



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 48, Suplemento 1, febrero 2025

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025



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

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

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. María 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 Tapias
Dr. Josep María Argemi
Dra. Teresa Broquetas
Dr. Javier Cubero
Dr. Rubén Francés
Dra. Maite García Fernández de Barrena
Dra. Marta Hernández Conde
Dra. Ana María Matilla
Dr. Ezequiel Mauro
Dr. Douglas Maya
Dra. Sofía Perez del Pulgar
Dr. Juan Manuel Pericas
Dra. Mónica Pons
Dra. Elisa Pose
Dra. Ángela Puente
Dr. Sergio Rodríguez-Tajes
Dra. Fanny Turón
Dra. Carmen Vinaixa Aunes

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

SUMARIO

Volumen 48, Suplemento 1, febrero 2025

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

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
29

Enfermería
34

Pósteres presenciales

Cáncer de hígado "Básica"
41

Cáncer de hígado "Clínica"
53

Complicaciones de la cirrosis "Básica"
63

Complicaciones de la cirrosis "Clínica"
68

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología
y DILI "Básica"
82

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología
y DILI "Clínica"
83

Hepatitis virales "Básica"
86

Hepatitis virales “Clínica”

90

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

96

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

108

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

123

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

126

Trasplante hepático “Básica”

131

Trasplante hepático “Clínica”

133

Pósteres virtuales

Cáncer de hígado “Básica”

138

Cáncer de hígado “Clínica”

138

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

142

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

143

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

146

Hepatitis virales “Básica”

150

Hepatitis virales “Clínica”

152

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

158

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

159

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

160

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

161

Trasplante hepático “Clínica”

162

Índice de autores

164



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Sesión General 1

Moderan:

Pere Ginès (Barcelona) y Maite García Fernández de Barrena (Pamplona)

Cáncer de hígado “Clínica”

LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES Y EL MICROBIOMA INTESTINAL ESTÁN ASOCIADOS CON LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON INMUNOTERAPIA

Marco Sanduzzi-Zamparelli^{1,2,3}, Rubén López-Aladid⁴, Aitor González Amezcua⁵, Elisa Rubio-García^{4,6,7,8}, José Luis Villanueva-Cañas⁶, Ana Matilla^{3,9}, José Luis Lledó^{3,10}, María Varela¹¹, Mercedes Iñarrairaegui^{3,12,13}, Christie Perelló^{3,14}, Beatriz Mínguez^{3,15,16}, Neus Llarch^{1,3,7}, Laura Márquez⁹, Antonio Guerrero^{3,10}, Gemma Iserte^{1,3}, Marta Fortuny^{1,2,3}, Andrés Castaño-García¹¹, Laura Carrión⁹, Jordi Rimola^{1,17}, Ángeles García-Criado^{1,7,17}, Gema Doménech¹⁸, Loreto Boix¹, Josepmaria Argemí^{12,13,19}, Ferran Torres⁵, Jordi Bruix^{1,3}, Climent Casals-Pascual^{4,6,8,20,21} y María Reig^{1,2,7}

¹BCLC group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Liver Oncology Unit, Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁴Department of Clinical Microbiology, Biomedical Diagnostic Center (CDB), Hospital Clínic of Barcelona, España. ⁵Biostatistics Unit, Medical School, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁶Molecular Biology CORE (CDB), Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁷University of Barcelona, España. ⁸Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Barcelona, España. ⁹Liver Unit, Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹⁰Gastroenterology & Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹¹Liver

Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Universidad de Oviedo, España. ¹²Liver Unit and HPB Oncology Area, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ¹³IdiSNA Navarra Institute for Health Research, Pamplona, España. ¹⁴Gastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, Madrid, España. ¹⁵Liver 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. ¹⁶Universitat Autònoma de Barcelona, España. ¹⁷Radiology Department, Hospital Clínic of Barcelona, España. ¹⁸Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona, España. ¹⁹University of Pittsburgh, Division of Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Pittsburgh, EE. UU. ²⁰University of Barcelona, España. ²¹CIBER Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Se ha reportado que la eficacia de la inmunoterapia en diferentes tipos de tumores malignos puede verse influenciada por el microbioma intestinal. El objetivo principal del presente estudio fue estudiar el papel de los inhibidores de la bomba de protones, los antibióticos y la composición del microbioma intestinal en la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con inmunoterapia.

Métodos: Este es un análisis exploratorio de un ensayo multicéntrico español de fase I/IIa en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado tratados con regorafenib y nivolumab en segunda línea. Se recolectaron muestras fecales antes de comenzar con nivolumab y se analizaron mediante secuenciación del RNA ribosomal 16S. El resultado principal fue la supervivencia global.

Resultados: La mediana de edad de los 40 pacientes incluidos fue de 65,4 años, el 82,5% eran hombres, el 60% con cirrosis, todos con ECOG-PS-0 y el 62,5% en estadio BCLC-C. Veinte recibieron inhibidores de la bomba de protones antes de iniciar el tratamiento con inmunoterapia y 12 antibióticos en los 12 meses previos al inicio del tratamiento. El análisis de regresión de Cox mostró que el BCLC-C2 (HR 3,0, IC95% 1,1-8,3), AFP > 400 (HR 2,7, IC95% 1,1-6,5), la obesidad (HR 3,1, IC95% 1,2-7,8) y los inhibidores de la bomba de protones (HR 3,0, IC95% 1,1-8,3) estaban asociados con un mayor riesgo de muerte. El uso de antibióticos dentro de los 12 meses redujo el riesgo de mortalidad (HR 0,3, IC95% 0,1-0,99). Después

del análisis IPTW y del ajuste por los factores de confusión, el uso de inhibidores de la bomba de protones (HR 4,4, IC95% 1,6-12,1) se asoció con un mayor riesgo de muerte. El análisis multivariado que incluyó el perfil del microbioma mostró que una mayor abundancia de las familias *Streptococcaceae*, *Gemellaceae*, *Sutterellaceae* y *Synergistaceae* se asociaba con un mayor riesgo de muerte. El uso de inhibidores de la bomba de protones se asoció con una mayor abundancia de *Streptococcaceae* y una menor abundancia de *Lachnospiraceae*.

Conclusiones: El uso de inhibidores de la bomba de protones y la composición del microbioma intestinal están asociados con la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con inmunoterapia. El uso de esta clase de fármacos debería evitarse en estos pacientes especialmente en ausencia de una clara indicación.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA ENTRE HOMBRES Y MUJERES EN ESPAÑA: ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DE 670 PACIENTES. ESTUDIO EPICO. REGISTRO COL-HAI

Magdalena Salcedo Plaza¹, Sergio Rodríguez Tajés², Ana Arencibia Almena³, Elena Gómez Domínguez⁴, Cristina Montón⁵, Agustín Castiella Gustiza⁶, Javier Martínez González⁷, Isabel Conde Miel⁸, Luisa González Diéguez⁹, Nerea Catarina Quintáns Pinaza¹⁰, Nicolau Vallejo Senra¹¹, Mar Riveiro Barciela¹², Vanesa Lucía Ortega Quevedo¹³, Gema de la Cruz¹⁴, Álvaro Díaz-González¹⁵, Ángela Martínez Herreros¹⁶, María Trapero Marugán¹⁷, Jesús M. González Santiago¹⁸, Judith Gómez Camarero¹⁹, Vanesa Bernal²⁰, Sonia Blanco Sampascual²¹, Patricia Camacho²², Inmaculada Castelló²³, Montserrat García Retortillo²⁴, Sara Lorente²⁵, Manuel Delgado²⁶, Joaquín Miquel Plaza²⁷, Jorge Torrente Sánchez²⁸, Diana Horta²⁹, Ángeles López³⁰, Indhira Pérez Medrano³¹, María Ríos Peset³², Mariano Gómez Rubio³³, M. Roget³⁴, Roberto Patón Arenas³⁵, Miguel Fernández Bermejo³⁶, Raquel Ríos León³⁷, Janire Prieto Elordui³⁸, Rosa Morillas³⁹, Laura Castillo Molina⁴⁰, Aránzazu Caballero Marcos⁴¹, Ares Villagrasa⁴², J. Ortiz⁴³, Margarita Salla Llinas⁴⁴, Ismael El Hajra⁴⁵, Ainhoa Fernández-Yunquera⁴⁶, María Luisa Gutiérrez⁴⁷, Trinidad Serrano Aulló⁴⁸, Javier Bustamante Schneider⁴⁹, María Carlota Londoño² y Conrado Fernández-Rodríguez⁵⁰

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, CiberEHD, España. ²Hospital Universitario Clínic, Barcelona, CiberEHD, España. ³Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁵Hospital Universitario Clínico de Valencia, España. ⁶Hospital de Donosti, San Sebastián, España. ⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁸Hospital Universitario La Fe, Valencia, CiberEHD, España. ⁹Hospital Centras de Asturias, Oviedo, España. ¹⁰Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ¹¹Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España. ¹²Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, CiberEHD, España. ¹³Hospital Universitario Dr. Negrín, Gran Canaria, España. ¹⁴Complejo Hospitalario de Toledo, España. ¹⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ¹⁶Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ¹⁷Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. ¹⁸Hospital Universitario de Salamanca, España. ¹⁹Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁰Hospital Universitario Miguel

Servet, Zaragoza, España. ²¹Hospital Universitario de Basurto, Vizcaya, España. ²²Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²³Consorcio Universitario de Valencia, España. ²⁴Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España. ²⁵Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Aragón, España. ²⁶Hospital Universitario de A Coruña, España. ²⁷Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²⁸Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España. ²⁹Mútua de Terrassa, Barcelona, España. ³⁰Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. ³¹Hospital Universitario de Pontevedra, España. ³²Hospital Universitario Arnau Vilanova, Lleida, España. ³³Hospital Universitario de Getafe, España. ³⁴Consorci de Terrassa, España. ³⁵Complejo Hospitalario, de Ciudad Real, España. ³⁶Hospital Universitario de Cáceres, España. ³⁷Hospital de Villalba, España. ³⁸Hospital de Urduliz, Vizcaya, España. ³⁹Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona, España. ⁴⁰Hospital Universitario de Jaén, España. ⁴¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, CiberEHD, España. ⁴²Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, CiberEHD, España. ⁴³Consorci de Terrassa, España. ⁴⁴Hospital Universitario Josep Trueta, Girona, España. ⁴⁵Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ⁴⁶Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, CiberEHD, España. ⁴⁷Fundación Hospital Universitario Alcorcón, Madrid, España. ⁴⁸Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ⁴⁹Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España.

Introducción: La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática inmunomediada poco frecuente, estrechamente asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y con una prevalencia superior en varones. A diferencia de otras hepatopatías inmunes, en España la CEP carece de datos actualizados sobre su epidemiología y características clínicas diferenciadas por género. Además, se ha sugerido que en nuestro país la asociación entre CEP y EII podría ser menor que en el norte de Europa.

Métodos: Estudio observacional, transversal y multicéntrico, que incluye casos prevalentes de CEP en 41 hospitales españoles. Se analizaron un total de 670 pacientes mediante una encuesta anonimizada y datos del registro Colhai.

Objetivos: Comparar las características epidemiológicas y demográficas, la asociación con EII y el curso clínico de la CEP en hombres y mujeres en España.

Resultados: Se incluyeron 670 pacientes con CEP en seguimiento en hospitales de diferente nivel asistencial: 406 hombres (60,6%) y 264 mujeres (39,4%), con medianas de edad actual de 50,3 y 53,4 respectivamente. La CEP se diagnosticó a una edad significativamente menor en pacientes con EII (37,6 vs. 46,6 años; $p < 0,001$). Los hombres presentaron mayor frecuencia de consumo activo de alcohol (8,1 vs. 1,7%, $p = 0,003$). En el momento del diagnóstico, los hombres tenían mayor frecuencia de ictericia (24,4 vs. 17,1%; $p = 0,03$) y las mujeres mayor fatiga (24,8 vs. 15,4%; $p = 0,04$). No se observaron diferencias significativas en colestasis, prurito o síntomas digestivos. La prevalencia de EII fue significativamente mayor en hombres (70,9 vs. 57,4%, $p < 0,001$), sin diferencias cronológicas en el diagnóstico de EII y CEP entre géneros. Los hombres experimentaron una mayor tasa de descompensación hepática (ascitis, encefalopatía o hemorragia digestiva alta) en comparación con las mujeres (12,8 vs. 6,4%; $p = 0,008$), aunque el tiempo desde el diagnóstico de CEP hasta la descompensación no mostró diferencias significativas entre géneros. En seguimiento, 118 pacientes han sido trasplantados (83 hombres y 35 mujeres; 20,4 vs. 13,5%, n.s.), con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta el TH de 9,35 y 7,9 años, respectivamente.

Conclusiones: Este estudio evidencia diferencias significativas en el curso clínico de la CEP según el género, con un peor pronóstico en hombres, quienes presentan mayor riesgo de complicaciones y mayor necesidad de trasplante. Estos hallazgos refuerzan la relevancia de considerar el género en la estratificación de riesgo y

manejo de la CEP y destacan la necesidad de estudios longitudinales que profundicen en las variaciones en la progresión de la enfermedad.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

LIVER SINUSOIDAL SCORES: NUEVA HERRAMIENTA PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Sergi Guixé-Muntet¹, Anabel Fernández-Iglesias¹, David López², Emilio Tonina³, Yiliam Fundora³, Anna Zagorska² y Jordi Gracia-Sancho¹

¹Laboratorio de Biología Vascular Hepática, IDIBAPS-Hospital Clínic, CIBEREHD, Barcelona, España. ²Gilead Sciences, Foster City, CA, EE. UU. ³Servicio de esteatohepatitis y trasplante de hígado, Hospital Clínic de Barcelona, CIBEREHD, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: El fenotipo de las células sinusoidales dirige la progresión de la enfermedad hepática crónica (EHC) y, por lo tanto, biomarcadores para la EHC deberían reflejar el estado de estas células. Sin embargo, las células sinusoidales solo representan el 10% de las poblaciones celulares hepáticas y, en consecuencia, el análisis de biomarcadores en plasma o transcriptómica hepática subestima las subpoblaciones más pequeñas de células sinusoidales, como las células endoteliales sinusoidales hepáticas, las células estrelladas hepáticas y los macrófagos. El objetivo de este estudio fue descubrir marcadores del fenotipo de las células sinusoidales hepáticas biológicamente relevantes para el diagnóstico y pronóstico de la EHC.

Métodos: Mediante análisis de célula única de datos bibliográficos y *gene deconvolution* de datos transcriptómicos propios (11 hígados controles y 12 cirróticos) se definieron y validaron aquellos genes con mayor especificidad y fiabilidad para su uso como marcadores de poblaciones sinusoidales relevantes. Los 6 marcadores resultantes para cada tipo celular se combinaron mediante un modelo de regresión lineal generalizado para obtener los 3 *scores* sinusoidales (endotelial, mesenquimal y de macrófagos). La fiabilidad de estos *scores* a la hora de clasificar pacientes según sus parámetros clínicos basales y su pronóstico se evaluó en una cohorte interna de 113 pacientes cirróticos y en 3 cohortes externas con un total de 1.008 pacientes con EHC y datos de seguimiento de hasta 96 semanas.

Resultados: Obtuvimos nuevas firmas genéticas sinusoidales que fueron más específicas que los marcadores tradicionales de diferenciación endotelial, activación de células estrelladas y polarización de macrófagos. Los 3 *scores* sinusoidales generados a partir de estas firmas genéticas fueron significativamente diferentes en aquellos pacientes con peores parámetros clínicos en la cohorte interna, incluyendo compensados vs. descompensados (AUROC = 0,896), HVP > 12 mmHg (AUROC = 0,788), MELD > 10 (AUROC = 0,898), CHILD ≥ B (AUROC = 0,920) y CHILD ≥ C (AUROC = 0,894). Estos resultados se validaron con éxito en las cohortes externas. Además, las puntuaciones sinusoidales basales predijeron la progresión de la fibrosis de F3 a F4 (AUROC = 0,827) y la descompensación clínica (AUROC = 0,983), así como la regresión de la fibrosis de F4 a F3 (AUROC = 0,899) y la mejora de HVP (AUROC = 0,838) durante las 96 semanas de seguimiento.

Conclusiones: Los *scores* sinusoidales aquí descritos podrían ayudar en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con EHC y predecir futuras complicaciones de la cirrosis. Estos marcadores pue-

den evaluarse fácilmente mediante RT-PCR en biopsias y podrían ser una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas en un contexto de medicina de precisión. Este estudio apoya la validación de estos marcadores y su comparación con modelos predictivos actuales en futuros ensayos multicéntricos prospectivos.

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

UTILIDAD DEL FACTOR VIII, D-DÍMERO Y NGS PARA EVALUAR EL RIESGO DE RETROMBOSIS ESPLÁCNICA

Anna Baiges¹, Bogdan Procopet², Luis Téllez³, Elba Llop⁴, Anna Darnell⁵, Ángeles García Criado⁵, Fanny Turón¹, Oana Nicoara-Faracu², Hélène Larrue⁶, Valeria Pérez-Campuzano¹, Meritxell Nomdedeu⁷, Joan Carles Reverter⁷, Dolors Colomé⁸, Mónica López⁸, Marta Garrote⁸, Marta Garrote⁸, Alberto Álvarez⁷, Sonia Torres¹, Sarah Shalaby¹, Asunción Ojeda¹, Lara Orts¹, José Luis Calleja⁴, Christophe Bureau⁶, Agustín Albillos³, Virginia Hernández-Gea¹ y Joan Carles García Pagán¹

¹Hemodinámica Hepática, Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBEREHD, España.

²Liver Unit, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Rumania. ³Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRCYS, CIBEREHD, Universidad de Alcalá, España.

⁴Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, IDIPHISA, CIBEREHD, España. ⁵Servei de Radiologia, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁶Hepatology Department, Rangueil University Hospital Toulouse, Medical School Toulouse III, Francia. ⁷Servei d'Hemostàsia, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁸Servei d'Hematologia, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción: Los pacientes con trombosis esplácnica no asociada a cirrosis hepática solo tienen indicación de anticoagulación indefinida si se identifica una trombofilia subyacente. Sin embargo, sabemos que aproximadamente el 25% de los pacientes sin criterios de tratamiento anticoagulante experimentarán otro episodio trombótico. Se ha descrito que el factor VIII ≥ 150, el D-dímero ≥ 500 o alteraciones HMR (*high mutation risk variants*) detectadas por NGS (*next generation sequencing*) podrían identificar a pacientes con un mayor riesgo de retrombosis (RT).

Objetivos: Comparar el valor predictivo de RT del FVIII ≥ 150, D-dímero ≥ 500 o alteraciones HMR detectadas por NGS en una cohorte de pacientes con trombosis esplácnica idiopática o asociada a factor local (es decir, sin trombofilia subyacente y sin criterios de anticoagulación indefinida).

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo observacional que incluye 123 pacientes con trombosis esplácnica idiopática o local en los que se había determinado el factor VIII y NGS. Además, en 60 de ellos también se determinó D-dímero.

Resultados: De los 123 pacientes, 33 (27%) presentaron 36 episodios de RT venosa esplácnica (n = 24) o extraesplácnica (n = 12) durante un seguimiento medio de 89,3 meses (IQR 36-129), con una incidencia acumulada del 6%, 8% y 11% a los 5, 10 y 20 años, respectivamente. En esta cohorte, el factor VIII ≥ 150 [HR 4,43 (IC 1,12-17,62), p = 0,03] se asocia independientemente al desarrollo de RT mientras que la presencia de HMR (*log-rank* 2,95, p = 0,08) y D-dímero ≥ 500 (*log-rank* 3,76, p = 0,052) muestran una fuerte tendencia sin alcanzar significación estadística. En el análisis multivariado, tanto el factor VIII ≥ 150 (HR 4,43 (1,12-17,62), p = 0,03) como HMR (HR 4,97 (1,0-24,75), p = 0,050) se asocian independientemente al riesgo de retrombosis. En los pacientes que tienen factor VIII

≥ 150 , la determinación posterior de HMR no aporta capacidad pronóstica adicional. Sin embargo, en los casos que presentan factor VIII < 150 se observa que el análisis de HMR permite estratificar el riesgo de retrombosis (RT 8% en FVIII < 150 y NGS negativo vs. RT 17% en FVIII < 150 y NGS positivo, $p = 0,42$).

Conclusiones: Los pacientes con trombosis esplácnica idiopática o asociada a un factor local no están exentos del riesgo de retrombosis. De entre los factores previamente descritos, el FVIII ≥ 150 es el que tiene mayor capacidad para identificar a los pacientes en riesgo de presentar nuevos eventos trombóticos. El estudio de NGS en los pacientes con factor VIII < 150 puede matizar el riesgo de retrombosis en esta subpoblación de pacientes. El valor del D-dímero es prometedor, pero requiere validación en una cohorte más amplia.

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

LA ACTIVACIÓN DEL FACTOR NUCLEAR ERITROIDE 2 (NRF2) AGRAVA LA LESIÓN HEPÁTICA AL CAUSAR DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Alejandro H. Gutiérrez¹, Laura Morán-Blanco¹, Javier Vaquero^{2,3,4}, Rafael Bañares^{2,3,4}, María Dolores Frutos⁵, Bruno Ramos-Molina⁶, Yulia A. Nevzorova^{1,3,4} y Francisco Javier Cubero^{1,3,4}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, España.

²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ³Health Research Institute Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. ⁴Centre for Biomedical Research, Network on Liver and Digestive Diseases (CIBEREHD), Madrid, España. ⁵Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, España. ⁶Laboratorio de Obesidad y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, España.

Introducción: El sistema de Kelch-like ECH-associated protein-1 (KEAP1)/Nuclear Erythroid 2-related factor 2 (NRF2) es de particular importancia en la homeostasis redox. Cuando se perturba por un estrés oxidante excesivo, NRF2 se libera del sensor Keap1 y posteriormente se une a los elementos de respuesta antioxidante (ARE) en el núcleo, causando disfunción mitocondrial. En el presente trabajo, evaluamos el papel de la activación de NRF2 derivada en hepatocitos específicamente en la lesión hepática aguda y crónica.

Métodos: Se realizaron dos modelos de daño hepático en ratones C57B/6J con delección específica de Keap1 en hepatocitos (Keap1^{Δhepa}) y sus respectivos controles (ratones floxeados, Keap1^{fl/fl}), los cuales fueron tratados con una única inyección de APAP [500 mg/kg, i.p.] - un modelo preclínico de toxicidad por fármacos - y sacrificados entre 0-24h después. Como modelo de fibrosis hepática, los ratones fueron tratados con dosis repetidas de CCl₄ [0,6 ml/kg, i.p., dos veces por semana] de 0 a 28 días. Se utilizaron DMSO y aceite de maíz como sustancias control, respectivamente. Finalmente, se aislaron hepatocitos primarios (HP) de ratones Keap1^{fl/fl} y Keap1^{Δhepa} y se trataron con APAP [10 mM] durante 24 h. Las muestras se procesaron para histopatología y se realizaron técnicas de bioquímica y biología molecular.

Resultados: Los ratones Keap1^{Δhepa} mostraron un aumento significativo de los marcadores de lesión hepática (AST, ALT, LDH), inflamación hepática (ratio BW/LW, CD45⁺, F4/80^{high}/CD11b^{high}), muerte celular (% de focos necróticos, TUNEL), proliferación celular (PCNA, Ki-67) y sobreexpresión de los elementos de respuesta

antioxidante - ARE- (NQO1, GCLC, HO-1) en comparación con los animales Keap1^{fl/fl}, tanto después del tratamiento con APAP (0-24h) como con CCl₄ (0-28 días). Además, la deposición de colágeno - evaluada mediante rojo de Sirio (SR) - y marcadores de fibrogénesis y activación de células estrelladas hepáticas (HSC), incluyendo α SMA y COLIA1, estaban significativamente elevados en los ratones Keap1^{Δhepa} después de 14 y 28 días de CCl₄. Finalmente, realizamos experimentos funcionales con HP tratados con APAP que evidenciaron un aumento de la transactivación de NRF2, cambios en la membrana mitocondrial y fisión mitocondrial (DRP1) en los hepatocitos Keap1^{Δhepa}.

Conclusiones: La activación de NRF2 en los hepatocitos agravó la enfermedad hepática aguda y crónica al promover la lesión hepática, la muerte celular y la proliferación, la inflamación y la fibrosis. Estos resultados muestran que la inducción de ARE, desencadena disfunción mitocondrial, indicando que el sistema KEAP1/NRF2 podría ser un potencial marcador teragnóstico en daño hepático.

MICIU/AEI/10,13039/501100011033 PID2020-117827RB-I00, PID2020-117941RB-I00, PID2023-150260OB-I00 and PID2023-151347OB-I00, EXOHEP2 (S2022/BMD-7409) from Comunidad de Madrid, HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02 under agreement No 101095679 and AH is a Santander scholar CT15/23.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

VALIDACIÓN EN PRÁCTICA CLÍNICA DE LOS CRITERIOS NO INVASIVOS PROPUESTOS PARA TRATAMIENTO CON RESMETIROM EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA

Antonio Olveira¹, Javier Crespo², Luis Ibáñez-Samaniego³, Rocío Gallego-Durán⁴, José Luis Calleja⁵, Rocío Aller⁶, Anna Soria⁷, Judith Gómez-Camarero⁸, Rosa Martín Mateos⁹, Salvador Benlloch¹⁰, Juan Manuel Pericàs¹¹, Rosa María Morillas¹², Vanesa Bernal¹³, Moisés Diago¹⁴, Juan Turnes¹⁵, María Poca¹⁶, Oreste Lo Iacono¹⁷, Desamparados Escudero¹⁸, Raúl Andrade¹⁹, José Miguel Rosales²⁰, Francisco Jorquera²¹, Conrado Fernández-Rodríguez²², Manuel Hernández-Guerra²³, Manuel Romero-Gómez^{4,24,25,26} y Javier Ampuero^{4,24,25,26}

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Instituto de Investigación Valdecilla, Santander, España. ³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁴Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ⁵Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ⁶Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁷Hospital Universitario Clínic, Barcelona, España. ⁸Hospital Universitario de Burgos, España. ⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹⁰Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ¹¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ¹²Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹³Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁴Hospital General Universitario de Valencia, España. ¹⁵Hospital Universitario de Pontevedra, España. ¹⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹⁷Hospital Universitario de Tajo, Aranjuez, España. ¹⁸Hospital Clínico de Valencia, España. ¹⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²⁰Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España. ²¹Hospital Universitario de León, España. ²²Hospital Universitario de Alcorcón, España. ²³Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²⁵Universidad de Sevilla, España. ²⁶CIBEREhd.

Introducción: Resmetirom es el primer fármaco aprobado por la FDA para tratamiento dirigido a la enfermedad hepática metabólica (EHmet) para pacientes F2-F3 con esteatohepatitis (*at-risk MASH*), excluyéndose inicialmente aquellos con fibrosis leve y cirrosis. Se han sugerido criterios no invasivos para el inicio de tratamiento, pero no han sido validados en práctica clínica.

Objetivos: Evaluar la validez de los criterios propuestos para iniciar tratamiento con resmetirom en EHmet en práctica clínica.

Métodos: Estudio transversal de 1.305 pacientes del registro Hepamet con biopsia hepática, valoración de comorbilidades, perfil analítico, elastografía transitoria (ET) y CAP. Los criterios propuestos para recibir resmetirom son (Noureddin *et al.* CGH 2024): a) CAP > 280 dB/m y ALT > 20 UI/L en hombres y 17 UI/L en mujeres (presunción de MASH); b) ET entre 10-19,9 kPa (fibrosis significativa o avanzada); c) exclusión si fibrosis leve (ET < 10 kPa) o datos compatibles con cirrosis o hipertensión portal (ET > 20 kPa, plaquetas < 140, ecografía).

Resultados: El 23,1% (301/1305) de los pacientes presentó *at-risk MASH*, mientras que tendrían criterios de tratamiento el 29% (382/1305) del total (tabla). Sin embargo, el 59% (178/301) de los pacientes con *at-risk MASH* no cumplirían criterios para tratar (motivos: 28% ET < 10 kPa; 21% ET > 20 kPa; 11% Cap < 280 dB/m; ecografía sugestiva de cirrosis; 3% ALT baja; 11% plaquetas < 140). En los pacientes con criterios de terapia, se incluirían 17% F0, 26% F1, 24% F2, 26% F3 y 7% F4. Para los criterios propuestos: Se 41% (IC95% 36-46), Esp 74% (IC95% 72-77), VPP 32% (95%IC 28-37), VPN 81% (IC95% 78-83), FP 26% (IC95% 23-29), FN 59% (95%IC 54-65), clasificación correcta 67% (IC95% 64-69).

Characteristic	At-riskMASH (n=301)	Criteria for resmetirom therap
Male sex	54.2% (163/301)	54.2% (207/382)
Age; years ± SD	57.9 ± 10.5	57.3 ± 10.6
BMI ± SD (kg/m2)	33.5 ± 6	34.2 ± 5.9
Obesity	65.8% (198/301)	68.8% (263/382)
Arterial Hypertension	64.1% (193/301)	60.5% (231/382)
Type 2 Diabetes Mellitus	59.7% (179/301)	56.3% (215/382)
Glucose ± SD (mg/dL)	129 ± 47	125 ± 44
Total cholesterol ± SD (mg/dL)	190 ± 47	186 ± 43
LDL cholesterol ± SD (mg/dL)	112 ± 42	110 ± 39
HDL cholesterol ± SD (mg/dL)	46 ± 14	45 ± 12
Triglycerides ± SD (mg/dL)	186 ± 112	167 ± 81
AST ± SD (IU/L)	56 ± 33	49 ± 33
ALT ± SD (IU/L)	73 ± 48	66 ± 43
GGT ± SD (IU/L)	124 ± 151	107 ± 130
Bilirubin ± SD (mg/dL)	0.72 ± 0.5	0.67 ± 0.4
Albumin ± SD (g/dL)	4.42 ± 0.4	4.49 ± 0.4
INR ± SD	1.03 ± 0.1	1.03 ± 0.1
Creatinine ± SD (mg/dL)	0.86 ± 0.3	0.83 ± 0.2
Platelet count ± SD (x 10 ⁹ /L)	208 ± 65	224 ± 52
Transient elastography ± SD (kPa)	15.3 ± 8.8	13 ± 2.6
MASH (%)	100% (301/301)	61.3% (234/382)
Fibrosis (%)		
F0	0% (0/301)	17% (64/382)
F1	0% (0/301)	25.5% (96/382)
F2	45.8% (138/301)	24.1% (91/382)
F3	54.2% (163/301)	26.3% (99/382)
F4	0% (0/301)	7.2% (27/382)

Conclusiones: El rendimiento diagnóstico y fiabilidad de los criterios no invasivos propuestos para el tratamiento con resmetirom es subóptimo, sobre todo la sensibilidad. Más de la mitad de los pacientes indicados (*at-risk MASH*) no recibirían tratamiento con estos criterios.

Cáncer de hígado “Básica”

CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL POTENCIAL CLÍNICO DE LAS AMINOACIL-TRNA SINTETASAS (ARSS) EN HEPATOBLASTOMA AGRESIVO

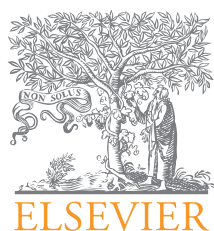
Juan Luis López-Cánovas^{1,2,3}, Natalia Hermán-Sánchez^{1,2,3}, Andrea Castaneda⁴, Carolina Armengol^{4,5} y Manuel D. Gahete^{1,2,3,6}

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

³Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España. ⁴Childhood Liver Oncology Group (c-LOG), Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Córdoba, España.

El hepatoblastoma (HB) es un desafío clínico que requiere una mayor caracterización molecular para la búsqueda de nuevos biomarcadores pronósticos y estrategias terapéuticas. Una de las características moleculares distintivas de diversos tipos de cáncer es la alteración del proceso de síntesis de proteínas. Estudios recientes indican que las aminoacil-ARNt sintetasas (ARS), que catalizan la unión de aminoácidos a sus ARN de transferencia (ARNt) en la síntesis de proteínas, están alteradas en patologías tumorales, incluyendo el carcinoma hepatocelular. Sin embargo, su papel en HB aún no ha sido explorado. El objetivo de este trabajo fue realizar una caracterización exhaustiva de la desregulación e implicaciones clínicas de las ARS en HB, así como analizar su posible uso como estrategia terapéutica. Para ello, se analizó la expresión de las 20 ARS citosólicas en 8 cohortes independientes de pacientes con HB, así como su asociación con parámetros clínicos y moleculares. Además, se evaluó el efecto del silenciamiento/sobreexpresión *in vitro*, así como los mecanismos moleculares subyacentes, de dos miembros de la ARS, VARS1 y FARSa, en líneas celulares de HB (HepG2 y Huh6). Estos análisis muestran una fuerte desregulación de las diferentes ARS en muestras de HB, siendo la sobreexpresión de EPRS1, QARS1, TARS1 y YARS1 un evento común en las cohortes analizadas. Además, algunas ARS mostraron un papel como potencial marcador de pronóstico tumoral, ya que los altos niveles de VARS1 y FARSa se correlacionaron con mal pronóstico (baja supervivencia, mayor recurrencia), características moleculares relacionadas con agresividad tumoral (subtipo epigenético EpiCB, elevada expresión de la 14q32, el subtipo transcriptómico C2-Puro) y parámetros clínicos de mal pronóstico (como la clasificación CHIC avanzada). Consistente con estos resultados, el silenciamiento *in vitro* de VARS1 y FARSa redujo parámetros tumorales de agresividad (proliferación, migración, formación de colonias y tumorosferas), mientras que la sobreexpresión de VARS1 incrementó especialmente los parámetros relacionados con las características *stem* (formación de colonias y tumorosferas) en líneas celulares de HB. Finalmente, estudios *in silico* e *in vitro* identificaron a MAGI1 como un supresor tumoral que actúa como diana de VARS1 para mediar sus acciones protumorales. De hecho, la sobreexpresión de MAGI1 redujo la agresividad celular *in vitro* y fue capaz de reducir la mayor agresividad causada por la sobreexpresión de VARS1. En conclusión, las aminoacil-tRNA sintetasas se encuentra desreguladas en HB, y la modulación de VARS1 y FARSa reduce la agresividad tumoral en HB. En el caso de VARS1, su efecto podría estar relacionado con la modulación de MAGI1, pudiendo representar así una nueva estrategia terapéutica en HB.

Financiación: ISCIII (PI20/01301, PI23/00652; co-funded by the European Union), JdA (BIO-139), MINECO (FPU20/03957), FSEEN y CIBERObn.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Sesión General 2

Moderan:

Juan Carlos García-Pagán (Barcelona)
y Judit Gómez Camarero (Burgos)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

IMPACTO DEL EJERCICIO FÍSICO Y SOPORTE NUTRICIONAL EN EL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA POS-TIPS

Anna Baiges¹, Luis Téllez², Anna Darnell³, Daniel Borda⁴, Edilmar Alvarado-Tapias⁵, Germán Soriano⁶, José Ferrusquía-Acosta⁷, Lourdes Oña², Jesús Donate², Andreina Olavarria⁸, Ana Gómez⁹, Joan Trabal¹⁰, Ana Costas¹¹, Marta Mónica Sánchez¹¹, Ana López Azcano¹¹, Leticia León¹², Valeria Pérez-Campuzano¹, Climent Casals¹³, Alicia Hervás⁴, Lara Orts¹, Sara Laxe⁴, Concepción Closa⁴, Hasanka Madubashetha¹, Héctor García¹, Fanny Turón¹, Virginia Hernández-Gea¹, Agustín Albillos² y Joan Carles García-Pagán¹

¹Hemodinámica Hepática, Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERehd, España.

²Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ³Servei de Radiologia, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Servei de Rehabilitació, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁵Gastroenterology and Hepatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Autonomus University of Barcelona, España. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Autonomus University of Barcelona, España. ⁷Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, España. ⁸Servicio de Radiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS,

Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁹Servicio de Rehabilitación, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ¹⁰Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Clínic de Barcelona, España. ¹¹Servei de Psiquiatria i Psicologia Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, España. ¹²Psicología Clínica, Servicio de Psiquiatria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, España. ¹³Servei de Microbiologia, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción: El TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) es uno de los tratamientos más eficaces para las complicaciones de la hipertensión portal. Sin embargo, conlleva un elevado riesgo (20-40%) de desarrollar encefalopatía hepática (EH) tras su realización. La sarcopenia se ha relacionado con el desarrollo de EH, puesto que el músculo esquelético contribuye a la metabolización del amonio.

Objetivos: Evaluar si una intervención de 12 semanas (2 semanas previas y 10 tras TIPS) basada en ejercicio físico y suplementos nutricionales orales artificiales proteicos permite disminuir la sarcopenia y reducir la incidencia de encefalopatía hepática pos-TIPS en los primeros 6 meses pos-TIPS.

Métodos: Estudio prospectivo aleatorizado y abierto que incluyó pacientes con cirrosis candidatos a realización de TIPS electivo en 2 centros. Aleatorización 1:1 a grupo control vs. intervención (I) (12 semanas de ejercicio físico y soporte nutricional). Objetivo primario: desarrollo de EH en los primeros 6 meses pos-TIPS. Objetivo secundario: impacto de la intervención sobre la sarcopenia. Se realizaron análisis por intención de tratamiento (IT) y por protocolo (realización de > 50% del ejercicio físico prescrito). Se presentan los resultados del análisis intermedio centrados en el objetivo primario del estudio.

Resultados: Inclusión de 45 pacientes (23 control, 22 grupo intervención). Las características basales (sexo, edad, Child Pugh score, MELD, antecedentes de EH, tratamiento para EH, niveles amonio basales, Liver Frailty Index (LFI), indicación de TIPS) fueron similares en ambos grupos. El gradiente de presión portal a las 24 h y al mes de la colocación del TIPS eran equiparables entre los dos grupos. Ningún paciente presentó hemorragia variceal pos-TIPS y el control de la ascitis fue similar en ambos grupos. 19 pacientes del grupo I (86%) realizaron > 50% de las sesiones de acondicionamiento. Después de un tiempo seguimiento de 5,4 (1,7) meses, 18 pa-

cientes (40%) presentaron EH pos-TIPS, 14 (77%) en el grupo control y 4 (22%) en el grupo I, con una incidencia acumulada al mes 1, 3 y 6 de 44%, 60% y 65% en el grupo control y de 14%, 20% y 20% en el grupo I (*log-rank* 8,7, $p < 0,01$). En el análisis por protocolo, el beneficio de la intervención fue aún más marcado (*log-rank* 15,4, $p < 0,001$). En 24 pacientes (12 grupo control, 12 grupo I) se evaluó LFI (frágil, prefrágil o robusto) basalmente y a los 6 meses. En el grupo I 5 pacientes mejoraron el LFI vs. ninguno en el grupo control ($p = 0,04$).

Conclusiones: Una intervención basada en ejercicio físico y soporte nutricional oral artificial durante 12 semanas reduce la incidencia de EH pos-TIPS.

Hepatitis virales “Básica”

ANÁLISIS DE TRANSCRIPTÓMICA ESPACIAL EN HÍGADO DE PACIENTES INFECTADOS POR VHD Y VHB

Maria Sàez-Palma¹, Marc Buendía², Thais Leonel¹, Ester García-Pras¹, Ángela Sanzo-Machuca², Mario Acera³, Anna Pocurull¹, Sara Battistella¹, Maëlle Locatelli¹, Mireia García-López¹, Sergio Rodríguez-Tajes¹, Alba Díaz⁴, Yiliam Fundora⁵, Elisabetta Mereu³, Azucena Salas², Xavier Forns¹, Sabela Lens¹ y Sofía Pérez-del-Pulgar¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. ²Laboratorio de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBEREHD, Barcelona, España. ³Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Badalona, España. ⁴Departamento de Patología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, CIBEREHD, Barcelona, España. ⁵Unidad de Cirugía y Trasplante Hepatobiliopancreático, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España.

Introducción: La hepatitis crónica delta es la forma más agresiva de hepatitis viral. La presencia simultánea de VHD y VHB, junto con su interacción con las células hepáticas, se ha relacionado con la progresión rápida de la enfermedad. Para comprender mejor la patogenia de la coinfección VHD/VHB, nos propusimos caracterizar en detalle los perfiles de expresión génica espacial en relación con la expresión de los antígenos virales en el hígado de pacientes con hepatitis delta.

Métodos: Se compararon pacientes infectados por VHB ($n = 2$) con pacientes coinfectados con VHD/VHB (anti-VHD positivos, $n = 4$), de los cuales 2 tenían ARN-VHD detectable. La expresión de HBsAg y HDaG en el hígado se determinó mediante inmunohistoquímica utilizando el sistema Bond RX de Leica. El análisis de transcriptómica espacial se realizó en muestras de tejido fijadas y parafinadas utilizando la tecnología CosMx Spatial Molecular Imaging (Nanostring).

Resultados: El análisis de los antígenos virales reveló que, en las muestras de los pacientes coinfectados VHD/VHB, la mayoría de los hepatocitos expresaban niveles altos de HBsAg, pero la coexpresión con HDaG era poco frecuente. Concretamente, el HDaG estaba restringido a áreas con niveles bajos o indetectables de HBsAg. A través de la combinación de datos de secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq) y transcriptómica espacial, identificamos más de 30 tipos celulares que comprendían las principales poblaciones del sistema inmune, así como diversas subpoblaciones de hepatocitos, colangiocitos y células de Kupffer. Los hepatocitos de los pacientes coinfectados VHD/VHB presentaron una expresión génica diferencial frente a los pacientes mono infectados VHB, caracterizada por una sobreexpresión de más de 180 genes. La mayoría de estos ge-

nes pertenecían a vías de señalización relacionadas con la respuesta inflamatoria (IL6-JAK-STAT, TNF-NFκB), la inmunidad innata (respuesta a IFN) y adaptativa (IL2-STAT5). Estos datos se confirmaron también a nivel intrapaciente, donde los hepatocitos en áreas que expresaban tanto HDaG como HBsAg mostraron mayor activación que aquellos que solo expresaban HBsAg. Además, en los pacientes mono infectados VHB, la expresión de HBsAg no solo se asoció con la activación de vías proinflamatorias, sino también con vías relacionadas con el desarrollo del cáncer, como la transición epitelio-mesénquima.

Conclusiones: La expresión de antígenos virales en el hígado está asociada con alteraciones significativas en el transcriptoma local del hospedador. La transcriptómica espacial revela la complejidad del microambiente hepático, mostrando diferencias en la activación de vías de señalización implicadas en la persistencia viral y la patogénesis de la coinfección VHB/VHD en comparación con la infección por VHB. Estos hallazgos podrían ayudar a identificar biomarcadores y nuevas dianas para el desarrollo de tratamientos eficaces contra la hepatitis delta.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE RESPUESTA A SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP). RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

Helena Hernández-Évole^{1,2,3}, Magdalena Salcedo⁴, Ignasi Olivas^{1,2,3}, Nerea Catarina Quintáns⁵, Cristina Montón⁶, Margarita Sala⁷, Ares Villagrana^{8,9}, Mar Riveiro-Barciela^{8,9}, Agustín Castiella¹⁰, Álvaro Díaz-González^{11,12}, Indhira Pérez-Medrano¹³, Lissa Maria Franco¹⁴, Ana Arencibia¹⁵, Emily Larrea¹⁶, Rosa M. Morillas^{17,18}, Javier Ampuero¹⁹, Sara Lorente²⁰, Isabel Conde²¹, Alejandra Villamil²², Montserrat García-Retortillo²³, Pilar Griño²⁴, Héctor Calduch²⁴, Beatriz Mateos^{25,26}, Judith Gómez²⁷, Miren García²⁸, Diana Horta²⁹, María Ríos Peset³⁰, Ismael El Hajra³¹, Raquel Lamas³², Natalia García³³, Francisca Cuenca³⁴, Silvia Goñi³⁵, Isabel Aured³⁶, Gabriel Mezzano³⁷, Inmaculada Castelló³⁸, Berta Lapeña³⁹, Carmen Vila⁴⁰, Raquel Ríos⁴¹, Eva Fernández-Bonilla⁴², Pinelopi Arvaniti^{1,2,3}, Pere Borràs²⁹, María del Barrio¹¹, Javier Martínez-González²⁵, Natalia Soboenko²², Eva María Zapata¹⁰, Carmen Álvarez-Navascués¹⁴, María Valenzuela Quintero⁷, Sheila González⁶, Marina Berenguer^{21,43,44}, Antonio Oliveira¹⁶, Álvaro Giménez⁴, María Carlota Londoño^{1,2,3} y Sergio Rodríguez-Tajes^{1,2,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic 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. ⁴Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. ⁸Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁹Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ¹¹Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ¹²Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades

Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ¹⁷Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹⁸Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ²¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ²²Unidad de Autoinmunidad Hepática Sección de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ²³Sección de Hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. ²⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²⁶Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, España. ²⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²⁹Servicio de Aparato Digestivo, Mútua de Terrassa, España. ³⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova de València, España. ³¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ³²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Toledo, España. ³³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Manises, España. ³⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ³⁵Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ³⁶Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital San Jorge, Huesca, España. ³⁷Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital del Salvador-Universidad de Chile, Chile. ³⁸Servicio de Aparato Digestivo, Consorci Hospital General Universitari de València, España. ³⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ⁴⁰Servicio de Digestivo (Gastrodex), Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, España. ⁴¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario General de Villalba, España. ⁴²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁴³Departamento de Medicina, Universidad de València, España. ⁴⁴Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

Introducción: Existen diversos criterios para evaluar la respuesta al ácido ursodeoxicólico en la CBP, pero su utilidad en la respuesta a la terapia de segunda línea (2L) no se ha establecido. En este estudio analizamos la capacidad de los criterios de respuesta al año del tratamiento de 2L, para predecir la supervivencia libre de eventos (SLE) y desarrollamos un score predictivo de respuesta a bezafibrato (BZF).

Métodos: Análisis retrospectivo de 688 pacientes con CBP en tratamiento de 2L incluidos en 37 centros del registro ColHai con al menos un año de seguimiento. La SLE se definió como la ausencia de descompensación, carcinoma hepatocelular (CHC), trasplante hepático (TH) o muerte de causa hepática.

Resultados: El 88% eran mujeres, con una mediana de edad de 57 años (IQR: 50-64), 410 (60%) tratados con BZF y 278 (40%) con obetecólico (OCA), 90 (13%) tenían cirrosis (CH). La mediana de seguimiento tras el inicio de 2L fue 3,4 (IQR: 1,8-5,3) años. Durante el seguimiento 73 (12%) pacientes desarrollaron CH, 55 (8%) descompensación, 7 (1%) CHC, 14 (2%) muerte de causa hepática y 18 (2,6%) necesitaron TH. Los pacientes tratados con BZF tenían menos CH (11 vs. 16%; $p = 0,050$) y un seguimiento más largo (3,7 vs.

3,1 años; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias en los niveles de FA ni otros parámetros analíticos al inicio de la 2L. Según los criterios Paris II y Poise, el 45% y 58% tuvieron respuesta, siendo significativamente mayor ($p < 0,001$) con BZF (56 vs. 36%) que con OCA (69 vs. 42%). En pacientes con CH, la respuesta fue 31% con BZF y 23% con OCA ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas en SLE (9% en ambos grupos). Para detectar SLE, Paris II tiene una AUC 0,69 con una sensibilidad (S) 90% y especificidad (E) 49%. Ser respondedor se asocia a mejor SLE (HR 7,6; IC95% 3-19) y un riesgo de eventos de solo el 2%. En pacientes no respondedores, el Globe-score permite discriminar la SLE (AUC 0,85; S 83% y E 66%). Así, solo el 5% de los no respondedores según Paris II y un Globe score $< 0,35$ presentaron eventos (vs. 34% de los pacientes con Globe-score $> 0,35$, $p < 0,001$). Poise tiene un AUC (0,65) similar, pero una S más baja (S 69% y E 61%). La normalización de FA vs. FA 1-1,5 x LSN no mejoró la SLE. La bilirrubina (BiT) $< 0,6$ mg/dl mejoró la SLE vs. BiT 0,6-1,2 (HR 3,2; IC95% 1,5-6,8) y BiT $> 1,2$ (HR 16,5; IC95% 7,6-35,7). Las variables asociadas con la respuesta a BZF fueron AST, ALT y BiT normalizadas. Con estas variables se construyó un modelo de respuesta a BZF ($-3,19 \times \text{Plaquetas} + 1,66 \times \text{BiT} + 1,35 \times \text{AST} + 1,22 \times \text{ALT} - 3,27$), el cual obtuvo un AUC de 0,874 (S 71% y E 86%).

Conclusiones: Paris II posee una sensibilidad alta, por lo que los pacientes que responden apenas experimentan eventos. En pacientes no respondedores según Paris II, aquellos con Globe-score $< 0,35$ presentan una excelente SLE y por lo tanto podría no ser necesario añadir una tercera línea de tratamiento. Las variables asociadas con la respuesta a BZF fueron AST, ALT y BiT, pero no la FA.

