aquellos pacientes asintomáticos en riesgo cardiovascular. Por el contrario, la evaluación de la enfermedad cardiovascular subclínica, podría ser una medida sencilla y eficaz para pacientes con potencial fibrosis hepática, independientemente de la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

P-149. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BACLOFENO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ABSTINENCIA AL ALCOHOL EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA ALCOHÓLICA

Berta López-Sáez¹, Cristina Solé^{1,2,3}, José Ferrusquía-Acosta^{1,2,3}, Mireia Miquel^{1,2,3}, Meritxell Casas^{1,2}, Carme Massons⁴, Alicia Capilla⁴, Mireia Agut⁴, Martí Guinovart⁴, Irina Olasz⁴, Lidia Rios⁴, Alfred Reyes⁴, Pilar Guillén⁴, Deyanira Bártulos⁴, Nora Mesa⁴, Albert Coscolluela⁴, Vanessa Martín⁵, Francisco Verjano⁵, Rosa María Blanco⁶, Ariadna Altadill¹, Claudia Torras¹, Isabel Laucirica¹, Andrea Peña¹, Carla de Sárraga¹, Judit Cortada¹, Mar Salas¹, Laia Grau-López⁷, Mercedes Vergara^{1,2,3} y Jordi Sánchez-Delgado^{1,2,3}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT), Sabadell, España. ²Departamento de Medicina,

Universidad Autónoma de Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España. ⁴Servicio de Psiquiatría/Psicología/Trabajo Social, Hospital Universitario Parc Taulí, Centro de Atención y seguimiento de Drogodependencias, Sabadell, España. ⁵Unidad Salud Mental y Adicciones de Badia del Vallès, España. ⁶Unidad Salud Mental y Adicciones de Cerdanyola del Vallès, España. ⁷Estadística, Servicio de Neurología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción: El trastorno por consumo de alcohol (TCA) es la principal causa de hepatopatía crónica y cirrosis hepática (CH) en nuestro medio. La abstinencia es el factor que más se asocia a un aumento de supervivencia en estos pacientes. El manejo del TCA es multidisciplinar combinando farmacoterapia e intervenciones psicosociales. Pese a que las guías aconsejan baclofeno como primera opción para evitar/reducir el consumo en enfermedad hepática crónica por alcohol existe escasa experiencia sobre su uso en nuestro ámbito. La prescripción por parte de los especialistas, tanto de hepatología como de psiquiatría, es baja por desconocimiento o por exceso de prudencia en pacientes con cirrosis descompensada.

Objetivos: Evaluar la eficacia (abstinencia/reducción de consumo) y seguridad de baclofeno en pacientes con hepatopatía crónica por alcohol.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron pacientes con enfermedad hepática crónica y CH alcohólica con consumo activo en el que el hepatólogo inició baclofeno de diciembre-2022 hasta septiembre-2023. Se recogieron datos demográficos, analíticos y clínicos al inicio y a los 3 y 6 meses.

Resultados: Se han evaluado 40 pacientes con edad media de 54 años, 87,5% (n = 35) varones, 85% (n = 34) con CH y de estos Child A (n = 13) /B (n = 16)/C (n = 5) con un valor de MELD medio de 11 [6-22]. A los 3 meses, el 50% (n = 20) estaban abstinentes y el 22,5% (n = 9) habían reducido el consumo. El 60% (n = 24) continuaban con baclofeno, 12,5% (n = 5) habían reducido la dosis y 27,5% (n = 11) habían suspendido el fármaco. El MELD de los abstinentes disminuyó 1 punto (DE 2,43) y los consumidores aumentaron 1,84 puntos (DE 2,5) respecto al basal, (p = 0,008). De los pacientes con seguimiento a los 6 meses (n = 20), el 45% (n = 9) estaban abstinentes y un 20% (n = 4) habían reducido el consumo. El 50% (n = 10) continuaban en tratamiento con baclofeno, 15% (n = 3) habían reducido dosis y 20% (n = 4) lo habían suspendido. El MELD de los abstinentes disminuyó 3 puntos (DE 2,1) y el de los consumidores aumentó 1 punto (DE 1,8) respecto a sus valores basales, (p = 0,04). En relación a la seguridad, ningún paciente presentó alteración de la función renal o hepática relacionada con el fármaco. El 25% de los tratados presentó somnolencia sin encefalopatía hepática asociada. El tiempo medio de tratamiento hasta la retirada/disminución fue de 9,13 ± 8,3 semanas. El seguimiento conjunto con el CASD fue de 55% a los 3 y 6 meses.

Conclusiones: El baclofeno es eficaz y seguro en la abstinencia por alcohol en pacientes con hepatopatía crónica y cirrosis hepática con una tasa de abstinencia y disminución del consumo del 72,5% y 65% a los 3 y 6 meses, respectivamente. La prescripción por parte del hepatólogo agiliza el inicio de la terapia farmacológica mientras se realiza la intervención psicosocial. El efecto secundario más frecuente es la somnolencia que comporta la retirada o disminución de la dosis en el 25% de los pacientes.

P-150. EVALUACIÓN GUIADA POR ECOENDOSCOPIA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA CANDIDATOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

Paula Fernández Álvarez¹, Rafael Romero Castro¹, María Tous Romero¹, Félix Conde Martín^{1,1}, Alvaro Gutierrez Domingo^{1,1}, Juan José Ríos Martín^{1,1}, Victoria Alejandra Jimenez García^{1,1}, Eduardo Dominguez Adame^{1,1}, Patricia Cordero Ruiz¹,

Francisco Bellido Muñoz¹, Manuel Rodríguez Téllez¹, Angel Caunedo Alvarez¹, Isabel Carmona Soria¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena, España.

Introducción: Los pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica tienen una elevada prevalencia de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD). La biopsia hepática (BH) percutánea está dificultada técnicamente y la precisión de los métodos no invasivos no ha sido validada correctamente en estos pacientes. La ecoendoscopia permite en una sola sesión la toma de BH y determinación del gradiente de presión venosa hepática (GPVH).

Objetivos: Evaluar la prevalencia de MASLD e hipertensión portal en pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica, mediante BH y medición del GPVH dirigidas por ecoendoscopia. Analizar la seguridad y rendimiento diagnóstico de la BH, y correlación con métodos no invasivos.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico en pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Criterios de inclusión: sospecha de MASLD (ecografía o FLI-SCORE > 60). Criterios de exclusión: otras hepatopatías, LOES hepáticas, coagulopatía. Se evaluaron variables demográficas, antropométricas y analíticas, scores no invasivos (FLI, NAFLD, HEPAMET FS, APRI, FIB-4) y elastografía de transición (ET) con sonda XL. La ecoendoscopia se realizó con sedación profunda (propofol), identificándose por ecografía estructuras vasculares, seguida de punción transhepática con aguja específica de 25G y manometría. Tres determinaciones de presión de vena suprahepática media (PVSH). Tres determinaciones de presión de vena porta izquierda (PVP). GPVH: PVP-PVSH (mmHg). BH bilobar mediante aguja de 19G.

Resultados: Se evaluaron 48 pacientes entre agosto de 2022 y junio de 2023 (10 rechazan, 4 excluidos, 1 imposibilidad técnica). Se incluyeron 33 pacientes con estudio ecoendoscópico, toma de BH y GPVH. Prevalencia de MASLD 68,8%, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) 54,5%, 12,6% fibrosis (F1-F2). GPVH fue 4,25 mmHg (1,15;6,0). A destacar un GPVH ≥ 6 mmHg en 27,7%, de estos 77,8% presentaban MASLD. Pacientes MASLD presentaron mayor rigidez hepática por ET, CAP y PVP, sin llegar a alcanzar la significación estadística. No diferencias entre ambos grupos en FIB-4, NAFLD y Hepamet. Calidad de las biopsias adecuada, con una mediana de espacios porta de 7 (3;10). En dos pacientes eventos adversos tras procedimiento inmediato; un episodio de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida y síndrome coronario agudo secundario que se revirtió farmacológicamente y epigastralgia autolimitada.

Conclusiones: La prevalencia de MASLD y MASH es elevada en pacientes con obesidad candidatos a cirugía bariátrica. La toma de BH y medición de GPVH guiada por ecoendoscopia es segura y permite la obtención de muestras adecuadas y descartar la presencia de hipertensión portal en un solo acto.

P-151. DESCRIPCIÓN DE LOS PATRONES ELASTOGRÁFICOS EN LA PROGRESIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

Isabel Fernandez Lizaranzu^{1,2}, Florencia Pollarsky^{1,3}, Rocio Montero Vallejo¹, Douglas Maya Miles¹, Rocio Gallego Duran¹, Maria Jesus Pareja⁴, Javier Castell Monsalve⁵, Carmen Lara Romero³ y Manuel Romero Gómez^{1,3}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBI/ Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ²Grupo de Física Interdisciplinar, Universidad de Sevilla, España. ³UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁴UGC Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁵UGC Radiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar el valor pronóstico del perfil de cambio de la elastometría hepática (elastografía transitoria (ET) mediante FibroScan®) en relación a la histología y la elastografía por resonancia magnética (MRE) en pacientes con EHmet.

Métodos: La cohorte analizada consiste en 81 pacientes 48% hombres y 52% mujeres, con una media de edad de 61 ± 14 años. Todos ellos contaban con al menos 3 pruebas de ET y una biopsia. Los pacientes se organizaron en cuatro grupos en función de las variaciones entre pruebas consecutivas de ET y se clasificaron en AA (Asciende-Asciende), N = 10, AB (Asciende-Baja), N = 25, BA (Baja-Asciende), N = 28, y BB (Baja-Baja), N = 18. Se realizó la media de cada una de las tres pruebas de ET para cada uno de los cuatro grupos establecidos, obteniéndose las curvas de comportamiento de la figura a.

Resultados: La elastografía media fue superior en pacientes con patrón BB que en AA. En concreto en la primera prueba ET los BB presentaban una media = 21,8 ± 16,18 kPa, mientras que los AA tuvieron una media = 9,71 ± 4,45 kPa (Anova, p = 0,013). Los cambios elastográficos por ET dependen del estadio de fibrosis. La mayoría de pacientes F0 siguen un perfil BA (55%), en F1 la mayoría siguen un perfil BA (38%), en F2 siguen el perfil descendente BB (55%), en F3 siguen el AB (48%) y en F4 un perfil regresivo BB (45%) (chi-cuadrado = 23,33; p = 0,034). Por su parte, al relacionar los grupos con MASH observamos que para MASH = 0 siguen un perfil mayoritariamente AB (39%), mientras que para MASH = 1 siguen un perfil BA (38%). La presencia de esteatohepatitis en la biopsia no influyó en el patrón evolutivo de la ET (chi-cuadrado = 1,04; p = 0,791).

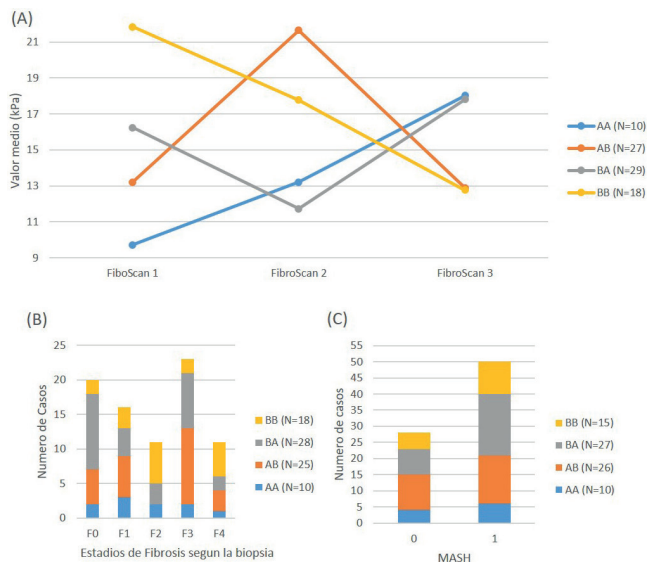


Figura 1. (A) Comportamiento de los grupos según el valor medio del FibroScan. (B) Número de casos según la biopsia. (C) Número de casos según MASH.

Conclusiones: El estadio de fibrosis se relaciona con el patrón elastográfico. Los pacientes con estadios iniciales de fibrosis muestran preferentemente un patrón ascendente, mientras que los pacientes con cirrosis muestran un patrón descendente. No parece que una determinación aislada de ET pueda captar el dinamismo de la enfermedad.

P-152. VALOR DEL MELD 3.0 COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA

Ana Suárez-Saro Fernández, Mónica Barreales Valbuena, Lucía Guerrero Fernández-Reyes, Elena Ferreiro Pérez, Elena Gómez Domínguez, Álvaro Hidalgo Romero e Inmaculada Fernández Vázquez

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción y objetivos: El MELD 3.0 es una modificación del MELD-Na tradicional que incorpora el sexo y la albúmina, que mejora la predicción de mortalidad en pacientes cirróticos. Este estudio tiene como objetivo evaluar el valor predictivo del MELD 3.0 en la mortalidad a 28, 90 y 180 días en pacientes con hepatitis alcohólica (HA).

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó los pacientes diagnosticados de HA entre 2016 y 2022. Se calcularon las puntuaciones Maddrey, MELD, MELD-Na y MELD 3.0 al ingreso. Se analizó la mortalidad y sus causas a los 28, 90 y 180 días. El valor predictivo de las diferentes puntuaciones pronósticas se evaluó mediante el área bajo la curva (AUROC), considerándose una diferencia estadísticamente significativa cuando p < 0,05.

Resultados: se incluyeron 100 pacientes en el estudio. Las tasas de mortalidad global a los 28, 90 y 180 días fueron del 9%, 12% y 17%, respectivamente. Todas las puntuaciones estudiadas demostraron ser predictivas de mortalidad de manera estadísticamente significativa en todos los intervalos de tiempo analizados. El MELD 3,0 demostró una capacidad superior de predicción de mortalidad con AUC de 0,882 (0,647-0,992, p < 0,001), 0,909 (0,725-0,997, p < 0,001) y 0,866 (0,716-0,961, p < 0,001) a los 28, 90 y 180 días respectivamente en comparación con el resto de las puntuaciones estudiadas (fig.).

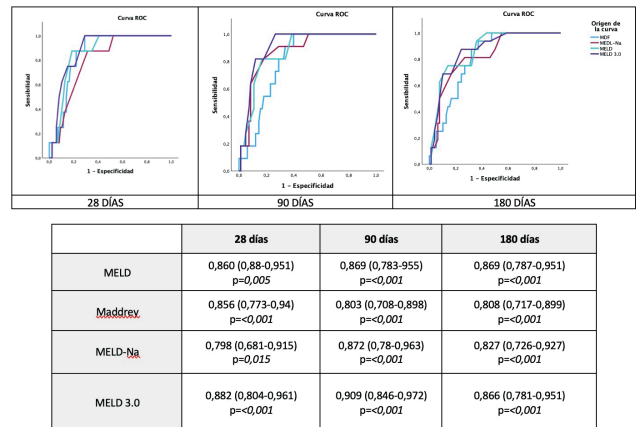


Figura 1: Áreas bajo la curva a los 28, 90 y 180 días. Los intervalos de confianza del 95% se proporcionan entre paréntesis. MDF: Maddrey Factor; MELD: Model for End Stage Liver Disease; MELD-Na, Model for End Stage Liver Disease -sodio.

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren que la puntuación MELD 3.0 podría ofrecer ventajas en la predicción de la mortalidad a los 28, 90 y 180 días en pacientes con HA en comparación con las puntuaciones convencionales. Estos hallazgos respaldan la consideración del MELD 3.0 como una herramienta pronóstica válida en estos pacientes. Se requieren estudios prospectivos para validar nuestros hallazgos y explorar posibles mejoras en el modelo MELD 3.0 actual.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

P-153. FUNCTIONAL AND MECHANISTIC ROLE OF LNCRNA DNM3OS IN LIVER FIBROSIS DEVELOPMENT

Alberto Jesús Tinahones Ruano¹, Joan Blázquez-Vicens¹, Bart Dziechciarz¹, Ildara Maseda¹, Julia Mariño¹, Jorge Cañas Martín¹, Alba Capelo Diz¹, Lluís Lopez Lis¹, Tamara Parracho², Marcos Fernandez Fondevila², Ruben Nogueiras², Juan Turnes Vazquez³, Ashwin Woodhoo¹ and Marta Varela Rey¹

¹Gene Regulatory Control in Disease Laboratory, CiMUS-USC, Xunta de Galicia, Spain. ²Molecular Metabolism Laboratory, CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. ³Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra and IIS Galicia Sur, Spain.

Liver fibrosis is a hallmark feature of chronic liver diseases of various etiologies and is characterized by complex cellular responses of several hepatic cell types, including hepatocytes, cholangiocytes, immune cells and hepatic stellate cells. Long non-coding RNAs (lncRNA) are a class of non-coding RNAs that can interact with DNA, RNA and proteins to regulate global gene expression patterns. They are remarkably versatile regulators, influencing multiple biological processes and playing key roles in the pathogenesis of several disorders. The role of lncRNAs in the development and progression of liver fibrosis, however, remains largely unexplored. Using deep RNA sequencing in liver tissue from mice models of NAFLD, we found that hundreds of lncRNAs were dysregulated. Using computational approaches, we were able to construct a clinically relevant signature of 49 lncRNAs in NAFLD induced liver injury. Among the lncRNAs identified, we have selected DN30S to test its functional role in hepatic fibrosis development. LncRNA DN30S has been described to be a reservoir of fibromiRs with a major function in lung fibroblast response to TGF- β and in pulmonary fibrosis, however, its role in hepatic fibrosis remains unknown. We found elevated DN30S expression in three animal models of cholestasis and in two mice models of NAFLD. We have observed enhanced DN30S expression in LX2 cells stimulated with TGF- β and that TGF- β -induced cytosolic localization of DN30S. Importantly, *in vitro* functional analysis has shown that silencing of DN30S using Gapmers in control and TGF- β -treated LX2 decreased the expression levels ACTA2, COL1A1 and COL1A2 mRNA. Altogether, our data suggest that DN30S could play a profibrogenic role during liver fibrosis by giving rise to three distinct profibrotic mature miRNAs (i.e. miR-199a-5p/3p and miR-214-3p), and that pharmacological approaches aiming at interfering with DN30S may represent new effective therapeutic strategies in hepatic fibrosis.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

P-154. RESULTADOS DE UN ANÁLISIS PROVISIONAL PLANIFICADO DE UN ENSAYO ALEATORIZADO, CONTROLADO, DOBLE-CIEGO PARA EVALUAR LOS EFECTOS DE LA COMBINACIÓN DE ÁCIDO OBETICÓLICO Y BEZAFIBRATO SOBRE LOS BIOMARCADORES SÉRICOS EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Maria Carlota Londoño^{1,2,3}, Vaclav Hejda⁴, Alexander Louve⁵, Antonio Civitarese⁶, Lynda Szczech⁶, Heng Zou⁶ y Frederik Nevens⁷

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

²FRCB-IDIBAPS, España. ³CIBEREHD, España. ⁴Hospital Universitario Pilsen, República Checa. ⁵Hospital Universitario de Lille, Francia. ⁶Intercept Pharmaceuticals, Inc, Morristown, NJ, EE. UU. ⁷Hospital Universitario de KU Leuven, Bélgica.

Introducción y objetivos: El bezafibrato (BZF), un pan-agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, es útil en los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) que presentan una respuesta inadecuada al ácido ursodeoxicólico (AUDC). El ácido obeticólico (OCA), un potente agonista del receptor X farnesoide, recibió la autorización como tratamiento de segunda línea para la CBP en 2016. Este análisis provisional planificado de un ensayo en fase II, aleatorizado y controlado con producto activo en curso, se evaluó el efecto de la combinación de OCA y BZF sobre los biomarcadores séricos de CBP y se comparó con el de la monoterapia

con BZF. Además, se estudió la seguridad y la tolerabilidad de la nueva combinación.

Métodos: Los pacientes se distribuyeron al azar en una proporción de 1:1:1:1 a recibir durante 12 semanas una dosis diaria por vía oral de BZF 200 mg + placebo (B200), BZF 400 mg + placebo (B400), BZF 200 mg + OCA 5 mg ajustados a 10 mg en la semana 4 (OCA/B200), o BZF 400 mg + OCA 5 mg ajustados a 10 mg en la semana 4 (OCA/B400). Se compararon los niveles de fosfatasa alcalina (FA), alanino aminotransferasa transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), γ -glutamyl-transferasa (GGT) y bilirrubina total (BT). La seguridad se evaluó mediante el seguimiento de los acontecimientos adversos (AA) y los valores analíticos.

Resultados: Este análisis provisional planificado de los primeros 45 de los 72 pacientes previstos se centró en los cambios a corto plazo en los indicadores bioquímicos de respuesta en la CBP. A las 4 semanas de tratamiento, solo los pacientes que recibieron OCA/B400 mostraron una reducción muy significativa de la FA (con un 60% de los pacientes dentro del rango normal), cifras que continuaron mejorando hasta la semana 12. Los pacientes que recibieron OCA/B400 también presentaron una mayor disminución de los niveles de bilirrubina total (100%), ALT (100%) y GGT (70%) a la semana 12 de tratamiento. Se notificaron dos acontecimientos de prurito (20%) en B200; 3 (25%) en B400; 2 (17%) en OCA/B200; y ninguno en OCA/B400. Cinco de los 23 (22%) pacientes que recibieron OCA abandonaron el estudio: 2 retiraron el consentimiento (uno en cada grupo de combinación), 2 experimentaron AA durante el tratamiento (AAAT; OCA/B400) y 1 incumplió los criterios de inclusión/exclusión (OCA/B200). Cuatro pacientes experimentaron AAAT graves o importantes que se consideraron no relacionados con los fármacos (fibrilación auricular [2 acontecimientos], cáncer de mama y mesotelioma pleural maligno). No se produjeron muertes en el estudio.

Conclusiones: Los resultados de este análisis provisional planificado indican que la combinación a corto plazo de BZF y OCA se toleró bien y muestra posibilidades terapéuticas en la reducción de los biomarcadores de daño hepático relacionado con la CBP.

P-155. EL CONSUMO DE ALCOHOL Y EL SEXO MASCULINO RETRASAN EL DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE. RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

Alvaro Díaz-González¹, Ignasi Olivares², Sergio Rodríguez-Tajes², Ana Alvarez-Cancelo¹, Manuel Hernández-Guerra³, Mar Riveiro-Barciela⁴, Elena Gómez⁵, Rosa Morillas⁶, Maria del Barrio¹, Beatriz Mateos⁷, Diana Horta⁸, Judith Gómez⁹, Isabel Conde¹⁰, Carlos Ferre-Aracil¹¹, Ismael El Hajra¹¹, Ana Arencibia¹², Javier Zamora¹³, Ainhoa Fernández¹⁴, Magdalena Salcedo¹⁴, Esther Molina¹⁵, Javier Crespo¹, Anna Soria², Carmen López¹⁶, Carmen Álvarez-Navascués¹⁷, Montserrat García-Retortillo¹⁸ y Maria Carlota Londoño^{2,19,20}

¹Departamento 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. ²Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, FRCB-IDIBAPS, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ⁴Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁶Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ⁷Servicio de Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital

Universitari i Politècnic La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹⁵Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. ¹⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, España. ¹⁹FCRB- IDIBAPS, España. ²⁰CiberEHD, España.

Introducción: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres y por lo tanto, la evolución de la enfermedad en hombres y sus diferencias con la de las mujeres es muy poco conocida.

Objetivos: Describir las características y forma de presentación de la HAI en hombres y comparar la evolución de la enfermedad con la de las mujeres.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico en que se incluyeron 597 pacientes con diagnóstico de HAI (puntuación simplificada ≥ 6) de 21 centros nacionales participantes en el registro ColHai. Se analizaron las características basales, la tasa de respuesta bioquímica completa (RBC, definida como normalización de transaminasas e IgG), y la evolución de la enfermedad durante el seguimiento.

Resultados: Ciento setenta y seis pacientes eran hombres (29%) con una mediana de edad de 64 años (rango intercuartílico, RIQ: 50-73), AST 373 U/L (RIQ: 116-910), ALT 522 U/L (RIQ: 185-1167), bilirrubina 1,72 mg/dL (RIQ: 0,9-5,3), IgG 18 g/L (RIQ: 14-23). Al momento del diagnóstico, los hombres presentaban una menor prevalencia de comorbilidad autoinmune (18% vs. 34%; $p < 0,01$), mayor consumo de alcohol (hombres > 3 UBEs/día 14% vs. mujeres > 2 UBEs/día 4%; $p < 0,01$), valores más elevados de GGT (273 vs. 199; $p < 0,01$), ferritina (411 vs. 159; $p < 0,01$), y rigidez hepática (14,2 vs. 9,1 kPa; $p = 0,01$), y una mayor prevalencia de cirrosis (19 vs. 13%; $p = 0,03$). Se descartó la presencia de interacción entre la variable sexo y el consumo de alcohol respecto al riesgo de cirrosis al diagnóstico ($p = 0,51$). No se identificaron diferencias significativas en la tasa de RBC a 6 (47 vs. 46%; $p = 0,86$) y 12 meses (66 vs. 62%; $p = 0,34$), o durante todo el seguimiento (80 vs. 77%; $p = 0,39$). Tras una mediana de seguimiento de 84 meses (RIQ: 58-129), no se encontraron diferencias en la tasa de descompensación (8 vs. 7%; $p = 0,76$), necesidad de trasplante (0,6 vs. 0,8%; $p = 0,83$) o muerte (3 vs. 2%, $p = 0,49$) entre hombres y mujeres. Al final del seguimiento se observó un descenso significativo en la rigidez hepática en toda la cohorte sin encontrar diferencias entre ambos sexos (6 kPa en hombres vs. 6,6 kPa en mujeres, $p = 0,26$).

Conclusiones: En los hombres, la HAI se diagnostica en fases más avanzadas de la enfermedad. El mayor consumo de alcohol unido al sexo masculino y valores elevados de ferritina parece retrasar el diagnóstico de la enfermedad. Aunque no se encontraron diferencias en la tasa de RBC ni en el riesgo de progresión de la enfermedad, la HAI se debe sospechar y descartar en los pacientes con hipertransaminasemia, independientemente del sexo del paciente.

P-156. LA PROFILAXIS DE TUBERCULOSIS Y PNEUMOCYSTIS JIROVECI NO PARECEN NECESARIAS EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE TRATADOS CON CORTICOTERAPIA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

Álvaro Díaz-González¹, Elena Ferreiro², Elena Gómez², Arantxa Caballero³, Magdalena Salcedo³, Alvaro Santos-Laso¹, María del Barrio¹, Andrea González- Pascual¹, José Manuel Sousa⁴,

Judith Gómez⁵, Indhira Pérez-Medrano⁶, Conrado Fernández⁷, Beatriz Mateos⁸, Ana Arencibia⁹, Mar Riveiro-Barciela¹⁰, Paula Esteban¹⁰, Ignacio Vaz Romero¹⁰, Diana Horta¹¹, Isabel Conde¹², Ismael El Hajra¹³, Manuel Rodríguez-Perálvarez¹⁴, Marina Orti Cuerva¹⁴, Margarita Sala¹⁵, Montserrat García-Retortillo¹⁶, Tania Hernández¹⁷, Mireia Miquel^{18,19,20}, Jesús M. González-Santiago²¹, María-Carlota Londoño²² y Javier Crespo¹

¹Servicio 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. ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, CIBERehd, Universidad de Sevilla, España. ⁵Hospital Universitario de Burgos, España. ⁶Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Pontevedra, España. ⁷Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. ⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. ¹⁰Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, CIBERehd, Barcelona, España. ¹¹Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. ¹²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. ¹³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ¹⁴Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMBIC, Universidad de Córdoba, CIBERehd, Córdoba, España. ¹⁵Servicio de Digestivo, Institut d' Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Ciberehd, Girona, España. ¹⁶Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁷Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ¹⁸Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ¹⁹Departament de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Vic, España. ²⁰Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España. ²¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), CIBERehd, IBSAL, Salamanca, España. ²²Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de investigación biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, University of Barcelona, España.

Introducción: La corticoterapia (CS) a dosis > 15 mg/día durante > 4 semanas, eje terapéutico de la hepatitis autoinmune (HAI), incrementa $\times 7,7$ el riesgo de tuberculosis activa (TBCa) en ciertas enfermedades autoinmunes (EAI). Las guías de otras EAI recomiendan cribado de infección latente por TBC (ILT) y profilaxis si procede. Además, la inmunosupresión también puede incrementar el riesgo de *Pneumocystis jirovecii* (PJ), indicándose profilaxis en algunas situaciones. Sin embargo, no existen recomendaciones en HAI, probablemente porque no existen datos publicado acerca de la incidencia de ILT, TBCa ni PJ.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de ILT y la incidencia de TBCa y PJ. **Métodos:** Estudio retrospectivo realizado en 20 centros españoles en los que se evaluó el diagnóstico (DX) de ILT, TBCa y PJ entre los años 2000 y 2023.

Resultados: Se evaluaron un total de 2.893 pacientes con HAI y tratados con CS. En 5 centros (25%) se realizó cribado de ILT rutinario pretratamiento de HAI. En estos se identificaron 37 casos (4,9%) de ILT en 747 pacientes estudiados. 7(19%) pacientes habían recibido profilaxis previamente, 15 (40,5%) la recibieron en el momento DX de HAI y 15 (40,5%) no recibieron profilaxis. El 75% recibieron isoniazida, 12,5% rifampicina y el 12,5% moxifloxacino. En 1 paciente se retrasó el inicio de CS para realizar la profilaxis de ILT. 3 (20%) de los 15 pacientes tratados presentaron DILI secundario a la profilaxis. De los 2.893 pacientes, solo 6 (0,2%) desarrollaron TBca durante el seguimiento (3 pulmonar/3 extrapulmonar). El 83% fueron mujeres con mediana edad 52,3 años. El 50% vivía en entorno rural y tenía otra EAI. Ninguna paciente había recibido previamente inmunosupresión. El tiempo desde el inicio de CS hasta TBca fue 13,3 años (IQR 9,6-22,3). No identificamos diferencias entre los que desarrollaron TBca y los pacientes con ILT en género ($p = 0,6$), en la presentación de HAI (aguda/crónica/aguda grave; $p = 0,7$), enfermedades respiratorias ($p = 0,8$), diabetes mellitus ($p = 0,6$), IMC ($p = 0,4$), presencia de otras EAI ($p = 0,5$), tratamiento de HAI ($p = 0,7$), ni ninguna otra característica clínica o analítica. En el momento del DX de TBca, 5 (83,3%) estaban en tratamiento con CS, 3 (50%) con AZA y 1 (16,7%) con micofenolato mofetilo. Por otro lado, ningún paciente con DX de ILT que no recibió profilaxis desarrolló TBC durante el seguimiento. En cuanto al *Pneumocystis jirovecii*, 2 (10%) centros realizan rutinariamente profilaxis. Durante el seguimiento, no se diagnosticó ningún paciente de infección por PJ (0/2893).

Conclusiones: El cribado de ILT, la profilaxis de TBca y de PJ no parecen necesarias en pacientes con HAI tratados con esquemas estándar. La incidencia de TBca es baja, muy inferior a la reportada en otras EAI y el tiempo desde el inicio de CS y el desarrollo de TBca es muy prolongado, por lo que probablemente su desarrollo no esté relacionado con el tratamiento de HAI. Además, la isoniacida se asoció a una tasa relevante de suspensión por DILI.

P-157. EL PERFIL INMUNOLÓGICO EN SANGRE PERIFÉRICA DETERMINA LA PRESENTACIÓN DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE Y SU PRONÓSTICO

Lourdes Ruiz-Ortega¹, Mónica Martínez-Gallo², Paula Esteban¹, Ignacio Vaz-Romero¹, Juan Bañares¹, César Gaspari², Juan Carlos Ruiz-Cobo¹, Adriana Palom^{1,3}, María Buti^{1,3} y Mar Riveiro-Barciela^{1,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³CIBERehd, España.

Introducción: La hepatitis autoinmune (HAI) se asocia a una alteración de las células T. Nuestro objetivo fue evaluar si el fenotipo linfocitario (FL) se modifica según las características de los pacientes y predice su pronóstico.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó las HAI diagnosticadas del 2020 al 2023. Se realizó un FL avanzado en sangre periférica previo a la inmunosupresión, y se correlacionó con las características basales y desarrollo de eventos clínicos.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes (34 HAI, 1 HAI-CBP): 71,4% mujeres, 58 años (IQR 48-72), 27 (77,1%) debut como hepatitis aguda, 9 (25,7%) cirrosis; 29 (82,9%) ANAs $\geq 1/80$. Todos recibieron corticoides con azatioprina. Tras un seguimiento de 25 meses (12-43), 23 (65,7%) alcanzaron respuesta bioquímica completa (RBC), 11 (31,4%) logró suspender corticoides, 3 (8,6%) infecciones, 2(5,7%) se descompensaron, 1 (2,9%) falleció. Ningún no cirrótico progresó. En cirróticos se observó una mayor presencia de CD8+ effector memory cells re-expressing CD45RA (TEMRA) (54,4 vs.

36,1, $p = 0,033$) y de linfocitos (L) T reguladores (53,5 vs. 47,4, $p = 0,087$). Aquellos con hepatitis aguda presentaban una mayor proporción de LB CD27+ pre-switch memory (7,4 vs. 3,0, $p = 0,003$), CD4+ naïve (45,1 vs. 20,7, $p = 0,026$), CD3+ (74,2 vs. 69,3, $p = 0,023$), CD8+ (23,8 vs. 17,9, $p = 0,034$) y menor de CD4+ con fenotipo Effector+Central memory (52,9 vs. 73,6, $p = 0,45$). La tasa de RBC (tabla) fue superior en los que debutaron con hepatitis aguda, con mayor recuento leucocitario, plaquetas, transaminasas y bilirrubina, pero menor de IgG. La RBC se asoció con un mayor porcentaje de CD4+ y CD8+ naïve, pero menor de CD4+ effector memory, y tendencia a menor proporción CD4 Effector+Central memory, y de LT CD3+CD4+.

	RBC (n=23)	No RBC (n=12)	Valor p
Hepatitis aguda	21 (91.3%)	6 (50%)	0.011
Leucocitos, x10E9/L	6.0 (4.6-7.2)	4.9 (4.0-5.3)	0.030
Plaquetas, x10E9/L	198 (175-258)	156 (89-217)	0.010
AST, UI/mL	883 (339-1213)	222 (151-768)	0.030
Bilirrubina total, mg/dL	3.0 (1.1-10.2)	1.4 (1.0-2.7)	0.050
IgG, mg/dL	1645 (1351-2115)	2350 (1741-3171)	0.008
CD3+CD4+	48.0 (45.3-43.7)	47.5 (39.0-52.8)	0.073
CD4+ naïve	46.6 (31.1-53.6)	27.0 (15.2-49.2)	0.019
CD8+ naïve	25.4 (17.1-38.3)	9.5 (6.6-19.6)	0.002
CD4+ Effector Memory	20.7 (9.9-33.9)	35.5 (22.9-53.7)	0.035
CD4+D45RA- Effector Memory+Central memory	52.4 (44.6-61.2)	65.0 (40.4-77.3)	0.064

Conclusiones: Un fenotipo predominantemente efector en CD4+ y CD8+ reconoce a los pacientes que no alcanzarán RBC. El estudio de las poblaciones T efectoras al diagnóstico podría ayudar a identificar precozmente a los sujetos más difíciles de tratar.

P-158. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES COLESTÁSICAS CON LA IMPLEMENTACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DEL EXOMA

Ignasi Olivass¹, Meritxell Jodar², Helena Hernández Évole¹, Pinelopi Arvaniti^{1,3}, Anna Pocurull¹, Zoe Mariño^{1,4}, Celia Badenas⁵, María-Carlot Londoño^{1,4} y Sergio Rodríguez Tajés^{1,4}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, Fundación de Investigación Clínic Barcelona-Instituto de Investigación Biomédica August Pi y Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España. ²Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic Barcelona, España. ³Department 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. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic Barcelona, España.

Introducción: Las guías recomiendan realizar un estudio genético en pacientes con colestasis crónica idiopática (CCI) si tras un estudio analítico completo, colangiografía por resonancia magnética y biopsia hepática no se llegó a un diagnóstico. La implementación en la práctica clínica de técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha facilitado el estudio de los genes relacionados con la colestasis.

Objetivos: Determinar la utilidad del estudio genético mediante NGS en el diagnóstico de la CCI en adultos.

Id	Edad	Sexo	Genotipo	Clasificación de la variante (ACMG)	Herencia	Fenotipo	Dx inicial
Pacientes con variantes patogénicas (P) o probablemente patogénicas (PP) compatibles con la clínica							
2	30	M	Del <i>HNF1B</i> (Microdelección del 17q12) <i>TJP2</i> c.1226A>G (p.Glu409Gly)	P VUS (PM2, BP4)	AD AR	Hipertransaminasemia, hipomagnesemia y diabetes	HAI
5	49	M	<i>ABCB4</i> c.2932T>C (p. Ser978Pro)	PP (PM2, PP3, PS4)	AD/AR	LPAC, colestasis del embarazo	
8	50	M	<i>ABCB4</i> c.2932T>C (p. Ser978Pro)	PP (PM2, PP3, PS4)	AD/AR	LPAC, colestasis del embarazo	
11	34	H	<i>ABCB4</i> c.1553del (p. Leu518TyrfsTer16) <i>ATPB7B</i> c.1555G>A y c.2972C>T (p.Val519Met y p.Thr991Met) en trans	PP (PVS1, PM2, PP5) Variantes de baja penetrancia	AD/AR AR	Colestasis crónica, DILI	Enf. Wilson
13	37	M	<i>PRKCSH</i> c.1411_1423del (p.Lys471AafsTer24)	PP (PVS1, PM2)	AD	Colestasis embarazo y poliquistosis	
Pacientes con variante de significado clínico incierto (VUS) que podrían ser compatibles con la clínica							
7	42	M	<i>ABCB4</i> c.1894-24_1804-1del	VUS (PM2, PP3)	AD/AR	LPAC, colestasis del embarazo	
9	71	H	<i>ABCB4</i> c.1151G>A (p.Gly384Glu)	VUS (PM2, PP3)	AD/AR	LPAC, hepatectomía izquierda	
10	67	M	<i>ABCB4</i> c.3431T>C (p.Ile1144Thr)	VUS (PM2, PP3)	AD/AR	LPAC, hepático-yeyunostomía	
3	42	M	<i>NOTCH2</i> c.4733G>A (p.Arg1578His)	VUS (PM2, PP2)	AD	Colestasis crónica y prurito	CEP
6	49	H	<i>ABCB4</i> c.2784-12T>C	VUS (PS3)	AD/AR	DILI	
Pacientes con variantes P, PP o VUS no compatibles con la clínica y/o patrón de herencia							
1	39	M	<i>HNF1B</i> c.1508C>T (p.Ala503Val)	VUS (PM2)	AD	Colestasis crónica y colestasis embarazo	HAI
4	36	M	<i>ABCC2</i> c.2736_2737del (p.Leu913Ter)	LP (PVS1, PM2)	AR	Colestasis crónica	Sind. Alagille
12	43	H	<i>PKHD1</i> c.5895dup (p.Leu1966ThrfsTer4) <i>ATPB7B</i> c.1934T>G (p.Met645Arg)	P (PM3, PVS1, PM2, PP5) P (PM3, PM2, PP2, PP5)	AR AR	Colestasis crónica, prurito y poliquistosis	

Id: Identidad; M: Mujer; H: Hombre; AD: Autosómica dominante; AR: Autosómica recesiva; LPAC: Low-Phospholipid Associated Cholelithiasis (litiasis intrahepáticas); DILI: drug induced liver injury (daño inducido por fármacos); HAI: hepatitis autoinmune; CEP: colangitis esclerosante primaria.

Criterios de clasificación de variantes por la American College of Medical Genetics and Genomics: PVS1- Variante sin sentido en un gen donde la pérdida de función es un mecanismo conocido de enfermedad; PM2 - Frecuencia extremadamente baja en las bases de datos de población de gnomAD; PM3- Para enfermedades recesivas, variantes detectadas en trans con una variante patogénica, o en estado homocigoto o heterocigoto compuesto en los afectados; PP3- Las herramientas de predicción computacional apoyan unánimemente un efecto patogénico de la variante; PP5- Una fuente confiable informa recientemente que la variante es patogénica, pero el laboratorio no dispone de evidencia para realizar una evaluación independiente; PS3- Estudios funcionales bien establecidos muestran efectos dañinos sobre el gen o el producto génico; PS4 - La prevalencia de la variante en los individuos afectados aumenta significativamente en comparación con la prevalencia en los controles; BP4 - Las herramientas de predicción computacional respaldan unánimemente un efecto benigno de la variante.

Métodos: Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con CCI mediante NGS (filtrado por panel virtual de 35 genes asociados a colestasis).

Resultados: Se han incluido 40 pacientes, 22 con resultado disponible actualmente: 64% mujeres, edad mediana 46 años (39-51), FA 149 (107-203) U/l, GGT 111 (77-211) U/l, bilirrubina 0,7 (0,5-0,9) mg/dl. El 27% tenían prurito, 36% colestasis del embarazo, 23% litiasis intrahepáticas (LPAC), 14% DILI y 9% fibrosis avanzada. El 18% tenían antecedentes familiares y 5 un diagnóstico previo erróneo (tabla). Trece pacientes (59%) presentaron una variante genética en heterocigosis. Se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas que explicarían la clínica en 5 pacientes con CCI, que incluye variantes en heterocigosis en el gen *ABCB4* y el gen *PRKCSH*, así como una microdelección del cromosoma 17q12 en heterocigosis que contiene el gen *HNF1B*. Además, en 5 pacientes se han detectado variantes de significado clínico incierto, cuatro en el gen *ABCB4* y una en *NOTCH2*, que tras estudios funcionales o de segregación familiar podrían asociarse a la clínica del paciente.

Conclusiones: Un elevado porcentaje de pacientes con CCI presentan variantes en genes relacionados con la colestasis, que pueden explicar la clínica. Esto refuerza la necesidad de realizar el estudio genético en pacientes con CCI, ya que el diagnóstico correcto puede tener implicaciones terapéuticas no solo en el paciente sino también en sus familiares.

P-159. INCIDENCIA DE INFECCIONES FÚNGICAS Y OTRAS INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

Álvaro Díaz-González¹, Elena Ferreiro², Elena Gómez², Arantxa Caballero³, Magdalena Salcedo³, Alvaro Santos-Laso¹, María del Barrio¹, José Manuel Sousa⁴, Judith Gómez⁵, Indhira Pérez-Medrano⁶, Conrado Fernández⁷, Beatriz Mateos⁸, Ana Arencibia⁹, Mar Riveiro-Barciela¹⁰, Paula Esteban¹⁰,

Ignacio Vaz Romero¹⁰, Diana Horta¹¹, Isabel Conde¹², Ismael El Hajra¹³, Manuel Rodríguez-Perálvarez¹⁴, Marina Orti Cuerva¹⁴, Margarita Sala¹⁵, Montserrat García-Retortillo¹⁶, Tania Hernández¹⁷, Mireia Miquel^{18,19,20}, Jesús M. González-Santiago²¹, María-Carlota Londoño²² y Javier Crespo¹

¹Servicio 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.

²Hospital Universitario 12 de Octubre, España. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Instituto de Biomedicina de Sevilla, CIBERehd, Universidad de Sevilla, España. ⁵Hospital Universitario de Burgos, España. ⁶Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Pontevedra, España. ⁷Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. ⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España.

¹⁰Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Spain and CIBERehd, Barcelona, España. ¹¹Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. ¹²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. ¹³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ¹⁴Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Universidad de Córdoba, España. ¹⁵Servicio de Digestivo, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Ciberehd, Girona, España. ¹⁶Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁷Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ¹⁸Unitat

d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ¹⁹Departament de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Vic, España. ²⁰Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España. ²¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), CIBERehd, IBSAL, Salamanca, España. ²²Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de investigación biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, University of Barcelona, España.

Introducción: La inmunosupresión en la hepatitis autoinmune (HAI) podría predisponer al desarrollo de infecciones fúngicas y otras oportunistas. Sin embargo, no existe información sobre su incidencia en HAI.

Objetivos: Evaluar la incidencia estas infecciones en pacientes con HAI.

Métodos: Estudio retrospectivo realizado en 20 centros españoles para evaluar el diagnóstico (dx) de infección por *Aspergillus*, *Candida* en forma de candidiasis invasiva y otras oportunistas entre los años 2000-2023.

Resultados: Se incluyeron un total de 2.893 pacientes con diagnóstico de HAI y tratados con corticoterapia (CS). Se diagnosticó infección por *Aspergillus* en 16 pacientes (0,55%). De ellos, 11 (68,7%) aspergilosis pulmonar invasiva, 3 (20%) aspergilosis del SNC y 2 (13,3%) aspergiloma. El 62,5% eran mujeres de 58 años de edad mediana. 1 paciente había recibido inmunosupresión previa. Otros factores de riesgo (FR): 5 pacientes (31,2%) habían recibido antibióticos y 3 (18,7%) ingreso en UCI. La presentación de HAI fue grave en 12/16 (75%): 8/12 agudo-grave y 4/12 insuficiencia hepática aguda grave. El tiempo desde el diagnóstico de HAI hasta *Aspergillus* fue de 1,5 meses (IQR 0,8-25,2). En el momento del diagnóstico de *Aspergillus*, 15 (93,7%) estaban en tratamiento con prednisona (PDN), 8 (50%) azatioprina (AZA), 2 (12,5%) tacrolimus (TAC), 2 (12,5%) con micofenolato y 1 (6,2%) mercaptopurina (MP). Todos fueron tratados con anfotericina B (37,5%), voriconazol (25%) o ambos (37,5%). 10 pacientes fallecieron durante el seguimiento, 8 de ellos (80%) a consecuencia de la infección. Por otro lado, se diagnosticaron 14 (0,48%) casos de candidiasis invasiva: 10 (71,4%) en forma de esofagitis, 2 (14,3%) pulmonar, 1 (7,1%) candidemia y 1 (7,1%) nefroureteraria. El 57% fueron mujeres con mediana de edad de 70 años. 9 pacientes (64,3%) tenían comorbilidades metabólicas, 3 (21,4%) neoplasia y 2 (14,3%) VIH (CD4 > 200). Otros FR: 2 pacientes antibioterapia previa, 1 nutrición parenteral, 1 neutropenia (< 500) y 1 paciente ingreso en UCI. Ningún paciente presentó HAI de debut grave (10 crónica, 4 aguda). El tiempo desde diagnóstico de HAI hasta la infección fue 20,3 meses (IQR 1,5-85,8). En el momento del diagnóstico de la candidiasis, 10(71,4%) pacientes estaban tratados con CS, 9(64,3%) AZA y el resto con MMF, TAC o MP. 9 pacientes (64,3%) recibieron fluconazol, 1(7,1%) isavuconazol y el resto ningún tratamiento. 5 pacientes fallecieron durante el seguimiento, ninguno relacionado infección fúngica. Finalmente, otras infecciones oportunistas fueron 5 casos de meningitis (2 *Cryptococcus*, 2 virus herpes simple y 1 *Listeria*), 2 de herpes zóster, 3 pacientes infección por CMV (2 neumonía, 1 colitis grave) y 1 paciente pleuritis por *Nocardia*.

Conclusiones: Las infecciones fúngicas son infrecuentes en pacientes con HAI. Si bien la infección por *Candida* aparece tardíamente y no asocia mayor mortalidad, la infección por *Aspergillus* aparece precozmente, es más frecuente en pacientes con debut grave de la enfermedad y condiciona un pronóstico desfavorable.

P-160. LA DIABETES MELLITUS (DM) SE ASOCIA CON PEOR EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP) INDEPENDIENTEMENTE DE LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS: RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

María del Barrio¹, Margarita Sala², Diana Horta³, Silvia Goñi⁴, Judith Gómez⁵, Manuel Hernández-Guerra⁶, Lucía Majano⁷, Javier Martínez⁷, Jesús M. González-Santiago⁸, Javier Ampuero⁹, Magdalena Salcedo¹⁰, Mercè Vergara¹¹, Francisco Javier Salmerón¹², Raquel Ríos-León¹³, Montserrat García-Retortillo¹⁴, Rosa M. Morillas¹⁵, Sergio Rodríguez-Tajes¹⁶, Margarita Fernández de la Varga¹⁷, Inmaculada Castello¹⁸, Sara Lorente¹⁹, Indhira Pérez-Medrano²⁰, Francisca Cuenca Alarcón²¹, María Dolores Antón²², Ana Arencibia²³, Mar Riveiro-Barciela²⁴, Elena Gómez²⁵, Sonia Blanco Sampascual²⁶, Javier Tejedor²⁷, Mercè Roget²⁸, Pedro Linares²⁹, Ángela Martínez Herreros³⁰, Raúl Andrade³¹, Ana Álvarez-Cancelo¹, Javier Crespo¹, María-Carlot Londoño¹⁶ y Álvaro Díaz-González¹

¹Servicio 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. ²Servicio de Digestivo, Institut d' Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Ciberehd, Girona, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), CIBERehd, IBSAL, Salamanca, España. ⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Instituto de Biomedicina de Sevilla, CIBERehd, Universidad de Sevilla, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹¹Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina, Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya (UVic-UCC), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Vic, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario General de Villalba, España. ¹⁴Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁵Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Badalona, España. ¹⁶Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de investigación biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, University of Barcelona, España. ¹⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvarez Buylla, Mieres, España. ¹⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitari de Valencia, España. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ²⁰Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Pontevedra España. ²¹Unidad de Hígado, Servicio de Aparato Digestivo Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ²²Servicio de Aparato Digestivo,

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España. ²³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ²⁴Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Spainand CIBERehd, Barcelona, España. ²⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ²⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Basurto, OSI Bilbao Basurto, España. ²⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. ²⁸Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa, España. ²⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de León, España. ³⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Pedro de Logroño, España. ³¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Introducción: La prevalencia de patología metabólica está aumentando y no se dispone de información de su impacto en la CBP.

Objetivos: Evaluar el impacto de la esteatosis y las comorbilidades metabólicas sobre la respuesta, pronóstico y evolución de pacientes con CBP tratadas con ursodesoxicólico (UDCA).

Métodos: Se evaluaron pacientes con CBP incluidos en el registro ColHai. Se analizaron las comorbilidades metabólicas, esteatosis, respuesta al tratamiento y desarrollo de cirrosis.

Resultados: Se incluyeron 436 pacientes. El 89% eran mujeres con edad mediana 55 años e IMC 25,8. A nivel basal, 148 (33,9%) presentaban hipertensión, 129 (29,6%) dislipemia y 94 (21,6%) DM. 126 pacientes (31%) presentaba esteatosis (radiológica y/o elastográfica). 95 pacientes cumplían criterios de MASLD, que presentaban una rigidez hepática basal mayor (8,1 vs. 6,5 kPa, $p = 0,03$) que aquellas sin MASLD. Estas últimas tenían una FA mayor (173 vs. 157 UI/L, $p = 0,04$), sin hallar otras diferencias. Todas las pacientes recibieron UDCA. Al año de tratamiento, el 34% no presentaba respuesta según Paris II y 24,9% presentaba GLOBE $> 0,3$. Las diferencias en la rigidez hepática habían desaparecido entre pacientes con o sin MASLD (7,6 vs. 6,6, $p = 0,18$). La DM y la HTA se asociaron a menor probabilidad de respuesta al año (Paris II), peor pronóstico al año (GLOBE) y FIB4 $> 3,25$. El consumo de alcohol y edad < 50 años también se asociaron a peor pronóstico (tabla). Se disponen de datos de desarrollo de cirrosis durante el seguimiento en 281 pacientes, de los cuales 35 (12,5%) la desarrollaron. La presencia de DM y el consumo de alcohol incrementaron significativamente el riesgo de cirrosis durante el seguimiento, independientemente de la presencia de esteatosis.

1 año tras inicio de UDCA			
	GLOBE	Paris II	FIB4
DM	2,48 (1,34 - 4,61)	1,79 (1,12 - 2,86)	2,30 (1,28 - 4,14)
HTA	3,67 (2,21 - 6,08)	1,58 (1,04 - 2,39)	2,27 (1,43 - 3,61)
Dislipemia	1,16 (0,80 - 1,67)	0,87 (0,62 - 1,21)	0,96 (0,69 - 1,35)
IMC ≥ 25	1,45 (0,74 - 2,86)	1,39 (0,76 - 2,51)	1,70 (0,94 - 3,08)
Esteatosis	0,90 (0,51 - 1,62)	1,13 (0,68 - 1,85)	1,25 (0,76 - 2,06)
Alcohol	1,65 (1,04 - 2,92)	0,96 (0,59 - 1,53)	1,16 (0,69 - 1,79)
Edad ≤ 50 años	13,19 (5,18 - 33,59)	0,91 (0,58 - 1,42)	6,60 (3,64 - 11,96)
FA $\geq 3x$ ULN	1,46 (0,73 - 2,93)	6,45 (3,28 - 12,67)	0,78 (0,40 - 1,53)
Cirrosis seguimiento			
	Univariante	Multivariante	
DM	3,03 (1,08 - 8,47)	3,08 (1,09 - 8,76)	
HTA	0,73 (0,26 - 2,05)		
Dislipemia	0,81 (0,35 - 1,87)		
IMC ≥ 25	0,74 (0,29 - 1,88)		
Esteatosis	1,44 (0,60 - 3,45)		
Alcohol	2,51 (1,00 - 6,32)	2,57 (1,01 - 6,55)	
Edad ≤ 50 años	0,94 (0,38 - 2,33)		
FA $\geq 3x$ ULN	2,43 (0,73 - 7,95)		

* Valores expresados en Odds Ratio (Intervalo Confianza 95%)

Conclusiones: La DM y la HTA, pero no la esteatosis ni otros factores metabólicos, se asocian con menor probabilidad de respuesta y peor pronóstico. Por otro lado, y además del alcohol, la DM incrementa el riesgo de progresión a cirrosis de manera independiente.

P-161. NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA A LOS 6 MESES COMO PREDICTOR DE RESPUESTA A ÁCIDO URSODESOXICÓLICO AL AÑO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Carmen Sendra¹, Domingo Pérez Palacios¹, Carlota Jimeno Maté², Patricia Cordero Ruiz³, José Manuel Sousa⁴, José Miguel Rosales Zabal⁵, Gema Romero Herrera⁶, Isabela Angulo McGraft², Pablo Quirós Rivero⁶ y Pilar Silva Ruiz¹

¹Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Elena, Huelva, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ⁴UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁵UGC Aparato Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción: En 2023 Murillo Pérez *et al.*, en representación del Global PBC Study Group, publicaron un trabajo en el que identificaron a los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) candidatos a tratamiento de segunda línea usando un punto de corte de niveles de fosfatasa alcalina (FA) $> 1,9x$ LSN a los 6 meses de tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC). Con él se detectaba aproximadamente al 90% de no respondedores al año según criterios POISE. Nuestros objetivos fueron: 1) Valorar la reproducibilidad de dichos resultados en nuestra cohorte; 2) Identificar el punto de corte de niveles de FA a los 6 meses que en nuestra cohorte alcance un valor predictivo negativo (VPN) aproximado de respuesta al año del 90%.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo en el que se incluyeron 393 pacientes con CBP en 6 centros andaluces (Huelva, Sevilla, Málaga) entre 1998-2022. Se excluyeron 200 pacientes por datos incompletos: desconocimiento fecha inicio AUDC, no disponibilidad de los valores de FA al inicio de tratamiento, a los 6 meses y/o al año. Se utilizaron los criterios POISE como criterios de respuesta al año. Se calculó el VPN del punto de corte de FA $> 1,9x$ LSN a los 6 meses y se evaluó su capacidad predictora de respuesta en nuestra cohorte. Posteriormente, se identificó el punto de corte de FA a los 6 meses que en nuestra cohorte alcanza un VPN aproximado de respuesta al año del 90%.

Resultados: Se analizaron los datos de 193 pacientes, 89,6% (173/193) mujeres, con edad media de 65,4 años. La FA a los 6 meses fue el mejor predictor de respuesta al año de los parámetros analíticos (AUROC 0,87 en comparación con 0,72 de la bilirrubina, 0,73 la GGT, 0,74 la GOT, 0,67 la GPT). La FA media a los 6 meses de aquellos que al año logran respuesta según POISE fue de 1,14xLSN (0,72-1,56) vs. 2,81xLSN (0,91-3,72) en aquellos que no ($p < 0,001$). De los 34 pacientes con FA $> 1,9x$ LSN a los 6 meses, el 76,47% (VPN) no logró la respuesta bioquímica según POISE al año de AUDC. El VPN de este punto de corte en nuestra cohorte fue por tanto inferior al alcanzado en la cohorte de Murillo Pérez y cols. En nuestra cohorte, el punto de corte de FA a los 6 meses con el que se alcanzó un VPN de respuesta al año cercano al 90% (89,5%) fue FA $> 2,5x$ LSN. De los 19 pacientes de nuestra cohorte que tuvieron una FA $> 2,5x$ LSN a los 6 meses, el 89,5% no logró la respuesta bioquímica según POISE al año de AUDC. De aquellos con respuesta insuficiente al año según POISE ($n = 43$, 22,3%), 17 (39,5%) tuvieron a los 6 meses una FA $> 2,5x$ LSN y por tanto podrían haber sido identificados con anterioridad. 63 de 174 pacientes (36,2%) con FA $< 2,5x$ LSN a los 6 meses lograron una FA al año normal comparado con ninguno de los 19 (0%) pacientes con FA $> 2,5x$ LSN a los 6 meses.

Conclusiones: En nuestra cohorte el punto de corte de FA $> 2,5x$ LSN a los 6 meses permite identificar a un 90% de pacientes que no responderán al año de tratamiento con AUDC.

P-162. IMPACT OF MARALIXIBAT ON CHOLESTATIC PRURITUS IN YOUNG ADULTS AGED 16 YEARS AND OLDER WITH ALAGILLE SYNDROME

Gideon Hirschfeld¹, Douglas B. Mogul², Esther Leon², Marshall Baek², Pamela Vig² and Binita M. Kamath³

¹University of Toronto, Toronto Centre for Liver Disease, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada. ²Miram Pharmaceuticals, Inc, Foster City, California, USA. ³The Hospital for Sick Children and the University of Toronto, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Toronto, Ontario, Canada.

Introduction: Data in ALGS has primarily focused on pediatric patients, however adults with ALGS who survive with their native liver may require treatment for cholestasis and pruritus. We report on the efficacy and safety of MRX, an IBAT inhibitor, in young adults aged ≥ 16 years with ALGS transitioning to adult care.

Methods: Participants received ≥ 1 dose of MRX ≥ 16 years of age within the MRX ALGS clinical development program. Pruritus [ItchRO(Obs)] and serum bile acids (sBA) were assessed at Baseline, before and after 16 years, and at study end.

Results: 14 individuals were included; 11 began treatment at < 16 years of age and 3 patients began MRX ≥ 16 years. Baseline mean (SE) pruritus score was 2.5 (0.21), and significantly decreased to 0.8 (delta = -1.7; $p = 0.002$); pruritus response was durable with no significant change before and after age 16 years (delta = -0.2; $p = 0.2$), or to end of therapy (delta = 0.2; $p = 3$) in individuals who started MRX < 16 years old. Baseline mean sBA was 130 $\mu\text{mol/L}$, significantly decreased to 52 $\mu\text{mol/L}$ (delta = -79; $p = 0.03$) prior to 16 years; no significant change before and after age 16 years (delta = -7; $p = 0.3$), or to end of therapy (delta = 3; $p = 0.4$) was observed. Three individuals who started MRX ≥ 16 years had improvements in pruritus from Baseline (delta = -2.8, -0.6, and -1.0). One patient had a large decrease in sBA (delta = -112 $\mu\text{mol/L}$) and two had small increases in sBA (delta = 8 and 11 $\mu\text{mol/L}$). MRX was generally well tolerated with the same safety profile previously reported.

Conclusions: MRX was effective, durable, and well tolerated in ALGS patients ≥ 16 years, providing critical data for patients who transition to adulthood while on therapy.

P-163. ALTA INCIDENCIA DE DESARROLLO DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES POSITIVOS Y FOSFATASA ALCALINA NORMAL

Emily Larrea¹, Rubén Gómez Rioja², María Sanz de Pedro², Leire Sancho San Martín¹, Pilar Castillo Grau¹, Miriam Romero Portales¹, Araceli García Sánchez¹, Marta Abadía Barnó¹, Clara Amiama Roig¹, Francisco Javier García-Samaniego Rey¹, Jose Carlos Erdozain Sosa¹, Paula Torrijos García¹, Rafael Gayoso Gayo¹, Mariana Serrés Gómez², Antonio Buño Soto² y Antonio Olveira Martín¹

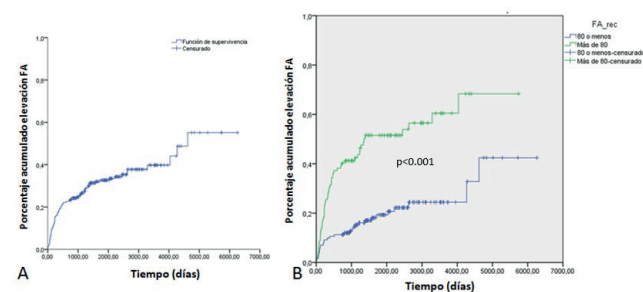
¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción: Las Guías EASL y AASLD en vigor establecen un riesgo de desarrollo de colangitis biliar primaria (CBP) en pacientes con anticuerpos antimitocondriales (AMA) $> 1:40$ y fosfatasa alcalina (FALc) basal normal del 16% tras 5 años. No obstante, este importante dato se sustenta en un único estudio retrospectivo basado en el envío de cuestionarios a los médicos responsables y con tan solo 66 pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes en nuestra base de datos seguidos prospectivamente con AMA $> 1:40$ y FALc basal nor-

mal. Análisis de incidencia de desarrollo de CBP (FALc elevada en al menos dos ocasiones junto con GGT elevada) y factores de riesgo asociados. Se consideró basal la fecha de primer AMA $> 1:40$. Se excluyeron pacientes con posibles causas alternativas de colestatias, seguimiento < 2 años y datos incompletos.

Resultados: Desde 2005 se identificaron 559 pacientes. Se excluyeron 315, principalmente por seguimiento o datos incompletos. En los 244 válidos: edad media 64 años, mujeres 88,5%, visitas 10, FALc 75,8 UI/L, GGT 44,5 UI/L, título AMA 1:640, IgM 178 mg/dL. Tras un seguimiento medio de 10,5 años, 84/244 desarrollaron CBP (34,4%; IC95%: 28,8-40,6) (fig. A). De ellos, 64/84 (76,2%) la desarrollaron en los 3 primeros años de seguimiento. En el análisis multivariante mediante regresión de Cox, los valores basales de FALc (> 80 vs. ≤ 80 UI/L; LSN 116) (Fig. 1B), GOT (≥ 34 vs. < 34 UI/L; LSN 34) y GGT (> 40 vs. ≤ 40 UI/L; LSN 40) se asociaron de forma independiente al riesgo de desarrollo de CBP, con un HR (IC95%) ajustado por edad y sexo de 2,45 (1,49-4,02, $p < 0,001$), 1,97 (1,17-3,31, $p = 0,011$) y 2,4 (1,28-4,51, $p = 0,006$), respectivamente.



Curva Kaplan-Meier en población global (A) y según fosfatasa alcalina basal ≤ 80 U/L o > 80 U/L (B).

Conclusiones: Un tercio de los pacientes con AMA $> 1:40$ y FALc basal normal son susceptibles de desarrollar CBP tras un seguimiento de 10 años. Los valores basales de FALc, GOT y GGT se asocian a dicho riesgo.

P-164. RIESGO DE DESARROLLAR COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN PACIENTES CON ANTI-GP210 Y ANTI-SP100 SIN COLESTASIS

Cautar El Maimouni, Helena Hernández Évole, Ignasi Olivás, Sergio Rodríguez Tajés y María-Carlota Londoño

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, FRCB-IDIBAPS, CIBEREHD, España.

Introducción: Se sabe que entre 4%-10% de los pacientes con anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos sin colestatias, desarrollarán una colangitis biliar primaria (CBP) durante el seguimiento. No existen datos sobre riesgo de desarrollar CBP en pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA) específicos (ANA-e, gp210 y sp100) sin colestatias.

Objetivos: 1) Evaluar el riesgo y los factores predictivos de desarrollar CBP en pacientes con ANA-e sin colestatias y 2) Comparar el riesgo de desarrollar CBP en pacientes ANA-e con el de pacientes AMA positivo.

Métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes con al menos una determinación de ANA-e y un seguimiento mínimo de 5 años. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de CBP. Se recogieron las características clínicas y analíticas al momento de la determinación. Los pacientes con anticuerpos positivos y elevación de la fosfatasa alcalina durante el seguimiento fueron diagnosticados de CBP.

Resultados: Entre el 2015 y el 2018 se realizó determinación de ANA-e y AMA en 442 pacientes, 238 tenían diagnóstico previo de CBP y 10 se diagnosticaron en el momento de la determinación de los anticuerpos. De los 194 pacientes restantes, 85 (44%) pacientes

tenían uno o más anticuerpos ANA-e positivos (40 tenían anti-gp210, 36 anti-PML, y 20 anti-sp100), 19 (22%) con AMA positivo asociado. Tras una mediana de seguimiento de 56 meses (rango intercuartílico, RIQ: 17-71), 9 pacientes (11%) desarrollaron una CBP, 3 de ellos con combinación AMA/ANA-e. Cuarenta y siete pacientes (24%) tenían AMA positivo aislado y 5 (11%) desarrollaron CBP durante el seguimiento. La mayoría de los pacientes que desarrollaron CBP eran mujeres (n = 12, 86%), con una mediana de edad de 62 años (RIQ: 47-69) y una elastografía de 6,4 kPa (RIQ: 3,5-21). No se encontraron diferencias en las características basales entre los pacientes que desarrollaron o no CBP durante el seguimiento. La probabilidad de desarrollar CBP durante el seguimiento fue similar en pacientes con AMA aislado, ANA-e aislado y combinación de AMA/ANA-e (p = 0,598).

Conclusiones: Los pacientes ANA-e tienen riesgo de desarrollar CBP y por lo tanto requieren seguimiento. El riesgo es similar al de los pacientes con AMA positivo aislado y combinación de AMA/ANA-e. Algunos pacientes se diagnostican en una fase avanzada de la enfermedad y por lo tanto es importante monitorizar la progresión de la fibrosis.

P-165. LAS VARICES ESOFÁGICAS PUEDEN DESARROLLARSE ANTES DE BAVENO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Helena Hernández-Évole^{1,2,3}, Pinilopi Arvaniti¹, Ignasi Olivas^{1,2,3}, Fanny Turon^{1,2,3}, Virginia Hernández-Gea^{1,2,3}, Juan Carlos García-Pagán^{1,2,3}, María Carlota Londoño^{1,2,3} y Sergio Rodríguez-Tajes^{1,2,3}

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

²Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades

Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España. ³Institut

d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España.

Introducción: El desarrollo de varices esofágicas (VE) es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP). Según Baveno VII, se puede descartar la presencia de VE en base a los valores de elastografía hepática (FS) y la cifra de plaquetas (plaquetas < 150.000 y FS > 20 kPa). Sin embargo, hay poca evidencia en pacientes con CBP. Dado que los pacientes con CBP pueden tener un componente de hipertensión portal presinusoidal, probablemente en estos pacientes se requieran criterios específicos para el cribado de VE. Nuestro objetivo es estu-

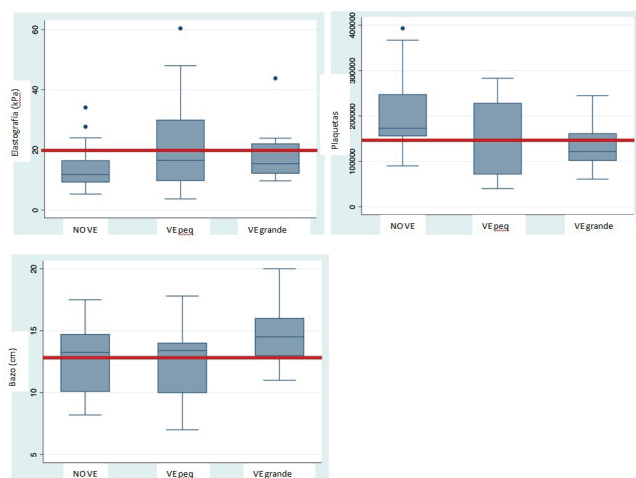


Figura: datos sobre la elastografía hepática (FS), plaquetas y tamaño de bazo según la presencia de varices esofágicas grandes, pequeñas o ausencia de varices en la endoscopia digestiva alta.

diar la presencia de varices esofágicas en pacientes con CBP en fase precirrótica o con cirrosis inicial.

Métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes con CBP sin descompensaciones previas y sin VE conocidas. Se le realizó una endoscopia digestiva alta (EDA) si cumplían al menos uno de los siguientes criterios: FS > 8kPa, esplenomegalia (> 13 cm), cirrosis por ecografía o plaquetas < 150.000.

Resultados: Se han incluido 58 pacientes con CBP a los que se había realizado una EDA, 84% mujeres con edad mediana 63 (56-70) años, todos tratados con AUCD, 33 (57%) con bezafibrato y 8 (14%) con ácido obeticólico. El 88% tenían FS > 8 kPa, 65% cirrosis por ecografía, 58% esplenomegalia y 40% plaquetas < 150.000. El 81% no cumplían criterios de Baveno. En la EDA 14 (24%) tenían VE grandes y 14 (24%) pequeñas. De los pacientes con VE grandes 10 (71%) no cumplían criterios de Baveno, mediana FS 15 (12-22) kPa y plaquetas 121.000 (102.000-161.000) y el 71% tenían esplenomegalia. Los pacientes con VE grandes tienen plaquetas más bajas, FS más elevado y una esplenomegalia mayor, pero la “n” es pequeña para ver diferencias estadísticamente significativas (fig.).

Conclusiones: Los pacientes con CBP pueden tener VE grandes antes de que se cumplan los criterios de Baveno. Es necesario crear unos criterios específicos para el cribado de VE en pacientes con CBP.

Trasplante hepático “Básica”

P-166. NEW INSIGHTS INTO THE REGULATION OF BILE ACIDS DURING THE EARLY STAGES OF LIVER REGENERATION: A HUMAN AND EXPERIMENTAL STUDY

Iker Uriarte^{1,2}, Eva Santamaria^{1,2}, Amaya López-Pascual^{3,4}, Josepmaria Argemi^{2,4,5}, M Ujue Latasa^{1,2}, Elena Adán-Villaescusa¹, Ainara Miramón¹, Jose M Herranz^{1,2}, María Arechederra^{1,2,4}, Jorge Basualdo^{5,6}, Felipe Lucena⁷, Fernando J Corrales⁸, Fernando Rotellar⁹, Fernando Pardo⁹, Gregory Merlen¹⁰, Bruno Sangro^{2,4,5}, Thierry Tordjmann¹⁰, Carmen Berasain^{1,2}, María J Monte^{2,11}, Jose J G Marín^{2,11}, Maite G Fernández-Barrena^{1,2,4}, Ignacio Herrero^{2,4,5} and Matias A Avila^{1,2,4}

¹Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ²CIBERehd, Instituto de

Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁴Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiNSA, Pamplona, Spain. ⁵Hepatology Unit, CCUN, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. ⁶Internal Medicine Department, ICOT

Hospital Ciudad de Telde, Las Palmas, Spain. ⁷Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. ⁸Functional Proteomics Laboratory, Centro Nacional de

Biotecnología (CSIC), Madrid, Spain. ⁹General Surgery Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. ¹⁰Université Paris-Saclay, Inserm U1193, Orsay, France.

¹¹Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, Spain.

¹²Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

¹³Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

¹⁴Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

¹⁵Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

¹⁶Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

¹⁷Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

¹⁸Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

¹⁹Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²⁰Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²¹Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²²Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²³Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²⁴Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²⁵Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²⁶Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²⁷Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²⁸Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²⁹Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

³⁰Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

³¹Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

³²Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

³³Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

³⁴Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

³⁵Internal Medicine Department, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

Methods: Serum was obtained from twelve human liver donors. Mice underwent 2/3 PH or sham- operation. Acute inflammation was induced with bacterial lipopolysaccharide (LPS) in mice fed control or antioxidant-supplemented diets. BAs and 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) levels were measured by HPLC-MS/MS; serum FGF19 by ELISA. Gene expression and protein levels were analyzed by RT-qPCR and western-blot.

Results: After PH serum BAs markedly increased. In patients with higher serum BAs levels FGF19 concentrations transiently rose, while C4 levels (a readout of liver CYP7A1 activity) dropped 2h post-resection in all cases. Serum BAs and C4 followed the same pattern in mice 1h after PH, but surprisingly C4 levels also dropped in sham-operated and LPS-treated animals, without marked changes in CYP7A1 protein levels. LPS-induced serum C4 decline was attenuated in mice fed antioxidant-supplemented diet.

Conclusions: In human liver regeneration FGF19 upregulation may constitute a protective response from BAs excess. Our findings suggest the existence of post-translational mechanisms regulating CYP7A1 activity, and therefore BAs synthesis, independent from *Cyp7a1* gene transcription.

Trasplante hepático “Clínica”

P-167. RESULTADOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN DE INDUCCIÓN CON UNA DOSIS DE BASILIXIMAB EN TRASPLANTE HEPÁTICO PARA PRESERVAR FUNCIÓN RENAL

Ana Hurtado-Soriano¹, Patricio Más¹, María Díaz¹, Ana Tirado¹, María Teresa Pomares^{1,2}, María Rodríguez^{2,3}, Gonzalo Rodríguez⁴, Pablo Bellot^{2,3,5}, Cayetano Miralles³, Iván Herrera³, Paola Melgar⁴, Candido Alcázar⁴, Celia Villodre⁴, Mariano Franco⁴, Miguel Perdiguerro⁶, José Manuel Ramia⁴, José M^a Palazón¹ y Sonia Pascual^{2,3,5}

¹Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ²ISABIAL, Alicante, España. ³Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ⁴Servicio de Cirugía General, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ⁵CIBERehd, España. ⁶Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

Introducción: La disfunción renal es una causa importante de morbimortalidad en el trasplante hepático (TH), por lo que se han propuesto diferentes estrategias para su prevención. Una de ellas es la inmunosupresión de inducción (ISI) en el post-TH inmediato con dos dosis de basiliximab (BAS) 40mg (una dosis de 20mg peri- TH y una segunda dosis de 20mg al cuarto día post-TH) con introducción tardía de tacrolimus. Sin embargo, es posible que una sola dosis de BAS sea suficiente. El objetivo del presente estudio es analizar la evolución de la función renal a corto y medio plazo empleando una sola dosis de BAS en el post-TH inmediato, en comparación con el grupo de ISI estándar. **MATERIAL Y Métodos:** Entre septiembre de 2012 y septiembre de 2022 se realizaron 383 TH en 368 pacientes en nuestro centro. Se realizó ISI con BAS en caso de ERC pre-TH y/o dos o más factores de riesgo (HTA, DM, IMC > 30 Kg/m²). Se excluyeron del análisis los pacientes que fallecieron el primer mes. Se analizaron las características demográficas y clínicas y la evolución de función renal en los primeros 12 meses post-TH.

Resultados: De 368 pacientes evaluados, se excluyeron del análisis los pacientes que fallecieron el primer mes (n = 26, 29,5% ISI con BAS). De un total de 342 pacientes incluidos, un 78,9% son varones, media de edad 58,9 años (19-75). DM 31,7%, HTA 31,3%, media de IMC 26,9 kg/m² (15-43). Estadio Child-Pugh A 36,8%, B 36,3%, Puntuación media MELD 15 puntos (6-48). Indicación del TH:

HCC 52%, CH 36%, doble trasplante 3%. Etiología de hepatopatía: alcohol 47,8%, VHC 16,7%, alcohol + virus 16%. Mediana estancia: 4 días (2-97). Supervivencia a 1 año de los pacientes incluidos: 94%. Inducción con BAS: 44,4% (90% una dosis). Grupo BAS (n = 151) vs. noBAS (n = 151). Mostraron diferencias significativas (p < 0,05): DM 41,7 vs. 22%, MELD 16,9 vs. 14,38, edad 59,56 vs. 56,9, Crea basal 1,27 vs. 1,03 mg/dL. Sin diferencias en porcentaje de trasplante doble, HTA o IMC. No diferencias entre grupos en estancia hospitalaria post-TH, incidencia RAC, infecciones o supervivencia. Creatinina post-TH grupo BAS/no BAS sem1 (1,2 vs. 1,05 mg/dL), sem2 (1,17 vs. 1,03 mg/dL), mes1 (1,15 vs. 1,07 mg/dL), mes6 (1,13 vs. 1,05 mg/dL), mes12 (1,18 vs. 1,01 mg/dL) (p > 0,05). En grupo BAS Crea basal vs. Crea m12: 1,22 vs. 1,16 mg/dL (p = 0,000).

Conclusiones: El empleo de una dosis única de BAS con introducción tardía de TAC es factible y segura y permite preservar la función renal en pacientes que presentan factores de riesgo de disfunción renal.

P-168. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA HUMORAL Y CELULAR A LA VACUNA FRENTE A SARS-COV-2 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO. COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES TOLERANTES Y NO TOLERANTES Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA SEGÚN EL TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN

Carlota Jordán Iborra^{1,2}, Mercedes Iñarrairaegui Bastarrica^{1,3,4}, Gabriel Reina González^{3,5}, Amaya Redín¹, Fernando Rotellar Sastre⁶ y José Ignacio Herrero Santos^{1,3,4}

¹Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²Medicina Interna, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁵Departamento de Microbiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁶Unidad de hepatobiliar y trasplante hepático (Cirugía general), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción: Los receptores de trasplante hepático tienen una peor respuesta a la vacuna frente a SARS-CoV-2 que la población general. Se desconoce si los pacientes trasplantados que han conseguido interrumpir la inmunosupresión (tolerantes) recuperan la capacidad de respuesta a las vacunas. Hasta el momento, pocos estudios han valorado la respuesta inmune humoral y celular.

Objetivos: Evaluar la respuesta humoral y celular a la vacuna frente a SARS-CoV-2 de los trasplantados hepáticos tolerantes, compararla con los que reciben inmunosupresión y valorar el efecto de los diferentes inmunosupresores.

Métodos: Se reclutaron 24 receptores de trasplante hepático tolerantes y 3 controles por cada tolerante (pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor, emparejados por edad, sexo y tiempo transcurrido desde el trasplante). Tras excluir a aquellos trasplantados por hepatopatía autoinmune, con patología tumoral activa y los que habían padecido infección por SARS-CoV-2 previamente, se incluyeron 22 tolerantes y 60 controles. Recibieron 3 dosis de vacuna mRNA frente a SARS-CoV-2 la segunda dosis se administró 3-4 semanas después que la primera y la tercera, al cabo de seis meses. Se evaluó la respuesta humoral mediante la cuantificación total de anticuerpos (IgG + IgM) frente al *receptor binding domain* (RBD) de la proteína *spike* de SARS-CoV-2 (Anti-S). La detección cualitativa de IgG + IgM contra la nucleocápside viral (Anti-N) que indica infección natural previa se utilizó para excluir a pacientes con infección previa. La respuesta celular fue medida usando un kit comercial de interferón- γ . Las evaluaciones se hicieron antes de la segunda dosis, 1 y 3 meses después de ésta y un mes después de la tercera dosis. También se midieron los anticuerpos

neutralizantes antes de la tercera dosis. Se comparó la respuesta celular y humoral a la vacuna entre pacientes tolerantes y trasplantados inmunosuprimidos. Se hizo un análisis adicional comparando la respuesta de 21 pacientes en monoterapia con tacrolimus y 9 pacientes en monoterapia con micofenolato mofetil (MMF).

Resultados: Tanto la respuesta humoral como celular fueron mayores en los tolerantes, siendo más evidente tras la primera y segunda dosis. Tras la tercera dosis, las diferencias entre los grupos no fueron significativas. La respuesta humoral a la vacuna fue significativamente menor en los pacientes que recibían MMF en monoterapia que en los que recibían monoterapia con tacrolimus. Las diferencias se atenuaron tras la tercera dosis. Por el contrario, la respuesta inmune celular fue significativamente menor en los pacientes que recibían monoterapia con tacrolimus que en los otros dos grupos.

Conclusiones: Los pacientes tolerantes tienen una mejor respuesta humoral y celular frente a SARS-CoV-2 que los pacientes inmunosuprimidos a la vacuna. El MMF parece tener un mayor efecto en la respuesta humoral mientras que el TAC tiene un mayor efecto sobre la respuesta celular.

P-169. RIESGO DE RECURRENCIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO. VALIDACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DE RECURRENCIA MORAL Y RETREAT

Victor José Echavarría¹, Antonio Cuadrado Lavín¹, Jose Ignacio Fortea¹, Carlos Rodríguez-Lope¹, Federico Castillo², Roberto Fernández-Santiago², Juan A. Echeverri², María del Mar Achalandabaso², Enrique Toledo², Juan Carlos Rodríguez-Sanjuan², Javier Crespo¹ y Emilio Fábrega¹

¹Servicio 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. ²Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción: El trasplante hepático (TH) es un tratamiento curativo para el carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio temprano no resecable. Sin embargo, las tasas de recurrencia tumoral (RT) varían entre el 8% y el 20% a pesar de los estrictos criterios de selección. Existen herramientas pronósticas de RT, como los riesgos pre-MORAL o RETREAT, que es necesario validar.

Objetivos: Determinar la tasa de RT en pacientes sometidos a TH en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), identificar los factores asociados y evaluar la capacidad predictiva de los riesgos MORAL y RETREAT.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes TH entre 2010 y 2019 en el HUMV. Se excluyeron pacientes con trasplante de hígado-riñón, retrasplante, infección por VIH, supervivencia inferior a 90 días o HCC incidental. Se recopilaron variables demográficas, relacionadas con la enfermedad hepática, el TH, el tumor y con el seguimiento (RT y muerte). Se analizó la RT mediante el Kaplan-Meier utilizando la prueba de log-rank para las comparaciones entre grupos; se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox multivariante. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Cantabria.

Resultados: La RT ocurrió en el 13,6% de los 66 pacientes analizados (IC95% = 7,3-23,9), principalmente extrahepática (67%) y temprana (primeros 5 años) (75%). La RT se asoció significativamente con el aumento del índice de masa corporal (imc) (HR = 1,3 [IC95% = 1,1-1,5]), la microinvasión vascular (HR = 8,8 [1,6-48,0]), y un riesgo pre-MORAL medio (HR = 20,4 [3,0-140,4]) y alto (HR = 30,2 [1,6-568,6]). La RT también mostró una asociación significativa con una mayor mortalidad.

Conclusiones: En nuestra cohorte, la RT tras el TH es del 13,6%. Factores como el IMC, la microinvasión vascular y el riesgo pre-MORAL medio/alto están asociados con la RT.

P-170. LA BIOPSIA RENAL TRANSYUGULAR ES ÚTIL Y SEGURA EN LA EVALUACIÓN PRETRASPLANTE DE PACIENTES CON HEPATOPATÍA Y DATOS SIMULTÁNEOS DE ENFERMEDAD RENAL

Álvaro Suárez Toribio¹, Idoia Agulleiro Beraza¹, Pablo Román García², Alba Temprado Collado³, Manuela Fátima Domínguez Borrero¹, Verónica Nacarino Mejías², María Teresa Ferrer Ríos¹, José Manuel Sousa Martín¹, Macarena Naranjo Arellano³ y Álvaro Giráldez Gallego¹

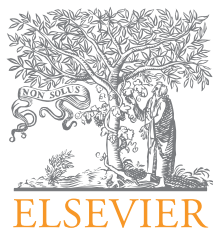
¹Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Radiología Intervencionista, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Nefrología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: Analizar la utilidad de la biopsia renal transyugular (BRTY) en pacientes con hepatopatía, fundamentalmente dentro de la evaluación de su idoneidad como candidatos a trasplante hepático (TH) o heparotorrenal (THR).

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico y descriptivo de nuestra serie de casos de pacientes hepatópatas sometidos a una BRTY por sospecha de enfermedad renal simultánea. Se analizaron la tasa de éxito y complicaciones del procedimiento y las implicaciones sobre el manejo y pronóstico que supusieron los resultados obtenidos.

Resultados: De un total de 53 pacientes sometidos a BRTY entre enero de 2017 y junio de 2023, 26 de ellos padecía una enfermedad hepática (edad 55,8 ± 9,3 años; 76,9% hombres), principalmente por alcohol (42,3%). Un 61,5% eran diabéticos. La mediana del filtrado glomerular era de 38 (27-43) ml/min, la de proteinuria de 956 (192-4575) mg/24h y un 57,7% presentaban hematuria significativa. Un 92,3% de estos 26 pacientes presentaba una cirrosis hepática (MELD 16 [13-20]; Child-Pugh 8 [6-9]), todos ellos con datos de hipertensión portal clínicamente significativa. Se obtuvo éxito técnico de la BRTY en 23/26 casos (88,5%) y el 95,7% de estas muestras fueron representativas (22/23), tras la obtención de una mediana de 5 (4-7) cilindros y de 15 (8-24) glomérulos por procedimiento. Presentaron complicaciones cinco pacientes (19,2%), ninguna de ellas mortal. La BRTY se realizó en el contexto de la evaluación como candidatos a trasplante en 13/26 casos (50%), siendo incluidos en lista 10 de ellos (76,9%). Durante una mediana de seguimiento de 374 [117-917] días, cinco pacientes se sometieron a THR, uno a TH aislado, ocho fallecieron y 12 se encuentran en seguimiento (uno de ellos en lista de THR).

Conclusiones: La BRTY es una herramienta segura y de utilidad en la toma de decisiones sobre la idoneidad del TH o THR.



PÓSTERES VIRTUALES

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

Madrid, 14-16 de febrero de 2024

Cáncer de hígado “Clínica”

V-1. EFICACIA, SUPERVIVENCIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL HEPÁTICA CON MICROESFERAS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Berta Cuyàs¹, Ainhoa Sanchez^{1,1}, Rubén Guerrero², Jorge Hernández², Ivan Martín³, Ingrid Gasó³, María Gámez³ y Adolfo Gallego¹

¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España. ²Servicio de Radiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción: La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento recomendado para el hepatocarcinoma (HCC) en estadio intermedio (BCLC B) y en estadios tempranos (BCLC 0-A) no candidatos a cirugía o tratamiento percutáneo. Como resultado del aumento de la esperanza de vida de los pacientes con cirrosis hepática, se ha incrementado la incidencia del hepatocarcinoma en pacientes de mayor edad y hay más sujetos de edad avanzada candidatos a TACE. Sin embargo, los datos sobre seguridad y eficacia de la TACE en este grupo de pacientes es limitada en nuestro medio.

Objetivos: Comparar la eficacia, la supervivencia y la seguridad del tratamiento del HCC con TACE con partículas cargadas de doxorubicina (DEB-TACE) en los pacientes ≥ 75 años (edad avanzada) vs. los pacientes menores de 75 años.

Métodos: Se analizaron de manera retrospectiva los pacientes con HCC tratados con DEB-TACE en nuestro centro entre diciembre 2015 y enero 2023. Los pacientes se dividieron en dos grupos según la edad: ≥ 75 años y < 75 años. Se realizaron uno o más ciclos de DEB-TACE en función de la respuesta alcanzada según el protocolo asistencial de nuestro centro. Se determinaron las tasas de respuesta completa (RC), parcial (RP) y objetiva (RO) según criterios mRECIST, la supervivencia global (SG) mediante Kaplan-Meier y la tasa de efectos adversos (EA).

Resultados: Se incluyeron 68 pacientes, 31 (45,6%) ≥ 75 años y 37 (54,4%) < 75 años. El HCC era multifocal en el 51,7% y el 62,1% de los pacientes, respectivamente, p NS. Entre los pacientes de edad avanzada, el 58,1% eran estadio BCLC A y el 41,9% BCLC B, vs. el 43,2% y el 56,8% de los pacientes < 75 años, p NS. El número de ciclos de DEB-TACE fue similar en ambos grupos ($1,68 \pm 0,82$ vs. $1,92 \pm 1,01$; p NS). La tasa de RC, RP y RO en el grupo de edad avanzada fue del 29%, 22,6% y 51,6% respectivamente, similar a la del grupo < 75 años (35,1%, 13,5% y 48,6%), p NS. La supervivencia global de toda la cohorte fue de 32,04 (IC95% 25,18-38,90) con un seguimiento medio de $22,53 \pm 17,32$ meses. La probabilidad de supervivencia a 1 y 2 años fue del 69,4% y el 31% en los pacientes de edad avanzada, sin diferencias significativas respecto a los de edad < 75 años: 69,7% y 50,2%. La tasa de EA fue similar en ambos grupos: 32,3% en los de edad avanzada vs. 35,1% (p NS) en < 75 años. Únicamente 3 pacientes en toda la cohorte (4,4%) presentaron un EA grave y un paciente (1,4%) falleció por complicaciones derivadas de la DEB-TACE. Tampoco se observaron diferencias en eficacia, seguridad y SG cuando se compararon los pacientes ≥ 80 años respecto los < 80 años.

Conclusiones: Los pacientes de edad avanzada tratados con DEB-TACE presentan un perfil de eficacia y seguridad similar a la del grupo < 75 años, sin diferencias en cuanto a supervivencia. Estos resultados sugieren que la edad avanzada no debería ser una contraindicación para el tratamiento del HCC con DEB-TACE.

V-2. EL PAPEL DEL BCLC Y LA ALFALFETOPROTEÍNA EN EL DIAGNÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA

Ana Crespo Catalá, Paula Calero Gozávez, Ana M. Antolí Miró, Paula Jiménez Martínez, Cristina García Ródenas, María P. Ríos Peset, Lucía Durbán Serrano, Sonia Chimenó Hernández, Concepción Gisbert Moya y Salvador Benlloch Pérez

Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, España.

Introducción: La clasificación BCLC es una herramienta pronóstica sencilla que permite estadiar y establecer una recomendación terapéutica. El papel de la alfafetoproteína (AFP) es un biomarcador controvertido en el diagnóstico del hepatocarcinoma (CHC).

Objetivos: El objetivo principal fue analizar si existen diferencias en el BCLC de los pacientes diagnosticados durante el seguimiento frente a aquellos diagnosticados *de novo*. También analizamos el papel de la AFP al diagnóstico.

Métodos: Realizamos un estudio de cohortes observacional, analítico y retrospectivo de pacientes con CHC diagnosticados en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia desde enero de 2018 hasta agosto de 2023.

Resultados: Se incluyeron 124 pacientes con CHC (82,3% hombres vs. 17,7% mujeres). La mediana de edad fue de 68 años (RIQ 60-75). En nuestra cohorte, la mayoría (53,2%) fueron diagnosticados durante el seguimiento y un 46,8% fueron diagnosticados como debut, sin hepatopatía diagnosticada previamente. Comparando entre estos dos grupos, el BCLC fue más avanzado en aquellos pacientes sin hepatopatía conocida ($p < 0,001$). De los 124 enfermos, se evaluó la AFP en 121 de ellos, siendo la mediana de 7,8 (RIQ 3,5-104). Dado que los valores de la AFP seguían una distribución asimétrica, se realizaron 3 grupos (< 10 , $10-400$, > 400). Así, se obtuvieron diferencias en los valores de AFP entre los distintos estadios de BCLC ($p 0,018$); así como entre los diagnosticados bajo el screening frente a aquellos con un diagnóstico *de novo* ($p 0,049$).

Conclusiones: Nuestra cohorte refleja unos datos demográficos similares a los descritos en la literatura. Los pacientes que siguen el programa de cribado mediante ecografía semestral son identificados en estadios más precoces cuando se desarrolla CHC. Es importante fomentar la adherencia de los pacientes a los programas de cribado. Niveles elevados de AFP al diagnóstico se relacionan con un estadio BCLC más avanzado. No obstante, hay que tener en cuenta que la tendencia o evolución de la AFP tiene mayor valor clínico que un valor aislado de AFP.

V-3. ETIOLOGÍA DEL HEPATOCARCINOMA: ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Ana Crespo Catalá, Paula Calero Gozávez, Ana M. Antolí Miró, Paula Jiménez Martínez, Cristina García Ródenas, María P. Ríos Peset, Lucía Durbán Serrano, Sonia Chimenó Hernández, Concepción Gisbert Moya y Salvador Benlloch Pérez

Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, España.

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) es un problema de salud importante a nivel mundial y una de las principales causas de muerte por cáncer. Los AAD han supuesto un impacto en las tasas de CHC por VHC. Existe un aumento reciente en la incidencia de OH y NAFLD.