Hepatitis virales “Clínica”

ESTRATIFICACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE CURACIÓN FUNCIONAL TRAS LA RETIRADA DE TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA HBEAG NEGATIVO

Anna Pocurull¹, Teresa Broquetas², Elena Hoyas³, Manuel Rodríguez⁴, Mireia Miquel⁵, Mercedes Rodríguez⁶, Clara Amiana Roig⁷, Queralt Herms¹, Sergio Rodríguez-Tajes¹, Javier García-Samaniego⁷, Emilio Suárez³, Xavier Forns¹, José A. Carrión² y Sabela Lens¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España. ²Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Departament de Medicina i Ciències de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España. ³Servicio de Hepatología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. ⁴Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA, Universidad de Oviedo, España. ⁵Servicio de Hepatología, Servicio de Digestivo en Hospital Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació I3PT, Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat de Vic, Universitat Central de Catalunya, CIBEREHD, Barcelona, España. ⁶Departamento de Microbiología Hospital Universitario Central de Asturias, ISPA, Oviedo, España. ⁷Servicio de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, España.

Introducción y objetivos: La retirada de análogos de nucleos(t)idos (AN) en pacientes con hepatitis crónica B (HCB) HBeAg negativo puede incrementar la tasa de curación funcional. Sin embargo, la gran variabilidad entre estudios dificulta la identificación de variables predictoras para la pérdida de HBsAg o la necesidad de re-tratamiento. Este estudio analiza los factores (basales y a los 3

meses posparada) predictivos de respuesta clínica tras retirar el AN en una cohorte predominante caucásica con criterios homogéneos de retratamiento.

Métodos: Realizamos un análisis prospectivo multicéntrico de pacientes con HCB HBeAg negativo, sin evidencia de cirrosis y con supresión virológica durante al menos tres años. Los criterios de retratamiento se definieron según los niveles de ALT, DNA-VHB y función hepática.

Resultados: Se incluyeron 149 pacientes, > 80% caucásicos, el 71% tratados con tenofovir durante una mediana (IQR) de 10 (7-13) años. 40 pacientes (27%) alcanzaron la curación funcional tras una mediana de seguimiento de 44 (28-54) meses. Los niveles bajos de qHBsAg así como una mayor duración del tratamiento antiviral se asociaron de forma independiente con la pérdida de HBsAg [HR (IC95%) 0,64 (0,44-0,93), $p = 0,02$ y 1,10 (1,04-1,18), $p = 0,01$; respectivamente]. La combinación de un qHBsAg < 1.000 IU/mL al suspender el tratamiento y de < 100 IU/mL a los tres meses tras la parada permitió clasificar a los pacientes con alta probabilidad (> 70%), o baja probabilidad (< 10%) de pérdida de HBsAg. Por otro lado, un DNA-VHB < 100 UI/mL a los tres meses tras la interrupción identificó a los pacientes con escasa necesidad de reintroducir el tratamiento antiviral (93 vs. 61%, $p = 0,01$).

Conclusiones: La suspensión del AN en pacientes con HCB HBeAg negativo aumenta la probabilidad de curación funcional en más de un 25%, especialmente en aquellos con supresión virológica prolongada y niveles bajos de qHBsAg. La combinación de qHBsAg al final del tratamiento y a los tres meses postsuspensión permite una estratificación precisa de la probabilidad de pérdida del HBsAg.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA PRESENTAN NIVELES ELEVADOS DE PPIC (CICLOFILINA C) EN PLASMA ASOCIADOS CON EL GRADO DE FIBROSIS

Cristina Benavides^{1,2}, Isabel Fuster-Martínez^{1,2}, Ana M. Benedicto^{1,2}, Fernando Solano^{1,3}, Joan Tosca⁴, Cristina Montón⁴, Douglas Maya-Miles^{5,6}, Javier Ampuero^{5,6,7,8}, Manuel Romero-Gómez^{5,6,7,8}, Susana Rovira-Llopis^{2,9}, Víctor M. Víctor^{2,6,9}, Juan V. Esplugues^{1,2,6}, Nadezda Apostolova^{1,2,6} y Ana Blas-García^{2,6,9}

¹Departamento de Farmacología, Universitat de València, España.

²FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana), Valencia, España.

³Fundación Juan Esplugues, Valencia, España. ⁴Departamento de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁵SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US), Sevilla, España. ⁶CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁸Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España. ⁹Departamento de Fisiología, Universitat de València, España.

Introducción: Diversos miembros de la familia de las ciclofilinas se han asociado con la patogénesis de la enfermedad hepática metabólica, pero existe poca información sobre la peptidilprolil isomerasa C (PPIC), cuya expresión génica se ha visto aumentada en el hígado de modelos animales y de pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC). El objetivo de este trabajo es caracterizar la asociación entre los niveles de PPIC y la progresión de EHC.

Métodos: La expresión de PPIC fue evaluada por Western Blot en modelos de daño hepático *in vitro* (células LX2 y células estrelladas

hepáticas primarias humanas tratadas con 2,5 ng/μL TGF-β, 48h; células Hep3B con sobrecarga de ácidos grasos, 48h) e *in vivo* (hígados de ratones C57BL/6J tratados con CCl₄). Los niveles de PPIC en plasma (pg/mL) se determinaron mediante ELISA en: 1) una cohorte compuesta por controles sanos (N = 18) y pacientes con EHC de origen mixto (N = 46) del Hospital Clínico Universitario de Valencia; 2) una cohorte de 149 pacientes con esteatosis hepática metabólica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) y; 3) una cohorte con controles sanos (N = 21) y pacientes con diabetes mellitus tipo II (N = 38) del Hospital Dr. Peset-FISABIO (Valencia).

Resultados: La expresión proteica de PPIC aumentó significativamente en células LX2 incubadas con TGF-β y en tejido hepático de ratones tratados con CCl₄, y mostró una tendencia al alza en los otros modelos preclínicos. La determinación de los niveles de PPIC en plasma mostró: 1) un aumento general en pacientes con EHC de etiología mixta respecto a los controles (237,5 [202,2-279,2] vs. 116,9 [100,7-133], $p < 0,0001$); 2) una correlación positiva con edad ($r = 0,22$, $p < 0,01$), parámetros indirectos [FIB-4 ($r = 0,20$) y VCTE ($r = 0,21$), $p < 0,05$] y directos [grado histológico de fibrosis hepática ($r = 0,22$, $p < 0,01$)] y glucemia ($r = 0,21$, $p < 0,05$), una asociación inversa a parámetros relacionados con los niveles de colesterol (colesterol total ($r = -0,20$), HDL ($r = -0,19$), y LDL ($r = -0,21$), $p < 0,05$) y función hepática [albúmina ($r = -0,24$, $p < 0,05$)] en los pacientes con enfermedad hepática metabólica, y una asociación a fibrosis significativa (F0-F1 149,4 [129,9-168,8] vs. F2-F4 196,4 [170,3-222,6], $p < 0,01$), que permaneció significativa tras corregir por el resto de variables asociadas a fibrosis mediante regresión logística ($p < 0,05$); 3) niveles plasmáticos elevados de PPIC solo en aquellos pacientes diabéticos con un FIB-4 elevado ($\geq 1,45$) respecto a los controles (169,6 [136-203,2] vs. 88 [59,6-116,3], $p < 0,01$).

Conclusiones: Los niveles de PPIC en hígado y plasma de pacientes aumentan en la EHC, independientemente de su etiología. El aumento de PPIC plasmático correlaciona positivamente con el grado de fibrosis y FIB-4. Estos resultados sugieren que PPIC podría ser una diana terapéutica para el tratamiento de la fibrosis hepática y un marcador de la evolución de la EHC, aunque se necesitan más datos para esclarecer el papel de esta ciclofilina en la enfermedad hepática.

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

RELACIÓN DE LAS LESIONES EN LA BIOPSIA HEPÁTICA (BH) DE LA ENFERMEDAD DE WILSON (EW) CON EL METABOLISMO DEL COBRE, LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y LAS MUTACIONES MÁS FRECUENTES. DATOS DEL REGISTRO WILSON AEEH

Pablo Alonso Castellano¹, Antonio Tugores², Zoe Mariño³, Marina Berenguer⁴, Antonio Olveira⁵, Javier Ampuero⁶, María Pilar Huarte⁷, Diego Burgos⁸, Paula Iruzubieta⁹, José Ramón Fernández¹⁰, José María Moreno¹¹, Carolina Muñoz¹², María Lázaro¹³, Marta Romero-Gutiérrez¹⁴, Helena Masnou¹⁵, Paula Fernández-Álvarez¹⁶, María Luisa González-Diéguez¹⁷, Manuel Delgado¹⁸, Judith Gómez¹⁹, Alba Cachero²⁰, José María Pinazo²¹, Manuel Hernández-Guerra²², Esther Molina²³, Silvia Montoliu²⁴, Mònica Pons²⁵, Gemma Carrión²⁶, Sonia Blanco²⁷, Sara Lorente²⁸, Francisca Cuenca²⁹, Ana Arencibia³⁰, María Hernández³¹, Carlos Valdivia³², María Carmen García³³, Tania Hernaez³⁴, Berta Bartrolí³⁵ y Luis García-Villarreal¹

¹Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España. ²Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular

Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España. ³Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ⁵Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁷Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ⁸Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ¹⁰Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. ¹²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹³Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁴Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁵Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹⁶Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ¹⁷Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁸Hospital Universitario de A Coruña, España. ¹⁹Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁰Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. ²¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²²Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ²³Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. ²⁴Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. ²⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²⁶Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ²⁷Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España. ²⁸Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ²⁹Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ³⁰Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ³¹Hospital Universitario San Jorge, Huesca, España. ³²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ³³Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ³⁴Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ³⁵Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España.

Introducción: La BH se usa extensamente en la EW pero las lesiones presentes son comunes a otras patologías (salvo el cobre tisular) y no se conoce bien su influencia en la evolución y el fenotipo de los pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo de las biopsias basales de pacientes del registro EW de AEEH. Revisamos la bioquímica y los fenotipos basales, la mejoría de las transaminasas a 1 y 3 años, evolución clínica (cirrosis de novo, descompensaciones, trasplante hepático o muerte por EW) y las mutaciones frecuentes en nuestra población (Alonso-Castellano et al. Dig Liver Dis. 2024;S1590-8658(24)01000-4): M645R, L708P, H1069Q y LOF (Loss-Of-Function: delección, inserción, terminación o *splicing*). Comparamos estos datos para cada lesión dividida en dos subgrupos: Esteatosis (E: sí vs. no), fibrosis avanzada (FA: F3-4 vs. F0-2) y actividad inflamatoria alta (AIA: A2-3 vs. A0-1).

Resultados: Valoramos 282 casos, 56% varones, mediana de edad al diagnóstico de 16 años, 60% con presentación hepática. La presencia de FA (F3-4 vs. F0-2) supuso mayor cupremia, cobre libre, cupruria, GGT, menor colesterol y triglicéridos basales, sin diferencias (SD) en transaminasas; eran más frecuentes las manifestaciones neurológicas (MN) (anillo KF, síntomas o RMN positiva) y la presencia de mutaciones LOF. La presencia de AIA (A2-3 vs. A0-1) se asoció a mayor cupremia, cupruria, transaminasas y GGT basales; era más frecuente la presentación hepática y poco los casos asintomáticos; las MN aparecían igual en A2-3 vs. A0-1. La presencia de E se asoció a ALT, GGT y triglicéridos más elevados, sin diferencias en cupremia ni cupruria; era más frecuente la presentación hepática y poco frecuentes las MN. No hubo diferencias en la mejoría de transaminasas a 1 y 3 años según ninguna de las lesiones: FA, AIA o E. La presencia de FA o de AIA se asoció a mayor frecuencia de mala evolución clínica y la de E se asociaba a menor riesgo de mala evolución. No hubo diferencias en la edad al diagnóstico ni en la ceruloplasmina basal dentro de cada grupo (FA, AIA o E). Los casos con M645 presentan menos FA y AIA y más frecuencia de E. Las diferencias citadas eran $p < 0,05$ o superior (χ^2 , paramétricos y no paramétricos, según procediera).

Conclusiones: De los parámetros estudiados, la FA y la AIA se asocian a fenotipos más avanzados, peor evolución y mayor afectación en el manejo del cobre, pero sin influir en la mejoría de transaminasas a 1 y 3 años. La E se relaciona con mejor evolución, pero no con el metabolismo del cobre, y se asocia a dislipemia y fenotipos menos avanzados. No parece existir mucha relación entre las mutaciones estudiadas y el daño histológico, salvo para M645R con lesiones más leves y para las LOF con mayor FA.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

IMPACTO DE LOS DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES MASLD DE POBLACIÓN GENERAL

Paula Iruzubieta¹, David Sordo², Marta Alonso-Peña¹, Carolina Jiménez-González¹, María Teresa Arias-Loste¹, Sara Arias¹, Ana Álvarez-Cancelo¹, Lorena Cayón¹ 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.

²Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

Introducción: Los determinantes sociales de la salud (DSS) pueden influir en el desarrollo y progresión de la esteatosis hepática metabólica (MASLD), pero faltan estudios que evalúen su papel. Nuestro objetivo fue analizar la asociación entre diferentes DSS y la calidad de vida con la presencia de MASLD y el riesgo de fibrosis avanzada (FAV).

Métodos: Estudio de casos y controles que incluyó a participantes de la Cohorte Cantabria (muestreo aleatorio de toda la población de Cantabria entre 40 y 70 años) entre octubre 2021 - septiembre 2024. La esteatosis hepática (SLD) se definió por *Fatty Liver Index* (FLI) > 60 , y el riesgo de FAV mediante el índice Fibrosis-4 (FIB-4). Los sujetos con SLD y factores cardiometabólicos sin consumo excesivo de alcohol ($< 20/30$ gOH/d en mujeres/hombre) se categorizaron como MASLD. La calidad de vida se evaluó con el cuestionario SF-36 (Short Form-36 Health Survey).

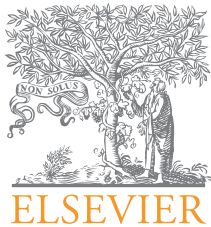
Resultados: De 30.220 participantes, el 29,5% presentaba SLD y la prevalencia de MASLD fue del 24,8% (IC95% 24,4-25,3). Entre los pacientes con MASLD, el 99,8% tenían sobrepeso u obesidad y el 42% diabetes mellitus tipo 2; el 1,8% presentaba alto riesgo de FAV. Una renta baja, nivel educativo básico, medio rural, desempleo y la presencia de alguna deficiencia física o mental se asociaron de forma significativa con mayor riesgo de MASLD (tabla). A excepción de la renta baja y el medio rural, los otros DSS también se asocia-

	MASLD (n=7.510)	No SLD (n=21.300)	OR (IC 95%)
Renta baja (< 31.000€) (%)	60,0	50,7	1,45 (1,37 - 1,54)
Nivel educativo básico (%)	32,9	22,4	1,70 (1,60 - 1,80)
Medio rural (%)	40,3	37,1	1,14 (1,08 - 1,21)
Desempleo/paro/jubilación (%)	45,3	35,3	1,52 (1,44 - 1,60)
Deficiencia física o mental (%)	19,4	11,2	0,52 (0,47 - 0,58)
	FIB4 alto (n=137)	FIB4 bajo-intermedio (n=7.373)	OR (IC 95%)
Renta baja (< 31.000€) (%)	60,7	59,9	1,03 (0,70 - 1,51)
Nivel educativo básico (%)	43,2	32,7	1,56 (1,10 - 2,21)
Medio rural (%)	32,4	40,4	0,71 (0,49 - 1,01)
Desempleo/paro/jubilación (%)	67,7	44,9	2,57 (1,78 - 3,73)
Deficiencia física o mental (%)	46,8	19,0	3,75 (2,10 - 6,70)

ron con riesgo elevado de FAv. Los pacientes con MASLD tuvieron puntuaciones más bajas en las 8 dimensiones del SF-36, y el alto riesgo de FAv se asoció con peor función física y salud general.

Conclusiones: Los DSS, como nivel educativo básico, desempleo y deficiencias físicas o mentales se asocian con mayor prevalencia

de MASLD y riesgo de FAv. Además, los pacientes con MASLD presentan puntuaciones más bajas en todas las dimensiones de calidad de vida. Es necesario considerar los factores socioeconómicos y la calidad de vida en la prevención y el manejo de MASLD.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Sesión General 3

Moderan:

Inmaculada Fernández (Madrid) y Sergi Guixé (Barcelona)

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

UTILIDAD DE LA RIGIDEZ ESPLÉNICA EN LA PREDICCIÓN DE VARICES ESOFÁGICAS CON NECESIDAD DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL HÍGADO

Marlene Padilla-Lopez¹, Ignacio Vaz-Romero², Lara Orts¹, Ignasi Olivas¹, Ares Villagrasa², Pinelopi Arvaniti¹, Helena Hernández-Évole¹, Fanny Turón¹, Mar Riveiro-Barciela², Sergio Rodríguez-Tajes^{1,3} y María Carlota Londoño^{1,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi y Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España.

Introducción: Baveno VII (BVII) recomienda realizar endoscopia de cribado de varices esofágicas (VE) en pacientes con contraindicación o intolerancia a betabloqueantes que presenten rigidez hepática (RH) ≥ 20 kPa, plaquetas < 150.000 , o rigidez esplénica (RE) ≥ 40 kPa. Sin embargo, estos criterios no están validados en pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) y colangitis biliar primaria (CBP).

Objetivos: Validar los criterios de BVII y la RE en la predicción de VE con necesidad de tratamiento (VNT) en pacientes con HAI y CBP.

Métodos: Estudio transversal multicéntrico en que se incluyeron 66 pacientes con HAI y 44 con CBP en fase de cirrosis definida por biopsia y/o ecografía (bordes nodulares y/o signos de hipertensión portal). A todos los pacientes se realizó una determinación de RH y RE por FibroScan®. Se recogieron datos analíticos y endoscópicos (± 12 meses). Se analizó la sensibilidad (S), especificidad (E) y precisión (área bajo la curva ROC, AUC) de los criterios de Baveno VII (BVII, RH ≥ 20 o plaquetas < 150.000) y la RE en la predicción de VNT.

Resultados: La mayoría de los pacientes eran mujeres (75% y 71%) con una mediana de edad de 66 (RIQ: 59-76) y 62 (RIQ: 52-69) años, en CBP y HAI respectivamente. La mayoría de los pacientes tenían respuesta al tratamiento al momento de la determinación de RE (CBP: 66% y HAI: 73%). En pacientes con CBP, la mediana de RH y RE fue 15,4 kPa (RIQ: 10,5-23,5) y 42 kPa (RIQ: 32-57), respectivamente. Nueve pacientes (20%) presentaban VNT. En estos pacientes, los criterios de BVII presentaron una moderada capacidad para predecir VNT (AUC 0,657; S100%; E31%). De los componentes de BVII, las plaquetas (AUC 0,833; S100%; E40%) presentaron una mejor capacidad predictiva que la RH (AUC 0,652, S33%, E66%). La RE (AUC 0,844, S100%, E54%) fue mejor que BVII, pero con una capacidad predictiva similar a las plaquetas. La combinación de plaquetas y RE obtuvo la mejor capacidad predictiva con un AUC de 0,924 (S64%, E87%). En pacientes con HAI, la mediana de RH y RE fue 10,5 (6,0-14) y 31,6 (25,2-41,8). Once pacientes (17%) presentaban VNT. En estos pacientes, los criterios de BVII, la RH y la RE presentaron una capacidad predictiva moderada con un AUC de 0,782 (S91%, E65%), 0,742 (S55%, E84%) y 0,774 (S73%, E76%), respectivamente. Por el contrario, las plaquetas presentaron una capacidad predictiva superior con un AUC de 0,885 (S91%, E71%). La adición de la RE a las plaquetas no mejoró su capacidad predictiva (AUC 0,888).

Conclusiones: Los pacientes con HAI y VNT tienen valores de RH y RE más bajos que los pacientes con CBP y lo reportado en otras etiologías. En pacientes con CBP, la combinación de plaquetas y RE tiene una excelente precisión, mejorando BVII, en la predicción de VNT. En pacientes con HAI, las plaquetas son superiores a la RE, la RH y los criterios de BVII en la predicción de VNT.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

VESÍCULAS EXTRACELULARES HEPATOCITARIAS PROMUEVEN LA DESDIFERENCIACIÓN ENDOTELIAL EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA A TRAVÉS DEL EJE MIR-153-3P-PIROPTOSIS

Laia Abad-Jordà¹, María Andrés-Rozas^{1,2}, Ana Martínez-Alcocer¹, Jessica Aspas², Yiliam Fundora², Sergi Guixé-Muntet¹, Anabel Fernández-Iglesias¹ y Jordi Gracia-Sancho¹

¹Laboratorio de Biología Vascular Hepática, IDIBAPS-Hospital Clínic-CIBEREHD, Barcelona, España. ²Barcelona Liver Bioservices (BLB), Barcelona, España.

Introducción: Las células hepáticas se comunican entre ellas a través de la liberación de vesículas extracelulares (VEs). El objetivo de este estudio fue investigar el rol de los microRNAs (miRNAs) contenidos en las VEs derivadas de hepatocitos (hepVEs) en la desdiferenciación endotelial sinusoidal durante la enfermedad hepática crónica (EHC).

Métodos: Se obtuvieron VEs de hepatocitos sanos (CT) o cirróticos (CH) de hígados humanos y de rata. Ratas sanas recibieron hepVEs-CT o hepEVs-CH fluorescentes (200 µg/día, 3 días, i.v.) o vehículo (n = 10) para evaluar su biodistribución y el fenotipo de célula endotelial sinusoidal hepática (LSEC) mediante RNaseq, IF y WB. Se analizó el perfil de miRNAs diferencialmente expresados en hepVEs-CH humana y rata, y los comunes se sobreexpresaron exógenamente en LSEC-CT para análisis transcriptómico y de vías implicadas. La vía más desregulada se estudió en LSEC-CH, en hígados cirróticos humanos y en rata, y en LSEC-CT tratadas con hepVEs con sobreexpresión del miRNA de interés. Ratas con EHC avanzada fueron tratadas con el inhibidor de caspasa-1 (casp1) VX-765 (15 mg/kg, 10 dosis, 2 semanas) o vehículo (n = 11) para evaluar la hemodinámica y función hepática, y fenotipo endotelial.

Resultados: El tratamiento *in vitro* con hepVEs-CH incrementó la expresión de genes proinflamatorios y relacionados con fibrosis, angiogénesis y muerte celular en LSEC-CT. HepEVs-CH administradas *in vivo* se acumularon principalmente en el endotelio hepático, produciendo una marcada desregulación en genes asociados con vías profibrogénicas e inflamatorias, además de un aumento en la expresión de vWF y alteraciones en la óxido nítrico sintetasa, sugiriendo un efecto directo sobre la desregulación endotelial. La caracterización de las hepVEs-CH de pacientes reveló una desregulación significativa de 37 miRNAs, validándose miR-200a-3p y miR-153-3p en hepEVs-CH de rata. La transfección de LSEC-CT con miR-153-3p causó la desregulación de 771 genes implicados en vías de inflamación y muerte celular, especialmente de piroptosis, siendo un 51% homólogo al transcriptoma de LSECs-CH. Análisis adicionales en tejido hepático humano mostraron un aumento en la expresión de casp1 activa y GSDMD-N, indicando una activación de la vía de la piroptosis en la progresión de la EHC. Además, se observó un aumento en la piroptosis tras el tratamiento con hepVEs-miR-153-3p en LSEC-CT. Finalmente, el tratamiento *in vivo* con VX-765 en ratas con EHC disminuyó la piroptosis hepática (-60% casp1 activa), comportando una mejora significativa en la hipertensión portal (-16,5%), en la fibrosis (-11,4%) y en el fenotipo endotelial (-42% vWF). Todo p < 0,05.

Conclusiones: Los miRNA contenidos en hepVEs contribuyen activamente a la desregulación del endotelio hepático en la EHC mediante la activación de la vía miR-153-3p-piroptosis, sugiriendo la inhibición de casp1 mediante VX-765 como una nueva estrategia terapéutica para la disfunción endotelial en la EHC.

Cáncer de hígado “Clínica”

ESTUDIO HIPERIA: IMPACTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA Y HEPATOCARCINOMA EN TRATAMIENTO SISTÉMICO

Antonio Guerrero^{1,2}, Miguel Ramírez Verdyguer¹, Sergio Muñoz^{2,3}, Marta Campos^{2,3}, José Luis Herrera⁴, Miguel Sogbe⁵, Sonia Pascual⁶, Berta Cuyas⁷, Beatriz Mínguez^{2,8}, Sara Lamas Álvarez⁹, José Ignacio Fortea¹⁰, Paz Valer López-Fando¹¹, Mar Lozano Maya¹², Mariano Gómez Rubio¹³, Christie Perelló¹⁴, María Luisa Gutiérrez¹⁵, Marta Romero-Gutiérrez¹⁶, Antonio Mancebo¹⁷, José María Moreno¹⁷, Luis Téllez^{1,2}, José Luis Calleja¹⁴, Gema de la Poza¹¹, Belén Piqueras¹¹, Ángela Puente¹⁰, María Varela⁹, Joan Genescà^{2,8}, Edilmar Alvarado⁷, Delia D'Avola^{2,5}, Ana Matilla^{2,4}, Bruno Sangro^{2,5,18}, María Reig^{2,3}, José Luis Lledó^{1,2} y Agustín Albillos^{1,2}

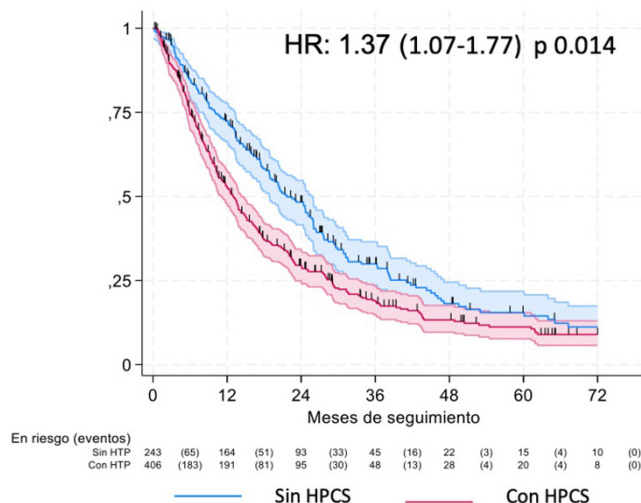
¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto Salud Carlos III, Madrid, España. ³Liver Cancer Unit, ICMDiM, Hospital Clínic, BCLC group-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. ⁴Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁵Unidad de Hepatología y Área de Oncología HBP, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁶Servicio de Gastroenterología, Unidad Hepática, Unidad de Trasplante Hepático Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis Alicante, España. ⁷Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁸Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, ISPA, FINBA, Universidad de Oviedo, España. ¹⁰Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Valdecilla Research Institute (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Getafe, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, España. ¹⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ¹⁶Servicio de Aparato Digestivo (Sección Hepatología) Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁷Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. ¹⁸Unidad de Hepatología y Área de Oncología HBP, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

Introducción: En nuestro medio el carcinoma hepatocelular (CHC) suele presentarse en pacientes con cirrosis. La hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) identifica a pacientes en riesgo de descompensación, conociéndose su impacto negativo en pacientes con CHC tratados con cirugía. Este estudio pretende analizar el impacto de la HPCS en la supervivencia global y en la ventana de tratamiento sistémico en pacientes con cirrosis compensada y CHC.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con CHC con cirrosis compensada en tratamiento sistémico. Objetivo primario: supervivencia global; objetivo secundario: ventana de tratamiento sistémico, definida como duración de tratamiento has-

ta la progresión sintomática o muerte. HPCS se definió según BAVE-NO VII. La mortalidad y la ventana de tratamiento se analizaron como variable de tiempo al evento con *hazard ratio* (HR) ajustadas mediante regresión de Cox por variables pronósticas (edad, etiología, MELD, ALBI, estadio BCLC y tipo de tratamiento). La supervivencia se analizó mediante curvas Kaplan-Meier.

Resultados: Desde enero 2015 hasta enero 2023 se incluyeron 663 pacientes, mediana de seguimiento 13,6 meses (86,6% varones, edad 66 años, 49% VHC, MELD 8, ALBI 1/2 39%/60%, BCLC B/C 39%/56%). El tratamiento fue sorafenib (86,9%), atezolizumab-bevacizumab (7,6%), lenvatinib (3,9%) y nivolumab (1,7%). El 62% presentaban HCPS, existiendo varices esofágicas en 280 pacientes (42,2%). La HPCS se asoció de forma independiente con una supervivencia menor (mOS 13,0 [11,1-14,7] vs. 21,7 [18,8-25,9] meses) HR ajustada (aHR): 1,37 (1,07-1,77) p 0,014. (fig.) y con una ventana de tratamiento más corta (10,21 [8,70-11,76] vs. 18,82 [15,89-21,02] meses) aHR 1,37 (1,05-1,79) p 0,02.



Conclusiones: La HPCS estratifica el pronóstico en pacientes con cirrosis compensada y CHC en tratamiento sistémico, identificando a una población de pacientes con una supervivencia peor y una ventana de oportunidad de tratamiento más corta.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

EL SEXO FEMENINO SE ASOCIA A MAYOR SOPORTE SOCIAL, MEJOR PRONÓSTICO Y MAYOR RESPUESTA A CORTICOIDES EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL. RESULTADOS DEL REGISTRO REHALC

Jordi Gratacós-Ginès¹, Pilar Ruz-Zafra², Miriam Celada-Sendino³, Ares Villagrasa⁴, 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, Diana Horta¹⁶, Marta Quiñones¹⁷, Vanesa Bernal¹⁸, Silvia Acosta¹⁹, Tomás Artaza²⁰, José Pinazo²¹, Carmen Villar-Lucas²², Ana Clemente-Sánchez²³, Ester Badia-Aranda²⁴, Alba Ardèvol²⁵, María Prieto²⁶, Joan Caballería¹, Pablo Solís²⁷, Jesús Rivera¹⁴, David Martí-Aguado²⁸, Jordi Gracia-Sancho²⁹, Conrado Fernández¹⁷, Edilmar Alvarado-Tapias⁵, Joaquín Cabezas⁷, Victoria Aguilera⁹, Meritxell Ventura-Cots⁴, Manuel Rodríguez³, Santiago Tomé³⁰, Juan González Abalde³¹, Ramón Bataller¹ y Elisa Pose¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁴Hospital 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, Valencia, España. ¹⁰Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹¹Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. ¹²Xerencia Xestión Integrada de Vigo, España. ¹³Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ¹⁵Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. ¹⁶Hospital Universitari Mútua de Terrassa, España. ¹⁷Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ¹⁸Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ²⁰Hospital Universitario de Toledo, España. ²¹Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²²Hospital Universitario de Salamanca, España. ²³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²⁴Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁵Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²⁶Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ²⁷Hospital Universitario de Cáceres, España. ²⁸Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ²⁹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. ³⁰Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España. ³¹University of Alberta, Edmonton, Canadá.

Introducción: Estudios previos apuntan a un incremento de casos y gravedad de la hepatitis asociada al alcohol (HA) en personas de sexo femenino (PSF) en países anglosajones. Los objetivos de este estudio fueron evaluar las tendencias temporales y el pronóstico de la HA en España desde una perspectiva de sexo.

Métodos: Cohorte retrospectiva y multicéntrica de pacientes con HA ingresados en 30 centros españoles entre 2014 y 2022. El criterio de inclusión fue cumplir los criterios de HA “probable o definitiva” del NIAAA.

Resultados: De los 1.735 casos incluidos, 457 (26%) ocurrieron en PSF. La proporción de ambos sexos entre los diferentes años comprendidos en el estudio fue parecida (mujeres: 28% [2014-2016] vs. 29% [2017-2019] vs. 24% [2020-2022]; p = 0,07). A nivel social, las PSF tuvieron con mayor frecuencia pareja (54% mujeres vs. 40% hombres; p < 0,01), hijos (72% mujeres vs. 59% hombres; p < 0,01) y estudios superiores (33% mujeres vs. 21% hombres; p < 0,01). La gravedad de las HA no fue distinta ni por MELD (21 mujeres vs. 22 hombres; p = 0,63) ni proporción de descompensaciones (62% mujeres vs. 60% hombres; p = 0,66), aunque sí hubo más infecciones en PSF (36% mujeres vs. 26% hombres; p < 0,01). La supervivencia libre de trasplante (SLT) a 28 días fue parecida en mujeres/hombres, pero las PSF tuvieron mayor SLT a 3 meses (86% mujeres vs. 81% hombres; p = 0,04) y 1 año, que fue a expensas del subgrupo de HA grave (MELD $\geq$ 21) tratadas con corticoides (SLT 3m: 84 mujeres vs. 75% hombres; p = 0,01) (fig.). En este subgrupo, el Lille día 7 fue más favorable en PSF (0,54% mujeres vs. 0,73 hombres; p < 0,01) y la proporción de pacientes con respuesta fue mayor (56% mujeres vs. 46% hombres, p = 0,01). Finalmente, hubo una tendencia a mayor abstinencia durante el seguimiento en PSF (45% mujeres vs. 41% hombres, p = 0,17).

Conclusiones: Este estudio define por primera vez el perfil de las PSF en la HA. Estas pacientes tienen un soporte social más favorable y una tendencia a mayor abstinencia. A destacar, se observó una mayor supervivencia en PSF en relación con una mayor respuesta a corticoides. Estos resultados contradicen los estudios previos acerca del pronóstico en PSF.

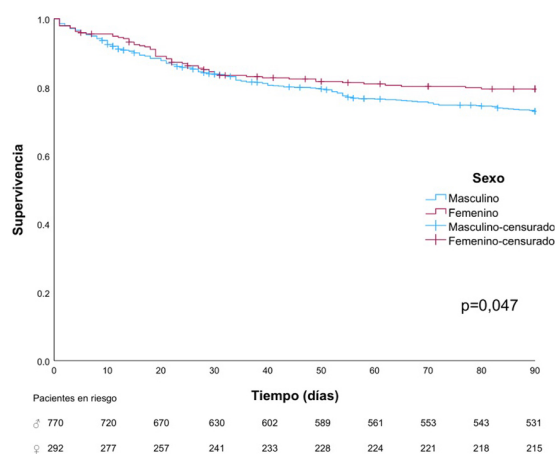


Figura. Supervivencia libre de trasplante a 3 meses en pacientes con hepatitis asociada al alcohol grave (MELD $\geq$ 21) tratadas con corticoides.

Hepatitis virales “Básica”

DIVERSIDAD DEL REPERTORIO DEL TCR EN PACIENTES CON HEPATITIS DELTA Y ARN VIRAL INDETECTABLE

Maria Francesca Cortese^{1,2}, Adriana Palom^{2,3}, Javier Pérez Garreta¹, Francesc Rudilla^{4,5}, Emma Enrich Randé^{4,5}, Mireia Antón Iborra⁵, Juan Carlos Ruiz-Cobo^{2,3}, David Tabernero Caellas^{1,2,6}, Ariadna Rando Segura^{1,2,8}, Mar Riveiro Barciela^{2,3,7}, María José Herrero^{4,5} y María Butí^{2,3,7}

¹Departamento de Microbiología, 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, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Departamento de Hepatología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁴Laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética, Banc de Sang i Teixits, Barcelona, España. ⁵Grupo de Medicina Transfusional, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁶Laboratorio de hepatitis virales, Enfermedades hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁷Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁸Departamento de Microbiología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

Introducción: El virus de la hepatitis delta (VHD) causa la forma más grave de hepatitis viral. Solo un limitado porcentaje de pacientes llegan a controlar la replicación viral (ARN-VHD indetectable), de forma espontánea o debido a tratamiento. La respuesta inmune antígeno-específica es fundamental en el control de una infección viral y está regulada por la activación del receptor de las células T (TCR), cuya diversidad es esencial para el reconocimiento del antígeno viral. El objetivo de este estudio es analizar el repertorio de la cadena β del TCR y su diversidad en pacientes VHD que son positivos o indetectables por el ARN-VHD.

Métodos: Las células T CD3+ se aislaron, por selección positiva, de las células mononuclear de sangre periférica de 25 pacientes VHD (anti-VHD positivos): 8 presentaban al menos dos determinaciones con ANR-VHD indetectable, y 17 con ARN viral detectable. El DNA celular se analizó por secuenciación masiva (Miseq, Illumina) en las regiones variables (TRBV), de unión (TRBJ) y de diversidad

(TRBD), cuya reorganización determina la secuencia CDR3 de la cadena β del TCR. La diversidad nucleotídica (número de clonotipos únicos o el D50) del CDR3, la reorganización de las regiones TRBV y TRBJ y sus frecuencias de uso se compararon entre pacientes VHD con carga viral detectable o indetectable. El DNA de 27 donantes sanos (HD) se analizó como grupo control.

Resultados: Los pacientes VHD presentaban una menor diversidad nucleotídica del CDR3 con respecto a los HD ($p < 0,05$). Cuando los pacientes VHD se clasificaron por la presencia de viremia, los pacientes con ARN-VHD indetectable presentaban una mayor diversidad respecto a los pacientes con carga viral detectable, aunque la diversidad seguía siendo inferior que la de los HD. Al comparar el número de reorganizaciones de las regiones TRBV-TRBJ se observó que los pacientes con carga viral indetectable seguían teniendo un número mayor de interacciones que los pacientes con carga viral detectable (56 versus 25, $p = 0,0003$). Estos últimos presentaban una diferente frecuencia de uso de las regiones TRBV28 y TRBJ2-3 que los pacientes con replicación viral activa.

Conclusiones: La menor diversidad del repertorio del TCR en los pacientes VHD con respecto a los donantes sanos sugiere un enriquecimiento de algunos clonotipos probablemente debido a la infección. Sin embargo, los pacientes con carga viral indetectable seguían manteniendo una diversidad limitada respecto a los donantes sanos, sugiriendo que una cierta selección clonal se mantiene a pesar de no tener replicación activa. Un perfil inmunológico completo y una cohorte más larga de pacientes son necesarios para confirmar estos resultados.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI23/01065) y cofinanciado por la Unión Europea (ERDF, “A way to make Europe”).

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

LA INTERVENCIÓN EN ESTILO DE VIDA CON DIETA MEDITERRÁNEA Y EJERCICIO ESTRUCTURADO PROMUEVE UNA MEJORÍA DE LA ESTEATOSIS, DE LA ESTEATOHEPATITIS Y LA FIBROSIS Y PERMITE ESTRATIFICAR A LOS PACIENTES. ESTUDIO EHMET+DIA

Carmen Lara Romero^{1,2}, Rocío Aller^{3,4}, Miguel Ángel Fernández⁵, Franz Martín^{6,7}, Javier García Rioja⁸, Rebeca Sigüenza³, Blanca Escudero⁶, Víctor Arroyo López³, Genoveva Berná^{7,9}, Lucía López Bermudo^{6,7}, Jesús Funuyet Salas¹⁰, Raquel Millán¹, Isabel Fernández Liranzazu², Javier Castell¹¹ y Manuel Romero-Gómez^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla (IBIS), España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINF), España. ⁵Departamento de Medicina del Deporte de la Universidad de Sevilla, España. ⁶Centro Andaluz de Biología molecular y regenerativa (CABIMER), Sevilla, España. ⁷Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España. ⁸Centro de Actividad Física y Deportiva de la Universidad de Valladolid, España. ⁹Centro Andaluz de Biomedicina molecular y regenerativa (CABIMER), Sevilla, España. ¹⁰Facultad de Psicología, Universidad de Sevilla, España. ¹¹Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: La dieta mediterránea y la actividad física promueven la regresión de la esteatosis hepática metabólica.

Métodos: 96 pacientes con EHmet confirmada histológicamente, sometidos a dieta mediterránea hipocalórica y aleatorizados a rea-

lizar actividad física estructurada y supervisada o seguir las recomendaciones de la guía de práctica clínica (EASL 2021) durante 12 semanas y otras 12 semanas de seguimiento. Definimos respuesta: a) Esteatosis si $\geq 30\%$ infiltración grasa por PDFF; b) esteatohepatitis si normalización de la ALT o un descenso de 17U/L junto a reducción $> 30\%$ PDFF; c) fibrosis: mejoría $\geq$ un estadio de fibrosis valorado por elastografía por RM utilizando los puntos de corte publicados: fibrosis significativa, 3,14 kPa; fibrosis avanzada 3,53 kPa; y cirrosis 4,45 kPa (J Hepatol 2023); respuesta completa: reducción PDFF $> 30\%$ y regresión de al menos un 1 estadio fibrosis con resolución de la esteatohepatitis.

Resultados: Se consiguió la regresión de al menos un estadio de fibrosis en 11/30 (36,7%) pacientes con fibrosis $\geq$ F2. Resolución de la esteatohepatitis en 39/89 (43,8%) y mejoría de la esteatosis 24/66 (36,4%). La regresión de la fibrosis fue 9/22 (40%) en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) vs. 4/22 (18,18%) en F1-F2; $p = 0,057$. La resolución de MASH fue 13/30 (43,3%) vs. 24/56 (42,85%); $p = 0,966$, esteatosis 12/23 (52,17%) vs. 11/40 (27,5%); $p = 0,05$ y respuesta completa 6/19 (31,5%) vs. 2/43 (4,6%), $p = 0,008$. En el análisis univariado el consumo de frutos secos fue significativamente superior en pacientes con resolución de la esteatohepatitis ($6,8 \pm 4,87$ vs. $4,14 \pm 4,69$; $p < 0,008$). La mejoría de la esteatosis se asoció al aumento de la actividad física en MET/min/sem ($2,499 \pm 1,086$ vs. 1257 ± 807 ; $p < 0,007$) y al menor consumo de vino ($0,66 \pm 1,92$ vs. $3,56 \pm 5,52$; $p < 0,011$). La regresión de la fibrosis se asoció a mayor consumo de café ($19,4 \pm 12,4$ vs. $29,2 \pm 10,9$; $p < 0,049$). En el análisis multivariado las variables independientes predictoras de respuesta fueron: Regresión de la fibrosis se asoció al incremento en el consumo de café [1,172; IC95%: 1,002-1,370; $p < 0,046$]; Resolución de la esteatohepatitis se asoció de forma independiente con la edad [1,195 (1,027-1,390); $p < 0,021$] y el consumo de frutos secos [1,616 (IC95%: 1,103-2,366)]; Mejoría de la esteatosis se asoció al incremento en METs/min/sem de actividad física: 1,001; IC95%:1,000-1,003; $p = 0,05$.

Conclusiones: La intervención con dieta mediterránea y ejercicio físico estructurado promueve la resolución de la esteatohepatitis, regresión de la fibrosis y mejoría de la esteatosis. La respuesta es significativamente mayor en personas con fibrosis avanzada. Sería muy recomendable aumentar el consumo de café y frutos secos y evitar el consumo de alcohol al tiempo que aumentar la actividad física para mejorar la fibrosis por ERM, la esteatohepatitis y la esteatosis hepática medida por MRI-PDFF.

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

DINÁMICA E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA VOLUMETRÍA ESPLÁCNICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR PORTOSINUSOIDAL

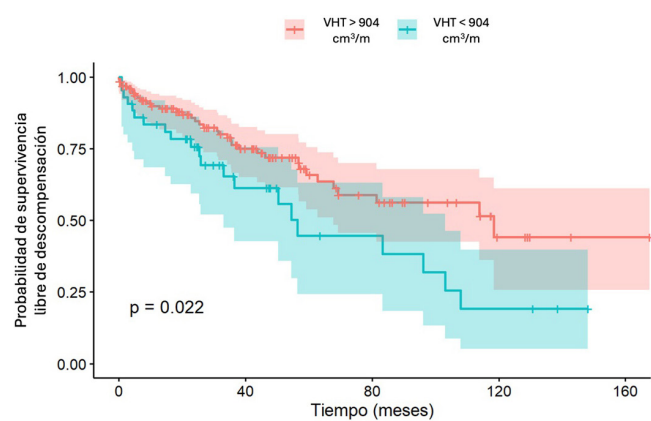
José Ferrusquía-Acosta¹, Damián Gil-Bello², Marta Vidal³, Chengjian Wu⁴, Yi Shen⁴, Xuefeng Luo⁴, Fátima Torres Gómez⁵, Mariano José Parada Blázquez⁶, Álvaro Giráldez Gallego⁵, Katharina Lampichler⁷, Lorenz Balcar⁸, Bernhard Scheiner⁸, Ainhoa Sánchez Lorenzo⁹, Daniel Selva Talón¹⁰, Edilmar Alvarado⁹, Dario Saltini¹¹, Denise Squecco¹², Filippo Schepis¹¹, Héloïse Giudicelli¹³, Mathilde Wagner¹⁴, Dominique Thabut¹³, Marta García-Calonge¹⁵, Elena Uceda-Andrés¹⁶, Carmen Álvarez-Navascués¹⁵, Özgür M. Koc¹⁷, Razan L. Miclea¹⁸, Esther Maderuelo¹⁹, Elba Llop¹⁹, Diana Fuertes Bailón²⁰, Cristina Solé¹, Meritxell Casas¹, Jordi Sánchez-Delgado¹, Mireia Miquel¹ y Mercedes Vergara¹

¹Unitat d'Hepatologia, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, España. ²Servei de Radiologia, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, España. ³Servei d'Anatomia Patològica, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, España. ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Sichuan University-University of Oxford Huaxi Joint Centre for Gastrointestinal Cancer, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China. ⁵Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. ⁶Radiology Department, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. ⁷Division of Radiology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Austria. ⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Austria. ⁹Department of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹⁰Department of Radiology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹¹Severe Liver Diseases (MEC) Departmental Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. ¹²Radiology Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. ¹³Department of Hepatology and Gastroenterology, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, Francia. ¹⁴Department of Radiology, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, Francia. ¹⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁶Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos. ¹⁸Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos. ¹⁹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, Majadahonda, España. ²⁰Unitat de Suport a la Recerca, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España.

Introducción: La volumetría esplácnica tiene valor pronóstico en la cirrosis, pero su impacto en la enfermedad vascular portosinusoidal (EVPS) es desconocido. Este estudio analiza la volumetría esplácnica, su evolución y su influencia en el pronóstico de esta enfermedad.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico y observacional en pacientes con EVPS con un TAC abdominal de 10 centros de la red VALDIG. Se midieron los volúmenes hepáticos izquierdo (VHI), derecho (VHD) y total (VHT), y el volumen esplénico total (VET), normalizados por altura (a). Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte, trasplante o última visita. Un análisis de regresión de Cox identificó factores asociados con el desenlace compuesto de descompensación y muerte. La dinámica de la volumetría esplácnica fue evaluada en pacientes con un segundo TAC realizado al menos un año después.

Resultados: Se incluyeron 177 pacientes con EVPS (edad 51 ± 16 años; 60% hombres; 53% con várices de alto riesgo; 44% con descompensación previa, Child-Pugh 6 ± 2 y MELD 10 ± 4). Los volúmenes normalizados fueron: VHI-a 230 ± 118 , VHD-a 580 ± 242 , VHT-a 810 ± 281 y VET-a 843 ± 657 cm³/m. Durante un seguimiento de 32 meses, el 23% se descompensó, el 6% se trasplantó y el 17% falleció. Los pacientes con desenlace compuesto tenían un VHT-a mayor (885 vs. 773 ; $p = 0,008$) debido a un aumento del VHD-a (648 vs. 546 ; $p = 0,013$). En el análisis multivariado, la edad (aHR:1,04; $p < 0,001$), las comorbilidades asociadas (aHR: 1,86; $p = 0,034$) y el VHT-a > 904 cm³/m [percentil-75] (aHR: 1,87; $p = 0,028$) se asociaron independientemente con el desenlace compuesto. En 76 pa-



cientes con un segundo TAC, el 25% mostró un aumento medio del VHT del 19%, y el 75% una disminución media del 16%.

Conclusiones: La hepatomegalia confiere un peor pronóstico en la EVPS y podría ayudar a identificar un grupo de pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos más agresivos. Con el avance de la enfermedad, el VHT tiende a disminuir, similar a lo que ocurre en la cirrosis.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Sesión General 4

Moderan:

Rafael Esteban (Barcelona) y Rocío Gallego (Sevilla)

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

EVALUACIÓN DE LA RECOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA POR ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATÓSICA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA

Alba Jiménez-Masip^{1,2,3}, Teresa Broquetas^{3,4,5}, Octavi Bassegoda^{6,7,8}, Sergio Muñoz-Martínez^{1,2,9}, Diego Rojo^{3,4,5}, Anna Soria^{6,7,8}, Cautar El Maimouni^{6,7,8}, José A. Carrión^{3,4,5}, Pere Ginès^{6,7,8,10}, Joan Genescà^{1,2,3,10}, Isabel Graupera^{6,7,8,10} y Juan M. Pericàs^{1,2,3,10}

¹Liver Unit, Digestive Diseases Area, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ²Vall d'Hebron Institute for Research, Barcelona, España. ³Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Secció d'Hepatologia, Servei de Digestiu, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁵Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España. ⁶Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁷Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. ⁸Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España. ⁹Universitat de Barcelona, España. ¹⁰Spanish Centers for Biomedical Research in Liver and Digestive Diseases, Madrid, España.