Objetivos: El objetivo principal fue determinar la etiología predominante de la cirrosis en los pacientes diagnosticados de CHC en nuestro medio y valorar si existe un cambio en el paradigma en los últimos años. También analizamos si existen diferencias en la etiología según el sexo y el BCLC al diagnóstico.

Métodos: Realizamos un estudio de cohortes observacional, analítico y retrospectivo de pacientes con CHC diagnosticados en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia desde enero de 2018 hasta agosto de 2023. Analizamos la etiología predominante de cada CHC y en caso de coexistir más de 2 etiologías, la consideramos mixta. Comparamos la etiología del CHC en los pacientes diagnosticados en 2 periodos de tiempo: enero 2018-octubre 2020 vs. noviembre 2020-agosto 2023.

Resultados: Se detectaron 124 pacientes con CHC, con un predominio del sexo masculino (82,3% hombres vs. 17,7% mujeres). La mediana de edad fue de 68 años (RIQ 60-75). Al diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentaban un BCLC A (45,2%). El resto presentaron un BCLC O (2,4%), B (17,7%), C (17,7%), D (16,9%). La etiología más prevalente fue el VHC (31,5%), seguida de la etiología

mixta (29,8%) y el alcohol (23,4%). Otras fueron NAFLD (7,3%), CBP (0,8%), autoinmune (0,8%), criptogenética (3,2%) y viral no VHC (3,2%). No se encontraron diferencias significativas en la etiología con el paso del tiempo ($p 0,068$). Sí encontramos diferencias en la etiología según el sexo ($p < 0,001$) y según el BCLC al diagnóstico agrupado: O, A vs. B, C, D ($p 0,003$).

Conclusiones: El VHC sigue siendo la causa más frecuente de CHC. Es necesaria la eliminación del mismo y continuar el cribado en cirróticos curados del VHC. Aunque no se encontraron diferencias en la etiología del CHC con el tiempo, hacen falta estudios de mayor tamaño para encontrar significación estadística. Llama la atención el aumento de la etiología mixta, donde cobra relevancia el NAFLD, cada vez más importante. Existe un predominio del VHC en las mujeres frente al alcohol y la etiología mixta en los hombres. En la literatura se han descrito estadios BCLC más avanzados para etiologías como el NAFLD. En nuestra cohorte observamos un BCLC más evolucionado en la etiología NAFLD así como en la mixta, donde también participa el NAFLD.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

V-4. ELEVADA VALIDEZ DE LOS CRITERIOS DE BAVENO VI Y VI EXPANDIDOS EN EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE VARICES ESOFÁGICAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA. ESTUDIO DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Gemma Cerezal Gómez¹, Mariano Gómez Rubio^{1,2}, María Orts Infante³, Luz María Muñoz García³, Alba Sesmero Pericacho², Fernando Gil Ares³, Elena San Miguel Amelivia^{1,2}, Cristina López Martín^{1,2}, Pierina Monasterios Maestra^{1,2}, Theodora Savescu^{1,2}, Irene Andaluz García³, Laura Santos Santamaría³, Rodrigo Nájera Muñoz³, Laura Guberna Blanco³, Verónica Opio Maestro^{1,2}, Javier Pérez-Bedmar Delgado³ y Beatriz de Cuenca Morón^{2,3}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe, España. ²Universidad Europea de Madrid, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe, España.

Introducción: La hipertensión portal (HTP) es la complicación más frecuente de la hepatopatía crónica avanzada compensada (cACLD) y es la responsable de las varices esofágicas, causa de una hemorragia con elevada morbimortalidad. Al existir tratamiento profiláctico de la hemorragia varicial resulta importante identificar a los pacientes con varices. En las reuniones de Baveno VI y VII se ha propuesto la medida de la rigidez hepática y los valores de plaquetas como test no invasivos para la identificación de enfermos con varices esofágicas. El objetivo de este estudio fue validar estos criterios en un estudio de práctica clínica.

Métodos: Se seleccionaron retrospectivamente los pacientes con cACLD (definida como rigidez hepática mediante elastografía de transición > 10 kPa en hepatopatía crónica compensada) diagnosticados consecutivamente entre los años 2015-2023. Se evaluaron según los criterios de Baveno VI (> 20 kPa + < 150 plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$) y Baveno VI expandidos (> 25 kPa + < 110 plaquetas $\times 10^3/\mu\text{L}$). Fueron criterios de exclusión los antecedentes de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, presencia de varices o tratamiento betabloqueante. La endoscopia de cribado se realizó en un plazo inferior a 12 meses respecto a la elastografía de transición (Fibroscan®) y analítica. Se compararon las características clínicas según existieran o no varices con necesidad de tratamiento (varices NT). Se calcularon sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VP+) y valor predictivo negativo (VP-).

Resultados: Se incluyeron 121 pacientes (edad media 66 años, varones 56%, etiología predominante viral 43%). Rigidez hepática $21,0 \pm 13,5$ kPa. Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) $170,0 \pm 70,7$. Prevalencia de varices 27,3%, 9% varices NT.

Características clínicas asociadas con presencia de varices NT			
	Varices NT	No Varices NT	p<
Rigidez hepática (kPa)	41,3±23,5	18,9±10,1	0,01
Bilirrubina total (mg/dl)	1,34±0,74	0,64±0,35	0,015
Albumina (g/dl)	3,66±0,57	4,24±0,61	0,008
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	123.090±74.180	180.190±68.615	0,01

No existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, sexo y etiología.

Criterios	S(%)	E(%)	VP+(%)	VP-(%)
Baveno VI				
Varices	79	45	35	85
Varices NT	100	43	15	100
Baveno VI expandidos				
Varices	61	74	47	83
Varices NT	91	70	23	99

Conclusiones: Existen características clínicas rutinarias que, relacionadas con la mayor disfunción hepática y/o HTP, hacen sospechar la presencia de varices en la cACLD. Los criterios de Baveno VI y VI expandidos permiten detectar con elevada fiabilidad la presencia de varices esofágicas especialmente las de riesgo hemorrágico. La sensibilidad es más elevada en los criterios simples. Los pacientes que no cumplen los criterios de Baveno VI no presentan varices de riesgo hemorrágico. Estos hallazgos resultan de utilidad en la selección de los pacientes con cACLD para la indicación de endoscopia de cribado que permitiría evitar un número significativo de procedimientos.

V-5. UROQUINASA INTRAPERITONEAL EN PACIENTES CON CIRROSIS Y PERITONITIS BACTERIANA SECUNDARIA CON ASCITIS TABICADA

Víctor Acín Garcés¹, Jordi Asensio Porti¹, Víctor José Gomariz Carrillo¹, Montserrat Camps Fajol¹, Miguel Ángel Ríos Vives², Berta Cuyàs Espí¹, Rodrigo Medrano Caviedes^{3,4}, Juan Carlos Pernas Canadell^{2,4}, María Àngels Escorsell Mañosa¹, Germán Soriano Pastor^{1,4,5} y Maria Poca Sans^{1,5}

¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España. ²Servicio de Radiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, España. ³Servicio de Cirugía general, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, España. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁵CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción: La peritonitis bacteriana secundaria (PBS) es la infección del líquido ascítico secundaria a un foco infeccioso intra-abdominal. La PBS favorece la aparición de septos por depósitos de fibrina, dando lugar a la ascitis tabicada que dificulta la difusión del antibiótico y el drenaje mediante paracentesis. El tratamiento de la PBS con ascitis tabicada se basa en antibioterapia combinado con cirugía, aunque en ocasiones está contraindicada por elevado riesgo quirúrgico. En el empiema tabicado está ampliamente extendido el uso de agentes fibrinolíticos intrapleurales con alta eficacia y seguridad. De forma análoga, proponemos la administración intraperitoneal de uroquinasa, un agente fibrinolítico, en la PBS con ascitis tabicada como alternativa o complemento a la cirugía.

Objetivos: Describir la evolución y complicaciones tras tratamiento con uroquinasa intraperitoneal en pacientes con cirrosis y PBS con ascitis tabicada.

Métodos: Se han incluido pacientes con PBS y ascitis tabicada tratados con uroquinasa. La uroquinasa se administró a través de drenajes intraperitoneales colocados bajo control ecográfico. Se introdujeron 100.000 UI de uroquinasa en 10 mL de suero fisiológico

de dejándose sellado durante 1 hora cada 8-12 h. Se realizaron controles ecográficos cada 3-5 días hasta la desaparición de los tabiques. Se han analizado variables clínicas y analíticas, eficacia del tratamiento y complicaciones.

Resultados: Entre 2017 y 2023, 5 pacientes con cirrosis y PBS con ascitis tabicada se trataron con uroquinasa intraperitoneal. Todos eran hombres con edad 57-75 años que presentaban ascitis de forma recurrente, MELD 14 a 26 y Child-Pugh B7 a C10. El origen de la PBS fue: 2 posquirúrgicos por perforación intestinal y gástrica, 1 microperforación por hernia, 1 por hematoma abdominal infectado y 1 de origen no identificado. Todos cumplían los criterios de Runyon. Los cultivos del líquido ascítico fueron positivos en todos, 2 de ellos polimicrobianos. En 3 pacientes el manejo fue conservador con antibioterapia junto con uroquinasa. En los 2 restantes el manejo inicial fue quirúrgico, administrando la uroquinasa por persistencia de peritonitis y ascitis tabicada pese a la cirugía y antibioterapia. En total recibieron entre 18-49 días de antibiótico de amplio espectro y 5-12 días de uroquinasa. La ascitis tabicada y la peritonitis se resolvió en todos ellos. Ninguno de los pacientes presentó complicaciones derivadas de la administración de uroquinasa.

Conclusiones: La administración de uroquinasa intraperitoneal, en combinación con el tratamiento antibiótico adecuado, parece una opción eficaz y segura en el manejo de la PBS con ascitis tabicada en los pacientes con cirrosis. Su uso es especialmente razonable en aquellos pacientes con alto riesgo quirúrgico o persistencia de tabiques pese a la cirugía.

V-6. CIRUGÍA DE FONTAN Y DAÑO HEPÁTICO. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Marta Lecuona Muñoz, Ana Lancho Muñoz, Flor Noguera López, Eduardo Redondo Cerezo y María Dolores Espinosa Aguilar

Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

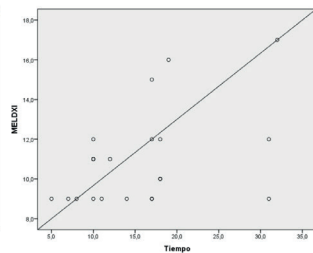
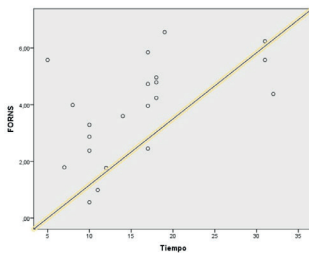
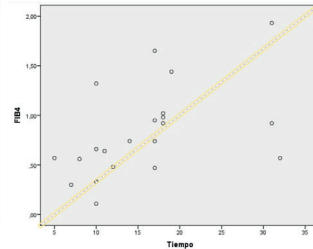
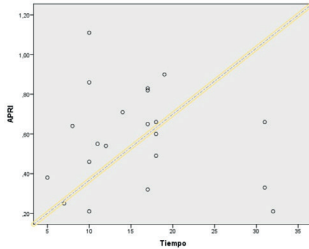
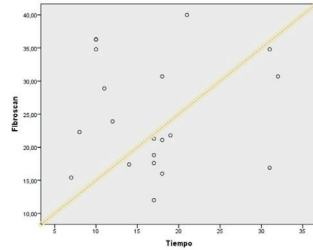
Introducción: La cirugía de Fontan constituye una alternativa quirúrgica en pacientes que presentan una cavidad ventricular única. De forma secundaria, genera un aumento de PVC que transmitido a los sinusoides hepáticos ocasiona fibrosis y finalmente cirrosis.

Métodos: Este estudio incluye 22 pacientes valorados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada en 2021-2023. Se recogieron datos demográficos, variables analíticas, Fibroscan al inicio del seguimiento, índices predictores de fibrosis, datos de hipertensión portal, hemodinámica hepática y biopsia hepática.

Resultados: De los 22 pacientes el 50% eran hombres, con una edad media de 23,26 años y un tiempo medio desde la cirugía de 16,05 años. En la tabla adjunta se muestran media y DE de las variables analizadas. En tres pacientes se realizó estudio de hemodinámica hepática. En todos el l GPVH fue < 8 mmHg y sin embargo, presentaban aumento de presión libre (> 11 mmHg) y enclavada (> 17 mmHg). Posteriormente mediante biopsia hepática se ha confirmado presencia de fibrosis F4 en uno de ellos y F3 en los dos restantes. Respecto a los índices de fibrosis, aunque el valor medio en Fibroscan es 24,8 KPa, ningún paciente ha obtenido un APRI, FORNS, FIB-4 o MELD-XI elevado. En la imagen adjunta se muestra la correlación entre estas variables (ordenadas) y el tiempo transcurrido desde la cirugía (abscisas). Pese al tamaño muestral limitado, un mayor tiempo desde la intervención se asocia con un valor superior en Fibroscan y una mayor puntuación en estos índices.

Conclusiones: La cirugía de Fontan permite paliar la patología cardíaca en pacientes con ventrículo único, pero genera a corto-medio plazo daño hepático irreversible que resulta difícilmente valorable con las técnicas habitualmente empleadas en la práctica clínica. Son necesarios más estudios que permitan mejorar la atención de estos pacientes cuya solución definitiva en estadios finales pasaría por el doble trasplante hepático y cardíaco.

	MEDIA	D.E
FIBROSCAN	24.8	8.45
APRI	0.45	0.24
FORNS	3.83	1.72
FIB-4	0.82	0.45
MELD-XI	10.95	2.43
BILIRRUBINA	1.20	0.82
GOT	32.05	13.07
GPT	29.28	10.61
FA	122.38	71.22
GGT	51.86	26.15
PLAQUETAS	220.904	212.965
INR	1.25	0.25



V-7. LA SUPLEMENTACIÓN DE MICRONUTRIENTES Y NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA SE ASOCIA A MEJORÍA DE LA FRAGILIDAD Y CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Maria Poca¹, Raquel Díaz-Ruiz², Eva Román³, Ángela Morales⁴, Berta Cuyàs¹, Rocío Panadero⁵, Cristina Velasco⁴, Marta Puerto⁶, Marta Rapado^{5,7}, Marta Fernández-Castillo⁸, Elena Blázquez⁸, Rafael Correa⁸, Irene Bretón⁴, Rafael Bañares², German Soriano⁹ y Rita García-Martínez²

¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona, España. ²Servicio de Patología Digestiva, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, CIBERehd, Madrid, España. ³Escola Universitària d'Infermeria EUI- Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Madrid, España. ⁵Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBERSAM, ISCIII, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ⁶Laboratorio de Hepatología y Gastroenterología, IISGM-HGU Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. ⁷Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBERSAM, Madrid, España. ⁸Laboratorio de Inmunorregulación, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: Los pacientes con cirrosis presentan con frecuencia síndrome de fragilidad, el cual se asocia con un peor pronóstico y una mayor incidencia de eventos indeseables, independientemente del grado de insuficiencia hepática. El déficit de vitamina D se ha relacionado con la fragilidad por lo que su suplementación podría mejorar la fragilidad en estos pacientes.

Objetivos: Analizar si la suplementación de vitamina D mejora la fragilidad en pacientes con cirrosis descompensada.

Métodos: Se incluyeron pacientes con cirrosis y déficit de vitamina D después del alta tras una hospitalización por descompensación en dos hospitales de tercer nivel. Se suplementó la vitamina D de acuerdo a las recomendaciones actuales (1 amp de 266 µg/semana si deficiencia y 1 amp/2 semanas si insuficiencia). Asimismo, se corrigieron otros déficits vitamínicos y de oligoelementos si procedía. Los pacientes se siguieron cada 3 meses durante un año y se determinaron parámetros clínicos y analíticos, con especial énfasis en la fragilidad, evaluada mediante el índice de Fried, la fuerza muscular y el test Timed Up&Go (TUG) y la composición corporal por antropometría y DEXA.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes, de los cuales 27 llegaron a los 6 meses del estudio y 22 a los 12 meses. Se analizaron los 27 pacientes que llegaron a los 6 meses (edad 62 ± 11 años; 5 mujeres y 22 hombres; 6 robustos, 12 prefrágiles y 9 frágiles; 13 con sarcopenia; etiología enólica 48%; Child-Pugh $7 \pm 1,5$, MELD 11 ± 4). Respecto a los valores basales, los niveles de vitamina D se normalizaron a los 6 meses, manteniéndose a los 12 meses ($p < 0,001$ respecto a valores basales). Los pacientes presentaron una mejoría en el índice de fragilidad de Fried a los 6 meses ($0,88 \pm 1,07$ vs. $1,77 \pm 1,36$ basal, $p = 0,002$; 50% robustos vs. 22% basal, $p = 0,05$) y en la fuerza muscular a los 6 meses ($26,8 \pm 7,3$ vs. $24,5 \pm 6,9$ kg basal, $p = 0,001$) y 12 meses ($27,6 \pm 6,7$ kg, $p = 0,002$ respecto a basal) de forma similar en hombres y mujeres. Los cambios en la fuerza fueron más marcados en los pacientes con sarcopenia y en los frágiles y prefrágiles, y la mejoría en la fragilidad fue mayor en los frágiles. Se observó una mejoría en prealbúmina y colesterol HDL, y un aumento de peso y del % de masa grasa ($30,5 \pm 7,4$ vs. $27,7 \pm 7,8\%$ basal, $p = 0,005$) durante el seguimiento.

Conclusiones: La suplementación de vitamina D y otros micronutrientes en los pacientes con cirrosis descompensada se asocia a una mejoría de la fragilidad y la fuerza muscular. Asimismo, se asocia a cambios en la composición corporal por lo que debe prestarse especial atención a la supervisión de la dieta y el control del peso. La identificación sistemática y corrección de micronutrientes puede tener un impacto positivo en la morbimortalidad en los pacientes con cirrosis descompensada.

V-8. EPIDEMIOLOGÍA DE CULTIVOS POSITIVOS EN LÍQUIDO ASCÍTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS EN LA REGIÓN SANITARIA DE LLEIDA. RESULTADOS PRELIMINARES

Irene Pascual¹, María Ramírez¹, Laia Vergés¹, Diego Vázquez¹, Diana Carolina Bayas², Tamara Revuelto¹, Jordi Garreta², Josep Miñana¹, Montserrat Planella¹, Carlos Aracil¹ y Patricia Huelin¹

¹Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España. ²Hospital Santa María, Lleida, España.

Introducción y objetivos: La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una infección habitual en la cirrosis. Suelen ser infecciones monomicrobianas obteniendo cultivo positivo en $< 50\%$ de los casos. Aunque las bacterias gramnegativas siguen siendo predominantes, se observa un incremento progresivo de las infecciones por grampositivas y multirresistentes. Existen diferencias en la microbiología de las infecciones por PBE entre diferentes áreas sanitarias por lo que la realización de estudios que describan la epidemiología local es fundamental para adaptar estrategias de tratamiento. Con este objetivo, hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo sobre la epidemiología de la microbiología de las PBE en pacientes cirróticos en el área de salud de Lleida.

Métodos y resultados: Hemos analizado 51 líquidos ascíticos con cultivo positivo en pacientes cirróticos, recogidos desde 2017. Un 64% de los pacientes eran hombres, la mayoría con cirrosis de ori-

gen enólico y con función hepática al ingreso CHILD 9 (IQR 8-12), MELD 21 (15-23). Del total de líquidos con cultivo positivo un 53% se correspondían con PBE, 27% PBS, y 19% bacterioascitis. De los pacientes con PBE, 19% habían tenido PBE previa, 50% persistían con enolismo activo y 37% eran diabéticos. Un 7% recibían profilaxis con rifaximina, 30% norfloxacino y 78% recibían tratamiento con IBP. El 44% de las PBE fueron asociadas a sistema sanitario. Durante el ingreso un 48% desarrollaron AKI, 30% HDA, 22% EH y 25% fueron *exitus* durante el ingreso. La mortalidad a los 90 y 180 días fue del 48% y 70% respectivamente. En el análisis epidemiológico objetivos con mayor prevalencia infección por *E. coli* 26%, seguido de *E. faecium* 11%, *E. faecalis* 7% y *S. aureus* 7%. Los hemocultivos mostraron rentabilidad del 44%. Encontramos un 22% de cepas resistentes a quinolonas, 7% a piperacilina-tazobactam y 18% a amoxicilina-clavulánico. Existe un cultivo positivo por *E. coli* BLEE y uno positivo por productora de carbapenemasas, ambas asociadas a sistema sanitario. El uso previo de norfloxacino se correlacionó con mayor incidencia de resistencia a quinolonas (67%, $p < 0.01$), y la resistencia a quinolonas fue significativamente más alta en pacientes con historial de PBE previa (60%, $p < 0.01$).

Conclusiones: Estos resultados son consistentes con la evidencia científica previa. La alta resistencia a quinolonas en pacientes bajo profilaxis con las mismas sugiere que deberíamos replantearnos un cambio en la profilaxis de estos pacientes. Sorprende la baja incidencia de bacterias multirresistentes (MDR) asociada a sistema sanitario, por lo que podríamos replantearnos el tratamiento empírico en esta zona.

V-9. EVOLUCIÓN DEL COVID19 EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

Ana Hurtado Soriano¹, Roser Muñoz¹, María Teresa Pomares¹, José Sánchez Payá^{2,3}, Inés Montiel⁴, Sonia Pascual¹ y José M^a Palazón³

¹Servicio de Digestivo, Hospital Balmis, Alicante, España.

²Unidad de Epidemiología, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Balmis, Alicante, España. ³Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, España. ⁴Atención Primaria, Departamento de Salud Hospital General, Alicante, España.

Introducción: Los pacientes con hepatopatía crónica presentan una alteración inmune que puede favorecer la aparición de un COVID-19 (C19) grave. El objetivo de este estudio es determinar si la presencia de hepatopatía crónica (HC) es un factor asociado a C19 grave en el ámbito del DSA-HG.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo del primer cuartil de 4.992 enfermos diagnosticados de C19 en el DSA-HG, entre marzo a diciembre de 2020, con datos para su análisis. Los datos se han obtenido de la historia clínica. La afectación respiratoria (AR) se clasificó en leve, grave (disnea, hipoxia o afectación pulmonar > 50%) o crítica (fallo respiratorio, *shock* o disfunción multiorgánica). El C19 se consideró grave si requería hospitalización, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o era causa de muerte. Mediante χ^2 se ha realizado un estudio de homogeneidad de las variables clínicas de los pacientes con y sin HC. Para el estudio de asociación de las variables explicativas (hepatopatía, etc.) y para cada una de las variables resultado (hospitalización, ingreso en UCI y mortalidad) se utilizó χ^2 , y para cuantificar la magnitud de la asociación se ha calculado la *odds ratio* (intervalo de confianza) [OR (IC95%)]. Mediante regresión logística se ha calculado la OR ajustada por aquellas variables que no se distribuyeron de manera homogénea entre los pacientes con y sin hepatopatía, y con aquellas que se asociaban con las variables de gravedad.

Métodos: La muestra comprende 1.194 pacientes; hombres 49,2% (588); con una edad 1-99 Q4 (59-99) 25,2% (301); la mayoría no presentaron comorbilidades: 62,1% (742) una 22,9% (273) y múltiple 15% (179).

Se incluían 61 pacientes con HC [6,6% cirrosis] de los que 86,9% (53) presentaban síntomas de C19 frente a 68,9% (781) en el grupo sin HC; la AR fue grave/crítica en 34,4% (21) de HC y 11,8% (134) sin HC; en el grupo con HC la hospitalización 36,1% (22), ingreso-UCI 8,2% (5) y mortalidad 6,6% (4) fue superior al grupo sin HC 16,7% (189) 2,5% (28) y 2,3% (26) respectivamente. El valor de p para la diferencia observada en todas las variables, excepto en el sexo, era $< 0,05$. En el análisis multivariante (ORa), la presencia de hepatopatía no mostró una asociación significativa con la hospitalización 0,7 (0,2-2,2), ingreso en UCI 2,1 (0,7-6,1) y mortalidad HC 0,8 (0,2-3,3). Tanto la edad avanzada como la AR y la presencia de comorbilidades mostraron una asociación independiente con la hospitalización 4,2 (2,5-7,3), 117,5 (56,4-244,6) y 1,9 (1,0-3,7) respectivamente; ingreso en UCI 5,3 (2,0-13,8), incalculable y 6,3 (2,0-19,5) y mortalidad 14,7 (1,8-116,9), 16,7 (4,8-58,8) y 9,8 (1,2-80,9).

Conclusiones: Las características clínicas de los pacientes con C19 eran diferentes según la presencia o no de hepatopatía. En este estudio, la hepatopatía crónica no está asociada al desarrollo de un C19 grave; sin embargo, la edad avanzada, la AR y la existencia de múltiples comorbilidades sí que se muestran como factores independientes de mal pronóstico.

V-10. USO ACTUAL DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN HEPÁTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ana Torres Domínguez, Pilar del Pino Bellido, Cristina Rodríguez Delgado, Gema Romero Herrera, Marta Maraver Zamora, Rosario Osuna Molina, José Francisco Reina Solano y Ana Bejarano García

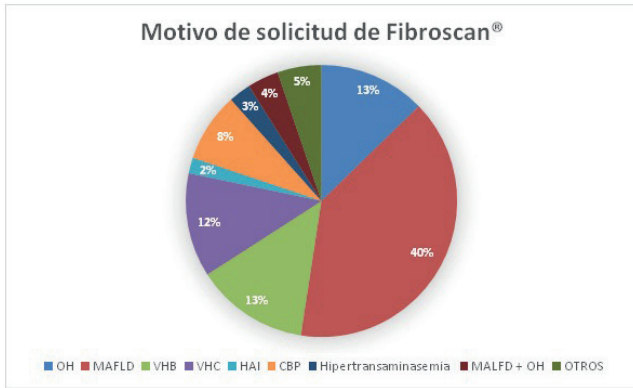
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Introducción: La elastografía hepática (Fibroscan®) ha ganado importancia en los últimos años especialmente desde el Consenso de Baveno VII (BVII), cuando se definen unos criterios para identificar, mediante la medición de la rigidez hepática, la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) y riesgo de descompensación hepática.

Objetivos: Analizar las indicaciones y características de los pacientes a los que se les solicita Fibroscan (FS). Identificar pacientes en riesgo de HPCS según los criterios BVII.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes a los que se solicitó FS entre septiembre-diciembre del 2022 en el Área Sanitaria del Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva). Se recopilaron variables demográficas, analíticas, indicación y resultado del FS, y la solicitud de pruebas endoscópicas para despistaje de varices esofágicas. Se calcularon test serológicos no invasivos de fibrosis (FIB-4) en pacientes con enfermedad hepática metabólica (Ehmet), y se identificaron los pacientes con riesgo de HPCS según criterios BVII (> 25 kPa, 15-20 kPa + < 110.000 plaquetas o 20-25kPa + < 150.000 plaquetas).

Resultados: Se incluyeron 272 pacientes, 51,8% varones, con edad mediana de 59,89 (51,37-67,78). Todos los FS fueron solicitados por Aparato Digestivo. Las indicaciones más frecuentes fueron Ehmet (39%) y las hepatitis virales (25,3%). El 54% tenía una enfermedad hepática conocida, y el 44,3% un FS previo. Ningún paciente presentaba previamente signos endoscópicos, radiológicos o hemodinámicos de HPCS. El 25,7% presentaron valores > 10 Kpa y 3,67% tenía > 25 Kpa. 16 pacientes (6%) tenían riesgo de HPCS. Del total de pacientes, se solicitaron 14 endoscopias para despistaje de varices esofágicas, cumpliendo criterios BVII 9 de ellos. Un paciente tenía varices esofágicas y presentaba > 25 kPa. De los 106 pacientes con Ehmet, el 28,3% tenían alto riesgo de fibrosis medida por FS y 24 pacientes (22,64%) presentaron un FIB-4 score de bajo riesgo.



Conclusiones: Según los criterios Baveno VII, la necesidad de endoscopia oral podría reducirse en nuestra cohorte con el consecuente ahorro de gasto y minimización de riesgos para el paciente derivados de la técnica y la sedación. El principal motivo de solicitud de elastografía fue la EHmet. La fibrosis hepática significativa (determinada mediante ET) está presente hasta en el 28,3% de los pacientes con EHmet. El total de elastografías fueron solicitadas por Aparato Digestivo, lo que sugiere que deberíamos mejorar el acceso de otras especialidades y Atención Primaria a esta técnica.

V-11. ANÁLISIS DE PACIENTES CIRRÓTICOS FALLECIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL SIN TRASPLANTE HEPÁTICO. EXPERIENCIA DURANTE 5 AÑOS

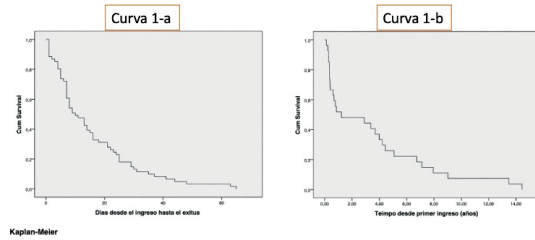
Víctor Blázquez Ávila, Isabel González Puente, Sandra Borrego Rivas, Alia Martín Izquierdo, Carolina Broco Fernández, Verónica Patiño Delgado, Noemi Hernández Hernández, Julia Diez Martín, Laura Alcoba Vega, Raisa Quiñones Castro, Rubén Diez Rodríguez y Francisco Jorquera Plaza

CAULE, Aparato Digestivo, León, España.

Introducción: Los últimos estudios epidemiológicos sobre cirrosis demuestran que la mortalidad asociada a complicaciones cirróticas está aumentando a nivel mundial, siendo la etiología enólica la más frecuente. El objetivo de nuestro estudio fue analizar las características de los pacientes cirróticos que fallecieron en un hospital de tercer nivel sin unidad de trasplante hepático.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo. Se incluyeron los pacientes fallecidos en el Hospital de León entre el año 2021 y 2017, en los cuales se había codificado en el informe de *exitus*, cirrosis hepática; fuese o no la causa del *exitus*. Se analizaron sus características basales y las del ingreso de *exitus*.

Resultados: Se identificaron un total de 61 pacientes. El 77% (47/61) fueron varones, 68,3% (41/61) con cirrosis enólica en abstinencia 52,5% (32/61); el 54,1% en seguimiento en consultas y el 90,2% con hipertensión portal significativa al ingreso. La edad media del ingreso fue de 68 (DE 12,38) años. El 51,7% ingresó en el servicio de Aparato Digestivo; la mayoría por ascitis 31,1% (19/61), seguido de patologías no cirróticas 26,2% (16/61). La estancia media fue de 18,10 (DE 29,03) días, falleciendo el 13,1% (8/61) en las primeras 48 h. El 73,8% (45/61) de los *exitus* fueron por complicaciones derivadas de la cirrosis, 32,8% en encefalopatía hepática; y el 26,2% (16/61) por causas no cirróticas, 37,5% (6/16) por neumonías. 27/61 habían tenido ingresos previos. Curva 1a-b. Se observó diferencias significativas entre los valores iniciales y finales de CHILD, MELD y CLIF-C ($p < 0,05$), mientras que para el INL (índice neutrófilos-linfocitos) no se objetivaron ($p > 0,057$).



Curva 1-a. Se muestra la curva de supervivencia (Kaplan-Meier) para tiempo: "días desde el ingreso hasta *exitus*". Existe mayor pendiente en los primeros días del ingreso (mayor tasa de mortalidad), estabilizándose cuantos más días llevan ingresados

Curva 1-b. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) para tiempo: "años desde el primer ingreso". Refleja la supervivencia de los pacientes que más tuvieron ingresos previos. Casi la mitad de las muertes se producen antes de los dos años desde el primer ingreso.

Conclusiones: La cirrosis enólica es la etiología más frecuente en nuestra serie. La ascitis fue la principal causa de ingreso de *exitus* seguida por causas no cirróticas. Los scores de cirrosis nos pueden ayudar a predecir la mortalidad a corto plazo, frente a otros menos específicos como el INL.

V-12. EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA LIGADURA DE VARICES ESOFÉGICAS Y LA BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA ELECTIVAS. VALORACIÓN DE LA NECESIDAD DE INGRESO HOSPITALARIO

Elisa Camacho^{1,2}, Claudia Cepero^{1,2}, Silvia Montoliu^{1,2}, Vicnoris María de la Cruz^{1,2}, Paula Oliver^{1,2}, Carla Folguera^{1,2}, Inés Sáenz de Miera^{1,2}, Adrià Rodríguez^{1,2}, Joel López^{1,2}, Albert Pardo^{1,2} y Joan Carles Quer^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. ²Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España.

Introducción: La ligadura de varices esofágicas (LVE) y la biopsia hepática percutánea (BHP) electivas son procedimientos habituales con baja tasa de complicaciones según la literatura. En nuestro centro ambos procedimientos se realizan con ingreso hospitalario.

Objetivos: Evaluar la incidencia y tipo de complicaciones de la LVE y la BHP. Proponer un cambio de protocolo asistencial para disminuir los ingresos programados.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, de los ingresos programados para LVE y BHP realizados entre enero de 2017 y agosto de 2023 en nuestro servicio. Se registraron las características basales de los pacientes (edad, sexo, comorbilidad, antiagregación/ anticoagulación), la indicación de la LVE (profilaxis primaria o secundaria) y de la BHP, así como las complicaciones menores y mayores, tiempo de aparición i mortalidad asociada. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics 19.

Resultados: Analizamos un total de 240 procedimientos en 152 pacientes: 117 LVE y 123 BHP. El 60,4% eran hombres, con edad mediana de 63 años, la mayoría con comorbilidad. En un 14,6% de los procedimientos el paciente estaba antiagregado o anticoagulado y en el 10% asociaba coagulopatía. La indicación mayoritaria de la LVE fue la profilaxis secundaria de sangrado y la de la BHP el estudio de lesión hepática ocupante de espacio (50%) seguida de estudio de hepatopatía crónica (21%) e hígado graso (20%). Se registraron complicaciones en el 15,8% de los procedimientos, la mayoría menores (92%). En el 68% de los procedimientos las complicaciones fueron inmediatas (< 6 h), en el 24% precoces (6-24 h) y en el 8% tardías (> 24 h). La complicación menor más frecuente fue el dolor. Solo se registraron tres complicaciones graves: un hematoma pélvico que precisó alargar la hospitalización 5 días, un reingreso a las 48 h por hemobilia que se controló con embolización y una hemorragia por varices esofágicas vs. por escara tres semanas tras la

última LVE. No se registró ninguna muerte relacionada con el procedimiento.

Conclusiones: En nuestro estudio, las complicaciones de la LVE y BHP electivas son poco frecuentes, menores e inmediatas, hecho que avalaría el obviar el ingreso hospitalario, y realizar un seguimiento en régimen de hospital de día tras el procedimiento.

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

V-13. NIVELES SÉRICOS DE LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS EN EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS Y EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

Alberto Manuel García García¹, José María Pinazo-Bandera^{2,3,4}, Juan Pedro Toro Ortiz^{2,3}, Mercedes Robles Díaz^{2,3,4,5}, Aida Ortega Alonso^{2,3,4}, Enrique del Campo Herrera^{2,3}, Gonzalo Matilla Cabello^{3,6}, Antonio Segovia Zafra^{3,6}, Flores Martín Reyes^{1,3}, Daniel de Zeo-Sánchez^{3,6}, Isabel Lucena^{3,4,6,7}, Raúl J Andrade^{2,3,4,5}, Eduardo García Fuentes^{2,4,8} y Miren García Cortés^{2,4,8}

¹UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ³Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina- IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁵Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, España. ⁶UGC Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, España. ⁷UICEC IBIMA, Plataforma SCReN (Spanish Clinical Research Network), Málaga, España. ⁸Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España.

Introducción: El sistema inmunitario adaptativo desempeña un papel clave en el desarrollo del daño hepático inducido por fármacos (DILI) y en la esteatosis hepática metabólica (MASLD). Debido a la exposición constante a antígenos, el hígado ha desarrollado una gran capacidad de tolerancia inmunitaria. En este punto, los puntos de control inmunitarios (*immune-checkpoints*) controlan el sistema inmunitario evitando la autorreactividad de los linfocitos T y promoviendo la autotolerancia. La alteración de estos puntos de control puede estar relacionada con una modificación de la activación inmunitaria, afectando al hígado.

Métodos: Analizamos los niveles de diferentes puntos de control inmunitarios en el suero de pacientes control (n = 28), con DILI (n = 14) y MASLD con fibrosis significativa (n = 28) (F2-F4) o sin fibrosis significativa (n = 10) (F0-F1).

Resultados: Se encontró un perfil similar de determinados puntos de control inmunitarios: entre los grupos DILI y MASLD F2-F4 los niveles de BTLA (312 ± 59 y 250 ± 24 pg/ml), CTLA4 (46 ± 4 y 51 ± 3 pg/ml), CD28 (142 ± 11 y 138 ± 10 pg/ml), CD80 (84 ± 10 y 64 ± 4 pg/ml), PD-1 (24 ± 4 y 17 ± 2 pg/ml) y PD-L2 (1.072 ± 102 y 1.140 ± 65 pg/ml) son similares y sin diferencias significativas. Sin embargo, sus niveles son significativamente más altos en ambos grupos que en los grupos control y MASLD F0-F1 (BTLA: 121 ± 20 y 139 ± 33 pg/ml; CTLA4: 31 ± 2 y 29 ± 4 pg/ml; CD28: 101 ± 9 y 91 ± 9 pg/ml; CD80: (40 ± 4 y 44 ± 4 pg/ml; PD-1: 9 ± 1 y 7 ± 1 pg/ml; PD-L2: 639 ± 49 y 828 ± 87 pg/ml). Con respecto al PD-L1, los niveles significativamente más altos los encontramos en el grupo

MASLD F2-F4 ($1,4 \pm 0,4$ pg/ml) con respecto al resto de grupos (DILI: $0,7 \pm 0,1$ pg/ml, MASLD F0-F1: $0,6 \pm 0,3$ pg/ml, control: $0,1 \pm 0,1$ pg/ml).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los puntos de control inmunitarios analizados son capaces de diferenciar entre esteatosis hepática metabólica con o sin fibrosis significativa. Por otro lado, estos marcadores no son capaces de diferenciar entre una alteración hepática crónica (MASLD con fibrosis significativa) y una aguda (DILI). Estas dos últimas enfermedades parecen compartir mecanismos de tolerancia inmunitaria.

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

V-14. INCIDENCIA Y CAUSAS DE DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS EN EL ÁMBITO DE LA ATENCIÓN PRIMARIA

Anna Pocurull¹, Elia Canga¹, Lluís González^{2,3}, Joaquín Saez-Peletero⁴, Naira Rico⁵, María Calvo⁴, Mireia Sans^{1,2}, Carlos Gómez^{1,2}, Antoni Sisó^{1,2} y Xavier Forn¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Universitat de Barcelona, España. ²Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerre (CAPSBE), Barcelona, España. ³Grup transversal de recerca en Atenció Primària, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ⁴Servicio de Farmacología Clínica, Programa de Farmacovigilancia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵Laboratorio CORE, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, CDB, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: El daño hepático inducido por fármacos (DILI) es una patología de diagnóstico complejo, tanto para médicos de familia como hepatólogos. Se estima que su incidencia oscila entre 5 y 20 casos por 100.000 personas/año, pero existen pocos estudios en el ámbito de la atención primaria.

Objetivos: Estudiar la incidencia y las causas de DILI poblacionales en pacientes atendidos en tres centros de salud del área de Barcelona.

Métodos: Estudio prospectivo. Se incluyeron tres centros de atención primaria con una población asignada de 100.600 habitantes. Se programó un sistema automatizado que enviaba una alarma siempre que un paciente sometido a un análisis de sangre (y que incluyera biología hepática) presentara uno de los siguientes criterios analíticos que definen el DILI: 1) ALT > 200 U/L ($\times 5$ VN) 2) FA > 232 U/L ($\times 2$ VN) o 3) ALT > 120 U/L ($\times 3$ VN) y Br > 2,4 mg/dL ($\times 2$ VN). Se excluyeron otras causas potenciales de alteración de la biología hepática. El estudio se inició en agosto de 2022 y se prolongará hasta julio de 2024.

Resultados: Durante los primeros 18 meses se detectaron 76 pacientes que cumplían alguno de los criterios analíticos: 31 (41%) ALT > 200 U/L, 41 (54%) FA > 232 U/L, y 4 (5%) ALT > 120 U/L y Br > 2,4 mg/dL. La mitad (49%) de los pacientes eran hombres, con una mediana de edad de 66 años (25-75). Se estableció el diagnóstico de DILI en 7 casos (incidencia 5 casos por 100.000 habitantes/año). Los fármacos implicados fueron metamizol (2), suplementos energéticos (2), diclofenaco (1), ibuprofeno (1) y atorvastatina (1). Todos los pacientes fueron tratados de forma ambulatoria y los análisis se normalizaron tras la suspensión del fármaco/suplemento. Entre los 31 pacientes con ALT > 200 U/L los diagnósticos más frecuentes fueron DILI (5; 16%) y mononucleosis infecciosa (4; 13%). Entre los 41 pacientes con FA > 232 U/L los diagnósticos más comunes fueron neo-

plasia con afectación hepática (11; 27%), insuficiencia cardíaca (7; 15%) y colangitis biliar primaria (7; 15%); solo 1 paciente (2%) fue diagnosticado de DILI. De los 4 pacientes con ALT > 120 U/L y Br > 2,4 mg/dL uno (25%) resultó ser DILI. El valor predictivo positivo para el diagnóstico de DILI fue del 16% para ALT > 200 U/L, del 2% para FA > 232 U/L y del 25% para el criterio combinado.

Conclusiones: La incidencia de DILI en el ámbito de atención primaria es baja, de aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes/año. Aunque en la mayoría de los pacientes que cumplen alguno de los criterios diagnósticos no se confirma DILI, el médico de familia debe sospechar toxicidad por fármacos o suplementos dietéticos/productos de herbolario si observa una elevación significativa de las transaminasas.

Hepatitis virales “Básica”

V-15. DIAGNÓSTICO INCOMPLETO DE VHC. ESTRATEGIA DE RECAPTACIÓN

C. Suárez¹, P. Moreno¹, M. Delgado², M. Gomez³, J. Domínguez³, M. Lara⁴ y F. Pérez-Hernández¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ²Directora Médica Gerencia Atención Primaria de Tenerife, España. ³Coordinación Equipo Gestor de Alto Riesgo Biológico de la Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, España. ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

Introducción: Para acercarnos al objetivo de la OMS de eliminación de la hepatitis C (VHC) hemos desarrollado varias estrategias de captación de pacientes perdidos en el sistema. Algunos de estos pacientes tenían un diagnóstico incompleto de infección activa (serología positiva (AcVHC+) sin determinación RNA del VHC).

Objetivos: 1. Identificar pacientes AcVHC+ a los que no se le realizó la carga viral. 2. Ver las posibilidades de captación de esta población.

Métodos: 1. Se solicitó a Microbiología un listado con los pacientes AcVHC+ pero sin determinación de RNA. Dicho listado abarca los años del 2010 a 2017. 2. Se excluyeron: pacientes con resultado de RNA realizado en otro centro o antes o después de la fecha del listado; pacientes no susceptibles de ser recuperados (fallecidos, pertenecientes a otra área de salud, paciente sin datos de contactos) y pacientes con intento previo de captación fallido; pacientes sin centro de salud asignado. Dicho listado se remitió a la gerencia de Atención Primaria (AP). 3. Un equipo de la unidad de *screening point* dependiente de AP procedió a localizar telefónicamente a estos pacientes y asignarle cita en laboratorio para la extracción de analítica y determinación de RNA de VHC. 4. A los pacientes con resultado de RNA+ se les llamó desde la consulta de hepatitis y se asignó cita para valoración/inicio de tratamiento y a los pacientes con resultado negativo se les comunicó desde el *screening point*.

Resultados: Desde el Servicio de Microbiología se nos remite un listado de 303 pacientes. Tras la revisión del listado se excluyeron 90 pacientes en los que ya se había realizado el RNA: 11 tenían un RNA+; 35 tenían un RNA- tras tratamiento; 39 RNA- sin evidencia de tratamiento. De estos 213 pacientes, se eliminaron 96 no susceptibles de ser recuperados: 7 fallecidos y 80 pertenecientes a otra área de salud o sin datos para el contacto. Además, se excluyeron 9 pacientes en los que ya se había intentado previamente la captación sin éxito. Por último, 113 tienen asignado un Centro de Salud y se remiten a la Dirección de AP para intentar su captación. Aquí

se descartan 7 pacientes por no ser candidatos a tratamiento (comorbilidad (3), *exitus* (1), traslado a otra área (3)). Finalmente, se intenta la captación de 106 paciente y se procede al contacto telefónico (2 intentos): 39 pacientes no se localizan y de los 67 localizados, 8 se niegan a estudio y 59 se citan para extracción de muestra. La tasa de asistencia la cita de laboratorio fue del 66,1% y la tasa de positividad de un 56%. Por último, 19/22 positivos, acuden a consulta de hepatitis (86,4%).

Conclusiones: Los listados de pacientes con diagnóstico incompleto de VHC sobrevaloran el número de pacientes no diagnosticados. La llamada centralizada desde atención primaria a los pacientes localizables es una estrategia útil, pero subóptima para la captación del paciente, En los que se consigue completar el diagnóstico, la tasa de positividad es alta (56%).

V-16. RESCATE OPORTUNISTA DE PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR VHC

Ana Fuentes López^{1,2,3}, Lucía Chaves Blanco¹, Alberto Vázquez Blanquino¹, Fernando García García¹ y Federico García García^{1,2,3}

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

²IBS, GRANADA Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España. ³CiberInfec, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Infecciosas, España.

Introducción: La OMS reconoce la hepatitis C como un problema de salud pública. En España se contempla la búsqueda de pacientes perdidos en el sistema como una estrategia prioritaria para conseguir la eliminación. Las estrategias llevadas a cabo han mostrado, en general, una baja eficacia del rescate de pacientes. En nuestro trabajo presentamos los resultados de una estrategia de rescate “oportunist” de pacientes perdidos en el sistema.

Métodos: Estudio piloto, prospectivo, en el ámbito del área sanitaria del hospital universitario clínico San Cecilio (HUCSC) para evaluar una estrategia de rescate “oportunist” de pacientes perdidos en el sistema, basada en la revisión de las historias de los pacientes en los que se disponía de una muestra de suero en el laboratorio por cualquier otra causa. Se estableció un automatismo en el Sistema de Información del Laboratorio (SIL) para que, diariamente se generaran listados de pacientes con un resultado previo positivo de anti-VHC. Se revisaron, también a diario, los datos del SIL y las historias clínicas (HC) de estos pacientes, para conocer si existían evidencias de haber sido tratados y/o alcanzado respuesta viral sostenida.

Resultados: Se presentan los resultados obtenidos durante el periodo 22 de mayo a 31 de octubre de 2023. En este periodo se han localizado 1102 pacientes positivos para VHC en los que se disponía de una muestra de suero solicitado por otros motivos. Tras revisión de SIL/HC, en 90% (993/1102) se evidenció RVS y, adicionalmente, no se identificaron factores de riesgo para reinfección. En los 102 pacientes restantes, se reflejó una carga viral de VHC, resultando 34 (3,1%) virémicos, notificándose al médico peticionario y al responsable clínico para valoración para tratamiento. Diecinueve de ellos (56%) han sido citados, 13 (68%) han iniciado tratamiento antiviral, 2 han rechazado tratamiento por tratarse de personas con edad avanzada y diferentes comorbilidades, 2 deben abandonar previamente el consumo de alcohol y 2 serán vistos en consulta el próximo mes.

Conclusiones: Describimos una novedosa estrategia de rescate “oportunist” de pacientes perdidos en el sistema. Al estar estos pacientes en seguimiento por otros procesos asistenciales, consideramos que el éxito de la reintroducción en la cascada de cuidados de la hepatitis C será más fácil y efectiva. Aconsejamos utilizar esta estrategia como otro paso más para conseguir la eliminación de la hepatitis C.

V-17. PROPUESTA DE MICROELIMINACIÓN DE HEPATITIS C MEDIANTE LA ESTRATEGIA DE REVISIÓN Y BÚSQUEDA A TRAVÉS DE LISTADO DE LABORATORIO

María Teresa Pomares Más^{1,2}, Sonia Pascual Bartolomé^{1,2}, Juan Carlos Rodríguez Díaz^{1,2,3} y José María Palazón Azorín^{1,2}

¹Unidad Hepática, Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante, España. ²ISABIAL, Alicante, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante, España.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C (VCH) es un problema grave de salud pública. Actualmente, se estima que hay 58 millones de personas en el mundo que padecen esta infección. La OMS ha propuesto estrategias específicas que permitirían la eliminación no solo de la infección por VHC, sino además de otras infecciones víricas como el VIH y enfermedades de transmisión sexual, durante el período de 2022 hasta el año 2030. Por ello es necesario emplear nuestras herramientas y recursos disponibles para localizar pacientes que aún se encuentren con la infección y establecer un circuito de vía rápida para tratarlos.

Objetivos: 1. Búsqueda y revisión de los pacientes con serología VHC positiva a través de los registros del laboratorio de microbiología desde año 2010 hasta el año 2022. 2. Diseñar una vía rápida para confirmar el estado de la infección, situación de la enfermedad y prescripción de tratamiento en los sujetos con infección activa.

Métodos: Desde el departamento del laboratorio de microbiología se facilitó un listado con un total de 1.322 pacientes que tenían una serología con anticuerpos anti-VHC positivos y/o Carga Viral VHC positiva. Se creó un circuito de vía rápida en el que la enfermera realizaba una primera visita a los pacientes en la que se les hacía una analítica completa con determinación de Carga Viral de VHC y Fibroscan. En caso de infección activa se citaba una segunda vez con Hepatología y la Unidad de Farmacia para recogida del tratamiento.

Resultados: Del total de pacientes se descartaron aquellos que ya había recibido tratamiento o que habían fallecido, quedando un total de 443, de los cuales el 49% pertenecían a nuestro departamento (n = 216). Se ha podido contactar y citar hasta el momento 122, teniendo infección activa 38 pacientes. El 65% son hombres, el 50% presentaron valores de elastografía hepática por encima de 9 Kpa (complementándose el estudio con ecografía y pasando a control en las consultas de hepatología), el 81,5% se encuentra entre los 40 y los 70 años, y el 80% alteración la bioquímica. La RVS fue del 100%. Se facilitó a los diferentes hospitales no pertenecientes nuestro departamento de salud los pacientes a los que no se pudo contactar y no había constancia de que hubieran recibido tratamiento y/o curación.

Conclusiones: La revisión y búsqueda de pacientes a través de los listados del laboratorio del hospital nos permitió recuperar 38 pacientes perdidos con infección (2,8% de la muestra inicial) logrando tasa de RVS del 100%. La creación de un circuito de vía rápida para el diagnóstico y tratamiento es indispensable para evitar la pérdida de pacientes durante el proceso.

V-18. BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C CON SEGUIMIENTO INCOMPLETO EN LA COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

Silvia Pinto Martínez¹, Eric Allemant Castañeda¹, Cecilia Bitrian Sistac¹, Iranzu Ezcurra Acedo¹, Jesús Castilla², Juan Uriz Otano¹, María Pilar Huarte Muniesa¹, Inma Elizalde Apestegui¹, Ana Martínez Echeverría¹, Marta Basterra Ederra¹, Marcos Kutz Leoz¹, Soraya López López¹ y Silvia Goñi Esarte¹

¹Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ²Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona, España.

Introducción: La hepatitis C es un problema de salud pública global. En base a la evidencia disponible, el Ministerio de Salud, establece la importancia de la búsqueda de personas con infección activa. Estos, son pacientes con diagnóstico de viremia (ARN-VHC) confirmado sin constatación de posterior seguimiento e inicio de tratamiento con antivirales de acción directa (AAD).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con ARN-VHC positivo en el Servicio Navarro de Salud entre noviembre de 2019 y marzo de 2022. Se revisaron las historias clínicas y se contactó con los pacientes para su vinculación con la consulta de hepatología e inicio de tratamiento con AAD.

Resultados: Se detectaron 87 pacientes con ARN-VHC positivo. El 13,8% residía fuera de Navarra, el 8% había fallecido y en el 4,6% el médico desestimó al paciente para tratamiento. Finalmente se analizaron 64 pacientes. El 78,1% eran varones y la mediana de edad fue de 55 años (rango 16-74). 5 (7,8%) tenían patología psiquiátrica, 28 (43,7%) habían consumido en algún momento drogas por vía parenteral y 5 (7,8%) se encontraban en centros penitenciarios. 42 pacientes (65,6%) fueron valorados por el especialista. De estos, el 14,3% presentaba una fibrosis hepática avanzada (F3-F4) y a 37 (88,1%) se les pautó tratamiento con AAD. Se constató respuesta viral sostenida (RVS) en 29 (78,3%), quedando pendiente el resultado en 2 (5,4%). Por último, la RVS es desconocida en 6 (16,2%).

Conclusiones: La intervención fue eficiente en cuanto al elevado número de pacientes finalmente tratados y curados con AAD, lo que contribuye a avanzar en la estrategia de eliminación del VHC. La mayoría de los pacientes inician el tratamiento antiviral en estadios bajos de fibrosis hepática.

V-19. MICROELIMINACIÓN VHC

Ana María Antolí Miró, Ana Crespo Catalá, Paula Jiménez Martínez, Cristina García Ródenas, María Rios Peset, Lucía Durbán Serrano, Salvador Benlloch Pérez, Concha Gisbert Moya, Paula Calero Gozálviz y Sonia Chimeno Hernández

Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, España.

Introducción: Para cumplir el objetivo de la OMS sería necesario diagnosticar a todas las personas con hepatitis C y tratarlas para erradicar la infección. Desde 2015, el Ministerio de Sanidad amplió la indicación de tratamiento con antivirales de acción directa a toda la población infectada, sin restricciones. Hace cinco años, al seguir recibiendo pacientes nuevos infectados por hepatitis C en la consulta, nos planteamos el motivo por el cual no habían sido tratados, con el fin de valorar en qué grupo de población habría que hacer más hincapié en la búsqueda de pacientes.

Métodos: Desde 2018 se ha recogido en una base de datos todos los pacientes nuevos con VHC que acudían a la consulta de Hepatología. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron: Variables demográficas: edad y sexo. Variables cuantitativas: si conocían que tenían VHC, tratamiento previo y vía de contagio.

Resultados: Desde enero 2018 hasta diciembre del 2022 se trató a 249 pacientes (116 mujeres y 133 hombres), entre 19 y 89 años. De todos los pacientes tratados, 182 pacientes (73%) eran conocedores de su infección, pero no habían acudido al médico de familia ni al especialista. La vía de contagio probable más frecuente fue por drogas (30%), pero llama la atención que el 30% no habla ningún factor de riesgo. El motivo principal de no estar tratados, con un 36% de los pacientes, fue que no habían querido, es decir, por decisión propia del paciente, porque no le daban importancia a tener el VHC. Por otro lado, un 29% desconocía tener VHC y un 17% desconocía que hubiera tratamientos nuevos y le daba miedo el tratamiento con interferón o la realización de una biopsia hepática.

Conclusiones: El alto porcentaje de casos que desconocía que tenía el VHC y la ausencia de factores de riesgo conocidos de

contagio, apoya la necesidad de cribado universal, sobre todo en el grupo de edad donde el virus es más prevalente (40- 75 años). Es necesario difundir la eficacia y los mínimos efectos secundarios que tienen estos tratamientos, con el fin de que todos los pacientes portadores del virus que no acuden a tratarse, se les anime y facilite el contacto con el sistema sanitario para erradicar el VHC.

V-20. DIAGNÓSTICO INCOMPLETO DE VHC. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES RECAPTADOS

C. Suárez¹, P. Moreno¹, M. Delgado², M. Gómez³, J. Domínguez³, M. Lara⁴ y F. Pérez-Hernández¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ²Directora Médica Gerencia Atención Primaria de Tenerife, España. ³Coordinación Equipo Gestor de Alto Riesgo Biológico de la Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, España. ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España.

Introducción: Nuestra estrategia de eliminación de la hepatitis C (VHC) incluye pacientes con diagnóstico incompleto (serología positiva (AcVHC+) sin realización de carga viral). Hemos desarrollado en conjunto con Atención Primaria (AP) un programa para intentar completar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Objetivos: Describir las características basales de pacientes con diagnóstico incompleto del VHC recuperados tras un programa basado en la captación a través de AP.

Métodos: Se solicitó a Microbiología un listado de pacientes con AcVHC+ pero sin determinación de RNA. Se realizó un primer cribado del listado y se excluyó: 1. Pacientes RNA hecho (en otro centro o antes o después de la fecha del listado) 2. Pacientes no susceptibles de ser recuperados: fallecidos, pertenecientes a otra área de salud o sin datos de contacto 3. Pacientes con intento de captación previo fallido 4. Pacientes que no tenían centro de salud asignado. Posteriormente, un equipo del *screening point* de AP procedió a localizarlos telefónicamente y asignarle cita en laboratorio para la extracción de analítica. A los pacientes con resultado de RNA positivo se les llamó desde consulta de hepatitis y se asignó cita para valoración/inicio de tratamiento. Aquellos con resultado negativo se les comunicó por parte del *screening point*.

Resultados: Desde AP se procede contacto telefónico (2 intentos) de 106 pacientes: 39 no se localizan y de los 67 localizados: 8 se niegan a estudio y 59 son citados en laboratorio. La tasa de asistencia al laboratorio fue del 66,1% y la tasa de positividad de un 56% de ellos. Por último, 19/22 positivos, acuden a consulta (86,4%). En cuanto a las características basales de los pacientes recaptados: la edad media es de 56,5 años. El 63,7% son hombres y el 36,3% son mujeres. En 18/19 se evaluó el estado de fibrosis mediante Fibroscan obteniendo los siguientes resultados: 11 F0-1, 2 F2, 3 F3 y 2 F4. Como antecedente epidemiológico encontramos que 5 pacientes carecían un antecedente que pudieran relacionar con la infección, y de los 14 en los que sí se había recogido el antecedente destacaba lo siguiente: 4 pacientes reconocían consumo actual o pasado de drogas por vía parenteral; 4 se habían hecho algún tatuaje; 5 referían cirugías/transfusiones previas; 1 refería antecedente sexual de riesgo con pareja sexual VHC+. Por último, 13/19 pacientes sospechaban o les habían contado el posible diagnóstico en una oportunidad previa. Además, 8 de ellos localizan la data de contagio hace > 20 años. Todos estos pacientes han terminado el tratamiento y estamos a la espera de conocer el resultado.

Conclusiones: Las características basales de la muestra son similares a las publicadas en otras series de pacientes VHC+. El grado

de fibrosis hepática en este grupo reducido de pacientes es bajo, aunque la principal limitación del estudio es el bajo tamaño muestral. La mayoría de estos pacientes tienen enfermedad de muchos años de evolución.

Hepatitis virales “Clínica”

V-21. CINÉTICA DE LA INFECCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) DURANTE EL TRASPLANTE DE HÍGADO

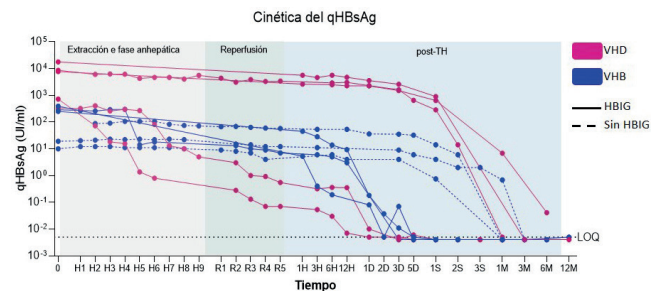
Thais Leonel¹, Anna Pocerull¹, Sergio Rodríguez-Tajes¹, Juan Carlos Hurtado², Yiliam Fundora³, Ester García-Pras¹, Sofía Pérez-del-Pulgar¹, Tiffany Fortney⁴, Mark Anderson⁴, Gavin Cloherty⁴ y Xavier Forns¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBEREHD, Barcelona, España. ²Servicio de Microbiología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España. ³Servicio de Cirugía General y Digestiva, Sección de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante Hepático, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. ⁴Abbott Diagnostics Division, Infectious Disease Research, Abbott Park, IL, EE. UU.

Introducción y objetivos: La recidiva de la infección por el VHB tras el trasplante hepático (TH) es frecuente a pesar de la profilaxis con análogos de nucleós(t)idos (NUCs) e inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG). En este estudio, analizamos la cinética de la infección del injerto, con el objetivo de comprender las posibles causas del fracaso de la profilaxis.

Métodos: Se incluyeron 11 pacientes TH por una infección crónica VHB o VHD: 5 VHD y 3 VHB tratados NUCs y HBIG, y 3 VHB s in HBIG. Se recogieron muestras de suero antes y durante el TH, y durante el primer año de seguimiento después del TH. Se determinaron el ADN-VHB, ARN-VHD y HBs Ag (Lumipulse G HBs Ag-Quant [LOD 0,005 UI/mL] y los ensayos Abbott ARCHITECT: qHBs Ag [LOD 0,05 UI/mL] y HBs Ag NEXT Qualitative [LOD 0,005 UI/mL]). Se cuantificaron marcadores virales intrahepáticos (ARN-VHD, ADN-VHB y cccDNA) en biopsias hepáticas (reperusión y 3 meses post-TH).

Resultados: Los niveles de ADN-VHB antes del TH fueron indetectables en 5 (45%) pacientes, positivos < LOQ en 4 (36%) y < 50 UI/L en 2 (18%); raramente se detectaron en los primeros días post-TH. El ARN-VHD pre-TH fue positivo en los 5 pacientes VHD (5,1 LogUI/mL, IQR 4-6), permaneciendo detectable entre 1 y 15 días tras el TH. Para la detección de HBs Ag, Lumipulse y HBs Ag Next Qualitative fueron más sensibles (79%, 66%) que Abbott ARCHITECT (56%). Los niveles de qHBs Ag descendieron lentamente en los pacientes con qHBs Ag basal elevado y en los que no recibieron HBIG (fig.). Los marcadores virales intrahepáticos fueron indetectables posterior al trasplante.



Conclusiones: La cinética del qHBs Ag depende principalmente de su aclaramiento y, por tanto, unos niveles basales elevados o la no administración de HBIG se asocian a una mayor persistencia del HBs Ag tras el TH. Ello facilitaría la entrada del VHB en el injerto, pero la ausencia de marcadores intrahepáticos del VHB post-TH sugiere que el tratamiento con NUC previene la replicación viral.

V-22. EVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS DELTA EN CANTABRIA

Joaquín Cabezas¹, María Eliecer Cano², Susana Llerena¹, Sara Alonso¹, Víctor Echavarría¹, Jorge Calvo³ y Javier Crespo¹

¹Servicio 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. ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDVAL, Santander, España.

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDVAL, Santander, CIBERINFEC-Enfermedades Infecciosas, Instituto Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La epidemiología de la hepatitis delta (VHD) en España es poco conocida. En los últimos años se han estado desarrollando terapias prometedoras para tratar esta infección, como la bulevirtida. Para hacer un abordaje adecuado de esta infección es necesario conocer la carga de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos son escasos con datos dispares y desactualizados. En el último año disponemos de recomendaciones para el diagnóstico integral de las hepatitis virales, lo que puede mejorar la cascada de la atención en los individuos con infecciones activas. Por ello, nos propusimos evaluar el diagnóstico y características del VHD en nuestra Comunidad.

Métodos: Análisis retrospectivo entre octubre de 2009 y junio 2023 de la base de datos de microbiología, asistido con herramienta QlicSense para integración de bases de datos e historia clínica de Cantabria; Descripción de la cascada diagnóstica y características clínicas y epidemiológicas de la hepatitis delta en sujetos con infección por virus de la hepatitis B.

Resultados: Se identificaron 479.660 serologías para estudio de VHB en 147.747 individuos; se identificaron 1.433 personas con AgHBs positivo, de los cuales 950 fueron casos incidentes en este periodo; Entre el periodo 2009-2015 la prevalencia fue de 0,79, entre 2016 y 2020 de 0,55 y entre 2021 y 2023 de 0,29. El 59,5% son varones, el 74,9% son de origen español. La edad media fue de 53 años (DE 15). El 17,8% presentaba AgHBe positivo al diagnóstico. El 61,4% de los pacientes AgHBs positivo disponía de una determinación de anti-VHD, de los cuales el 5,4% es positivo; solo el 35,4% disponía de una determinación de RNA-VHD, de los cuales el 70,5% mostraban carga viral positiva; de estos 12 sujetos, 2 están coinfectados por el VIH y 2 han fallecido a la revisión de este trabajo.

Conclusiones: La prevalencia de la hepatitis B está en claro descenso. La evaluación de la infección por VHD es subóptima; Se deben implementar sistemas de diagnóstico reflejo en sujetos con infección por VHB para evaluar la infección por VHD.

V-23. EN CAMINO DE LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C, NECESIDAD DE UN CRIBADO MÁS ALLÁ DE LOS FACTORES DE RIESGO

Eugenia Navarro¹, Anny Camelo Castillo¹, Teresa Jordán Madrid¹, Antonio Duarte Carazo¹, Manuel Rodríguez Maresca¹, Teresa Cabezas Fernández¹, Alba Carrodeguas², Jose Vega Saenz¹ y Marta Casado Martín¹

¹Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. ²Gilead Sciences Spain & Portugal, España.

Introducción: La guía de cribado de la hepatitis C publicada por el Ministerio de Sanidad recomienda el cribado de la hepatitis C únicamente en personas con exposiciones o situaciones de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Si embargo sabemos que muchas de las personas que se infectaron hace años no reúnen los criterios de cribado, por lo que siguiendo estas recomendaciones, muchos pacientes con infección por el VHC se quedarían sin diagnosticar.

Objetivos: Identificar la prevalencia de exposiciones y situaciones de riesgo para la infección por el VHC en los pacientes diagnosticados de infección activa por VHC, durante la implementación del cribado de la Hepatitis C en el servicio de urgencias de nuestro hospital.

Métodos: Establecimos el cribado oportunista de la infección por VHC en nuestro servicio de urgencias desde agosto de 2021. Con la estrategia de “diagnóstico en un solo paso”, se realizó la detección de anticuerpos frente al VHC en adultos (entre 18 y 69 años) que requirieran una extracción sanguínea por cualquier motivo y posteriormente se cuantificó el RNA viral en aquellos pacientes seropositivos. Los pacientes con infección activa fueron derivados al especialista de hepatología para su vinculación a la atención especializada y prescripción de tratamiento, registrando cualquier historial previo de exposiciones o situaciones de riesgo de infección VHC. Asimismo, en los pacientes en los que no conseguimos vinculación con atención sanitaria, hemos registrado dichos antecedentes tras la búsqueda en su historia clínica.

Resultados: Se ha realizado el cribado a 17.073 pacientes, diagnosticando 62 infecciones activas por VHC (1,63% seroprevalencia, 0,36% infección activa). Un 80% de nuestros pacientes han sido vinculados a la asistencia en atención especializada. Hemos identificado exposiciones o situaciones de riesgo en el 50% de las historias clínicas de los pacientes víricos. El uso de drogas inyectadas o inhaladas (44%), ser inmigrante (9%), un historial de encarceramiento (8%) y la coinfección por VIH o VHB (2%) fueron las principales. El 76% de los pacientes con infección activa VHC habían acudido previamente al servicio de urgencias, y un 88% a la atención primaria.

Conclusiones: La mitad de los pacientes diagnosticados de infección activa por VHC en nuestro servicio de urgencias no refiere exposiciones o situaciones de riesgo para la infección, por lo que siguiendo las recomendaciones de la actual guía de cribado nunca habrían sido diagnosticadas. Por lo tanto, una detección del VHC más allá de los criterios planteados en la guía de cribado debe reconsiderarse para la eliminación de la hepatitis C.

V-24. HOSPITAL-BASED SCREENING OUTPERFORMS PRIMARY CARE SCREENING TO TACKLE HEPATITIS C VIRUS MICROELIMINATION

Carlos Ernesto Fernández García¹, Juan Gallego Galiana², Pablo Solís Muñoz¹, Elvira del Pozo Maroto¹, Lucía Domínguez Alcón¹, Milagros Tobar Izquierdo¹, Alicia Sáez Sáez¹, Javier Rodríguez de Cía¹, Amelia Magaña-Sánchez¹, Yolanda Real-Martínez³, Luisa García-Buey³, Leticia González-Moreno³, María Caldas-Álvarez³, Laura M. Cardeñoso-Domingo⁴, Amelia González-Gamarra⁵, Antonio Salvador-Calvo⁵, Águeda González Rodríguez⁶ and Carmelo García Monzón¹

¹Unidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain. ²Unidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain. ³Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain. ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid,

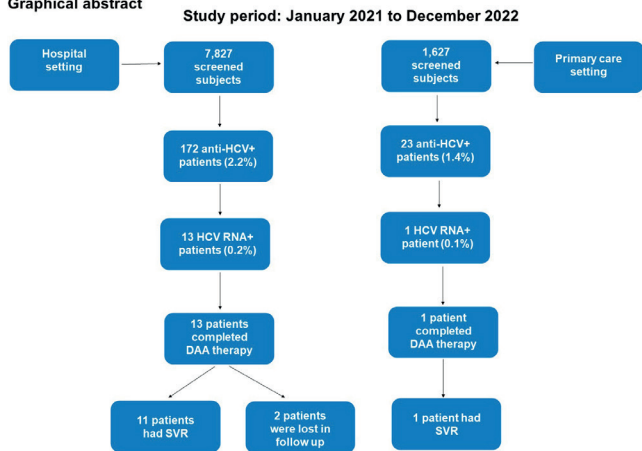
Spain. ⁵Centro de Salud Goya, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain. ⁶Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), Madrid, Spain.

Introduction and objectives: There is a mounting controversy on the efficacy of distinct screening strategies for successful HCV microelimination. This study aimed to compare the performance of an HCV screening program in a hospital setting with respect to a HCV screening model carried out in a primary care centre.

Methods: Between January 2021 and December 2022, all adult patients consecutively admitted to the hospital for ambulatory surgery were screened for anti-HCV antibodies (hospital screening cohort, HPSC) as well as those who were blood tested in a primary care centre for medical reasons (primary care screening cohort, PCSC). Serum anti-HCV and HCV RNA levels were tested by ELISA and real-time PCR, respectively. Distinct study outcomes were assessed comparing the efficacy of both screening strategies for HCV case findings and linkage to therapy.

Results: In the study period, 7,827 subjects in the HPSC and 1,627 subjects in the PCSC were tested for serum anti-HCV and 172 subjects in the HPSC (2.2%) as well as 23 (1.4%) in the PCSC resulted seropositive ($p = 0.044$). Regarding anti-HCV+ patients, 13 were HCV RNA positive (0.2%) in the HPSC whereas only 1 was viraemic in the PCSC (0.1%, $p = 0.488$). All viraemic patients were treated with direct-acting antivirals (DAA), 12 out of 14 (85.7%) had a sustained virological response and the remaining 2 were lost after the end of therapy.

Graphical abstract



Hospital HCV screening outperforms primary care screening by increasing the rate of HCV case findings and ensuring an optimal access to direct-acting antivirals (DAA)

Conclusions: Hospital-based HCV screening outperformed primary care-centered screening by increasing the rate of HCV case findings and ensuring an optimal access to DAA therapy.

Funding statement. This study was funded by a competitive research grant, to both AGR and CGM as principal investigators, from the Spanish Association for the Study of the Liver (reference code: GLD20/0147). The funder had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or manuscript writing.

V-25. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS HEPATITIS AGUDAS EN ADULTOS EN CUATRO HOSPITALES DE UNA COMUNIDAD NORTE DE ESPAÑA ENTRE 2022 Y 2023

Marta García-Calonge¹, Samuel Robles², Leire Parapar³, Miriam Celada⁴, Helena Gonzalez-Sánchez¹, Daniel Muñoz¹, Carmen Álvarez-Navascués¹, M. Luisa González-Dieguez¹ y Manuel Rodríguez¹

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Agustín, Avilés, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvarez-Buylla, Mieres, España.

Introducción: La incidencia y epidemiología de las hepatitis agudas (HA) está influenciada por los sucesivos cambios poblacionales.

Objetivos: Conocer la etiología y epidemiología de las HA y analizar los cambios entre 2022-2023 y 2010-2011.

Métodos: Adultos diagnosticados de HA (ALT>10xLSN) en 4 hospitales entre junio 2022-julio 2023, recogidos prospectivamente con encuesta epidemiológica predefinida. El diagnóstico se basó en criterios universales (HA grave si INR > 1,5). Se definió etiología viral (HAV) según parámetros de infección aguda, hepatitis autoinmune (HAI) por criterios simplificados y biopsia hepática (BH), tóxica (DILI) con la escala CIOMS. Se compararon los resultados con un estudio previo sobre HA (N = 122) en el periodo 2010-2011 en los mismos centros.

Resultados: Se diagnosticaron 106 episodios de HA, 57% en varones, de 53 años y 92% nacidos en España. La etiología fue: HAV: 32%, DILI: 32%, HAI: 23%, Inmunomediada (HA-IM): 3%, Otras: 5% y Desconocida: 5%. En las HAV predominó el sexo masculino (85%) y en las HAI femenino (64%) ($p < 0,01$). El 44% de los pacientes presentaron ictericia, 15% anictéricas y 25,5% subclínicas. Un 14% se manifestaron como HA grave, sin diferencias significativas entre las distintas etiologías ($p = 0,35$). Un paciente con HAI desarrolló HA fulminante, requiriendo trasplante hepático. Todas las HAV y la mayoría de los DILI (32/33) evolucionaron a la curación. La mortalidad (3%) fue de causa extrahepática. La etiología de HAV fue 47%HAV-B (todas anti-VHD negativo), 23,5% HAV-E y 12% HAV-C (todas primoinfecciones). Solo se registró un caso de HAV-A. En el 38% de las HAV-B y el 50% de las HAV-C se constató sexo entre hombres como factor de riesgo. La BH mostró ausencia de fibrosis en el 20% de las HAI y fibrosis avanzada en el 32%. Los agentes principales involucrados en DILI fueron paracetamol (15%), amoxicilina-clavulánico (A/C) (12%) y metimazol (9%). El 85% presentó un patrón citolítico y 15% mixto. Todas las HA-IM fueron secundarias a anti-PD1. En comparación con los datos de 2010-2011 existe un descenso en las HAV (51 vs. 32%, $p < 0,01$) sin modificaciones en HAI (13 vs. 23%) ni DILI (24,5 vs. 32%) ($p > 0,05$). Ha disminuido la proporción de HAV-A (35 vs. 3%) ($p < 0,01$) sin cambios significativos en el resto de las etiologías virales: HAV-B (32 vs. 47%), HAV-C (11 vs. 12%) y HAV-E (16 vs. 23%) ($p > 0,05$). Los casos de HA graves se mantienen similares (16 vs. 14%), habiendo aumentado el DILI por paracetamol (11,5 vs. 15%) y disminuido A/C (31 vs. 12%).

Conclusiones: El DILI y las HAV son actualmente en nuestro medio la principal causa de HA. La hepatotoxicidad por paracetamol es mayor que por A/C. Existe un descenso global de las HAV a expensas de HAV-A. A pesar de existir vacuna contra VHB y tratamiento eficaz contra VHC, las HAV-B son la causa más frecuente de HAV y se siguen observando casos de HAV-C. Similar a lo descrito en 2010-2011, existe un porcentaje no desdeñable de HA graves.

V-26. PROYECTO MARARRELS-C: COMBATIENDO LA HEPATITIS C EN EL ENTORNO DE LAS PERSONAS SIN HOGAR

Guillem Font Ordeig¹, Nuria Cañete Hidalgo^{1,2}, Esther Garrido Pedregal^{1,2}, Ana Viu Soto^{1,2}, Diego Lázaro Agudo^{1,2}, Elena Colominas González³, Teresa Broquetas González^{1,2}, Lúdia Canillas Alavés^{1,2}, José Antonio Carrión Rodríguez^{1,2}, Diego Rojo Lázaro^{1,2}, Susanna Coll Estrada^{1,2}, Laia Pérez⁴, Marta Maynou⁴, Robert Walker⁴, Xavier Bessa Casserra^{1,2} y Montserrat García-Retortillo^{1,2}

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁴Arrels Fundació, España.

Introducción: Las personas sin hogar (PSH) representan una de las poblaciones vulnerables con mayor prevalencia de hepatitis C. Sin embargo, no disponemos de datos en nuestra área geográfica. Los modelos tradicionales de atención no han demostrado ser eficaces en esta población y como resultado solo una minoría accede al tratamiento antiviral. Arrels Fundació (AF) es una organización sin ánimo de lucro dedicada a la atención de personas sin hogar en el área de Barcelona.

Objetivos: 1) Analizar la prevalencia de la infección por VHC en PSH atendidas por AF, 2) Crear un circuito de detección y tratamiento de la hepatitis C en los centros de AF realizado por voluntarios y 3) Evaluar la eficacia de dicho circuito.

Métodos: Se invitó a participar a todos los usuarios habituales de AF desde junio de 2022 hasta junio de 2023. Cada participante completaba una encuesta con datos demográficos y hábitos de vida. Se realizaron pruebas rápidas de detección de anti-C, HBsAg y anti-VIH. En caso de resultado positivo para anti-C, se recogía un test de gota seca (TGSS) que se enviaba al hospital para determinar el ARN-VHC. En caso de que el TGSS fuera positivo, la farmacia hospitalaria gestionaba el envío de la medicación a AF. La respuesta virológica sostenida (RVS) se comprobó mediante TGSS.

Resultados: Ciento veintisiete de 169 (75,1%) personas aceptaron formar parte del estudio. La mayoría de los participantes eran hombres (92,1%) con una mediana de edad de 58 años (31-85). El 51,2% eran extranjeros y el 83% llevaba viviendo en la calle más de un año. El tóxico más consumido era el tabaco (63,3%), seguido del alcohol (> 5 UBE al día, 45%) y otras drogas (37%). La prueba de detección de anti-C fue positiva en 20/127 (15,7%). El TGSS para la determinación del ARN-VHC fue positivo en 5/127 (5,5%) participantes. Los participantes anti-C(+) habían estado en prisión y consumido drogas con más frecuencia que los anti-C negativos, pero solo la infección por VIH se asoció de manera significativa con el anti-C(+) ($p < 0,001$). Todos los casos con ARN-VHC positivo recibieron tratamiento antiviral con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. Cinco de los 7 casos ya han alcanzado la RVS (71,7%), un caso presentó fracaso virológico y realiza tratamiento de rescate con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y el último abandonó el tratamiento en la tercera semana. Ocho pacientes (6,3%) presentaron anticuerpos contra el VIH, todos ya conocidos y vinculados al servicio de Enfermedades Infecciosas. No se detectó ningún resultado positivo para el HBsAg.

Conclusiones: Las personas sin hogar presentan una alta prevalencia de infección por VHC que se asocia con la infección por el VIH. Detectar y tratar la hepatitis C en el entorno habitual de las PSH es una estrategia eficaz que requiere de la colaboración fundamental entre agentes comunitarios y centros sanitarios.

V-27. ANÁLISIS DE UN MODELO DESCENTRALIZADO INTERDISCIPLINAR PARA LA ELIMINACIÓN DE VHC EN POBLACIÓN VULNERABLE EN LA PROVINCIA DE HUELVA

Gema Romero Herrera¹, Ana Bejarano García¹, Francisco Franco Álvarez de Luna², Pilar del Pino Bellido³, María Rodríguez Jorge⁴ y María Dolores Santos Rubio⁴

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Juan Ramón Jiménez, España. ²Servicio de Microbiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Juan Ramón Jiménez, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Juan Ramón Jiménez, España.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la puesta en marcha de una estrategia integral de microeliminación basada en

la descentralización del diagnóstico y el tratamiento de la infección por el VHC en población vulnerable (usuarios de drogas, migrantes, enfermos psiquiátricos...).

Métodos: Estudio observacional prospectivo en el que se lleva a cabo cribado de la infección por VHC mediante test serológicos rápidos (muestras de saliva ó sangre total), en asentamientos de inmigrantes trabajadores en la campaña agrícola en la provincia de Huelva y personas que acuden a centros que atiende a población vulnerable en Huelva capital (Cáritas, centro de encuentro y acogida Cruz Roja del Torrejón y comedor social Virgen de la Cinta). En los detectados positivos, se les realizó estudio de viremia *in situ* (GeneXpert®). En los pacientes virémicos, se llevó a cabo en el mismo acto, valoración integral extrahospitalaria por el hepatólogo con realización de Fibroscan® y ecografía abdominal con dispositivos portátiles y dispensación del tratamiento antiviral.

Resultados: Se cribaron 322 personas con un éxito cercano al 100% en la participación en cada jornada. Las nacionalidades mayoritarias de la población de los asentamientos fueron Ghana (85), Marruecos (70) y Rumanía (56). En los centros sociales la mayoría se trataban de población española (64). Se detectaron 5 pacientes virémicos (prevalencia de 1,5%), siendo tratados 4, no llevando al cabo el tratamiento a uno de los pacientes por detectarse en la ecografía abdominal una lesión sugestiva de hepatocarcinoma. Entre los pacientes virémicos, los dos detectados en asentamientos fueron de origen rumano, con una incidencia de 3,5% en dicha población.

	ASENTAMIENTOS N (%)	CENTROS SOCIALES N (%)	TOTAL N (%)
POBLACIÓN CRIBADA	234 (72,7)	88 (27,3)	322 (100)
SEXO			
HOMBRE	183 (78,2)	65 (73,8)	248 (77)
MUJER	51 (21,8)	23 (26,2)	74 (23)
EDAD MEDIA	37 (RIQ 29-45)	53 (RIQ 40-60)	
ORIGEN/NACIONALIDAD			
ESPAÑA	1 (0,42)	64 (72,7)	65 (21,1)
GHANA	85 (36,3)	0 (0)	85 (26,3)
MARRUECOS	70 (29,9)	9 (10,3)	80 (24,8)
RUMANIA	56 (23,9)	4 (4,5)	60 (18,5)
MALI	14 (5,9)	0 (0)	14 (4,2)
SENEGAL	4 (1,7)	0 (0)	4 (1,1)
OTROS	4 (1,7)	11 (12,5)	15 (4,5)
AC VHC+	2 (0,85)	8 (9,1)	10 (3,1)
RNA +	2 (0,85)	3 (3,4)	5 (1,5)
TRATADOS	1 (50)	3 (100)	4

Tabla 1. Características demográficas y basales de la población cribada.

Conclusiones: La descentralización en el diagnóstico virológico, la atención médica por expertos en el VHC y la dispensación de tratamiento es viable y elimina las barreras conocidas. Se precisa para ellos equipos multidisciplinares proactivos.

V-28. DETECCIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS C EN LOS DIFERENTES SERVICIOS HOSPITALARIOS DENTRO DEL PROGRAMA "SURESTE SIN C"

Antonio Díaz Sánchez^{1,2}, Seila García Mulas^{1,2}, Raúl Castañeda-Vozmediano³, Eloísa Moya Valverde^{1,2}, Jorge Antonio Núñez Otero^{1,2}, Lucía Diéguez Montes^{1,2}, Rebeca Manzano Fernández^{1,2}, Ana Isabel González Tallón^{1,2}, María Ángeles Martín Matas^{1,2}, Marta Muñoz Muñoz^{1,2}, Clara Villaseca Gómez^{1,2} y Miguel Rivero Fernández^{1,2}

¹Sección de Digestivo, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, España. ²Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España. ³Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, 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 en los diferentes Servicios hospitalarios 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 oportunista a los diferentes Servicios del hospital, tanto médicos como quirúrgicos, así como en Urgencias. Igualmente se incluyó dentro del preoperatorio quirúrgico la realización automatizada de serología VHC. Se realizó un análisis respecto a la eficacia del cribado en los diferentes Servicios hospitalarios en cuanto a número de peticiones realizadas entre el periodo octubre 2022-septiembre 2023 así como el número de pacientes detectados con infección activa por VHC.

Resultados: En el periodo analizado se realizaron 9.382 solicitudes de serología VHC. Los servicios médicos realizaron el 52,2% de las peticiones y los quirúrgicos el 47,8%. El Servicio que más peticiones hizo fue Digestivo (15,1%) seguido de Nefrología (11,5%) y Medicina Interna (9,9%). Gracias a la inclusión automatizada de la serología en los protocolos preoperatorios los Servicios de Oftalmología (9,9%), Cirugía General (9,5%), Traumatología (9,5%), Ginecología (7,4%) y Urología (5,1%), fueron los que más peticiones hicieron después de los Servicios médicos anteriores. El Servicio de Urgencias solicitó el 2,3% de las peticiones y el Servicio de Psiquiatría el 0,7%. Se detectaron 193 pacientes con Ac anti-VHC positivos con una incidencia en Servicios médicos de 2,7% y en quirúrgicos del 1,5% ($p < 0,001$). Respecto a pacientes virémicos se localizaron 19 pacientes los cuales pertenecían a Digestivo (11 pacientes), Medicina Interna (3 pacientes) y ORL, Cirugía General, Oncología, Anestesia y Traumatología con 1 paciente cada uno.

Conclusiones: La detección de pacientes con VHC se realiza de forma más frecuente en Servicios médicos. La inclusión de la serología VHC de forma automatizada en el protocolo preoperatorio quirúrgico y el estímulo de colaboración de otros servicios para el cribado oportunista 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.

V-29. CRIBADO DE LA HEPATITIS C EN EL SERVICIO DE URGENCIAS, UNA ESTRATEGIA EFICAZ EN EL CAMINO HACIA LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C

Elena Pérez Campos¹, Anny Camelo Castillo¹, Teresa Jordán Madrid¹, Antonio Duarte Carazo¹, Manuel Rodríguez Maresca¹, Teresa Cabezas Fernández¹, Alba Carrodegua², José Luis Vega Sáenz¹ y Marta Casado Martín¹

¹Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. ²Gilead Sciences, España.

Introducción: España puede ser uno de los primeros países en alcanzar el objetivo de la OMS, que busca la eliminación de las hepatitis virales para el año 2030. Se estima que la prevalencia de infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC) es de un 0,22%, pero un gran número de personas desconocen su estado de infección. Por ello, se requiere aumentar las estrategias de cribado dirigidas a población vulnerable. En este sentido, el servicio de urgencias hospitalarias cobra importancia, ya que en muchas ocasiones es el único vínculo que existe entre la 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 el cribado de la infección por VHC a pacientes entre los 18 y 69 años

que acuden a las urgencias y requieren una extracción sanguínea por cualquier motivo. Usando la estrategia de "diagnóstico en un solo paso", se realizó la determinación de anticuerpos frente al VHC por quimioluminiscencia. En los pacientes con serología VHC positiva se determinó 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 y prescripción de tratamiento antiviral.

Resultados: Hemos realizado el cribado de VHC en 17.073 pacientes, de los cuales 279 han sido anti-VHC positivos. De ellos, 62 tenían infección activa con recuento de RNA viral (80% 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 1,63%, y la de infección activa del 0,36%. Del total de pacientes con infección activa, 51 (82%) se han vinculado a la atención y 32 (52%) de ellos han iniciado tratamiento antiviral. Un gran porcentaje de pacientes virémicos tenían cirrosis hepática en estadio F3-F4, lo que indica un diagnóstico tardío en el curso de su infección por VHC.

Conclusiones: La prevalencia de infección activa por VHC en la población que acude al servicio de urgencias es superior a la estimada para la población general. 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 debería implantarse en todos los centros hospitalarios.

V-30. CRIBADO ETARIO OPORTUNISTA PARA HEPATITIS C EN ANDALUCÍA EN HOMBRES DE 50-59 AÑOS

Carolina Freyre¹, Fernando Fernández-Sánchez², Manuel Rodríguez-Maresca³, Juan José Cubillas⁴, Raquel Domínguez⁵, Jorge del Diego⁶ y Federico García⁷

¹Hospital Puerto Real, Cádiz, España. ²Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ³Hospital de Torrecárdenas, Almería, España. ⁴Salud Responde, Consejería de Salud, Junta de Andalucía, España. ⁵Porib, SL, Madrid, España. ⁶Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica, Consejería de Salud, Junta de Andalucía, España. ⁷Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Introducción: El Plan Andaluz para la eliminación de la hepatitis C contempla el cribado etario oportunista (CEO): realización de la prueba de VHC en los pacientes a los que se ha realizado una extracción sanguínea con otros fines, pero que cumplen los criterios de edad relacionados con una mayor prevalencia de hepatitis C, y por lo tanto con mayor carga de enfermedad oculta. En nuestro trabajo presentamos los resultados del CEO en los varones de 50-59 años de cuatro áreas sanitarias de Andalucía.

Métodos: Estudio piloto, prospectivo, en los hospitales de Puerto Real (HUPR), Costa del Sol (HUCS), Torrecárdenas (HUT) y San Cecilio (HUCSC). Ante la necesidad de disponer de consentimiento, desde los sistemas de información de laboratorio (SIL) se generaron diariamente, para Salud Responde, archivos con los demográficos de los pacientes con muestra disponible en los laboratorios, varones, de edades entre 50 y 59 años, que no hubieran sido cribados previamente. Desde Salud Responde se realizaron hasta tres llamadas en 48 horas, periodo tras el cual se devolvieron a los laboratorios los datos con la respuesta de los pacientes. Desde los laboratorios se reflejó la prueba de anti-VHC en los pacientes que consintieron. Además, se realizó una evaluación económica sanitaria para evaluar la eficiencia del CEO en varones frente a no cribado.

Resultados: El piloto se realizó de mayo a julio de 2023. Respecto a la adherencia al consentimiento a realizar la prueba, el 23% de los pacientes que cumplían criterios para entrar en el piloto no consiguieron ser contactados por Salud Responde; de entre los contactados, el 94% otorgaron su consentimiento para ser testados. Se

han analizado muestras de 5.337 pacientes (HUPR 1.461, HUCS 956, HUT 749, HUCSC 2.171). La seroprevalencia encontrada ha sido del 1,7% (IC95% 1,33-2,05), [HUPR 2,33% (IC95% 1,61-3,25); HUCS 0,5 (IC95% 0,16-1,22); HUT 3,33 (IC95% 2,16-4,93); HUCSC 1,1 (IC95% 0,74-1,70)]. La prevalencia de infección activa encontrada ha sido del 0,28% (IC95% 0,16-0,46), [HUPR 0,48% (IC95% 0,19-0,98); HUCS 0,1% (IC95% 0,0-0,58); HUT 0,13% (IC95% 0,00-0,74); HUCSC 0,28% (IC95% 0,10-0,60)]. Los resultados de la evaluación económica mostraron que el CEO en varones de 50-59 años es una estrategia eficiente con una ratio coste-utilidad de 797€, por debajo de la disponibilidad a pagar comúnmente aceptada en España (22.000€ y 25.000€).

Conclusiones: Se ha establecido un circuito asistencial que permite, respetando la autonomía del paciente, establecer un programa de cribado etario oportunista para la hepatitis C, y que puede ser exportable a otras enfermedades infecciosas que requieran consentimiento informado. Los datos de infección activa en los hombres de 50-59 años sitúan a Andalucía muy próxima a la micro-eliminación de la hepatitis C. Los datos del estudio de coste efectividad avalan que el piloto se generalice al resto de la población andaluza.

V-31. IDENTIFICACIÓN Y RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA PERDIDOS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19 (2020-2023)

Pablo Parada Vázquez^{1,2}, Santiago Pérez Cachafeiro^{2,3}, Indhira Miosotis Pérez Medrano¹, Yolanda Fálagan Cachafeiro¹, Raquel Souto Rodríguez¹ y Juan Turnes Vázquez^{1,2}

¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), España.

³CS de Atención Primaria de Virgen Peregrina, Área Sanitaria Pontevedra e O Salnés, España.

Introducción: El COVID-19 ha representado un obstáculo para alcanzar los objetivos de erradicación del virus de la hepatitis C (VHC) establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para revertir esta situación, es fundamental identificar y recuperar a los pacientes que se han perdido durante este período, con el propósito de brindarles tratamiento y lograr su curación.