Actualmente, no existe consenso sobre la definición ni datos de recompensación hepática en pacientes con cirrosis por enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). El objetivo es evaluar la incidencia y los factores asociados a la recompensación en pacientes con cirrosis descompensada por MASLD. Estudio de cohorte realizado en 3 hospitales universitarios de Cataluña. Se incluyeron individuos con cirrosis por MASLD en el momento de su primera descompensación (ascitis, encefalopatía hepática, peritoni-

tis bacteriana espontánea y hemorragia por hipertensión portal) y se siguieron de manera prospectiva hasta la muerte, trasplante hepático o último seguimiento. Se recogieron las características basales y los seguimientos semestrales. La recompensación hepática se definió, inspirado en los criterios de Baveno VII, como la ausencia de descompensación clínica durante al menos 1 año sin necesidad de tratamiento específico, junto con una mejora mantenida de la función hepática (Child-Pugh A y/o MELD-Na < 10). La eliminación de la etiología subyacente no se incluyó en la definición de recompensación. Se evaluaron los factores asociados a la probabilidad de recompensación mediante modelos univariados y multivariados de regresión para riesgos competitivos. Se incluyeron un total de 115 pacientes (mediana de edad 67 ± 9,5, 53% hombres, 28% obesos, 71% diabetes mellitus y 46% dislipemia). La mayoría presentaban un Child-Pugh B (66%) con una puntuación media de MELD 11 ± 5. A los 2 años de seguimiento, el 18% de los pacientes alcanzó los criterios de recompensación. La incidencia acumulada de recompensación fue del 17% a los 2 años, 22% a los 4 años y 24% a los 6 años. En el análisis multivariado, los niveles de colesterol (SHR: 0,988 [IC95%: 0,978-0,999]; p = 0,044) y fosfatasa alcalina (SHR: 0,989 [IC95%: 0,980-0,998]; p = 0,025) se asociaron a una menor probabilidad de recompensación, mientras que la categoría Child-Pugh A (SHR: 5,137 [IC95%: 1,726-15,28]; p = 0,003) a una mayor probabilidad de recompensación. Además, la recompensación hepática se asociaba significativamente a una mayor supervivencia global y menor mortalidad de causa hepática. La recompensación hepática en cirrosis por MASLD es posible con una incidencia acumulada del 17% a los 2 años después de la primera descompensación. El control metabólico y la función hepática parecen ser los factores más determinantes.

Cáncer de hígado “Básica”

TARGETING SLU7 AGAINST CANCER

Carla Rojo¹, Aaron Otero¹, María Elizalde¹, María Azkona¹, Álvaro Gutiérrez-Uzquiza², Diego Alignani³, Amaia Lujambio⁴, Maite G. Fernández-Barrena^{1,5,6}, Matías A. Ávila^{1,5,6}, María Arechederra^{1,5,6} and Carmen Berasain^{1,5}

¹Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Pharmacy Faculty, Complutense University of Madrid, Spain. ³Flow Cytometry Core, Center for Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁴Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. ⁵National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain. ⁶IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: We have previously demonstrated that cancer cells from different origins, including hepatocellular carcinoma (HCC), melanoma, lung, colon or breast cancer, depend on the splicing factor SLU7 for their survival. Mechanistically, SLU7 knockdown-induced apoptosis is preceded by oxidative stress, the accumulation of R-loops and the induction of transcription dependent genomic instability, DNA damage and replicative catastrophe, events accompanied by the accumulation of multiple aberrant splicing isoforms as well as alterations of DNA methylation and transcription. Therefore, we hypothesize that SLU7 silencing could represent a good strategy to treat cancer.

Methods: To evaluate the effect of SLU7 silencing on tumor growth, we generated stable mouse HCC Pm299L cells in which SLU7 expression can be knocked down upon doxycycline (DOX) treatment through two inducible systems: iCRISPR/Cas9 gene edition (Pm299L-iCas9-sgSLU7) and shRNAi (Pm299L-shSLU7i). Pm299L-iCas9-sgNTC and Pm299L-shNTC cells were also generated as control. Cells were injected subcutaneously into the flanks of 6-week-old female C57BL/6J and nude BALB/c mice. Once tumors were established, DOX was administered daily by gavage. Additionally, subcutaneous tumors were established with Pm299L, 4T1 mouse breast cancer, and HCT116 human colon cancer cells. Specific mouse or human SLU7 siRNAs in nanoparticles (SilenceMag™ Transfection Reagent), were delivered to the tumors.

Results: *In vitro* studies verified reduction of SLU7 protein levels after DOX treatment in Pm299L-iCas9-sgSLU7, accompanied by SLU7 gene edition, and Pm299L-shSLU7i cells. As expected, the viability of those cells was compromised, as previously demonstrated upon SLU7 knockdown by siRNA. *In vivo*, DOX administration to immunocompetent mice with established Pm299L-shSLU7i xenograft tumors led to a significant reduction in tumor volume (p-value 0.0495) compared to PBS administration. Additionally, SLU7 edition via DOX administration in established Pm299L-iCas9-sgSLU7 xenograft tumors in immunocompetent and immunocompromised mice resulted in notable decreases in tumor volume (p = 0.0002 and p = 0.0008) and tumor weight (p = 0.0002 and p = 0.0002), compared to PBS. In contrast, DOX administration did not reduce the size of Pm299LiCas9-sgNTC tumor xenografts. Importantly, we also assessed the therapeutic potential of delivering SLU7 siRNAs in magnetic nanoparticles into established xenograft tumors. Intratumoral SLU7 silencing led to a significant growth reduction of not only mouse Pm299L HCC tumors, but also of xenograft tumors induced with mouse breast cancer cells (4T1) and human colon cancer (HCT116), demonstrating the widespread antitumoral effect of SLU7 silencing.

Conclusions: Taken together, our data confirm that SLU7 silencing *in vivo* could be considered as a potential antitumoral strategy.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

THE AMMON-OHE MODEL PREDICTS LIVER-RELATED COMPLICATIONS IN OUTPATIENTS WITH CIRRHOSIS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY OF THE AMMON CONSORTIUM

María Pilar Ballester^{1,2}, Paloma Poyatos¹, Lorenz Balcar³, Thomas H. Tranah⁴, José Sánchez¹, Javier Ampuero⁵, Karen L. Thomsen⁶, María Desamparados Escudero^{1,7}, Carmina Montoliu^{2,8}, Thomas Reiberger⁹, Debbie L. Shawcross⁴, Manuel Romero-Gómez⁵, Mattias Mandorfer⁹, Rajiv Jalan^{10,11} and Juan Antonio Carbonell-Asins²

¹Digestive Disease Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain. ²INCLIVA Biomedical Research Institute, Valencia, Spain. ³Vienna Hepatic Hemodynamic Laboratory, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria. ⁴Institute of Liver Studies, Dept of Inflammation Biology, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, United Kingdom. ⁵Digestive Diseases Department, Ciberehd, Virgen del Rocío University Hospital, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVRI/CSIC/US), University of Seville, Spain. ⁶Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark. ⁷Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Valencia, Spain. ⁸Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Valencia, Spain. ⁹Vienna Hepatic Hemodynamic Laboratory, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria. ¹⁰Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Campus, London, United Kingdom. ¹¹European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF Clif).

Introduction and objectives: Prediction tools to risk stratify outpatients with cirrhosis for the occurrence of liver-related complications and death are invasive or not widely available. Recently, the AMMON-OHE model has been validated for the prediction of overt hepatic encephalopathy (OHE) occurrence, with a better prediction error than traditional psychometric tests and disease severity scores. This study was performed to test the ability of the AMMON-OHE model compared with other non-invasive prognostic scores for risk stratification regarding development of liver-related complications in outpatients with cirrhosis.

Methods: This observational, prospective cohort study included 1,575 outpatients with cirrhosis from 5 independent liver units. The primary endpoint was a composite of bacterial infection, variceal bleeding, new onset or worsening of ascites and OHE. Secondary endpoints were acute-on-chronic liver failure (ACLF) and liver-related mortality. Random forest methods were used and Integrated Brier Scores (IBS) were calculated to evaluate performance of each model.

Results: Overall, 597 (38%) patients developed liver-related complications, 143 (10%) ACLF and 202 (13%) died over a median follow-up of 17 (IQR 4-46) months. The AMMON-OHE model showed an IBS of 0,180 for liver-related complications, with a lower prediction error than MELD (0.212), MELD-Na (0.210), MELD 3.0 (0.206), Child-Pugh (0.185), and other combinations of both with albumin, creatinine, sodium and white cell count (0.183-0.104). Its higher predictive accuracy was reproduced for bacterial infection (IBS 0.135), variceal bleeding (IBS 0.069) and ACLF (IBS 0.085).

Conclusions: These results of the study show that the AMMON-OHE model performs better than the currently used prognostic models to identify outpatients with cirrhosis at highest risk for developing liver-related complications.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

A NEW DIHYDROCERAMIDE DESATURASE INHIBITOR IMPROVES STEATOSIS AND INFLAMMATION IN A MOUSE MODEL OF MASLD

Karla Cevallos¹, Bohdan Babiý¹, Silvia Sacristán¹, Irene Chavarría¹, Rebeca Bustos¹, Javier Martínez-Botas¹, Jordi Bujons², Gemma Fábrias², José Luis Abad² and Óscar Pastor¹

¹Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain. ²Instituto de Química Avanzada de Cataluña-CSIC, Barcelona, Spain.

Introduction: Observational studies report a consistent association between the increase in circulating levels of ceramides (Cer) and worse outcomes in obesity, type 2 diabetes (T2D), and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [Babiý et al. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2023;1868:159318]. Blocking liver ceramide production by inhibiting dihydroceramide desaturase-1 (DEGS1), the enzyme responsible for the conversion of dihydroceramides (dhCer) into ceramides (Cer) in the liver, is a potential pharmacological target, but therapeutics to safely lower ceramides in humans have not been developed.

Objectives: The objectives of this work were: 1) to design and select new small molecule inhibitors of DEGS1, and 2) to explore their effects in a mouse model of MASLD.

Methods: Small molecule candidates for DEGS1 inhibition were obtained by organic synthesis from vitamin A/E lead compounds. DEGS1 activity was screened in mouse liver microsomes and a hepatocyte-like cell line (Huh7). Inhibitors were subsequently tested for liver DEGS1 activity *in vivo* in C57BL/6J mice. Finally, the best candidate (CLOP1) was injected for 8 weeks into mice fed a high-fat diet (HFD) with high carbohydrate content. Animals were sacrificed at 16, 22, and 30 weeks to reproduce a wide spectrum of histological damage (steatosis, inflammation, and fibrosis). Lipidomic measurements were performed by LC-MS/MS (<https://clipidomics.com>). Steatosis, inflammation, and fibrosis were examined by liver histology. Expression analysis was measured by qRT-PCR.

Results: Small molecule candidates were screened using a structure-activity relationship approach (SAR). CLOP1 demonstrated better *in vitro* inhibitory activity in mouse liver and Huh7 cell cultures than known inhibitors of DEGS1 like GT-11 and 4-HPR. Intra-peritoneal injection of CLOP1 for 8 weeks decreased the Cer/dhCer ratio (a surrogate marker of DEGS1 inhibition). Further analysis demonstrated the bioavailability of CLOP1 in the liver of animals. Administration of CLOP1 to HFD mice reduced steatosis at 16 and 22 weeks and triacylglycerols in the liver. The inflammatory activity was also reduced and correlated with changes in transaminase levels (ALT, AST) and liver mRNA gene expression (Tnfa, Mcp1, Timp1, Tgfb1) at 16, 22, and 30 weeks. Fibrosis (Sirius-red and Col1a1) was reduced in the liver of treated animals.

Conclusions: We identified CLOP1, a new small molecule DEGS1 inhibitor with *in vitro* activity in the nanomolar range. Administration of CLOP1 in a MASLD mouse model reached the liver and improved liver steatosis, inflammation, and fibrosis.

Funding: This work was funded by project PI21/01173 & PI24/00423.

Hepatitis virales “Clínica”

DIAGNÓSTICO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA EN ESPAÑA: ESTUDIO DDR ESPAÑA

Ana Alberola Romano¹, Alberto Vázquez Blanquino¹, Adolfo de Salazar¹, Raquel Carracedo², Ana Fuentes¹, Ricardo Arcay³, Maitane Aranzamendi Zaldumbide⁴, Roberto Alonso Fernández⁵, Eva Cascales⁶, Luz Moldes⁷, Matilde Trigo⁸, María José Gude⁹, Iker Falces¹⁰, Patricia Ordóñez¹¹, Sandra Cortizo¹², María Reyes Vidal-Acuña¹³, María del Rosario Sánchez Benito¹⁴, Encarnación Ramírez Arellano¹⁵, María del Pilar Luzón-García¹⁶, Carmen Liébana¹⁷, Ana María Domínguez Castaño¹⁸, Natalia Montiel Quezel-Guerraz¹⁹, Antonio Sampedro²⁰, Francisco Franco Álvarez de Luna²¹, Ana Belén Pérez²², Alberto de la Iglesia Salgado²³, Ana Miqueliez Zapatero²⁴, Belén Lorenzo²⁵, Carmen Gómez²⁶, Gabriel Reina²⁷, Fernando Fernández²⁸, Juan Carlos Galán²⁹, Isabel Viciano³⁰, José Joaquín Blas Señalada³¹, Magdalena Lara³², Luis Elorduy Otazua³³, Ana Rodríguez-Fernández³⁴, Dolores Ocete³⁵, María Asunción Iborra³⁶, Beatriz Castro Hernández³⁷, Susana Rojo Alba³⁸, Berta Becerril Carral³⁹, Marta Lerate Alba⁴⁰, Carolina Freyre⁴¹, Gonzalo Rivas Hernández⁴², Sonia Algarate Cajo⁴³, Pablo Fraile Ribot⁴⁴, Miriam Blasco⁴⁵, María Carmen Lozano Domínguez⁴⁶, Waldo Sánchez-Yebra⁴⁷, Paloma Liendo⁴⁸, María Jesús del Amor Espín⁴⁹, Sonsoles Garcinuño Pérez⁵⁰, Yasmina Martín⁵¹, María Aroca⁵², María Lourdes Molina⁵³, Pablo Fernández⁵⁴, Margarita Cámara⁵⁵, María José López de Goikoetxea⁵⁶, María Luz Núñez⁵⁷, Maite García Valero⁵⁸, Esther Manrique González⁵⁹, Antonio Puerta⁶⁰, César Gómez⁶¹, Inocencio Beltrán Cifuentes⁶², Pilar Álvarez Sastre⁶³, Marta Sandoval Torrientes⁶⁴, Alicia Beteta López⁶⁵, Susana García-de Cruz⁶⁶, Ruth Saez⁶⁷, María José Pena⁶⁸, Federico García¹ y Antonio Aguilera²

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España. ³Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

⁴Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, España.

⁵Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

⁶Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca, España.

⁷Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España.

⁸Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España.

⁹Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

¹⁰Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

¹¹Hospital Universitario Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos, El Ferrol, España.

¹²Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

¹³Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, España.

¹⁴Hospital Universitario de Badajoz, España.

¹⁵Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

¹⁶Hospital Universitario de Poniente, El Ejido, España.

¹⁷Hospital Universitario de Jaén, España.

¹⁸AGS Sur de Sevilla, España.

¹⁹Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

²⁰Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

²¹Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

²²Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

²³Hospital Infanta Elena, Huelva, España.

²⁴Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

²⁵Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

²⁶Hospital Universitario Araba, Álava, España.

²⁷Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

²⁸Hospital Costa del Sol, Marbella, España.

²⁹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

³⁰Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

³¹Hospital Universitario de Albacete, España.

³²Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Tenerife, España.

³³Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya, España.

³⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

³⁵Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

³⁶Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia,

España. ³⁷Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ³⁸Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ³⁹Hospital Universitario de Jerez, España. ⁴⁰Hospital Regional de Málaga, España. ⁴¹Hospital Universitario de Puerto Real, España. ⁴²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴³Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ⁴⁴Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España. ⁴⁵Hospital San Pedro, Logroño, España. ⁴⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁴⁷Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. ⁴⁸Hospital Universitario de Basurto, España. ⁴⁹Hospital General Universitario Santa Lucía, Murcia, España. ⁵⁰Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁵¹Hospital Universitario Doctor José Molina Orosa, Lanzarote, España. ⁵²Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas, España. ⁵³Hospital Universitario de La Palma, España. ⁵⁴Hospital Virgen del Castillo, Yecla, España. ⁵⁵Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia, España. ⁵⁶Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España. ⁵⁷Hospital General Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁵⁸Complejo Asistencial de Palencia, España. ⁵⁹Hospital de Valdepeñas, España. ⁶⁰Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. ⁶¹Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, España. ⁶²Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares, España. ⁶³Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España. ⁶⁴Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, España. ⁶⁵Hospital General Universitario Ntra. Sra. del Prado, Talavera de la Reina, España. ⁶⁶Hospital Santa Bárbara, Soria, España. ⁶⁷Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España. ⁶⁸Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Objetivos: El estudio DDR España tiene como objetivos principales conseguir la implementación del diagnóstico de doble reflejo del virus de la hepatitis delta (DDR), estimar la seroprevalencia y prevalencia, y caracterizar la infección por VHD en España.

Métodos: Estudio nacional, multicéntrico, ambispectivo y observacional. Incluye un análisis retrospectivo de la utilización del DDR en 2022-23 y una fase prospectiva iniciada en 2024 para, además, estudiar las características virológicas, clínicas y demográficas de los pacientes diagnosticados en los centros participantes. Hemos evaluado el cumplimiento del algoritmo DDR y descrito la cascada diagnóstica, que incluye pasos desde la identificación de pacientes con HBsAg hasta la confirmación de los casos positivos de ARN-VHD.

Resultados: La cohorte del estudio incluyó a 41,449 individuos HBsAg positivos de 69 centros en 16 de las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) de España. En 2022, el 55,1% de estos pacientes fueron sometidos a pruebas reflejas, con tasas de participación variando entre el 4,2% y el 98,7%. En 2023, esta tasa aumentó al 64,8% (25-100%) ($p < 0,0001$). La prevalencia de anti-VHD fue del 5,6% (IC95% 5,2-6,1) en 2022 y del 4,9% en 2023 (IC95% 4,6-5,3), con variaciones significativas entre las CCAA. La proporción de pacientes anti-VHD positivos con prueba de ARN-VHD aumentó del 72,6% en 2022 al 90,8% en 2023 ($p < 0,0001$). Las tasas de infección crónica activa fueron del 40,2% (IC95% 35,5-45,1) en 2022 y del 31,6% (IC95% 28,0-35,3) en 2023. La fase prospectiva se ha iniciado en el tercer trimestre de 2024; hasta la fecha se han incluido 57 pacientes anti-VHD positivos, con una mediana de edad de 51 años (IQR 38,5-56,5), 32% hombres, 57% españoles, 14% coinfectados por VIH, 18% coinfectados VHC (2 con hepatitis C activa), 12 (21%) de ellos presentaron un valor de FIB-4 $> 2,67$ y 7 (12,2%) un valor de APRI $> 1,5$. Veinte pacientes (35%) presentaron ARN-VHD, con una mediana de 4,95 log UI/ml ARN-VHD (IQR 3,46-5,23) y 93% genotipo 1; de entre estos, 7 (35%) de ellos presentaron un valor de FIB-4 $> 2,67$ y 5 (25%) un valor de APRI $> 1,5$.

Conclusiones: Este estudio, el mayor de este tipo realizado en España, revela disparidades significativas en las pruebas del virus de la hepatitis Delta (VHD) entre las CCAA españolas, lo que subraya una necesidad urgente de mejora a nivel nacional. La amplia

gama de adherencia a las pruebas indica la necesidad de mejorar la educación, racionalizar las directrices y ampliar la difusión de la información. La implementación de estas estrategias unificará y reforzará el enfoque español hacia el diagnóstico del VHD, garantizando un acceso equitativo a la atención sanitaria y mejores resultados en todas las regiones.

Trasplante hepático “Básica”

LA MELATONINA REDUCE LA LESIÓN HEPÁTICA POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EXACERBADA POR LA EDAD A TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DE LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA NLRP3

Ángela Berlana¹, Ikram Ben Jeddou², Esther Rey¹, Hassen Ben Abdennebi², Mohamed Amine Zaouali^{2,3} y Águeda González Rodríguez⁴

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

²Laboratory of Human Genome and Multifactorial Diseases (LR12ES07), Faculty of Pharmacy, University of Monastir, Tunisia.

³Department of Life Sciences and Biotechnology, Higher Institute of Biotechnology of Monastir, University of Monastir, Tunisia.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, España.

Introducción y objetivos: La demanda de trasplantes hepáticos sigue en constante aumento superando la disponibilidad de órganos. Por ello, resulta de gran interés explorar nuevas estrategias que puedan contribuir a ampliar el grupo de donantes. El uso de órganos de donantes de edad avanzada, que constituyen una proporción creciente de candidatos potenciales, presenta un mayor riesgo de complicaciones postrasplante debido a una lesión hepática por isquemia-reperfusión (IR) exacerbada. La inflamación es un factor crítico en la lesión por IR, y la activación del inflamasoma NLRP3 desempeña un papel clave en las respuestas inflamatorias relacionadas tanto con la IR como con el envejecimiento. Aunque la melatonina (MLT) ha mostrado su potencial en la reducción de la activación de este inflamasoma durante la IR, no se han estudiado sus efectos en un modelo de IR asociado al envejecimiento. Este estudio tiene como objetivo, por un lado, evaluar si el envejecimiento influye en la lesión por IR y, por otro lado, explorar el potencial de la MLT para mitigar el daño hepático inducido por la IR agravado por la edad.

Métodos: Se realizó un análisis histopatológico y molecular de hígados de ratas Wistar macho jóvenes (8 semanas de edad) y envejecidas (22 meses de edad), sometidas a 60 minutos de isquemia cálida, seguido de un periodo de reperfusión de 6 o 24 horas. La MLT se administró a ratas envejecidas según el siguiente protocolo: 30 minutos antes de la isquemia, 10 minutos antes de la reperfusión y 2 horas después del inicio de la reperfusión.

Resultados: Las ratas envejecidas sometidas a IR presentaron un daño hepático significativo, evidenciado por niveles elevados de transaminasas en suero, áreas de lesión más extensas y mayor depósito de colágeno en comparación con las ratas jóvenes. La administración de MLT mejoró notablemente la degeneración hepática, reduciendo la liberación de transaminasas y atenuando los cambios histopatológicos inducidos por la IR. Además, las ratas envejecidas sometidas a IR mostraron niveles más altos de estrés oxidativo e inflamación, reflejados en los niveles elevados de 4HNE, IBA1 y TNF α , los cuales fueron revertidos por el tratamiento con MLT. Asimismo, se investigó el efecto de la MLT sobre la respuesta infla-

matoria mediada por la activación del inflammasoma NLRP3. En las ratas envejecidas sometidas a IR, los niveles hepáticos de ASC1, de caspasa 1 fragmentada y de IL1 β procesada fueron mayores que en las ratas jóvenes, disminuyendo significativamente con el tratamiento de MLT.

Conclusiones: Estos datos sugieren que la administración de MLT reduce eficazmente las lesiones hepáticas inducidas por IR al inhibir la activación del inflammasoma NLRP3 en ratas envejecidas, sugiriendo que podría ser un tratamiento para mejorar la viabilidad de órganos de donantes de edad avanzada, que son más susceptibles de sufrir un daño hepático exacerbado por IR.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

BIOMARCADORES DE FRAGILIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS TRATADOS MEDIANTE UNA INTERVENCIÓN MULTIFACTORIAL

Germán Soriano^{1,2}, Luca Laghi³, Sara Vega⁴, Maria Àngels Ortiz⁵, Giacomo Rossi⁶, Eva Román^{1,2,7}, Carlo Mengucci³, Elisabet Cantó⁵, Lucia Biagini⁶, Zaida Soler⁴, Elisabet Sánchez², Maria Mulet⁵, Marc Pons-Tarin⁴, Álvaro García-Osuna¹, Eulàlia Urgell¹, Naujot Kaur¹, María Poca^{1,2}, Berta Cuyàs^{1,2}, Edilmar Alvarado^{1,2}, Silvia Vidal^{5,7}, Andreu Ferrero-Gregori⁵, Chaysavanh Manichanh⁴ y Àngels Escorsell^{1,7}

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

²CIBERehd, España. ³Universidad de Bolonia, Italia. ⁴Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. ⁵Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España. ⁶Universidad de Camerino, Italia. ⁷Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: La fragilidad es un factor pronóstico relevante de mortalidad, mayores necesidades sanitarias y peor calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cirrosis, independientemente del grado de insuficiencia hepática. Los biomarcadores de fragilidad han sido poco estudiados en estos pacientes.

Objetivos: Analizar potenciales biomarcadores asociados a la fragilidad y su mejoría tras una intervención multifactorial en pacientes con cirrosis.

Métodos: Se analizaron muestras de suero y orina de pacientes ambulatorios con cirrosis que participaron en un estudio previo (Román, Hepatol Commun 2024) en el que se evaluó la fragilidad mediante el Liver Frailty Index (LFI). Los pacientes frágiles y prefrágiles fueron aleatorizados a una intervención multifactorial que incluía ejercicio en casa, aminoácidos de cadena ramificada y un probiótico multiespecies, o control durante 12 meses. Se analizó una batería de biomarcadores de inflamación, translocación bacteriana y daño hepático en sangre y orina, y metabolómica no dirigida mediante 1H-NMR en suero. Se determinó la composición de la microbiota fecal por secuenciación metagenómica *shotgun* al inicio y a los 12 meses. La composición corporal se evaluó mediante análisis de impedancia bioeléctrica (BIA).

Resultados: Se incluyeron 37 pacientes, 32 frágiles o prefrágiles y 5 robustos. Al inicio del estudio, el LFI se correlacionó con la edad, la masa muscular, el ángulo de fase, *lipopolysaccharide binding protein* (LBP), CD163 soluble (sCD163), ADN mitocondrial (mtDNA), *fibroblast growth factor 21* (FGF-21), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (uNGAL) urinaria, claudina-3 urinaria y los metabolitos manosa, etanol e isoleucina. No encontramos correlación entre el LFI y el grado de insuficiencia hepática evaluado mediante Child-Pugh y MELD. Durante el estudio, los pacientes del grupo intervención presentaron una mejora en el LFI y una disminución en la proteína C reactiva, LBP, sCD163 y *caspase-cleaved keratin 18* (ccK18) en comparación con el grupo control. La metabolómica mostró una disminución de dimetilsulfona y creatinina, y un aumento de malonato, ornitina, isoleucina y valina. La metagenómica demostró correlación entre LFI y la abundancia de *Rothia dentocariosa*, y un cambio en la composición de la microbiota después de la intervención, principalmente en la abundancia de *Akkermansia muciniphila*, *Streptococcus thermophilus*, *Ruminococcus gnavus* y varios *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Conclusiones: La fragilidad en pacientes con cirrosis se asocia con biomarcadores de inflamación sistémica, translocación bacteriana y daño hepático, así como con alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y los ácidos grasos de cadena corta y cambios en la composición de la microbiota intestinal.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Sesión General 5

Moderan:

Annalisa Berzigotti (Berna) y Carmen Vinaixa (Valencia)

Hepatitis virales “Clínica”

REGISTRO HEPATITIS DELTA AEEH: DATOS DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL CON BULEVIRTIDA

Adriana Palom¹, Álvaro Giráldez², Mar Riveiro¹, Anna Pocurull³, Sara Lorente⁴, Susana Llerena⁵, Marta Hernández-Conde⁶, Javier García-Samaniego⁷, Carolina Delgado⁸, Fátima Torres², Mónica Pérez⁹, Carme López¹⁰, Manuel Rodríguez¹¹, Miguel Hernández¹², María Buti¹ y Sabela Lens³

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona, España. ²Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁴Servicio de Hepatología, Hospital Lozano Blesa, Zaragoza, España. ⁵Servicio de Hepatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁶Servicio de Hepatología, Hospital Puerta del Hierro, Madrid, España. ⁷Servicio de Hepatología, Hospital La Paz, Madrid, España. ⁸Servicio de Hepatología, Hospital Universitario de Toledo, España. ⁹Servicio de Hepatología, Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, España. ¹⁰Servicio de Hepatología, Hospital Josep Trueta, Girona, España. ¹¹Servicio de Hepatología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. ¹²Servicio de Hepatología, Hospital Universitario de Cáceres, España.

Introducción: Bulevirtida (BLV) es el primer tratamiento específico para la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD). En España se aprobó (precio reembolso) en febrero 2024

para pacientes con fibrosis > F2. Hasta la fecha, no existen datos sobre el uso de este fármaco en práctica clínica real en nuestro país por lo que nos propusimos evaluar las características clínicas de los pacientes con VHD incluidos en el registro Hepatitis Delta de la AEEH que han iniciado BLV hasta la fecha.

Métodos: Registro prospectivo de los pacientes que inician BLV. Se recogen variables demográficas, clínicas y analíticas al inicio del tratamiento con BLV y cada 6 meses. A los 6 meses de tratamiento, se definió respuesta virológica total como descenso de al menos 2 log ARN VHD o su negativización, respuesta parcial (descenso de 1-2 log) y respuesta combinada si además se normalizaban los niveles de ALT.

Resultados: Se obtuvieron datos de 49 pacientes, siendo la mayoría varones (65%) y con edad mediana (IQR) de 49 (41-56) años. El 42% de los pacientes eran de origen español y el 30% de Europa del Este, fundamentalmente Rumanía. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento con análogos de nucleos(t)idos siendo el tenofovir el más usado (63%). Además, un 37% había recibido tratamiento con interferón sin repuesta previa. Al diagnóstico de la infección VHD, el 51% ya presentaban cirrosis hepática por criterios histológicos o no invasivos mientras que al inicio del BLV, este porcentaje se incrementaba al 72%. Además, un 32% presentaba varices esofágicas y únicamente 3 pacientes tenían antecedente de descompensación previa. Desde el punto de vista analítico, el valor mediano de ALT fue de 75 (54-108) U/L y un 46% presentaba ALT > 80 U/L. Al inicio del BLV, los valores de ARN VHD fueron de 5,2 log¹⁰ (3,9-5,6) aunque los métodos de determinación fueron heterogéneos entre los centros. Hasta la fecha, 5 pacientes alcanzaron los 6 meses de tratamiento con datos ARN VHD, todos normalizaron los niveles de ALT, 2 pacientes presentaron respuesta virológica parcial (> 1 log) y 1 respuesta virológica y combinada.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes que inician BLV en España son varones jóvenes que tienen cirrosis establecida (70%) y hasta un tercio presentan signos de hipertensión portal. Los datos del registro Delta de la AEEH, en continua monitorización, permite la evaluación prospectiva de respuesta al tratamiento con BLV en práctica clínica real.

Cáncer de hígado “Clínica”

THE INTRATUMORAL MICROBIOME IN HCC AND ITS IMPACT ON TREATMENT RESPONSE

Ugne Balaseviciute¹, Mohammad Rahbari^{2,3}, Fabian Springer⁴, Roser Pinyol¹, Roger Esteban-Fabro⁵, Albert Gris-Oliver¹, Marta Piqué-Gili⁵, Jessica Zucman-Rossi^{6,7}, Georg Zeller^{4,8}, Josep M. Llovet^{1,9,10} and Mathias Heikenwälder^{2,11,12}

¹Translational Research in Hepatic Oncology, Liver Unit, FRCB-IDIBAPS-Hospital Clínic Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ²Division of Chronic Inflammation and Cancer, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany. ³Department of Surgery, University Hospital Mannheim, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany. ⁴Structural and Computational Biology Unit, European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany. ⁵Translational Research in Hepatic Oncology, Liver Unit, FRCB-IDIBAPS-Hospital Clínic Barcelona, Universitat de Barcelona, Spain. ⁶Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Inserm, Université de Paris, Team 'Functional Genomics of Solid Tumors', Equipe Labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer, Labex Oncolimmunology, Paris, France. ⁷Institut du Cancer Paris CARPEM, AP-HP, Department of Oncology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France. ⁸Leiden University Center for Infectious Diseases (LUCID), Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands. ⁹Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. ¹⁰Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, Spain. ¹¹The M3 Research Center, Eberhard-Karls Universität Tübingen, Tübingen, Germany. ¹²Cluster of Excellence iFIT (EXC 2180), Eberhard Karls University, Tübingen, Germany.

Introduction and objectives: Intratumoral bacteria are increasingly recognized as influential within the tumor microenvironment (TME), impacting cancer progression and response to therapy. However, their role remains poorly unexplored in hepatocellular carcinoma (HCC), the third most common cause of cancer-related mortality worldwide. We recently reported two distinct HCC TME subtypes in patients treated with atezolizumab+bevacizumab (atezo+bev): *ImmunePos*, characterized by CD8+ T effector cells and CXCL10+ macrophages and associated with atezo+bev responses, and *ImmuneNeg*, lacking immune cell infiltration. Here we aimed to: 1) assess the composition of intratumoral microbiome fingerprint in HCC, and 2) investigate the clinical significance of tumor resident bacteria in response to atezo+bev in HCC.

Methods: We characterized the intratumoral microbiome in a total of 859 untreated HCCs and 247 HCC samples from patients treated with atezo+bev from the IMBrave150 and GO30140 clinical trials. RNAseq was used to profile the HCC-resident microbiome at the genus level. Transcriptomic reads were screened for microbial content with the PathSeq pipeline in the Genome Analysis Toolkit. Reads aligning to the human GRCh38 genome were removed, and the remaining reads were mapped to microbial reference genomes. To filter out contaminants and adjust for batch effects, we retained only genera with a relative abundance of $\geq 1^{-3}$ in at least 10% of samples. The association between bacterial prevalence (present in > 10% of samples) and abundance with progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and our TME classification was evaluated.

Results: Analysis of 859 HCC cases revealed a unique microbiome signature including *Mesorhizobium*, *Tepidimonas*, *Cloacibacterium*, *Gordonia*, *Acinetobacter*, *Bacillus*, and *Mycobacterium* that were significantly enriched in HCC vs. adjacent non-tumor liver tissue ($q < 0.2$). Furthermore, the prevalence of *Bacillus* in HCCs of

atezo+bev treated patients was associated with a significantly longer PFS ($p = 0.006$) and a trend toward prolonged OS ($p = 0.075$) compared to those without *Bacillus*. In addition, *Bacillus* prevalence was significantly higher in atezo+bev responders ($p < 0.01$ vs. non-responders), with both prevalence and abundance markedly increased in *ImmunePos* responder tumors (prevalence: $p = 0.0078$ vs. non-responders; abundance: $p = 0.031$ vs. *ImmuneNeg* responders; $p = 0.0005$ vs. non-responders).

Conclusions: We characterized the intratumoral microbiome landscape in HCC. Additionally, we identified *Bacillus* associated with a significantly longer PFS and with a trend towards longer OS in atezo+bev-treated patients. Furthermore, *Bacillus* prevalence was significantly higher in responders, while both higher prevalence and abundance were associated with *ImmunePos* responders.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

DEFINING THE METABOLOMIC FINGERPRINT OF CHOLESTATIC MASLD

Douglas Maya-Miles^{1,2}, Antonio Gil Gómez^{1,2}, Rocío Aller de la Fuente^{3,4}, Juan Manuel Pericàs⁵, Luis Ibáñez-Samaniego^{2,6,7}, Rocío Gallego-Durán^{1,2}, Paloma Carrillo Fernández^{1,2}, Carmen Carnicero^{8,9}, Isabel Payeras⁶, Javier Vaquero^{6,10}, Vanesa García Fernández^{2,11}, Isabel Fernández Lizarranz^{1,2}, Sheila Gato-Zambrano^{2,11}, Rocío Muñoz Hernández^{1,2}, Ángela Rojas Álvarez-Ossorio^{1,2}, Lucía López Bermudo^{12,13}, Víctor Arroyo^{3,4}, Rebeca Sigüenza^{3,4}, Sergio Muñoz⁵, Fran Martín Bermudo^{12,13}, Rafael Bañares^{6,7,14}, Manuel Romero Gómez^{2,15} and Javier Ampuero Herrojo^{14,15}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), CSIC, Universidad de Sevilla, Spain.

²Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Sevilla, Spain.

³BioCritica, Group for Biomedical Research in Critical Care Medicine/Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, Universidad de Valladolid/ Gastroenterology Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

⁵Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, CiberEHD, Barcelona, Spain.

⁶Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

⁷Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain.

⁸Institute of Health Sciences of Castilla y León (IECSCYL), Soria, Spain.

⁹Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

¹⁰Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Sevilla, Spain.

¹¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), CSIC, Universidad de Sevilla, Spain.

¹²Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa-CABIMER, Universidad Pablo de Olavide, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Sevilla, Spain.

¹³Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain.

¹⁴Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEREHD), Sevilla, Spain.

¹⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/ SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US) Departamento de Medicina Universidad de Sevilla, Spain.

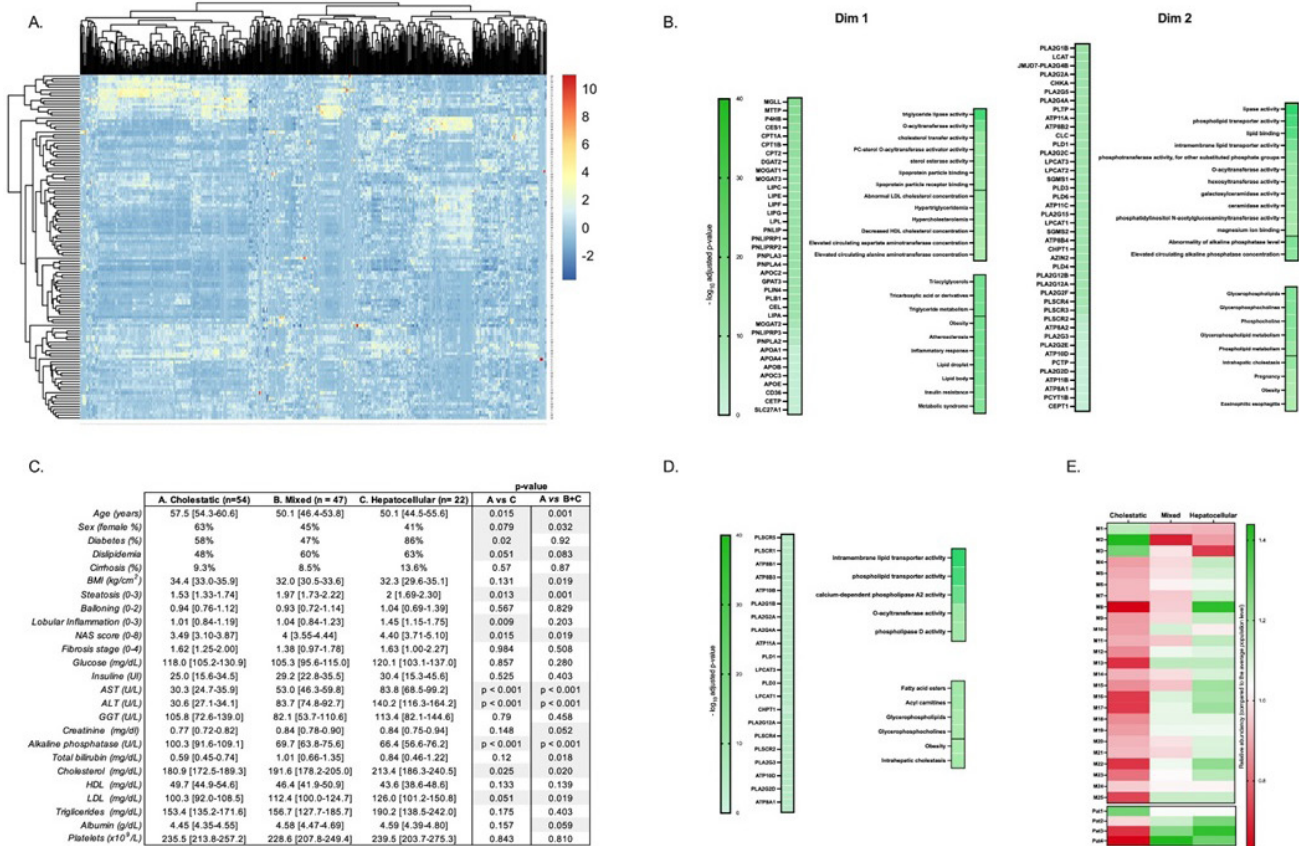


Figure 1: Unsupervised and supervised analyses of circulating metabolites. a) Hierarchical clustering of circulating metabolites present in the serum of patients analysed. b) GSEA and MSEA analyses of metabolites accounting for higher metabolic variation in patients. c) Cohort descriptives d) GSEA and MSEA analyses of cholestatic MASLD. e) Metabolites (upper panel) or metabolic pathways (lower panel) showing a significant association to the cholestatic pattern after regression analyses correcting for multiple co-linearity.

Introduction: MASLD usually manifests with hepatocellular damage and mild elevations of ALT and AST aminotransferases. Certain patients, however, tend to manifest a more cholestatic pattern, in which AP and GGT elevations are more prominent than those observed in aminotransferases.

Objectives: 1) To perform unsupervised clustering analyses of the circulating metabolomic profile of MASLD patients; 2) To characterize the metabolic profile of cholestatic MASLD.

Methods: 630 circulating metabolites and more than 300 metabolic pathways were assessed in 125 patients' samples using an MxP® Quant 500 kit. Cholestatic MASLD was defined as previously described (Ampuero et al. Journal of Gastroenterology 2024). Samples and metabolites were filtered to eliminate outliers and irrelevant metabolites. Unsupervised and supervised clustering (PCA, hierarchical, k-means, GMM) functional (GSEA, MSEA, ORA) and statistical (t-tests and logistic regression models) methods were used to evaluate differences in the circulating metabolic profile of patients.

Results: Triglycerides, cholesterol, HDL and LDL related metabolites had the highest influence (≈22% Variance Explained) in metabolic variations observed in patients followed by metabolites linked to glycerophospholipids and phospholipids (11% VE). Functional enrichment analyses revealed metabolites linked to the usual spectra of comorbidities associated to MASLD and to hepatocellular damage within the first set of metabolites, and indicators of cholestatic damage within the second (figure, a and b). Cholestatic MASLD showed a significant association to this second group. Logistic regression models highlighted several metabolites linked to glycerophospholipids in cholestatic MASLD and additional interesting metabolic pathways that are currently under validation and further evaluation (c-e).

Conclusions: Circulating metabolites indicate an important role for glycerophospholipids in the cholestatic pattern that can be observed in MASLD patients.

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

HEPATOTOXICIDAD POR INHIBIDORES DE CDK4/6 EN CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO (CMM): CARACTERIZACIÓN Y MANEJO. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Mar Riveiro-Barciela^{1,2,3,4}, Paula Esteban Ibarz¹, Kreina Sharela Vega-Cano⁵, Beatriz Mateos⁶, Elena López Miranda⁷, Pablo Jara⁸, Miguel Martín⁸, Sonia Alonso López⁹, Magdalena Salcedo⁹, Xavier Forn^{3,10}, Isabel García-Fructuoso¹¹, Olga Martínez¹¹, José M. Pinazo Bandera^{3,12}, Miren García Cortés^{3,12}, Nuria Ribelles¹³, Álvaro Romanos Nanclares¹³, Esther Zamora^{5,14} y Meritxell Bellet^{5,14}

¹Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Hospital Campus, Barcelona, España. ²Universitat Autònoma de Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), España. ⁵Medical Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España.

⁶Gastroenterology Department, Hospital Universitario Ramón y

	Ribociclib N=36	Palbociclib N=14	Abemaciclib N=27	
Incidencia DILI ≥ 2	8.4%	1.6%	8.1%	<0.001
Edad, años	58 (50-70)	58 (52-74)	61 (53-71)	0.842
Enfermedad metastásica recurrente (vs de novo)	61.1%	50%	84%	0.06
AST inicio CDKi	20 (17-28)	25 (18-32)	42 (29-63)	<0.001
GGT inicio CDKi	21 (16-35)	20 (18-35)	37 (17-135)	0.098
CTCAE				
2	8 (22.2%)	6 (42.9%)	10 (37.0%)	0.154
3	20 (55.6%)	8 (57.1%)	15 (55.6%)	
4	8 (22.2%)	0 (0%)	2 (7.4%)	
DILI-N				
Leve	32 (88.9%)	13 (92.9%)	23 (85.2%)	0.761
Moderado	4 (11.1%)	1 (7.1%)	4 (14.8%)	
Patrón				
Hepatocelular	21 (58.3%)	8 (61.5%)	4 (15.4%)	0.003
Mixto	13 (36.1%)	2 (15.4%)	16 (61.5%)	
Colestásico	2 (5.6%)	3 (23.1%)	6 (23.1%)	
Corticoides	11 (30.6%)	1 (7.1%)	3 (11.3%)	0.068
Biopsia hepática	5 (13.9%)	1 (7.1%)	4 (14.8%)	0.768
DILI <1 mes CDKi	3 (8.3%)	2 (14.3%)	7 (25.9%)	0.161
DILI <3 meses CDKi	19 (52.8%)	6 (42.9%)	17 (63.0%)	0.452
Rechallenge	32 (88.9%)	10 (71.4%)	21 (77.8%)	0.283
Cambio CDKi	18 (56.3%)	2 (20%)	5 (23.8%)	0.024
Reducción dosis	17 (63.0%)	6 (75.0%)	11 (55.0%)	0.607
DILI tras rechallenge	8 (25%)	2 (20%)	8 (33.3%)	0.690

Cajal, Madrid, España. ⁷Medical Oncology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁸Medical Oncology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, España. ⁹Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, España. ¹⁰Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. ¹¹Medical Oncology Department, Hospital Clínic de Barcelona, España. ¹²Liver Unit, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España. ¹³Medical Oncology Department, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España. ¹⁴Breast Cancer Group, University Hospital and Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España.

Introducción: Los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDKi) son el estándar de primera línea para el cáncer de mama metastásico HER2-. La incidencia de hepatotoxicidad (DILI) grado-3/4 en los estudios de registro fue 5-9%, si bien los datos en vida real sobre sus características y manejo son escasos.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó todas las pacientes que iniciaron CDKi entre 2018-2022, y que presentaron DILI ≥ 2 (CTCAE: AST y/o ALT $> 3 \times N$).

Resultados: Se identificaron 1.611 mujeres: 850 palbociclib, 428 ribociclib, 333 abemaciclib, con 77 (4,8%) casos de DILI: 24 (31,2%)

grado 2, 43 (55,8%) 3 y 10 (13%) 4. La incidencia de DILI fue superior con ribociclib o abemaciclib que palbociclib ($p < 0,001$), sin diferencias en la gravedad (tabla). En los DILI-IEWG moderado (bilirrubina $> 2 \times N$) se observó una tendencia a mayor frecuencia de quimioterapia previa (89 vs. 61,5%, $p = 0,10$), estatus de progresión oncológica (55,6 vs. 9,4%, $p = 0,007$) y transaminasas basales elevadas (33,3 vs. 9,2%, $p = 0,038$). El 46% de DILI ocurrieron en los primeros 3 meses, sin relación entre la temporalidad del DILI y su gravedad o tipo CDKi. 15 (19,5%) recibieron corticoides para el DILI, más frecuente en caso de ribociclib ($p = 0,068$), DILI moderado ($p = 0,004$) o CTCAE-4 ($p < 0,001$). En 10 (13%) se realizó biopsia (5 CTCAE-4, 4 CTCAE-3): 9 presentaban eosinófilos, 5 infiltrado linfoplasmocitario, 3 hepatitis interfase, 4 colestasis. Tras una mediana de 36 (16-71) días desde el DILI, se reiniciaron CDKi en 63 (81,8%) pacientes. El cambio de CDKi fue más frecuente tras ribociclib. En 17/63 (27,0%) retratadas se observó recurrencia del DILI, todos leves, y sin diferencias según el CDKi inicial.

Conclusiones: El DILI por CDKi es frecuente, sobre todo en los primeros meses de tratamiento con ribociclib o abemaciclib. El manejo del DILI por CDKi es heterogéneo, y su estandarización una necesidad de futuro dada la reciente aprobación de ribociclib y abemaciclib en el contexto adyuvante.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LSECTIN EN CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO HEPÁTICAS DURANTE LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

Enrique Ángel-Gomis^{1,2,3}, Sebastián Martínez-López^{1,2,3}, Isabel Gómez-Hurtado^{1,2,4}, Paula Boix^{1,2}, Oriol Juanola^{1,2,3}, Maite García-Fernández de Barrena^{4,5}, Manel C. Hadid¹, Matias Ávila Zaragoza^{4,5}, Esther Caparrós^{1,2,3} y Rubén Francés^{1,2,3,4}

¹Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan, Alicante, España. ²IIS ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ³Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ⁴CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción: LSEctin/*Clec4g* es un receptor de reconocimiento de patrón y ligando de células T expresado en células de Kupffer (KCs) y células endoteliales del sinusoides hepático (LSECs). Su expresión disminuye durante la progresión de la enfermedad hepática crónica (CLD).

Objetivos y métodos: Caracterización de la regulación epigenética de LSEctin. Se realizaron Experimentos de análisis de metilación mediante *microarray* y ChIP-Seq en KCs y LSECs sorteadas de animales control y tratados con CCl₄ durante 12 semanas. KCs y LSECs inmortalizadas fueron estimuladas con fármacos inhibidores de efectores epigenéticos (OTS186935-Suv39h2i, UNC0642-G9a/Glpi, UNC1999-EZH2/1i, 5-Aza-2'-deoxycytidine-DNMTi) de forma aislada y en presencia de un inductor de la expresión de LSEctin (IL-4). Los fármacos con potencial capacidad reguladora fueron administradas intraperitonealmente a animales control y CCl₄.