Métodos: Se llevó a cabo una investigación utilizando las bases de datos proporcionadas por el SERGAS (Servicio Gallego de Salud) a través de la plataforma de *big data* conocida como HEXIN (Plataforma de Explotación de Información y Gestión de datos clínicos y epidemiológicos). El objetivo principal de esta investigación fue identificar casos de hepatitis C crónica que se habían perdido. En este contexto, consideramos “casos perdidos” a aquellos pacientes diagnosticados en nuestra Área Sanitaria durante el período 2020-2023, que no estaban siendo objeto de seguimiento activo ni en nuestra área ni en otras áreas sanitarias de Galicia. En una fase posterior de la investigación, se procedió a contactar a estos pacientes con el propósito de recuperarlos y ofrecerles el tratamiento necesario. Como parte del estudio, se llevaron a cabo comparaciones entre las características de estos pacientes y un grupo de pacientes con VHC que también se consideraban “perdidos” antes del inicio de la pandemia, en el período comprendido entre 2007 y 2019.

Resultados: Un total de 41 pacientes se identificaron como casos de hepatitis C crónica que se habían “perdido” durante la pandemia de COVID-19. Se llevó a cabo un análisis de las características de estos pacientes, revelando que tenían una edad promedio de 51,75 años ($\pm 8,77$), y que la mayoría de ellos eran hombres (80,5%). Además, un alto porcentaje de estos pacientes tenía antecedentes de abuso de drogas (65,9%) y problemas de salud mental (41,5%). Cabe destacar que el 31,7% (n = 13) de estos pacientes presentaban una coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se realizó una comparación de estas características con un grupo

de pacientes con hepatitis C “perdidos” (n = 178) en el mismo Área Sanitaria antes del inicio de la pandemia (período Pre-COVID 2007-2019). En este análisis, se encontraron un mayor porcentaje de coinfección de VIH (p = 0,02) y de antecedentes de patología psiquiátrica (p = 0,04) en los pacientes perdidos durante el COVID frente a los Pre-COVID.

Conclusiones: Este estudio subraya la importancia de abordar los desafíos surgidos durante la pandemia en el manejo de la hepatitis C crónica. La identificación y recuperación de pacientes “perdidos” son esenciales para garantizar que reciban el tratamiento necesario y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo, particularmente en aquellos con condiciones médicas adicionales como el VIH y problemas de salud mental, ya que son los grupos que se han visto más afectados durante la pandemia.

V-32. ESTRATEGIA DE MICRO-ELIMINACIÓN DEL VHC EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL TERCIARIO: RESULTADOS POSPANDEMIA DE SARS-COV-2

Maria Torner Simó¹, Eva Vayreda Domingo¹, Gema Fernández-Rivas², Águeda Hernández Rodríguez², Laura Muñoz Castillo¹, Neus Robert Boter³, Ana Carreres Molas³, Davide Bernardo³, Elisa Martró Català^{2,4,5} y Rosa M Morillas Cunill^{1,6,7,7}, en representación de Grupo de Trabajo FOCUS

¹Unidad de Hepatología, Hospital General Universitario Germans

Trias i Pujol, Badalona, España. ²Servicio de Microbiología,

Laboratorio Clínico Metropolitana Norte (LCMN), Hospital

Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ³Servicio

de Urgencias, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol,

Badalona, España. ⁴Instituto de Investigación Germans Trias i

Pujol (IGTP), Badalona, España. ⁵Consortio de Investigación

Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP),

Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁶CIBER de

Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III,

Madrid, España.

Introducción: Aún quedan pacientes con infección activa por el VHC en la población general con barreras de acceso a la asistencia sanitaria. Se ha reportado una prevalencia de infección activa por el VHC en pacientes que acuden a Urgencias en Barcelona de hasta tres veces superior a la de la población general. Se desconoce si estos resultados se mantienen pospandemia de SARS-CoV-2 en otras áreas sanitarias.

Objetivos: Estudio prospectivo unicéntrico para identificar y vincular a la asistencia a todos aquellos pacientes con infección activa por el VHC que acuden al servicio de Urgencias de un hospital terciario mediante un programa de cribado.

Métodos: En el marco de un programa de microeliminación del VHC (FOCUS), se realizó la determinación de anticuerpos (Ac-VHC) y RNA-VHC en la misma muestra (si Ac-VHC positivo) en todos aquellos pacientes que consultaron a Urgencias y requerían de flebotomía desde septiembre-2022 a septiembre-2023. Los pacientes con infección activa fueron vinculados a consultas.

Resultados: Durante este tiempo se ha realizado el cribado de 2.000 pacientes, detectándose un total de 83 pacientes con Ac-VHC positivo (4,15%) y 13 pacientes con RNA-VHC positivo (0,65%). Entre los pacientes con Ac-VHC positivo, 52 (62,6%) eran hombres, 31 (37,35%) no presentaban factores de riesgo, 30 (36,14%) tenían antecedentes de inyección de drogas y 16 (19,28%) presentaban coinfección por el VIH. De los 13 pacientes con infección activa, 7 pacientes (53,8%) fueron vinculados a la asistencia, un 30,77% desconocía la infección y un 30,77% presentaba fibrosis avanzada. Todos los pacientes vinculados iniciaron tratamiento.

Conclusiones: La prevalencia de Ac-VHC y el porcentaje de pacientes con infección activa por el VHC en Urgencias de nuestra

Tabla 2. Características basales globales de los pacientes con infección activa.

Variables	Total (N=13)
Edad	53 (43-89)*
Sexo (hombre/mujer)	9/4 (69,2%/30,8%)
Pais de origen	
España	10 (76,92%)
Ucrania/Guinea E/Ecuador	1/1/1 (7,69%)
Grado de fibrosis	
F0/F1	7 (50%)
F3	1 (14,28%)
F4	3 (23,07%)
Desconocido	2 (15,38%)
Cirrosis descompensada	2 (15,38%)
Carcinoma hepatocelular	2 (15,38%)
Factores de riesgo VHC (Sí/No)	7/6 (53,85%/46,15%)
Coinfección por el VIH	1 (7,69%)
Uso de drogas por vía parenteral	5 (38,46%)
Conocía la infección (Sí/No)	9/4 (69,23%/30,77%)
Tratamiento (Sí/No)	7/6 (53,84%/46,15%)
RVS en tratados (Sí/pendiente)	3/4 (42,86%/57,14%)

*Mediana (max-min). RVS: respuesta virológica sostenida.

área fue similar al reportado durante la pandemia y muchos pacientes fueron vinculados. Es importante implementar esta estrategia en todos los servicios de Urgencias hospitalarias.

V-33. ESTRATEGIA RELINK-C: BÚSQUEDA Y RECUPERACIÓN DE PACIENTES VHC+ NO-TRATADOS PERDIDOS EN EL SISTEMA

Irene Pascual¹, Laia Vergés¹, Diego Vázquez¹, Diana Carolina Bayas², Tamara Revuelto¹, Patricia Huelin¹, Jordi Garreta², Josep Miñana¹, Carlos Aracil¹ y Montserrat Planella¹

¹Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España. ²Hospital Santa Maria, Lleida, España.

Introducción: Se prevé que la eliminación del VHC ocurra antes de 2030. Por eso es necesario implementar estrategias eficaces, siendo una de ellas la búsqueda activa de pacientes “perdidos” en el sistema. El objetivo principal del estudio fue identificar, recuperar y tratar a estos pacientes mediante la estrategia ReLink-C en nuestra Área Sanitaria de influencia.

Métodos: Se revisaron un total de 13.572 serologías (Ac+) y RNA-VHC+ del periodo comprendido entre enero-2011 y diciembre-2021 disponibles en la base de datos del Servicio de Microbiología de nuestro Centro. Las listas generadas fueron revisadas y depuradas por la Unidad de Hepatología mediante 2 Fases del estudio (Fase 1; obtención y depuración. Fase 2; contacto y tratamiento). Los pacientes candidatos fueron contactados por llamada telefónica e invitados a recibir tratamiento con antivirales de acción directa (AAD).

Resultados: De las 13.572 determinaciones disponibles, y después de depurar base datos, un total de 542 pacientes fueron seleccionados para su recuperación. Por último, 380 (70%) fueron candidatas a contactar. Un 5,78% (22 pacientes) presentaban coinfección por VIH. 71 pacientes (13,09%) aceptaron visitarse e iniciar tratamiento antiviral. Por otro lado, de los 249 pacientes con Ac+ (sin determinación de RNA), finalmente un 3,61% (9 pacientes) resultaron virémicos, y se trataron. Un 17% de los virémicos del global de la serie se encontraban fuera del área sanitaria de influencia (Provincia, Comunidad, País).

Conclusiones: La estrategia ReLink permite identificar y recuperar del sistema alrededor de un 13% de los pacientes virémicos perdidos no tratados previamente. Esta estrategia es una medida efectiva de cara a erradicar el VHC.

V-34. IMPACTO DEL CRIBADO OPORTUNISTA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Maria Pilar Ballester^{1,2}, David Martí-Aguado^{1,2}, Maria Jesus Alcaraz³, David Navarro³, Maite Sánchez⁴, José Noceda⁴, Rafael Badenes⁵, Carlos Tornero⁵, Jorge Navarro⁶ y Maria Desamparados Escudero¹

¹Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁴Servicio de Urgencias Médicas, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁵Servicio de Anestesia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁶Medicina Familiar, Departamento Clínico Malvarrosa, Valencia, España.

Introducción: Dado que los servicios de urgencias son la única vía de contacto de muchos pacientes de riesgo con el Sistema Nacional de Salud, la seroprevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en estos servicios parece ser superior a la población general. Por tanto, el cribado del VHC en los servicios de urgencias podría ser una estrategia eficaz para aumentar la tasa de diagnóstico de la infección.

Objetivos: El objetivo fue determinar el impacto de un programa de microeliminación del VHC en el servicio de urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valencia en cuanto a tasa de cribado y prevalencia de la infección.

Métodos: Estudio prospectivo de pacientes entre 40 y 75 años que acudieron al servicio de urgencias entre abril y octubre del 2023, con indicación para realizarse una analítica y sin serología viral en los 6 meses previos. De manera automatizada se determinaron anticuerpos anti-VHC y la carga viral en los casos positivos. Los casos positivos fueron citados en las consultas de Hepatología en un plazo no superior a 48 horas. El estudio fue aprobado por el Comité Ético sin necesidad de consentimiento verbal ni escrito para la ampliación de la serología. Los datos de cribado y seroprevalencia se compararon con los obtenidos en el mismo periodo del año previo a la instauración del programa de microeliminación.

Resultados: Con la implementación del programa de microeliminación, la tasa de cribado se triplicó con un total de 2.068 pacientes (vs. 689 en el periodo previo). Se detectaron 46 casos con anticuerpos (2,2%), de los cuales 5 (11%) presentaron carga viral positiva, con una prevalencia de viremia del 0,24%. Respecto al año previo, se detectaron 20 casos con serología positiva (2,9%), 3 con carga viral positiva (15%), con una prevalencia de viremia del 0,44%. Ninguno de los pacientes positivos presentaba factores de riesgo para infección por el VHC ni asoció coinfección con el VHB o VIH. Uno de los pacientes presentó fibrosis avanzada y otro requirió ingreso hospitalario por debutar con una cirrosis descompensada en forma de ascitis y edemas. Todos los pacientes fueron atendidos en la Unidad de Hepatología y recibieron tratamiento antiviral, menos uno que no acudió a su cita.

Conclusiones: El programa de microeliminación ha incrementado por 3 la tasa de cribado de infección por el VHC en el servicio de urgencias. La prevalencia de infección activa sigue siendo 2 veces superior a la de la población general, aunque sigue descendiendo a medida que existe mayor concienciación desde los servicios de primaria y la población está más cribada y tratada.

V-35. LAS ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA SON EFICACES EN DISMINUIR EL PROBLEMA DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA PERDIDOS EN EL SISTEMA

Rafael Gayoso¹, Carlota Siljeström¹, Luis Pariente¹, Beatriz Pillado¹, Paula Torrijos¹, Emily Larrea¹, Pilar Castillo¹, Miriam Romero¹, Araceli García¹, Marta Abadía¹,

José Carlos Erdozain¹, Javier García-Samaniego¹, Susana Cano¹, Verónica Ucle² y Antonio Oliveira¹

¹Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España. ²Análisis Clínicos, Hospital La Paz, Madrid, España.

Introducción: En 2020 comunicamos nuestros resultados de búsqueda sistemática de pacientes con hepatitis C perdidos en el sistema (Andaluz I. Rev Esp Enferm Dig. 2020). En el periodo de nuestra investigación (2010-2018) un 14% de los 4816 pacientes con anticuerpos anti-VHC positivos se identificaron como perdidos, de manera que no estaban diagnosticados ni, por supuesto, atendidos ni tratados. A raíz de este resultado, aplicamos diversas estrategias de detección y contacto para evitar el problema. El objetivo de nuestro estudio actual es revisar la eficacia de nuestra nueva estrategia. Para ello, nos hemos centrado en los años más críticos de la pandemia por coronavirus, durante los cuales es presumible que cualquier iniciativa sufriera.

Métodos: Análisis de las serologías anti-VHC positivas en 2020 y 2021. Se excluyó a los pacientes con ARN VHC simultáneo negativo. En las bases de datos local y regional se estudiaron los episodios de asistencia, citaciones pendientes e informes clínicos. Se clasificó a los pacientes como perdidos si no existía seguimiento o citación programada en Digestivo o Medicina Interna por motivo de la hepatitis C. Se contactó con ellos para comunicar el resultado y ofrecer tratamiento. Se recogieron variables clínicas y asistenciales de los pacientes perdidos. Estudio aprobado por el Comité de Ética para la Asistencia Sanitaria.

Resultados: En el periodo 2020-2021 se encontraron 1319 pacientes con serología anti-VHC positiva. En 249 (18,9%; IC95%: 16,9-21,1), el ARN-VHC (PCR) fue positivo. De ellos, 8/249 (3,2%) se identificaron como perdidos en el sistema: 57 años, 87,5% hombres, GPT normal 38%, FIB-4 > 3,25 en 12,5%. Una serología había sido solicitada por Digestivo, 3 por Medicina Interna y el resto por otros servicios.

Conclusiones: La aplicación de estrategias de detección y contacto en hepatitis C crónica es eficaz en evitar la pérdida de pacientes. Es recomendable generalizar su uso.

V-36. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADO DE HEPATITIS C EN UN HOSPITAL TERCIARIO EN PERIODO POSTPANDEMIA

Carlos Alventosa Mateu¹, María Dolores Ocete Mochón², Urquijo Ponce¹, Javier Hernández Felices², Mercedes Latorre Sánchez¹, Inmaculada Castelló Miralles¹, Miguel García Deltoro³, María José Bonet Igual⁴, Concepción Gimeno Cardona² y Moisés Diago¹

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Patología Digestiva, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

²Servicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ³Unidad de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ⁴Centro penitenciario de Picassent, Valencia, España.

Introducción: Para la eliminación del virus de hepatitis C (VHC) son necesarias estrategias de cribado, así como diagnósticos y circuitos simplificados, que eviten pérdidas de pacientes en el sistema. Para lograr estos objetivos establecimos un sistema de alertas automático desde microbiología.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes VHC detectados por el sistema de alertas de enero 2022 a octubre 2023. El sistema determina automáticamente Ag core en las muestras Ac-VHC+ y, si hay infección activa, envía un mensaje encriptado a dos facultativos que valoran y citan a los pacientes para completar estudio (confirmar viremia y Fibrosan®) y prescribir tratamiento en una única visita. Además, comparamos los resultados de este periodo con

los de un periodo similar (marzo 2020 a diciembre 2021) que coincidió con la pandemia COVID-19 y que ya fueron publicados.

Resultados: Detectamos 188 pacientes, edad media 58,6 ± 16,2 años, 62,2% varones y 81,9% españoles. El 53,2% procedían del ámbito extrahospitalario, especialmente atención primaria (30,2% del total). El 78,2% no conocían el diagnóstico. El 30,8% tenían fibrosis avanzada (F3-F4). El 16,5% no se consideraron para tratamiento por edad avanzada y/o comorbilidades graves. El 75% de todos los diagnosticados recibieron tratamiento antiviral. En la tabla comparamos estos resultados con los del periodo anterior, apreciando que actualmente hay un incremento de diagnósticos procedentes de los servicios quirúrgicos y de casos que no conocían la enfermedad. La tasa de pacientes no candidatos a tratamiento fue similar. Tras la pandemia la tasa de rechazo al tratamiento por el paciente fue menor y la de prescripción de tratamiento fue mayor.

Variable	Años 2022-2023	Años 2020-2021	OR	p-valor
Número pacientes	188	171		
Edad (media ± desviación típica)	58.6 ± 16.2	59.6 ± 15.9		0.58 ^a
Sexo masculino	62.2% (117/188)	65.5% (112/171)	0.41	0.52
Nacionalidad española	81.9% (154/188)	86% (147/171)	1.08	0.30
Coinfección VIH	8% (15/188)	11.7% (20/171)	1.40	0.24
Diagnóstico intrahospitalario	46.8% (88/188)	42.1% (72/171)	0.80	0.37
Especialidades quirúrgicas	23.9% (45/188)	12.9% (22/171)	7.23	0.07
Pacientes COVID-19	4.3% (8/188)	11.7% (20/171)	6.89	0.09
Diagnóstico extrahospitalario	53.2% (100/188)	57.9% (99/171)	0.80	0.37
Atención primaria	31.9% (60/188)	29.8% (51/171)	0.18	0.67
Centro penitenciario	11.7% (20/188)	12.3% (21/171)	0.24	0.62
Unidad adición	3.7% (7/188)	8.2% (14/171)	3.24	0.72
Fibrosis avanzada (F3-F4)	30.8% (41/133)	44.7% (46/103)	4.78	0.29
Genotipo predominante	1 (69%; 80/116)	1 (64.5%; 69/107)	0.50	0.48
VHC no conocido previamente	78.2% (147/188)	56.7% (97/171)	18.95	< 0.001
VHC tratado previamente (de los que conocían diagnóstico)	17.1% (7/41)	35.1% (26/74)	4.21	0.04
No considerados para tratamiento	16.5% (31/188)	21.6% (37/171)	1.55	0.21
No localizados (de los considerados para tratamiento)	8.9% (14/157)	12.7% (17/134)	1.08	0.30
Rechazan tratamiento (de los localizados)	1.4% (2/143)	14.5% (17/117)		< 0.05 ²
Reciben tratamiento (del total)	75% (141/188)	58.5% (100/171)	11.07	0.009
Respuesta viral sostenida	98.3% (117/119)	98% (98/100)		> 0.05 ²

Tabla 1: Características y comparativa de los pacientes VHC durante los dos periodos de registro. Análisis estadístico mediante test Chi2, excepto ^aU-Mann Whitney y ²Test exacto de Fisher. En el periodo 2020-2023 hay 22 pacientes tratados en los que todavía no se ha podido evaluar la respuesta viral sostenida. Significativa p < 0.05.

Conclusiones: Nuestro sistema de alertas minimiza pérdidas de pacientes en el circuito asistencial. La mayoría de los pacientes no conocían el diagnóstico. Un tercio tenían fibrosis significativa. La tasa de rechazo al tratamiento es significativamente menor tras la pandemia.

V-37. BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTES CON VIRUS DE LA HEPATITIS C PERDIDOS EN EL SISTEMA: PROYECTO RELINK-C

Ricardo Ruiz Pérez^{1,2}, M^a Carmen Lozano Domínguez³, Elisa del Pilar Rodríguez Seguel^{1,2,4}, José Manuel Sousa Martín^{1,2}, Álvaro Giráldez Gallego^{1,2} y M^a Teresa Ferrer Ríos^{1,2}

¹Aparato Digestivo, Hepatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Grupo de Enfermedades Hepáticas, Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ³Microbiología, Serología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁴Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España.

Introducción: La búsqueda constante de pacientes “perdidos en el sistema” que aún tengan infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las estrategias que pretende el objetivo de erradicar esta infección para el año 2030.

Objetivos: En el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) de Sevilla, hemos realizado un proyecto colaborativo (ReLink-C) entre las unidades de Aparato Digestivo y Microbiología, consistente en la búsqueda activa de pacientes con VHC + procedentes de las bases de datos de laboratorio y que no estuviesen vinculados a la asistencia sanitaria especializada por este motivo.

Métodos: Se analizaron de forma retrospectiva las bases de datos de Microbiología del HUVR entre los años 2010 y 2022. La búsqueda de pacientes se realizó tras el análisis de dos grupos diferen-

ciados: 1) sobre las determinaciones de serología para el VHC exclusivamente (sin determinación simultánea de viremia) y 2) sobre las determinaciones de carga viral del VHC. Esta doble estrategia pretendió abarcar el cambio de política acontecido sobre el cribado del VHC en la última década, que ha incluido recientemente el diagnóstico reflejo (en un solo paso).

Resultados: En el grupo 1, se analizaron los resultados de 336.395 serologías frente al VHC en las que el resultado fue positivo (anti-VHC +) en 8.942 determinaciones (2,7%). En el grupo 2, se analizaron 37.949 determinaciones de carga viral, de las que 9.148 de ellas (24,1%) mostraron viremia presente. Los datos brutos obtenidos fueron depurados tras cruzar ambos listados, para evitar duplicidades, y también cotejando cada registro individual con la información presente en las bases de datos de asistencia sanitaria, para detectar aquellos casos no tributarios de tratamiento actualmente (fallecidos y pacientes con respuesta viral sostenida o con aclaramiento viral espontáneo documentados). Finalmente se encontraron 2.610 pacientes (1.738 del grupo 1 y 872 del grupo 2) como potenciales candidatos a tratamiento antiviral. En una segunda fase del proyecto, aún en progreso, se está tratando de localizar y posteriormente ofrecer tratamiento y seguimiento a este grupo de pacientes hasta ahora “perdidos en el sistema”. Hasta la fecha actual hemos podido rescatar a 30 pacientes, que ya están en tratamiento.

Conclusiones: En un análisis reciente de las bases de datos de Microbiología de nuestro centro, efectuado a lo largo de más de una década, la presencia de anticuerpos frente al VHC está presente en un 2,7% de las determinaciones en las que se solicitó, mientras que la viremia para el VHC fue positiva en un 24,1% de las solicitudes de carga viral, incluyendo aquellas realizadas de forma refleja. Estos análisis masivos permitieron identificar un nicho de pacientes con infección activa, no vinculados con el sistema sanitario por su hepatitis C, pero potenciales candidatos a tratamiento antiviral.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

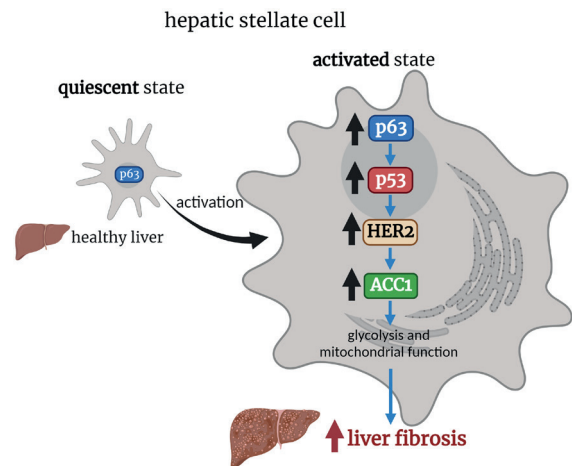
V-38. P63 CONTROLA LA ACTIVACIÓN METABÓLICA DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS Y LA FIBROSIS A TRAVÉS DE LA VÍA HER2-ACC1

Eva Novoa¹, Marcos Fernández Fondevila^{1,2}, María J. Gonzalez-Rellán¹, Uxia Fernández¹, Tamara Parracho¹, Valentina Dorta¹, Carlos Diéguez^{1,2}, María L. Martínez-Chantar³, Francisco J. Cubero⁴, Marta Varela-Rey⁵, Javier Crespo⁶, Paula Iruzubieta⁶ y Rubén Nogueiras^{1,2,7}

¹Departamento de Fisiología, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela, España. ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), España. ³Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Alianza Vasca para la Investigación y la Tecnología (BRTA), Derio, España. ⁴Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid, España, Instituto de Investigaciones Sanitarias Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España, CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Laboratorio de Control Regulador Genético en Enfermedades, Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela,

España. ⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional Digestivo, IDIVAL, Santander, España. ⁷Agencia Gallega de Innovación (GAIN), Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, España.

La proteína p63 tiene funciones pleiotrópicas y, en el hígado, participa en la progresión de la esteatosis hepática metabólica (MASLD). Sin embargo, aún no se han explorado sus funciones en las células estrelladas hepáticas (HSC). TAp63 se induce en HSC de modelos animales y pacientes con fibrosis hepática y sus niveles se correlacionan positivamente con el estadio de fibrosis. En ratones, el silenciamiento genético de TAp63 en HSC reduce la fibrosis hepática inducida por la dieta. Además, la sobreexpresión de TAp63 induce la activación de HSC y aumenta la expresión y actividad de ACC1 al promover la actividad transcripcional de HER2. La inhibición genética de HER2 y ACC1 reduce la activación de HSC inducida por TAp63. Así, TAp63 induce la activación de HSC estimulando el eje HER2-ACC1 y participa en el desarrollo de la fibrosis hepática.



V-39. LA PROTEÍNA MITOCONDRIAL DE SEÑALIZACIÓN ANTIVIRAL (MAVS) REGULA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA (NAFLD)

Eva Nóvoa¹, Natália da Silva Lima¹, Alba Cabaleiro¹, María J. González-Rellán^{1,2}, Marcos F. Fondevila^{1,2}, Uxia Fernández^{1,2}, Tamara Parracho¹, Begoña Porteiro^{1,2,3}, Miguel López^{1,2}, Miguel Fidalgo¹, Diana Guallar¹, María L. Martínez-Chantar⁴, Carlos Diéguez^{1,2}, Susana B. Bravo³, Gema Frühbeck^{2,5} y Rubén Nogueiras^{1,2}

¹Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), España. ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), España. ³IDIS: Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, España. ⁴CIC bioGUNE-Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias, España. ⁵Department of Endocrinology & Nutrition, Clínica Universidad de Navarra & IdiSNA, Pamplona, España.

La proteína mitocondrial de señalización antiviral (Mitochondrial antiviral signalling protein, MAVS) es un adaptador de señalización en el sistema mitocondrial, cuya función es crucial para las defensas del huésped contra una infección viral. Sin embargo, el papel de MAVS en enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico, como el hígado graso no alcohólico (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) es todavía desconocido. Al realizar posteriores análisis proteómicos de los hígados de ratones con una manipula-

ción genética de p63 hepática, identificamos MAVS como un nuevo objetivo aguas abajo de p63. Nuestros resultados demuestran que la expresión de MAVS aumenta en el hígado de modelos animales de fibrosis, inducidos por dieta o farmacológicamente, y también en pacientes con NAFLD y estadios posteriores, como esteatohepatitis no alcohólica (*Nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) en comparación con aquellos sin enfermedad hepática. Además, la disminución genética de MAVS en ratones y hepatocitos humanos mejora la fibrosis inducida por la dieta, como consecuencia de una reducción de los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y del factor nuclear kappa B (NF κ B), mientras que su sobreexpresión aumenta la carga lipídica en los hepatocitos. Además, hemos visto que la O-GlcNAcilación de MAVS es necesaria para activar la inflamación y promover la acumulación de contenido lipídico en los hepatocitos. Todos estos hallazgos nos presentan a MAVS como una nueva proteína implicada en el desarrollo de la esteatosis, pudiendo ser utilizada como una posible diana terapéutica a la hora de combatir el desarrollo de NAFLD.

V-40. BÚSQUDA DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DE MAFLD/NASH: PAPEL DE LOS MIRNAS TRANSPORTADOS EN EXOSOMAS

Alberto Dávalos^{1,2}, María-Carmen López de las Hazas¹, Marta Martín-Fernández^{3,4}, Marta Faulin¹, João Tomé-Carneiro⁵, Luis A. Chapado¹, Oreste Lo Iacono⁶, Victor Arroyo^{7,8}, Carmen Carnicero⁷ y Rocío Aller^{3,4,7,8}

¹Laboratorio de Epigenética del Metabolismo Lipídico, Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA)-Alimentación, CEI UAM+CSIC, Madrid, España. ²Consorcio CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España. ³Grupo de Biomedicina en Cuidados Críticos, Universidad de Valladolid and Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁴CIBER de enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC) Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España. ⁵Laboratorio de Alimentos Funcionales, Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA)-Alimentación, CEI UAM+CSIC, Madrid, España. ⁶Servicio de Hepatología y Gastroenterología, Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁸Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) es actualmente la causa más común de enfermedad hepática crónica, asociada con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico. Hasta la fecha, ningún marcador bioquímico ha podido desplazar a la biopsia hepática como “estándar de oro” para el diagnóstico de la esteatohepatitis. Los exosomas son vesículas extracelulares que participan en la comunicación intercelular y pueden encontrarse desregulados en condiciones patológicas. El objetivo de este estudio es identificar nuevos biomarcadores, basados en miRNAs transportados por exosomas, para el diagnóstico de pacientes con EHmet y esteatohepatitis con el objeto de evaluar su potencial uso en la estratificación de la enfermedad.

Métodos: La cohorte de estudio consistió en 81 pacientes incluyendo controles sanos y pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Se aislaron los exosomas de muestras de suero de los participantes mediante ultracentrifugación y se caracterizaron mediante el análisis de sus proteínas específicas por Western Blot. Asimismo, se midió el tamaño y concentración de los exosomas mediante el análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) y la concentración de proteínas totales mediante el método del ácido bicinonínico. Se aisló el RNA de los exosomas para su posterior secuenciación mediante RNAseq y se analizó la expresión diferencial de los miRNAs.

Resultados: Los exosomas presentaron reactividad para CD9, TSG101, CD63 y HSP90, pero no para calnexina. El análisis de NTA indicó que no existía diferencias en el tamaño y el contenido de proteínas de los exosomas entre los controles y la enfermedad. Sin embargo, se observó un incremento en el número de partículas en la enfermedad. Se encontraron diferentes miRNAs exosomales en los diferentes estadios de la enfermedad, pudiendo esto abrir nuevas posibilidades de estratificación.

Conclusiones: Los miRNAs exosomales podrían no solo utilizarse como nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la MAFLD/NASH, sino también, abrir nuevas estrategias terapéuticas a través de la modulación de los miRNAs.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

V-41. DISEÑO DE DOS NUEVOS ALGORITMOS PARA EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA Y DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON COLELITIASIS

Elvira del Pozo-Maroto¹, Pablo Solís-Muñoz¹, Esther Rey¹, Lucía Domínguez-Alcón¹, Águeda González-Rodríguez² y Carmelo García-Monzón¹

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

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es actualmente la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales, y su incidencia está experimentando un alarmante incremento en todo el mundo, estimándose una prevalencia media global del 25% en la población general. La EHGNA incluye dos formas histopatológicamente bien diferenciadas y con pronósticos distintos: la esteatosis simple no alcohólica (ESNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Numerosos estudios clínicos han sugerido que los pacientes con colestiasis tienen una mayor probabilidad de desarrollar una EHGNA, sin embargo, la relación patogénica entre la colestiasis y la EHGNA, así como los factores de riesgo asociados, no están bien definidos. Si bien los algoritmos vigentes para el diagnóstico no invasivo de esteatosis resultan de utilidad en los pacientes con EHGNA, la biopsia hepática sigue siendo el procedimiento de referencia para el diagnóstico definitivo y el único capaz de diferenciar ESNA de EHNA. El objetivo del estudio fue identificar los factores de riesgo que se asocian con la EHGNA con el fin de generar algoritmos matemáticos eficaces para el diagnóstico no invasivo de la EHGNA en los pacientes con colestiasis. Para ello, se estudiaron 242 pacientes con colestiasis a los que se les realizó una biopsia hepática percutánea en el momento de la colestectomía laparoscópica programada. De la cohorte estudiada de pacientes con colestiasis, el 49,6% tuvo un diagnóstico histológico de EHGNA, incluyendo ESNA (39,7%) y EHNA (9,9%), mientras que el 50,4% tenía un hígado histológicamente normal. Se identificaron 2 factores de riesgo relacionados con el diagnóstico de EHGNA, el perímetro de cintura y la ferritina, que combinados generaron el nuevo algoritmo CINFER para el diagnóstico no invasivo de EHGNA con un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0,82 (IC95%: 0,74-0,95), con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 66%. Se comparó la precisión diagnóstica de los algoritmos *Fatty Liver Index* (FLI) y *Hepatic Steatosis Index* (HSI) con la del nuevo algoritmo CINFER para el diagnóstico no invasivo de EHGNA obteniendo un valor de AUROC de 0,74, 0,70 y 0,82 respectivamente. Por otro

lado, se identificaron 3 factores de riesgo asociados al diagnóstico de EHNA, el índice de masa corporal, la GPT y la insulina, que combinados generaron el nuevo algoritmo INTRIN para el diagnóstico no invasivo de EHNA con un valor del AUROC de 0,76 (IC95%: 0,65-0,87) con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 78%. En conclusión, se generó el nuevo algoritmo CINFER para el diagnóstico no invasivo de EHNA que obtuvo una buena precisión diagnóstica (AUROC: 0,82) además de mostrar un mejor rendimiento que los algoritmos FLI y HSI (0,74 y 0,70, respectivamente) en pacientes con colestiasis. Se generó el nuevo algoritmo INTRIN para el diagnóstico no invasivo de EHNA en pacientes con colestiasis que obtuvo una eficacia diagnóstica aceptable (AUROC: 0,76).

V-42. EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA EN PACIENTES PRE-DIABÉTICOS

Antonio Pablo Arenas de Larriva¹, José David Torres Peña¹, Juan Luis Romero Cabrera¹, Ana Monrobel Lancho², Luis Vida Pérez², Antonio Poyato González², Daniel López Ruiz³, Cristina Martín Rodríguez³, Luciana Rudski Ricondo³, Juan Mesa Quesada³, Javier Delgado Lista¹, Manuel Luis Rodríguez Perálvarez² y José López Miranda¹

¹Lipids and Atherosclerosis Unit, Internal Medicine Unit, Reina Sofia University Hospital, Córdoba, España, Department of Medical and Surgical Science, University of Cordoba, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ²Department of Hepatology and Liver Transplantation, Hospital Universitario Reina Sofia, Universidad de Córdoba, IMIBIC, Córdoba, CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, España. ³Radiology Department, Reina Sofia University Hospital, Córdoba, España.

Objetivos: Comparar la capacidad discriminativa de la ecografía abdominal y del *Coefficient attenuation parameter* (CAP) para establecer el grado esteatosis hepática metabólica en pacientes pre-diabéticos.

Métodos: Estudio prospectivo anidado dentro del ensayo clínico PROMETEO (EudraCT 2021-000152-19) que incluyó adultos prediabéticos sin otra causa potencial de hígado graso (desde octubre 2022 a noviembre 2023). Se realizó ecografía y CAP, y todos los pacientes con esteatosis fueron sometidos a resonancia magnética con *proton density fat fraction* (RNM-PDFF). Se utilizaron los criterios ecográficos establecidos para determinar el grado de esteatosis mientras que el CAP y la RNM-PDFF fueron categorizados según los puntos de corte publicados (PMID: 28039099 y PMID: 34511820). Utilizando la RNM-PDFF como patrón oro, se calcularon valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN), así como razones de probabilidad positivas y negativas (RPP y RPN).

Resultados: La cohorte incluyó 199 pacientes prediabéticos (edad 60 ± 7 años, 55,8% mujeres). La RNM-PDFF demostró esteatosis ausente/leve en 73,8%, esteatosis moderada en 13,1% y esteatosis grave en 13,1%. El índice de masa corporal fue de 33,6 ± 4,27 kg/m². La capacidad discriminativa de la ecografía y el CAP para predecir esteatosis hepática moderada-grave o grave se muestran en la tabla. En general, ambas técnicas son útiles para descartar esteatosis moderada-grave aunque tienden a sobreestimar el grado. Para predecir esteatosis grave, el CAP es más sensible y la ecografía más específica. Si el CAP y la ecografía coinciden en la ausencia de esteatosis grave, su grado de acierto es del 98%. El grado de correlación entre el CAP y la RNM-PDFF fue de 0,49.

Conclusiones: Tanto la ecografía como el CAP tienden a sobreestimar el grado de esteatosis hepática en pacientes prediabéticos, aunque pueden ofrecer información complementaria para descartar esteatosis grave con alta precisión.

Tabla 1.

PREDICCIÓN DE ESTEATOSIS MODERADA-GRAVE		
	Ecografía abdominal	CAP
Sensibilidad	96%	96%
Especificidad	44%	38%
Valor predictivo positivo	38%	35%
Valor predictivo negativo	97%	97%
Razón de probabilidad positiva	1,71	1,55
Razón de probabilidad negativa	0,09	0,11
PREDICCIÓN DE ESTEATOSIS GRAVE		
Sensibilidad	38%	92%
Especificidad	88%	41%
Valor predictivo positivo	32%	19%
Valor predictivo negativo	90%	97%
Razón de probabilidad positiva	3,17	1,56
Razón de probabilidad negativa	0,70	0,20

V-43. DETECCIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA OCULTA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Pablo Ladrón Abia¹, Beatriz Sicilia Aladren¹, Alia Martín Izquierdo², Raisa Quiñones Castro², Carmen Villar Lucas³, Mercedes Ibáñez García⁴, Beatriz Burguero Gómez⁵, Luis Hernández Villalba⁶, Marta Antona Herranz⁷, Marta Cimavilla Román⁸, Mónica Llorente Barrio⁹ y Judith Gómez Camarero¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de León, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Medina del Campo, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Río Carrión, Palencia, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Bárbara, Soria, España.

Introducción: La prevalencia de enfermedad hepática en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es elevada, por lo que la AEEH recomienda la detección de enfermedad hepática oculta en la EII mediante métodos no invasivos. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la prevalencia de hepatopatía en los pacientes con EII, estudiar la frecuencia de las distintas etiologías y su gravedad. Además se investigó si existe relación entre la gravedad de la hepatopatía y la gravedad de la EII.

Métodos: Estudio descriptivo transversal, en el que se incluyeron todos los pacientes con EII registrados en la base ENEIDA de 9 hospitales de Castilla y León. El estudio de hepatopatía se realizó en dos fases: 1) se seleccionó a los pacientes con FIB-4 > 1,3 (> 2 en ≥ 65 años) y/o APRI > 0,5 y/o hipertransaminasemia, que fueron considerados pacientes con riesgo de hepatopatía; 2) los pacientes seleccionados en la primera fase fueron estudiados con anamnesis, analítica completa, ecografía abdominal con elastografía SWE y Fibroscan® (elastografía de transición (ET) y CAP).

Resultados: Se incluyeron en total 5.302 pacientes, de los cuales 1.640 (31%) presentaban riesgo de hepatopatía. Hasta el momento se ha completado la segunda fase del estudio en los pacientes con EII diagnosticada entre 2010-2021 del Hospital Universitario de Burgos (n = 151). De ellos, el 72,2% fueron varones, la edad mediana fue 61 años. La EII más frecuente fue la colitis ulcerosa (57%). El 62% presentaba sobrepeso u obesidad y el 12% consumo de OH de riesgo. La esteatosis hepática metabólica fue la etiología más frecuente de enfermedad hepática (35%). El CAP detectó esteatosis moderada/grave en 44,3% y la ecografía en el 24% de los pacientes. Tras valoración por ET y SWE, la prevalencia de fibrosis avanzada fue del 10,6% y del 12%, respectivamente. El

12,6% tenía signos ecográficos de hepatopatía crónica. El grado de correlación entre ET y SWE para la fibrosis hepática fue bueno ($\kappa = 0,663$). En el estudio univariado, solo la presencia de obesidad o sobrepeso se asoció a mayor riesgo de fibrosis significativa ($p = 0,011$) y esteatosis moderada/severa ($p = 0,00$). Sin embargo, la enfermedad perianal, el uso de inmunosupresores o el antecedente de cirugía previa no se relacionó con la gravedad de la hepatopatía.

Conclusiones: La prevalencia de enfermedad hepática oculta en pacientes con EII es elevada, siendo la esteatosis hepática metabólica la causa más frecuente. La gravedad de la hepatopatía en estos pacientes no es desdeñable, ya que uno de cada diez presenta fibrosis avanzada. En el estudio univariado, solo la obesidad se asoció con la gravedad de la esteatosis y la fibrosis, mientras que la gravedad de la EII no se asoció con la gravedad de la hepatopatía. Estos resultados deben ser confirmados tras la evaluación de toda la cohorte.

V-44. IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA: UN ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

Pablo Solís Muñoz^{1,2}, María de la Flor Robledo^{3,4}, Sergio Casiano Manzano¹, Macarena Torres Larrubia¹, Alberto Masa Caballero¹, Elisa Martín-Nogero¹, Miguel Fernández-Bermejo¹, Águeda González Rodríguez⁵, Carlos Ernesto Fernández-García⁶, Naina Shah⁷, Michael Heneghan⁷ y Carmelo García-Monzón⁶

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres, España. ²Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España. ³Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España. ⁴Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España. ⁵Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España. ⁶Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España. ⁷Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Londres, Reino Unido.

Introducción: Según las definiciones propuestas en el reciente "A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature," los individuos con algún factor de riesgo cardiometabólico (FRCM) y un consumo diario de alcohol entre 20 y 60 g se deben clasificar como pacientes con MetALD. Se sugiere que estos pacientes tienen una evolución distinta a los de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) pura y enfermedad hepática alcohólica (ALD) pura, promoviendo su estudio independiente. Sin embargo, aquellos que consumen más de 60 g al día en hombres y 50 g en mujeres se clasifican como ALD, independientemente de los FRCM, reconociendo al alcohol como motor principal de la enfermedad. Estas definiciones, aparentemente provisionales, deberán ajustarse con el tiempo según se aclare la relación entre el alcohol y los factores metabólicos. Es destacable que las personas con este consumo de alcohol más elevado no se incluyen en el grupo de MetALD, y el umbral de 60 g al día para diferenciar MetALD y ALD plantea dudas, especialmente dada la poca fiabilidad de las cantidades de consumo autorreportadas. Esto nos lleva a hipotetizar si la presencia de FRCM influye significativamente en el curso de la ALD (más de 50 y 60 g en mujeres y hombres, respectivamente), más concretamente en el contexto de la hepatitis alcohólica aguda (HA), como para justificar la creación de un nuevo grupo o su inclusión en el grupo MetALD.

Métodos: Se realizó un análisis de los datos recogidos prospectivamente de casi 100 pacientes con HA y consumo habitual estimado mayor del usado en el MetALD. Se tomaron datos demográficos,

FRCM según el Multisociety Consensus, índices pronósticos de HA, datos analíticos, complicaciones y tasas de mortalidad. El seguimiento se extendió a 6 meses desde el diagnóstico. El análisis estadístico usó RStudio, versión (2022.7.2.576), con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Resultados: Pacientes con HA y FRCM tuvieron mayor mortalidad a los 30 ($p = 0,03795$), 60 ($p = 0,01703$) y 180 días ($p = 0,02387$) que los pacientes sin FRCM. La presencia de 2 o más factores se asoció significativamente con menor supervivencia. Al estudiar el número de FRCM, la presencia de un solo FRCM no afectaba significativamente la supervivencia, pero la presencia de dos o más sí la disminuía de manera significativa. También se observaron complicaciones relacionadas con HA con mayor frecuencia en pacientes con FRCM.

Conclusiones: Nuestro estudio destaca la importancia de considerar los FRCM en pacientes con HA, asociándose con mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad. Estos resultados en pacientes con ALD y FRCM sugieren la necesidad de más estudios, tanto en el contexto agudo como crónico. También respaldarían el adoptar un enfoque individualizado en la gestión de pacientes con hepatitis alcohólica y a reconsiderar las definiciones propuestas según se vayan obteniendo más resultados en el estudio de pacientes con ALD y FRCM.

V-45. EVALUACIÓN DE PARÁMETROS DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE FIBROSIS HEPÁTICA

Hildo Alberto Rodríguez Santos, Mario de Bonis Encinosa, Héctor Manso Rodríguez, Sheyla Correa Torres, Antonio González Rodríguez, Ana Arencibia Almeida y Francisco Pérez Hernández

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España.

Introducción: La prevalencia de MASLD a lo largo de los últimos 30 años se ha incrementado del 22 al 37% de forma paralela a la creciente prevalencia de obesidad y sus enfermedades relacionadas. Si bien las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en pacientes con MASLD aquellos con fibrosis hepática avanzada presentan un mayor riesgo de mortalidad asociada a la enfermedad hepática aumentando de forma exponencial con el estadio de fibrosis.

Objetivos: Evaluar las características clínico-metabólicas de los pacientes con MASLD a los que se ha calculado FIB4 y realizado una elastografía hepática (ET) así como su asociación con el mayor riesgo de desarrollo de fibrosis.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyen 131 pacientes a los que se ha realizado una ET por sospecha de MASLD. Se realiza una estratificación para el riesgo de fibrosis según valor FIB4 en tres categorías según gravedad: $< 1,30$, $1,30-2,67$ y $> 2,67$ y según fibrosis ET por kPa: < 8 ; $8-12$ o > 12 kPa. Se evalúan las características clínico-metabólicas mediante una regresión logística binaria. Se toma como variables dependientes la puntuación FIB4 dicotomizada para fibrosis con un corte de 1,30 en $FIB4 < 1,30$ vs. $FIB4 \geq 1,30$; y la ET dicotomizada en fibrosis < 8 kPa y ≥ 8 kPa. Se incluye en el modelo las variables clínicas como independientes: edad, hipertensión (HTA), dislipemia (DLP), hipertrigliceridemia, sexo, tratamiento para la DLP, IMC, diabetes mellitus y SAOS. Al explorar la distribución de pacientes según FIB4 en 3 categorías se observa una asociación estadísticamente significativa para los valores de mayor edad ($p < 0,01$), AST ($p < 0,01$), nivel bajo de plaquetas ($p < 0,01$), HTA ($p 0,03$) y ET ($p < 0,01$).

Resultados: Al analizar estos datos agrupando para dos categorías de FIB4 ($< 1,30$ y $\geq 1,30$) los resultados obtenidos son similares. Al evaluar las variables clínicas según FIB4 se observa que la varia-

ble edad se asocia significativamente con mayor fibrosis (FIB4 \geq 1,30) con un OR: 1,11 (IC95%: 1,04-1,19); $p < 0,002$ (S 81%, E 62%). En cuanto a la estratificación según ET (kPa) en 3 categorías, las variables sexo masculino ($p < 0,02$), nivel bajo de plaquetas ($p < 0,01$), HbA1c mayor ($p < 0,01$), diabetes mellitus ($p < 0,01$) y mayor FIB4 ($p < 0,01$) presentan una asociación estadísticamente significativa. Al categorizar de forma dicotómica (kPa < 8 y ≥ 8) los resultados son similares a excepción de la HbA1c ($p > 0,05$). Las variables clínicas que se asocian significativamente con mayor fibrosis ($\geq F2$) son hipertrigliceridemia (OR: 0,28 IC95%: 0,09-0,86; $p < 0,02$), sexo masculino (OR: 0,29 IC95: 0,10-0,83; $p < 0,02$) y diabetes mellitus (OR: 4,40 IC95%: 1,15-16,7; $p < 0,03$).