Resultados: Los niveles de metilación de loci específicos de LSECs y KCs cambiaron significativamente, siendo los macrófagos especialmente susceptibles a la alteración del metiloma por tratamiento con CCl₄. También se observaron diferencias significativas en el cuerpo génico y promotor de *Clec4g* especialmente en KCs. El ChIP-Seq de KCs y LSECs permitió el estudio del perfil de HPTMs de cromatina asociada a H3K9me3/H3K27me3. Ambas poblaciones mostraron un perfil de picos específico a nivel genómico; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el promotor proximal de *Clec4g*. Por su parte, el tratamiento con inhibidores epigenéticos de líneas celulares inmortalizadas mostró una moderada disminución en la expresión de LSEctin, que fue recuperada con el tratamiento de IL-4 + fármaco. Adicionalmente, la expresión de LSEctin se incrementó mediante el tratamiento con Aza, un desmetilante pasivo de ADN; mostrando una ganancia de expresión aún mayor al añadir IL-4 al tratamiento. Animales cirróticos tratados con OTS186935 y UNC1999 mostraron un incremento en la expresión de LSEctin medida por WB, qPCR y citometría de flujo, así como una mejora en los niveles de transferasas hepáticas y otros marcadores de daño. Estos animales también presentaron una reducción en la activación y perfil proinflamatorio en poblaciones de células T CD4⁺/CD8⁺, así como una reducción de la población de células T IL-17⁺, correlacionando con la recuperación de la expresión de LSEctin.

Conclusiones: El incremento de la expresión de LSEctin mediante desmetilación pasiva de ADN y los resultados del array de metilación posicionan a la metilación de la región promotora de *Clec4g* como un mecanismo fundamental en la regulación de su expresión. La modulación de la expresión de LSEctin *in vitro* e *in vivo* mediante inhibidores de efectores epigenéticos propone la alteración del perfil de HPTMs como responsable de la regulación de la proteína en la CLD. La administración periódica de inhibidores epigenéticos se presenta como un candidato para la recuperación de la expresión de LSEctin en la patología.

Trasplante Hepático “Clínica”

ANÁLISIS DE AGRUPAMIENTO DE COMORBILIDADES MEDIANTE MACHINE LEARNING Y MODELOS DE PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO Y PROSPECTIVO DESAGREGADO POR SEXO

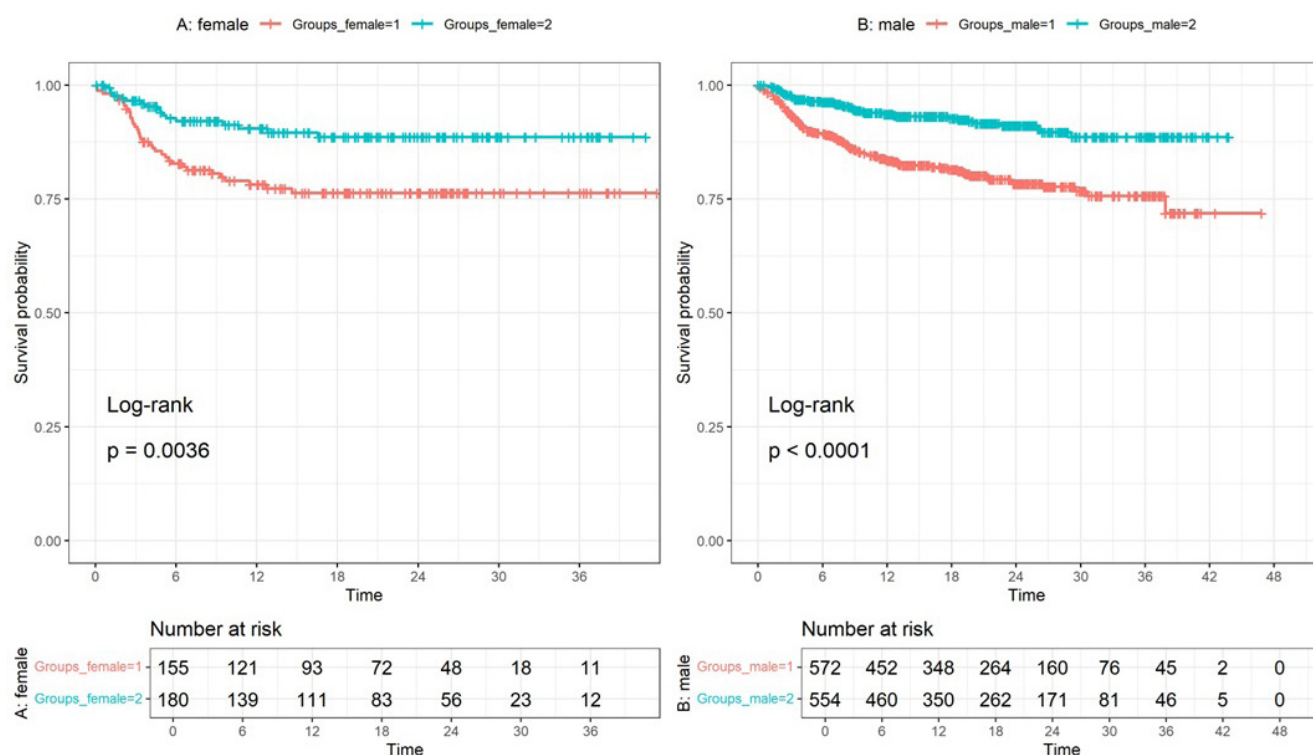
M^a Trinidad Serrano¹, Luis M. Esteban², Vega Rodríguez³, Sergio Sabroso⁴, Rubén Muñoz², Rosa Martín⁵, Alejandra Otero⁶, Marta Guerrero⁷, Pablo Ruiz⁸, Carolina Almohalla⁹, Valle Cadahia¹⁰, Ana Arias¹¹, Sonia Pascual¹², Javier Bustamante¹³, Elena Otón¹⁴, Luis Cortés¹⁵, Itxarone Bilbao¹⁶, Esther Molina¹⁷, Ángel Rubín¹⁸, Ignacio Herrero¹⁹, Urzula Gajownik²⁰, Sheila Pereira²¹, Rafael del Hoyo³ y Magdalena Salcedo²²

¹Hospital Clínico Universitario, Lozano Blesa, Zaragoza, IIS Aragón, CIBERehd, España. ²Universidad de Zaragoza, España. ³ITA, Zaragoza, España. ⁴CNIO, Madrid, España. ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁶CHU A Coruña, España. ⁷Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁸Hospital Universitario Clínic Barcelona, España. ⁹Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ¹⁰Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹¹Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España. ¹²Hospital Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ¹³Hospital Cruces, Baracaldo, España. ¹⁴Hospital Universitario Ntra. Sra. Candelaria, España. ¹⁵Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ¹⁶Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ¹⁷Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España. ¹⁸Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. ¹⁹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²⁰Hospital Clínico Universitario La Arrixaca, Murcia, España. ²¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²²Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción: La comorbilidad desempeña un papel crucial en la mortalidad tanto en los pacientes en lista de espera de trasplante hepático (TH), como tras el mismo. Este estudio prospectivo multicéntrico incluyó a 1.504 pacientes consecutivos en lista de TH en 18 hospitales españoles, con el objetivo de analizar el impacto de las comorbilidades en la supervivencia mediante un análisis por intención de tratamiento. Para clasificar a los pacientes según las comorbilidades, se aplicaron algoritmos de agrupamiento aglomerativo no supervisados con técnicas de *machine learning*, para clasificar las comorbilidades. Todos los análisis fueron desagregados por sexo.

Resultados: Las comorbilidades fueron más prevalentes en hombres que en mujeres ($p < 0,001$), mostrando patrones diferentes entre ambos sexos. Las comorbilidades y factores de riesgo más frecuentes fueron el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes. Se observaron diferencias significativas por sexo en cuanto a la prevalencia de distintas comorbilidades. Así mismo, las comorbilidades aisladas que impactaron significativamente en la supervivencia fueron distintas en hombres y mujeres. Identificamos clústeres (específicos para hombres y mujeres) caracterizados por distintas composiciones de comorbilidades. Las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en los grupos de clúster mostraron diferencias entre los grupos tanto en hombres ($p = 0,045$) como en mujeres ($p = 0,027$). Así mismo, se realizaron modelos derivados de los clústeres (*HEPA_TIC comorbidity index*) que permitieron predecir la mortalidad en ambos sexos ($p < 0,001$, $p = 0,003$).

Conclusiones: Este estudio destaca la importancia de las comorbilidades en los resultados del TH e identifica clústeres con distintas composiciones de comorbilidades que pueden afectar la supervivencia general. Además, los hallazgos subrayan la necesidad de realizar análisis desagregados por sexo en pacientes con enfermedad hepática terminal.



Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

PREDICCIÓN DE LA SARCOPENIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA MEDIANTE LA COMBINACIÓN DE ANTROPOMETRÍA Y ECOGRAFÍA DE CUÁDRICEPS Y PSOAS

Isabel Campos-Varela^{1,2,3}, Carlos Céspedes¹, Ester Palacio¹, Sergi Quiroga¹, Nuria Rosón¹, Elena Vargas-Accarino¹, Macarena Simón-Talero^{1,2}, Víctor Vargas^{1,3} y Lluís Castells^{1,2,3}

¹Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

²CIBERehd, España. ³Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Introducción: El *gold standard* para el diagnóstico de sarcopenia en pacientes con cirrosis hepática (CH) es la evaluación del *skeletal muscle index* (SMI) a nivel de la tercera vértebra lumbar.

Objetivos: Evaluar la utilidad de otras técnicas distintas del SMI para el diagnóstico de la sarcopenia en pacientes con CH.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico. Se incluyeron pacientes con CH a los que se les realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal por cualquier motivo (junio/2020-abril/2024). Se definió sarcopenia como SMI < 39 cm²/m² en mujeres y < 50 cm²/m² en hombres. Se evaluó la sarcopenia mediante antropometría, estudio de bioimpedancia (BIA) y ecografía de cuádriceps (grosor del cuádriceps/m²; GC) y psoas (grosor del psoas/m²; GP) y elastografía de cuádriceps. Se evaluaron marcadores bioquímicos.

Resultados: Se incluyeron 250 pacientes (74,4% hombres), edad mediana 62 años, 43% CH por alcohol. La frecuencia de ascitis fue 35%. Se identificaron 95 (38%) pacientes sarcopénicos (42% hombres vs. 27% mujeres, p = 0,03). La mediana de GC fue menor en los

pacientes sarcopénicos 0,89 cm/m² (RIC, 0,72-1,06) vs. 1,13 cm/m² (0,95-1,33), p < 0,001. La mediana de GP fue menor en pacientes sarcopénicos 1,16 cm/m² (RIC, 1,04-1,27) vs. 1,38 cm/m² (RIC, 1,17-1,51), p < 0,001. En la evaluación antropométrica, todas las medidas fueron menores en los pacientes sarcopénicos (p < 0,05). La masa apendicular esquelética, masa celular corporal, masa proteica corporal y compartimento muscular evaluados mediante BIA fueron menores en pacientes sarcopénicos (p < 0,05). El ángulo de fase fue menor en los pacientes sarcopénicos, sin significancia estadística (p = 0,06). En el análisis segmentario, el brazo derecho (p < 0,001) y la pierna derecha (p = 0,002) fueron diferentes. En los pacientes con ascitis únicamente el análisis segmentario de la pierna derecha fue diferente (p = 0,03). La prevalencia de miosteatosis por TC fue mayor en pacientes sarcopénicos (55 vs. 41%, p = 0,03). La elastografía de cuádriceps no fue diferente (p = 0,52). En el análisis univariado, las medidas significativas para identificación de sarcopenia para toda la cohorte y por sexos y con AUROC > 0,700 fueron: índice de masa corporal (IMC), circunferencias de pantorrilla y muslo, GC y GP. Estas, se incluyeron en el análisis multivariado y se generó un modelo, que mostró un AUROC de 0,839 (IC95%, 0,789-0,890). Se diseñaron otros modelos más sencillos, con 3 variables (IMC, circunferencia de la pantorrilla y GC o GP) con valores de AUROC de 0,819 y 0,812, respectivamente. No hubo diferencias entre ambos (p = 0,43). Se desarrollaron nomogramas con los modelos de 3 variables. Se evaluaron puntos de corte de GC y GP para el diagnóstico de sarcopenia.

Conclusiones: La ecografía de cuádriceps y psoas combinado con la antropometría son excelentes alternativas para la evaluación de la sarcopenia en pacientes con CH y podrían ser una alternativa al SMI para la identificación de sarcopenia en pacientes con CH.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Sesión General 6

Moderan:

Agustín Albillos (Madrid) e Isabel Campos (Barcelona)

Hepatitis virales “Clínica”

EL NIVEL DE PROBABILIDAD DE UNA RESPUESTA FUNCIONAL CD8 VHB-ESPECÍFICA AL SUSPENDER EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EAG(-) SE CORRELACIONA CON EL RESULTADO CLÍNICO

Henar Calvo-Sánchez^{1,2}, Julia Peña-Asensio², Raquel Encijo², Rocío López^{2,3}, Alberto Fernández², Joaquín Miquel-Plaza^{1,2}, Miguel Torralba^{2,4} y Juan-R. Larrubia^{1,2}¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Grupo de Investigación Traslacional en Inmunología Celular (GITIC), Instituto de Investigación en Salud de Castilla La-Mancha (IDISCAM), España. ³Unidad de Inmunología, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, España.

Introducción y objetivos: No existen predictores claros del control del VHB tras retirada de análogos de nucleós(t)idos (AN) en la hepatitis B crónica antígeno-e negativo (CHBe(-)). Un modelo de regresión logística (MRL) que predice la probabilidad de respuesta funcional CD8 VHB-específica tras suspensión de AN (Peña-Asensio, Aliment Pharm Therap 2022) podría ayudar a seleccionar los casos capaces de controlar el VHB tras su retirada. El objetivo de este estudio fue comprobar la validez del modelo.

Métodos: 27 pacientes caucásicos CHBe(-) con fibrosis hepática < F3 fueron incluidos para suspensión de AN en el Hospital de Guadalajara (España). Tiempo de seguimiento fue 60 meses o hasta retratamiento o cura funcional. Criterios de retratamiento:

ALT > 5 x y aumento de qHBsAg o ADN VHB > 10.000 UI/ml mantenido o ADN VHB de 2.000-10.000 UI/ml en > 50 años y/o FibroScan® > 9 kPa. El seguimiento fue mensual durante los seis primeros meses y posteriormente cada tres meses. En cada visita se analizaron niveles de ALT, ADN VHB y HBsAg. Los pacientes se dividieron en dos grupos según la probabilidad del MRL ($p < 0,7$ y $P \geq 0,7$) basada en: duración del tratamiento, edad al inicio del tratamiento y nivel de HBsAg. Como método estadístico, se utilizó ANOVA de medidas repetidas para el descenso de HBsAg, la regresión lineal generalizada con distribución de Poisson para eventos de ADN HBV > 10.000 UI/m y Kaplan-Meier para supervivencia libre de retratamiento. La velocidad de cambio del HBsAg se calculó mediante la tangente del ángulo de pendiente de la curva de la dinámica de HBsAg. En 13 casos HLA-A2+, en el momento de la interrupción del tratamiento, se evaluó la expansión de células CD8 VHB-específicas tras 10 días de estimulación *in vitro* con péptidos del core y la polimerasa (pol). Se comparó la tasa de curación funcional entre grupos.

Resultados: El descenso del nivel de HBsAg fue 7 veces más rápido en el grupo $p \geq 0,7$ ($p < 0,001$). La tasa de incidencia de ADN VHB > 10.000 UI/ml fue un 66% menor en el grupo $p \geq 0,7$ ($p = 0,034$). 1/13 pacientes del grupo $p \geq 0,7$ y 7/14 del $p < 0,7$ se retrataron, con curvas de supervivencia significativamente diferentes, con un aumento del 50% en la supervivencia libre de retratamiento en el grupo $p \geq 0,7$ ($p = 0,019$). Se alcanzó curación funcional en 4 casos en los $p \geq 0,7$ y en ningún caso en los $p < 0,7$ ($p = 0,027$). Ningún paciente presentó insuficiencia hepática. El 100% de los pacientes $p \geq 0,7$ y el 28% de los $p < 0,7$ HLA-A2+ tenían células CD8 VHB-específicas con expansión tras la estimulación con HBVcore/HBVpol al interrumpir el tratamiento ($p = 0,011$).

Conclusiones: En CHBe(-), una alta probabilidad de respuesta funcional de células CD8 VHB-específicas en el momento de la retirada de AN se correlaciona con un descenso más rápido del HBsAg, menor incidencia de ADN VHB > 10.000 UI/ml, presencia de una respuesta CD8 específica del VHB, menor tasa de retratamiento y mayor tasa de curación funcional tras 60 meses de seguimiento.

Cáncer de hígado “Básica”

APLICABILIDAD DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA PREDICCIÓN DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR DE MAL PRONÓSTICO Y LA PRESENCIA DE INVASIÓN VASCULAR EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Agavni Mesropian¹, Tobias Paul Seraphin², Laura Žigutyte³, James Brooks², Ezequiel Mauro¹, Albert Gris-Oliver¹, Roser Pinyol¹, Carla Montironi^{1,4}, Anna Vila-Escoda¹, Marko van Treeck³, Jakob Nikolas Kather^{3,5,6}, Tom Lüdde² y Josep M. Llovet^{1,7,8}

¹Grup d'Investigació Translacional en Oncologia Hepàtica, Liver Unit, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.

²Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania. ³Else Kroener Fresenius Center for Digital Health, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, TUD Dresden

University of Technology, Dresden, Alemania. ⁴Departamento de Patología y biología molecular CORE, Centro Biomédico de Diagnóstico, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España.

⁵Department of Medicine I, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, TUD Dresden University of Technology, Dresden, Alemania. ⁶Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), University Hospital Heidelberg, Alemania. ⁷Mount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Hematology/Oncology, Department of Medicine), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. ⁸Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, España.

Introducción: Los avances en la patología digital y la inteligencia artificial (IA) están impulsando nuevas estrategias en el manejo clínico personalizado. Nuestro objetivo fue desarrollar un modelo de IA capaz de clasificar molecularmente al carcinoma hepatocelular (CHC) y la presencia de invasión vascular microscópica (mIV), aportando información sobre la biología molecular asociada a mal pronóstico utilizando biopsias rutinarias.

Métodos: Se desarrolló un algoritmo de *deep learning* (DL) basado en transformadores, utilizando imágenes de tinciones de hematoxilina y eosina de 431 CHC de pacientes sometidos a resección quirúrgica (cohorte de entrenamiento). Se aplicó una validación cruzada de 5 pliegues y el modelo entrenado se implementó en la cohorte de CHC del TCGA (n = 363, cohorte de validación).

Resultados: La prevalencia de las subclases moleculares de proliferación (S1 “stromal”; S2 “stemness-angiogenesis”) y de no proliferación (S3 “differentiated”) en la cohorte de entrenamiento fue del 22, 19 y 40%, respectivamente, y del 34% de mIV. El modelo de DL mostró una significativa predicción de las subclases moleculares con valores de área bajo la curva (AUC) de $0,75 \pm 0,11$ para S1, $0,75 \pm 0,07$ para S2 y $0,79 \pm 0,10$ para S3. En la cohorte de validación la prevalencia de S1, S2 y S3 fue del 24, 19 y 41%, respectivamente, y del 29% de mIV. De manera consistente, en la validación, el modelo alcanzó un AUC de $0,78 \pm 0,05$ para S1, $0,72 \pm 0,07$ para S2 y $0,80 \pm 0,05$ para S3. En esta cohorte, similar a otros estudios, los pacientes con CHC inicial en la subclase S1/S2 tuvieron un mal pronóstico posquirúrgico (supervivencia a 3 y 5 años de 55% [IC95%: 47-65%]) y 45% [IC95%: 35-57%]), mientras que aquellos en la S3 presentaron un buen pronóstico posquirúrgico (supervivencia a 3 y 5 años de 72% [IC95%: 34-82%]) y 54% [IC95%: 43-68%]; $p < 0,005$). En la cohorte de validación, la predicción de S3 se asoció con una mejor tasa de supervivencia a 5 años (52% [IC95%: 42-65%]) vs. S1/S2 (43% [IC95%: 33-58%]; $p < 0,05$). Para la predicción de mIV, el modelo alcanzó un AUC de $0,70 \pm 0,08$ en la cohorte de entrenamiento y de $0,62 \pm 0,07$ en la cohorte de validación. Por otro lado, en la cohorte de entrenamiento, 40% de los pacientes

S1/S2 tenían mIV, mientras que únicamente 22% de los pacientes S3 tenían mIV ($p < 0,001$). En la cohorte de validación, la predicción de ausencia de mIV se asoció con una mejor tasa de supervivencia a 5 años (66% [IC95%: 53-83%]) vs. la presencia de mIV (48% [IC95%: 39-60%]; $p < 0,005$).

Conclusiones: El modelo de IA presenta un adecuado rendimiento para identificar la subclase molecular S3 y la ausencia de mIV. La predicción del modelo para S3 identificó los CHC con una biología molecular favorable asociada con una ausencia de mIV y mayor supervivencia del paciente. El uso de IA ofrece un enfoque práctico y personalizado para definir las características moleculares pronósticas utilizando únicamente datos patológicos sin necesidad de análisis transcriptómicos.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL EN POBLACIÓN GENERAL SE DIAGNOSTICA EN FASES MÁS AVANZADAS DE FIBROSIS QUE EL RESTO DE LOS SUBTIPOS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA POR HÍGADO GRASO

Jordi Gratacós-Ginès^{1,2,3}, Anna Sòria^{1,2,3}, Ruth Nadal^{2,3}, Guillem Pera⁴, Martina Pérez-Guasch^{1,2,3,5}, Marta Cervera^{1,2,3}, Adrià Juanola^{1,2,3}, María José Moreta^{1,2,3}, Queralts Herms¹, Ingrid Arteaga-Pillasagua⁴, Carla Chacón-Valera⁴, Pere Torán-Montserrat⁴, Llorenç Caballeria⁴, Isabel Graupera^{1,2,3}, Núria Fabrellas^{2,3,5}, Elisa Pose^{1,2,3} y Pere Ginès^{1,2,3,5}

¹Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona, España.

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

⁴Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Mataró, España. ⁵Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: En la atención terciaria, la enfermedad hepática por alcohol (ALD) se diagnostica en fases más avanzadas que otras etiologías de enfermedad hepática. El objetivo de este estudio fue investigar el estadio de fibrosis al diagnóstico de los distintos subtipos de enfermedad hepática por hígado graso (SLD) en población general.

Métodos: Análisis transversal de dos cohortes prospectivas incluidas en programas de cribado de enfermedad hepática mediante elastografía de transición (ET) en población general en Cataluña. La SLD se definió a partir de un *fatty liver index* (FLI) ≥ 60 o *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) ≥ 263 dB/m. Se categorizó a los pacientes en: 1) ALD; 2) SLD asociada a disfunción metabólica y consumo de alcohol (MetALD); 3) SLD asociada a disfunción metabólica (MASLD); 4) Otros. Según la RH, se clasificó a los pacientes en estadios sin fibrosis (< 10 kPa), fibrosis sin hipertensión portal (HTP) (10-25 kPa) y fibrosis con HTP (> 25 kPa).

Resultados: De los 4.198 participantes incluidos en el estudio, 1.930 (46%) tuvieron SLD: 64 (3%) ALD, 216 (11%) MetALD, 1.639 (85%) MASLD y 11 (1%) Otros. La proporción de pacientes con fibrosis sin HTP y fibrosis con HTP fue del 23% y del 6% en pacientes con ALD, en comparación con 7% y 1% en MetALD, y 6% y 1% en MASLD ($p < 0,001$) (fig.). La mediana de RH de los diferentes subtipos de SLD fue de 7,1 kPa, 5,6 kPa y 5,3 kPa en ALD, MetALD y MASLD respectivamente ($p < 0,001$). Además, los valores de FLI fueron más altos en pacientes con ALD que en MetALD y MASLD (90 vs. 83 vs. 78

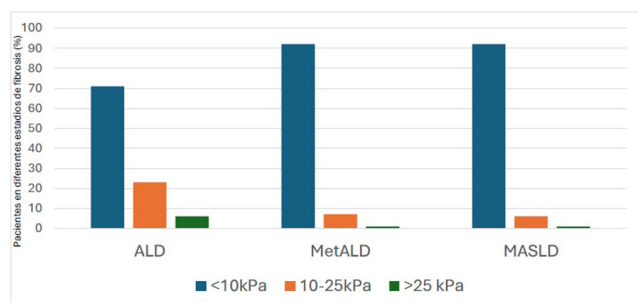


Figura. Proporción de pacientes en diferentes estadios de fibrosis hepática (sin fibrosis, <10kPa; fibrosis sin HTP, 10-25kPa; fibrosis con HTP, >25kPa) según el subtipo de enfermedad hepática por hígado graso.

Abreviaturas: ALD, enfermedad hepática por alcohol; MASLD, enfermedad hepática por hígado graso asociado a disfunción metabólica; MetALD, enfermedad hepática por hígado graso asociado a disfunción metabólica y consumo de alcohol; HTP, hipertensión portal.

[$p < 0,001$]) y también se observó una tendencia a valores más elevados de CAP en pacientes con ALD y MetALD que en MASLD (296 vs. 299 vs. 288 dB/m [$p = 0,095$]).

Conclusiones: En población general, los pacientes con ALD se diagnostican en estadios más avanzados que los pacientes con MetALD y MASLD. El estudio refuerza la necesidad de desarrollar programas de cribado enfocados a individuos con consumo de alcohol de riesgo.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

MITOCHONDRIAL DYNAMICS AND AUTO(MITO)PHAGY ARE ALTERED IN EXPERIMENTAL MODELS OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS, CONTRIBUTING TO DISEASE PATHOGENESIS

Irune Lasa Elozegi¹, Laura Izquierdo-Sánchez^{1,2}, Paula Olaizola^{1,2}, Ainhoa Lapitz^{1,2}, Mireia Tena-Garitaonandia¹, Santiago Iturbe-Rey¹, Beatriz Val¹, Maite García Fernández-Barrena^{2,3,4}, Luis Bujanda^{1,2,5}, M. Jesús Perugorria^{1,2,5}, Jesus M. Bañales^{1,2,6} and Pedro M. Rodrigues^{1,2,6}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián, Spain. ²National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III”), Spain. ³Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra. Pamplona, Spain. ⁴IdiSNA, Navarra Institute for Health Research. Pamplona, Spain. ⁵Departments of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, San Sebastián, Spain. ⁶IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

Introduction and objectives: Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic and immune-mediated liver disease of unknown origin. We have previously reported that the expression of microRNA-506 (miR-506) is increased in PBC cholangiocytes, targeting the Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger AE2 and leading to intracellular pH (pHi) disturbances and PBC-like features, including PDC-E2 overexpression and immune activation. Autophagy, and specifically mitophagy, is a critical cell-intrinsic, quality-control and anti-inflammatory mechanism necessary to eliminate dysfunctional organelles, such as mitochondria. These processes are critically dependent on

pHi, but their role in PBC remains unknown. Our aim was to characterize the mitochondrial dynamics and auto(mito)phagy processes in PBC and evaluate their contribution to disease pathogenesis.

Methods: miR-506-overexpressing cholangiocytes (H69 miR-506), and experimental *in vitro* PBC model [Banales JM, et al. Hepatology 2012; Erice O, et al. Hepatology 2018], and control cells (H69 miR- and H69)], were characterized by mass spectrometry proteomics. Mitochondrial dynamics, integrity and activity, auto(mito)phagy and cell viability, in baseline conditions and under the presence of different anti-cholestatic drugs or autophagy activators was investigated in these cells.

Results: High-throughput proteomics revealed that several proteins involved in mitochondrial dynamics and autophagy/mitophagy are altered in H69 miR-506 cholangiocytes, compared to control cells. Importantly, gene-set enrichment analysis (GSEA) revealed that processes related to antigen presentation, inflammation and mitochondrial organization/translation are increased in H69 miR-506 cells. By flow cytometry, decreased mitochondrial functionality (Mitotracker Red) was observed in H69 miR-506 cholangiocytes, when compared to controls, suggesting an accumulation of defective mitochondria and defective mitophagy. In line, the exposure of cholangiocytes to auto(mito)phagy inhibitors (3-MA and bafilomycin) induced cell death, particularly in miR-506-overexpressing cells, while the activation of autophagy with Dactolisib (BEZ235) significantly reduced the toxic bile acid-induced apoptosis. Importantly, the treatment of H69 miR-506 cholangiocytes with the anti-cholestatic drugs ursodeoxycholic acid (UDCA), bezafibrate (BZF) or obeticholic acid (OCA), improved mitochondrial functionality and energy metabolism, normalizing PDC-E2 overexpression.

Conclusions: Our data suggest that PBC cholangiocytes are characterized by disturbances in mitochondrial integrity and auto(mito)phagy, leading to the accumulation of dysfunctional mitochondria and aberrant presentation of mitochondrial antigens. Of note, different anti-cholestatic drugs modulate these mitochondrial disturbances, providing novel rationale of their mechanism of therapeutic action, and suggesting the regulation of mitochondrial dynamics and mitophagy as a novel therapeutic target in PBC.

Cáncer de hígado “Clínica”

ENSAYOS FASE III EN CARCINOMA HEPATOCELULAR: IMBRAVE 050 Y LAS ESTRATEGIAS PARA ABORDAR LA NO PROPORCIONALIDAD DE LOS HAZARDS

Ezequiel Mauro¹, Tiago Castro², Marcus Zeitlhofer², Allan Hackshaw³, MinJae Lee⁴, Tim Meyer³, Amit G. Singal⁵ y Josep M. Llovet^{1,2,6}

¹Grupo de Investigación Traslacional en Oncología Hepática, Liver Unit, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.

²Programa de Cáncer de Hígado Mount Sinai, Liver Unit, Departamento de Medicina, Instituto del Cáncer Tisch, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, EE. UU. ³NIHR Royal Free Clinical Research Facility, Instituto de Cáncer UCL, University College London, Londres, Reino Unido. ⁴Escuela de Salud Pública Peter O'Donnell Jr, - Centro Integral de Cáncer Harold C. Simmons, Universidad de Texas Southwestern, Dallas, TX, EE. UU. ⁵Departamento de Medicina Interna, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, EE. UU. ⁶Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

Introducción: La inmunoterapia ha revolucionado el manejo del carcinoma hepatocelular (CHC). El estudio Imbrave050, que evaluó

el tratamiento adyuvante con atezolizumab + bevacizumab vs. placebo, presentó resultados positivos en el análisis interino (HR = 0,72; IC95%: 0,53-0,96; $p = 0,012$), pero resultados negativos en un análisis posterior (HR = 0,90; IC95%: 0,72-1,12; $p = \text{NS}$). La no proporcionalidad de hazards (NPH) parece estar implicada en esta discordancia. Nuestro objetivo es analizar la presencia e impacto de la NPH en los ensayos clínicos aleatorizados (RCT) fase III más relevantes en CHC y proponer estrategias para los análisis interinos (AI) y finales (AF).

Métodos: Seleccionamos los principales RCT fase III en CHC reportados entre 2008-2024. Se reconstruyeron las curvas de Kaplan-Meier, y se evaluó la suposición de riesgos proporcionales con el test de Grambsch-Therneau y residuos de Schoenfeld. En los casos de NPH, desarrollamos una estrategia para determinar el momento óptimo para el AI, proponiendo un seguimiento mínimo del doble de la mediana estimada del objetivo primario del estudio para el grupo control o un número de eventos estimados $\geq 60\%$. En estos RCT, evaluamos la eficacia y magnitud del efecto utilizando el test MaxCombo y la ratio de la media restringida de supervivencia (rRMST), respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 17 RCT, de los cuales 4 presentaron NPH, todos ellos analizando inmunoterapia. Identificamos diferentes patrones de NPH: 1. Disminución progresiva de eficacia (IMbrave 050 y LEAP-012); 2. Efectos diferidos crecientes (HIMALAYA); y 3. Entrecruzamiento de curvas (CheckMate 9DW). En IMbrave050, el AI mostró un MaxCombo de $p = 0,028$ y el AF de $p = 0,326$. En concordancia, la magnitud del beneficio mostró un rRMST a 12, 24 y 36 meses de 0,89 (IC95%: 0,88-0,91, $p < 0,001$), 0,90 (0,89-0,91, $p = 0,004$) y 0,93 (0,91-0,94, $p = 0,08$), respectivamente. El resto de estudios con NPH (HIMALAYA, LEAP012 y Checkmate 9DW) mostraron concordancia entre *log-rank* y MaxCombo, y los rRMST fueron significativos en LEAP012, 0,83 ($p < 0,001$) y 0,79 ($p < 0,001$) a 12 y 24 meses, mientras que siguieron un patrón de efectos diferidos crecientes en HIMALAYA [rRMST a 12 y 36 meses: 0,96 ($p = 0,134$) y 0,87 ($p = 0,004$)] y patrón entrecruzado de curvas en Checkmate 9DW [rRMST a 12 y 36 meses: 1,05 ($p = 0,074$) y 0,93 ($p = 0,003$)]. El análisis de la significancia y magnitud del beneficio, de acuerdo con la estrategia planteada de mínimo de seguimiento o eventos, reafirma la importancia de no finalizar prematuramente los ensayos en el AI si existe NPH, como es el caso de IMbrave050.

Conclusiones: La diferencia observada en la eficacia del IMbrave050 entre las evaluaciones interinas y posteriores se atribuye a la NPH. En estos casos, deben aplicarse criterios mínimos de seguimiento y número de eventos para finalizar un RCT en el análisis interino. Se propone implementar estas medidas en los AI de los RCT fase III en CHC, particularmente si se evalúan tratamientos con inmunoterapia.

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

ROSIGLITAZONE PROVIDES HEPATOPROTECTION POST APAP-INDUCED INJURY IN E2F1-/- MICE

Paul Gómez-Jauregui¹, Ane Ortiz-Palma¹, Francisco González-Romero¹, Beatriz Gómez-Santos^{1,2}, Maider Apodaka-Biguri¹, Xabier Buqué¹, María Crespo³, Alfonso Mora^{3,4}, Mariana Mesquita^{5,6}, Igor Aurrekoetxea^{1,2}, Igotz Delgado¹, Ane Nieva-Zuluaga¹, Mikel Ruiz de Gauna¹, Idoia Fernández-Puertas¹, Natalia Sainz-Ramirez¹, Kendall Alfaro-Jimenez¹, María Esther-Urizar⁷, Ainhoa Iglesias⁸, Francisco Javier Cubero^{6,9,10}, Guadalupe Sabio^{3,4}, Ana Zubiaga⁸ and Patricia Aspichueta^{1,2,9}

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. ³Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain. ⁴Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, Madrid, Spain. ⁵Institute of Biology, Department of Plant Biology, PPG BMM, University of Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brazil. ⁶Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ⁷IMQ Clínica Zorrotzaurre, Bilbao, Spain. ⁸Department of Genetic, Physical Anthropology and Animal Physiology, Faculty of Science and Technology, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. ⁹National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBEREHD, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain. ¹⁰Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain.

Dysregulation of PPAR transcription factors has been associated with various metabolic disorders. In the context of acetaminophen (APAP)-induced hepatotoxicity, changes in PPAR- α activation, fatty acid oxidation (FAO) and related lipophagy have been observed but there is still lack of treatments to protect once the damage is induced. E2F transcription factors are key regulators of both metabolism and the cell cycle. Preliminary results from our laboratory have shown that *E2f1*^{-/-} mice do not survive 24 hours after APAP-induced liver injury, whereas *E2f2*^{-/-} animals have increased survival with elevated FAO, PPAR- γ , CREB and autophagy markers at 6 hours post-APAP. Therefore, the aim of this study was to investigate whether activation of PPAR- γ by rosiglitazone after APAP-induced liver injury could improve survival of *E2f1*^{-/-} mice as it does before the treatment and activating the protective mechanisms that confer resistance to *E2f2*^{-/-} mice. For this, *E2f1*^{-/-}, *E2f2*^{-/-} and WT mice were used. Hepatotoxicity was induced by intraperitoneal injection of 360 mg/kg APAP. Mice were evaluated 6 and 48 hours after treatment. Survival, liver necrosis and protein analysis were performed. Additionally, a PPAR- γ agonist (rosiglitazone) was administered at various intervals: 1 and 3h after APAP administration and 48, 24 and 1h before APAP treatment. Pharmacological activation of PPAR- γ by administration of rosiglitazone after APAP treatment resulted in a 100% survival rate and was significantly associated with reduced liver damage. This protective effect was supported by the observation that, 48 hours after APAP administration, *E2f1*^{-/-} mice treated with rosiglitazone had significantly lower transaminase levels and less liver necrosis than *E2f2*^{-/-} mice treated with APAP alone. In addition, PPAR- γ activation prior to APAP administration also resulted in 100% survival and normalised transaminase and necrosis levels in both *E2f1*^{-/-} mice at 48 hours post-APAP. This treatment also reduced liver necrosis, transaminases and restored autophagy markers and CREB activation at 6 post-APAP, providing almost complete protection against hepatotoxicity and similar profile to that observed in *E2f2*^{-/-} mice. In conclusion, these results show that the PPAR- γ activator rosiglitazone is beneficial in mitigating liver injury by conferring protection against APAP-induced liver injury (DILI) and restoring the protective mechanisms observed in *E2f2*^{-/-} mice even post-APAP treatment. The results suggest that rosiglitazone may protect from APAP after injury has been induced.

Cáncer de hígado “Clínica”

BILE EXTRACELLULAR VESICLE HOLD PROTEIN BIOMARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF CHOLANGIOCARCINOMA IN INDIVIDUALS WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

Ainhoa Lapitz^{1,2}, Marit Grimsrud^{3,4,5}, Pedro M. Rodrigues^{1,2,6}, Johannes R. Hov^{3,4,5}, Mette Vesterhus^{3,7}, Mikel Azkargorta^{2,8},

Beatriz Val¹, Krzysztof Grzyb⁵, Henrik Mikael Reims⁵, Felix Elortza^{2,8}, Laura Izquierdo-Sánchez^{1,2}, María Jesús Perugorria^{1,2,9}, Luis Bujanda^{1,2,9}, Lars Aabakken⁴, Vemund Paulsen⁴, Tom Hemming Karlsen^{3,4,5}, Jesús M. Banales^{1,2,6,10} and Trine Folseraas^{3,4,5}

¹Biogipuzkoa Health Research Institute, San Sebastián, Spain.

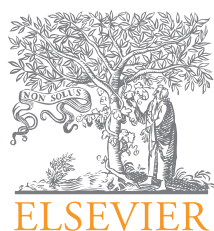
²National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), ISCIII, Madrid, Spain. ³Norwegian PSC Research Center, Oslo, Norway. ⁴University of Oslo, Norway. ⁵Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Norway. ⁶Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ⁷University of Bergen, Norway. ⁸Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Derio, Spain. ⁹Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, Leioa, Spain. ¹⁰University of Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Cholangiocarcinoma (CCA) presents a significant threat to individuals with primary sclerosing cholangitis (PSC), with a 20-year cumulative incidence of approximately 15%. Early diagnosis is challenging due to overlapping symptoms, and recommended MRI/MRCP surveillance every 6-12 months often proves suboptimal in detecting early-stage cancer. PSC-CCA patients face a grim prognosis, with a median overall survival of 5-12 months in unresectable cases, making CCA the primary cause of PSC-associated mortality. There is a critical need for more accurate early detection methods, allowing access to potentially curative options like tumor resection or liver transplantation. In this regard, investigating extracellular vesicles (EVs) in bile, which come into direct contact with CCA tumors, offers a promising avenue for identifying diagnostic biomarkers in PSC, and these were evaluated in this study.

Method: Bile extracellular vesicles (EVs) were collected from patients with isolated PSC (PSC, n = 52), PSC with CCA (PSC-CCA, n = 14), or PSC at time of sampling but who later developed CCA (PSC to CCA, n = 8), at the Oslo University Hospital Rikshospitalet (Norway). The EV-protein content was characterized using mass spectrometry. Diagnostic biomarkers for PSC-CCA, as well as early-diagnostic/predictive biomarkers for the PSC to CCA group were identified and combined using binary logistic regression multivariable models.

Results: High-throughput proteomics of bile EVs identified 21 diagnostic biomarkers for PSC-CCA, regardless of sex, age, the presence of inflammatory bowel disease, or cirrhosis at the time of sampling. Among these, 14 biomarkers were observed to be more abundant, and 7 exhibited lower levels in patients with PSC-CCA compared to patients with isolated PSC. Machine learning algorithms revealed COPA/ATP5H/VTNC/IQGA1/PRDX2 (AUC = 0.996) and COPA/ATP5H/VTNC/IQGA1/CALX/PRDX2 (AUC = 1.000) as highly effective in diagnosing PSC-CCA *versus* isolated PSC, surpassing the performance of serum CA19-9 alone (AUC = 0.846). Notably, the logistic model combining TM9S4/RS18/LPPRC/NHRF1 demonstrated predictive capacity for CCA development in PSC before any clinical evidence of malignancy with 100% sensitivity and specificity (AUC = 1.000), whereas serum CA19-9 exhibited no significant predictive capacity for CCA development (AUC = 0.596).

Conclusions: Bile EVs harbor valuable protein biomarkers for predicting the development of CCA and enabling early diagnosis in individuals with PSC. Given the ease of bile collection during stenting for dominant strictures in individuals with PSC, this innovative liquid biopsy tool may be of significant value for monitoring disease progression and aiding access of potentially curative treatment options.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Enfermería

Moderan:

Eva Román (Barcelona) y Amaya Redín (Pamplona)

EVOLUCIÓN, DESCRIPCIÓN E INTERPRETACIÓN DE LAS DEPOSICIONES DURANTE UN EPISODIO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA

Emma Hidalgo¹, Nuria García², Gara Deniz¹, Mercedes Garcés¹, Beatriz Ferreira-Mendes², Anna Brujats³, Cristina Roig³, Edilmar Alvarado^{3,4}, Javier Fajardo³ y Eva Román^{3,4,5}

¹Unidad de Sangrantes, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España.

²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España.

³Servicio de Patología Digestiva, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España.

⁴CIBERehd, España. ⁵Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: En la práctica clínica diaria se plantea la necesidad de unificar criterios en el momento de interpretar una deposición con sangre durante un episodio de hemorragia digestiva en forma de rectorragias y/o melenas. La evolución en el proceso de la coloración contribuye a determinar si la hemorragia se ha estabilizado y está en vías de remitir o si por el contrario todavía está activa.

Objetivos: Unificar criterios sobre la descripción y la interpretación de la coloración de las deposiciones con sangre durante un episodio de hemorragia de origen digestivo.

Métodos: Criterios de inclusión: pacientes ingresados en una unidad de sangrantes con el diagnóstico de hemorragia digestiva. Recursos materiales: cámara fotográfica del móvil.

Resultados: Rectorragia activa: deposición espontánea que contiene coágulos con sangre fresca. Fase de sangrado: muy probablemente activo. Estado hemodinámico: puede estar comprometido o no. Rectorragia no activa: deposición color teja. Fase de sangrado: de bajo débito o en vías de resolución. Estado hemodinámico: no comprometido. Deposición melénica círculo rojo: deposición espontánea de tonalidad negra brillante con círculo rojo vivo. Fase de sangrado: muy probablemente activo. Estado hemodinámico: elevada probabilidad de estar comprometido. Deposición melénica círculo negro: deposición espontánea de tonalidad negra y aspecto y consistencia como el alquitrán. Fase de sangrado: probablemente

activo. Estado hemodinámico: puede estar comprometido. Restos de melenas: deposición de tonalidad negra con círculo marrón oscuro o verde. Fase de sangrado: no activo. Estado hemodinámico: no comprometido.

Conclusiones: El progreso de la coloración de las deposiciones puede asegurar con mucha precisión si un episodio de hemorragia se ha estabilizado y está en vías de resolución o si por el contrario todavía está activo. Una valoración correcta de la evolución de un episodio de hemorragia digestiva debe basarse en la relación de tres parámetros: analítica de sangre, estado hemodinámico y coloración de la última deposición.

INTERVENCIÓN EDUCATIVA EN PACIENTES AMBULATORIOS CON CIRROSIS Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA SECUNDARIA AL ESTREÑIMIENTO

Alba Martínez Andrés¹, Martina Pérez-Guasch^{1,2}, Gloria de Prada¹, Anna Alonso¹, Carmen Cierco¹ y Eva López-Benages¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La encefalopatía hepática (EH) representa una de las complicaciones más limitantes en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas en fase avanzada. Su presencia se asocia a una reducción de la calidad de vida y de la supervivencia. Entre los factores precipitantes de la EH se encuentran el estreñimiento y ser portador de una derivación portosistémica transyugular (TIPS). Parte del tratamiento para la EH consiste en la administración de enemas, no obstante, hay una falta de dispositivos disponibles para la administración autónoma en el domicilio, así como una falta de programas educativos enfocados en el manejo de la EH. Como consecuencia, la mayoría de los episodios son tratados en urgencias o requieren un ingreso hospitalario. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de un programa educativo en la disminución de los ingresos hospitalarios/visitas a urgencias y en la calidad de vida.

Métodos: Es un estudio piloto de intervención, con un seguimiento de 6 meses, realizado en el Servicio de Hepatología del Hospital Clínic de Barcelona durante los años 2017 y 2019. Se incluyeron a pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada que hubieran tenido al menos un ingreso hospitalario por EH en el últi-

mo año por estreñimiento o por ser portadores de TIPS. La intervención consistió en un programa educativo basado en una primera visita en la que se proporcionaba información sobre el manejo de la EH (dieta, tratamiento, detección precoz de los síntomas) y entrenamiento sobre el manejo del dispositivo para la administración de enemas. Se realizaron seis visitas de seguimiento para reforzar los contenidos mensualmente. Todas las visitas fueron individuales y tuvieron una duración aproximada de 60 minutos. Para evaluar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida, se utilizaron los cuestionarios Morisky-Green y SF-12 al inicio y al final del estudio.

Resultados: Se incluyeron 17 pacientes, la mayoría hombres (88%), edad media de 63 años. La puntuación media en la escala MELD-Na fue de 14, y 10 pacientes eran portadores de TIPS. Tras la intervención, los ingresos hospitalarios/visitas a urgencias relacionadas con la EH disminuyeron significativamente, de una mediana (rango intercuartil) de 1 (0,5-3) admisiones antes del estudio a 0 (0-2) durante el estudio. No obstante, a pesar de que la tendencia es clara, esta reducción no alcanza significación estadística ($p < 0,060$). La evaluación de la calidad de vida no mostró resultados estadísticamente significativos en ninguna de las preguntas.

Conclusiones: La implementación de un programa educativo centrado en pacientes con episodios recurrentes de EH muestra una clara tendencia a reducir los ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias. Los cuidados de enfermería, orientados a empoderar a los pacientes con el conocimiento necesario para el manejo efectivo de la enfermedad, podrían influir positivamente en varios aspectos de su salud y bienestar.

PAPEL DE LA ENFERMERA EN UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINARIA Y PIONERA EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS CON FIBROSIS ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA

Elisabeth T. Pérez Chust¹, Francesca Mayolas¹, Marina Idalia Rojo², Idoia Genua^{2,3,4}, Juan A. Arroyo^{1,3}, Dídac Mauricio^{2,3,5,6}, Germán Soriano^{2,7}, María Poca^{2,7} y Berta Fernández⁸

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Instituto de Recerca de Sant Pau (IR-Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina, Barcelona, España. ⁵CIBER de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, España. ⁶Universitat de Vic, Departament de Medicina, Vic, España. ⁷Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁸Institut de Recerca de Sant Pau (IR-Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción: MASH (Enfermedad hepática con esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica) es la acumulación de grasa en el hígado con inflamación y puede acompañarse de fibrosis. La fibrosis presenta distintos grados, siendo el principal factor pronóstico de eventos hepáticos y de enfermedad cardiovascular. El tratamiento del MASH se basa en la modificación de estilos de vida mediante dieta saludable y ejercicio para conseguir una reducción de peso y control de factores de riesgo cardiovascular. En diversos estudios se ha objetivado que hay una relación entre la magnitud de la pérdida de peso y la mejoría histológica del MASH, pudiendo mejorar la fibrosis. La consulta precisa abordaje multidisciplinar.

Objetivos: Papel de la enfermera en la consulta multidisciplinar.