Conclusiones: El género masculino, la mayor edad y el tipo de FRCV (hipertrigliceridemia, diabetes mellitus) pueden ayudarnos a estratificar el riesgo de mayor fibrosis hepática en los pacientes que realizamos un abordaje no invasivo mediante FIB4 y ET.

V-46. BAJA CORRELACIÓN ENTRE ÍNDICES FIB-4, APRI Y ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA PARA IDENTIFICAR EL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN MASLD

Sheyla Correa Torres, Héctor Manso Rodríguez, Mario de Bonis Encinoso, Hildo A. Rodríguez Santos, Antonio González Rodríguez, Francisco Pérez Hernández y Ana Arencibia Almeida

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España.

Introducción: En pacientes con esteatosis hepática y un factor de riesgo cardiovascular sin otra causa discernible (MASLD) es importante identificar la presencia “de riesgo” o fibrosis avanzada establecida dado que es el principal factor pronóstico de supervivencia. Según la literatura la correlación entre FIB4 y la ET con la fibrosis histológica (*gold standard*) es excelente.

Objetivos: Nuestro objetivo es valorar la correlación entre el índice FIB4 y APRI con la ET para determinar el grado de fibrosis hepática en pacientes con MASLD estudiados en nuestro centro.

Métodos: Se recogen 131 pacientes a los que se ha realizado ET por indicación MASLD. Se registran variables demográficas, serológicas y clínicas. Se calcula el valor FIB4 y APRI a partir de esos datos. Se realiza una recodificación de la variable índice FIB4 en categorías según riesgo. Se recodifica también la variable ET según rigidez hepática (kPa). Se realiza un análisis exploratorio de la muestra empleando la prueba de normalidad con el programa SPSS v19. Se analiza la correlación no paramétrica entre las variables FIB4/ET y APRI/ET usando la correlación bivariada de Spearman.

Resultados: El FIB4 no se ajusta a una distribución normal, mediana 1,46 (IQR25-75 0,92-2,33): en un 40% no se evidencia fibrosis, mediana 0,85 (0,64-1,05), un 42% están en zona indeterminada, mediana 1,77 (1,42-2,12) y un 18% presenta fibrosis significativa, mediana de 3,47 (2,79-4,14). Los datos de ET no se ajustan a una distribución normal, mediana 7,3 kPa (IQR 5,2-11,15): 61% no tienen fibrosis 5,8 kPa (4,7-6,9), 22% presentan fibrosis moderada 10,1 kPa (4,4-15,8) y un 17% avanzada 20 kPa (14,33-25,7). En la evaluación de ambas variables se observa relación directa significativa ($p < 0,002$) con grado de correlación bajo ($p 0,259$) con punto de corte en 1,3 (FIB4) y 8 (ET). Al aumentar la gravedad de la fibrosis hepática según FIB4 mayor es la puntuación por ET. A destacar el 9,2% de los pacientes se clasifican como FIB4 $> 2,67$ y tienen ET < 12 kPa y el 9,9% son clasificados como FIB4 $< 2,67$ y tienen ET > 12 kPa. Se analiza la correlación entre la variable APRI y ET observando una relación directa significativa ($p < 0,001$) aunque con un grado de correlación bajo ($p 0,297$). Al aumentar el nivel de gravedad de la fibrosis hepática APRI con la ET mayor es la puntuación que se obtiene. Dicotomizando APRI con un corte

$\geq 0,50$ vs. $< 0,50$ y ET corte ≥ 8 vs. < 8 , la sensibilidad es baja (61%) y también lo es la especificidad (60%) siendo los pacientes clasificados correctamente solo en un 60,5%. Si modificamos el corte de APRI a $\geq 1,50$ vs. $< 1,50$ y ET corte > 12 vs. ≤ 12 , la especificidad es 98% (alta) pero con sensibilidad 23% inaceptablemente baja.

Conclusiones: En nuestra muestra la correlación entre los índices de fibrosis no invasivos FIB-4 y APRI es significativa pero con un bajo grado de correlación con la ET que tiende a aumentar al incrementar el grado de fibrosis.

V-47. EVOLUCIÓN DE LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS REALIZADAS EN UN HOSPITAL DEL TERCER NIVEL ENTRE 2013 Y 2023

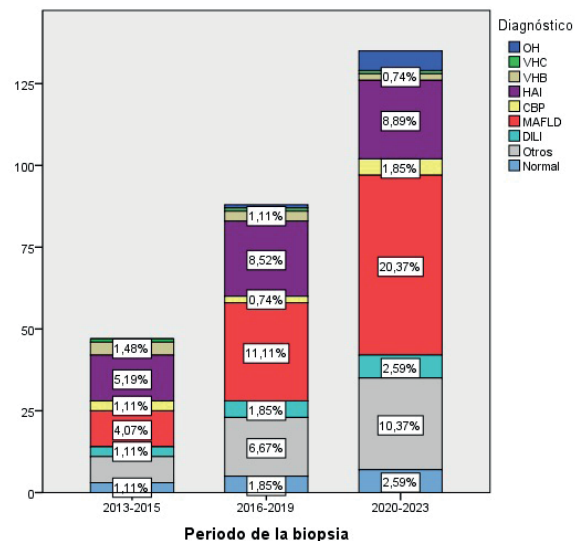
Noemi Hernández¹, Julia Díez¹, Isabel González Puente¹, Victor Blázquez¹, Laura Rodríguez Martín¹, Raísa Quiñones¹, Laura Alcoba¹, Begoña Álvarez¹, Rubén Díez¹, Agustín Herrera¹, Concepción Álvarez Cañas² y Francisco Jorquera Plaza¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo asistencial universitario de León, España. ²Servicio de Anatomía patológica, Complejo asistencial universitario de León, España.

Introducción: La biopsia hepática es fundamental para el diagnóstico y la estadificación de las enfermedades hepáticas. Las técnicas no invasivas de medición de la fibrosis han mermado la necesidad de biopsiar en pacientes con hepatitis virales. El auge de la enfermedad por hígado graso (MAFLD) representa una nueva indicación. Presentamos un estudio retrospectivo, descriptivo con el fin de conocer la evolución del número de biopsias así como la etiología por la que se realizaron.

Métodos: Se revisaron las biopsias hepáticas realizadas por patología hepática difusa en el Servicio de Aparato digestivo del Hospital de León entre enero de 2013 y octubre de 2023. Se incluyeron pacientes que se realizaron la biopsia programada y aquellos a quienes se biopsió durante un ingreso urgente. Se evaluó el número de biopsias, la estancia hospitalaria, las complicaciones y la etiología.

Resultados: Se realizaron 271 biopsias hepáticas, 93,4% de manera programada y el resto en contexto de un ingreso urgente. La estancia media fue de 2,73 días siendo menor en los ingresos programados (1,77 frente a 16,77, $p = 0,000$). La edad media de los pacientes fue de 53,6 años, siendo el 53,9% mujeres. Solo hubo una infección como complicación importante (0,4%). Las causas de hepatopatía más frecuentes fueron la MAFLD (35,6%) y la hepatitis autoinmune (HAI; 22,6%). El 9,2% de las biopsias fueron indeterminadas. En los pacientes programados, la etiología más frecuente



fue la MAFLD (38,1%) frente al daño por fármacos (DILI; 33,3%) de los sujetos biopsiados de forma urgente. La figura muestra un aumento de las biopsias hepáticas realizadas, a expensas de MAFLD pasando de representar el 4% al 20,37%. Hubo un aumento de HAI, DILI y causa indeterminada, probablemente por el aumento global y de estas dos etiologías particularmente.

Conclusiones: La biopsia hepática sigue siendo fundamental en el estudio de la enfermedad hepática. La MAFLD constituye actualmente la principal indicación de biopsia hepática.

V-48. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE FIBROSCAN, APRI Y FIB-4 EN LA EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

Álvaro Yagüe Parada, Andrés Felipe Castañeda Agredo, Rocío Calvo Hernández, Agustina González Guirado, Andrés Luis Varela Silva, Marta Morán Ortiz de Solórzano, Michelle Cristina Casanova Cabral y Benjamín Polo Lorduy

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción: La fibrosis hepática es uno de los principales factores pronósticos en los pacientes con enfermedad hepática crónica, ya que la cantidad de fibrosis se correlaciona con el riesgo de desarrollar cirrosis. La biopsia hepática ha sido considerada tradicionalmente como el método de referencia para la cuantificación de la fibrosis. Sin embargo, es una técnica invasiva e inexacta no exenta de complicaciones. Las limitaciones asociadas a la biopsia hepática han conducido al desarrollo de diferentes alternativas no invasivas para la evaluación de la fibrosis hepática.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad predictiva de fibrosis hepática de FibroScan, APRI y FIB-4 utilizando la biopsia hepática como prueba de referencia.

Métodos: Se ha llevado a cabo un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Para ello se revisaron las historias clínicas de 204 pacientes sometidos a biopsia hepática percutánea ecoguiada entre marzo de 2019 y noviembre de 2022. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes a los que se les había realizado FibroScan y extraído análisis de sangre simultáneamente o con una diferencia máxima de un mes desde la biopsia hepática, quedando un número final de 188 pacientes. El grado de fibrosis hepática se determinó usando el sistema METAVIR.

Resultados: Se analizaron 188 pacientes con una edad media de $51,8 \pm 13,3$ años, siendo la mayoría mujeres (72,9%). Los valores de rigidez hepática por FibroScan abarcaron desde 4,50 a 8,30 kPa (mediana: 5,9 kPa), mientras que los valores de los biomarcadores séricos oscilaron entre 0,85 y 2,01 (mediana: 1,34) para FIB-4 y entre 0,36 y 1,11 (mediana: 0,54) para APRI. En la biopsia hepática el 81,4% de los pacientes presentó F0-1, mientras que en el 18,6% restante se encontró fibrosis significativa ($F \geq 2$). Para la detección de $F \geq 2$, FibroScan mostró una sensibilidad del 77% y una especificidad del 80% con un valor predictivo positivo del 47% y un valor predictivo negativo del 94%. Su grado de concordancia con la biopsia hepática fue moderado (índice kappa: 0,45). Respecto a FIB4 y APRI, ambos mostraron alta sensibilidad (91% para FIB4 y 86% para APRI) y baja especificidad (63% para FIB4 y 50% para APRI), con un índice kappa de 0,35 y 0,20, respectivamente.

Conclusiones: FIB-4 y APRI tuvieron una capacidad aceptable de predicción de la presencia o ausencia de fibrosis significativa debido a sus altos valores predictivos negativos. Sin embargo, el débil grado de concordancia y la falta de especificidad mostrados por estos marcadores no invasivos indican que la biopsia hepática sigue siendo necesaria para establecer el grado de fibrosis. Por otro lado, el FibroScan es más preciso y comparable a la biopsia hepática, con un grado de concordancia moderado, pero necesita de un dispositivo específico y un profesional entrenado que pueden no estar disponibles en todos los casos.

V-49. RELATIONSHIP OF NON-INVASIVE MEASURES WITH HISTOLOGICAL RESPONSE IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND FIBROSIS: 52-WEEK DATA FROM THE PHASE 3 MAESTRO-NASH TRIAL

Juan Manuel Pericas¹, Rohit Loomba², Jörn M. Schattenberg³, Rebecca Taub⁴, Dominic Labriola⁴, Mazen Nouredin⁵, Vlad Ratziu⁶ and Stephen A. Harrison⁷

¹Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, Spain. ²University of California San Diego, CA, USA. ³Metabolic Liver Research Program, Department of Medicine, University Medical Center, Mainz, Germany. ⁴Madrigal Pharmaceuticals, Conshohocken, PA, USA. ⁵Houston Research Institute, Houston, TX, USA. ⁶Pitie-Salpetriere Hospital, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne Université, Paris, France. ⁷University of Oxford, Oxford, United Kingdom and Pinnacle Clinical Research, San Antonio, TX, USA.

Introduction: MAESTRO-NASH (NCT03900429) is an ongoing 54-month, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trial evaluating the efficacy of resmetirom in patients with biopsy-confirmed nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and fibrosis. 966 patients with biopsy-confirmed NASH were randomized 1:1:1 to resmetirom 80 mg, resmetirom 100 mg, or placebo administered once daily. Histologic endpoints were assessed after 52 weeks. Dual primary endpoints at Week 52 were achieved with both resmetirom 80 mg and 100 mg: NASH resolution with no worsening of fibrosis (NR) or ≥ 1 -stage reduction in fibrosis with no worsening of NAS (FR).

Methods: Adults with ≥ 3 metabolic risk factors, liver stiffness ≥ 8.5 kPa, hepatic fat $\geq 8\%$, biopsy-confirmed NASH with F1B-F3 fibrosis, and NAS ≥ 4 were eligible to participate in MAESTRO-NASH. The relationship of non-invasive measures with histological response (NR and/or FR) in the resmetirom 80 mg, resmetirom 100 mg, and placebo groups was assessed.

Results: Patients with biopsy-confirmed NASH with fibrosis had high metabolic risk including obesity (mean BMI: 36), type 2 diabetes (70%), hypertension (78%), and 10-year ASCVD risk score > 14 . Baseline mean (SD) FibroScan VCTE was 13.3 (6.8), 13.6 (7.1), and 12.9 (5.6) kPa for the resmetirom 80 mg, resmetirom 100 mg, and placebo groups. Baseline ELF across all fibrosis groups was 9.8 (0.87). FIB-4 across all dose groups was 1.3. Median reduction in MRI-PDFF was 42% and 52% in the paired biopsy population at resmetirom 80 mg and 100 mg. Among patients treated with resmetirom 80 mg or 100 mg who achieved a $\geq 30\%$ reduction from baseline in MRI-PDFF, NR was observed in 28% and 38% and FR in 17% and 18% more patients than placebo. Among resmetirom-treated patients with a $\geq 120\%$ increase in SHBG (marker of drug exposure), NR was seen in 34% and 37% and FR in 22% and 20% more resmetirom 80 mg and 100 mg patients than placebo. A $\geq 30\%$ PDFF response was observed in 96%, 88%, and 92% of resmetirom 100 mg NR, FR, and NR and/or FR responders. Half of the resmetirom $\geq 30\%$ PDFF responders without NR or FR showed ≥ 2 -point NAS reduction. On biopsy, NR correlated (r^2) with FR ($= 0.30$). Additional correlates (r^2) of NR and FR at resmetirom 100 mg included reduction in PDFF (0.39, 0.23); ALT (0.20, 0.24); and liver volume (0.25, 0.18). Weaker correlations were observed with AST and FibroScan CAP. Correlations at resmetirom 80 mg were similar. LDL-C lowering did not correlate with either NR or FR. Although MRE (kPa), FibroScan VCTE, and ELF were reduced with resmetirom treatment, the reduction in these non-invasive measures did not correlate with NR or FR.

Conclusions: Achievement of NASH resolution and fibrosis reduction was associated with a $\geq 30\%$ reduction from baseline in MRI-PDFF and $\geq 120\%$ increase in SHBG at both resmetirom doses (80 and 100 mg). Additional analyses, including artificial intelligence (AI)-based assessments of histological response, are ongoing.

V-50. FACTORES PRONÓSTICO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA (HAA) EN PACIENTES INGRESADOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DESDE 2011 A 2021

Isabel González Puente, Víctor Blázquez Ávila, Alia Martín Izquierdo, Sandra Borrego Rivas, Verónica Patiño Delgado, Carolina Broco Fernández, Noemi Hernández Hernández, Julia Díez, Raisa Quiñones Castro, Rubén Díez Rodríguez, Daniel López Cuesta y Francisco Jorquera Plaza

Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: La HAA asocia alta mortalidad; existen factores e índices pronósticos para predecirla a corto plazo. No hay tratamiento específico, proponiendo corticoterapia en casos graves

Métodos: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de los factores pronósticos, tratamiento y evolución de pacientes ingresados por HAA en Digestivo en un hospital de tercer nivel de enero de 2011 hasta marzo de 2021.

Resultados: N: 45 pacientes, datos basales en la tabla. Factores de mal pronóstico: la insuficiencia renal aguda (IRA) (supervivencia media (SM) 100 meses vs. 27 p < 0,00), ascitis (SM 105 meses vs. 53 p < 0,003) o infección (SM 89 meses vs. 49 p < 0,039) durante el ingreso asocia mayor mortalidad. Sin diferencias significativas con el desarrollo de encefalopatía hepática (EH). Drogas diferentes al alcohol o tabaco también asocian mayor mortalidad (SM 107 meses vs. 45 p < 0,005). 20 pacientes (44,45%) recibieron corticoides, 16 por Maddrey > 32, respondiendo 5 según el índice de Lille. La supervivencia global entre el grupo con corticoides del que no precisó no fue significativa. El 60% (27/45) se siguió en consultas y el 13% (6/45) mantuvo abstinencia tras el alta; un 44,4% (17/39) de los restantes abandonaron el alcohol meses después del episodio de HAA. Mortalidad a corto plazo (primer mes) del 20% (9/45). Todos con hepatopatía crónica y 7 recibieron corticoides. 16 pacientes (45%) reingresaron el primer año tras el episodio basal. La hepatopatía crónica previa al ingreso asociaba una supervivencia menor que los que no la presentaban (SM 107 meses vs. 55 p < 0,004) y se correlaciona también con CHILD y Maddrey elevados. La media de supervivencia fue de 107 meses, con 17 *exitus* (37,7%), 12 por hepatopatía.

DATOS	RESULTADOS
Edad media	52,48 (DE 8,62) años
Sexo	77,8% (35/45) hombres
Comorbilidad asociada	31,1%(14/45) hipertensión arterial 20% (9/45) dislipemia
Media de consumo diario de OH	94,22 (DE 68,40) gramos
Cirrosis hepática previa al ingreso	48,9% (22/45)
Causa cirrosis	Alcohol
Child Pugh A al ingreso	8,9%
Child Pugh B al ingreso	33,3%
Child Pugh C al ingreso	28,9%
MELD al ingreso	19-20
Glasgow al ingreso	8-9

Tabla 1. Datos basales.

Conclusiones: La IRA, ascitis o infecciones durante el ingreso y el consumo de otras drogas se asocia con menor supervivencia a corto plazo (sobre todo IRA). La EH no se relacionó con menor supervivencia. Observamos una mortalidad alta durante el primer mes, asociada a la presencia de hepatopatía crónica.

V-51. ELEVADA PREVALENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA OCULTA EN UNA CONSULTA ESPECIALIZADA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Clara Amiama Roig¹, Miriam Romero Portales¹, María Sanz de Pedro², Marta Abadía Barno¹, Eva Marín Serrano¹,

Araceli García Sanchez¹, Pilar Castillo Grau¹, Carlota Siljestrom Berenguer¹, Emily Larrea¹, Paula Torrijos García¹, Rafael Gayoso Gayo¹, Mariana Serrés Gómez², Irene González Díaz¹, Carmen Amor Costa¹, Noemí González Pérez de Villar³, Antonio Buño Soto² y Antonio Olveira Martín¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Servicio de Laboratorio Médico, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Introducción: El Consenso AEEH sobre Enfermedades Hepáticas Prevalentes Ocultas recomienda evaluar el riesgo de fibrosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2. No obstante, en España no existe ningún estudio que determine la prevalencia de fibrosis avanzada, sus causas ni la proporción de casos ocultos en esta población.

Métodos: Estudio prospectivo. Se calculó el FIB-4 de forma automatizada en todos los pacientes de 18-80 años de la consulta de diabetes. Aquellos con FIB-4 > 1,3 (> 2 si > 65 años) se derivaron a Hepatología. Como referencia de riesgo de fibrosis hepática en población general española usamos los resultados de la cohorte ETHON. Se consideró como hepatopatía oculta si no existía valoración específica (serológica, elastográfica o histológica) de la fibrosis hepática. Estudio aprobado por CEIm. Los pacientes proporcionaron consentimiento informado escrito.

Resultados: Entre Feb/22 y Junio/23 cribamos 2.887 pacientes; excluimos 130 por rechazo y 55 por comorbilidades graves y alcoholismo. De los 2.702 restantes, 74,7% tenía FIB-4 < 1,3, 19,9% 1,3-2,67 y 5,3% > 2,67. De los 695 con FIB-4 elevado, hemos estudiado 360 hasta el momento: 67 ± 9 años, hombres 63,5%, AST 31,6 ± 16UI/L, IMC 29,9 ± 5. Las causas de enfermedad hepática fueron: metabólica 66,9%, mixta met-alcohol 23,3%, vírica 4,7%, autoinmunes 2,7%, otras 2,2%. El riesgo de fibrosis por elastografía se proporciona en la tabla. Tan solo el 21,3% estaba diagnosticado y en seguimiento.

Tabla 1: valores de Fibroscan en población general española y con diabetes mellitus tipo 2.

Valor Fibroscan(kPa)	DM2(%)	Cohorte ETHON(%)
<8	66.5	94.39
8-9.9	8.6	3
10-14.9	12.2	1.62
≥15	12.7	0.99

Conclusiones: La prevalencia de enfermedad hepática avanzada es alta en una consulta de diabetes y parece claramente superior a la de la población general. Como era esperable, la esteatosis metabólica es la causa principal, aunque en 1 de cada 10 pacientes existe una etiología distinta. La enfermedad hepática permanece oculta en la mayoría de los pacientes, con previsibles importantes consecuencias futuras. Son necesarias estrategias eficientes y consensuadas de evaluación en esta población.

V-52. EL PERFIL DEL PACIENTE CON MASLD, EN BUSCA DE UN MANEJO ADECUADO

Héctor Manso Rodríguez, Sheyla Correa Torres, Mario de Bonis Encinoso, Hildo A. Rodríguez Santos, Antonio González Rodríguez, Francisco Pérez Hernández y Ana Arencibia Almeida

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife España.

Introducción: La MASLD (*Metabolic Associated Steatosis Liver Disease*) presenta una prevalencia del 25-30% aumentado su incidencia paralelamente al incremento de las enfermedades metabó-

licas. Evitar su progresión requiere de su detección, así como de conocer el perfil del paciente de cara a su seguimiento mediante pruebas no invasivas como el cálculo del FIB-4 y la elastografía hepática (ET).

Objetivos: Valorar el perfil del paciente con MASLD al que se le ha solicitado y realizado una ET. Secundariamente, analizar si se está realizando un correcto uso de la ET y su indicación.

Métodos: Analizamos los pacientes con ET realizadas entre el año 2021-23 registrando variables demográficas, serológicas y clínicas. Se estimó el grado de fibrosis hepática mediante el FIB-4 clasificando a los pacientes en bajo riesgo (< 1,3), riesgo indeterminado (1,3-2,67) y riesgo alto (> 2,67). Además, se recogieron los resultados de las ET agrupando los casos en rigidez baja (< 8 kPa), indeterminada (8-12 kPa) y rigidez alta (> 12 kPa).

Resultados: Se ha registrado un total de 131 pacientes siendo el 51% mujeres. Mediana de edad 59 años (rango intercuartílico, IQRp25, p75: 53, 65), AST 33 UI/L (IQR: 24, 47), ALT 44 UI/L (IQR: 25, 63), Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) 226 (IQR: 171, 267) y Albúmina (mg/dl) 4.340 (IQR: 4.470, 4820). El 65% de los casos presentan hipertransaminasemia crónica y gammaglutiltransferasa (GGT) > 40 UI/L, el 26% hiperferritinemia dismetabólica. El 72% presenta esteatosis macroscópica por ecografía abdominal. El 29% de los pacientes presentan diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el 65% hipertensión arterial (HTA), el 73% dislipemia (DLP), el 45% hipertrigliceridemia y el 5% cardiopatía isquémica. Mediana de índice de masa corporal (IMC) de 30,8 Kg/m² (IQR: 28,8, 35), en el 27% no está disponible. 74% de DM2 están en tratamiento con metformina, el 31% con I-SGLT2 y el 8% con a-GLP1. El 35% de los pacientes con diagnóstico DLP no están en tratamiento, el 55% toman estatinas. El 8% de la muestra tomó fármacos predisponentes de MASLD. Respecto al FIB-4 se obtuvo una mediana de 1,46 (IQR: 0,92, 2,33); el 40% son de bajo riesgo, el 42% de riesgo indeterminado y el 18% riesgo alto. En ET se obtuvo una mediana de 7,3 kPa (IQR: 5,2, 11,15); el 61% con rigidez baja, un 22% indeterminada y un 17% alta. Se realizó biopsia hepática en solo 2 casos.

Conclusiones: Se hizo un correcto uso del ET en el 60% de los casos por lo que consideramos necesario aplicar protocolos de derivación más estrictos para hacer un uso racional de ésta en la MASLD. Hay un 22% de casos con fibrosis indeterminada siendo un reto su manejo. Se debe realizar una evaluación más adecuada de este perfil de paciente teniendo mayor consideración con el cálculo de peso-IMC y con el tratamiento para la DLP.

V-53. ACERCANDO EL FIBROSCAN A ATENCIÓN PRIMARIA: EXPERIENCIA INICIAL DE LA PUESTA EN MARCHA DE UN PROTOCOLO PARA CRIBADO HEPATOPATÍA CRÓNICA SECUNDARIA A EHMET EN POBLACIÓN DE RIESGO

Rubén Díez Rodríguez, Víctor Blázquez Ávila, Isabel González Puente, Carolina Broco Fernández, Laura Alcoba Vega, Laura Rodríguez Martín, Begoña Álvarez Cuenllas, Raisa Quiñones Castro, Pilar Moreno Martínez y Francisco Jorquera Plaza

Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: La detección de hepatopatía crónica en el contexto de EHMET en poblaciones de riesgo supone un reto en la actualidad. Se presenta la experiencia inicial de la implantación de un protocolo que permite la solicitud directa de Fibroscan® desde atención primaria en población de riesgo.

Métodos: Estudio analítico observacional longitudinal descriptivo, en el que se recogen pacientes, derivados desde junio a octubre de 2023, remitidos desde Atención Primaria que cumplían alguno de los criterios de inclusión (dos o más factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y/o esteatosis objetivada en una

prueba de imagen) con un resultado FIB-4 mayor o igual a 1,3 o mayor de 2 en mayores de 65 años.

Resultados: Fueron derivados para valoración 20 pacientes, 12 (60%) varones, siendo la edad media 64,8 (DE 7,8) años. El IMC fue 29,7 (DE 3,7) kg/m² y el perímetro medio de cintura media 103,6 (DE 9,1) cm. 13 pacientes (65%) tenían diagnóstico de hipertensión arterial, 10 (50%) dislipemia y la DM2 estaba presente en 7 (35%). 12 presentaban esteatosis en prueba de imagen previa. En el momento de la valoración 8 pacientes presentaban un consumo de alcohol diario medio 1,2 UBE/día (DE 2,2). Se objetivó en el Fibroscan® una mediana superior a 8 kPa en el 4 pacientes (20%), con un valor medio en este subgrupo de 12,2 (DE 1,66) kPa. Tres de estos pacientes presentaban algún consumo de alcohol. El fue CAP superior a 246 dB/m en 14 pacientes (66,7%). En todos los pacientes el IQR estuvo por debajo del 20%.

Conclusiones: En esta experiencia inicial un 20% de los pacientes derivados presentaban un grado de fibrosis significativa. Implantar protocolos de este tipo en atención primaria permite el acceso rápido al Fibroscan®, suponiendo un avance en la detección precoz de pacientes con enfermedad hepática crónica en población de riesgo.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

V-54. BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA “PERDIDOS EN EL SISTEMA” EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD ARNAU DE VILANOVA-LLIRIA (VALENCIA)

Paula Calero Gozávez, Rafael Gibert Criado, Lucía Durban Serrano, María Ríos Peset, Sonia Chimeno Hernández, M^ª Concepción Gisbert Moya, Ana Crespo Catalá, Ana Antolí Miro, Paula Jimenez Martinez, Cristina García Rodenas y Salvador Benlloch Perez

Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España.

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática infrecuente de que puede culminar en cirrosis. En estadios iniciales suele llegarse a su diagnóstico a través del estudio de anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos en contexto de colestasis. Existe un porcentaje de pacientes que son AMA+ que no han sido diagnosticados de CBP y no están siendo por lo que no son seguidos por Digestivo, con el consecuente menoscabo en su pronóstico a largo plazo.

Objetivos: Buscar los pacientes AMA+ existentes en el departamento Arnau de Vilanova-Llíria (Valencia), y caracterizar los pacientes con criterios de CBP “perdidos por el sistema”.

Métodos: Análisis retrospectivo de la base de datos de laboratorio seleccionando los pacientes AMA+ ($\geq 1:40$) entre los años 2003-2022. Posteriormente se han revisado las historias clínicas electrónicas para valorar cuántos pacientes presentan elevación transitoria o permanente de fosfatasa alcalina, y cuántos de ellos están siendo seguidos por Digestivo. Se ha intentado recuperar el seguimiento de los “perdidos por el sistema”.

Resultados: En total se han detectado 278 pacientes AMA+ entre los años 2003-2022. De ellos 160 (57,5%) cumplen criterios de CBP, encontrando 17 pacientes (un 10,6%) que no están en seguimiento por Digestivo. El estudio autoinmune se solicitó desde Digestivo en 103 casos (37%), A. Primaria 64 (23%), Reumatología 44 (15,8%), peticionario desconocido 21 (7,5%), M. Interna 19 (6,8%) y otros servicios 27 casos (9,7%). Digestivo es el servicio que más pacientes perdidos en el sistema genera en cifras absolutas (29% del total), sin embargo, teniendo en cuenta que también es el que más pacientes diagnostica, pasa a ser el servicio con cifras relativas más

bajas (un 5,81% de pacientes con CBP estudiados por digestivo se encuentran "perdidos en el sistema"). Entre las causas de pérdidas de pacientes encontramos: ausencia de elevación de FA en analítica índice (29,4%), el cambio de área sanitaria (11,76%), el absentismo del paciente en consultas (17,6%), y otras causas desconocidas (52,9%).

Conclusiones: Más de la mitad de pacientes con AMA positivos cumplen criterios de CBP, encontrando hasta un 10.6% de ellos sin seguimiento por Digestivo. Es necesario mejorar las estrategias para el diagnóstico de CBP y criterios de derivación a Digestivo, instruyendo en esta enfermedad a los principales servicios peticionarios de anticuerpos específicos.

V-55. LA GOLEXANOLONA MEJORA LA INFLAMACIÓN PERIFÉRICA, LA FATIGA, LA MARCHA LOCOMOTORA, LA INCOORDINACIÓN MOTORA Y LA MEMORIA A CORTO PLAZO EN RATAS CON COLESTASIS Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA DEBIDAS A LIGADURA DE LOS CONDUCTOS BILIARES

Paula Izquierdo Altarejos¹, Yaiza M Arenas^{1,2}, Carla Giménez Garzó¹, Gergana Mincheva¹, Magnus Doverskog³, Marta Llansola¹ y Vicente Felipo¹

¹Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

²Universidad de Valencia, España. ³Umeocrine Cognition AB, Suecia.

Introducción: La colestasis puede aparecer en pacientes con colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria (CBP) o lesión hepática inducida por fármacos. Los pacientes con colestasis pueden presentar fatiga y otras alteraciones sintomáticas que reducen gravemente su calidad de vida. Los pacientes con enfermedad hepática también pueden presentar encefalopatía hepática, con deterioro cognitivo y motor. Las ratas con ligadura de conductos biliares (BDL) son un modelo tanto de colestasis como de encefalopatía hepática. El tratamiento actual de la enfermedad hepática colestásica incluye ácidos biliares secundarios como el ácido ursodesoxicólico, AUDC. Las terapias autorizadas se utilizan esencialmente para retardar o prevenir la progresión de la enfermedad, pero no mejoran alteraciones sintomáticas como la fatiga. Actualmente no existen medicamentos autorizados o eficaces para el tratamiento de alteraciones sintomáticas como la fatiga en la CBP. La golexanolona (GR3027), reduce el tono GABAérgico reduciendo la potenciación de la activación de los receptores GABAA por neurosteroides como la alopregnanolona. Recientemente hemos demostrado que la golexanolona reduce la inflamación periférica y la neuroinflamación y mejora la función cognitiva y motora en ratas con hiperamonemia crónica. Los objetivos de este estudio fueron evaluar si el tratamiento con golexanolona reduce la inflamación periférica y mejora la fatiga y la función cognitiva y motora en ratas BDL.

Métodos: Las ratas fueron sometidas a ligadura de conductos biliares. Una semana después de la cirugía, se administró golexanolona diariamente mediante sondas intragástricas a ratas BDL y controles *sham*. Para evaluar los efectos sobre la inflamación periférica se analizaron varias interleucinas en plasma. Se analizó la fatiga, la coordinación motora, la marcha locomotora (*locomotor gait*) y la memoria a corto plazo. Estos análisis se realizaron después de 2 a 4 semanas de tratamiento con golexanolona.

Resultados: En las ratas BDL aumentan los niveles plasmáticos de las interleucinas proinflamatorias TNF α , IL-6, IL-17 e IL-18. La golexanolona revierte los aumentos de estas interleucinas. Las ratas BDL presentan fatiga, incoordinación motora, alteraciones de la marcha locomotora y deterioro de la memoria a corta plazo. La golexanolona revierte todas estas alteraciones, reduce la fatiga y restaura la coordinación motora, la marcha y la memoria a corto plazo.

Conclusiones: La golexanolona reduce la inflamación periférica en ratas BDL. Esto se asocia con una mejora en la fatiga, la marcha y la coordinación motora y la memoria a corto plazo. La golexanolona

na puede tener efectos beneficiosos para tratar alteraciones sintomáticas como la fatiga y el deterioro motor y cognitivo en pacientes con enfermedad hepática colestásica o encefalopatía hepática.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Clínica"

V-56. RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA PERDIDOS EN EL SISTEMA DE SALUD

Agustin Castiella Eguzkiza¹, Jon Stampa Ferro¹, Beatriz Fernandez Gonzalez¹, Maria José Sánchez-Iturri¹, Alvaro Prada Iñurrategui², Silvia Torrente Iranzo¹, Leire Aburruza Ucar¹ y Eva Zapata Morcillo¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, España. ²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Donostia, España.

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el daño de las células epiteliales de la vía biliar intrahepática, causando colestasis que puede conducir a cirrosis hepática. En España, la prevalencia de esta enfermedad es de 19,5/100.000 y su incidencia de 1,7/100.000 habitantes. El ácido ursodesoxicólico (AUDC), utilizado para tratar esta enfermedad, produce una mejoría bioquímica e histológica, con resultados beneficiosos en cuanto a la necesidad de trasplante hepático y mortalidad. Por consiguiente, el diagnóstico y el tratamiento precoces de esta enfermedad son de vital importancia. Al tratarse de una enfermedad poco frecuente, la sospecha de CBP es baja y existe el riesgo de infradiagnóstico de los pacientes durante la asistencia. El objetivo de este estudio es identificar a los pacientes con CBP perdidos en el sistema sanitario de Gipuzkoa, País Vasco, España. El problema de los pacientes perdidos en el sistema sanitario no es exclusivo de nuestra institución ni de nuestro sistema sanitario, y ha sido estudiado en otros lugares. En nuestra especialidad se han descrito situaciones similares tanto para el virus de la hepatitis C como para el de la hepatitis B. Un reciente estudio multicéntrico publicado en España (4 hospitales terciarios) reveló que el 14,3% de los pacientes con CBP se pierden en el sistema sanitario (Oliveira-Martin *et al.* Rev Esp Enferm Dig. 2021;113(11):776-9).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de base de datos que examina los datos de inmunología, bioquímica y otros datos de la historia clínica de los sistemas informáticos del área sanitaria de Gipuzkoa entre el 01/01/2019 y el 31/12/2021. El diagnóstico de CBP se realizó tras excluir otras hepatopatías y en base a títulos de anticuerpos antimitocondriales (AMA) \geq 1:80 y elevación crónica de fosfatasa alcalina (FA) con última determinación elevada (candidatos a tratamiento con UDCA). Se identificaron los pacientes que cumplían estos criterios y no tenían diagnóstico de CBP \pm hepatitis autoinmune.

Resultados: 306 pacientes obtenidos del cruce de bases de datos; 14 fallecidos, 292 restantes. Pacientes con FA elevada y AMA \geq 1:80 no fallecidos en el momento del análisis estadístico (agosto/2023): 292. Pacientes seguidos por el sistema sanitario: 221 por CBP u *overlap*. Pacientes no etiquetados de CBP: 85 (6 fallecidos; 51 han tenido criterios CBP per su última FA es normal). Pacientes no seguidos pero que no cumplen criterios de tratamiento actual: 51. Pacientes perdidos por el sistema sanitario que se beneficiarían del tratamiento: 28 (9,6%).

Conclusiones: En total, el 9,6% de los pacientes analizados presentaban FA elevada actual y AMA \geq 1:80, con diagnóstico de CBP e indicación de tratamiento en UDCA. Consideramos que estos 28

pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento para modificar el curso de la enfermedad.

Trasplante hepático “Básica”

V-57. DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES Y LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN CASTILLA Y LEÓN TRAS LA PANDEMIA DE COVID-19

Isabel Ruiz Núñez, Beatriz Burgueño Gómez, Jorge Ruiz Rodríguez, Alicia Sanjosé Crespo, Carolina Almohalla Álvarez, Félix García Pajares, Carmen Alonso Martín, Irene Peñas Herrero y Gloria Sánchez Antolín

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: El 13 de marzo de 2020 se anunció el estado de alarma nacional. La pandemia de COVID-19 ha generado saturación del sistema sanitario y de las unidades de cuidados intensivos, afectando al ámbito de la donación y del trasplante de órgano.

Objetivos: Valorar las características de los donantes y receptores de trasplante hepático en Castilla y León, así como su evolución, analizando si existen diferencias tras la pandemia.

Métodos: Estudio de cohortes, retrospectivo y unicéntrico de 127 pacientes trasplantados hepáticos. Se incluyeron todos los trasplantados desde 13/03/2018 hasta 13/03/2022 en Castilla y León. Se recogieron variables del donante, del receptor, del trasplante, de la estancia hospitalaria y la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron un total de 127 pacientes, 74 prepandemia y 53 pospandemia. Las características basales de receptores fueron similares, respecto a edad (56,5 vs. 58,4 años), sexo (78,4 vs. 79,2% hombres), causa e indicación TOH; al igual que los donantes en edad (62,3 vs. 64,3 años), sexo (54,1% vs. 47,2% hombres) y causa de muerte (ACVA 71,6%, encefalopatía anóxica 9,5%, intoxicación 1,4%, TCE no tráfico 14,9%, tráfico 2,7% vs. ACVA 81,1%, encefalopatía anóxica 1,9%, TCE no tráfico 15,1%, tráfico 1,9%). Respecto a la evolución postrasplante, la estancia media en UVI fue significativamente mayor en los pacientes prepandemia comparado con el grupo pospandemia (4,41 vs. 3 días, $p = ,007$), sin encontrar diferencias entre ambos grupos respecto a la estancia media en planta de hospitalización (12,7 vs. 12,4 días, $p = 0,86$), número de reingresos (46 vs. 31, $p = 0,67$), y *exitus* (18 (24,3%) vs. 10 (18,9%), $p = 0,46$).

Conclusiones: La pandemia COVID19 ha tenido consecuencias en la actividad del trasplante hepático en nuestra región, en lo que refiere a la estancia en UVI, ya que tras la pandemia se redujo la estancia media en los pacientes trasplantados. No encontramos diferencias significativas en el resto de variables medidas.

V-58. PROFUNDIZANDO EN FACTORES DE MAL PRONÓSTICO Y RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA POSTRASPLANTE HEPÁTICO. ¿CUÁL ES EL IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA?

Cristina Martínez Cuevas, Alicia Sanjosé Crespo, Isabel Ruíz Núñez, Carolina Almohalla Álvarez, Carmen Alonso Martín, Miriam Moreta Rodríguez, Irene Peñas Herrero, Jorge Lillo Díez, Félix García Pajares y Gloria Sánchez Antolín

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. En pacientes con criterios de Milán el trasplante hepático (TH) es una opción terapéutica con elevada supervivencia, pero existe una proporción variable de pacientes

según las series, con recidiva postrasplante (RPTH) que ensombrece su pronóstico.

Objetivos: Conocer la supervivencia a 10 años de un grupo de pacientes TH con al menos 10 años de seguimiento, según exista o no RPTH, la tasa de recidiva tumoral y la presencia de criterios de mal pronóstico en hígado explantado.

Métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo, que incluye todos los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma con al menos 10 años de seguimiento.

Resultados: Incluimos en el estudio 125 pacientes con TH por CHC desde 2001 hasta 2014. Excluimos 7 fallecidos antes del tercer mes (118 TH). En 24 pacientes (20,33%) se diagnosticó RPT. Todos fallecieron en una media de 14,35 meses tras el diagnóstico. El 54,16% de los pacientes con RPTH eran VHC, frente al 32,9% VHC en los CHC sin recidiva ($p < 0,05$). Al año postrasplante solo el 53,84% de los pacientes con RPTH estaban con tacrolimus, frente al 78,46% sin recidiva, y el 38,46% de RPTH estaban con mTOR frente al 9,23% en no recidivas. Nueve pacientes iniciaron inmunosupresión con mTOR tras un año del TH por aparición de neoplasias, entre las que se encuentran de cabeza y cuello y carcinoma urotelial de vejiga. La supervivencia media fue significativamente inferior en pacientes con RPTH (47,7 versus 127,7 meses). EL 70% de los pacientes con recidiva recibieron algún tratamiento: 66,6% terapia sistémica (Sorafenib), el 4% tratamiento quirúrgico y 4% radiofrecuencia. Además, revisamos los criterios de mal pronóstico en hígado explantado (invasión microvascular, macrovascular, Milán *out* o bajo grado de diferenciación tumoral), un total de 37 pacientes, y analizamos la supervivencia de dichos pacientes respecto a aquellos pacientes en los que no estaban presentes. De los 76 pacientes que fallecieron, el 36% (27 pacientes) tenía criterios de mal pronóstico. La media de supervivencia de dichos pacientes fue de 59,46 meses.

Conclusiones: El CHC sigue siendo un tumor con moderada tasa de recidiva postrasplante, en nuestra serie 20,33% y su pronóstico es infausto. Hasta la aparición de AAD para VHC, este era un factor de riesgo de recidiva. Ningún paciente con VHB recidivó. El tratamiento sistémico con sorafenib ha sido la norma. Será imprescindible analizar el efecto de los nuevos tratamientos sistémicos para el CHC. Se requieren más estudios para analizar el impacto de la inmunosupresión con inhibidores de calcineurina frente a mTOR en los pacientes con hepatocarcinoma y su desarrollo posterior de otras neoplasias.

Trasplante hepático “Clínica”

V-59. BEZAFIBRATO EN PACIENTES CON COLANGIOPATÍA CRÓNICA POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Marta García Calonge, Valle Cadahía Rodrigo, Carmen Alvarez Navascues, María Varela Calvo, Manuel Rodríguez García y María Luisa González Diéguez

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

Introducción: La colangiopatía crónica postrasplante es una complicación grave que puede causar la pérdida del injerto. La causa más frecuente suele ser la colangiopatía isquémica. A pesar de la restauración del flujo arterial la colangiopatía puede seguir progresando. Una hipótesis sobre la progresión del daño se basa en la toxicidad producida por acumulación de ácidos biliares en el ducto biliar inflamado produciendo apoptosis de hepatocitos y colangiocitos. Los agonistas del receptor X-farsanoide y agonistas PPAR α pueden tener un papel en el tratamiento de la colangiopatía crónica post- trasplante.

Objetivos: Valorar el efecto del bezafibrato sobre los parámetros de colestasis en pacientes con colangiopatía crónica postrasplante y sus efectos secundarios (ES). **Pacientes y métodos:** incluímos 7 pacientes (5 varones y 2 mujeres) que desarrollaron colangiopatía crónica postrasplante (4 pacientes con colangiopatía isquémica y 3 pacientes con colangiopatía no isquémica) y recibieron bezafibrato 6 meses. La mediana de tiempo desde el trasplante al inicio del bezafibrato fue de 48 meses. Variables analizadas: bilirrubina, FA, GGT, AST, ALT y creatinina antes del inicio del tratamiento y a los 3-6 meses postratamiento.

Resultados: A los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento se objetivó una mejoría significativa de FA y GGT con respecto a los valores pretratamiento. A los 3 meses los valores pretratamiento vs. postratamiento fueron: FA $357,4 \pm 228,6$ vs. $176,7 \pm 102,4$ ($p = 0,015$) y GGT $352,8 \pm 217$ vs. $247,7 \pm 173$ ($p = 0,028$). Al 6º mes: FA $357,4 \pm 228,6$ vs. 167 ± 101 ($p = 0,025$); GGT $345,8 \pm 217$ vs. 230 ± 140 ($p = 0,037$). A los 3 y 6 meses se observó un incremento de la creatinina y un descenso del filtrado glomerular (FG). El aumento de la creatinina no alcanzó diferencias significativas pero el descenso del FG si fue significativamente menor a los 6 meses del tratamiento: FG $71,5 \pm 15,7$ vs. $56,8 \pm 11$ ($p = 0,048$). Debido a la toxicidad renal, el bezafibrato se tuvo que suspender en 2 pacientes. No hubo diferencias significativas en las cifras de transaminasas ni en la bilirrubina. Los pacientes que presentaban prurito moderado-severo refirieron una mejoría importante del mismo.

Conclusiones: En esta corta serie de pacientes el uso de bezafibrato resultó un tratamiento eficaz en la mejoría de los enzimas de colestasis y del prurito de los pacientes con colangiopatía crónica postrasplante hepático. La principal limitación para su uso es la toxicidad renal

V-60. INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y TRASPLANTE HEPÁTICO. ¿CÓMO ESTAMOS AHORA?

Carlos Gutiérrez García¹, Víctor José Echavarría¹, Antonio Cuadrado¹, José Ignacio Fortea¹, Ángela Puente¹, Reinhard Wallmann², Javier Crespo¹ y Emilio Fábrega¹

¹Servicio 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. ²Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción: Desde la declaración por la OMS el 26.11.2021 de la variante Ómicron, esta experimentó una rápida expansión siendo la variante mayoritaria de la sexta ola en España. Ómicron presenta mayor transmisibilidad, y menor riesgo de producir enfermedad grave que las variantes anteriores. De hecho, en Cantabria la tasa de letalidad en mayores de 60 años disminuyó del 7,1% en 2020 al 1,20% en 2022. En Cantabria en el año 2023, dos nuevos sublinajes de Ómicron (XBB y BA.5) han causado la mayoría de las infecciones, provocando una tasa de letalidad del 1,5% en la población general mayor de 60 años. El objetivo del presente trabajo ha sido analizar la repercusión de la infección por SARS-CoV-2 durante el año 2023 (1 de enero a 31 de octubre) en los receptores de trasplante hepático (RTH) de nuestra comunidad.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo que incluye 295 RTH de Cantabria. Se recogieron variables clínicas, analíticas y epidemiológicas mediante la revisión de las historias clínicas y entrevista en la consulta de trasplante hepático. La respuesta humoral a vacuna mRNA se evaluó mediante la determinación de anticuerpos contra la proteína S del SARS-CoV-2. Se definió como respuesta inadecuada cuando los títulos de anticuerpos fueron < 260 BAU/mL al mes de la tercera dosis, y adecuada cuando resultaron superiores a esta cifra.

Resultados: En el periodo de estudio se infectó el 0,75% de la población de Cantabria frente al 7,1% ($n = 21$) de los RTH con una edad media de 64 años (IQR, 38-82). El 61,9% eran varones ($n = 13$), y en tres de estos RTH el trasplante fue combinado con trasplante renal (14,2%). Globalmente el 61,9% de los RTH presentaron comorbilidades asociadas [HTA (57%), DM (38%), cardiovascular (61,9%), pulmonar (19%), y enfermedad renal crónica (42%)]. De estos 21 RTH, 20 se vacunaron (95,2%). Tras la 3ª dosis el 75% de los vacunados obtuvo una respuesta adecuada, que fue del 100% tras la administración de la 4ª o 5ª dosis de vacuna. En 6 RTH (28,7%) la infección fue asintomática, en 14 (66,6%) los síntomas fueron catarrales, y en 1 (4,7%) causó neumonía (4,7%). Infección nosocomial aconteció en un RTH (4,76%). Cuatro RTH requirieron ingreso hospitalario (19%) con infección por SARS-CoV-2 frente al 27% en la población general. Tan solo un RTH requirió ingreso por infección por SARS-CoV-2 (4,76%) frente al 11,9% de la población general. Ningún RTH falleció ni requirió ingreso en UCI frente al 0,20% y 4,6% de la población general que requirió ingreso en UCI por o con infección por SARS-CoV-2.

Conclusiones: En nuestra serie se observa que en el periodo de estudio se ha producido una mayor transmisibilidad de la infección, incluso nosocomial, pero con un menor riesgo de producir enfermedad grave a pesar de la edad y comorbilidades asociadas en nuestros RTH.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ÍNDICE DE AUTORES

- Abad, Javier, 111, 117
 Abad, Mar, 46
 Abadía Barnó, Marta, 18, 126, 145, 153
 Abete, Lorena, 46
 Abou-Alfa, Ghassan K., 50
 Abraldes, Juan G., 21, 28
 Abril García, Carlos, 58
 Abril-Fornaguera, Jordi, 9
 Aburruza Ucar, Leire, 155
 Aceituno, Laia, 28
 Achalandabaso, María del Mar, 129
 Acín Garcés, Víctor, 73, 132
 Acosta-González, Nieves Guadalupe, 100
 Acosta, Silvia, 12, 115
 Adán-Villaescusa, Elena, 25, 127
 Adombi, Caroline Melanie, 87
 Affò, Silvia, 24, 43, 45, 100
 Afonso-Alí, Aarón, 100
 Agarrabeitia Casado, Ana Belén, 75
 Aguado-Codina, Cristina, 81
 Aguilar Tejedor, Yeray, 55
 Aguilar, Juan Cristóbal, 92
 Aguilera Sancho-Tello, Victoria, 84
 Aguilera, Antonio, 95
 Aguilera, M^a Victoria, 14
 Aguilera, Toya, 116
 Aguilera, Victoria, 12, 115
 Aguirre-Allende, Ignacio, 112
 Agulleiro Beraza, Idoia, 129
 Agut, Mireia, 117
 Alados, Juan Carlos, 92
 Alaggio, Rita, 13
 Alañón, Paloma, 92
 Alarcón, Cristina, 58
 Alava, Ane, 40
 Alay, Ania, 45
 Albillos Martínez, Agustín, 6, 14, 62, 75, 80
 Albiol, Joaquim, 2
 Alcaraz, María Jesus, 145
 Alcázar, Candido, 128
 Alcoba Vega, Laura, 37, 135, 151, 154
 Aldabe-Gonzalez, Nerea, 69
 Aldave-Orzáiz, Beatriz, 112
 Alejandra Jimenez García, Victoria, 118
 Aleman Flores, Patricia, 55
 Alessandria, Carlo, 21
 Alfaro Jiménez, Kendall, 75, 98
 Aliaga, Roberto, 72
 Allegretti, Andrew S., 21
 Allemant Castañeda, Eric, 138
 Aller de la Fuente, Rocío, 16, 23, 111, 148
 Almenara, Susana, 50
 Almendros, Isaac, 112
 Almohalla Álvarez, Carolina, 156
 Alonso Castellano, Pablo, 22, 82
 Alonso Martín, Carmen, 14, 156
 Alonso-Peña, Marta, 83, 84, 113
 Alonso, Sara, 83, 140
 Alonso, Sonia, 21
 Alós Almiñana, Manuel, 58
 Altadill, Ariadna, 74, 117
 Alvarado-Tapias, Edilmar, 1, 35, 68, 101, 114
 Alvarado, Rubén, 2
 Álvarez Álvarez, Ismael, 77, 81
 Álvarez Cancelo, Ana, 84
 Álvarez Cañas, Concepción, 151
 Álvarez Cuenllas, Begoña, 37, 154
 Álvarez de Luna, Francisco Franco, 142
 Álvarez Luque, Arturo, 67
 Alvarez Navascues, Carmen, 156
 Álvarez Varela, Claudia, 75
 Álvarez-Cancelo, Ana, 113, 120, 124
 Álvarez-Mon, Melchor, 14, 62
 Álvarez-Navascués, Carmen, 30, 56, 67, 120, 141
 Álvarez, Ángeles, 99
 Álvarez, Begoña, 151
 Álvarez, Juan, 70
 Álvarez, María, 6, 80
 Álvarez, Sonia, 18
 Álvaro Díaz-González, 124
 Alventosa Mateu, Carlos, 94, 146
 Amador, Alberto, 73
 Amengual, Josep, 45
 Amiama Roig, Clara, 126, 153
 Amiama, Clara, 18
 Amor Costa, Carmen, 153
 Amor, Carmen, 18
 Ampuero-Herrojo, Javier, 16, 19, 22, 40, 82, 92, 97, 103, 104, 107, 111, 124
 Anarte, Ángela, 91
 Ancochea, Julio, 112
 Andaluz García, Irene, 131
 Andersen, Jesper B, 21
 Anderson, Mark, 139
 Andrade Bellido, Raúl, 77
 Andrade, Raúl J, 8, 81, 124, 136
 Andrés-Rozas, María, 102
 Andreu-Escrivá, Rocío, 81
 Andreu, Hernán, 29, 53
 Ángel-Gomis, Enrique, 60
 Ángel, Enrique, 61
 Angeli, Paolo, 21
 Angulo McGraft, Isabela, 125
 Anstee, Quentin M., 110
 Antolí Miró, Ana María, 130, 131, 138, 154
 Anton, Aina, 10
 Antón, Ángela, 83
 Antón, María Dolores, 124
 Antona Herranz, Marta, 149
 Antonio Oliveira
 Aoudjehane, Lynda, 45
 Apodaka Biguri, Maider, 75, 97, 98, 100
 Apostolova, Nadezda, 97, 99
 Aracil, Carles, 1, 3, 29, 53, 58, 133, 145
 Arcusa, Ingrid, 94
 Ardèvol, Alba, 57, 63, 71, 73
 Arechederra, María, 25, 40, 42, 127
 Arenas de Larriva, Antonio Pablo, 149
 Arenas, Yaiza M, 108, 155
 Arencibia Almeida, Ana, 22, 34, 82, 120, 121, 123, 124, 150, 151, 153
 Argemí, Jose Maria, 10, 42, 69, 101, 114, 127
 Argüelles-Estrada, Pablo, 56
 Arias Milla, Ana, 14
 Arias-Loste, María Teresa, 27, 32, 83, 111, 118
 Arias, Sara, 84, 113
 Ariño, Silvia, 24, 43, 100
 Aristu-Zabalza, Peio, 3
 Ariza, Xavier, 21
 Armandi, Angelo, 25
 Armas Serrano, Fayna, 55
 Armengol, Carolina, 13, 41
 Arrabal, Oscar, 51
 Arrese, Marco, 112
 Arroyo López, Víctor, 23
 Arroyo, Vicente, 60, 65
 Arroyo, Victor, 16, 148
 Artaza Varasa, Tomás, 96
 Artaza, Tomás, 12, 115
 Arteaga Jordá, Carmela, 37, 39
 Artuch, Rafael, 48
 Arvaniti, Pinelopi, 4, 24, 122, 127
 Asensio Porti, Jordi, 132
 Asensio, Iris, 97
 Asensio, Maitane, 46
 Asgharpour, Amon, 25
 Aspichueta, Patricia, 4, 75, 97, 98, 100, 106, 111, 112
 Aurrekoetxea, Igor, 75, 98, 100
 Avella, Andrea, 73
 Ávila Zaragoza, Matías A., 7, 19, 25, 40, 41, 44, 48, 60, 97, 127
 Azkargorta, Mikel, 21
 Azkona, Maria, 40
 Badenas, Celia, 122
 Badenas, Rafael, 145
 Badia-Aranda, Ester, 12, 115
 Baek, Marshall, 126
 Baiges, Anna, 8, 85
 Baker, Steve, 13
 Ballano Franco, Carlos, 67
 Ballester Fayos, José, 69
 Ballester Ferrer, María Pilar, 58
 Ballester, Maria Pilar, 69, 70, 72, 74, 116, 145
 Balzano, Tiziano, 108
 Banales, Jesús M, 4, 21, 100, 111, 112
 Bañares, Juan, 28, 73, 122

- Bañares, Rafael, 7, 16, 19, 21, 44, 51, 67, 72, 76, 78, 97, 104, 105, 111, 133
- Baños Jaime, Blanca, 49
- Barace, Sergio, 10
- Barajas Pérez, Jorge, 96
- Bargalló, Ana, 63
- Baron, Clémence, 104
- Barreales Valbuena, Mónica, 119
- Barreales, Mónica, 12, 14, 115
- Barreira, Ana, 89
- Barrenechea-Barrenechea, Jon Ander, 41
- Barrera Baena, Pilar, 92
- Bartolí, Ramon, 63
- Bártulos, Deyanira, 117
- Bassegoda, Octavi, 79
- Basterra Ederra, Marta, 138
- Basualdo, Jorge, 127
- Bataller, Ramon, 12, 31, 32, 101, 115
- Bazán, Cynthia, 10
- Bejarano García, Ana, 134, 142
- Bellet Ezquerria, Meritxell, 83
- Bellido Muñoz, Francisco, 59, 115, 118
- Belloch, Vicente, 72
- Bellot García, Pablo, 50, 52, 66, 108, 116, 128
- Belsol Alfonso, Marcos, 88
- Benavides, Cristina, 97, 99
- Benedé-Ubieto, Raquel, 7, 97, 104
- Benedicto Elena, Ana María, 99
- Benedicto, Ana M., 97
- Benedicto, Ignacio, 18
- Benítez Zafra, Federica, 90
- Benito Buch, Pau, 83
- Benlloch Pérez, Salvador, 111, 116, 130, 131, 138, 154
- Berasain, Carmen, 25, 40, 42, 127
- Berenguer Haym, Marina, 84
- Berenguer, Marina, 8, 9, 22, 81, 82, 114, 116
- Berlana, Ángela, 96, 109
- Bermúdez, María, 57, 63, 73
- Bernal-Monterde, Vanesa, 12, 58, 111, 115
- Bernalte Ruz, Susana, 88, 93
- Bernardo, Davide, 144
- Bertran, Esther, 48
- Bessa Casserra, Xavier, 70, 91, 141
- Bessone, Fernando, 81
- Beuers, Ulrich, 21
- Bilbao, Idoia, 42
- Bilbao, Itxarone, 14
- Bitrian Sistac, Cecilia, 138
- Blanco Fernández, Gerardo, 14
- Blanco Grau, Albert, 93
- Blanco Sampascual, Sonia, 82, 124
- Blanco, Rosa María, 117
- Blanco, Sonia, 58
- Blas García, Ana, 97, 99
- Blasi, Annabel, 10
- Blázquez Ávila, Víctor, 135, 153, 154
- Blázquez-López, Elena, 97
- Blázquez-Vicens, Joan, 119
- Blázquez, Elena, 76, 78, 133
- Blázquez, Victor, 151
- Blumberg, Richard, 44
- Boix Navarro, Paula, 60, 65
- Boix, Loreto, 24, 46, 49, 54
- Bolaños, Juan Pedro, 106
- Bonet Igual, María José, 146
- Bono, Ariadna, 9, 22, 81, 82
- Boon-Bee Goh, George, 25
- Bordoy, Laura, 68
- Borrego Rivas, Sandra, 135, 153
- Botella, Enrique Ramón, 51
- Botero, María Luisa, 10
- Boursier, Jérôme, 25
- Bravo de Laguna Taboada, Alexis, 55
- Bravo, Susana B., 147
- Breder, Valeriy, 50
- Bretón, Irene, 72, 133
- Briz, Óscar, 46
- Broco Fernández, Carolina, 135, 153, 154
- Broquetas González, Teresa, 141
- Broquetas, Teresa, 70, 91
- Bruix, Jordi, 54
- Brujats, Anna, 68, 101
- Brunet, Mercè, 24
- Bruns, Tony, 7
- Buendía Fuentes, Francisco, 84
- Bugianesi, Elisabetta, 25
- Bujanda, Luis, 4, 21, 100, 112
- Buño Soto, Antonio, 18, 126, 153
- Buqué, Xabier, 4, 75, 97, 98, 100, 106
- Buqué, Xavier, 46
- Burgos Santamaría, Diego, 22
- Burgueño Gómez, Beatriz, 149, 156
- Bustamante, Javier, 29, 53
- Buti Ferret, María Asunción, 9, 16, 33, 83, 85-89, 91, 93, 94, 122
- Cabaleiro, Alba, 147
- Caballería, Joan, 12, 115
- Caballero, Arantxa, 121, 123
- Caballero, Gabriela, 79
- Cabello Laguna, Anna, 38
- Cabezas Fernandez, Teresa, 140, 143
- Cabezas, Joaquín, 12, 115, 140
- Cabezas, Teresa, 92
- Cáceres, Federico, 12, 115
- Cáceres, Marta, 95
- Cachero, Alba, 14, 22, 82
- Cacho-Pujol, Julia, 48
- Cadahía Rodrigo, Valle, 156
- Cadahía, Valle, 30, 56, 67
- Cairo, Stefano, 13
- Caldas-Álvarez, María, 140
- Caldas, María, 109
- Calero Gozávez, Paula, 130, 131, 138, 154
- Calixto, Zyanya, 27
- Calleja, Enrique, 67
- Calleja, José Luis, 1, 25, 31, 111, 117
- Calvisi, Diego, 45
- Calvo Hernández, Rocío, 152
- Calvo-Sánchez, Henar, 2, 86, 87
- Calvo, Jorge, 140
- Calvo, María, 136
- Calvo, Mario, 109
- Camacho, Elisa, 135
- Camelo Castillo, Anny, 92, 140, 143
- Campion, Daniela, 20
- Campo, Raquel, 38
- Campos, Carolina, 87
- Campos, José Manuel, 30
- Campos, Marta, 29, 53
- Campreciós, Genís, 10, 107
- Camps Fajol, Montserrat, 132
- Camps Ramón, Gracián, 15
- Camps, Montserrat, 68
- Canga, Èlia, 36, 136
- Canillas Alavés, Lúdia, 70, 91, 141
- Canivet, Clemence M, 25
- Cano, María Eliecer, 140
- Cano, Susana, 18, 146
- Cantallops Vilà, Paula, 24, 43, 100
- Canto, Elisabet, 101, 114
- Cañas Martín, Jorge, 119
- Cañete Hidalgo, Nuria, 141
- Cañete, Nuria, 12, 70, 91, 115
- Caparrós Cayuela, Esther, 60, 61, 65, 105
- Capelo Diz, Alba, 119
- Capilla, Alicia, 117
- Cappuyns, Sarah, 9
- Caraceni, Paolo, 21
- Carbonell-Asins, Juan Antonio, 70
- Carbonell, Juan-Antonio, 69
- Cárcamo Giráldez, Carmen, 24, 43
- Cárdenas-García, Antonio, 8, 104
- Cárdenas, Andrés, 8
- Cardenoso-Domingo, Laura M., 140
- Carmona Soria, Isabel, 22, 59, 82, 92, 115, 118
- Carnero, Amancio, 48
- Carnicero Ridríguez, Carmen, 23
- Carnicero, Carmen, 16, 148
- Caro, Antonia, 70
- Carol, Marta, 21, 33-36, 63, 71, 113
- Carolina Bayas, Diana, 133, 145
- Carracedo, Raquel, 95
- Carreres Molas, Ana, 144
- Carretero, Fernando, 67
- Carrillo-Reixach, Juan, 13
- Carrión Rodríguez, José Antonio, 141
- Carrión, Gemma, 22, 82
- Carrión, José A, 70, 91
- Carrión, Laura, 51, 54
- Carrodegua, Alba, 140, 143
- Carvalho, Angela, 9
- Casabella, Antonio, 73
- Casado Martín, Marta, 68, 92, 140, 143
- Casado, Marta, 92
- Casado, Sabela, 108
- Casanova Cabral, Michelle Cristina, 152
- Casanova-Ferrer, Franc, 72, 74, 116
- Casanova, Pilar, 110
- Casanovas, Georgina, 21
- Casas, Meritxell, 74, 117
- Casasus Molla, Nuria, 58
- Casiano Manzano, Sergio, 150
- Castañeda Agredo, Andrés Felipe, 152
- Castañeda-Vozmediano, Raúl, 142
- Castaño Garcia, Andrés, 51, 54
- Castaño, Andrés, 67
- Castaño, Luis, 100
- Castell Monsalve, Francisco J., 52
- Castell Monsalve, Javier, 118
- Castell, Javier, 23
- Castellano, Giancarlo, 43
- Castelló Miralles, Inmaculada, 94, 146
- Castelló-Urbe, Borja, 25
- Castello, Inmaculada, 124
- Castéra, Laurent, 25
- Castiella Eguzkiza, Agustín, 155
- Castilla, Jesús, 138
- Castillo Grau, Pilar, 126, 153
- Castillo Molina, Laura, 68, 92
- Castillo-González, Raquel, 104
- Castillo, Elisa, 14, 62
- Castillo, Federico, 129
- Castillo, Pilar, 18, 90, 145
- Castro Gonzalez, Nestor, 55
- Castro, Rui E., 112
- Casula, Elisabetta, 69
- Casulleras, Mireia, 60, 65
- Catalá Bauset, Juan, 94
- Català-Senent, José F., 97
- Catalina Rodríguez, María Vega, 67
- Caunedo Álvarez, Ángel, 59, 115, 118
- Cayon, Lorena, 113
- Cea, María, 95
- Celada-Sendino, Miriam, 12, 115, 141
- Centelles Izquierdo, Eva, 38

- Cepeda, Carmen, 14
 Cepero, Claudia, 135
 Ceperuelo-Mallafre, Victòria, 105
 Cerezal Gómez, Gemma, 131
 Cerpa, Alberto, 18
 Cervera Carbonell, Marta, 33-36, 63, 71, 113
 Chan, Mandy, 25
 Chan, Stephen L., 50
 Chan, Wah-Kheong, 25
 Chapado, Luis A., 148
 Chaves Blanco, Lucía, 93, 95, 137
 Cheuk-Fung Yip, Terry, 25
 Chico, Inmaculada, 58
 Chimenó Hernández, Sonia, 130, 131, 138, 154
 Chiradoni Thungappa, Satheesh, 50
 Cicuéndez, Beatriz, 106
 Cimavilla Román, Marta, 149
 Cirillo, Davide, 13
 Ciudin, Andrea, 7, 97
 Cives-Losada, Candela, 46
 Civitarese, Antonio, 120
 Clària, Joan, 60, 65
 Clemente-Sánchez, Ana, 6, 12, 115
 Cloherly, Gavin, 139
 Clos, Ariadna, 29, 53
 Codina, Joana, 85
 Coll Estrada, Susanna, 141
 Coll, Mar, 31, 63, 97
 Coll, Susana, 29, 53, 70, 91
 Collazos, Cristina, 3, 36
 Colmenero, Jordi, 14, 20, 32
 Colomer-Castell, Sergi, 87
 Colominas González, Elena, 70, 141
 Colón, Arturo, 51
 Conde Amiel, Isabel, 84
 Conde Gacho, Pilar, 29, 53
 Conde Martín, Félix, 118
 Conde, Isabel, 114, 116, 120, 121, 123
 Conthe, Andrés, 51, 67
 Contreras, Bryan J., 60, 65
 Cordero Ruiz, Patricia, 59, 92, 115, 118, 125
 Córdoba-Chacón, José, 99
 Corrales-Guerrero, Laura, 49
 Corrales, Fernando J., 127
 Correa Torres, Sheyla, 34, 150, 151, 153
 Correa, Rafael, 72, 78, 133
 Cortada, Judit, 74, 117
 Cortés García, Luis, 29, 53
 Cortese, Maria Francesca, 16, 85-88
 Cosculluela, Albert, 117
 Coulouarn, Cedric, 45
 Crespo Catalá, Ana, 130, 131, 138, 154
 Crespo-Carazo, Alejandro, 76
 Crespo, Gonzalo, 20, 32
 Crespo, Javier, 1, 27, 32, 83, 84, 106, 111, 113, 115, 120, 121, 123, 124, 129, 140, 147, 157
 Crespo, Maria, 75, 106
 Cruz Navarro, Nuria, 46
 Cruz-Adalia, Aranzazu, 104
 Cuadra, Barbara, 64
 Cuadrado Lavín, Antonio, 14, 129
 Cuadrado, Antonio, 83, 157
 Cuadros, Marta, 18
 Cubero, Francisco Javier, 7, 18, 44, 75, 76, 78, 97, 104, 105, 147
 Cubillas, Juan José, 143
 Cubillo Prieto, Daniel, 55
 Cuenca Alarcón, Francisca, 82, 124
 Cuevas, Guillermo, 90
 Cuñarro, Juan, 108
 Cuño-Gómiz, Carlos, 49, 109
 Cuyàs Espí, Berta, 132
 Cuyas, Berta, 21, 29, 35, 53, 68, 72, 73, 130, 133
 D'Avola, Delia, 42, 69, 101, 114
 da Silva Lima, Natália, 147
 Dall'Oglio, Sofia, 63
 Dandapani, Madhumita, 13
 Dávalos, Alberto, 148
 de Bonis Encinosa, Mario, 34, 150, 151, 153
 de Cid, Rafael, 84
 de Cuenca Morón, Beatriz, 131
 de Diego, Eva, 94
 de Dios, Olaya, 62
 de Krijger, Ronald R., 13
 de la Cruz Pérez, Gema, 96
 de la Cruz, Fernando, 106
 de la Cruz, Vicnoris María, 135
 de la Iglesia, Alberto, 92, 93, 95
 de la Rosa, Gloria, 14
 de la Torre Alaez, Manuel, 69
 de la Torre-Alaez, Manuel, 101, 114
 de Lédinghen, Victor, 25
 de los Santos Fernández, Romina Lorena, 77
 de Saint-Loup, Marc, 25
 de Salazar, Adolfo, 93, 95
 de Sárraga, Carla, 74, 117
 de Toni, Enrico N., 50
 de Vito, Annarosaria, 42
 de Wit, Koos, 20
 de Zeo-Sánchez, Daniel, 136
 Dekervel, Jeroen, 9
 del Amo, Francisco, 116
 del Barrio, María, 31, 84, 88, 111, 115, 120, 121, 123, 124
 del Campo Herrera, Enrique, 81, 136
 del Campo, Rosa, 62
 del Carmen Domínguez, María, 92
 del Carmen Rico, María, 40
 del Cerro, María Jesús, 6, 80
 del Diego, Jorge, 95, 143
 del Fresno, Elena, 112
 del Pino Bellido, Pilar, 115, 134, 142
 del Pino, Pilar, 92
 del Pozo Maroto, Elvira, 140, 148
 del Prado Alba, Carmen M., 112
 del Rio Rebolledo, Eva Gloria, 23
 del Río-Álvarez, Álvaro, 13, 41
 del Val Huerta, Nuria, 55
 del Valle Odero, María, 93, 95
 Delgado Blanco, Manuel, 22, 82
 Delgado Lista, Javier, 149
 Delgado Martínez, Carolina, 96
 Delgado-Calvo, Kevin, 46
 Delgado, Alberto, 86, 87
 Delgado, Carolina, 58
 Delgado, Igotz, 75, 98, 100
 Delgado, Manuel, 29, 53, 137, 139
 Delgado, Teresa C., 41, 48, 97
 Deportós, Jordi, 57
 di Giacomo, Silvia, 46
 Diago, Moisés, 94, 146
 Díaz Flores, Felicitas, 90
 Díaz González, Álvaro, 8, 84
 Díaz Sánchez, Antonio, 142
 Díaz-Bethencourt, Dácil, 29, 53
 Díaz-Fontenla, Fernando, 114
 Díaz-González, Álvaro, 88, 120, 121, 123
 Díaz-Martín, Laura, 100
 Díaz-Moreno, Irene, 49
 Díaz-Ruiz, Alberto, 102
 Díaz-Ruiz, Raquel, 72, 133
 Díaz, Alba, 27, 79
 Díaz, María, 128
 Diaz, Yael, 64
 Dicroce Giacobini, Jano, 100
 Diéguez Montes, Lucía, 142
 Diéguez, Carlos, 108, 109, 147
 Diez Martín, Julia, 135
 Diez Rodríguez, Rubén, 37, 135, 153, 154
 Díez, Julia, 151, 153
 Díez, Rubén, 151
 Domènech, Eugeni, 73
 Domenech, Gemma, 21, 54
 Domingo-Sàbat, Montse, 13
 Domínguez Adame, Eduardo, 118
 Domínguez Alcón, Lucía, 140
 Domínguez Borrero, Manuela Fátima, 129
 Domínguez-Alcón, Lucía, 148
 Domínguez-Pascual, Inmaculada, 16
 Domínguez, J., 137, 139
 Dominguez, Raquel, 143
 Donate, Jesús, 80
 Dopazo, Joaquín, 16
 Dorta, Valentina, 147
 Doverskog, Magnus, 155
 Duarte Carazo, Antonio, 140, 143
 Duran-Güell, Marta, 60, 65
 Durbán Serrano, Lucía, 116, 130, 131, 138, 154
 Dziechciarz, Bart, 119
 Echavarría, Victor José, 12, 83, 129, 157, 140
 Echenagusia, Miguel Jesús, 67
 Echeverri, Juan A., 129
 Echeveste, Ainhoa, 112
 Edelman, Elazer R., 59
 Eizaguirre, Emma, 112
 El Hajra, Ismael, 120, 121, 123
 El Maimouni, Cautar, 126
 El Mainouni, Cautar, 32
 Elizalde Apestegui, Inma, 138
 Elizalde, Maria, 40
 Elortza, Felix, 21
 en representación de Grupo de Trabajo FOCUS, 144
 Enrique Frisancho, Luis, 12
 Enriquez-Rodríguez, César J., 70
 Erdozain Sosa, José Carlos, 18, 126, 146
 Erhard Uschner, Frank, 20
 Errazti, Gaizka, 100
 Escorsell Mañosa, Maria Àngels, 35, 68, 132
 Escudero García, María Desamparados, 69, 145
 Escudero-García, Desamparados, 32, 72, 74, 116
 Escudero-López, Blanca, 18, 23, 104
 Espinosa Aguilar, María Dolores, 132
 Espinosa, María Dolores, 14
 Esplugues, Juan Vicente, 97, 99
 Esteban Ibarz, Paula, 88
 Esteban-Fabro, Roger, 9
 Esteban, Juan Ignacio, 87
 Esteban, Paula, 83, 121, 122, 123
 Esteban, Rafael, 9, 16, 89, 94
 Esteve-Codina, Anna, 45
 Esteve, Maria, 91
 Estévez-Vázquez, Olga, 7, 97, 104
 Ezcurra Acedo, Iranzu, 1, 138
 Ezquer, Fernando, 64
 Ezquer, Marcelo, 64
 Fábrega, Emilio, 129, 157
 Fabregat, Isabel, 25, 45, 48
 Fabrellas, Núria, 21, 33-36, 63, 71, 89, 113

- Fajardo, Javier, 68, 101
 Fálagan Cachafeiro, Yolanda, 144
 Falcón, Juan Manuel, 76, 114
 Falgà, Àngels, 85
 Fan, Jian-Gao, 25
 Faulin, Marta, 148
 Felipo, Vicente, 66, 108, 116, 155
 Feliu, Anna, 33, 89
 Fernández Alonso, Víctor, 36
 Fernández Álvarez, Paula, 59, 118
 Fernández de la Varga, Margarita, 124
 Fernández Fondevila, Marcos, 109, 119, 147
 Fernández Fraga, Mario, 48
 Fernández García, Carlos Ernesto, 140
 Fernández Gonzalez, Beatriz, 155
 Fernández Iglesias, Anabel, 16
 Fernandez Lizaranzu, Isabel, 118
 Fernández Martos, Rubén, 18
 Fernández Palanca, Paula, 29
 Fernández Puertas, Idoia, 98
 Fernández Puga, Natalia, 117
 Fernández Ramírez, Víctor J., 41
 Fernández Ramos, José Ramón, 22, 82
 Fernández Sánchez, Fernando, 93
 Fernández Vázquez, Inmaculada, 55, 119
 Fernandez-García, Carlos Ernesto, 150
 Fernández-Sánchez, Fernando, 92
 Fernández-Barrena, Maite G., 25, 40, 41, 127
 Fernández-Bermejo, Miguel, 29, 53, 150
 Fernández-Carrillo, Carlos, 12, 115
 Fernández-Castillo, Marta, 133
 Fernández-Fernández, María, 48
 Fernández-García, Carlos Ernesto, 109, 112
 Fernández-Gómez, Miguel A., 23
 Fernández-Gordón Sánchez, Flor M., 8
 Fernández-Iglesias, Anabel, 97, 102
 Fernández-Liranzazu, Isabel, 23
 Fernández-López, Alexia M., 29, 53
 Fernández-López, Raúl, 106
 Fernández-Marcos, Cristina, 29, 53
 Fernández-Moscoso, Antonio, 116
 Fernández-Palanca, Paula, 45, 56
 Fernández-Puertas, Idoia, 75, 100
 Fernández-Ramírez, Víctor J., 20
 Fernández-Rivas, Gema, 144
 Fernández-Rodríguez, Conrado, 12, 115
 Fernández-Sanchez, Fernando, 143
 Fernández-Santiago, Roberto, 129
 Fernández-Veledo, Sonia, 105
 Fernández, Ainhoa, 120
 Fernández, Anabel, 61
 Fernández, Conrado, 2, 121, 123
 Fernández, Cristina, 58
 Fernández, Isabel, 103
 Fernández, Paula, 92
 Fernández, Uxia, 147
 Ferre-Aracil, Carlos, 120
 Ferreira, Lino, 3
 Ferreiro Pérez, Elena, 119, 121, 123
 Ferrer Ríos, María Teresa, 57, 129, 146
 Ferrer-Lorente, Raquel, 100
 Ferrer-Ríos, María T., 52
 Ferrer, Ana, 27
 Ferrer, Joana, 24, 45
 Ferrer, María Teresa, 29, 40, 53, 58
 Ferrusquía-Acosta, José, 74, 117
 Ferrusquía, José Alberto, 73
 Fidalgo, Miguel, 147
 Filippi-Arriaga, Francesca, 83
 Fiorillo, Alessandra, 72, 74, 116
 Fletcher, Simon, 3
 Folgueira, Cintia, 106
 Folguera, Carla, 135
 Fondevila, Constantino, 2
 Fondevila, Marcos F., 147
 Font Ordeig, Guillem, 141
 Forné, Montse, 91
 Forner, Alejandro, 15, 24, 46
 Forns, Xavier, 3, 36, 79, 81, 90, 136, 139
 Fortea Ormaechea, José Ignacio, 1, 83
 Fortea, José Ignacio, 129, 157
 Fortney, Tiffany, 139
 Fortuny, Marta, 15, 51, 71
 Fouassier, Laura, 45
 Fournier-Poizat, Céline, 25
 Francalanci, Paola, 13
 Francés Guarinos, Rubén, 60, 65
 Francés, Rubén, 61, 105
 Francisco, Vitor, 3
 Franco-Alvarez de Luna, Francisco, 92
 Franco, Lissa, 30, 56
 Franco, Mariano, 128
 Francoz, Claire, 21
 Freyre, Carolina, 92, 93, 95, 143
 Frisancho, Luis Enrique, 115
 Frontino, Elena, 80
 Frühbeck, Gema, 147
 Frutos, María José, 97
 Fuentes López, Ana, 137
 Fuentes Olmo, Javier, 29, 53
 Fuentes, Ana, 93, 95
 Fuertes, Esther, 109
 Fundora, iliam, 10, 20
 Fundora, Yiliam, 59, 139
 Funuyet-Salas, Jesús, 110
 Funuyet, Jesús, 23
 Furuse, Junji, 50
 Fusté, Noel P., 45
 Fuster Martínez, Isabel, 99, 97
 Gahete, Manuel D., 20, 41, 42, 48, 99
 Galle, Peter R., 50
 Gallego Durán, Rocío, 107, 118
 Gallego Galiana, Juan, 140
 Gallego-Durán, Rocío, 16, 18, 25, 40, 97, 103, 104
 Gallego, Adolfo, 130
 Gallego, Juan José, 72, 74, 116
 Gámez, María, 130
 Gananandan, Kohilan, 20
 Gárate-Rascón, María, 40
 García Barrionuevo, Aurora, 95
 García Calonge, Marta, 51, 156
 García Cortés, Miren, 81, 136
 García de Frutos, Pablo, 49
 García Deltoro, Miguel, 146
 García Eliz, María, 84
 García Fernández de Barrena, Mayte, 107
 García Fernández-Barrena, Maite, 19
 García Fernández, Vanessa, 107
 García Fuentes, Eduardo, 136
 García García, Alberto Manuel, 136
 García García, Alberto, 68
 García García, Federico, 92, 137
 García García, Selene, 15
 García Gavilán, María Carmen, 68
 García Gutierrez, María Salud, 65
 García Huerta, Carmen, 75
 García Mediavilla, María Victoria, 29
 García Monzón, Carmelo, 140
 García Mulas, Seila, 142
 García Pajares, Félix, 156
 García Prat, Ana, 52
 García Prera, Núria, 38
 García Retortillo, Montserrat, 8
 García Rioja, Javier, 23
 García Ródenas, Cristina, 130, 131, 138, 154
 García Sánchez, Araceli, 126, 153
 Garcia Vicién, Gemma, 24
 García- García, Alberto, 92
 García- Samaniego, Javier, 18
 García-Barrionuevo, Aurora, 92
 García-Buey, Luisa, 109, 140
 García-Calderó, Héctor, 10
 García-Calonge, Marta, 67, 141
 Garcia-Cehic, Damir, 87
 García-Cortés, Miren, 92
 Garcia-Criado, Ángeles, 54
 García-Estrada, Antonio, 20, 99
 García-Fernández de Barrena, Maite, 60
 García-Fernández, Sara, 105
 García-Fernández, Vanessa, 103
 García-Gallego, Marta, 46
 García-García, Francisco, 97
 García-García, Selene, 85, 86
 García-Heredia, José Manuel, 48
 García-López, Mireia, 3
 García-Marín, José Juan, 26
 García-Martínez, Rita, 72, 133
 García-Mediavilla, María Victoria, 76, 78
 García-Monzón, Carmelo, 96, 109, 111, 112, 148, 150
 García-Pagán, Joan Carles, 1, 8, 10, 85, 127
 García-Palomo, Andrés, 45, 56
 García-Pras, Ester, 139
 García-Retortillo, Montserrat, 24, 70, 91, 120, 121, 123, 124, 141
 García-Samaniego Rey, Francisco Javier, 126
 García-Samaniego, Javier, 9, 90, 146
 García-Sánchez, Araceli, 29, 53
 Garcia-Solà, Clàudia, 79, 81
 García-Torres, María Luisa, 111
 Garcia-Vicién, Gemma, 43
 García-Villarreal, Luis, 22, 82
 García, Araceli, 18, 145
 García, Aurora, 93
 García, Federico, 93, 95, 143
 García, Marta, 73
 García, Núria, 94
 Garcia, Raquel, 20
 García, Sonia, 12, 81, 115

- García, Vanessa, 40, 103
 Garreta, Jordi, 133, 145
 Garrido Lestache, Elvira, 80
 Garrido Pedregal, Esther, 141
 Garrido-Lestache, Elvira, 6
 Garrido, Elena, 6, 80, 91
 Garrido, Marta, 13
 Gasch, Oriol, 73
 Gasó, Ingrid, 130
 Gaspari, César, 122
 Gastaca, Mikel, 14
 Gato-Zambrano, Sheila, 16
 Gato, Sheila, 40, 103, 107
 Gayoso Gayo, Rafael, 18, 126, 145, 153
 Gaztambide, Sonia, 100
 Gely, Cristina, 101
 Genescà, Joan, 28
 Gibert Criado, Rafael, 154
 Gil Ares, Fernando, 131
 Gil Gómez, Antonio, 16
 Gil Pitarch, Claudia, 44
 Gil-Gómez, Antonio, 40, 103
 Gil-Pitarch, Clàudia, 41, 48
 Gil, Antonio, 107
 Gilbert-Ramos, Albert, 97
 Giménez Garzó, Carla, 116, 155
 Gimeno Cardona, Concepción, 94, 146
 Ginès, Pere, 12, 21, 27, 31, 34, 36, 63, 71, 97, 113
 Giráldez Gallego, Álvaro, 52, 57, 92, 129, 146
 Gisbert Moya, Concepción, 130, 131
 Gisbert Moya, Concha, 138
 Gisbert Moya, M^a Concepción, 154
 Goicoechea, Juan, 95
 Goikoetxea-Usandizaga, Naroa, 26, 41, 48
 Gomariz Carrillo, Víctor José, 132
 Gómez Bravo, Miguel A., 52
 Gómez Camarero, Judith, 8, 22, 82, 149
 Gómez Domínguez, Elena, 119
 Gomez Jauregui, Paul, 98
 Gómez Orellana, Antonio M., 14
 Gomez Puerto, Diego, 83
 Gómez Rioja, Rubén, 126
 Gómez Rodríguez, Rafael Ángel, 96
 Gómez Rubio, Mariano, 131
 Gómez Santos, Beatriz, 98
 Gómez-Hurtado, Isabel, 65
 Gomez-Camarero, Judith, 111
 Gómez-Domínguez, Elena, 8
 Gómez-González, Lucía, 50
 Gómez-Hurtado, Isabel, 47, 60, 61
 Gomez-Jauregui, Paul, 75
 Gómez-Juregi, Paul, 100
 Gomez-Medina, Concepción, 32
 Gómez-Pérez, Melisa, 47
 Gómez-Rubio, Mariano, 29, 53
 Gómez-Santos, Beatriz, 75, 100, 106
 Gómez, Carlos, 136
 Gómez, Elena, 120, 121, 123, 124
 Gómez, Judith, 120, 121, 123, 124
 Gómez, Lucía, 52
 Gómez, M., 137, 139
 Gómez, Mariano, 58
 Gómez, Patricia, 96
 Gómez, Rafael, 58
 Gomis, Enrique Ángel, 65
 González Alayón, Carlos, 80
 González Aseguinolaza, Gloria, 16
 González de Frutos, Concepción, 22, 96
 González Díaz, Irene, 153
 González Diéguez, María Luisa, 14, 22, 82, 156
 González Gallego, Javier, 29
 González Grande, Rocío, 14, 92
 González Guirado, Agustina, 152
 González Jiménez, Andrés, 77
 González Jimenez, Esperanza, 114
 González Moreno, Leticia, 109
 González Padilla, Sheila, 69
 González Pérez de Villar, Noemí, 153
 González Puente, Isabel, 135, 151, 153, 154
 González Rellán, María Jesús, 109
 González Robles, Alba, 29
 González Rodríguez, Águeda, 140, 150
 González Rodríguez, Antonio, 34, 150, 151, 153
 González Romero, Francisco, 98
 González Santiago, Jesús, 58
 González Tallón, Ana Isabel, 142
 González-Leyte, Manuel, 67
 González-Pascual, Andrea, 121
 González-Diéguez, María Luisa, 30, 56, 67, 141
 González-Gallego, Javier, 45, 56, 76, 78
 González-Gamarra, Amelia, 140
 González-García, Claudio, 23
 González-Moreno, Leticia, 140
 González-Navajas, José Manuel, 47, 66
 González-Praetorius, Alejandro, 86, 87
 González-Recio, Irene, 26, 48
 Gonzalez-Rellan, Maria J., 147
 González-Robles, Alba, 76, 78
 González-Rodríguez, Águeda, 96, 109, 112, 148
 Gonzalez-Romero, Francisco, 75, 100
 Gonzalez-Sánchez, Ester, 45
 Gonzalez-Sánchez, Helena, 30, 67, 141
 González-Santiago, Jesús M., 29, 53, 121, 123, 124
 González, Irene, 18
 González, Lluís, 136
 González, Víctor. M, 49
 Gonzalo Ocejo, Javier, 83
 Goñi Esarte, Silvia, 8, 124, 138
 Gores, Gregory J., 45
 Gracia-Sancho, Jordi, 3, 16, 19, 26, 61, 76, 97, 102, 104
 Grande, Lourdes, 111
 Gratacós-Ginès, Jordi, 12, 21, 31, 33, 34, 36, 63, 71, 79, 100, 113, 115
 Grau-López, Laia, 74, 117
 Graupera, Isabel, 27, 31, 34, 36, 63, 71, 79, 97, 111, 113,
 Gregori, Josep, 15, 85, 87
 Guallar, Diana, 108, 147
 Guberna Blanco, Laura, 131
 Guerra, Laura, 13
 Guerra, Pietro, 44
 Guerrero Fernández-Reyes, Lucía, 119
 Guerrero García, Antonio, 29, 53
 Guerrero Misas, Marta, 68, 114
 Guerrero, Antonio, 54, 80
 Guerrero, Rubén, 130
 Guettier, Catherine, 13
 Guiberteau, Ana, 29, 53
 Guijarro, Jorge, 69
 Guillamon-Thiery, Álex, 31, 63, 100
 Guillén, Pilar, 117
 Guinart-Cuadra, Albert, 101, 114
 Guinovart, Martí, 117
 Guiton, Celia, 45
 Guixé-Muntet, Sergi, 97, 102
 Gupta, Charu, 50
 Guruceaga, Elisabet, 40
 Gutierrez Domingo, Alvaro, 118
 Gutiérrez García, Carlos, 157
 Gutiérrez-García, María Luisa, 29, 53
 Gutiérrez-Rios, Laura, 57, 71, 73
 Gutierrez, Alejandro H, 44, 105
 Gutiérrez, Laura, 73
 Gutiérrez, María Luisa, 2, 58
 H. Gutiérrez, Alejandro, 97
 Haber, Philipp K., 9
 Hagström, Hannes, 25
 Hammer, Helen S, 46
 Harrison, Stephen A., 25, 152
 Heger, Zbynek, 41
 Hejda, Vaclav, 120
 Heneghan, Michael, 150
 Heras Domínguez, Violeta, 109
 Herman- Sánchez, Natalia, 20, 42, 48, 99
 Hernández-Alsina, Tania, 29, 53
 Hernaes, Rubén, 21
 Hernández, Tania, 121, 123
 Hernández Aretxabaleta, Nerea, 14
 Hernández Bustabad, Alberto, 100
 Hernández Conde, Marta, 117
 Hernández Évole, Helena, 122, 126
 Hernández Febles, Melisa, 95
 Hernández Felices, Javier, 94, 146
 Hernández Gea, Virginia, 107
 Hernández Guerra, Manuel, 22, 53, 82, 90
 Hernández Hernández, Noemi, 135, 153
 Hernández Matias, Ana María, 36
 Hernández Pérez, Anjara, 90
 Hernández Rodríguez, Águeda, 144
 Hernández Villalba, Luis, 149
 Hernández-Évole, Helena, 27, 127
 Hernández-García, Miguel Ángel, 112
 Hernández-Gea, Virginia, 1, 8, 10, 85, 127
 Hernández-Guerra, Manuel, 8, 29, 58, 80, 100, 120, 124
 Hernández, Aldo, 66
 Hernández, Jorge, 130
 Hernández, Nelía, 81
 Hernández, Noemi, 151
 Herráez, Elisa, 46
 Herraiz Romero, Isolina, 116
 Herraiz, Isolina, 108
 Herranz, José María, 7, 18, 25, 97, 107, 127
 Herrera Fajes, Jose Luis, 51
 Herrera Marante, Ivan, 116
 Herrera, Agustín, 151
 Herrera, Iván, 50, 52, 66, 108, 128
 Herrero Santos, José Ignacio, 128
 Herrero, José Ignacio, 69, 114, 127
 Herrero, Raquel, 76, 78
 Hervás Martínez, César, 14