Métodos: Se creó una consulta multidisciplinar y pionera; liderada por enfermería para dar atención integral al paciente. En la consulta se atienden pacientes entre 18 y 70 años con MASLD, fibrosis hepática (F2-F4) y IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$. Enfermería realiza una evaluación completa, incluyendo la evaluación de factores de ries-

go cardiovascular. Se realiza un plan de cuidados personalizado ofreciendo herramientas para el cambio de estilo de vida y un seguimiento periódico y acompañamiento. Para valorar su efectividad, se ha realizado un estudio observacional prospectivo de dicha consulta y se han recogido datos clínicos, antropométricos, analíticos y de imagen (ecografía vascular y FibroScan®).

Resultados: Se incluyen 42 pacientes. El 47,6% presentaban diabetes mellitus 2, 66,6% hipertensión arterial y 81% dislipemia. El 52,3% de los pacientes presentaban placas de ateroma. A los 3 meses ($n = 40$) se observa una reducción del peso, perímetro cintura y hemoglobina glicosilada. A los 6 meses ($n = 34$) se evidencia disminución del peso siendo $78,9 \pm 10,23 \text{ kg}$ en mujeres y $93,07 \pm 12,89 \text{ kg}$ en hombres (vs. $80,61 \pm 10,23$ y $98,43 \pm 12,89$ basal, respectivamente; $p < 0,01$). También hubo mejoría en glucemia basal ($104 \pm 14,23$ vs. $112,26 \pm 19,36$ basal; $p < 0,02$), de fibrosis ($12,1 \pm 13,8 \text{ kPa}$ vs. $14,3 \pm 14,33$ basal; $p < 0,02$) y esteatosis (CAP: $296,5 \pm 57,8$ vs. $324,5 \pm 54,4$ basal; $p = 0,04$). Al año del seguimiento ($n = 23$) persiste la reducción del peso, perímetro de cintura y fibrosis.

Conclusiones: La enfermera ayuda a evaluar, empoderar y fomentar la adherencia del paciente, observándose mejoras significativas de variables antropométricas, analíticas y de imagen por FibroScan®. Mejorando la salud del paciente.

LA IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE ALERTAS COORDINADO POR ENFERMERÍA ES EFICAZ PARA INCREMENTAR LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON VHC

Cristina Collazos¹, Juan Carlos Hurtado², Laura Martín¹, Anna Pocurull¹, Elia Canga¹, M^a Belén Marcelo³, Carlos Ruiz⁴, Xavier Forns¹ y Sabela Lens¹

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

²Servicio de Microbiología, Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB), Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Laboratorio CORE, Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB), Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Coordinació de Sistemes d'Informació, Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB), Barcelona, España.

Introducción: La OMS ha fijado 2030 como objetivo para la eliminación de la VHC; no obstante, aún existen casos que no han sido diagnosticados o que no han sido ligados a la consulta de Hepatología.

Objetivos: Consolidar un circuito centralizado por enfermería que permita identificar pacientes con hepatitis C no diagnosticados o sin seguimiento, facilitando el acceso a la atención especializada y al tratamiento antiviral.

Métodos: A través de un sistema de alertas creado por el Servicio de Microbiología (Centro de Diagnóstico Biomédico) del Hospital Clínic de Barcelona se genera un reporte diario de casos de VHC. Cuando se detecta un resultado positivo nuevo para anti-VHC, automáticamente se determina la carga viral (test reflejo). En caso de resultado positivo, el sistema envía automáticamente un aviso con el número de petición de laboratorio, historia clínica y carga viral. Los datos son analizados por enfermería de la consulta externa de Hepatitis que realiza una revisión de la historia clínica para ver si están vinculados a algún servicio que pueda ofrecer tratamiento y, si no lo están, ofrecer vinculación.

Resultados: Desde enero de 2023 se han identificado un total de 205 casos de infección activa por VHC ($n = 103$ en 2023 y $n = 102$ hasta octubre de 2024) de los cuales se ha podido realizar seguimiento a través de la historia clínica a 188 (92%), el resto de los reportes (8%) fueron muestras externas de pacientes no vinculados a nuestro centro lo que no permitió realizar seguimiento. La media de edad de los pacientes fue de 52,8 años, con mayor prevalencia del sexo masculino (74,4%). Hasta la fecha, 74 han sido derivados al servicio de hepatología y 65 (87,8%) ya han iniciado tratamiento antiviral. Un total de cuatro pacientes (5,4%) no acudieron a primera visita o rechazaron iniciar tratamiento, perteneciendo la mayo-

ría a colectivos vulnerables (PQSID/Patología psiquiátrica o situación de calle). Cinco pacientes (7,7%) abandonaron el tratamiento de forma precoz. De los pacientes que han alcanzado la semana 12 postratamiento (n = 45), el 95,5% (43) ha logrado RVS. Entre los pacientes tratados hubo un paciente que no logró la RVS y un paciente que se reinfectó.

Conclusiones: Un sistema de alertas centralizado por enfermería es eficaz para detectar casos 'perdidos' de VHC. Aquellos pacientes que han sido visitados y tratados han logrado una tasa alta de la curación. Esto indica que esta herramienta es eficaz y sostenible para localizar a pacientes que no estaban diagnosticados y tratarlos, evitar complicaciones futuras y reducir el número de afectados por el virus de la hepatitis C en nuestra comunidad.

CONSUMO DE ALCOHOL, OBESIDAD, ESTEATOSIS HEPÁTICA Y FIBROSIS EN DONANTES DE SANGRE: DATOS DE LA SEMANA DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y DEL DÍA MUNDIAL DE LAS HEPATITIS

Esther Gimeno Ramón¹, Oana Maria Pavel², Llilan Alves², Tània Canals³, Montserrat Sánchez Galino⁴, Albert Soley³ y Francisco J. Martínez Cerezo²

¹Enfermería, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sant Joan de Reus, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sant Joan de Reus, España. ³Servicio de Hematología, Hospital Sant Joan de Reus, España. ⁴Enfermería, Diagnóstico Rápido, Hospital Sant Joan de Reus, España.

Introducción: Iniciativas como la Semana de las Enfermedades Hepáticas (SEH) o el Día Mundial de las Hepatitis (DMH) pueden servir para realizar acciones para concienciar de la importancia de tener una buena salud hepática mediante el fomento de hábitos de vida saludables.

Objetivos: Analizar los resultados obtenidos en las actuaciones realizadas en el Banco de Sangre de nuestro centro durante la SEH y el DMH.

Métodos: Durante 2 días de la SEH y en el DMH los donantes de sangre acudieron al Banco de Sangre de nuestro centro, se les ofreció información sobre hábitos saludables preventivos de enfermedades hepáticas y se recogieron datos de altura, peso y consumo de etanol en la última semana. Así mismo se les ofreció la realización de una elastografía hepática con determinación de la rigidez hepática y CAPS. Los datos obtenidos se categorizaron de acuerdo con la guía de pruebas no invasivas de la EASI de 2021.

Resultados: Se incluyeron 67 donantes (mujer/hombre 34/33), mediana de edad 52,2 DE 10,9). Veintiocho presentaban sobrepeso grado I, nueve sobrepeso grado II y tres obesidad grado I. Veintidós donantes (38,8%, 13 mujeres y 9 hombres) reportaban no haber consumido alcohol la semana previa, mientras que cinco (7,5%, 1 mujer, 4 hombres) reportaban consumo de etanol de riesgo. Se utilizó la sonda M en el caso de 66 donantes y la sonda XL, en 1 caso. Tres donantes (4,5%) presentaban rigidez hepática compatible con la existencia de fibrosis, dos de ellos con datos de fibrosis avanzada. Veintidós donantes (32,8%) presentaban CAPS sugestivo de esteatosis, seis (9%) de ellos con datos de esteatosis grave.

Conclusiones: Actividades relacionadas en fechas como la SEH y el DMH son útiles para informar a la población de la importancia de mantener una adecuada salud hepática y permiten detectar hepatopatías silentes.

FIBROSCAN® EN UNA CONSULTA DE EHMET-CV

Francesca Mayolas Mateu¹, Elisabeth Perez Chust¹, Berta Fernández Camins², Marina Idalia Rojo², Idoia Genua^{2,3,4}, Juan A. Arroyo^{1,3}, Dídac Mauricio^{3,5,6,7}, Germán Soriano^{2,8} y María Poca^{2,8}

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Instituto de Recerca de Sant Pau (IR-Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina, Barcelona, España. ⁵Instituto de Recerca de Sant Pau (IR-Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁶CIBER de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, España. ⁷Universitat de Vic, Departament de Medicina, Vic, España. ⁸Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción: El EHmet (enfermedad hepática metabólica) es una enfermedad clínicamente heterogénea que cursa con acumulación de grasa en el hígado pudiendo existir inflamación, daño hepático y/o fibrosis. Anteriormente conocida como esteatosis hepática no alcohólica, es una enfermedad emergente de alta prevalencia y la causa principal de hepatopatía crónica a nivel global. El FibroScan o elastografía transitoria, es una técnica no invasiva usada para evaluar la fibrosis (kPa) y esteatosis hepática (CAP). Este método es altamente efectivo en el diagnóstico, ya que permite una valoración precisa y en tiempo real, permitiendo un seguimiento continuo de la evolución de estas condiciones sin necesidad de biopsias hepáticas (*gold standard* para el diagnóstico de fibrosis hepática), lo que nos permite monitorizar los pacientes con EHmet. Actualmente en la consulta especializada para la valoración del paciente con EHmet y riesgo cardiovascular, el tratamiento se basa en la modificación de estilos de vida mediante dieta hipocalórica y ejercicio. En diversos estudios se ha objetivado que hay una relación entre la magnitud de la pérdida de peso y la mejoría histológica de la EHmet, siendo éste hasta la fecha el único tratamiento eficaz para la fibrosis hepática de origen metabólico.

Objetivos: Evaluar los cambios en fibrosis y esteatosis hepática en los pacientes de la consulta EHmet-CV mediante el uso de FibroScan.

Métodos: En la consulta EHmet-CV se está cursando un estudio observacional en el que se realiza seguimiento de estos pacientes para evaluar los cambios en fibrosis y esteatosis hepáticas durante el programa de pérdida de peso. El FibroScan permite medir la rigidez del hígado, lo que da una indicación del grado de fibrosis. Este procedimiento utiliza ondas de ultrasonido de baja frecuencia que se envían al hígado. Una rigidez hepática mayor medida en kPa se relaciona con mayor grado de fibrosis a nivel histológico. Por otro lado, mide la esteatosis en dB/m mediante el CAP (*Controlled Attenuation Parameter*), un parámetro que calcula la atenuación de las ondas ultrasónicas al atravesar el hígado. Valores altos de reflejan un mayor nivel de grasa acumulada, mientras que valores bajos indican menor cantidad de grasa en el hígado.

Resultados: En el momento de extracción de datos, 42 pacientes se encuentran actualmente en visita de inclusión, 34 alcanzaron seguimiento a 6 meses y 23 completaron el seguimiento de 1 año. En estos pacientes se observa una disminución de rigidez hepática media a los 6 meses de -2,29 kPa y de -3,27 kPa al año de seguimiento. En el caso de la esteatosis hepática, observamos una disminución media del CAP de -24,48 dB/m a los 6 meses y de -5,1 dB/m al año.

Conclusiones: El FibroScan en una consulta de hígado graso facilita la detección y monitorización de la progresión de la enfermedad, observándose en nuestra consulta una reducción de fibrosis y esteatosis relacionada con el programa de modificación de estilo de vida, dieta y ejercicio.

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA APLICACIÓN MÓVIL NORA-HEPATITIS B: UN ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE INFECCIÓN CRÓNICA Y HEPATITIS CRÓNICA HBEAG NEGATIVO

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

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

²Departament d'Infermeria i Salut, Universitat de Barcelona, España. ³Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

⁵Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: Las apps móviles se están implementando en el manejo de algunas enfermedades crónicas mejorando el seguimiento y la adherencia al tratamiento. En hepatitis virales, su evaluación ha sido limitada. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de la app Nora-Hepatitis B en personas con infección o hepatitis B crónica HBeAg negativo (HCB), y determinar si la necesidad de tratamiento influye en su uso.

Métodos: El estudio prospectivo Nora-Hepatitis B se realizó entre feb/22 y abril/24 y consistió en la distribución de una app a los adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), que disponían de dispositivo móvil, conexión a internet y dominaban el castellano. La app ofrecía un chat con el personal sanitario, permitía completar cuestionarios de calidad de vida y conocimientos, y enviaba recordatorios de medicación.

Resultados: De las personas con infección por VHB atendidas en consultas de Hepatología, 301 aceptaron la app, de ellos 250 eran HBeAg negativos, 147 con infección crónica y 103 con HCB, edad media 50 años, 64% hombres y 47% nacidos en España. Los participantes con HCB utilizaron significativamente más el chat (51,4 vs. 34,7%, $p = 0,008$) y tuvieron una mayor tasa de participación en la realización de cuestionarios (39,4 vs. 26,9%, $p = 0,036$). No se encontraron diferencias en los cuestionarios de calidad de vida entre

ambos grupos. Sin embargo, el conocimiento sobre la enfermedad fue mayor en personas con HCB (8,46 vs. 7,55, $p = 0,001$).

Conclusiones: Las personas con HCB usaron más el chat y cuestionarios, sugiriendo una mayor necesidad de contacto sanitario en comparación con aquellos con infección crónica. Sin embargo, ambos grupos reportaron una calidad de vida similar, indicando una carga de enfermedad comparable en bienestar general.

PAPEL DE LA ENFERMERA DE PRÁCTICA AVANZADA DE HEPATOLOGÍA EN LA CREACIÓN DE UNA UNIDAD PILOTO DE ALCOHOL EN UNA ZONA BÁSICA DE SALUD

Xenia Pérez Gonzalez¹, Rubén Díez Rodríguez¹, Antonio Serrano García², María José González de Paz², Francisco Luis Rodríguez Fernández², Begoña Martínez Alonso¹, Covadonga Santos Toyos¹ y Francisco Jorquera Plaza¹

¹Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ²Psiquiatría, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

El alcoholismo es un importante problema de salud pública que requiere un abordaje multidisciplinar. Se presenta la experiencia inicial de la puesta en marcha de una unidad de alcohol en una zona básica de salud que atiende a 25.000 pacientes. Se creó una unidad piloto especializada, tomando como eje vertebrador a la enfermera de práctica avanzada, coordinando a un equipo multidisciplinar constituido por médicos y enfermeras de atención primaria, médicos especialistas en digestivo, enfermería de atención especializada y especialistas en salud mental (psicología y psiquiatría), para mejorar la detección precoz de pacientes con consumo de alcohol de riesgo y realizar una intervención temprana. En la consulta de atención primaria (médica y/o enfermería), si a un paciente con sospecha de consumo de alcohol de riesgo presenta un test de AUDIT corto patológico, se deriva a la consulta de enfermería de práctica avanzada con el fin de realizar un test de AUDIT largo. Según el resultado de dicho test se realizan las siguientes intervenciones: Nivel 1 (puntuación 0-7): realiza educación sobre el alcohol y alta; Nivel 2 (puntuación 8-15): consejo simple para abandonar hábito; Nivel 3 (puntuación 16-19): pruebas de laboratorio, consejo simple y derivación a consulta de psicología clínica;

Características basales	HBeAg- (N= 250)	HBeAg- Infección crónica (N=141)	HBeAg- Hepatitis crónica (N= 109)	P
Edad, años, (media $\pm$ DE)	50,7 ($\pm$ 12,9)	49,6 ($\pm$ 12,6)	52 ($\pm$ 13,3)	0,143
Sexo, hombre, n(%)	159 (63,6%)	81 (57,4%)	78 (71,5%)	0,021*
Nacidos en España n(%)	117 (46,8%)	52 (36,9%)	65 (59,6%)	<0,001***
Años diagnóstico VHB, (media $\pm$ DE)	15 ($\pm$ 11,5)	13,9 ($\pm$ 11,9)	16,4 ($\pm$ 10,9)	0,014*
Uso del chat, n(%)	105 (42%)	49 (34,7%)	56 (51,4%)	0,008**
Cuestionarios, n(%)	81 (32,4%)	38 (26,9%)	43 (39,4%)	0,036*
Calidad de vida: (media $\pm$ DE)				
– CLDQ (1- 7)	77 (30,8%)	(n=31) 5,86 $\pm$ 0,99	(n=46) 5,96 $\pm$ 0,81	0,853
– FACIT-F (0- 160)	67 (26,8%)	(n=25) 121,4 $\pm$ 30,49	(n=42) 119,2 $\pm$ 25,68	0,399
– EQ-5D (0- 100)	60 (24%)	(n=31) 78,9 $\pm$ 24,1	(n=29) 81,7 $\pm$ 21	0,887
Conocimientos VHB (0- 10) (media $\pm$ DE)	78 (31,2%)	(n=39) 7,55 $\pm$ 1,44	(n=39) 8,46 $\pm$ 1,55	0,001**

Nivel 4 (puntuación 20-40): pruebas de laboratorio, consejo simple y derivación a unidad de salud mental especializada. Los pacientes en zona II, III y IV son reevaluados en una segunda consulta de enfermería en el plazo de un mes y en ella se revisa el cumplimiento de objetivos, se vuelve a repetir el AUDIT largo y se propone la derivación a consulta de digestivo. La actuación es coordinada con el hepatólogo para descartar enfermedad hepática y con el psicólogo clínico del centro con el fin de orientar adecuadamente la intervención psicológica o la derivación a la unidad de salud mental. A fecha de envío del resumen, tras su puesta en marcha en junio del 2024, se han valorado 7 pacientes. La puntuación del test de AUDIT largo estuvo en un rango entre 16 y 26, en 6 pacientes en nivel 3 y 1 paciente en nivel 4, por lo que se realizan pruebas de laboratorio, consejo simple y derivación al hepatólogo. Tras realizar dicha intervención se evalúa el cumplimiento en 5 pacientes de objetivos y se comprueba que los rangos han bajado, manteniéndose entre 0 y 13 (todos en nivel 1 y 2). Uno de los pacientes se perdió en el seguimiento y otro todavía no ha llegado del mismo. El papel de la enfermería de práctica avanzada se revela como eje central vertebrador para este proceso. En la experiencia inicial observamos un beneficio, en reducción o eliminación del consumo de alcohol tras la intervención realizada.

IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS DELTA EN LA CALIDAD DE VIDA: RESULTADOS DEL ESTUDIO NORA-HEPATITIS B

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

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

²Departament d'Infermeria i Salut, Universitat de Barcelona,

España. ³Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁵Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La hepatitis D (VHD) es una infección causada por un virus ARN que solo afecta a individuos con infección por el virus de la hepatitis B (VHB). La infección por VHD se asocia a peor pronóstico que la infección por VHB, con mayor riesgo de evolución a cirrosis y cáncer hepático. El objetivo de este estudio fue valorar la calidad de vida mediante cuestionarios de salud en personas con hepatitis D y compararla con sujetos con hepatitis crónica B (HCB).

Métodos: Estudio prospectivo basado en la administración de los cuestionarios CLDQ, FACIT-F y EQ-5D utilizando una aplicación móvil a una cohorte de pacientes con hepatitis crónica D (HCD) y HCB controlados en consultas externas de Hepatología entre feb/2022 y abril/2024.

Resultados: Un total de 85 personas, 62 con HCB y 23 con HCD, participaron en los cuestionarios. El 74% eran hombres, con una edad media de 51,9 años ($\pm 12,5$), 72% caucásicos y 95% en tratamiento antiviral oral. Las personas con HCB mostraron mejores resultados en el cuestionario CLDQ en todas las dimensiones, especialmente en síntomas abdominales ($p = 0,001$) y preocupación ($p = 0,003$) (tabla). En el cuestionario FACIT-F, solo el bienestar emocional fue significativamente mejor en las personas con HCB ($p = 0,042$), mientras que la puntuación total fue similar entre ambos grupos. En el cuestionario EQ-5D, aunque no hubo diferencias significativas en la valoración general de la salud, las personas con HCB presentaron niveles significativamente más bajos de ansiedad y depresión en comparación con los de HCD ($p = 0,007$).

Conclusiones: Estos resultados reflejan que la infección por VHD tiene un impacto negativo en la calidad de vida de las personas, especialmente en el bienestar general y el estado emocional.

Cuestionario	Hepatitis crónica D	Hepatitis crónica B	P
CLDQ (n= 62) (media $\pm$ DE)	n=17 (27,4%)	n= 45 (72,6%)	
- Síntomas abd. (DIM_1)	4,96 ($\pm 1,85$)	6,18 ($\pm 0,97$)	0,001**
- Fatiga/ cansancio (DIM_2)	4,56 ($\pm 1,71$)	5,62 ($\pm 1,26$)	0,037*
- Síntomas sistémicos (DIM_3)	5,09 ($\pm 1,45$)	5,96 ($\pm 1,12$)	0,025*
- Actividad (DIM_4)	5,50 ($\pm 1,32$)	6,08 ($\pm 1,17$)	0,049*
- Emocional (DIM_5)	5,24 ($\pm 0,94$)	5,93 ($\pm 1,01$)	0,008**
- Preocupación (DIM_6)	4,73 ($\pm 1,68$)	6,02 ($\pm 1,33$)	0,003**
TOTAL (1- 7)	5,02 ($\pm 1,28$)	5,96 ($\pm 0,81$)	<0,001***
FACIT- F (n= 56) (media $\pm$ DE)	n= 15 (26,8%)	n= 41 (73,2%)	
- Bienestar físico (DIM_1)	23,1 ($\pm 6,11$)	24,3 ($\pm 5,25$)	0,590
- Bienestar familiar/social (DIM_2)	18,1 ($\pm 6,95$)	16,4 ($\pm 7,45$)	0,476
- Bienestar emocional (DIM_3)	16,6 ($\pm 4,58$)	19,2 ($\pm 4,42$)	0,042*
- Bienestar funcional (DIM_4)	18,7 ($\pm 5,81$)	18,2 ($\pm 6,24$)	0,882
- Subescala de fatiga (DIM_5)	38,7 ($\pm 11,82$)	41,6 ($\pm 10,90$)	0,316
TOTAL (0- 160)	115,1 ($\pm 27,48$)	119,8 ($\pm 25,74$)	0,598
EQ-5D (n=43) (media $\pm$ DE)	n= 15 (34,9%)	n= 28 (65,1%)	
TOTAL (0- 100)	76,1 (± 17)	81,8 ($\pm 21,4$)	0,134

GESTIÓN DE UN HOSPITAL DE DÍA ESPECIALIZADO Y POLIVALENTE

Núria Granel-Domingo¹ y M. Carmen Cierco-Garrido²

¹*Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM), Hospital Clínic de Barcelona, España.* ²*Unidad de trasplante y cirugía hepática, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM), Hospital Clínic de Barcelona, España.*

Introducción: En los últimos años el modelo tradicional de hospitalización ha evolucionado hacia la creación de hospitales de día. Estas configuraciones permiten un abordaje terapéutico intensivo, integral y específico a la vez que favorecen la accesibilidad, la autonomía y la continuidad asistencial de los pacientes crónicos. Además, permiten minimizar los costes respecto a la hospitalización convencional.

Objetivos: Analizar la gestión de la actividad asistencial de un hospital de día especializado y polivalente en un hospital de tercer nivel.

Métodos: Estudio descriptivo transversal realizado en un hospital de tercer nivel de Barcelona. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en la unidad entre enero de 2022 y diciembre de 2023. Se analizaron variables demográficas y variables relacionadas con la actividad del Hospital de Día. La base de datos se creó a partir de una hoja de cálculo de Excel disociando los datos mediante codificación. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Stata 18. Las variables discretas y categóricas se expresaron como frecuencias absolutas, porcentajes, medias, medianas y RIQ. Las pruebas de comparación de los parámetros continuos se realizaron mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson (IC95%). Para el análisis de asociaciones se categorizaron los tratamientos en oncológicos, paracentesis y otros.

Resultados: En los 2 años de análisis se trataron 816 pacientes (62,5% hombres). Tres pacientes requirieron ingreso hospitalario tras su estancia en el Hospital de Día. En total se realizaron 2.954 tratamientos, 366 (12,3%) de los cuales se realizaron con carácter urgente y se anularon 469 tratamientos. Los tratamientos más realizados fueron las paracentesis evacuadoras (41,46%) seguidas de las infusiones de atezolizumab/bevacizumab (13,74%). El tiempo medio de demora en la programación del primer tratamiento fue de 9,9 días. Existe una relación significativa ($p < 0,0001$) entre anulación y tipo de tratamiento y entre demora en la programación del primer tratamiento y el tipo de tratamiento para tratamientos oncológicos y paracentesis.

Conclusiones: El Hospital de Día de Hepatología ha demostrado ser una modalidad asistencial eficaz y adaptable, proporcionando cuidados especializados a pacientes con patologías hepáticas y digestivas.

INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA EN PACIENTES CON TIPS (TRANSJUGULAR IN-TRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT)

Lara Orts Salvador^{1,2,3}, Joana Codina^{3,4,5}, M. Ángeles Falgà^{3,5}, Pamela Vizcarra^{3,5}, Oliva Ros⁶, Isabel Requejo⁵, Leticia Raposo⁵, M. José Serrano^{2,2,3,3}, Valeria Pérez-Campuzano^{2,3}, Sarah Shalaby^{2,3}, Asunción Ojeda^{2,3}, Wagner Ramírez^{2,3}, Pol Olivas^{2,3}, Anna Baiges^{2,3}, Fanny Turón^{2,3}, Virginia Hernández-Gea^{1,2,3,4} y Juan Carlos García Pagán^{1,2,3,4}

¹*CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas), España.* ²*Hospital Clínic de Barcelona, España.* ³*Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), España.* ⁴*Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica- FCRB, Barcelona, España.* ⁵*Hospital Clínic, Barcelona, España.* ⁶*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.*

Introducción: El TIPS es un procedimiento eficaz de las complicaciones de la hipertensión portal en pacientes cirróticos. La educación pre y posprocedimiento podría ser esencial para reducir la ansiedad de los pacientes, disminuir la sobrecarga del cuidador y prevenir complicaciones.

Objetivo: Evaluar si la educación proporcionada por enfermería a pacientes con cirrosis y sus cuidadores reduce la ansiedad y disminuye complicaciones pos-TIPS, especialmente los episodios de encefalopatía hepática (EH).

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico en pacientes programados para TIPS electivo. Aleatorizados en grupo control (GC) que, tanto el paciente como sus cuidadores, recibieron la información habitual médica o en grupo intervención (GI) que recibió educación adicional de enfermería: sesión de 50 min en la que pudieron resolver sus dudas. Además, recibieron un folleto informativo y Power-Point del procedimiento y sus complicaciones. Se utilizaron GHQ-28 y Test Zarit para medir ansiedad y sobrecarga en cuidadores antes y al mes. Se recogieron los episodios de EH durante el seguimiento.

Resultados: Hasta la actualidad, se han incluido 24 pacientes 12GC y 12GI. La mediana de edad fue de 62 años, con el 71% hombres. La indicación más frecuente fue ascitis (58%). Los pacientes se siguieron durante 1 año. Un 25% en ambos grupos mostró signos de ansiedad preprocedimiento y el 30% de cuidadores presentó sobrecarga leve/intensa. Al mes no hubo cambios significativos en la ansiedad de los pacientes ni en el nivel de sobrecarga de los cuidadores en ninguno de los grupos, aunque un 86% GC presentó EH-pos-TIPS, observándose solo en el 58% de los pacientes GI.

Conclusiones: La colocación del TIPS genera ansiedad, sobrecarga y una elevada incidencia de EH-pos-TIPS. Los datos preliminares

	CONTROL		INTERVENTION		Control vs Intervention Basal (p value)	Control vs Intervention 1 month (p value)	Baseline vs 1 month followup change (p value)
	Baseline	1month follow-up	Baseline	1month follow-up			
GHQ-28 (test A) - median values (IQR)	2 (1-3)	1(0-2)	1(0-4)	2(0-3)	1	0,5	0,5
GHQ-28 (test B) - median values (IQR)	2(2-3)	1(1-3)	1(0-2)	2(0-3)	0,4	0,8	0,7
GHQ-28 (test C) - median values (IQR)	1(1-3)	1(0-2)	2(0-3)	1(0-2)	0,5	0,9	0,7
GHQ-28 (test D) - median values (IQR)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0,7	0,4	0,3
GHQ-28 (total value) - median values (IQR)	6 (5-6)	2 (2-5)	6 (3-9)	3 (3-9)	0,7	0,97	0,82
Zarit Test - median values (IQR)	35(28-39)	36(30-41)	43(29-51)	43(34-46)	0,13	0,053	0,51

sugieren que una intervención enfermera puede disminuir esta incidencia. Si bien no observamos mejoría ni en la ansiedad ni en la sobrecarga, estos datos deben confirmarse en una serie más amplia.

PERFIL DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO DE LAS PACIENTES QUE INGRESAN CON HEPATITIS POR PARACETAMOL

Èlia Canga, Anna Pocurull, Cristina Collazos, Enric Reverter, Sabela Lens y Xavier Forn

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La intoxicación por paracetamol es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en los países desarrollados. En los últimos años los intentos autolíticos con paracetamol han aumentado, especialmente en mujeres jóvenes. El objetivo del estudio es valorar el perfil demográfico y clínico de pacientes que ingresan en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB) por sobreingesta de paracetamol, con especial énfasis en la salud mental de los pacientes, así como las fuentes de información utilizadas.

Métodos: Estudio ambispectivo dirigido a pacientes que ingresaron entre 2018 y 2024 en el servicio de hepatología del HCB por una hepatitis por paracetamol. Se contactó telefónicamente y se realizó una entrevista dirigida, así como seguimiento clínico y analítico hasta el año del episodio.

Resultados: En el período de estudio registramos 54 casos de hepatitis por paracetamol; 14 casos hasta marzo del 2020 y los restantes 40 postpandemia. Hasta la fecha se ha podido entrevistar a un total de 29 pacientes, 9 hombres (31%) y 20 mujeres (69%) con una media de edad de 41 ± 13 y 25 ± 16 respectivamente. 21 pacientes (72%) tenían antecedentes de trastornos mentales: T. de ansiedad (31%), T. por uso de sustancias (25%), T. límite de la personalidad (21%), T. de conducta alimentaria (10%), Depresión (7%), T. por déficit de atención e hiperactividad (3%) y T. por estrés postraumático (3%). Solo 13 (45%) de los pacientes recibían tratamiento farmacológico en el momento del episodio, principalmente con benzodiacepinas (57%) y antidepresivos (39%). El 69% de los pacientes acudió al servicio de urgencias en las primeras 24 horas de la ingesta, a pesar de lo cual el 79% requirió ingreso en UCI. Además de la ingesta de una dosis tóxica de paracetamol (mediana 20 g), 19 de los pacientes también asociaron AINE (25%), alcohol (20%), drogas (20%) y benzodiacepinas (18%), siendo un 32% los que asociaron 3 o más. De los 29 casos, 23 fueron intentos autolíticos (57% primer intento, hasta un 26% más de 3 intentos). Las fuentes de información más comunes fueron: internet (Google) (37%), basadas en experiencias del entorno (17%), un 4% encontró información en la ficha técnica y ninguno a través de redes sociales. El 48% sintió que el soporte psiquiátrico/psicológico durante el ingreso fue insuficiente, sin embargo, el 13% no acudió al seguimiento de salud mental al alta, un 4% no fue derivado y hasta un 18% reincidió. Todas las pacientes se recuperaron; los datos analíticos y de elasticidad (mediana 4,8 kPa, $n = 17$) durante el seguimiento no mostraron secuelas.

Conclusiones: El perfil actual de pacientes con hepatitis por paracetamol muestra un predominio marcado de mujeres muy jóvenes, con antecedentes de ansiedad y trastorno por uso de sustancias que ha aumentado después de la pandemia. A pesar de que las pacientes se recuperaron y los datos de seguimiento no mostraron secuelas hepáticas, una de cada 5 pacientes reincidió en la sobreingesta de paracetamol.

IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN ENFERMERA EN LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA Y AUMENTO DE ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO: UN ESTUDIO PILOTO

Carmen Arteaga-Jordá¹, Amaya Redín García², Paloma Sangro del Alcázar¹ y Delia D'Avola¹

¹*Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.*

²*Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.*

Introducción: El síndrome metabólico, estrechamente vinculado al hígado graso no alcohólico (NAFLD), incrementa el riesgo de complicaciones hepáticas y cardiovasculares. Para disminuir este riesgo, se recomienda un enfoque integral que incluya la promoción de cambios en el estilo de vida hacia una alimentación equilibrada basada en la dieta mediterránea, y un plan de actividad física regular. En el marco de un estudio más amplio sobre los efectos de la polidextrosa (PDX) en el perfil metabólico de estos pacientes, el presente trabajo aborda la necesidad de una intervención de enfermería estandarizada para optimizar la adherencia a la dieta mediterránea y el aumento de la actividad física. Las intervenciones de enfermería en estudios de este perfil suelen carecer de estandarización, lo cual limita su impacto en la monitorización de resultados.

Objetivos: Evaluar el impacto de una intervención de enfermería en pacientes con síndrome metabólico que reciben PDX en base a la adherencia a la dieta mediterránea y aumento de la actividad física.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio piloto intervención pre-post cuasiexperimental en 20 pacientes con NAFLD, quienes fueron monitorizados sin intervención durante tres meses para obtener una línea basal de referencia. A partir del tercer mes, se implementó una intervención progresiva en cuatro visitas: (1) evaluación basal sin recomendaciones; (2) plan dietético personalizado basado en el plato de Harvard y educación sobre NAFLD; (3) refuerzo del plan de dieta y ejercicio; y (4) educación intensiva con apoyo visual y ajustes para casos de falta de progreso. Las mediciones incluyeron cuestionarios validados de adherencia a la dieta mediterránea y actividad física, y parámetros antropométricos (bioimpedancia y perímetro abdominal).

Resultados: Los resultados preliminares no evidencian diferencias significativas ($p > 0,05$) en los parámetros de salud, sugiriendo que la combinación de PDX y la intervención de estilo de vida no es suficiente para lograr mejoras sustanciales en esta población. Esto podría indicar que factores como la dependencia en PDX o variables no controladas influyen en la efectividad de la intervención. Se subraya la importancia de evaluar factores adicionales y potencialmente aumentar la intensidad o duración de la intervención en futuras investigaciones.

Conclusiones: Este estudio piloto destaca la importancia de estandarizar las intervenciones de enfermería en ensayos clínicos para optimizar la monitorización y el impacto en el manejo del síndrome metabólico. La ausencia de cambios significativos en esta fase inicial sugiere que pueden requerir enfoques multidimensionales y estudios adicionales para mejorar los resultados en NAFLD y resistencia a la insulina, abordando factores externos y personales que pueden afectar la adherencia y efectividad de la intervención.



PÓSTERES PRESENCIALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Cáncer de hígado “Básica”

1. ESTABLISHMENT OF THE FIRST NATIONAL BIOREPOSITORY OF CHILDHOOD LIVER CANCER

María Manuela Barranco^{1,2}, Álvaro del Río-Álvarez^{1,2}, Laura Zanatto³, Andrea Castaneda¹, Laura Royo¹, Gabriela Guillén⁴, Marta Garrido⁴, Constantino Sábado⁴, Laura Guerra⁵, Antonio Pérez Martínez⁵, Manuel López Santamaría⁵, Silvia Planas⁶, Moira Garraus⁶, Gema Ramírez⁷, Pablo Trujillo⁷, Bárbara Torres⁸, Gemma Llavador⁸, Marina Esther Sánchez Frias⁹, José Antonio Salinas¹⁰, Mikael Lorite¹⁰, Ester Antón¹¹, Miguel Ángel Lendínez Ramírez¹¹, Nagore García de Andoin Barandiaran¹², José Javier Uriz Monaut¹², Ricardo López¹³, Josefa Belén Ferri Niguez¹⁴, María Esther Llinares Riestra¹⁵, Annabel Stefkova Radilova¹, María Ángeles Carlota Calvo Escribano¹⁶, María Pilar Abad Calvo¹⁷, Vanesa Pérez Alonso¹⁸, Blanca López Ibor¹⁹, Cristina Beléndez²⁰, Rosa María Bella Cueto²¹, Miguel Lillo²², Hermenegildo González García²³, Pau Sancho-Bru³, María Elena Mateos⁹ and Carolina Armengol^{1,2}

¹Childhood Liver Oncology Group, Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Badalona, Spain. ²Networked Biomedical Research Center for Hepatic and Digestive Diseases (CIBEREHD) Institute of Health Carlos III, Spain. ³August Pi i Sunyer Biomedical Research Institut (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

⁴Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ⁵University Hospital La Paz, Madrid, Spain. ⁶Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

⁷University Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

⁸University Hospital La Fe, Valencia, Spain. ⁹Reina Sofía University Hospital, Córdoba, Spain.

¹⁰Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain. ¹¹Hospital Regional Universitario de Málaga, Spain. ¹²Hospital Universitario Donostia, Donostia, Spain.

¹³Hospital Universitario Cruces, Bilbao, Spain. ¹⁴Hospital Clínico

Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain. ¹⁵Hospital

Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain.

¹⁶Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain. ¹⁷Hospital

Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. ¹⁸University

Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. ¹⁹HM Montepíncipe

Hospital, Boadilla del Monte, Spain. ²⁰Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ²¹Hospital Universitario Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain. ²²Hospital General Universitario de Albacete, Spain. ²³Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain.

Introduction: Childhood liver cancer is a rare disease with two main types: hepatoblastoma (HB), mostly affecting children under 3 years old with a good prognosis, and hepatocellular carcinoma (HCC), seen in adolescents with a poor prognosis. Newly, hepatocellular neoplasm not otherwise specified (HCN-NOS), showing features of HB and HCC, with an intermediate prognosis, has been defined. The difficulty of accessing biological samples from paediatric patients with liver cancer has hindered a deeper understanding of its molecular nature, thereby hampering translational research. Our aim is to establish a national network with the main paediatric hospitals in Spain to collect biological samples from paediatric patients with liver cancer, obtain clinical-associated information and offer a centralized pathology review.

Methods: To establish a national network with health professionals of paediatric Spanish hospitals and collect biological samples (plasma, peripheral blood lymphocytes, tissues) from newly diagnosed paediatric patients with liver cancer, having obtained previously the informed consent. Tumor and non-tumor patient (NT) derived organoids were established from fresh frozen tissue. All samples were annotated with clinical/pathological data which included a centralized national pathology review.

Results: Since 2010 until June 2024, we collected samples from 128 paediatric patients diagnosed in 26 hospitals from 18 cities, representing the ~75% of the Spanish cases according to the Registro Español de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Moreover, we establish a living tumor collection that includes 17 HB, 1 HCN-NOS and 18 NT liver patient-derived organoids. The initial diagnosis was HB in 119 patients (median patient age: 37,8 months [m], range: 0,2-171m; 18% PRETEXT IV, 27% vascular invasion, 20% multifocality, 18% metastasis and 16% poor outcome) and 9 as HCC (mean patient age: 132 m, range: 84-203m, 40% death, 1 fibrolamellar variant). After

central pathology review, we confirmed the diagnosis of HB in 95% of the cases (histology: 52% epithelial, 28% mixed; main epithelial component: 37% fetal and 41% immature components, previously call “non-fetal”) and the 5% were re-classified as HCN-NOS. Univariate analysis indicated that clinical factors significantly impacting overall survival in HB were age > 8 years ($p = 0.002$), PRETEXT 4 ($p = 0.001$), multifocality (< 0.0001), metastasis ($p = 0.004$), and CHIC-HS High ($p = 0.005$).

Conclusions: We successfully established the first national biorepository of childhood liver cancer including *ex vivo* patient-derived organoid platform thanks to a robust collaborative national hospital network over the past 14 years with the support of the SEHOP and the International Childhood Liver Tumours Strategy Group. This unique collection enhances translational research and advances precision medicine for childhood liver cancer at both national and international levels.

2. TARGETING UBE2I-MEDIATED PROTEIN HYPER-SUMOYLATION HALTS CHOLANGIOCARCINOMA PROGRESSION AND REWIRES THE TUMOR-STROMA CROSSTALK

Irene Olaizola¹, Paula Olaizola^{1,2,3}, Marta Fernández de Ara¹, Ainhoa Lapitz^{1,2}, Laura Izquierdo-Sánchez^{1,2}, Maite G. Fernández-Barrena^{2,4,5}, Laura Álvarez⁴, Colm J. O'Rourke⁶, Pui Y. Lee-Law^{1,7}, Kyle Davies³, Andreea Gradinaru³, Raul Jiménez-Agüero¹, Adelaida La Casta¹, Ioana Riaño¹, Rocío I.R. Macías^{2,8}, José J.G. Marín^{2,8}, María L. Martínez-Chantar^{2,9}, Matías A. Ávila^{2,4,5}, Patricia Aspichueta^{2,10,11}, Jesper B. Andersen⁶, Luke Boulter^{3,12}, Luis Bujanda^{1,2}, Pedro M. Rodrigues^{1,2,13}, Jesús M. Bañales^{1,2,13,14} and María J. Perugorria^{1,2,15}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), Donostia-San Sebastián, Spain.

²National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III”), Spain. ³MRC Human Genetics Unit, Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Edinburgh, UK. ⁴Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁵Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Spain.

⁶Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark.

⁷Department of Gastroenterology & Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

⁸Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Spain. ⁹Liver Disease Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bilbao, Spain. ¹⁰Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. ¹¹Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. ¹²Cancer Research UK Scotland Centre, Institute of Genetics and Cancer, Edinburgh, UK.

¹³IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

¹⁴Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain. ¹⁵Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

Introduction and objectives: Cholangiocarcinoma (CCA) includes a diverse range of biliary malignant tumors characterized by dismal prognosis. Alterations in post-translational modifications contribute to abnormal protein dynamics, cellular disturbances, and disease. In this study, we investigated the role of SUMOylation in CCA progression and its potential as a therapeutic target.

Methods: Using a combination of human CCA cells and primary tumours, we analysed the levels and function of protein SUMOylation,

identifying deregulated SUMOylated proteins by immunoprecipitation and mass spectrometry analysis. The response to genetic (UBE2I-knockdown) or pharmacological (ML792 and SAME) inhibition of SUMOylation was assessed *in vitro* and in two *in vivo* models of CCA. Co-culture experiments between wild-type or UBE2I-knockdown cancer cells and CCA-derived cancer-associated fibroblasts (CAFs) and human endothelial cells were carried out to unveil the impact of SUMOylation in the crosstalk between CCA cells and the TME.

Results: Analysis of human CCA cells and primary tumors revealed increased expression and activity of the SUMOylation machinery, correlating with unfavorable clinical outcomes. Critically, we found that the majority of SUMOylated proteins deregulated in CCA, identified after immunoprecipitation and mass spectrometry analysis, are implicated in cell proliferation, survival, or cellular homeostasis. The response to genetic (UBE2I-knockdown) or pharmacological (ML792 and SAME) inhibition of SUMOylation was assessed *in vitro* and in two *in vivo* models of CCA. Depleting SUMOylation effectively halted tumorigenesis in subcutaneous and oncogene-driven models of CCA *in vivo*. Furthermore, the genetic and pharmacological inhibition of SUMOylation reduced CCA cell proliferation and hindered colony formation and spheroid growth *in vitro*. Co-culture experiments between wild-type or UBE2I-knockdown cancer cells and CCA-derived cancer-associated fibroblasts (CAFs) and human endothelial cells were then carried out to unveil the relevance of SUMOylation in the crosstalk between CCA cells and the tumor microenvironment (TME). Importantly, experimental depletion of SUMOylation encompasses a profound impact on the establishment of the TME as it arrests the growth of CAFs and vascular cells.

Conclusions: Aberrant protein SUMOylation contributes to CCA progression by promoting cell survival and proliferation, and contributes to the conformation of the TME. Impairing SUMOylation halts CCA growth and, thus, may represent a potential novel therapeutic strategy for patients with CCA for whom current targeted therapies are limited.

3. E2F1 TRANSCRIPTION FACTOR IS KEY FOR THE PROGRESSION OF HIPPO SIGNALING-DRIVEN CHOLANGIOCARCINOMA BY REGULATING MITOCHONDRIAL METABOLISM

Kendall Alfaro-Jiménez¹, Mikel Ruiz de Gauna¹, Ane Nieva-Zuluaga¹, Maider Apodaka-Biguri¹, Irene Olaizola², Enara Markaide², Laura Izquierdo-Sánchez², Colin Rae³, Francisco González-Romero¹, Paul Gómez-Jauregui¹, Natalia Sainz-Ramírez¹, Beatriz Gómez-Santos¹, Xabier Buqué¹, Igor Aurrekoetxea^{1,4}, Igotz Delgado¹, Idoia Fernández-Puertas¹, Ainhoa Iglesias-Ara⁵, Colm J. O'Rourke⁶, Pedro M. Rodrigues^{2,7,8}, Jesper B. Andersen⁶, Diego F. Calvisi⁹, Jennifer P. Morton^{3,10}, Chiara Braconi^{3,11,12}, Ana M. Zubiaga⁵, Jesús M. Bañales^{2,7,8,13} and Patricia Aspichueta^{1,4,7}

¹University of the Basque Country (UPV/EHU), Faculty of Medicine and Nursing, Department of Physiology, Leioa, Spain.

²Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián, Spain. ³School of Cancer Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK. ⁴Biocruces Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. ⁵University of the Basque Country (UPV/EHU), Faculty of Science and Technology, Department of Genetic, Physical Anthropology and Animal Physiology, Leioa, Spain.

⁶Department of Health and Medical Sciences, Biotech Research & Innovation Centre (BRIC), University of Copenhagen, Denmark.

⁷National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Spain.

⁸IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

⁹Institute for Pathology, Regensburg University, Regensburg, Germany. ¹⁰Cancer Research UK Scotland Institute, Glasgow, UK.

¹¹CRUK Scotland Cancer Centre, Glasgow-Edinburgh, UK. ¹²Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK. ¹³Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction: Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of biliary tumors with a poor prognosis, exhibiting an increasing incidence and mortality over the past decades. It is often diagnosed at an advanced stage, typically with metastasis, limiting the access to curative-intent surgery. Metabolic reprogramming is a hallmark of cancer, and lipid metabolism plays an important role in cholangiocarcinogenesis. The cell cycle regulators E2F1 and E2F2 have been identified as modulators of energy metabolism in hepatocellular carcinoma, but their role in CCA remains unknown. This study aimed to: 1) investigate whether E2F1 and E2F2, and/or their targets, are involved in the development of CCA, and 2) determine whether they contribute to the reprogramming of lipid metabolism associated with CCA progression.

Methods: Gene expression data from two CCA patient cohorts were analyzed, along with human CCA cell lines and primary cultures of normal human cholangiocytes (NHC). The *sleeping beauty* technique was employed to generate murine models of CCA (hepatic overexpression of *Akt1*/NOTCH1 intracellular cytoplasmic domain (*Nicd1*), *Akt1*/*Yap*, or of *Akt1*/*Taz*) in WT, *E2f1*^{-/-}, and *E2f2*^{-/-} mice. The impact of pharmacological inhibition of E2F activity or its targets on cell and tumor viability, proliferation, mitochondrial respiration, and fatty acid oxidation was evaluated.

Results: *E2F1* and *E2F2* levels were elevated in human CCA samples and in cellular and murine models of CCA. Both *E2f1*^{-/-} and *E2f2*^{-/-} mice developed liver lesions similarly to WT mice when overexpressing *Akt1*/*Nicd1*. However, *E2f1*^{-/-} mice were protected against the development of CCAs induced by the Hippo signaling (*Akt1*/*Yap* and *Akt1*/*Taz*), whereas no protection was observed in *E2f2*^{-/-} mice. YAP and TAZ, coactivators of the Hippo pathway, interact with E2F1 to drive the transcription of several target genes, including MCM proteins, which are helicases involved in DNA replication. *Mcm2-7* expression was decreased in the liver of *E2f1*^{-/-} mice resistant to CCA induction by *Akt1*/*Yap* or *Akt1*/*Taz*, compared to WT or *E2f2*^{-/-} mice. Furthermore, *MCM2-7* expression was elevated in human CCA tumors and correlated positively with *E2F1* levels. Pharmacological inhibition of E2F or MCM activity significantly reduced mitochondrial respiration, fatty acid oxidation, cell viability, proliferation, and spheroid and organoid growth in CCA cells.

Conclusions: E2F1 is essential for the progression of CCA subtypes characterized by Hippo pathway activation, cooperating with YAP/TAZ for the transcription of MCM2-7 helicases. Pharmacological inhibition of E2F/MCM activity decreases mitochondrial lipid metabolism and slows CCA progression, representing a potential therapeutic strategy.

4. COMBINING DIFFERENT GENETIC MUTATIONS IN HCC LEADS TO METABOLIC AND PROLIFERATIVE HETEROGENEITY IN A LIPID-RICH ENVIRONMENT

Natalia Sainz Ramírez¹, Francisco González-Romero¹, Igor Aurrekoetxea^{1,2}, César Merino¹, Kendall Alfaro¹, Paul Gómez-Jauregui¹, Ane Ortiz-Palma¹, Idoia Fernández-Puertas¹, Ane Nieva-Zuluaga¹, Maider Apodaka-Biguri¹, Mikel Ruiz de Gauna¹, Estibaliz Castellero³, Mikel Azkargorta³, Felix Elortza^{3,4}, María Sendino⁵, Javier Muñoz^{5,6}, Amaia Lujambio^{7,8,9}, Xabier Buqué¹ and Patricia Aspichueta^{1,2,4}

¹Physiology Department; Medicine and Nursery Faculty; University of the Basque Country, UPV/EHU, Leioa, Spain. ²BioBizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain. ³Proteomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Spain.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, Spain. ⁵Cell Signalling and Clinical Proteomics Group, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Bilbao, Spain. ⁶Ikerbasque Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ⁷Marc and Jennifer Lipschultz Precision Immunology Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA. ⁸Tisch Cancer Institute ISMMS, New York, NY, USA. ⁹Department of Oncological Sciences, New York, NY, USA.

Introduction and objectives: Hepatocellular carcinoma (HCC) represents 75% to 85% of primary liver cancers. The heterogeneity among HCC patients, due at least in part to metabolic reprogramming, makes it difficult to find more specific treatments. This highlights the need to distinguish between different HCC subtypes. Our previous research has demonstrated the pivotal role of E2F transcription factors in the development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and its progression to HCC. The objectives here were: 1) to study the metabolic heterogeneity of two HCC subtypes (more and less dedifferentiated) and the influence of a lipid-rich environment on their development and progression; and 2) to analyze the role of E2F transcription factors in the metabolic reprogramming associated with each HCC subtype.

Methods: The two HCC subtypes were developed in C57BL/6J mice fed a chow (CD) or high-fat diet (HFD) by the *Sleeping Beauty* technique. One of the HCC subtypes was highly dedifferentiated, overexpressing *MYC* and β -catenin oncogenes (*mHCC1*), while the other was highly differentiated overexpressing β -catenin and repressing the tumor suppressor *PTEN* (*mHCC3*). Weight was monitored weekly and a glucose tolerance test was performed. Tumor number and size, white adipose tissue (WAT) lipolysis, serum and hepatic lipid levels were determined. In addition, E2F1 and E2F2 factors were quantified by western blotting and a proteomic study was performed on tumor (T) and healthy (CT) tissues. The TCGA cohort was also analyzed using the cBioPortal tool.

Results: The *mHCC1* model showed a higher tumor formation rate and a pronounced response to HFD while the *mHCC3* model didn't. Tumor development did not lead to changes in either body weight or serum glucose management, regardless of the animal model or diet. The accelerated tumor growth observed in the *mHCC1*-HFD model was associated with a reduction in the tumor storage of triglycerides (TG) and diglycerides (DG), and an increase in serum fatty acids (FA), cholesterol and TG. According to the proteome profile, this phenotype was associated to changes in biological pathways affecting TG degradation, FA oxidation and lipoprotein clearance. This phenotype was not observed in the *mHCC1*-CD model or when *mHCC3* was developed under a CD or HFD diet, where a marked increase in the accumulation of tumor lipids (cholesteryl ester, DG and TG) was found. The upregulation of β -catenin in both mouse models fed a CD or a HFD was related with a decrease in tumor E2F1 levels, consistent with the decrease observed in HCC in patients with β -catenin mutations.

Conclusions: The combination of different genetic mutations in HCC leads to metabolic and proliferative heterogeneity in a lipid-rich environment. The results suggest that dietary lipids may promote the progression of the dedifferentiated HCC subtype by providing an energy source, a metabolic profile compatible with the decrease in E2F1.

5. NOX4/NOX1 DUAL INHIBITION IN CHOLANGIOCARCINOMA AS AN EFFECTIVE APPROACH TO TARGET TGF-BETA PROTUMORIGENIC ACTIONS IN CANCER ASSOCIATED FIBROBLASTS

Josep Amengual^{1,2}, Ester González-Sánchez^{1,2,3,4}, Mariana Yáñez-Bartolomé⁵, Laura Sererols-Viñas⁶, Aashreya Ravichandra⁷, Celia Guiton¹, Noel P. Fuste¹, Ania Alay^{8,9},

Sara Hijazo-Pechero⁹, Beatriz Martín-Mur^{10,11}, Marta Gut^{10,11}, Anna Esteve-Codina^{10,11}, Ana Cantos-Cortés^{1,2}, Rut Espinosa-Sotelo^{1,2}, Emilio Ramos^{2,12,13}, Teresa Serrano^{1,12,14}, Mariona Calvo^{1,15}, Berta Laquente¹⁵, Joana Ferrer^{2,16}, Gabriel Pons¹⁷, Andrés Méndez-Lucas^{17,18}, Steven Dooley¹⁹, Sumera I. Ilyas²⁰, Marie Vallette²¹, Lynda Aoudjehane^{21,22,23}, Marie Lequoy^{21,24}, Laura Fouassier²¹, Cédric Coulouarn²⁵, Silvia Affò⁶, Alexander Scheiter²⁶, Diego F. Calvisi²⁶, Tian V. Tian⁵, 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. ⁴HepatoBiliary Tumours Lab, Centro de Investigación del Cáncer and Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, CSIC-Universidad de Salamanca, Spain. ⁵Upper Gastrointestinal and Endocrine Tumour Unit, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain. ⁶Tumor Microenvironment Plasticity and Heterogeneity Group, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ⁷TUM School of Medicine and Health, Department of Clinical Medicine-Clinical Department for Internal Medicine II, University Medical Center, Technical University of Munich, Germany. ⁸Unit of Bioinformatics for Precision Oncology, Catalan Institute of Oncology (ICO), L'Hospitalet de Llobregat, Spain. ⁹Preclinical and Experimental Research in Thoracic Tumors (PReTT), Oncobell Program, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. ¹⁰Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), Barcelona, Spain. ¹¹University of Barcelona, Spain. ¹²Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ¹³Department of Surgery, Liver Transplant Unit, University Hospital of Bellvitge, Barcelona, Spain. ¹⁴Pathological Anatomy Service, University Hospital of Bellvitge, Barcelona, Spain. ¹⁵Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia (ICO-IDIBELL), L'Hospitalet del Llobregat, Spain. ¹⁶Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Surgery Department, Liver Oncology Unit, Hospital Clinic, Barcelona University, Spain. ¹⁷Physiological Sciences Department, University of Barcelona, Spain. ¹⁸Nutrition, metabolism and gene therapy group, Diabetes and Metabolism Program, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. ¹⁹Department of Medicine II, Section Molecular Hepatology, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany. ²⁰Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. ²¹UMRS_938, Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France. ²²ICAN BioCell-Human Liver Biology core, IHU- Foundation for innovation in Cardiometabolism and Nutrition (IHU-ICAN), Paris, France. ²³Sorbonne Université, INSERM, UMRs 1166/IHU-ICAN, Paris, France. ²⁴AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Universitaire Saint Antoine, Service d'Hépatologie, Paris, France. ²⁵Inserm, Univ Rennes, OSS (Oncogenesis, Stress, Signaling) UMR_S 1242, Centre de Lutte contre le Cancer Eugène Marquis, Rennes, France. ²⁶Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Germany.

Introduction: TGF- β signalling has become an attractive therapeutic target due to their pro-tumorigenic and immunosuppressive effects in the tumour microenvironment. However, the latest clinical trials using TGF- β inhibitors have failed in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA), a highly malignant cancer of the biliary tract with poor prognosis, indicating that the specific actions carried out by TGF- β in CCA are yet not well delineated.

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

Methods: The expression of TGF- β signalling pathway members in iCCA was examined by analysing publicly available datasets or by RT-QPCR on murine iCCA models. A panel of cell lines from CCA, hepatic stellate cells (HSC) and cancer associated fibroblasts (CAF) (including 2D, 3D cultures and organoids) and *in vivo* murine CCA models (syngeneic orthotopic SB1 and hydrodynamic injection of AKT-YAP) were used to study the biological function of TGF- β , NOX4 and NOX1. Galunisertib and setanaxib were used to test the therapeutic potential of TGF- β receptor I or NOX4/NOX1 inhibition *in vitro* and *in vivo*.

Results: Here we show that TGF- β signalling is highly active in iCCA and exert a prominent suppressor effect on tumour cells that relies in a functional canonical SMAD2/3/4 signalling. Thus, TGF- β inhibitors, such as galunisertib, promote tumour cell growth. However, NOX4, a downstream mediator of TGF- β actions is strictly expressed in CAF and acts in concert with NOX1 to regulate CAF functions. Setanaxib, a dual NOX4/NOX1 inhibitor impaired CAF activation and functions and reduced tumour growth *in vitro* and *in vivo*. Interestingly, changes induced by setanaxib included a reduction of PD-L1 in tumour areas and an increased intratumoural presence of CD4 T cells, pointing to a potential future combination with immunotherapies.

Conclusions: TGF- β exerts a potent suppressor effect on iCCA tumour cells, complicating the use of TGF- β receptor inhibitors as a therapeutic tool. The use of dual NOX4/NOX1 inhibitors provide an actionable way to specifically target TGF- β protumorigenic actions in CAF from iCCA without undesirable side effects on tumour cells.

6. TARGETING CLASS I HISTONE DEACETYLASES (HDACS) WITH NEW UDCA-CONJUGATES AS A NOVEL TREATMENT STRATEGY FOR BILE DUCT CANCER

Francisco Javier Caballero Camino^{1,2}, Noelia Pastor de los Toyos¹, Irene Olaizola Rebé¹, Iván Rivilla de la Cruz^{3,4}, Amanda R. Guimaraes¹, Pedro Miguel Rodrigues^{1,2,4}, Luis Bujanda Fernández de Piérola^{1,2,5}, Fernando Pedro Cossío Mora³ and Jesús María Banales Asurmendi^{1,2,4,6}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), Donostia-San Sebastián, Spain.

²National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBEREhd, "Instituto de Salud Carlos III"), Spain.

³Department of Organic Chemistry I, Center of Innovation in Advanced Chemistry (ORFEO-CINQA), Faculty of Chemistry, University of the Basque Country (UPV/EHU) & Donostia International Physics Center (DIPC), Donostia-San Sebastián, Spain. ⁴Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

⁵Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Donostia-San Sebastián, Spain. ⁶Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Cholangiocarcinoma (CCA) includes a heterogeneous group of biliary tumors characterized by poor prognosis. Available systemic therapies for patients with advanced CCA are merely palliative, attesting the need to find novel effective approaches. Altered expression and/or function of certain epigenetic regulators such as histone deacetylases (HDACs) has been closely related to the development and progression of different types of cancer, including CCA. We have previously developed a new family of HDAC6 selective inhibitors derived from ursodeoxycholic acid (UDCA) that showed preferential enterohepatic biodistribution after oral administration (Caballero-Camino, FJ, et al. Hepatology 2021). Here, we hypothesize that selectively targeting the deregulated HDAC isoforms in CCA with novel UDCA-derived HDAC inhibitors could be a valuable epigenetic-based therapeutic strategy for CCA.

Methods: The expression levels of the different HDACs were analyzed in tumor tissue samples from 4 international cohorts of patients with CCA. Advanced computational methods were applied to design and synthesize UDCA-derived drug candidates. Therapeutic potential of the lead compound was further characterized in experimental models of naïve and chemoresistant CCA, including human tumor spheroids and murine CCA organoids.

Results: Class I HDACs -1, 2 and 8- were found overexpressed in human CCA tumors from 4 cohorts of patients with CCA compared to control tissues. Computationally-aided rational design yielded 9 UDCA-derived drug candidates for selective targeting class I HDACs. Among them, the lead compound (Epi-UDCA) was selected based on class I HDAC inhibitory potency and selectivity on enzymatic assays. In CCA cell lines, Epi-UDCA displayed marked antiproliferative capacity at low doses (2 mM) and strong apoptotic induction at higher doses (10 mM). Epi-UDCA halted the growth of 3D human CCA spheroids and murine tumor organoids, promoting cancer cell death. Importantly, low doses of Epi-UDCA (2 mM) halted the invasion capacity of human CCA cells in extracellular matrix (ECM)-coated transwell migration assays. Proteomic analysis of CCA cells exposed to Epi-UDCA (2 mM) revealed significant changes in the expression of 396 proteins directly involved in important cancer-related processes such as cell cycle progression, angiogenesis, ferroptosis, and transcriptional regulation by tumor suppressor protein p53, among others. Finally, Epi-UDCA displayed strong antitumoral capacity against cisplatin-resistant CCA cells and spheroids, while combined administration of Epi-UDCA with cisplatin re-sensitized these cells to chemotherapy.

Conclusions: The unique properties of Epi-UDCA, a novel UDCA-derived class I selective HDAC inhibitor, provide this drug with promising therapeutic potential for the treatment of naïve and cisplatin-resistant cancers, including CCA.

7. TUMOR CLONAL TRACING REVEALS THE PRESENCE OF FUNCTIONALLY DIVERSE TUMOR CELLS IN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

Gemma García-Vicién¹, Paula Cantallops-Vilà¹, Laura Sererols-Viñas¹, Marsela Karemani¹, Claudio Zampato¹, Aashreya Ravichandra², Carmen I. Cárcamo-Giráldez¹, Pau Sancho-Bru^{1,3} and Silvia Affò¹

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Medical Clinic and Polyclinic II, Klinikum Rechts Der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany. ³Centro de investigación médica en red de Enfermedades hepáticas y digestivas CIBERehd, Spain.

Introduction and objectives: Intrahepatic Cholangiocarcinoma (iCCA) is the second most frequent primary liver tumor, characterized by late diagnosis, poor prognosis and few treatment options. Notably, iCCA is a very heterogeneous tumor, a feature that complicates therapeutic strategies. Therefore, with our study we aim at deciphering how unique tumor clones differentially contribute to cholangiocarcinogenesis and response to therapy in iCCA.

Methods: 4 weeks old female R26R-Confetti reporter mice were injected intravenously with AAV8-TBG-Cre, to induce stochastic hepatocyte labeling. 10 days later, iCCA was induced by hydrodynamic tail vein injection and hepatocyte transduction of pCaggs-KRASG12D with CRISPR/Cas9 sg-p19 (KRAS/p19), YAPS127A in combination with myr-AKT, and NICD1 with myr-AKT via the Sleeping Beauty system. 7 weeks later, mice were euthanized and livers were harvested and analyzed by histology and confocal microscopy. Tumor confetti organoids were generated for all models. To obtain 2D confetti tumor cells lines, we disaggregated the tumor organoids from the KRAS/p19 iCCA model, followed by FACS-sorting. The obtained cell lines were characterized by bulk RNA sequencing and were tested for standard therapy and for MRTX1133, a

KRASG12D inhibitor. Resistance to therapy, proliferation and colony formation functional assays were also performed. Prism GraphPad v10 was used for statistic analysis.

Results: Confocal microscopy and histology confirmed the successful Cre recombination in R26R-Confetti mice, and revealed the presence of multiple tumor lesions marked in unique colors in the livers of the tested mice. Upon tumor confetti organoids generation, we observed conserved intratumoral heterogeneity in 3D, in all models analyzed by confocal microscopy. After FACS sorting of the confetti tumor organoids obtained from the KRAS/p19 iCCA model, we generated 4 different cell lines, each of them with unique color combinations. Histological characterization confirmed that all cell lines were positive for CK19, a CCA marker; and were able to give rise to iCCA tumors when injected through the spleen in the liver. Although bulk RNA sequencing showed overall similar transcriptomic profiles, unique transcriptomic pathways related to stem cell, drug resistance, ferroptosis and Shh pathway activation were identified to be exclusively and differentially activated within the cell lines analyzed. At the functional level, the 4 unique tumor cell lines showed different proliferation rates and colony formation capacity, as well as different IC50s for Gemcitabine (Gem), Cisplatin (Cis), Gem/Cis combination, and MRTX 1133.

Conclusions: Tumor clonal tracing reveals the presence of unique tumor cell subpopulations capable of clonal expansion and functionally diverse, responding differently to therapy in iCCA. Tumor clonal tracing opens to new possibilities for investigating the intratumoral heterogeneity, therefore opening to new opportunities for personalized therapies.

8. LA SUPRESIÓN DE CNM4 FRENA LA PROGRESIÓN Y METÁSTASIS DEL COLANGIOCARCINOMA MEDIANTE LA SENSIBILIZACIÓN DE CÉLULAS A LA FERROPTOSIS

Narao Goikoetxea-Usandizaga^{1,2}, María Mercado-Gómez¹, Álvaro Eguileor Giné¹, Miguel A. Merlos Rodrigo^{3,4}, Marta B. Afonso⁵, Mikel Azkargorta^{2,6}, Estefanía Zapata-Pavas¹, Marta R. Romero^{2,7}, Isabel Mendizabal⁸, Pedro M Rodrigues⁹, Irene González-Recio¹, Hanghang Wu¹⁰, Rubén Rodríguez-Agudo¹, Marina Serrano-Maciá¹, Paula Olaizola⁹, Saioa García⁸, Mariana Yáñez-Bartolomé¹¹, Patricia Peña-Sanfélix¹, Clàudia Gil-Pitarch¹, Ainhoa Lapitz⁹, Carolina Conter¹, Rocío I.R. Macías^{2,7}, Arkaitz Carracedo^{8,12,13,14,15}, Jesús M. Bañales^{2,9,13,16}, Víctor Moreno¹⁷, Ángela Lamarca^{18,19}, Teresa Cardoso Delgado^{1,13}, Luis Alfonso Martínez-Cruz¹, Felix Elortza^{2,6}, Matías A. Ávila^{20,21}, César Martín^{15,22}, Tian V. Tian¹¹, Teresa Macarulla^{11,23}, Daniela Bucella²⁴, Francisco Javier Cubero^{10,20,25}, Diego F. Calvisi²⁶, Guido Carpino²⁷, José J.G. Marín^{2,7}, Cecilia M.P. Rodrigues⁵ y María L. Martínez-Chantar¹

¹Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Research Group for Molecular Biology and Nanomedicine, Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University in Brno, Chequia. ⁴Central European Institute of Technology, Brno University of Technology, Brno, Chequia. ⁵Instituto de Investigação do Medicamento (iMed, ULisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal. ⁶Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), ProteoRedISCIII, Derio, España. ⁷Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM), Institute for Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, España. ⁸Cancer Cell Signaling And Metabolism Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ⁹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián,

España. ¹⁰Department of Immunology, Ophthalmology and ORL, Complutense University School of Medicine, Madrid, España.

¹¹Preclinical and Translational Research Program, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España. ¹²Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹³Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España. ¹⁴Translational prostate cancer Research lab, CIC bioGUNE-Basurto, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Derio, España. ¹⁵Biochemistry and Molecular Biology Department, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, España. ¹⁶Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, España. ¹⁷START Madrid-FJD, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. ¹⁸Department of Oncology, OncoHealth Institute, Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, España. ¹⁹Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation, Manchester; Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido. ²⁰Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

²¹Hepatology, CIMA-University of Navarra, Pamplona, España.

²²Biofisika Institute (UPV/EHU, CSIC), Leioa, España.

²³Gastrointestinal and Endocrine Tumor Unit, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España. ²⁴Department of Chemistry, New York University, New York, EE. UU. ²⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. ²⁶Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Bayern, Alemania. ²⁷Department of Movement, Human and Health Sciences, Division of Health Sciences, University of Rome 'Foro Italico', Roma, Italia.

Introducción y objetivos: El colangiocarcinoma (CCA) es un tumor heterogéneo del epitelio biliar que fácilmente infiltra, metastatiza y recurre. El desequilibrio de magnesio es una característica distintiva del CCA, siendo el transportador de magnesio CNNM4 un impulsor oncogénico en la colangiocarcinogénesis. Este estudio tiene como objetivo estudiar el papel de CNNM4 en la iniciación y progresión del CCA, prestando especial atención a su impacto en la ferroptosis.

Métodos: La expresión de la proteína y del gen CNNM4 se evaluó *in vitro*, *in vivo* y en pacientes con CCA. El silenciamiento de CNNM4 se logró eficazmente utilizando siRNA o shRNA en líneas celulares de CCA y siRNA conjugado con GalNAc en un modelo de ratón de CCA. Se evaluó el impacto de CNNM4 en la proliferación y migración celular e invasión a los pulmones usando el modelo de la membrana corioalantoidea de pollo (CAM). Se emplearon análisis proteómicos para investigar los mecanismos moleculares subyacentes.

Resultados: Hemos podido ver que CNNM4 está sobreexpresado en muestras humanas, murinas y de líneas celulares de CCA, y que además correlaciona positivamente con el desarrollo tumoral. Los estudios funcionales demostraron que la deficiencia de CNNM4 atenua el crecimiento celular, la quimiorresistencia, la migración, la invasión, las propiedades de células madre cancerígenas y el efecto Warburg, tanto *in vitro* como *in vivo*, mediante la inducción de la ferroptosis. El análisis proteómico identificó la proteína nuclear 1 (NUPR-1) como un *upstream regulator* de la ferroptosis inducida por el silenciamiento de CNNM4 en el colangiocarcinoma, lo que lleva finalmente a la muerte celular. El quelante de hierro deferiprona pudo revertir los efectos protectores inducidos por silenciamiento de CNNM4, mientras que la inhibición de la hemo oxigenasa-1 mediante protoporfirina IX de zinc afectó solo el crecimiento de las células que expresan CNNM4, destacando la especificidad de la ferroptosis en los efectos asociados a CNNM4.

Conclusiones: Este estudio revela que la expresión aumentada de CNNM4 contribuye a la colangiocarcinogénesis y demuestra que inhibir CNNM4 es una estrategia terapéutica prometedora para los pacientes con CCA, ya que mitiga la proliferación y la metástasis mediante la inducción de la ferroptosis.

9. DESREGULACIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA MAQUINARIA ARN-EXOSOMA, ZFC3H1 Y PABPN1, EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

María Isabel Pozo-Relaño^{1,2,3,4}, Víctor J. Fernández-Ramírez^{1,2,3,4}, Samanta Lozano-de la Haba^{1,2,3,4}, Rafael Jesús Nieto-Santiago^{1,2,3,4}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, Raúl M. Luque^{1,2,3,4}, Juan Luis López-Cánovas^{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, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, 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.

Profundizar en los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo y progresión del carcinoma hepatocelular (CHC) es clave para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas. En este contexto, estudios previos han descrito que ciertas maquinarias implicadas en el metabolismo y procesamiento del ARN, como el complejo ARN-exosoma, podrían desempeñar un papel clave en la desarrollo y progresión de diversos tipos de cáncer. Sin embargo, se desconoce el papel y la implicación de esta maquinaria en CHC. El objetivo de este estudio fue caracterizar la desregulación y el posible papel de dos componentes claves de la maquinaria ARN-exosoma, ZFC3H1 y PABPN1, en la carcinogénesis y progresión del CHC. Para ello, se emplearon enfoques bioinformáticos para analizar la desregulación de esta maquinaria y caracterizar, *in silico*, la expresión de ZFC3H1 y PABPN1 a nivel de ARNm y/o proteína en muestras de CHC (tejido normal o adyacente) en 10 cohortes (2 retrospectivas y 8 *in silico*). Además, se evaluó la posible correlación de su expresión con parámetros clínicos relevantes en la progresión del CHC, y se realizó un análisis de enriquecimiento de rutas para identificar procesos celulares y moleculares asociados al desarrollo tumoral. Finalmente, el papel de ZFC3H1 y PABPN1 fue caracterizado *in vitro* (proliferación, migración, ensayo clonogénico y de formación de tumorosferas) mediante la modulación de su expresión (silenciamiento) en dos líneas de CHC (Hep3B y SNU-387). Los análisis revelaron que la maquinaria ARN-Exosoma se encuentra desregulada en CHC y que, específicamente, los componentes ZFC3H1 y PABPN1 se encuentran consistentemente sobreexpresados (ARNm/proteína) en muestras de CHC de las cohortes estudiadas, asociándose con parámetros clínicos relevantes como una menor supervivencia y una mayor capacidad de invasión o recidiva. Además, el análisis de enriquecimiento mostró que la sobreexpresión de estos componentes se asocia con la activación de rutas protumorales tales como la regulación del ciclo celular o la reparación del ADN. Los ensayos *in vitro* demostraron que el silenciamiento de ZFC3H1 o de PABPN1 reduce parámetros funcionales de agresividad, como la proliferación, la migración, la formación de colonias y/o la formación de tumorosferas. En conclusión, nuestros resultados revelan una clara implicación de los componentes de la maquinaria ARN-exosoma, ZFC3H1 y PABPN1, en el desarrollo y progresión del CHC, los cuales podrían suponer potenciales biomarcadores y/o dianas terapéuticas en CHC.

Financiación: ISCIII (PI20/01301, PI23/00652; co-funded by the European Union), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-139), MINECO (FPU20/03957), FSEEN y CIBERObn.

10. PAPEL DE LA HIPOXIA EN EL HEPATOCARCINOMA: ESTUDIO DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA 1 α EN LA PROGRESIÓN TUMORAL EN MODELOS BI- Y TRIDIMENSIONALES

Tania Payo-Serafin¹, Jennifer Martínez-Geijo¹, Carolina Méndez-Blanco¹, Inés Martínez-Herráez¹, Beatriz San-Miguel¹, Andrés García-Palomo^{1,2}, Juan J. Ortiz de Urbina^{1,3} y José L. Mauriz¹

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, León, España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España.

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) representa la tercera causa de muerte relacionada con cáncer. La hipoxia, fenómeno compartido entre tumores sólidos, desempeña un papel clave en la progresión tumoral y la resistencia a la quimioterapia. El factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) es el principal responsable de la respuesta adaptativa celular a la hipoxia en el HCC, provocando la alteración de distintas vías moleculares implicadas en la tumorigénesis, lo que se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad.

Objetivos: Determinar el impacto de HIF-1 α en la supervivencia celular en modelos *in vitro* bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D) de HCC humano.

Métodos: Se analizó la expresión de HIF-1 α en la línea celular PLC/PRF/5, empleando CoCl₂ 100 μ M como hipoximimético. La expresión y localización proteica se analizó mediante Western blot e inmunofluorescencia con microscopía confocal, respectivamente, y la expresión génica se evaluó mediante qRT-PCR. Se utilizó la tecnología CRISPR/Cas9 para obtener dos clones *knockout* (KO) para *HIF1A*. La viabilidad y proliferación celular se evaluaron mediante el ensayo MTT y la determinación del nivel de proteína nuclear Ki67. Se generaron modelos 3D basados en esferoides derivados de líneas celulares *wild type* (WT) y KO. Se monitorizó el crecimiento tumoral y se evaluaron los niveles de hipoxia y la muerte celular utilizando el reactivo Image-iT Red Hypoxia y la tinción de Calcein-AM con yoduro de propidio, respectivamente, en todos los modelos 3D. Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism 8, considerando diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

Resultados: La línea celular PLC/PRF/5 mostró una elevada expresión de HIF-1 α bajo hipoxia química. Tras la modificación génica, los clones *HIF1A* KO presentaron una disminución significativa de la viabilidad celular y un menor índice de proliferación. Además, los modelos 3D KO de *HIF1A* exhibieron una tasa de crecimiento más lenta en comparación con el modelo WT y se detectó la presencia de hipoxia fisiológica en el núcleo tumoral en todos los esferoides de HCC. Además, la mortalidad celular en los esferoides de un clon KO aumentó considerablemente. Todos estos resultados sugieren un potencial efecto protector de HIF-1 α en el HCC.

Conclusiones: En conjunto, estos hallazgos sugieren que la expresión de HIF-1 α favorece la supervivencia de los hepatocitos tumorales en condiciones de hipoxia en nuestros modelos celulares de HCC, destacando la inhibición de la actividad de HIF-1 α como una potencial diana terapéutica para frenar la progresión tumoral e incrementar la supervivencia de los pacientes.

11. ANTITUMORAL ACTIVITY OF G9A INHIBITORS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND ITS POTENTIAL COMBINATION WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Elena Adan-Villaescusa¹, Iker Uriarte^{1,2}, Borja Castello-Urbe¹, Amaya López-Pascual^{1,3}, María Ujue Latasa¹, Eva Santamaría^{2,4}, Jasmin Elurbide^{1,2}, Emiliana Valbuena-Goiricelaya¹, Ainara Irigaray-Miramon¹, Bruno Sangro^{2,3,5}, Josep Maria Argemí^{2,3,4,5}, Maria Arechederra^{1,2,3}, Carmen Berasain^{1,2}, Jennifer Totman⁶, Verónica Gibaja⁶, Matías A. Ávila^{1,2,3} and Maite G. Fernández-Barrena^{1,2,3}

¹Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ²CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain. ⁴DNA and RNA Medicine Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁵Hepatology Unit, CCUN, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. ⁶Epizyme, An Ipsen Company, Cambridge, MA, USA.

Introduction and objectives: Treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) has significantly improved due to the advent of immune-checkpoint inhibitors (ICIs). However, many patients still show innate or acquired resistance to ICI-based therapies. Hence, new therapeutic strategies to combat resistance and enhance effectiveness are needed. Epigenetic alterations play a crucial role in liver cancer development. These alterations can suppress the production of certain proteins that aid in immune response against tumors such as chemokines and/or the antigen presentation machinery. Our research has identified a promising target for liver cancer treatment, the histone-methyltransferase G9a. We conducted experiments to evaluate the effectiveness of specific inhibitors of G9a (EZM8266 and CM272), both *in vitro* and *in vivo* and their potential combination with ICIs.

Methods: RNAseq analyses of murine HCC cells treated with CM272 alone or combined with IFN γ were performed. Validation of the data was conducted by using a second G9a inhibitor, EZM8266 and specific siRNAs. Cytokine release was measured by ELISA. MHC was evaluated by flow cytometry analysis. The effects of both G9a inhibitors, CM272 and EZM8266, on the growth of PM299L cells orthotopically implanted in immunocompetent mice, alone and in combination with α -PD1 antibodies, were also determined. Multiplex immunofluorescence of tissues was performed to evaluate changes in immune cell populations.

Results: Inhibition of G9a, either genetically or pharmacologically in HCC cells led to a significant stimulation of immune response-related genes. The release of chemokines CXCL9 and CXCL10 was validated by ELISA, and increased MHC-Class I membrane exposure was confirmed by cytometric analysis following G9a inhibition in HCC cells. Mechanistically, transcriptomic analysis showed a substantial upregulation of genes reported as a primary regulators of MHC presentation-related molecules. These results were confirmed through real-time PCR in all tested cell lines. *In vivo*, both G9a inhibitors CM272 inhibited the growth of orthotopically implanted tumors and enhanced the effects of α -PD1, resulting in remarkable antitumor activity. These responses were accompanied by increased CD8, CD4, CD11b, and FOXP3 positive cells infiltration. No signs of systemic or liver toxicity were observed.

Conclusions: G9a is confirmed as an effective druggable target in HCC. Pharmacological inhibition of G9a increases the expression of immune response-related genes and enhances the efficacy of ICIs. Our findings provide strong support for the combination immunotherapy with epigenetic drugs such as CM272 and EZM8266 for HCC treatment.

12. ABORDAJE DE CD147 COMO BIOMARCADOR DE HEPATOCARCINOMA. USO DE LAS VESÍCULAS AV-CD147 COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO

Ángela Rojas^{1,2}, Rocío Muñoz Hernández^{1,2}, Antonio Gil-Gómez^{1,2}, Sheila Gato^{1,2}, Vanessa García¹, Rocío Gallego Durán^{1,2}, Douglas Maya-Miles^{1,2}, Teresa Ferrer³, Javier Ampuero^{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: Las vesículas extracelulares (VE) se liberan en procesos de activación o apoptosis actuando como vectores de comunicación intercelular y se han postulado como posibles biomarcadores en enfermedades crónicas o cáncer. Ante la ausencia de herramientas para el diagnóstico de HCC las VE son buenas candidatas para estudiar como biomarcador y su posible implicación en la fisiopatología del HCC.

Objetivos: Estudio de las vesículas extracelulares AV-CD147 como biomarcador para el diagnóstico del hepatocarcinoma.

Métodos: Se incluyeron pacientes con hepatopatía no cirróticos, cirróticos y pacientes con HCC de las consultas de digestivo del Hospital Virgen del Rocío. Un total de 96 pacientes fueron incluidos en el estudio, 8 pacientes controles (ausencia de fibrosis), 38 cirróticos y 50 pacientes con HCC. Los niveles de VE se determinaron en plasma heparina mediante citometría de flujo tanto por tamaño (0,2-1 µm-Megamix Plus SC protocolo, BD) como por su expresión de fosfatidilserina en superficie. El origen de HCC se determinó mediante la tinción con CD147. Analizamos los niveles de expresión de CD147 en una cohorte de 25 pacientes sometidos a trasplante/resección (6 cirróticos, 12 pacientes no cirróticos que desarrollaron HCC y 7 pacientes cirróticos con HCC). El ARNm total se extrajo de tejido fresco tumoral y no tumoral y analizamos mediante qPCR los niveles de expresión de CD147.

Resultados: En cuanto a las características de la población; el 90,6% eran hombres, con una edad media de $64,6 \pm 9,49$ años donde la etiología predominante era el consumo de alcohol y la infección por VHC. Los niveles de AFP, ALT y GGT estaban incrementados de manera significativa en el grupo HCC vs. al F4 ($p < 0,001$, $p = 0,05$ y $p = 0,02$ respectivamente). Los niveles de VEs AV-CD147+ U/µl estaban significativamente aumentados en los pacientes HCC vs. los pacientes cirróticos (1.096 ± 211 vs. 6.374 ± 1.294 U/µl; $p = 0,002$) con un AUC de 0,82 (0,715-0,915; $p < 0,0001$), una especificidad de 80%; sensibilidad de 70,8% y con un VPN de 83,3% y VPP 74,3% (*cut off*: 1.111,21 U/ µl). El estudio multivariado mostró que tanto la edad, los niveles de AFP y los niveles de AV-CD147 eran variables independientes para el diagnóstico de HCC (AV-CD147 OR: 1,00 (1,00-1,001) $p = 0,029$). Además, los niveles de expresión génica estaban aumentados de manera significativa en tejido tumoral vs. tejido no tumoral, indistintamente del estadio de fibrosis (HCC vs. non-F4 = *fold-change*: $3,74 \pm 0,53$; $p < 0,001$ y HCC vs. F4: $2,08 \pm 0,32$; $p = 0,004$), no encontrando diferencias de expresión de CD147 entre los tumores en función del estadio de fibrosis hepática.

Conclusiones: Los niveles de expresión de CD147 se encuentra aumentados en tejido tumoral de HCC indistintamente del estadio de fibrosis hepática. Además, los niveles de VE-CD147 circulantes están aumentados en pacientes con HCC en comparación con los cirróticos, lo que sugiere el uso estas vesículas como herramienta de diagnóstico de HCC.

13. ADVANCING PERSONALIZED MEDICINE FOR CHOLANGIOCARCINOMA

Mariana Yáñez Bartolomé, Teresa Macarulla, Florian Castet and Tian Tian

Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain.

Cholangiocarcinoma (CCA) represents a spectrum of aggressive and notably heterogeneous malignancies, posing significant challenges in diagnosis and treatment. Late-stage diagnosis often coincides with metastatic disease and resistance to chemotherapy, resulting in a dismal prognosis for patients with CCA. Genomic studies have identified a subgroup of CCA patients (approximately 20%)

characterized by gain-of-function mutations in genes encoding isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) and 2 (IDH2). These mutations lead to the production of oncometabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG) and have been linked to an epigenetic hypermethylated phenotype with a poorly described impact in CCA. Utilizing CCA patient-derived xenografts (PDXs) and advanced molecular profiling techniques, we examined the transcriptomic and epigenetic landscapes of CCA models with IDH1 mutations (IDH1mut). Our analysis revealed a pronounced downregulation of "immune-related" genes, including the master regulator STING (Stimulator of Interferon Genes) in PDXs with IDH1mut. This observation was further validated through multiplexing immunohistochemical analysis of patient samples, demonstrating reduced immune cell activation in samples with IDH1mut. Furthermore, a syngeneic mouse model overexpressing IDH1mut confirmed decreased infiltration and the activation of CD45+ immune cells, including CD4+ T cells and NK cells, in vivo. Importantly, intervention to reverse the hypermethylated phenotype associated with IDH1mut using DNA demethylating agents led to enhanced T cell activation. Our research underscores how IDH1mut influences the restructuring of the tumor immune microenvironment and hinders the cancer immunity cycle. Our study highlights the therapeutic potential of reversing the observed DNA hypermethylation phenotype in IDH1mut CCA alongside targeted immunotherapies, offering a pathway to enhance clinical outcomes for this specific group of patients.

14. ANÁLISIS DEL CONTEXTO INMUNE PERIFÉRICO MEDIANTE SINGLE-CELL RNA SEQ EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO TRATADOS CON INMUNOTERAPIA

Mónica Higuera¹, Agnès Soriano-Varela^{1,2}, Maria Torrens^{1,2}, María Montesinos¹, Xavier Merino³ y Beatriz Mínguez^{1,2,4,5}

¹Grupo de investigación en cáncer de hígado, Enfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Campus Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Servicio de Hepatología, Campus Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³Servicio de Radiología, Campus Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁵Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Campus de la UAB, Bellaterra, España.

Introducción: Las combinaciones con inmunoterapia han cambiado el tratamiento y pronóstico de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) candidatos a terapia sistémica, mejorando supervivencia esperada y calidad de vida y con respuestas radiológicas duraderas en aproximadamente un 20% de los casos. Actualmente no se conocen factores predictores de respuesta o resistencia a estos tratamientos, que permitan optimizar su aplicación. En este estudio nos centramos en pacientes tratados en primera línea con atezolizumab y bevacizumab (atezo/bev).

Métodos: Se cuantificaron los niveles de cfDNA (Cell-free DNA) y se analizó la mutación C228T en TERT en 11 pacientes con aCHC tratados con atezo/bev. Se analizaron las poblaciones de células mononucleares de sangre periférica (CMSP), para ello se aislaron las células CD45+ mediante citometría de flujo y se marcaron con un panel de 30 anticuerpos marcadores del sistema inmune (AbSeq Immune Discovery Panel). Posteriormente, se aislaron las células de forma individual mediante el sistema Rhapsody y se amplificó un panel de 400 genes implicados en el sistema inmune. La anotación celular se realizó mediante CellDex y el conjunto de datos de referencia Monaco.

Resultados: El 72,7% de los pacientes eran hombres con edad mediana de 64 años. La causa subyacente de enfermedad hepática más prevalente fue la infección por el virus de la hepatitis C

(54,5%). La mediana de seguimiento fue de 19 meses. Durante el seguimiento 2 pacientes (18,2%) presentaron una respuesta completa (RC), 5 (45,4%) una respuesta parcial (RP) y 4 (36,4%) progresión de la enfermedad (PE) como mejor respuesta medida por mRECIST. Los pacientes con algún tipo de respuesta (RC+RP) presentaron niveles basales de cfDNA (ng/μl) menores, con una media de $3,95 \pm 1,96$ vs. $5,80 \pm 1,69$ de los pacientes con PE. Los niveles de la mutación C228T de TERT no presentaron diferencias significativas entre pacientes con RC+RP ($14,06 \pm 6,04$) y los pacientes con PE ($13,60 \pm 12,15$). Basado en el análisis de las poblaciones celulares en sangre periférica, los pacientes con PE como mejor respuesta presentaron un nivel basal del 0,56% [0,37-0,83] de plasmablastos, mientras que los pacientes con RC+RP, presentaron un 0,19% [0,13-0,55]; $p = 0,03$. Los pacientes con RC/RP como mejor respuesta presentaron cambios en la población de linfocitos Th1/Th17 entre el momento de inicio del tratamiento (4,3% [1,19-5,29] y después de 3 meses de tratamiento (2,9% [0,79-3,3]; $p = 0,03$).

Conclusiones: En el análisis preliminar de la primera cohorte analizada, hemos podido observar diferencias significativas en algunas poblaciones celulares relacionadas con la respuesta inmune usando técnicas de secuenciación de célula única, que podrían ayudar a identificar pacientes con diferente respuesta a la combinación atz/bv. En la actualidad están en marcha estudios moleculares de expresión génica y proteica.

15. NOVEL CHEMOTHERAPY SELECTIVELY INDUCES DOUBLE-STRAND DNA BREAKS AND DEATH IN NAÏVE AND CISPLATIN-RESISTANT CHOLANGIOCARCINOMA TUMOURS

Irene Olaizola¹, Mikel Odriozola-Gimeno², Maitane Asensio^{3,4}, Paula Olaizola^{1,4}, Iván Rivilla^{2,5}, Amanda R. Guimaraes², David de Sancho⁶, Xabier Lopez⁶, Pedro M. Rodrigues^{1,4,5}, Francisco J. Caballero-Camino¹, Elisa Herraiz^{3,4}, Oscar Briz^{3,4}, Laura Izquierdo-Sánchez^{1,4}, Aitziber Eleta-Lopez^{7,8}, Alexander M. Bittner^{5,8}, Ana Martínez Amesti⁹, Teresa Miranda⁹, Chiara Braconi^{10,11}, María J. Perugorria^{1,4,12}, Luis Bujanda^{1,4,12}, José J.G. Marín^{3,4}, Fernando P. Cossío² and Jesús M. Bañales^{1,4,5,13}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biogipuzkoa Health Research Institute - Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), Donostia-San Sebastián, Spain. ²Department of Organic Chemistry I, Center of Innovation in Advanced Chemistry (ORFEO-CINQA), Faculty of Chemistry, University of the Basque Country (UPV/EHU) & Donostia International Physics Center (DIPC), Donostia-San Sebastián, Spain. ³Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM), Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Spain. ⁴National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, "Instituto de Salud Carlos III"), Spain. ⁵Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ⁶Polimero eta Material Aurreratuak: Fisika, Kimika eta Teknologia & Donostia International Physics Center (DIPC), Donostia-San Sebastián, Spain. ⁷Didactics of Mathematics, Experimental and Social Science, Faculty of Education, Philosophy and Anthropology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Donostia-San Sebastián, Spain. ⁸CIC nanoGUNE (BRTA), Donostia-San Sebastián, Spain. ⁹SGIker, Advanced Research Facilities, University of the Basque Country (UPV/EHU), Donostia-San Sebastián, Spain. ¹⁰School of Cancer Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK. ¹¹Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK. ¹²Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Donostia-San Sebastián, Spain. ¹³Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

Introduction and objectives: Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of biliary malignant tumours charac-

terized by dismal prognosis. Current first-line chemotherapy, including Cisplatin and Gemcitabine, provides limited survival benefits due to the development of chemoresistance. Cisplatin induces single-strand DNA breaks, activating DNA repair mechanisms that diminish its effectiveness. In this study, we present the design, chemical synthesis, and therapeutic evaluation of a new generation of chemotherapeutic agents with unique polyelectrophilic properties, capable of inducing high frequency of double-strand DNA breaks, thereby inhibiting DNA repair and promoting cancer cell death.

Methods: We designed, chemically synthesized, and therapeutically evaluated two novel chemotherapeutic agents, Aurkine 16 and Aurkine 18. Their binding and damage to DNA were characterized by Atomic Force Microscopy (AFM), Transmission Electron Microscopy (TEM), comet assay, and electrophoretic mobility of the pUC18 plasmid. Their antitumour effects were tested in human naïve and cisplatin-resistant CCA cells, cancer-associated fibroblasts (CAFs), and healthy cholangiocytes as controls, as well as in xenograft models of CCA.

Results: Aurkines effectively induced double-strand DNA breaks, leading to increased DNA damage and elevated levels of reactive oxygen species, resulting in greater cytotoxicity compared to Cisplatin in CCA cells. Unlike Cisplatin, Aurkines did not activate key proteins involved in single-strand DNA repair, such as ATR and CHK1 phosphorylation. Importantly, these compounds also triggered apoptosis in Cisplatin-resistant CCA cells and CAFs while exhibiting no harmful effects in healthy cholangiocytes, demonstrating malignant selectivity. Additionally, Aurkines demonstrated cytotoxicity in other Cisplatin-resistant cancers, such as breast and ovarian cancer. This selective action against malignant cells was attributed to differences in histone deacetylase (HDAC)-dependent DNA packaging between normal and cancer cells. *In vivo*, Aurkines effectively halt naïve and Cisplatin-resistant CCA tumour growth without adverse effects. Transport studies revealed that Aurkines were selectively taken up by transport proteins OCT1, OCT3, CTR1, and OATP1A2, whereas Cisplatin only modestly utilizes CTR1.

Conclusions: Aurkines represent promising therapeutic candidates for both naïve and Cisplatin-resistant cancers due to their unique polyelectrophilic properties and selective targeting of cancer DNA.

16. REGULATION OF CHROMATIN DYNAMICS BY FOX FAMILY MEMBERS IN HUMAN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)

Francisco Javier González Rico^{1,2}, Laura Ordóñez Mata^{1,2}, Ana Ordiales Talavera^{1,2}, Beatriz Marín Díaz^{1,2}, Noelia de Armas Conde³, Jaime Merino Fernández^{1,2}, Gerardo Blanco Fernández^{1,2,3} and Pedro Fernández Salguero^{1,2}

¹Universidad de Extremadura, Spain. ²Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), Spain. ³Hospital Universitario de Badajoz, Spain.

Regulation of gene expression through heterochromatin reorganization has become a recent milestone in cancer. The high level of mortality in human hepatocarcinoma patients has left in evidence the urgent need to find potential diagnosis and prognosis markers and the molecular pathways controlling them. In this work, we have analyzed the role of different members from the FOX family and its response to the curaxin CBL0137, a drug that has been proven successful in chemotherapy treatments for other types of cancer. For this study, we have used as a model both the HepG2 cell line from human hepatocarcinoma along with 112 paired tumor samples from hepatocarcinoma patients. The potential markers and its interactions have been characterized by using qPCR, Western blot, immunofluorescence, chromatin immunoprecipitation and bioinformatics. The drug CBL0137 has been tested in

vitro to analyze its potential effects over the regulation mechanism. Interestingly, we found that CBL0137 was able to alter the expression pattern of FOXO1, FOXO4, FOXO1 and FOXM1 by unbinding most of them from the local chromatin. In most cases, such proteins change their original nuclear location to a more cytoplasmic pattern after treatment. In addition, results obtained in patients showed a correlation between FOXO1 and FOXO4 when comparing tumoral vs. non-tumoral patient samples. Furthermore, we have also analyzed the effect of CBL0137 over several key proliferation markers such as p16, p21, p53, Ki-67 and PCNA. In conclusion, we observed that the curaxin CBL0137 was able to modify the expression pattern of FOXO1, FOXO4, FOXM1 and FOXO1 in HepG2 cell line. Furthermore, the combined analysis of FOXO1 and FOXO4 could be useful to figure out the grading of tumor development. Additionally, the expression levels and location of proliferation markers p16, p21, p53, Ki-67 and PCNA became altered by such curaxin. We propose CBL0137 as a potential candidate in chemotherapy treatment for hepatocarcinoma.

17. SENSIBILIZACIÓN DE CÉLULAS DE COLANGIOCARCINOMA A LA QUIMIOTERAPIA MEDIANTE LA INHIBICIÓN DE LA BOMBA EXPORTADORA DE FÁRMACOS MRP3

Oscar Briz^{1,2,3}, Maitane Asensio^{1,2,3}, Elisa Herráez^{1,2,3}, Laura Pérez Silva^{1,2,3}, Ricardo Espinosa Escudero¹, Diego Bueno Sacristán^{2,4}, Ana Peleteiro Vigil¹, Helen Hammer⁵, Oliver Pötz^{5,6}, Onat Kadioglu⁷, Jesús M. Bañales^{3,8}, María Luz Martínez Chantar^{3,9}, Matías A. Ávila^{3,10}, Rocio I.R. Macías^{1,2,3}, Thomas Efferth⁷ y José J.G. Marín^{1,2,3}

¹Grupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Servicio de Patología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España. ⁵Signatope GmbH, Reutlingen, Alemania. ⁶Institute of Medical and Natural Sciences, University of Tübingen, Reutlingen, Alemania. ⁷Department of Pharmaceutical Biology, Institute of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Johannes Gutenberg University, Mainz, Alemania. ⁸Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biopuzkoa, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), IKERBASQUE, San Sebastián, España.

⁹Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CICbioGUNE), Alianza Vasca de Investigación y Tecnología (BRTA), Derio, España. ¹⁰Laboratorio de Hepatología, Programa de Tumores Sólidos, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción y objetivos: La reducción de los niveles intracelulares de fármacos antitumorales por expulsión mediada por bombas ABC disminuye la respuesta al tratamiento farmacológico en muchos tipos de cáncer. En este estudio hemos investigado la relevancia de la bomba MRP3 (ABCC3) en el colangiocarcinoma (CCA) como una posible diana para superar la quimiorresistencia en este tipo de cáncer.

Métodos: La expresión de genes de la familia ABC se analizó *in silico* utilizando la base de datos TCGA (TCGA-CHOL) y experimentalmente en muestras procedentes de resecciones quirúrgicas de CCA intrahepático (iCCA) y extrahepático (eCCA) en las que determinaron los niveles de ARNm, mediante RT-QPCR, y de proteínas, por WB, IHC y LC-MS/MS de inmunofluorescencia. El efecto sensibilizante de la manipulación de la función y la expresión de MRP3 se evaluó en modelos *in vitro* e *in vivo*.