- Hessheimer, Amelia Judith, 2
- Heurgué, Alexandra, 50
- Hidalgo Romero, Álvaro, 119
- Hidalgo, Marta R., 97
- Hijazo-Pechero, Sara, 45
- Hirschfield, Gideon, 126
- Horta, Diana, 12, 85, 91, 115, 120, 121, 123, 124
- Hortelano Hernández, Nazaret, 46
- Hoyo, Jordi, 34, 113
- Huang, Yin, 47, 66
- Huarte Muniesa, Maria Pilar, 138
- Huelin, Patricia, 3, 133, 145
- Huergo, Estefanía, 63
- Hurtado Soriano, Ana, 116, 128, 134
- Hurtado, Ana, 52, 108
- Hurtado, Juan Carlos, 3, 139
- Ibáñez García, Mercedes, 149
- Ibáñez-Lligoña, Marta, 87
- Ibáñez-Samaniego, Luis, 16, 51, 67, 111
- Iborra, Asunción, 93, 95
- Iborra, Ignacio, 63
- Iborra, Salvador, 7
- Iglesias-Hernández, Miriam, 100
- Iglesias, Ainhoa, 75
- Illescas López, Marta, 95
- Ilyas, Sumera I., 45
- Infantes-Fontán, Rocío, 16
- Iñarrairaegui Bastarrica, Mercedes, 42, 54, 69, 114, 128
- Iraola Guzmán, Susana, 84
- Irigaray-Miramón, Ainara, 25
- Irurzun, Javier, 52
- Iruzubieta, Paula, 22, 27, 31, 82, 106, 111, 113, 147
- Iserte, Gemma, 15, 51, 54
- Iturbe-Rey, Santiago, 112
- Izquierdo Altarejos, Paula, 66, 155
- Izquierdo-Sanchez, Laura, 111, 112
- Izquierdo, Laura, 4
- Izycka-Swieszewska, Ewa, 13
- Jaillais, Anaïs, 6
- Jalan, Rajiv, 70
- Jalan, Shalimar, 70
- Jara-Fernández, Lorena, 2
- Javier Cubero, Francisco, 104
- Jimenez Blasco, Daniel, 106
- Jiménez Cortegana, Carlos, 115
- Jiménez Martínez, Paula, 130, 131, 138, 154
- Jimenez-Agüero, Raúl, 112
- Jiménez-Cobo, María, 18
- Jiménez-González, Carolina, 106, 111, 113
- Jiménez-Masip, Alba, 16
- Jiménez-Murillo, Jose Luis, 95
- Jiménez, César, 20
- Jiménez, Wladimiro, 59
- Jimeno Maté, Carlota, 92, 125
- Joaquin Molina, Gaspar, 83
- Jodar, Meritxell, 122
- Jordán Iborra, Carlota, 128
- Jordán Madrid, Teresa, 140, 143
- Jorquera Plaza, Francisco, 37, 76, 78, 135, 151, 153, 154
- Joval Ramentol, Laia, 83
- Jover, Ramiro, 78
- Juanes, Elena, 35
- Juanola, Adrià, 12, 21, 31, 34, 36, 63, 71, 79, 113
- Juanola, Oriol, 61
- Juárez Fernández, María, 29, 76, 78
- Julian, Judit, 24
- Kamath, Binita M., 126
- Kamath, Patrick S., 21
- Kappler, Roland, 13
- Kaur Gill, Naujot, 35, 38, 101
- Kelley, Robin Kate, 50
- Kim Jun Teh, Kevin, 25
- Komuta, Mina, 13
- Koo Kang, Yoon, 50
- Kosenko, Elena, 72, 74
- Koutsoudakis, George, 3
- Koutsoudakis, Georgios, 4
- Kudo, Masatoshi, 50
- Kutz Leoz, Marcos, 138
- Labriola, Dominic, 152
- Lachiondo-Ortega, Sofia, 41, 44
- Ladrón Abia, Pablo, 149
- Lagarejos, Eduardo, 95
- Lai-Hung Wong, Grace, 25
- Lai, Michelle, 25
- Laleman, Wim, 20
- Lamas-Álvarez, Sara, 56
- Lamas-Paz, Arantza, 97
- Lambrechts, Diether, 9
- Lanchiondo-Ortega, Sofia, 49
- Lancho Muñoz, Ana, 132
- Landecho, Manuel, 114
- Landete, Pedro, 112
- Lapitz, Ainhoa, 112
- Lara Romero, Carmen, 23, 25, 118
- Lara, M., 137, 139
- Larrea, Emily, 18, 126, 145, 153
- Larrubia, Juan-Ramón, 2, 86, 87
- Lasa-Elosegi, Irune, 21
- Laserna, Cristina, 35
- Latorre Sánchez, Mercedes, 94, 111, 146
- Latorre, Raquel, 58
- Lau, George, 50
- Laucirica, Isabel, 74, 117
- Lázaro Agudo, Diego, 141
- Lázaro Ríos, María, 22, 82
- Leal-Lassalle, Héctor, 7, 104
- Lecuona Muñoz, Marta, 132
- Leiva-Vega, Luis, 106
- Lens, Sabela, 3, 4, 9, 36, 79, 90
- Leon, Esther, 126
- León, José Luis, 72
- Leone, Matteo, 38
- Leone, Paola, 108
- Lyonel, Thais, 3, 24, 139
- Lillo Diez, Jorge, 156
- Lima da Silva, Natalia, 109
- Lima, Sergio Luis, 100
- Lin, Huapeng, 25
- Linares, Pedro, 124
- Lira, Alba, 74
- Liu, Wen-Yue, 25
- Llamoza, Camilo Julio, 29, 53
- Llaneras, Jordi, 89
- Llansola, Marta, 108, 155
- Llarch, Neus, 51, 54
- Lledó, José Luis, 54
- Llerena, Susana, 140
- Llibre-Nieto, Gemma, 74
- Llop, Elba, 1, 25, 117
- Llorente Barrio, Mónica, 29, 53, 149
- Llovet, Josep M., 9
- Lluch García, Paloma, 58, 69
- Lo lacono, Oreste, 148
- Londoño, María Carlota, 4, 8, 24, 27, 79, 120-124, 126, 127
- Loomba, Rohit, 152
- López Baena, José Ángel, 67
- López Bermudo, Lucía, 23
- López Bueno, Ignacio, 57
- López Cánovas, Juan L., 41
- López Cuesta, Daniel, 153
- López de las Hazas, María-Carmen, 148
- López Garrido, M Angeles, 92
- Lopez Lis, Lluís, 119
- López López, Soraya, 138
- López Martín, Cristina, 131
- López Miranda, José, 149
- López Ruiz, Daniel, 149
- López Sáez, Berta, 74
- López-Bermudo, Lucía, 18, 104
- López-Cánovas, Juan Luis, 42, 99, 102
- López-Hoyos, Marcos, 83
- López-Mourelle, Ana, 56
- López-Pascual, Amaya, 25, 40, 127
- López-Sáez, Berta, 117
- López-Vicario, Cristina, 60, 65
- López, Carmen, 120
- López, Joel, 135
- López, Juan Antonio, 106
- López, Marta, 3, 117
- López, Miguel, 147
- Lorente, Sara, 14, 22, 82, 114, 124
- Lorenzo Montesinos, Laura, 38
- Louve, Alexander, 120
- Lozano de la Haba, Samanta, 41
- Lozano Domínguez, M^a Carmen, 146
- Lozano-Ruiz, Beatriz, 47, 66
- Lozano, Elisa, 46
- Lozano, Juan José, 100
- Lozano, María del Carmen, 92
- Lucena González, María Isabel, 77
- Lucena, Felipe, 127
- Lucena, Isabel, 136
- Lucena, María Isabel, 81
- Lujambio, Amaia, 98
- Luque, Raúl M., 20, 41, 42, 99
- Luzón, Pilar, 92
- Macías- Muñoz, Laura, 59
- Macías, Manuel, 92
- Macías, Rocío I.R., 46
- Madejón, Antonio, 9, 90
- Magaña-Sánchez, Amelia, 140
- Mahgoub, Sara, 25
- Maini, Mala K, 3
- Majano, Lucía, 124
- Makowsky, Mallory, 50
- Mandorfer, Matthias, 1
- Manso Rodríguez, Héctor, 34, 150, 151, 153
- Manzano Alonso, María Luisa, 55
- Manzano Fernández, Rebeca, 142
- Maraver Zamora, Marta, 134
- Marchese, Francesco P., 42
- Mari, Montserrat, 49, 109
- Marín Serrano, Eva, 18, 153
- Marín, José J.G., 41, 46, 127
- Mariño, Julia, 119
- Mariño, Zoe, 22, 36, 79, 81, 82, 122
- Markaide, Enara, 4
- Marques, Andreia, 3
- Márquez, Laura, 51, 54, 58
- Marrachelli, Vannina G., 110
- Marrades, Ramon, 20
- Marsal-Beltran, Anna, 105
- Martell, Clàudia, 21
- Martí Aguado, David, 12, 31, 115, 145
- Martí-Carretero, Aina, 12
- Martí, Aina, 73
- Martín Algíbez, Ana, 55
- Martín Izquierdo, Alia, 135, 149, 153
- Martín Matas, María Ángeles, 142
- Martín Mateos, Rosa, 14
- Martín Palma, Elena, 49
- Martín Reyes, Flores, 136
- Martín Rodríguez, Cristina, 149
- Martín- Rodríguez, Agustín, 110
- Martín-Bermudo, Francisco, 104
- Martín-Bermudo, Francisco, 19
- Martín-Fernández, Marta, 148

- Martin-Grau, Maria, 110
 Martín-Mateos, Rosa M., 12, 111, 115
 Martín-Mur, Beatriz, 45
 Martín-Nogerol, Elisa, 150
 Martín, Ana, 58
 Martín, César, 48
 Martín, Franz, 23
 Martín, Ivan, 130
 Martín, Jacobo, 67
 Martín, Rosa, 27
 Martin, Vanessa, 117
 Martínez Cuevas, Cristina, 156
 Martínez Echeverría, Ana, 138
 Martínez Flórez, Susana, 29
 Martínez García de la Torre, Raquel A., 24, 43
 Martínez González, Javier, 8
 Martínez Herreros, Ángela, 124
 Martínez López, Sebastián, 65
 Martínez Porras, José Luis, 117
 Martínez-Alcocer, Ana, 26
 Martínez-Arenas, Laura, 114
 Martínez-Chantar, María Luz, 26, 41, 44, 48, 49, 97, 112, 147
 Martínez-Flórez, Susana, 76, 78
 Martínez-Gallo, Mónica, 122
 Martínez-García de la Torre, Raquel A, 100
 Martínez-Geijo, Jennifer, 45, 56
 Martínez-López, Sebastián, 47, 60
 Martínez-Martínez, Eva, 2
 Martínez-Naves, Eduardo, 44, 97
 Martínez-Sánchez, Celia, 31
 Martínez, Ana, 90
 Martínez, Bea, 108
 Martínez, Beatriz, 116
 Martínez, Celia, 63
 Martínez, Javier, 14, 124
 Martínez, Luís Alfonso, 48
 Martínez, Sara, 34, 113
 Martínez, Sebastián, 61
 Martró Català, Elisa, 144
 Más, Patricio, 128
 Masa Caballero, Alberto, 150
 Mascaró Baselga, Pau, 83
 Maseda, Ildara, 119
 Masnou Ridaaura, Helena, 22, 82
 Masnou, Helena, 57, 63, 71, 73
 Massons, Carme, 117
 Mateos, Beatriz, 120, 121, 123
 Matías Bernabé, Juan, 52
 Matilla Cabello, Gonzalo, 77, 136
 Matilla Peña, Ana, 51
 Matilla, Ana M., 29, 53, 54, 58
 Mauriz, José Luis, 29, 45, 56
 Mauro, Ezequiel, 15, 51
 Maya Miles, Douglas, 16, 40, 97, 103, 104, 107, 118
 Maya-Miles, Douglas, 18
 Maynou, Marta, 141
 Mayor, Patricia, 18
 Mazariegos, Marina S, 97, 105
 Medina Cáliz, Inmaculada, 77, 81
 Medina González, Agustín, 80
 Medina-Méndez, Juan Manuel, 106
 Medrano Caviedes, Rodrigo, 132
 Medrano-Bosch, Mireia, 59
 Megías, Javier, 74, 116
 Melgar-Lesmes, Pedro, 59
 Melgar, Paola, 128
 Méndez González, Yolanda, 37
 Méndez-Blanco, Carolina, 45, 56
 Méndez-Lucas, Andres, 45
 Menéndez Suárez, Marta, 23
 Menéndez, María, 84
 Mercado-Gómez, María, 41, 48
 Mereu, Elisabetta, 4, 31, 100
 Merino Murgui, Víctor, 58
 Merlen, Gregory, 127
 Merlos Rodrigo, Miguel Ángel, 41
 Mesa Quesada, Juan, 149
 Mesa, Alicia, 51
 Mesa, Nora, 117
 Mesquita, Mariana, 75
 Mestre, Daniela, 98
 Mestres, Judit, 32
 Michalkova, Hana, 41
 Micheva, Gergana, 108
 Milkiewicz, Malgorzata, 26
 Milkiewicz, Piotr, 26
 Millán, Olga, 24
 Millán, Raquel, 23, 40, 103
 Mincheva, Gergana, 155
 Mingo, Susana, 117
 Mínguez, Beatriz, 29, 53, 54
 Miñana, Josep, 133, 145
 Miosotis Pérez Medrano, Indhira, 144
 Míquel, Joaquín, 2, 86, 87
 Miquel, Mireia, 58, 74, 117, 121, 123
 Mirallas Viñas, Oriol, 83
 Miralles, Cayetano, 50, 52, 108, 116, 128
 Miralpeix, Anna, 22, 81, 82
 Miramón, Ainara, 127
 Miranda, Alejandro, 14, 62
 Mogul, Douglas B., 126
 Moles, Anna, 48
 Molina Baena, Begoña, 109
 Molina Pérez, Esther, 22, Esther, 82
 Molina Perez, Vanessa, 55
 Molina Villalba, Carmen, 92
 Molina, Esther, 29, 53, 120
 Molins, Laureano, 20
 Mombiela, Antonio, 68
 Monasterios Maestra, Pierina, 131
 Monleón Salvadó, Daniel, 110
 Monrobel Lancho, Ana, 149
 Monroy, Marta, 96
 Monserrat, Elena, 94
 Monserrat, Jorge, 14
 Montalvá, Eva, 114
 Montalvo-Romeral, Valle, 106
 Montañés, Rosa, 10
 Monte, María J., 46, 127
 Montero Vallejo, Rocío, 16, 18, 40, 103, 104, 107, 118
 Montero, José Luis, 29, 53
 Montiel, Inés, 134
 Montiel, Natalia, 92
 Montironi, Carla, 10
 Montoliu, Carmina, 72, 74, 108, 116
 Montoliu, Silvia, 29, 53, 135
 Montón Rodríguez, Cristina, 58, 69
 Mookerjee, Raj, 21
 Mora, Alfonso, 106
 Morales Arraez, Dalia, 90
 Morales-Ruiz, Manuel, 21, 59
 Morales, Albert, 49, 109
 Morales, Ángela, 72, 133
 Morales, José Manuel, 110
 Morán Ortiz de Solórzano, Marta, 152
 Morant Domínguez, Andrea María, 80
 Moratalla, Alba, 66
 Moreira, Rebeca, 36
 Moreno Flores, Fernando, 93
 Moreno Martinez, Pilar, 37, 154
 Moreno Planas, José María, 22, 82
 Moreno-Lanceta, Alazne, 59
 Moreno, Laura, 76, 78
 Moreno, Miguel, 80
 Moreno, P., 137, 139
 Moreta Rodríguez, Miriam, 156
 Moreta, María José, 12, 34, 63, 71, 113
 Morillas Ariño, María Julia, 22, 82
 Morillas Cunill, Rosa M, 144
 Morillas, Julia, 58
 Morillas, María Julia, 29, 53
 Morillas, Rosa M., 57, 63, 71, 73, 111, 120, 124
 Morland, Bruce, 13
 Moro Tejedor, María Nieves, 36
 Mosca, Laura, 44
 Mosteiro, Lorena, 100
 Moya Valverde, Eloísa, 142
 Muíño-Domínguez, Daniel, 30, 67
 Muiño, Daniel, 141
 Munoyerro, Dolores, 95
 Muntané, Jordi, 52
 Muñiz Muñoz, Marta, 142
 Muñoz Castillo, Laura, 144
 Muñoz García, Luz María, 131
 Muñoz Hernández, Rocío, 16, 103, 107
 Muñoz Llanes, Nerea, 98
 Muñoz-Codoceo, Carolina, 29, 53
 Muñoz-Hernández, Rocío, 23, 40, 103
 Muñoz-Martínez, Sergio, 54
 Muñoz, Carolina, 22, 82
 Muñoz, Javier, 2
 Muñoz, Leticia, 14, 62
 Muñoz, Roser, 134
 Muñoz, Sergio, 16
 Mussini, Charlotte, 13
 Nacarino Mejías, Verónica, 129
 Nadal, Maria Josep, 35
 Nadal, Ruth, 33-36, 63, 71, 113
 Najarro Centeno, Adrián, 93
 Nájera Muñoz, Rodrigo, 131
 Nakajima, Atsushi, 25
 Napoleone, Laura, 21
 Naranjo Arellano, Macarena, 129
 Naranjo Martínez, Beatriz, 102
 Navarrete Rueda, Francisco, 65
 Navarro, David, 145
 Navarro, Eugenia, 140
 Navarro, Jorge, 145
 Negro, Alejandra, 50
 Nevens, Frederik, 120
 Nevzorova, Yulia A., 7, 19, 44, 76, 78, 97, 104, 105
 Newsome, Philip N, 25
 Nieto Balsells, Susana, 38
 Nieva Zuluaga, Ane, 75, 98, 100
 Nistal, Esther, 29, 76, 78
 Niu, Hao, 77, 81
 Noceda, José, 145
 Nogueiras, Rubén, 26, 105, 106, 109, 119, 147
 Nogueras López, Flor, 132
 Noureddin, Mazen, 152
 Nóvoa Deaño, Eva, 109
 Novoa, Eva, 105, 147
 Núñez Otero, Jorge Antonio, 142
 Núñez-Roa, Catalina, 105
 O'Rourke, Colm J, 21
 Ocete Mochón, María Dolores, 94, 146
 Odintsova, Viktoria, 7
 Ojeda-Pérez, Betsaida, 20, 99
 Ojeda, Asunción, 8
 Olagüe Micheltorena, Cris, 15
 Olaizola, Paula, 21
 Olasz, Irina, 117
 Olivas, Ignasi, 4, 24, 27, 120, 122, 126, 127
 Olivas, Pol, 8, 10, 85

- Oliveira, Claudia P., 112
 Oliveira, Tadeu, 108
 Oliver, Paula, 135
 Oliveira Martín, Antonio, 126, 153
 Olveira, Antonio, 22, 82, 90, 146
 Opio Maestro, Verónica, 131
 Ormeño Anturiano, Cristian, 55
 Ortega Alonso, Aida, 81, 136
 Ortega, Miguel A, 62
 Orti Cuerva, Marina, 121, 123
 Ortiz de Urbina, Juan J., 45, 56
 Ortiz-Rivero, Sara, 46
 Ortiz, María Luisa, 14
 Orts Infante, María, 131
 Orts, Lara, 8, 10, 85
 Ostapenko, Yuriy, 50
 Osuna Molina, Rosario, 134
 Osuna-Gómez, Rubén, 101, 114
 Otero, Alejandra, 14
 Otón, Elena, 14
 Pacheco del Río, Gemma, 29, Gemma, 53
 Pacin Ruiz, Beatriz, 15, 85, 86
 Padillo-Ruiz, Francisco J., 52
 Padrós, Josep, 35
 Pagano, Giulia, 14, 20, 32
 Pagès, Laura, 73
 Paiva, Nuno A, 21
 Palacio, Ester, 35
 Palazón Azorín, José María, 138
 Palazón, José M^a, 128, 134
 Palazón, José María, 50
 Palom, Adriana, 122
 Palom, Adriana, 9, 33, 85, 86, 89, 91, 94
 Palomino-Echeverría, Sara, 63
 Palop, Begoña, 92
 Panadero, Rocío, 72, 133
 Parada Vázquez, Pablo, 144
 Paradis, Valerie, 6
 Parapar, Leire, 141
 Pardo-Tendero, Mercedes, 110
 Pardo, Albert, 135
 Pardo, Fernando, 127
 Pareja, María Jesus, 118
 Pariente, Luis, 145
 Parracho Martínez, Tamara, 109
 Parracho, Tamara, 119, 147
 Pascual Bartolomé, Sonia, 116, 138
 Pascual Vicente, Teresa, 14
 Pascual, Irene, 133, 145
 Pascual, Sonia, 14, 29, 50, 52, 53, 58, 66, 108, 128, 134
 Pastor Royo, Sara, 55
 Pastor, Oscar, 62
 Patiño Delgadillo, Verónica, 135, 153
 Patiño-García, Ana, 69
 Paule, Lorena, 14, 62
 Payancé, Audrey, 6
 Payeras, Isabel, 16
 Payo-Serafín, Tania, 45, 56
 Paz López, Guillermo, 77
 Pèlach, Anna, 73
 Pelegrina, Amalia, 70
 Peleteiro-Vigil, Ana, 46
 Peligros, María Isabel, 97
 Pellón, Miriam, 33, 34, 36, 113
 Pena, María José, 93, 95
 Pennisi, Grazia, 25
 Peña Chilet, María, 16
 Peña-Asensio, Julia, 86, 87
 Peña-San Felix, Patricia, 41, 44, 49
 Peña, Andrea, 74, 117
 Peñas Herrero, Irene, 29, 53, 156
 Perdiguero, Miguel, 128
 Pereira, Sara, 95
 Pereira, Sheila, 14
 Perelló Muñoz, Christie, 29, 32, 53, 54, 117
 Pérez Cachafeiro, Santiago, 144
 Pérez Campos, Elena, 143
 Pérez del Pulgar, Sofía, 3
 Pérez Gómez, Manuela, 36
 Pérez González, Fabiola, 90
 Pérez Hernández, Francisco, 150, 151, 153, 34
 Pérez Palacios, Domingo, 125
 Pérez Ramírez, Alberto, 57
 Pérez Rodríguez, Alicia, 80
 Pérez-Bedmar Delgado, Javier, 131
 Pérez-Campuzano, Valeria, 8, 85
 Pérez-del-Pulgar, Sofía, 139
 Pérez-Guasch, Martina, 21, 33, 34, 35, 36, 63, 71, 113
 Pérez-Hernández, F., 137, 139
 Pérez-Medrano, Indhira, 121, 123, 124
 Pérez-Pérez, José Antonio, 100
 Pérez-Rojas, Judith, 114
 Pérez-San-Gregorio, María Ángeles, 110
 Pérez-Silva, Laura, 46
 Pérez, Ana Belén, 92
 Pérez, Celia, 92
 Pérez, Laia, 141
 Pérez, Martina, 31, 100
 Pericàs, Juan Manuel, 7, 16, 27, 28, 73, 97, 111, 152
 Perna, Cristian, 6, 27
 Pernas Canadell, Juan Carlos, 132
 Perpiñán, Elena, 3
 Perramón, Meritxell, 59
 Perugorria, María Jesús, 4, 21, 112
 Petta, Salvatore, 25, 28
 Philips, Gino, 9
 Piano, Salvatore, 20
 Pich, Judith, 21
 Picó, Antonio, 108
 Picó, Joanna, 47, 66
 Piedra Cerezal, Ana María, 51
 Pietsch, Torsten, 13
 Pillado, Beatriz, 145
 Pinazo Bandera, José María, 12, 22, 77, 81, 82, 92, 115, 136
 Pinto Martínez, Silvia, 138
 Pintor-Chocano, Aránzazu, 106
 Pinyol, Roser, 9
 Pion, Marjorie, 78
 Piqué-Gilí, Marta, 9
 Piqueras, Belén, 58
 Pirrie, Sarah, 13
 Pitrez, João, 3
 Planas, Silvia, 13
 Planell, Núria, 63
 Planella, Montserrat, 133, 145
 Poca Sans, Maria, 35, 68, 72, 101, 132, 133
 Pocurull, Anna, 3, 79, 122, 136, 139
 Pollarsky, Florencia, 118
 Polo Lorduy, Benjamín, 152
 Pomares Màs, María Teresa, 66, 128, 134, 138
 Pompili, Enrico, 21
 Ponce-Alonso, Manuel, 62
 Ponce, Urquijo, 94, 146
 Pons, José Antonio, 14
 Pons, Mònica, 28
 Pont, Eva, 91
 Porrini, Esteban, 100
 Porteiro, Begoña, 108, 147
 Pose, Elisa, 12, 20, 31, 34, 36, 63, 71, 79, 100, 113, 115
 Pötzt, Oliver, 46
 Poyato González, Antonio, 149
 Poyatos García, Paloma, 69
 Poza, Joaquín, 18
 Pozo Relano, María Isabel, 41
 Pozuelo, Marta, 42
 Prada Iñurrategui, Alvaro, 155
 Prat, Susanna, 32
 Prieto, Raquel, 6
 Puchades, Laura, 31
 Puente, Ángela, 1, 32, 83, 133, 157
 Puerto, Marta, 72, 76, 78
 Puig-Diví, Valentí, 74
 Puigserver, Pere, 97
 Puigvehí, Marc, 70
 Puigvehí, Marc, 91
 Quer, Joan Carles, 16, 87, 135
 Quintana Díaz, Haridian, 90
 Quintas, Ana, 18
 Quiñones Castro, Raisa, 29, 37, 53, 76, 78, 135, 149, 151, 153, 154
 Quiñones, Marta, 2, 12, 115
 Quiroga, Jorge, 69, 114
 Ragués Rivero, Pablo, 125
 Raga, Agnés, 91
 Ramia, José Manuel, 128
 Ramírez de Arellano, Encarnación, 92, 93
 Ramírez, María, 133
 Ramos Molina, Bruno, 97
 Ramos, Àngels, 91
 Rando Segura, Ariadna, 9, 16, 85, 86-89, 93, 94
 Rapado-Castro, Marta, 72, 133
 Ratzui, Vlad, 152
 Rautou, Pierre-Emmanuel, 6
 Real Martínez, Yolanda, 109, 140
 Rebolledo, Susana, 29, 53
 Recalde, Miriam, 40
 Redín García, Amaya, 14, 37, 39, 128
 Redondo Cerezo, Eduardo, 132
 Redondo-Urzaizqui, Ana, 7
 Reguart, Nuria, 20
 Reiberger, Thomas, 1
 Reig, Maria, 24, 46, 49, 50, 51, 54
 Reina González, Gabriel, 128
 Reina Solano, José Francisco, 134
 Reissing, Johanna, 7
 Rejano-Gordillo, Claudia M., 41, 44, 49
 Rondón, Paloma, 29, 53, 58
 Repollés-de-Dalmau, Maria, 105
 Requejo Pérez, Isabel, 38
 Reviejo, Maria, 46
 Revuelto, Tamara, 133, 145
 Rey, Esther, 96, 112, 148
 Reyes, Alfred, 117
 Reygosa, Cristina, 90
 Riba, Carlota, 34, 113
 Ribas-Latre, Aleix, 105
 Ribó, Marc, 33, 89
 Rico, María del Carmen, 103, 107
 Rico, Naira, 136
 Rider, Patricia, 49, 109
 Riel Cabrera, Ricard, 88
 Rifà, Raimon, 29, 53, 91
 Rill, Aina, 4, 31, 100
 Rimassa, Lorenza, 50
 Rimola, Jordi, 51, 54
 Rincón, Diego, 6, 51, 67
 Ríos Martín, Juan José, 118
 Ríos Peset, María P., 130, 131, 138, 154
 Ríos Vives, Miguel Ángel, 132
 Ríos-León, Raquel, 124
 Ríos, Lidia, 117
 Ríos, María Pilar, 72, 74, 116
 Rivas, Claudio, 64
 Rivas, Coral, 83
 Riveiro Barciela, Mar, 9, 16, 24, 33, 83, 85-89, 91, 93, 94, 120-124
 Rivera-Esteban, Jesús, 31, 97, 117

- Rivero Fernández, Miguel, 142
- Roa-Bautista, Adriel, 83
- Robert Boter, Neus, 144
- Robinson, Tomos, 110
- Robledo, María de la Flor, 150
- Robles Díaz, Mercedes, 78, 81, 136
- Robles-Frías, María José, 18, 104
- Robles, Samuel, 141
- Rodríguez Santos, Hildo A., 34
- Rodrigues, Pedro M, 4, 21, 46, 112
- Rodríguez de Cía, Javier, 140
- Rodríguez Delgado, Cristina, 115, 134
- Rodríguez Díaz, Juan Carlos, 138
- Rodríguez Frías, Francisco, 16, 88, 93
- Rodríguez Gandía, Miguel Ángel, 75
- Rodríguez García, Manuel, 156
- Rodríguez Jorge, María, 142
- Rodríguez Leal, Leyre, 36
- Rodríguez Maresca, Manuel, 140, 143
- Rodríguez Martín, Laura, 37, 151, 154
- Rodríguez Perálvarez, Manuel Luis, 14, 41, 149
- Rodríguez Santos, Hildo Alberto, 150, 151, 153
- Rodríguez Seguel, Elisa del Pilar, 146
- Rodríguez Soler, María, 14, 116
- Rodríguez Tajés, Sergio, 4, 8, 122, 126
- Rodríguez Téllez, Manuel, 118
- Rodríguez- Perálvarez, Manuel, 20, 42
- Rodríguez- Sanjuan, Juan Carlos, 129
- Rodríguez-Agudo, Rubén, 48
- Rodríguez-Duque, Juan Carlos, 31
- Rodríguez-Frías, Francisco, 85, 87, 89
- Rodríguez-González, Covadonga, 100
- Rodríguez-Lope, Carlos, 29, 53, 129
- Rodríguez-Maresca, Manuel, 143
- Rodríguez-Peña, M-Mar, 105
- Rodríguez-Perálvarez, Manuel, 92, 99, 121, 123
- Rodríguez-Reyes, Montserrat, 36
- Rodríguez-Rodríguez, Ana Elena, 100
- Rodríguez-Tajes, Sergio, 9, 20, 24, 32, 79, 120, 124, 127, 139
- Rodríguez, Adrià, 135
- Rodríguez, Elena, 106
- Rodríguez, Gonzalo, 128
- Rodríguez, Manuel, 30, 51, 56, 67, 141
- Rodríguez, María, 50, 52, 108, 128
- Roget, Mercè, 24, 29, 53, 124
- Roig, Cristina, 1
- Rojas Álvarez-Ossorio, Ángela, 16
- Rojas, Ángela, 40, 103, 107
- Rojo Lázaro, Diego, 141
- Rojo, Carla, 40
- Rojo, Diego, 70, 91
- Roldán, asmín, 4
- Roldán, Carolina, 92
- Román García, Pablo, 129
- Román Sagüillo, Sara, 29, 76, 78
- Román, Eva, 35, 38, 72, 101, 133
- Romera, Sergio, 61
- Romero Cabrera, Juan Luis, 149
- Romero Castro, Rafael, 118
- Romero Gómez, Manuel, 8, 103, 107, 118
- Romero Gutiérrez, Marta, 82, 96
- Romero Herrera, Gema, 125, 134, 142
- Romero Moreno, Sarai, 14
- Romero Portales, Miriam, 126, 153
- Romero-Gómez, Manuel, 16, 19, 23, 25, 40, 92, 97, 103, 104, 110, 111
- Romero-Grimaldo, Berta, 60, 65
- Romero-Gutiérrez, Marta, 29, 53, 58
- Romero-Vico, Judit, 33, 89, 94
- Romero, Mario, 14
- Romero, Marta R., 26, 46
- Romero, Miriam, 18, 90, 145
- Rosa, Susana, 3
- Rosales Zabal, José Miguel, 68, 92, 125
- Rosales, José Miguel, 92
- Rota Roca, M. Rosa, 29, 53
- Rotellar Sastre, Fernando, 128
- Rotellar, Fernando, 127
- Rougemont, Anne-Laure, 13
- Roux, Olivier, 20
- Royo, Félix, 76
- Royo, Laura, 13, 41
- Rozas, María Andrés, 26
- Rubio, Ana Belén, 31, 33-36, 63, 71, 100, 113
- Rubio, David, 13
- Rudski Ricondo, Luciana, 149
- Rueda Soriano, Joaquín, 84
- Ruiz Blázquez, Paloma, 48
- Ruiz Cobo, Juan Carlos, 86, 89, 94
- Ruiz de Gauna, Mikel, 4, 75, 98, 100
- Ruiz Escolano, Elena, 92
- Ruiz Núñez, Isabel, 156
- Ruiz Pérez, Ricardo, 52, 146
- Ruiz Rodríguez, Jorge, 156
- Ruiz-Cobo, Juan Carlos, 33, 88, 89, 122
- Ruiz-Cobo, Juan Carlos, 9, 83, 91
- Ruiz-Ortega, Lourdes, 83, 88, 122
- Ruiz, Christian, 76, 78
- Ruiz, Gloria, 18
- Ruiz, Pablo, 20, 32
- Ruz-Zafra, Pilar, 12, 115
- Ryan, Pablo, 90
- Saavedra-Pérez, David, 59
- Sabio, Guadalupe, 75, 106, 108
- Saborido, Belén, 51
- Sáenz de Miera, Inés, 135
- Saenz de Urturi, Diego, 106
- Sáez Martínez, Prudencio, 41
- Sáez Sáez, Alicia, 140
- Saez-Peletero, Joaquín, 136
- Sainz Ramirez, Natalia, 75, 98, 100
- Saiz Udaeta, Paola, 55
- Sala Llinás, Margarita, 8
- Sala, Margarita, 29, 53, 121, 123, 124
- Salas Coronas, Joaquín, 92
- Salas, Mar, 74, 117
- Salazar Parada, Nelson Daniel, 55
- Salcedo-Allende, M Teresa, 27
- Salcedo, Magdalena, 120, 121, 123, 124
- Salinas, Javier, 2
- Salis, Aina, 70
- Salmerón-Pelado, Laura, 105
- Salmerón, Francisco Javier, 124
- Salvador-Calvo, Antonio, 140
- Sampedro Núñez, Miguel, 109
- Sampedro, Antonio, 92
- Sampere, Jaume, 57
- San Miguel Amelivia, Elena, 131
- San Miguel, Beatriz, 29
- San Miguel, Teresa, 74, 116
- San-Miguel, Beatriz, 45, 56
- Sanahuja, Josep M^a, 2
- Sánchez Antolín, Gloria, 156
- Sánchez Azofra, María, 18
- Sánchez Campos, Sonia, 29
- Sánchez Cano, Clara, 14, 84
- Sanchez de Blas, Beatriz, 26
- Sánchez Margalet, Víctor, 115
- Sánchez Payá, José, 134
- Sánchez Ruano, Juan José, 96
- Sánchez Serrano, José, 69
- Sánchez Torrijos, Yolanda, 68
- Sánchez-Campos, Sonia, 76, 78
- Sánchez-Delgado, Jordi, 21, 74, 117
- Sánchez-Gavilán, Ester, 33, 89
- Sánchez-Iturri, María José, 155
- Sánchez-Torrijos, Yolanda, 92
- Sanchez, Ainhoa, 130
- Sanchez, Jordi, 73
- Sánchez, Maite, 145
- Sánchez, Marcelo, 20
- Sancho Bru, Pau, 24, 43
- Sancho San Martín, Leire, 126
- Sancho Zamora, Miguel Ángel, 75
- Sancho-Bru, Pau, 12, 100, 115
- Sanduzzi-Zamparelli, Marco, 15, 51, 54
- Sanfeliu-Redondo, David, 3
- Sanfiel Delgado, Alina, 55
- Sangro, Bruno, 25, 42, 50, 69, 101, 114, 127
- Sangro, Paloma, 69, 114
- Sanjosé Crespo, Alicia, 156
- Sans, Mireia, 136
- Santamaría Rodríguez, Germán, 92
- Santamaría, Eva, 101, 114, 127
- Santos Rubio, María Dolores, 142
- Santos Santamaría, Laura, 131
- Santos-Laso, Álvaro, 106, 121, 123
- Sanyal, Arun J., 25
- Sanz de Pedro, María, 18, 126, 153
- Sanz Gómez, Lucía, 83
- Sanz Rodríguez, María, 36
- Sanz-de Villalobos, Eduardo, 2, 86, 87
- Sanz-García, Carlos, 97, 105
- Sanz-Rodríguez, Ana, 33
- Sanz-Rodríguez, Celia, 33
- Sanz-Rodríguez, María, 33
- Sanz, María, 34, 113
- Sanz, Yolanda, 61
- Saralegui, Paula, 67
- Sarmento-Cabral, André, 99
- Sarrias, María Rosa, 13, 71
- Sauri, Tamara, 15
- Savescu, Theodora, 131
- Savino, Flavia, 109
- Schaeper, Ute, 26
- Schattenberg, Jörn M., 152
- Schoonjans, Kristina, 112
- Segovia Zafra, Antonio, 136
- Selvi, Marta, 94
- Sendra Fernández, Carmen, 92
- Sendra, Carmen, 68, 125
- Senra Viñas, Ana, 109
- Sererols Viñas, Laura, 24, 43, 45, 100
- Serra-Burriel, Miquel, 21
- Serra, Miguel A., 32
- Serrano-Maciá, Marina, 26, 41

- Serrano, Gema, 18
 Serrano, María A., 46
 Serrés Gómez, Mariana, 126, 153
 Serrés, Mariana, 18
 Servent Saenz, Pilar, 55
 Sesmero Pericacho, Alba, 131
 Shah, Naina, 150
 Shalaby, Sarah, 8, 10, 85
 Shang, ing, 25
 Sharela Vega-Cano, Kreina, 83
 Sicilia Aladren, Beatriz, 149
 Sierra, Johanna, 78
 Sigüenza, Rebeca, 16, 23, 111
 Siljeström Berenguer, Carlota, 145, 153
 Silva Ruiz, Pilar, 125
 Silva, Sebastian, 64
 Silva, Veronica, 64
 Simão, Andre L, 112
 Simbrunner, Benedikt, 1
 Simón-Codina, Blanca, 59
 Simón, Jorge, 26
 Sisó, Antoni, 136
 Sogbe, Miguel, 29, 42, 53
 Solà, Elsa, 63
 Solares, Isabel, 69
 Solé, Cristina, 21, 73, 74, 117
 Soler, Alexandre, 15
 Solís Muñoz, Pablo, 140, 148, 150
 Sordo, David, 84, 113
 Soria, Anna, 27, 31, 33, 34, 36, 63, 71, 79, 113, 120
 Soriano Pastor, Germán, 21, 35, 68, 72, 73, 101, 132, 133
 Sorribes, Eva, 38
 Sousa Martín, José Manuel, 52, 57, 121, 123, 125, 129, 146
 Souto Rodríguez, Raquel, 144
 Stahlschmidt, Jens, 13
 Stampa Ferro, Jon, 155
 Stefkova-Radilova, Annabel, 13
 Stephane Fournot, Tom, 8
 Stephens, Camilla, 77, 78
 Suárez Toribio, Álvaro, 129
 Suárez Toste, Isabel, 80
 Suárez-Saro Fernández, Ana, 119
 Suárez, C., 137, 139
 Suarez, Francisco, 14
 Sukeepaisarnjaroen, Wattana, 50
 Szczech, Lynda, 120
 Tabernero Caellas, David, 88
 Tabernero, David, 15, 85-87
 Tajford, Svetlana, 13
 Tam, Vincent C., 50
 Tamayo, Ibai, 1
 Taub, Rebecca, 152
 Tejedor-Tejada, Javier, 12, 115, 124
 Teller, Marta, 68
 Téllez Villajos, Luis, 75
 Tellez, Érica, 71
 Téllez, Luis, 6, 14, 80
 Temprado Collado, Alba, 129
 Temprano, Álvaro G., 46
 Testillano, Milagros, 58
 Thillen, Xavier, 100
 Thu Ma, Ann, 21, 71
 Tinahones Ruano, Alberto Jesús, 119
 Tirado Escuder, Ana, 108, 116, 128
 Tobar Izquierdo, Milagros, 140
 Toledano, María, 80
 Toledo, Enrique, 129
 Tomás-Loba, Antonia, 106
 Tomé-Carneiro, João, 148
 Tomé, Inês, 3
 Tomé, Santiago, 12, 14, 115
 Tonon, Marta, 21
 Tordjmann, Thierry, 127
 Torner Simó, María, 57, 63, 71, 73, 144
 Tornero, Carlos, 145
 Toro Ortiz, Juan Pedro, 136
 Torra, Mercè, 79, 81
 Torralba, Miguel, 2, 86, 87
 Torras Verneida, Clàudia, 73
 Torras, Claudia, 74, 117
 Torras, Xavier, 68
 Torrente Iranzo, Silvia, 155
 Torres Domínguez, Ana, 134
 Torres Larrubia, Macarena, 150
 Torres Peña, José David, 149
 Torres, Ferran, 21, 51
 Torres, María, 6, 80, 117
 Torrijos García, Paula, 18, 126, 145, 153
 Tosca Cuquerella, Joan, 58
 Tosca, Joan, 74
 Tous Romero, María, 118
 Tovar, Diego, 57
 Tovar, Gerardo, 57
 Tovar, Sulay, 108
 Trebicka, Jonel, 21, 60
 Trejo Zahinos, Jesús M., 88, 93
 Tsochatzis, Emmanuel, 25
 Tuñón, M^a Jesús, 29, 45, 56
 Tura-Ceide, Olga, 10
 Turnes Vázquez, Juan, 8, 119, 144
 Turnes, Juan, 111
 Turón, Fanny, 8, 85, 127,
 Tutusaus, Anna, 49, 109
 Tyakht, Alexander, 7
 Tzoumpa, Amalia, 47, 66
 Úbeda, María Asunción, 62, 94
 Ucle, Verónica, 18, 146
 Uclés Ramada, Eugenio, 84
 Ujue Latasa, María, 25, 40, 127
 Up Kim, Seung, 25
 Uriarte Rodríguez, Alina, 55
 Uriarte, Iker, 25, 48, 127
 Urios, Amparo, 72, 74, 116
 Uriz Otano, Juan, 138
 Urizar Uribarri, María Esther, 75
 Urquijo Ponce, Juan José, 29, 53
 Valdivieso Fernández, Miriam, 38
 Vale, Luke, 110
 Valencia, Alfonso, 13
 Valencia, Jorge, 90
 Valenzuela, María, 12, 115
 Valer Lopez-Fando, María Paz, 29, 53
 Vales Aranguren, África, 15
 Valladolid León, José Manuel, 115
 Vallés Rodríguez, Foix, 38
 Valls, Imma, 94
 Van Cutsem, Eric, 9
 Van Dao, Tu, 50
 Vandecaveye, Vincent, 9
 Vaquero, Aida, 2
 Vaquero, Javier, 7, 19, 44, 45, 76, 78, 97, 104, 105
 Varela Calvo, María, 156
 Varela Silva, Andrés Luis, 152
 Varela-Miguéns, Marta, 108
 Varela-Rey, Marta, 29, 30, 51, 53, 54, 56, 67, 98, 119, 147
 Vargas Accarino, Elena, 86, 89
 Vargas Blasco, Víctor Manuel, 21
 Vargas-Accarino, Elena, 9, 33, 89, 94
 Vargas, Víctor, 22, 82
 Vayreda Domingo, Eva, 144
 Vayreda, Eva, 57, 71, 73
 Vaz Romero, Ignacio, 88, 91, 121-123
 Vázquez Blanquiño, Alberto, 137
 Vázquez-Ogando, Elena, 18, 76, 97
 Vázquez-Rodríguez, Sergio, 12, 29, 53, 115
 Vázquez, Diego, 133, 145
 Vazquez, Jesús, 106
 Vega Catalina, María, 51
 Vega Sáenz, José Luis, 140, 143
 Vega, Miguel, 96
 Velasco, Cristina, 72, 133
 Velásquez Orozco, Fernando, 93
 Vendrell, Joan, 105
 Vendrell, Marina, 2
 Vengohechea, Jordi, 2
 Ventosa, Carla, 94
 Ventura-Cots, Meritxell, 12, 115
 Vergara, Mercè, 8, 124
 Vergara, Mercedes, 29, 53, 74, 117
 Vergés, Laia, 133, 145
 Verjano, Francisco, 117
 Verslype, Chris, 9
 Vías Parrado, Carmen, 115
 Vida Pérez, Luis, 149
 Vidal, Marc, 63
 Vidal, Silvia, 35, 101, 114
 Vig, Pamela, 126
 Vila, Marta, 85
 Vilar Gomez, Eduardo, 31
 Villaescusa Arenas, David, 75
 Villagrasa, Ares, 115
 Villanueva Paz, Marina, 77
 Villanueva, Augusto, 9
 Villanueva, Cándid, 1, 68, 101
 Villar Lucas, Carmen, 12, 115, 149
 Villarino, Irene, 2
 Villaseca Gómez, Clara, 142
 Villela-Ramírez, José Eduardo, 30
 Villodre, Celia, 128
 Vinaixa Aunés, Carmen, 84, 114, 116
 Viñuela, Laura, 95
 Viu Soto, Ana, 141
 Vivanco, María M., 48
 Vizcarra, Pamela, 85
 Vokuhl, Christian, 13
 Völlmer, Ivan, 20
 Wai-Sun Wong, Vincent, 25
 Walker, Robert, 141
 Wallmann, Reinhard, 157
 Watson, Hugh, 21
 Wheatley, Keith, 13
 Won Lee, Hye, 25
 Woodhoo, Ashwin, 98, 119
 Wu, Hanghang, 44, 97
 Xirodimas, Dimitris P, 41
 Xu, Zhengqing, 100
 Yagüe Parada, Álvaro, 152
 Yaringaño, Jesus, 83
 Yoneda, Masato, 25
 Zaccherini, Giacomo, 20
 Zambrano, Rommel, 10
 Zamora Adelantado, Esther, 83
 Zamora Masso, Laia, 38
 Zamora-Olaya, Javier M., 42
 Zamora, Javier, 120
 Zannatto, Laura, 43, 100
 Zannini, Martina, 38
 Zapata Morcillo, Eva, 155
 Zapata-Pavas, Leidy Estefanía, 41, 44, 49
 Zapater-Hernández, Pedro, 47, 50, 66
 Zarauza, Yolanda, 18
 Zazpe, Jon, 42
 Zheng, Ming-Hua, 25
 Zou, Heng, 120
 Zubiaga, Ana M., 75, 98, 100