Resultados: Los estudios en pacientes revelaron que en la membrana plasmática de células de CCA existe una alta expresión de MRP3. En células en cultivo, la expresión forzada de MRP3 disminuyó selectivamente el efecto citotóxico de etopósido, cisplatino, SN-38 y mitoxantrona, mientras que la reducción de la actividad de MRP3 con shRNAs o bloqueantes pan-MRP aumentó la sensibilidad a estos fármacos. Los estudios de *docking* molecular permitieron analizar la potencial interacción con MRP3 de más de 40,000 compuestos naturales y semisintéticos, algunos de los cuales fueron seleccionados para los ensayos *in vitro* mediante citometría de flujo. Los resultados de inhibición del transporte de un sustrato fluorescente de MRP3 identificaron dos potenciales quimiosensibilizantes (EM-114, EM-188). El mismo efecto se identificó para varios inhibidores de receptores con actividad tirosina quinasa, como el sorafenib. Este fármaco aumentó la sensibilidad *in vitro* de células de CCA al etopósido y al cisplatino. En ratones con tumores de células de CCA implantados subcutáneamente, el tratamiento conjunto de cisplatino y sorafenib, favoreció la acumulación intratumoral de cisplatino y aumentó significativamente su efecto antitumoral.

Conclusiones: La inhibición genética y farmacológica de MRP3 potencia el efecto de varios fármacos frente al CCA, lo que constituye una estrategia prometedora para mejorar la respuesta a la quimioterapia en pacientes con CCA.

18. ROLE OF SUCCINATE/SUCNR1 AXIS IN THE DEVELOPMENT OF MASLD-RELATED HCC

Laura Salmerón Pelado^{1,2,3}, Anna Marsal Beltran^{1,2,3}, M. Mar Rodríguez Peña^{1,2}, Esther Bertran Rodríguez^{4,5}, Isabel Fabregat Romero^{4,5}, María Fernández Fernández^{5,6,7,8}, Anna Moles Fernández^{5,6,7,8}, Joan Vendrell Ortega^{1,2,3} and Sonia Fernández Velez^{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. ⁴TGF-β and Cancer Group, Oncobell Program, Bellvitge Biomedical Research Institute, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. ⁵CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)-Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁶Institute of Biomedical Research of Barcelona, Spanish National Research Council, Barcelona, Spain. ⁷University of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁸IDIBAPS, Barcelona, Spain.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer and represents a major global health problem, with high incidence and mortality worldwide. Nowadays, among the different causes of HCC, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is becoming dominant. However, the molecular mechanisms underlying the MASLD-related HCC development are still not fully understood. In recent years, it has been observed that the tricarboxylic acid cycle intermediate succinate is elevated in several types of cancer, and it is now considered an oncometabolite. Acting both in an autocrine and a paracrine manner by activating its receptor SUCNR1, succinate accumulation enhances tumor growth and metastasis by promoting a metabolic switch favoring glycolysis over mitochondrial respiration and upregulating genes involved in inflammation, reactive oxygen species production and angiogenesis. However, the role of succinate/SUCNR1 axis specifically in the development of HCC remains unknown. In our study, we found that hepatic *SUCNR1* expression is significantly decreased in tumoral tissue compared to adjacent non-tumoral tissue in liver samples from HCC patients. In addition, we also found *in silico* that hepatic *SUCNR1* expression in HCC patients is positively correlated with the expression of some immunoinhibitors and negatively correlated with immunostimulators. Moreover, we analyzed *Sucnr1* expression in liver in different stages of MASLD-related HCC deve-

lopment in mice fed a choline deficient L-amino acid-defined high-fat diet (CDAHFD) for 4, 6 and 8 months, respectively, and we observed a significant decrease in *Sucnr1* expression in 6- and 8-months group compared to 4-months group. To study the role of *Sucnr1* in hepatocytes in the development of HCC, we used mice with hepatocyte-specific *Sucnr1* ablation (AlbCre-*Sucnr1*^{fl/fl}) and control mice (*Sucnr1*^{fl/fl}). Both groups received a single dose of diethylnitrosamine at 3 weeks of age and were fed a CDAHFD for 21 weeks to induce MASLD-related HCC. Notably, when comparing with a healthy control, *Sucnr1*^{fl/fl} mice showed a drastic decrease in *Sucnr1* expression in liver. At the end of the experiment, AlbCre-*Sucnr1*^{fl/fl} mice showed higher body and liver weights, enhanced gluconeogenic response and higher fasting glucose levels than *Sucnr1*^{fl/fl}. Additionally, we observed lower plasma succinate levels in AlbCre-*Sucnr1*^{fl/fl} than *Sucnr1*^{fl/fl} mice from week 20 of age to the end of the experiment. At the histological level, AlbCre-*Sucnr1*^{fl/fl} mice presented more nodular lymphocyte infiltration than *Sucnr1*^{fl/fl}. Regarding hepatic gene expression, AlbCre-*Sucnr1*^{fl/fl} group had lower expression of HCC markers. In summary, our results suggest a beneficial effect of hepatocyte-specific *Sucnr1* ablation in mice with MASLD-related HCC and highlights the predictive value of SUCNR1 expression in HCC patients, suggesting this receptor as a novel therapeutic target and a possible new biomarker for this disease.

19. SUMOILACIÓN COMO REGULADOR DE LA ACTIVIDAD DE HUR EN CÁNCER HEPÁTICO Y SU POTENCIAL APLICACIÓN TERAPÉUTICA

Patricia Peña-Sanfélix¹, Sofía Lanchiondo-Ortega¹, Claudia M. Rejano-Gordillo¹, Blanca Baños Jaime², Laura Corrales-Guerrero², Elena Martín Palma³, Leidy Estefanía Zapata-Pavas¹, Naroa Goikoetxea-Usandizaga¹, Irene González-Recio¹, 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. El desarrollo de cáncer depende de diversos mecanismos moleculares complejos, por lo que es necesario abordar su tratamiento desde diferentes puntos. En este contexto, las modificaciones postraduccionales son potenciales puntos clave en el desarrollo de estrategias terapéuticas en cáncer. La SUMOilación es una modificación postraduccional tipo ubiquitina, que consiste en la unión de una o múltiples subunidades de SUMO a residuos de lisina de sus proteínas diana. La SUMOilación juega un papel muy importante en numerosos procesos celulares. Estudios previos ya han evidenciado su implicación en cáncer hepático, habiéndose detectado una mayor expresión de genes involucrados en la cascada de SUMOilación en pacientes. 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...). Su función está regulada por diferentes modificaciones postraduccionales. En este proyecto estudiamos cómo ocurre la regulación de HuR por SUMOilación y su relación con cáncer hepático. Inicialmente, determinamos que la SUMOilación de HuR se encuentra aumentada en tumores de pacientes con cáncer hepático, en comparación con el tejido subyacente, así como en líneas celulares humanas y modelos murinos de la enfermedad. Para caracterizar los sitios de SUMOilación en HuR,

se generaron mutantes para las diferentes lisinas de la proteína. La ausencia o disminución de HuR SUMOilado en los mutantes de las lisinas 120 y 182 evidenció que estas podrían ser los sitios de SUMOilación. Una vez identificados los sitios de SUMOilación de HuR, estudiamos el efecto de esta modificación postraduccional. La ausencia de SUMOilación contribuye a una reducción en la proliferación y capacidad de invasión, asociado a un fenotipo senescente, con disfunción mitocondrial y del retículo endoplasmático. Con esta base, nos dirigimos al desarrollo de aptámeros para bloquear específicamente la SUMOilación de HuR en hígado, como potencial terapia dirigida y específica. 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. Estos aptámeros han sido diseñados combinando análisis computacional y la selección mediante 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. Posteriormente, han sido testados *in vitro*, mostrando que su efecto induce un fenotipo similar al del mutante para los sitios de SUMOilación, lo cual apunta a que, efectivamente, funcionan como bloqueadores de la SUMOilación de HuR y que, por tanto, tendrían un gran potencial como posible tratamiento.

20. TIGAR SUMOILADO: UN MODULADOR CLAVE DEL EQUILIBRIO METABÓLICO EN EL CÁNCER HEPÁTICO

Carolina Conter¹, Claudia M. Rejano-Gordillo^{1,2}, Laura Mosca³, Pietro Guerra⁴, L. Estefanía Zapata-Pavas¹, Patricia Peña-Sanfélix¹, Miguel A. Merlos Rodrigo⁵ y M. Luz Martínez-Chantar^{1,6}

¹Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), España. ³Department of Precision Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italia. ⁴Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine (DIMED), University of Padova, Italia. ⁵Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University in Brno, Chequia. ⁶Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España.

Los tumores, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC), experimentan modificaciones significativas en sus vías metabólicas, adaptaciones que favorecen su proliferación y supervivencia. En este estudio, describimos un rol novedoso de p53, independiente de su función clásica como supresor tumoral: la reprogramación metabólica en el CHC mediante la acción de uno de sus genes diana, la fosfatasa reguladora de la glucólisis Inducida por TP53 (TIGAR). Aunque es conocido que TIGAR promueve el crecimiento tumoral al redirigir la glucosa hacia la síntesis de nucleótidos y la reparación del ADN, los mecanismos precisos que regulan su activación aún se desconocen. Recientemente, la SUMOilación ha emergido como una modificación postraduccional clave en la progresión del cáncer hepático. En este estudio, realizamos un análisis exhaustivo del interactoma de SUMO mediante un "pulldown" de proteínas con Entidades de Unión a SUMO (SUBEs) fusionadas a GST en múltiples líneas celulares de hepatoma humano (HuH7, PLC, HepG2 y SNU449). Entre las proteínas identificadas, TIGAR mostró una SUMOilación notablemente elevada, particularmente en la línea celular SNU449, que se seleccionó como foco principal de nuestro análisis. Mediante herramientas bioinformáticas, se identificaron sitios potenciales de SUMOilación en TIGAR y se generaron líneas celulares estables expresando versiones no modificadas y mutante de TIGAR. La generación de la mutación resultó en una disminución de los niveles de TIGAR SUMOilado. Asimismo, las células con TIGAR

mutante evidenciaron reducciones en proliferación, migración, invasión y formación de esferoides. La falta de SUMOilación en TIGAR impactó la vía de las pentosas fosfato, generando un aumento en la relación NADP/NADPH y una disminución en la relación GSH/GSSG, lo que indicó un incremento en el estrés oxidativo en estas células. En conclusión, la SUMOilación emerge como un mecanismo regulador esencial de TIGAR que podría aprovecharse como una estrategia terapéutica en cáncer hepático, resaltando la relevancia de las modificaciones postraduccionales como dianas en el tratamiento de enfermedades. Dado que tanto TIGAR como la SUMOilación desempeñan funciones beneficiosas en la función celular, proponemos que la inhibición selectiva de la SUMOilación de TIGAR, sola o en combinación con terapias aprobadas, podría contribuir a la regresión del cáncer hepático.

21. LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) CONDUCE A UNA DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LOS ARN MITOCONDRIALES Y A UN CAMBIO EN EL ARN MICROBIANO EN PLASMA

Paloma Sangro del Alcázar¹, Climent Casals², Rubén López-Adalid³, Iván Ramondí⁴, Juan Bayo⁴, Bruno Sangro¹, Maite Huarte⁵, Josepmaria Argemí¹ y Puri Fortes⁵

¹CUN/IDISNA/CIBEREHD/UNAV/CIMA, España. ²Hospital Clínic de Barcelona/Universidad de Barcelona, España. ³Data Science & Bioinformatic departmen at Premium Research, Guadalajara, España. ⁴CIMA/UNAV, España. ⁵IDISNA/CIBEREHD/UNAV/CIMA, España.

Introducción: El tratamiento del CHC depende del estadio del tumor y de las comorbilidades o estado de salud del paciente al diagnóstico. La mayoría de los pacientes con CHC son diagnosticados en estadios avanzados, cuando la supervivencia es corta. Por lo tanto, el diagnóstico precoz del CHC es muy importante y para ello, se están estudiando algunos biomarcadores. Sin embargo, muchos de ellos carecen de sensibilidad y especificidad, y frecuentemente generan resultados falsos positivos. En esta línea, la “biopsia líquida” se ha establecido como una alternativa prometedora a la biopsia de tejido. Con la intención de descubrir nuevos biomarcadores, hemos analizado los niveles de ARN en el plasma de pacientes con CHC.

Métodos: Se obtuvo plasma de 20 pacientes con CHC antes y al menos 20 días después de someterse a trasplante o resección hepática. Se recogieron las características clínicas e histológicas, así como datos relevantes de los pacientes de los registros médicos. Se aisló el ARN circulante (*cfRNA*) del plasma, se secuenció y se creó una librería *low-input*. Se validaron los resultados con *RT-qPCR*. Se utilizó U1 snRNA, MALAT1 y NEAT1 como normalizadores entre el *cfRNA* total de los pacientes. Las secuencias no anotadas en el genoma humano se compararon con genomas microbianos y los datos se validaron tras ensamblaje *de novo* de secuencias de ARN utilizando la herramienta QBLAST (NCBI).

Resultados: Se secuenció el *cfRNA* del plasma pre y postquirúrgico de 8 pacientes (5 trasplantados y 3 resecciones hepáticas). Después de comparar los ARN pre y postquirúrgicos mediante diferentes métodos de estudio, seleccionamos 225 genes. Los ARN largos no codificantes (*lncRNAs*) previamente descritos en la literatura como biomarcadores, como MALAT1 o HULC, no mostraron diferencias significativas entre las muestras pre y postquirúrgicas. Por lo tanto, se evaluaron los niveles de MALAT1 en todas las muestras y se seleccionó MALAT1 como normalizador. El plasma de los pacientes con CHC estaba enriquecido en ARN mitocondriales relacionados con la síntesis de adenosina trifosfato, el transporte de electrones o la cadena de transporte electrónico respiratorio. Los estudios de validación por *RT-PCR* mostraron que los ARN mitocondriales eran significativamente más altos en el plas-

ma obtenido antes de la cirugía comparado con las muestras postquirúrgicas. La alineación *de novo* de ARN no humano llevó a la identificación de varias especies con un alto nivel de confianza, incluyendo ARN de *Plasmodium* en un paciente africano con una reciente infección por malaria. Los análisis que estamos realizando de las muestras de plasma emparejadas muestran niveles de *cfRNAs* bacterianos distintos entre las muestras antes y después de la cirugía.

Conclusiones: En este estudio piloto, los *cfRNAs* del plasma, tanto mitocondriales como microbianos, podrían servir como posibles nuevos biomarcadores complementarios en pacientes con CHC.

22. FUNCIÓN DE LA ISOFORMA 1 DE GLUTAMINASA (GLS1) EN LA SENESCENCIA HEPÁTICA A TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DEL AMONIO Y EL HIERRO

Claudia M. Rejano Gordillo^{1,2}, Naroa Goikoetxea-Usandizaga¹, Clàudia Gil-Pitarch¹, Leidy Estefanía Zapata-Pavas¹, Carolina Conter¹, Pietro Guerra³, César Martín⁴, Mate Maus⁵, Teresa C. Delgado⁶, Rubén Nogueiras⁷, Luca Valentini⁸, Isabel Fabregat⁹, Miguel Lafarga¹⁰, Manuel Serrano¹¹ y María Luz Martínez Chantar^{1,12}

¹Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ²Biofísica Institute (UPV/EHU, CSIC) and Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), España. ³Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italia. ⁴Biofísica Institute (UPV/EHU, CSIC) and Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), España. ⁵IRB, BIST, ICREA, España. ⁶Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España. ⁷Department of Physiology, CIMUS, USC, España. ⁸Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia. ⁹TGF-B and Cancer Group, Oncobell, IDIBELL, Barcelona, España. ¹⁰Departamento de Anatomía y Biología Celular, Universidad de Cantabria-IDIVAL, Santander, España. ¹¹Altos Labs, Cambridge Institute of Science, Granta Park, Reino Unido. ¹²CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España.

Las alteraciones metabólicas pueden incrementar la vulnerabilidad del hígado a sufrir envejecimiento prematuro. Identificar los factores de estrés metabólicos que aceleran este proceso podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas. Nuestros resultados sugieren que las personas envejecidas experimentan un aumento de la glutaminólisis y una mayor acumulación de hierro en el hígado. Encontramos que la sobreexpresión de la glutaminasa hepática (GLS1) provoca un aumento de amonio y favorece la acumulación de hierro provocando el envejecimiento hepático en modelos *in vivo*. Desde una perspectiva mecanística, los experimentos realizados tanto *in vivo* como *in vitro* demuestran que la acumulación tóxica del amonio interfiere con la capacidad de acidificación lisosomal, lo que afecta procesos fundamentales como la mitofagia y el metabolismo del hierro, haciendo que los hepatocitos sean más susceptibles al estrés ferroptótico. Además, el uso de un compuesto que elimina el amonio y un quelante de hierro ayuda a mitigar la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) y mejora los rasgos relacionados con la edad en cultivos celulares, restaurando la acidificación lisosomal y favoreciendo la función mitocondrial. Estos hallazgos revelan un nuevo mecanismo que modula la susceptibilidad hepática al envejecimiento y respaldan el potencial terapéutico de los quelantes de metabolitos como opciones prometedoras para tratar los efectos del envejecimiento hepático.

23. DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA POR VHC

Lourdes García Linares, Andrea González Rayo, Ana María Gómez Collado, Ana Calderón Fernández-Salguero, Isidoro Narváez Rodríguez, Ana Guiberteau Sánchez, María Isabel Monge Romero, Juan Antonio Almena Sereno y Ana García Galera

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Badajoz, España.

Objetivos: Análisis epidemiológico de los pacientes diagnosticados de fibrosis avanzada por virus de la hepatitis C (VHC) y su prevalencia de desarrollo de hepatocarcinoma (CHC) en el área de Salud de Badajoz.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, desde 2015 hasta 2021. Incluimos 192 pacientes con infección por VHC y fibrosis avanzada (F3-F4) diagnosticada por FibroScan®. Como estudio preliminar se estudia fundamentalmente la prevalencia a lo largo del tiempo de desarrollo de CHC.

Resultados: De 407 pacientes con infección por VHC que habían recibido tratamiento para la misma, 192 (47,2%) tenían fibrosis avanzada (F3-F4) previo al tratamiento. 126 (65,6%) eran varones y 66 (34,3%) mujeres. Además de VHC, en varios coexistían otros factores de hepatopatía: 19(9,9%) infección por virus hepatitis B (VHB), 62 (32,3%) alcohol y 15 (16,3%) metabólico. 40 (20,8%) han fallecido en la actualidad. La media de edad de los que viven actualmente es 65 años. 31 (16,2%) desarrollaron CHC, 22 (70,9%) varones y 9 (29%) mujeres, con media de edad de 65 años al diagnóstico. La media de tiempo desde el diagnóstico de fibrosis avanzada hasta desarrollo de CHC fue de 3 años. 18 (58%) tenían una única lesión, 8 (25,8%) dos, 1(3,2%) tres, 1(3,2%) cuatro, 1(3,2%) cinco y 1(3,2%) más de diez. En cuanto a tamaño de la lesión mayor: 13 (42%) entre 0-20 mm, 14 (45,2%) entre 21-40 mm, 3 (9,7%) entre 41-60 mm y 1 (3,2%) mayor de 61 mm. De los 31 con CHC, 4 (12,9%) tenía también infección VHB y 12 (38,7%) alcohol.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes que desarrollaron CHC son varones y el tiempo medio de desarrollo desde el diagnóstico de fibrosis avanzada fue de 3 años. Más de la mitad desarrollaron una única lesión de CHC y la mayoría entre 21-40 mm de tamaño. El factor de hepatopatía que coexistía con VHC más frecuente entre los que desarrollaron finalmente CHC fue el consumo de alcohol.

24. PAPEL DEL ÓXIDO NÍTRICO EN LA RESISTENCIA A SORAFENIB EN CÉLULAS HEPG2

Ester Parras-Martínez¹, Thaissa Horne¹, Alberto Esteban-Medina^{2,3}, Joana Pieretti^{1,4}, Miriam Payá-Milans^{2,3}, Patricia de la Cruz-Ojeda^{5,6}, Elena Navarro-Villarán^{1,6}, Joaquín Dopazo-Blázquez^{2,3} y Jordi Muntané^{1,6,7}

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

²Fundación Progreso y Salud (FPS), Área de Bioinformática Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERer), Bioinformática en Enfermedades Raras (BiER), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁴Federal University of ABC (UFABC), Center for Natural and Human Sciences (CCNH), Santo André, Sao Paulo, Brasil. ⁵Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Inserm, USPC, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, Université Paris 13, Functional Genomics of Solid Tumors Laboratory, Paris, Francia. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁷Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España.

Introducción: Sorafenib es una opción terapéutica para el manejo de los pacientes en estadio avanzado de carcinoma hepatocelular (CHC) que presentan contraindicaciones a atezolizumab + bevacizumab. Sorafenib induce disfunción mitocondrial, apoptosis y reduce la proliferación celular. El óxido nítrico ha demostrado ejercer actividad pro- o antitumoral en función de la dosis, el tiempo y el compartimento donde se genera en células hepáticas. El objetivo del estudio fue determinar el papel del óxido nítrico (NO) en células HepG2 resistentes a sorafenib (R-HepG2).

Métodos: Se inhibió la producción de NO mediante la administración de N(ω)-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) (3 mM) en células tratadas con sorafenib (10 μM). Se evaluaron la autofagia, la apoptosis, la proliferación, la respiración celular y el NO. Las proteínas S-nitrosiladas (SNO) se purificaron mediante el ensayo de conmutación de biotina y se identificaron por espectrometría de masas.

Resultados: Las células R-HepG2 mostraron un cambio del estrés del RE relacionado con PERK y ATF6 al relacionado con IRE, un aumento de la proliferación celular, la respiración celular, la autofagia y una reducción de la actividad de la caspasa-3 y del contenido de NO/SNO en comparación con células HepG2. L-NAME aumentó el estrés del RE, la autofagia y la proliferación celular en células HepG2. La identificación de las principales proteínas SNO mediante espectrometría de masas mostró que sorafenib aumentaba significativamente la abundancia de 66 proteínas SNO, mientras que la resistencia a sorafenib redujo la abundancia de 77 proteínas SNO ($p < 0,05$). La selección de las proteínas alteradas mostró que sorafenib afectaba a la infección por *Staphylococcus aureus* (3/31 genes), la vía de señalización del estrógeno (3/31), ciclo celular (2/31), mitofagia-animal (2/31), proteoglicanos en cáncer (3/31), espiroscosoma (4/31), señalización hippo (2/31) y vías de meiosis de ovocitos (2/31) en células HepG2 ($p < 0,10$). Además, la resistencia a sorafenib alteró las enfermedades de la hepatitis C (6/44), la infección por el virus del herpes simple 1 (5/44), el ciclo celular (4/44), la señalización hipopótamo (4/44), la meiosis de ovocitos (4/44), la infección por hepatitis B (4/44), la enfermedad hepática alcohólica (4/44), carcinogénesis vírica (5/44), vía de señalización PI3K-Akt (4/44), metabolismo de ácidos grasos (3/44), tuberculosis (3/44), biosíntesis de aminoácidos (4/44), infección por citomegalovirus humano (3/44), procesamiento de proteínas en vías ER (5/44) en células HepG2 ($p < 0,10$).

Conclusiones: 1) La reducción de la generación de NO/SNO participó en los mecanismos de resistencia a sorafenib en células R-HepG2. 2) La inducción de la resistencia al sorafenib se asoció a una alteración del patrón de las vías de estrés del RE. 3) Sorafenib y su resistencia alteraron el patrón de abundancia de la proteína SNO, lo que repercutió en diferentes vías implicadas en la señalización celular y el desarrollo de la enfermedad.

Cáncer de hígado “Clínica”

25. UTILIDAD DEL ALGORITMO GAAD EN EL CRIBADO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES DE ALTO RIESGO. RESULTADOS DEL SEGUNDO AÑO DE SEGUIMIENTO

Emily Larrea¹, María Gema Serrano Olmedo², Gloria Ruiz Fernández¹, Eva Marín Serrano¹, Joaquín Poza Cordon¹, Marta Abadía Barnó¹, Clara Amiama Roig¹, Irene González Díaz¹, Carmen Amor Costa¹, Paula Torrijos García¹, Rafael Gayoso Gayo¹, José Carlos Erdozain Sosa¹, María Sánchez Azofra¹, Marta Cuadros Martínez¹, Patricia Mayor Delgado¹, Yolanda Zarauza Soto¹, Rubén Fernández Martos¹, Alberto Cerpa Arencibia¹, Pilar Castillo Grau¹,

Miriam Romero Portales¹, Araceli García Sánchez¹, Francisco Javier García-Samaniego Rey¹, Susana Cano¹, María Jiménez Cobo¹, Verónica Ucle González¹, Sonia Álvarez Casasempere¹, Mariana Serres Gómez¹, María Sanz de Pedro¹, Antonio Buño Soto¹ y Antonio Oliveira Martín¹

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

Introducción: La Guía EASL 2018 recomienda el cribado de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes de riesgo mediante ecografía semestral pese a sus limitaciones y baja sensibilidad en etapas iniciales. Los biomarcadores AFP, L3-AFP y DCP (PIVKA) apoyan el diagnóstico. La eficiencia diagnóstica mejora (AUROC > 90%) al combinarse en algoritmos como GAAD (género, edad, AFP y DCP) y GALAD (añade L3-AFP). No hay estudios prospectivos que evalúen su utilidad en cribado.

Métodos: Estudio longitudinal prospectivo a 3 años (inicio Feb/2023). Se incluyó pacientes en cribado de CHC según Guía EASL 2018. Se realizó ecografía semestral (Canon Aplio i800), y se categorizó según US LIRADS 2018: US1 (sin lesiones sospechosas), US2 (lesión < 10 mm no benigna) y US3 (lesión ≥ 10 mm no benigna o trombosis portal). Se clasificaron las limitaciones ecográficas (mínimas, moderadas, severas). Simultáneamente se midió AFP, AFP-L3 y PIVKA (Cobas E-601) calculando GAAD y GALAD (Roche Dialog. Valores normales en diagnóstico < 2,57 y < 2,47; rango 0-10). El seguimiento fue semestral si US1 y GAAD < 2,57; trimestral si US2 o GAAD ≥ 2,57; y se realizó TAC, RMN y/o biopsia si US3. Se diagnosticó CHC según Guía EASL 2018.

Resultados: Se incluyeron 422 pacientes: edad media 63 años, 68% hombres, hepatopatía avanzada 81,5%, VHB no crónico 19,5%. Etiología: VHC 36%, ALD 29%, EHMet 25%. Tras prácticamente dos años: 18,5% US2/US3; 30% limitaciones moderadas/graves; 18,5% y 19,7% presentaron GAAD y GALAD alterados, respectivamente. Actualmente diagnosticados 12 tumores: 75% BCLC 0/A y 25% BCLC B/C. GAAD y GALAD se asociaron de forma independiente con CHC (p < 0,001). El rendimiento diagnóstico se detalla en la tabla. La combinación de US1/2 y GAAD < 2,57 tiene un VPN del 100%.

Tabla 1		AUROC (IC95%)	p	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Total tumores (n=12)	AFP	0.78 (0.65 – 0.91)	0.001	41.7	100	100	98.3
	L3-AFP	0.76 (0.59 – 0.94)	0.002	41.7	98.3	41.7	98.3
	PIVKA-II	0.89 (0.82 – 0.98)	<0.001	91.7	69.1	8.1	99.6
	GAAD	0.96 (0.92 – 0.99)	<0.001	91.7	83.7	14.3	99.7
	GALAD	0.96 (0.92 – 0.99)	<0.001	91.7	82.4	13.4	99.7
Tumores BCLC 0/A	AFP	0.72 (0.57 – 0.85)	0.032	22.2	100	100	98.3
	L3-AFP	0.69 (0.47 – 0.91)	0.050	33.3	98.3	30	98.5
	PIVKA-II	0.88 (0.77 – 0.99)	<0.001	88.9	69.1	6	99.6
	GAAD	0.95 (0.90 – 0.99)	<0.001	88.9	83.7	10.7	99.7
	GALAD	0.94 (0.90 – 0.98)	<0.001	88.9	82.4	10.1	99.7

LSN: AFP <20 ng/mL; L3-AFP <2.3 ng/mL; DCP/PIVKA <28.4 ng/mL; GAAD <2.57; GALAD <2.47

Conclusiones: Los resultados sugieren un alto rendimiento de GAAD y GALAD en el cribado de CHC. GAAD, siendo más simple, obtiene eficacia similar al GALAD. La combinación de ecografía US1/US2 y GAAD normal permitiría descartar CHC.

26. LA INCIDENCIA DEL COLANGIOCARCINOMA ESTÁ AUMENTANDO DE LA MANO DE FACTORES METABÓLICOS

Laura Izquierdo-Sánchez^{1,2}, Adelaida La Casta¹, Elide Gutiérrez¹, Ana Landa-Magdalena¹, Julen Martín¹, Pedro M. Rodrigues^{1,2,3}, Ainhoa Lapitz^{1,2}, Irene Olaizola¹, Beatriz Coelho do Val^{1,2}, Ignacio Agirre¹, Tania Pastor¹, Raúl Jiménez-Agüero^{1,4}, Luis Bujanda^{1,2,4} y Jesús M. Banales^{1,2,3,5}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute, Donostia University Hospital,

San Sebastián, España. ²National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases, CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III” (ISCIII), Madrid, España. ³Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España. ⁴Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, UPV/EHU, Donostia-San Sebastián, España. ⁵Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, España.

Introducción: El colangiocarcinoma (CCA) se clasifica anatómicamente en intrahepático (iCCA), perihilar (pCCA) o distal (dCCA), y presentan diferencias en factores de riesgo, tratamiento y perfil molecular. Datos recientes de la OMS reporta un aumento global en la incidencia y mortalidad del CCA potencialmente atribuibles a una mayor atención sobre la enfermedad en los últimos años, mejoras en el diagnóstico y un incremento real de casos. Además, el número de casos de CCA parece estar subestimado debido a errores tradicionales en su diagnóstico y codificación. Este estudio tiene como objetivo caracterizar el número de pacientes diagnosticados con CCA en el Hospital Universitario Donostia (HUD), hospital terciario de referencia en Gipuzkoa, y determinar las características clínicas y curso natural de los pacientes.

Métodos: Se analizaron todos los casos de CCA diagnosticados en el HUD, entre 2011 y 2020, incluidos en el Registro Internacional de CCA. Los datos demográficos, factores de riesgo, características tumorales, tratamiento y supervivencia se recopilaron de manera retrospectiva y prospectiva a partir de los registros clínicos del hospital, asegurando un seguimiento completo hasta el momento del cierre del estudio.

Resultados: El diagnóstico de CCA en el HUD tuvo una tasa de crecimiento anual del 7,12% durante el periodo de estudio, con 325 pacientes diagnosticados. La cohorte mostró una mediana de edad de 68 años (rango: 32-86), siendo el 65,5% hombres. En cuanto al subtipo, el 53% fueron iCCA, 20% pCCA y 28% dCCA. Las comorbilidades metabólicas fueron frecuentes, con un 56,6% de los pacientes con sobrepeso, 50,5% hipertensión arterial, 27,7% hipercolesterolemia y 24,4% diabetes. En cuanto a enfermedades hepáticas crónicas, la colangitis esclerosante primaria estuvo presente en el 0,9% de los casos, los cálculos biliares en el 4%, hepatitis C en el 4%, y cirrosis en el 8,6%, con mayor prevalencia en iCCA (13,4%). Al diagnóstico, el 37,3% de los pacientes presentaron invasión ganglionar, sin diferencias entre subtipos, y una tasa de metástasis del 36,6%, siendo menor en pacientes con dCCA. Un 29,5% de los pacientes recibió cirugía, con márgenes libres en el 94,8%, el 51,5% recibió quimioterapia y 15,6% cuidados paliativos. La supervivencia global fue de 12,9 meses; mayor en dCCA (23,9 meses) frente al iCCA y pCCA (9,7 y 10,8 meses, respectivamente). El análisis multivariante de regresión de Cox identificó el ECOG, la presencia de metástasis y el tratamiento como predictores independientes de mortalidad.

Conclusiones: El CCA es un cáncer muy agresivo con una incidencia en aumento en Gipuzkoa, y por extensión en la población española, potencialmente asociada a una alta prevalencia de factores metabólicos. El diagnóstico temprano es clave para mejorar la supervivencia de los pacientes; por ello, es clave implementar políticas de concienciación sobre factores de riesgo asociados al estilo de vida y síntomas iniciales de la enfermedad.

27. SUBGRUPO DE ETIOLOGÍA NO VIRAL DEL ESTUDIO FASE 3 HIMALAYA DE TREMELIMUMAB (T) MÁS DURVALUMAB (D) EN CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECCABLE (CHCI)

María Reig¹, Vincent C. Tam², Bruno Sangro³, Isabelle Archambeaud⁴, Robin Kate Kelley⁵, Stephen L. Chan⁶, Masatoshi Kudo⁷, Gianluca Masi⁸, Michael J. Paskow⁹, Mallory Makowsky¹⁰, Charu Gupta¹¹, Di Ran¹², Alejandra Negro¹⁰ y Ghassan K. Abou-Alfa^{13,14,15}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unidad de Hígado, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, University of Barcelona, España. ²Tom Baker Cancer Centre, Departamento de Oncología, University of Calgary, Canadá. ³Unidad de Hígado y Área de Oncología HPB, Clínica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona, España. ⁴Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (IMAD), Hepatogastro-Enterología y Asistencia Nutricional, CHU Nantes, Francia. ⁵Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA, EE. UU. ⁶State 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. ⁷Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japón. ⁸Departamento de Investigación Translacional y Nuevas Tecnologías en Medicina y Cirugía, Pisa University, Pisa, Italia. ⁹Global Medical Affairs, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹⁰Oncología I+D, Late-Stage Development, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹¹Biometría Oncológica, AstraZeneca, Wilmington, DE, EE. UU. ¹²Estadística, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹³Departamento de Medicina, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cornell University, Nueva York, NY, EE. UU. ¹⁴Departamento de Medicina, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cornell University, Nueva York, NY, EE. UU. ¹⁵Weill Medical College, Cornell University, Nueva York, NY, EE. UU.

Introducción: STRIDE (Single T Regular Interval D) mejoró la supervivencia global (SG) vs. sorafenib (S) en CHCI en general y en todas las etiologías de VHB, VHC y otras (sin hepatitis viral activa) en el fase 3 HIMALAYA. La prevalencia de CHCI de etiología no viral está aumentando en todo el mundo. Nuestro objetivo fue caracterizar más a fondo el subgrupo de etiología no viral de CHCI en HIMALAYA.

Métodos: Este análisis exploratorio evaluó STRIDE, D o S en pacientes (pts) con etiología no viral, definida como sin hepatitis viral activa/infección previa por VHB. Se evaluó el consumo de alcohol autorreportado (sí [anterior/actual] vs. no [nunca]), antecedentes de comorbilidades metabólicas/diabéticas, supervivencia global (SG) y seguridad. Los hazard ratio (HR) de la SG e IC95% se calcularon utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El corte de datos fue: 23/01/2023.

Resultados: El subgrupo no viral incluyó 388 pts aleatorizados a STRIDE, D o S; 245 (63%) pts reportaron consumo de alcohol (tabla).

Las características basales estaban equilibradas en general entre los brazos de tratamiento. La etiología no viral y el consumo de alcohol fueron más comunes en países occidentales que en Asia, según tendencias conocidas. Se observaron antecedentes de comorbilidades metabólicas/diabéticas en 147/245 (60%) pts con y 64/142 (45%) sin consumo de alcohol. La SG mejoró, y las tasas de SG a 36 y 48 meses fueron más altas con STRIDE y D, vs. S, en el subgrupo no viral. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3/4 fueron menores en STRIDE y D vs. S en el subgrupo no viral (tabla) y consistentes con las tasas reportadas previamente.

Conclusiones: STRIDE continuó demostrando un beneficio en la SG en un subgrupo de pts con etiología no viral más estrictamente definido. Las tasas de SG a 36 y 48 meses se mantuvieron más altas en pts tratados con STRIDE vs. S, sin que se observaran nuevas señales de seguridad. A medida que aumentan las tasas de etiología no viral del CHC, estos datos respaldan aún más los beneficios de STRIDE en una población diversa consistente con el CHCI a nivel mundial.

28. RESULTADOS SEGÚN LA CARGA TUMORAL INICIAL EN EMERALD-1: UN ESTUDIO FASE 3, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO (PBO) DE DURVALUMAB (D) ± BEVACIZUMAB (B) CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL (TACE) EN PACIENTES (PTS) CON CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECCABLE (CHCI) ELEGIBLES PARA EMBOLIZACIÓN

Bruno Sangro¹, Masatoshi Kudo², Riccardo Lencioni³, Joseph P. Erinjeri⁴, Stephen L. Chan⁵, Shukui Qin⁶, Zhenggang Ren⁷, Yasuaki Arai⁸, Jeong Heo⁹, Valeriy V. Breder¹⁰, Mohamed Bouattour¹¹, Farshid Dayyani¹², Jung-Hwan Yoon¹³, Chang-Fang Chiu¹⁴, Tanita Suttichaimongkol¹⁵, Thomas Decaens¹⁶, Rebecca Griffin¹⁷, Claire Morgan¹⁸, Sajid Ali¹⁹ y Kavitha Balaji²⁰

¹Unidad del Hígado y Área de Oncología HPB, Clínica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona-Madrid, España.

²Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japón. ³Departamento de Diagnóstico y Radiología Intervencionista, University of Pisa School of Medicine, Pisa, Italia. ⁴Servicio de Radiología Intervencionista, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, NY, EE. UU. ⁵Departamento de Oncología Clínica, Prince of Wales Hospital, Sir Yue-Kong Pao Center for Cancer, The Chinese

	Etiología no viral (N = 388)		
	STRIDE (N = 132)	D (N = 122)*	S (N = 134)
Consumo de alcohol, n (%)			
Sí	88 (67)	74 (61)	83 (62)
No	44 (33)	47 (39)	51 (38)
Región geográfica, n (%)			
Asia (excluyendo Japón)	15 (11)	19 (16)	17 (13)
Consumo de alcohol - Sí	8 (6)	7 (6)	10 (7)
Resto del mundo (incluyendo Japón)	117 (89)	102 (84)	117 (87)
Consumo de alcohol - Sí	80 (61)	67 (55)	73 (54)
HR SG (IC95%) vs. S	0,62 (0,47-0,81)	0,69 (0,53-0,91)	
Tasas SG, % (IC95%)			
36 meses	32 (24-40)	26 (19-35)	12 (7-18)
48 meses	26 (18-34)	20 (13-29)	8 (4-14)
AART Grado 3/4, n/N (%)†	42/129 (33)	12/121 (10)	54/131 (41)

*Un paciente con consumo de alcohol ausente fue excluido de los subconjuntos de consumo de alcohol sí/no. †Los porcentajes se calcularon a partir del conjunto de análisis de seguridad. AART: acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento. Previously presented at ESMO GI 2024, FPN:167P, Maria Reig et al. Reused with permission.

University of Hong Kong, China. ⁶Cancer Center of Nanjing, Jinling Hospital, Nanjing, China. ⁷Departamento de Oncología Hepática, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China. ⁸Departamento de Radiología Diagnóstica, National Cancer Center, Chuo-ku, Tokyo, Japón. ⁹Departamento de Medicina Interna, College of Medicine, Pusan National University and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, República de Corea. ¹⁰Departamento de Quimioterapia, N, N, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscú, Federación Rusa. ¹¹AP-HP Hôpital Beaujon, Cáncer de Hígado y Terapias Innovadoras, París, Francia. ¹²División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, University of California Irvine, Orange, CA, EE. UU. ¹³Departamento de Medicina Interna e Instituto de Investigación del Hígado, Seoul National University College of Medicine, Seúl, República de Corea. ¹⁴Centro del Cáncer y División de Hematología y Oncología, Departamento de Medicina Interna, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwán. ¹⁵División de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Tailandia. ¹⁶University Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes, INSERM U1209, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, Francia. ¹⁷Biometría oncológica, Late Oncology Statistics, AstraZeneca, Cambridge, Reino Unido. ¹⁸Seguridad del Paciente Oncológico, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹⁹Late Development Oncology, AstraZeneca, Cambridge, Reino Unido. ²⁰Global Medical Affairs, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU.

Introducción: En EMERALD-1 (NCT03778957), D+B+TACE mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) vs. TACE en pts con CHCi elegibles para embolización. El criterio *up-to-7* mide la carga tumoral en función del número y el diámetro del tumor, que son factores pronósticos del CHC. En este estudio, los resultados se evaluaron en función de la carga tumoral inicial en función del criterio *up-to-7*.

Métodos: Los pts se aleatorizaron 1:1:1 a los brazos D+B+TACE, D+TACE o TACE. Los pts recibieron D (1.500 mg) + TACE o PBO para D (Q4W) + TACE. Después de completar el último TACE, los pts recibieron D (1.120 mg) + B (15 mg/kg), D (1.120 mg) + PBO para B o PBO para D y B (Q3W). La SLP y el tiempo hasta la progresión (TTP) (BICR RECIST 1,1) en la población por intención de tratar (ITT) y la seguridad en el conjunto del análisis de seguridad (SAS; los pts recibieron ≥ 1 dosis del tto del estudio [tto], independientemente de la aleatorización) se reportan según la carga tumoral inicial (dentro de < 7) o por encima del criterio *up-to-7* [> 7]).

Resultados: En la selección, el grupo > 7 incluyó más pts con ECOG PS1, BCLC Estadio C, HAP C o D o PVI vs. el grupo < 7 . Las

características de la enfermedad fueron generalmente consistentes en todos los brazos en los grupos < 7 y > 7 . La SLP mejoró con D+B+TACE vs. TACE en los grupos < 7 y > 7 , mientras que la SLP mejoró con D + TACE solo en el grupo < 7 . Las tendencias fueron similares para TTP con una marcada mejoría con D+B+TACE vs. TACE en los grupos < 7 y > 7 , y una mejora del TTP con D + TACE vs. TACE, que fue mayor en el grupo < 7 . Las frecuencias de acontecimientos adversos relacionados con el tx (AART) de grado máximo 3-4 fueron numéricamente más altas con D+B+TACE vs. TACE en los grupos < 7 y > 7 ; las diferencias se redujeron cuando se ajustaron por exposición. No se observaron muertes relacionadas con D+B+TACE.

Conclusiones: En una población amplia, se observaron beneficios en la SLP y el TTP con D+B+TACE vs. TACE con una seguridad manejable, independientemente de la carga tumoral. Estos datos respaldan aún más un perfil de riesgo-beneficio favorable con D+B+TACE en el CHCi elegible para embolización.

29. EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (2016-2023). TODAVÍA NO NOS HA ALCANZADO LA EPIDEMIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

Blanca Mesonero¹, Andrés Castaño¹, Elena Granda¹, Lissa Franco¹, M. Luisa González-Diéguez¹, Valle Cadahía¹, Carmen Álvarez Navascués¹, Manuel Rodríguez^{1,2,3,4} y María Varela^{1,2,3,4,5}

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

Introducción: Según datos recientes hay un cambio en la epidemiología del carcinoma hepatocelular (CHC) con un número creciente de pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) como causa subyacente.

Objetivos: Analizar la evolución epidemiológica del CHC en nuestro medio desde 2016 hasta 2023.

Métodos: Efectuamos un análisis del registro prospectivo de pacientes de la consulta monográfica de nuestro centro, que atiende a una población de 900.000 habitantes. Definimos las etiologías de forma jerárquica: virus C > alcohol > virus B (y virus D) > EHmet > otros (incluye déficit de alfa-1 antitripsina, hemocromatosis, enfermedades colestásicas y autoinmunes, no especificada); definimos el grado de disfunción hepática en función de la presencia/ausencia de varices esofágicas y la presencia/ausencia de descompensaciones de la cirrosis antes del diagnóstico del CHC. Para analizar los cambios epidemiológicos dividimos el periodo de estudio de 8 años de

Tabla P-28

ITT	Dentro de <i>up-to-7</i>			Por encima de <i>up-to-7</i>		
	D+B+TACE (n = 97)	D+TACE (n = 97)	TACE (n = 102)	D+B+TACE (n = 106)	D+TACE (n = 110)	TACE (n = 103)
mSLP, meses (IC95%)	19,4 (13,9-24,9)	13,6 (10,0-16,5)	11,1 (7,0-14,0)	11,1 (6,7-16,6)	6,8 (4,8-9,7)	6,9 (5,2-8,5)
HR SLP vs. TACE (IC95%)	0,72 (0,51-1,03)	0,83 (0,58-1,17)		0,79 (0,57-1,09)	1,01 (0,74-1,39)	
mTTP, meses (IC95%)	24,9 (19,4-30,2)	13,6 (11,0-19,2)	11,1 (7,1-16,6)	16,7 (12,5-22,3)	9,2 (6,7-13,7)	8,2 (6,9-14,1)
HR TTP vs. TACE (IC95%)	0,59 (0,40-0,87)	0,80 (0,55-1,15)		0,64 (0,44-0,93)	0,95 (0,67-1,35)	
SAS	n = 82	n = 106	n = 99	n = 72	n = 126	n = 101
n (%) Tasa de eventos por 100 pts-año						
AART Grado máximo 3-4	20 (24,4) 15,9	4 (3,8) 3,1	9 (9,1) 6,5	21 (29,2) 21,6	11 (8,7) 11,5	3 (3,0) 3,4

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; m: mediana. Previously presented at ESMO 2024, "FPN: 950P", "Riccardo Lencioni et al." - Reused with permission.

dos maneras: agrupado en cuatrienios (2016-2019 vs. 2020-2023) y comparando los bienios extremos (2016-2017 vs. 2022-2023).

Resultados: Desde el 14 de enero del 2016 hasta el 29 de diciembre del 2023 se han incluido 940 pacientes con tumores primarios hepáticos, de los cuales 894 son CHC: 86% varones, edad media 67 años, 271 VHC (156 en respuesta viral sostenida), 442 alcohol, 20 VHB, 4 VHB + VHD, 54 EHmet, 103 otros. El 40,3% no tenían varices ni habían presentado descompensaciones de la cirrosis, el 23,6% presentaban varices sin descompensaciones previas y el 36,1% habían presentado alguna descompensación (75% ascitis, 16,1% hemorragia por varices, 8,9% encefalopatía). El 69,8% eran Child A y el 53,2% diagnosticado en estadios BCLC-0-A. A nivel metabólico el 33% presentaba obesidad, el 39,1% diabetes, el 53,1% hipertensión arterial y el 21,4% dislipemia. El 12,4% fue evaluado para trasplante y el 38,4% recibió tratamiento locorregional (termoablación/intraarterial). La mediana de seguimiento fue de 19 meses y la mediana de supervivencia global fue de 29 meses (IQR 9-102). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución etiológica ni en el grado de disfunción hepática comparando ambos cuatrienios ni comparando los bienios extremos. Sí hallamos diferencias en la prevalencia de hipertensión arterial ($p = 0,032$), pero no en la de obesidad, diabetes ni dislipemia. Al final del seguimiento (1 oct 2024) habían fallecido 521 pacientes (58,3%). Un 68,1% lo hizo por insuficiencia hepática/progresión tumoral y un 22,6% por causa extrahepática incluida la muerte súbita, el suicidio, otros tumores, etc.

Conclusiones: En nuestro medio el alcohol sigue siendo la causa principal de CHC. No hemos observado cambios epidemiológicos en los últimos 8 años en cuanto al crecimiento de la EHmet ni a la disminución del grado de disfunción hepática.

30. FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES INTERVENIDOS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR: ESTUDIO DE ASPECTOS CLÍNICOS, PATOLÓGICOS Y SEROLÓGICOS

Agnès Soriano-Varela^{1,2}, Mónica Higuera¹, María Torrens², Cristina Dopazo^{3,4,5}, Itxarone Bilbao^{3,4}, María Teresa Salcedo^{5,6}, Xavier Merino^{5,7} y Beatriz Mínguez^{1,2,4,5}

¹Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ³Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto Carlos III, Madrid, España. ⁵Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁷Servicio de Radiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es el cáncer hepático más frecuente, la primera causa de muerte en pacientes con cirrosis y una de las principales causas de mortalidad oncológica a nivel global. La resección quirúrgica es una de las opciones terapéuticas curativas para pacientes con CHC en estadios iniciales, pero las altas tasas de recurrencia posoperatoria continúan siendo una limitación significativa que afecta la supervivencia a largo plazo.

Métodos: Se incluyeron 116 pacientes intervenidos por CHC en nuestro centro desde enero de 2014 hasta julio de 2024. Se recogieron datos clínicos, de función hepática, características tumorales, tipo de abordaje quirúrgico y estudio anatomopatológico (AP). Se excluyeron 31 pacientes por cirugía incompleta ($n = 5$), indicación *ab initio* de trasplante ($n = 6$), inclusión en ensayo clínico de fármacos en adyuvancia ($n = 6$) y pacientes con seguimiento < 1 año

poscirugía ($n = 12$). Los pacientes restantes ($n = 87$) fueron incluidos y se dispone de cfDNA de 44.

Resultados: Un 80,2% eran hombres, edad mediana 65 ± 18 años y mediana de seguimiento $39,5 \pm 56$ meses. El 94,8% tenía hepatopatía subyacente, principalmente infección por virus de la hepatitis C (47,4%) y un 38,8% tenían cirrosis. Un 40,5% se diagnosticó por ecografía de cribado, un 88% tenía CHC en estadios iniciales (BCLC 0/A) y el 99,1% era Child Pugh A. El abordaje quirúrgico fue segmentectomía en un 81% y un 52,6% se intervino de forma mínimamente invasiva. El 60,9% eran tumores moderadamente diferenciados y el 34,5% tenían factores AP de mal pronóstico (invasión microvascular y/o satelitosis). 46 pacientes (39,7%) recidivaron durante el seguimiento, siendo precoz (< 2 años) en 34 (29,3%). 24 pacientes (52,2%) presentaron recidiva en estadios avanzados. La supervivencia global fue del 75% y un 13,7% falleció a causa del CHC. Los factores relacionados con la recidiva fueron las complicaciones intraoperatorias ($p = 0,026$) y el tamaño del CHC por AP (40 vs. 30 mm, OR 1,015 [1,001-1,030]; $p = 0,041$). La supervivencia se asoció a ALBI A1 (HR 0,164 [0,056-0,485]; $p = 0,001$), abordaje mínimamente invasivo (OR 0,162 [0,034-0,779]; $p = 0,023$) y recidiva en estadios curativos (BCLC 0/A) ($p = 0,032$). Los pacientes con recidiva agresiva (BCLC B/C) tenían mayor tamaño tumoral ($p = 0,009$), menor diferenciación AP ($p = 0,009$) y un 90% falleció a causa del CHC. Los niveles de cfDNA basal ($n = 44$) fueron superiores en los pacientes que presentaron recidiva y muerte durante el seguimiento, sin alcanzar significación estadística.

Conclusiones: El abordaje mínimamente invasivo confiere una mejor evolución de los pacientes operados de CHC. El tamaño tumoral y la función hepática (ALBI) tienen impacto pronóstico. Más del 50% de las recidivas fueron en estadios no tributarios de tratamiento curativo, lo que apoya la consideración de trasplante hepático *ab initio* en pacientes en riesgo. Estudios serológicos complementarios con cfDNA y otros marcadores están actualmente en curso.

31. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) A CINCO AÑOS Y SG SEGÚN LAS MEDIDAS DE RESPUESTA TUMORAL DEL ESTUDIO DE FASE 3 HIMALAYA DE TREMELIMUMAB MÁS DURVALUMAB EN CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECCABLE (CHCI)

Bruno Sangro¹, Lorenza Rimassa^{2,3}, Stephen L. Chan⁴, George Lau⁵, Masatoshi Kudo⁶, Valeriy Breder⁷, María Varela⁸, Oxana Cryslér⁹, Mohamed Bouattour¹⁰, Tu Van Dao¹¹, Adilson Faccio¹², Junji Furuse¹³, Long-Bin Jeng¹⁴, Yoon Koo Kang¹⁵, Robin Kate Kelley¹⁶, Michael J. Paskow¹⁷, Mallory Makowsky¹⁸, Di Ran¹⁹, Alejandra Negro¹⁸ y Ghassan K. Abou-Alfa^{20,21,22}

¹Unidad de Hígado y Área de Oncología HPB, Clínica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona, España. ²Departamento de Ciencias Biomédicas, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milán, Italia. ³Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milán, Italia. ⁴State 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. ⁵Humanity and Health Clinical Trial Center, Humanity and Health Medical Group, Hong Kong SAR, China. ⁶Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japón. ⁷Departamento de Quimioterapia, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscú, Rusia. ⁸Unidad de Hígado, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, ISPA, FINBA, Universidad de Oviedo, España. ⁹Rogel Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, EE. UU. ¹⁰AP-HP Hôpital Beaujon, Unidad de Cáncer de Hígado, París, Francia. ¹¹Cancer Research and Clinical Trials Center, Departamento de Terapia Óptima, National Cancer Hospital, Hanoi, Vietnam. ¹²Departamento de Oncología, CEON-Centro Especializado em Oncologia, Ribeirao Preto, Brasil. ¹³Departamento de Gastroenterología, Kanagawa Cancer Center,

Yokohama, Japón. ¹⁴Departamento de Cirugía, China Medical University and Hospital, Taichung, Taiwán, China. ¹⁵Departamento de Oncología, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seúl, Corea del Sur. ¹⁶Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA, EE. UU. ¹⁷Departamento Médico Global, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹⁸Oncología I+D, Late-Stage Development, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹⁹Estadística, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ²⁰Departamento de Medicina, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cornell University, Nueva York, NY, EE. UU. ²¹Weill Medical College, Cornell University, Nueva York, NY, EE. UU. ²²Trinity College Dublin, Irlanda.

Introducción: En el estudio de fase 3 HIMALAYA (NCT03298451) en CHCi, STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) mejoró significativamente la SG vs. sorafenib en el análisis primario (Abou-Alfa et al. NEJM Evid 2022) y demostró una supervivencia a largo plazo duradera con una tasa de SG a 4 años del 25,2% (Sangro et al. Ann Oncol 2024). Aquí reportamos el primer análisis de la SG a 5 años en CHCi y evaluamos la supervivencia según múltiples medidas de respuesta tumoral.

Métodos: Los participantes (pts) con CHCi fueron aleatorizados a STRIDE, monoterapia con durvalumab o sorafenib. Se evaluó la SG, las tasas de SG a 5 años, la SG según el control de la enfermedad, los cambios en el tamaño del tumor y la profundidad de la respuesta (Osgood et al. J Clin Oncol 2019) y los acontecimientos adversos graves (AAGs). Se describieron los supervivientes a largo plazo extendido. El corte de datos fue el 1 de marzo de 2024.

Resultados: El cociente de riesgo (HR) de la SG para STRIDE vs. sorafenib fue 0,76 (intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,65-0,89) (tabla). La tasa de SG a 5 años fue del 19,6% con STRIDE vs. 9,4% con sorafenib (razón de tasas, 2,09) y mejoró aún más en los pts que alcanzaron control de la enfermedad (28,7 vs. 12,7%; razón de tasas, 2,26). Las tasas de SG para los pts que alcanzaron una reducción tumoral $\geq$ G2 ($> 25\%$) fueron del 58,0% (57 pts en riesgo) vs. 36,0% (8 pts en riesgo) a los 48 meses y del 50,7% (34 pts en riesgo) vs. 26,3% (4 pts en riesgo) a los 60 meses para STRIDE vs. sorafenib, respectivamente. La tasa de AAGs relacionados con el tratamiento con STRIDE no cambió respecto al análisis primario.

Conclusiones: STRIDE demostró una tasa de supervivencia a 5 años sin precedentes, sin acontecimientos graves de seguridad adicionales en el seguimiento extendido. La mejora en los resultados de SG observados en las múltiples evaluaciones de respuesta tumoral, incluidos el control de la enfermedad y la profundidad de la respuesta, proporcionan información novedosa sobre el beneficio clínico de la inhibición dual del punto de control inmunológico más allá de las medidas convencionales de respuesta. Estos resultados establecen un nuevo referente en el CHCi, con uno de cada cinco pts vivos con STRIDE a los 5 años.

32. IMPACTO DE LA METFORMINA EN LA PREVENCIÓN DE HEPATOCARCINOMA EN LA HEPATITIS CRÓNICA C CON FIBROSIS AVANZADA TRAS RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA

Henar Calvo-Sánchez^{1,2,3}, Lorena Jara⁴, José Gómez⁵, Irene Villarino¹, Rubén Alvarado⁴, Marta Quiñones⁴, Vanessa Díaz Hurtado⁶, María Luisa Gutiérrez⁴, Myriam Catalá⁵, Joaquín Miquel^{1,3}, Miguel Torralba^{3,7,8}, Sonia Albertos⁹, Óscar Barquero-Pérez¹⁰, Conrado Fernández-Rodríguez^{4,11} y Juan-Ramón Larrubia^{1,3,8}

¹Sección de Gastroenterología, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, España. ³Grupo de Investigación Traslacional en Inmunología Celular (GITIC), IDISCAM, España. ⁴Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ⁵Instituto de Investigación en Cambio Global (IICG), Department of Biology and Geology, Physics and Inorganic Chemistry, ESCET, University Rey Juan Carlos, Madrid, España. ⁶Centro de Salud de Atención Primaria Josep Bertran i Miret, Sant Pere de Ribes, España. ⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ⁸Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, España. ⁹Servicio de Gastroenterología, Hospital Sant Camil, Sitges, España. ¹⁰Departamento Teoría de la Señal y Comunicaciones y Sistemas Telemáticos y Computación, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. ¹¹Departamento de Salud Pública y Especialidades Médicas, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.

Introducción: La metformina podría mostrar efectos protectores frente al carcinoma hepatocelular (CHC) en hepatitis crónica C con fibrosis avanzada tras respuesta virológica sostenida (RVS), potenciando la respuesta inmune y modificando el metabolismo tumoral. Se evaluó su papel protector en CHC mediante un modelo de Random Forest (RF) ajustado por otros factores de riesgo.

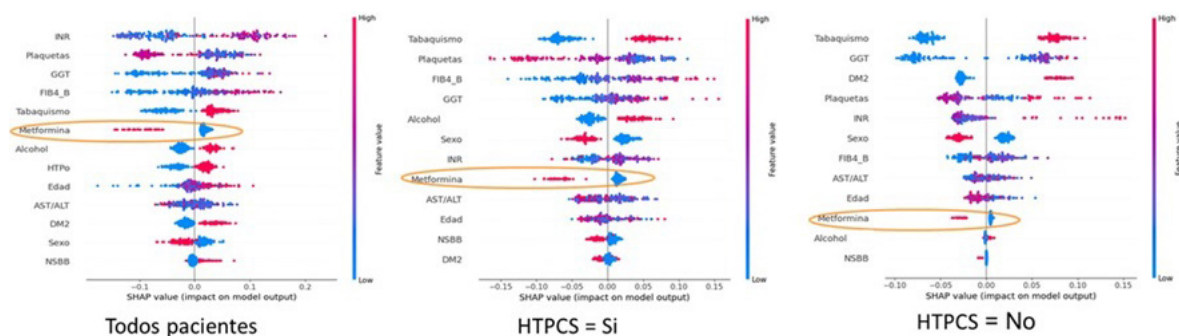
Métodos: Se usó un modelo de RF para predecir CHC en pacientes con hepatitis crónica C y fibrosis avanzada tras RVS (365 pacientes con FIB4 $> 3,25$). RF permite manejar datos complejos y patrones no lineales, y se emplearon valores SHAP para descomponer el impacto de cada variable en la predicción. Las variables incluyeron factores demográficos, clínicos y bioquímicos: edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS), DM2, AST, ALT, plaquetas, INR, índice FIB4 y uso de metformina. Se analizaron todos los pacientes y subgrupos con y sin HTPCS.

Resultados: El modelo de RF mostró un área bajo la curva de 0,72 para todos los pacientes. Los valores SHAP mostraron que el incremento de FIB4, la reducción de plaquetas, el tabaquismo y el aumento de edad impactan significativamente en el riesgo de CHC. El tratamiento con metformina se asoció con una reducción de la probabilidad de CHC en pacientes con HTPCS (reducción de riesgo

Tabla P-31

	STRIDE (n = 393)	Durvalumab (n = 389)	Sorafenib (n = 389)
Mediana de duración del seguimiento (IC95%), meses	62,5 (59,5-64,8)	62,7 (60,8-63,8)	59,9 (58,3-61,5)
HR de SG (IC95%)	0,76 (0,65-0,89)	0,85 (0,73-1,00)	
Tasas de SG (IC95%)			
48 meses	25,2 (20,9-29,7)	19,0 (15,1-23,3)	15,1 (11,5-19,1)
60 meses	19,6 (15,6-23,8)	14,4 (10,9-18,4)	9,4 (6,5-13,0)
Tasas de SG in pts con control de la enfermedad (IC95%), %			
48 meses	36,3 (30,0-42,5)	28,9 (22,7-35,4)	20,2 (15,1-25,9)
60 meses	28,7 (22,8-34,9)	21,8 (16,1-28,0)	12,7 (8,4-17,9)
AAGs relacionados con el tratamiento, n/N (%)	68/388 (17,5)	33/388 (8,5)	37/374 (9,9)

Previously presented at ESMO 2024, "FPN: 947MO", "Lorenza Rimassa et al." - Reused with permission.



de 8% con OR 0,67 [0,65-0,68]). En el análisis de todos los pacientes, la metformina redujo el riesgo en 11% con OR 0,71 [0,70-0,73], mientras que en pacientes sin HTPCS, el impacto fue menor con reducción de 2% y OR 0,89 [0,88-0,90].

Conclusiones: RF permite generar modelos predictivos del desarrollo de CHC en pacientes con fibrosis avanzada tras RVS, y los valores SHAP aportan una interpretación clínica útil. La metformina parece tener un efecto protector en pacientes con FIB4 > 3,25 y HTPCS, lo cual puede influir en la estratificación del riesgo y en estrategias preventivas personalizadas para pacientes con mayor riesgo de CHC.

33. SBRT EN TUMORES HEPÁTICOS PRIMARIOS: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Carolina de la Pinta Alonso¹, Miguel García², José Urbano³, Miguel Rodríguez Gandía², Margarita Martín¹, Rosa Martín Mateos², Javier Nuño Vazquez-Garza⁴, Antonio Guerrero², Luis Téllez², Lourdes Oña², Andreina Olavarria³, Ana Palomera³, Rut Romera³, Jorge Cobos³, José Luis Lledó², Adolfo López Buenadicha⁵, Alberto Martínez Lorca⁶, Agustín Albillos² y Sonsoles Sancho García¹

¹Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. ²Servicio de Aparato digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. ³Servicio de Radiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. ⁴Servicio de Cirugía general y digestiva, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. ⁵Servicio de cirugía general y digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. ⁶Servicio de medicina nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

Objetivos: La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una técnica de radioterapia que administra altas dosis de radiación en un número limitado de sesiones reduciendo la dosis en órganos sanos circundantes. Presentamos la experiencia con SBRT en hepatocarcinoma (CHC) en el Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Métodos: De septiembre 2017 a septiembre 2024 se analizaron retrospectivamente 50 CHC de 39 pacientes tras fracaso o contraindicación de otras terapias. La indicación de SBRT la tomó el comité multidisciplinar. Se emplearon unidades de radioterapia Synergy®, Infinity® o Cyberknife® previa inmovilización mediante sistema de compresión abdominal o control mediante el sistema de tracking. La respuesta se valoró mediante TC basado en criterios mRECIST cada 3 meses después del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 32 varones y 7 mujeres con una mediana de edad de 68 años (53-93). El tamaño de los nódulos tuvo una mediana de 7,87 cc (0,47-75,11). La dosis mediana de prescripción fue de 50 Gy (30-50) en 5 fracciones. La mediana de la alfa-fetoproteína pretratamiento fue de 6,09 ng/mL (0,71-1120,48). El Child-Pugh (CP) pre SBRT fue A5-B8 (A5 18; A6 11; B7 7; B8 2). El ALBI era A1 en 12 pacientes, A2 en 21 pacientes y A3 en 6 pacien-

tes. La mediana de seguimiento fue 13,03 meses (1,4-81). El control local y supervivencia libre de progresión 1 año fue de 92,3% y 76,92% respectivamente. Tras la SBRT se trasplantaron cuatro pacientes, dos de ellos con respuesta completa en el explante. De los tres pacientes que progresaron al final del estudio un paciente presentó empeoramiento del CP de B7 a B8, el resto de pacientes mantuvieron función hepática estable pudiendo recibir otras terapias locales. La toxicidad aguda consistió en 3 pacientes con gastritis grado 1-2. En el 20,5% empeoró el CP: en 1 punto (7 pacientes) y en 2 puntos (1 paciente). No hubo toxicidades ≥ a grado 3.

Conclusiones: La SBRT es factible y segura con adecuado buen control local siendo una alternativa en pacientes que no responden a otras terapias, no son candidatos a otros tratamientos o como puente al trasplante.

34. RESULTADOS SEGÚN COMORBILIDADES (CMS) CON TREMELIMUMAB (T) Y DURVALUMAB (D) EN EL ESTUDIO FASE 3 HIMALAYA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECCABLE (CHCI)

Bruno Sangro¹, Lorenza Rimassa^{2,3}, Farshid Dayyani⁴, Robin Kate Kelley⁵, Stephen L. Chan⁶, Carrie L. McCoy⁷, Michael J. Paskow⁸, Mallory Makowsky⁹, Charu Gupta¹⁰, Di Ran¹¹, Alejandra Negro⁹ y Ghassan K. Abou-Alfa^{12,13,14}

¹Unidad de Hígado y Área de Oncología HPB, Clínica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona-Madrid, España. ²Departamento de Ciencias Biomédicas, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milán, Italia. ³Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milán, Italia. ⁴División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, University of California Irvine, Orange, CA, EE. UU. ⁵Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA, EE. UU. ⁶State 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. ⁷Seguridad del Paciente, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ⁸Global Medical Affairs, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ⁹Oncología I+D, Late-Stage Development, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹⁰Oncología Biométrica, AstraZeneca, Wilmington, DE, EE. UU. ¹¹Estadística, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, EE. UU. ¹²Departamento de Medicina, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cornell University, Nueva York, NY, EE. UU. ¹³Weill Medical College, Cornell University, Nueva York, NY, EE. UU. ¹⁴Trinity College Dublin, Irlanda.

Introducción: En el análisis a 4 años de HIMALAYA, STRIDE (Single T Regular Interval D) mantuvo beneficio en la supervivencia global (SG) vs. sorafenib (S) y mostró una mejora adicional en pacientes (pts) que lograron control de la enfermedad. Las CMs cardiovasculares (CVs) y metabólicas (MBs) se encuentran a menudo en pts con CHC y pueden impactar en las opciones de tratamiento

	STRIDE (N = 393)		D (N = 389)		S (N = 389)	
	CV (n = 216)	MB (n = 159)	CV (n = 172)	MB (n = 130)	CV (n = 207)	MB (n = 135)
SG HR (IC95%) en pts con vs. sin CM	0,86 (0,68-1,08)	1,16 (0,92-1,47)	0,98 (0,78-1,23)	1,05 (0,83-1,33)	0,93 (0,74-1,16)	0,86 (0,68-1,08)
Hito de SG, % (IC95%)						
36-m	33 (27-39)	26 (19-33)	24 (18-31)	22 (15-30)	19 (14-24)	21 (14-29)
48-m	28 (22-34)	20 (14-27)	19 (13-25)	16 (10-24)	15 (10-21)	16 (10-23)
LS, n (%)	61 (28)	36 (23)	33 (19)	21 (16)	34 (16)	21 (16)
HT,* n/N (%)	61/212 (29)	-	32/163 (20)	-	34/197 (17)	-
DMT2,† n/N (%)	-	31/141 (22)	-	17/104 (16)	-	17/110 (15)
AART graves, n/N (%)‡	45/215 (21)	33/157 (21)	12/172 (7)	16/132 (12)	19/201 (10)	14/131 (11)

Porcentaje de pts calculado con *HT, †DMT2, o el ‡SAS. Previously presented at ESMO GI 2024, “FPN: 169P”, “Lorenza Rimassa et al.” - Reused with permission

y resultados. Este análisis exploratorio evaluó los resultados en pts con CMs CVs o MBs en HIMALAYA.

Métodos: Las CMs se basaron en la historia clínica basal y se calificaron utilizando los términos preferentes SMQs de CV o MB. Los pts con > 1 CM se contaron una vez. La SG por CM se evaluó en el conjunto de análisis completo (FAS; pts aleatorizados a STRIDE, D o S), incluyendo largos supervivientes (LS; pts vivos ≥36 meses (m) tras aleatorización). El HR e IC95% de la SG dentro de los brazos se calcularon utilizando modelos de Cox no estratificados. La seguridad se evaluó en el conjunto de análisis de seguridad (SAS; pts que recibieron ≥ 1 dosis del fármaco del estudio). El corte de datos fue el 2/01/2023.

Resultados: Del FAS, la hipertensión (HT) fue la CM CV más común (STRIDE, 212 [54%]; D, 163 [42%]; S, 197 [51%]), y la diabetes tipo 2 (DMT2) fue la CM MB más común (STRIDE, 141 [36%]; D, 104 [27%]; S, 110 [28%]). En el brazo STRIDE, los HR de la SG (IC95%) en pts con vs. sin CM fueron 0,86 (0,68-1,08) para CM CV y 1,16 (0,92-1,47) para CM MB (tabla). Las tasas de SG a 36 y 48 m fueron más altas con STRIDE vs. S en pts con CMs (tabla). Mayores proporciones de pts con CMs fueron LS con STRIDE vs. S (Tabla). En el caso de STRIDE, las tasas de acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento (AART) fueron similares en los pts con CMs (21%) y en el total de pts del SAS (18%; tabla).

Conclusiones: Los pts con CMs experimentaron un beneficio en SG con STRIDE similar al de aquellos sin CMs, y se logró una supervivencia a largo plazo en más pts con STRIDE que con S, independientemente de la presencia de CM. No se observaron nuevas señales de seguridad. Los hallazgos continúan respaldando los beneficios a largo plazo sin precedentes de STRIDE en una amplia población que refleja el CHCi a nivel mundial.

35. NIVOLUMAB (NIVO) MÁS IPILIMUMAB (IPI) VS. LENVATINIB (LEN) O SORAFENIB (SOR) COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA (1L) PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) IRRESECCABLE: ANÁLISIS AMPLIADOS DEL ESTUDIO CHECKMATE 9DW

Bruno Sangro¹, Thomas Decaens², Thomas Yau³, Masatoshi Kudo⁴, Shukui Qin⁵, Leonardo Da Fonseca⁶, Hatim Karachiwala⁷, Joong-Won Park⁸, Edward Gane⁹, Matthias Pinter¹⁰, David-Wai-Meng Tai¹¹, Armando Santoro¹², Gonzalo Pizarro¹³, Chang-Fang Chiu¹⁴, Michael Schenker¹⁵, Aiwu-Ruth He¹⁶, Qinggang Wang¹⁷, Tatsuya Ogata¹⁸, Joseph Hreiki¹⁹ y Peter R. Galle²⁰

¹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra y CIBEREHD, Pamplona, España. ²Hepato-Gastroenterología, Universidad de Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes, Instituto de Biociencias Avanzadas, CNRS UMR 5309-INSERM U1209, Grenoble,

Francia. ³Departamento de Medicina, Hospital Queen Mary, Hong Kong SAR, China. ⁴Departamento de Medicina, Hospital de la Universidad de Kindai, Osaka, Japón. ⁵Centro Oncológico, Hospital 81º del PLA, Nanjing, China. ⁶Departamento de Oncología, Instituto Oncológico del Estado de São Paulo, ICESP, São Paulo, Brasil. ⁷Departamento de Oncología Médica, Cross Cancer Institute, Edmonton, AL, Canadá. ⁸Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Centro Nacional del Cáncer, Goyang, República de Corea. ⁹Unidad de Trasplante Hepático, Hospital de la Ciudad de Auckland, Nueva Zelanda. ¹⁰División de Gastroenterología y Hepatología del Departamento de Medicina III, Universidad Médica de Viena, Austria. ¹¹Oncología Médica, Centro Nacional del Cáncer, Singapur. ¹²Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad Humanitas, Pieve Emanuele, y Hospital de Investigación IRCCS Humanitas, Rozzano, Italia. ¹³Oncología Médica, Centro de Investigación Clínica Bradford Hill, Recoleta, Chile. ¹⁴Centro Oncológico, Hospital de la Universidad Médica de China, Ciudad de Taichung, Taiwán. ¹⁵Oncología Médica, Centro Oncológico Sf, Nectarie, Craiova, Rumania. ¹⁶Oncología Médica Gastrointestinal, MedStar Universidad de Georgetown, Washington, DC, EE. UU. ¹⁷Drug Discovery and Development, Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, EE. UU. ¹⁸Clinical Science, Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, EE. UU. ¹⁹Desarrollo Clínico Global en Oncología, Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, EE. UU. ²⁰Departamento de Medicina Interna, Centro Médico Universitario, Mainz, Alemania.

Introducción: En el estudio de fase 3 CheckMate 9DW, la combinación de NIVO + IPI en primera línea demostró un beneficio en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativo y clínicamente relevante en comparación con LEN/SOR en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable (NCT04039607). Presentamos análisis exploratorios adicionales de este análisis interino planificado.

Métodos: Los pacientes con CHC previamente no tratados, inelegibles para terapias quirúrgicas o locorreccionales curativas, con una puntuación de Child-Pugh de 5 o 6 y un estado funcional ECOG de 0 o 1, fueron aleatorizados 1:1 para recibir NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg cada 3 semanas (hasta 4 ciclos; luego NIVO 480 mg cada 4 semanas) o LEN 8 mg o 12 mg diarios o SOR 400 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. NIVO se administró durante un máximo de 2 años. El criterio de valoración principal fue la SG; los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DdR) según la revisión central independiente ciega (BICR, por sus siglas en inglés) utilizando RECIST v1.1.

Resultados: Un total de 668 pacientes fueron aleatorizados a NIVO + IPI (n = 335) o LEN/SOR (n = 333). Con un seguimiento medio

de 35,2 (rango 26,8-48,9) meses, la mediana de SG fue de 23,7 (IC95%: 18,8-29,4) meses con NIVO + IPI frente a 20,6 (IC95%: 17,5-22,5) meses con LEN/SOR (HR 0,79; IC95%: 0,65-0,96; $p = 0,0180$); las tasas de SG a 24 meses fueron del 49% (IC95%: 44-55) frente al 39% (IC95%: 34-45), respectivamente. El beneficio en SG fue generalmente consistente en los subgrupos de pacientes. La TRO fue mayor con NIVO + IPI frente a LEN/SOR (36% [IC95%: 31-42] frente al 13% [IC95%: 10-17]; $p < 0,0001$), con tasas respuesta completa más altas (7 frente al 2%) y respuestas duraderas (mediana de DdR: 30,4 [IC95%: 21,2-no estimable] frente al 12,9 [IC95%: 10,2-31,2] meses). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AARTs) de cualquier grado se reportaron en el 84% de los pacientes con NIVO + IPI frente al 91% de los pacientes con LEN/SOR; los AARTs de grado 3-4 se reportaron en el 41% frente al 42% de los pacientes, respectivamente. Se presentarán análisis exploratorios adicionales de eficacia y seguridad.

Conclusiones: En pacientes con CHC irresecable previamente no tratado, NIVO + IPI demostró un beneficio en SG estadísticamente significativo frente a LEN/SOR, con una mayor TRO y respuestas duraderas, junto con una seguridad manejable. Estos resultados respaldan aún más a NIVO + IPI como una opción potencial de tratamiento de primera línea para CHC irresecable.

Presentado previamente en el congreso ESMO 2024, abstract 965MO (disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.1025>), por Thomas Decaens et al. Reutilizado con permiso.

36. ANÁLISIS POR PERÍODO DE TRATAMIENTO (TTO) Y FUNCIÓN HEPÁTICA BASAL EN EMERALD-1: UN ESTUDIO DE FASE 3, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO DE DURVALUMAB (D) CON/SIN BEVACIZUMAB (B) CON TACE EN PACIENTES (PTS) CON CARCINOMA HEPATOCELULAR IRRESECABLE (CHCI) ELEGIBLES PARA EMBOLIZACIÓN

Bruno Sangro¹, Stephen L. Chan², Masatoshi Kudo³, Thomas Decaens⁴, Joseph P. Erinjeri⁵, Shukui Qin⁶, Zhenggang Ren⁷, Yasuaki Arai⁸, Mohamed Bouattour⁹, Valeriy V. Breder¹⁰, Shi-Ming Lin¹¹, Jeong Heo¹², Jean-Marie Peron¹³, Vincenzo Mazzaferro^{14,15}, Quang T. Nguyen¹⁶, Joong-Won Park¹⁷, Lunan Yan¹⁸, Alejandro Molina Alavez¹⁹, Chang-Fang Chiu²⁰, Kwong-Ming Kee²¹, Florinda A. Santo²², Aibing Xu²³, Anil Veluvolu²⁴, Yoshitaka Inaba²⁵, Satheesh Chiradoni Thungappa²⁶, Farshid Dayyani²⁷, Vimal Dave²⁸, Claire Morgan²⁹, Kerry Parsons³⁰, Mallory Makowsky³⁰ y Riccardo Lencioni³¹

¹Unidad del Hígado y Área de Oncología HPB, Clínica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona-Madrid, España.

²Departamento de Oncología Clínica, Prince of Wales Hospital, Sir Yue-Kong Pao Center for Cancer, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China. ³Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japón. ⁴Université Grenoble Alpes, Departamento de Hepato-Gastroenterología y Oncología Digestiva, CHU Grenoble Alpes, Institute for Advanced Biosciences INSERM U1209, Grenoble, Francia. ⁵Servicio de Radiología Intervencionista, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, EE. UU. ⁶Cancer Center of Nanjing, Jinling Hospital, Nanjing, China. ⁷Departamento de Oncología Hepática, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China. ⁸Departamento de Radiología Diagnóstica, National Cancer Center, Chuo-ku, Tokyo, Japón.

⁹AP-HP Hôpital Beaujon, Liver Cancer and Innovative Therapy, Paris, Francia. ¹⁰Departamento de Quimioterapia, N, N, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscú, Federación Rusa. ¹¹Departamento de Medicina Interna, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou Medical Center, Taoyuan, Taiwán.

¹²Departamento de Medicina Interna, College of Medicine, Pusan National University and Biomedical Research Institute, Pusan

National University Hospital, Busán, República de Corea. ¹³Unidad de Hepatología, Rangueil University Hospital, Toulouse, Francia.

¹⁴Departamento de Oncología y Hemato-Oncología, University of Milan, Italia. ¹⁵Cirugía HPB y Transplante Hepático, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, Milán, Italia.

¹⁶Friendship Hospital, Hanoi, Vietnam. ¹⁷Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Center for Liver and Pancreatobiliary Cancer, National Cancer Center, Goyang, República de Corea. ¹⁸Centro de Transplante Hepático,

Departamento de Cirugía Hepática, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China. ¹⁹Departamento de

Oncología Médica, SCP Oncology Clinical Research and Care Center, Mérida, Yucatán, México. ²⁰Centro del Cáncer y División de Hematología y Oncología, Departamento de Medicina Interna, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwán. ²¹División de Hepato-Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwán. ²²Departamento de Oncología, Barretos Cancer Hospital, Barretos, Brasil.

²³Departamento de Oncología Médica, Nantong Tumor Hospital, Nantong, China. ²⁴Willis-Knighton Hematology/Oncology, A Department of Willis-Knighton Medical Center, Shreveport, LA, EE. UU. ²⁵Departamento de Diagnóstico y Radiología

Intervencionista, Aichi Cancer Center Hospital, Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi, Japón. ²⁶Departamento de Oncología Médica, HCG Oncology, Bangalore, India. ²⁷División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina, University of California Irvine, Orange, CA, EE. UU. ²⁸Biometría oncológica, Late Oncology Statistics, AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido.

²⁹Seguridad del paciente oncológico, AstraZeneca, Gaithersburg MD, EE. UU. ³⁰Oncología I+D, Late-Stage Development, AstraZeneca, Gaithersburg MD, EE. UU. ³¹Departamento de Diagnóstico y Radiología Intervencionista, University of Pisa School of Medicine, Pisa, Italia.

Introducción: El régimen EMERALD-1 se administra en dos fases, el periodo D-TACE (D-T) y el D-B. En el CHCI, la función hepática suele verse afectada y potencialmente empeorada con la TACE. Este análisis *post hoc* evaluó la seguridad en los dos periodos y resultados según la función hepática (ALBI Gr).

Métodos: Los pts se aleatorizaron 1:1:1 a D+TACE, D+B+TACE o PBO+TACE. En el periodo D-T, los pts recibieron 1-4 TACE (cTACE o DEB-TACE) $\pm$ D (1.500 mg) (Q4W). En el periodo D-B, tras la última TACE, los pts recibieron D (1120 mg) $\pm$ B (15 mg/kg), o PBO (Q3W). Se evaluó la seguridad *post hoc* durante los periodos D-T y D-B. Se evaluaron la SLP y el TTP en la ITT en los brazos D+B+TACE y PBO+TACE en pts con ALBI Gr 1/2 basal.

Resultados: La DoE por periodo de tto se muestra en la Tabla; la mediana de DoE para D o PBO fue más alta en el grupo D+B+TACE durante el periodo D-B. En los brazos D+B+TACE y PBO+TACE, 139 (72,0%) y 148 (74,0%) pts informaron EA en el periodo D-T y 147 (76,2%) y 132 (66,0%) pts en D-B (tabla); posiblemente estuvieron relacionados con el tto del estudio en 56 (29,0%) y 41 (20,5%) pts en el periodo D-T y 114 (59,1%) y 69 (34,5%) pts en D-B; y fueron provocados por TACE en 90 (46,6%) y 85 (42,5%) pts en el periodo D-T y 18 (9,3%) y 21 (10,5%) pts en D-B, respectivamente. La incidencia de EA con resultado de muerte fue baja (tabla). Las características basales fueron generalmente consistentes. La PFS y el TTP mejoraron con D+B+TACE vs. PBO+TACE independientemente del ALBI Gr basal (tabla).

Conclusiones: D+B+TACE tuvo un perfil de seguridad manejable en los periodos D-T y D-B, consistente con los agentes individuales y la enfermedad subyacente. Se observaron mejoras en los resultados de eficacia con D+B+TACE vs. PBO+TACE, independientemente del gr ALBI inicial. Esto respalda a D+B+TACE como potencial nuevo estándar de tto en CHCI apto para embolización.

Tabla P36

PI-tratado	Periodo D-T		Periodo D-B	
	D+B+TACE (n=193)	PBO+TACE (n=200)	D+B+TACE (n=193)	PBO+TACE (n=200)
Mediana (rango) DoE a D o PBO para D, m	2,76 (0,2–25,3)	2,76 (0,9–26,1)	10,51 (0,3–38,1)	8,31 (0,7–43,0)
Mediana (rango) DoE a B or PBO para B, m	-	-	9,35 (0,3–36,5)	8,31 (0,7–43,0)
Cualquier EA, n (%)	139 (72,0)	148 (74,0)	147 (76,2)	132 (66,0)
Max Gr ¼	29 (15,0)	26 (13,0)	60 (31,1)	22 (11,0)
Tto-relacionado, max Gr 3/4*	6 (3,1)	4 (2,0)	38 (19,7)	8 (4,0)
Con resultado de muerte	6 (3,1)	5 (2,5)	16 (8,3)	6 (3,0)
Tto-relacionado*	2 (1,0) [†]	1 (0,5) [†]	0	2 (1,0) [‡]
Provocado por TACE	0	1 (0,5)	0	0
Lleva a discontinuación del tto en estudio	7 (3,6)	5 (2,5)	42 (21,8)	10 (5,0)
Tto-relacionado*	3 (1,6)	2 (1,0)	18 (9,3)	4 (2,0)
ITT	ALBI Gr 1		ALBI Gr 2	
	D+B+TACE (n=117)	PBO+TACE (n=126)	D+B+TACE (n=87)	PBO+TACE (n=79)
Mediana SLP [§] , mo (IC95%)	17,4 (12,5–22,1)	9,2 (6,9–13,6)	11,1 (7,2–15,7)	7,2 (6,7–11,1)
HR SLP vs PBO+TACE (IC95%)	0,76 (0,56–1,05)		0,76 (0,52–1,09)	
Mediana TTP [§] , m (IC95%)	22,1 (16,6–27,6)	9,5 (7,0–14,1)	19,4 (13,9–25,1)	10,0 (6,9–16,3)
HR TTP vs PBO+TACE (IC95%)	0,65 (0,47–0,92)		0,57 (0,36–0,88)	

*Excluyendo TACE.

[†]Posiblemente relacionado con D o PBO para D.[‡]Posiblemente relacionado con B o PBO para B.[§]Evaluated por comité central independiente ciego por RECIST v1.1.

IC, intervalo de confianza; HR, Hazard Ratio; m, mes; RECIST, criterio de evaluación de respuesta a tumores sólidos.

37. UTILIDAD DEL SCORE ASAP COMO HERRAMIENTA DE PRONÓSTICO DE DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA

Ángela Rojas^{1,2}, Antonio Gil-Gómez^{1,2}, Alberto Izquierdo-Martínez³, Lucía Muñoz¹, Daniel Fatela-Cantillo³, Rocío Muñoz-Hernández^{1,2}, Sheila Gato^{1,2}, Vanessa García^{1,2}, Rocío Gallego-Durán^{1,2}, Douglas Maya-Miles¹, Teresa Ferrer⁴, Javier Ampuero^{1,2,4} y Manuel Romero-Gómez^{1,2,4}

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.

³Departamento de Bioquímica Clínica, UGC Laboratorios, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España.

⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: Las herramientas para predecir el riesgo a desarrollar hepatocarcinoma (HCC) tienen un rendimiento limitado. El objetivo de este estudio es validar el uso del índice ASAP en una cohorte de pacientes que padecen cirrosis hepática.

Métodos: Se incluyeron 131 pacientes diagnosticados de cirrosis hepática y en seguimiento durante 53,8 ± 29,7 meses. La edad media

fue de 60 ± 10 años y dos tercios (102/131) eran hombres. Tras la firma del CI al paciente se les tomó una muestra de suero y se determinaron los niveles de AFP y PIVKA II mediante técnicas de inmunoensayos (G73014R03 y G83254R02 de Alinity Abbott, IL, EE. UU.).

Resultados: En 32 pacientes de los 131 incluidos (26%) se detectó HCC en durante el seguimiento. Tanto los niveles basales de AFP (HCC: 16,3 ± 6,1 ng/mL vs. no-HCC: 4,46 ± 0,67 ng/mL; p < 0,01) como los de PIVKA (HCC: 3.439,1 ± 2.006,6 mAU/mL vs. no-HCC: 1.024,2 ± 460 mAU/mL; p < 0,04) estaban aumentados de manera significativa en los pacientes que desarrollaron HCC. Así también, el índice ASAP estaba aumentado significativamente en este grupo (HCC: 1,97 ± 0,43 vs. no-HCC: 0,67 ± 0,18; p = 0,002). La capacidad predictiva del índice ASAP fue de AUC: 0,68 (0,57-0,78) p = 0,002, con un índice de Youden de 0,36; especificidad del 71,9%, sensibilidad del 57%, un VPP: 34,84% y un VPN: 85,71%. El test de *log-rank* mostró una diferencia significativa entre ambos grupos indicando mayor presencia de eventos de HCC en el grupo con índice ASAP mayor a 0,36 (*log-rank* = 9,2; p = 0,02). De los pacientes diagnosticados de cáncer, el 71,9% (23/32) presentó un ASAP mayor a 0,36 en comparación con la AFP donde solo el 12,5% (4/32) presentó niveles mayores a 20 ng/mL. La regresión de Cox, mostró que el índice ASAP junto a los niveles de hemoglobina (g/dl) y los niveles

de fosfatasa alcalina (FA UI/L) son variables predictoras de HCC de manera independiente (ASAP: HR: 1,26 (IC95%: 1,07-1,485) $p = 0,005$; Hb: 0,72 (IC95%: 0,59-0,89) $p = 0,002$ y FA: HR: 1,26 (IC95% 1,001-1,0018; $p = 0,022$).

Conclusiones: El índice ASAP es fácil de medir y calcular y tiene una capacidad de predicción del riesgo a desarrollar HCC a los 36 meses óptima, por lo que es una herramienta prometedora que junto a otras variables analíticas debe ser estudiada para su posible uso en el manejo de pacientes con cirrosis hepática.

38. ESTUDIO POBLACIONAL DE LA SUPERVIVENCIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LA PROVINCIA DE GIRONA

Isabel Serra¹, Aina Romaguera², Ariadna Clos¹, María Valenzuela¹, Berta Bartolí¹, Pol Oliva¹, Carme López¹, Silvia Tarrés³, Raquel Guardado⁴, Jan Trallero², Montse Puigdemont², Anna Vidal-Vila², Arantxa Sanvisens², Margarita Sala¹ y Rafael Marcos-Gragera²

¹Departamento de Hepatología Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. ²Unidad de Epidemiología y Registro del Cáncer de Girona, Institut Català d'Oncologia-Pla Director d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomèdica Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España. ³Unidad de Enfermería de Hepatología Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. ⁴Departamento de Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario de hígado más frecuente y se considera de mal pronóstico. A nivel poblacional, existen pocos estudios que describan la supervivencia de esta patología y no existen datos a nivel de España. Recientemente se ha publicado el III Registro de CHC Español de la Asociación Española del Estudio del Hígado a nivel hospitalario, que describe una mortalidad del 67%.

Objetivos: Describir la supervivencia observada (SO) de los CHC a nivel poblacional en la provincia de Girona (2010-2020), según sexo, edad y periodo de diagnóstico.

Métodos: Estudio poblacional que incluyó todos los casos de CHC diagnosticados en el periodo 2010-2020 en la provincia de Girona, recogidos por el Registro de Cáncer de Girona. Los casos se codificaban mediante la Clasificación Internacional para las Enfermedades Oncológicas 3.^a ed (códigos histológicos 8170-8180). Los casos se siguieron hasta el 31 de diciembre de 2021. Se estimó la SO a 1, 3 y 5 años mediante curvas de Kaplan-Meier según sexo, edad (< 50, 50-64, 65-79 y ≥ 80 años) y periodo de diagnóstico (2010-2013, 2014-2017 y 2018-2020).

Resultados: Se recogieron 679 casos, de los cuales un 79,6% correspondían a hombres. La mediana de edad en el diagnóstico fue de 67 años [rango intercuartílico (RIC): 59-75]. La mayoría de los casos (62,6%) se diagnosticaron mediante pruebas de imagen y el resto contaban con un diagnóstico histológico; 4 casos (0,6%) se diagnosticaron con un CHC combinado con colangiocarcinoma. Al final de seguimiento, 507 pacientes (74,6%) habían muerto con una mediana de seguimiento de 1,2 años (RIC: 0,2-3,4). La SO a 1, 3 y 5 años fue de 55%, 33% y 22% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas según sexo y periodo diagnóstico. Según grupo de edad, la SO varió considerablemente a partir de los 3 años, siendo a los 5 años del 41% en el grupo de < 50 años y del 8,9% en el de ≥ 80 años.

Conclusiones: La supervivencia poblacional del CHC sigue siendo baja, aunque la edad es un factor determinante en el pronóstico a medio plazo. No se ha observado ninguna mejora en la supervivencia en la última década, lo que refleja la necesidad de más recursos para abordar esta patología.

39. INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C, TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Carla Foguera Mora¹, Silvia Montoliu Llopis^{1,2}, Paula Oliver¹, Vicnoris de la Cruz Espinal¹, Lucía Moyano¹, Silvia Gallego¹, Inés Sáenz de Miera^{1,2}, Claudia Cepero¹, Adrià Rodríguez Castellano^{1,2}, Joel López Jardiel^{1,2}, Albert Pardo Balteiro^{1,2} y Joan Carles Quer^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España. ²Institut d'Investigació Pere Virgili, Tarragona, España.

Introducción: El riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) persiste tras la curación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con hepatitis crónica C (HCC) con fibrosis avanzada/cirrosis (F3/4), por lo que las guías recomiendan continuar el cribado. Sin embargo, este no está indicado en pacientes curados con fibrosis ausente o leve (F0-1) o moderada (F2).

Objetivos: 1. Evaluar la incidencia de CHC en una cohorte de pacientes con HCC tratados con antivirales de acción directa (AAD) y curados, tanto F0-2 como F3-4. 2. Objetivos secundarios: determinar la aparición de descompensación hepática y la supervivencia.

Métodos: Estudio retrospectivo, en una cohorte de 263 pacientes consecutivos, tratados con AAD entre noviembre de 2014 y noviembre de 2017 con una mediana de seguimiento de 8 años (0,5-11).

Resultados: 148 (56%) pacientes eran hombres, con mediana de edad de 63 años (29-89), 134 (51%) F3-4, de estos, basalmente 19 (7%) se habían descompensado y 35 (13%) tenían varices esofágicas (VE) con una mediana de Child y MELD de 6 (5-8) y 7 (6-20) puntos. La mediana de elastografía basal fue de 8,8 kPa (3-75) y de 6 kPa (1,8-35,6) al final de seguimiento. Durante el seguimiento: 15 (5,7%) pacientes presentaron CHC (estadio BCLC 0 (3), A (6), B (4), C (1), D (1)), 13 de ellos eran F4, 2 F1-2. El tratamiento que se aplicó fue: cirugía en 2, locorregional en 12, sistémico en 4 (3 por migración de estadio). 19 (7,2%) se descompensaron (13 ascitis, 13 encefalopatía, 5 hemorragia por VE), todos eran F4. 42 (16%) pacientes fallecieron, 12 por neoplasia (2 CHC, 4 colangiocarcinoma), 5 por causa cardiovascular, 4 por causa hepática y 23 por otras causas. Un total de 3 (1,1%) pacientes fueron trasplantados. 5 (2%) pacientes perdieron el seguimiento. En el análisis multivariado los factores que se relacionaron de forma independiente con la aparición de CHC fueron el Child ($p 0,012$) y la albúmina ($p 0,015$) basales, los niveles de GOT y GGT durante el seguimiento ($p 0,0001$) y el sexo masculino ($p 0,042$).

Conclusiones: La incidencia de CHC en nuestra serie fue del 5,7%, siendo más frecuente en pacientes con cirrosis. Ningún paciente F3 presentó CHC. El 7% se descompensaron, todos ellos F4. La mortalidad fue relevante, predominantemente por causa no hepática y neoplásica. La función hepática basal, los niveles de transaminasas durante el seguimiento y el sexo masculino fueron factores predictores de aparición de CHC.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

40. PAPEL DE FIBULINA7 EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL HEPÁTICA ASOCIADA A HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA CIRROSIS

Raül Pastó¹, Albert Gibert-Ramos¹, Peio Aristu-Zabalza^{1,2}, Anabel Fernández-Iglesias¹, Sergi Guixé-Muntet¹ y Jordi Gracia-Sancho¹

¹Laboratorio de Biología Vascular Hepática, IDIBAPS-Hospital Clínic Barcelona, CIBEREHD, Barcelona, España. ²Barcelona Liver Bioservices SL, Barcelona, España.

Introducción: Las células endoteliales del sinusoides hepático (LSECs) juegan un importante papel en muchas funciones del hígado, incluyendo la regulación del tono vascular. Recientemente, hemos demostrado que la hipertensión portal (PH) *per se* puede ser un factor clave en la desdiferenciación de las LSECs. En este estudio pretendemos identificar efectores de la disfunción endotelial causada por la presión patológica y caracterizarlos en la enfermedad hepática crónica (CLD) para definir posibles dianas terapéuticas.

Métodos: Cultivamos LSEC primarias a presiones normales (1 mmHg) o patológicas (12 mmHg) en un dispositivo microfluidico *live-on-a-chip*, identificando con RNAseq los genes desregulados. Comparamos estos genes con el transcriptoma de 3 modelos preclínicos de cirrosis (CCl₄, tioacetamida y BDL vs. controles, n = 6 por grupo), identificando posibles genes de interés comunes en todos los modelos, siendo fibulina7 (Fbln7) el más relevante. Las validaciones de la expresión de este gen se realizaron en biopsias hepáticas de una cohorte bien caracterizada de pacientes con CLD y PH (n = 14) y de pacientes control (n = 8). Se analizó la expresión en plasma en una segunda cohorte (n = 49 CLD y PH vs. n = 11 controles). El análisis funcional se realizó con siRNAs y con constructos adenovirales en LSEC primarias aisladas de ratas cirróticas inducidas por CCl₄ (n = 3-6 en todos los experimentos).

Resultados: Identificamos 697 genes desregulados en las LSEC por la presión patológica. De ellos, los análisis con los 3 modelos preclínicos de CLD revelaron Fbln7 como una potencial diana clave aumentada en CLD. Este aumento de expresión se validó en una cohorte de pacientes con CLD y PH, observando un *fold-change* en su forma proteica de 3,2 en CLD por alcohol y de 2,6 en CLD por MASH, en comparación con controles. El incremento de FBLN7 fue específico de las LSEC. Los niveles de FBLN7 en plasma fueron también superiores en los pacientes CLD y PH, correlacionando además su expresión con el HVPG (r = 0,277, p = 0,05). La inhibición con siRNA de este gen en LSEC aisladas de ratas cirróticas alteró distintas vías clave de las LSEC, como la ruta de señalización del ácido retinoico, la producción de ROS o la eliminación de lipoproteínas del plasma, afectando principalmente la expresión de proteínas del espacio extracelular o de la membrana, sugiriendo posibles efectos paracrinos. Así mismo, el sobrenadante de células endoteliales humanas que sobreexpresan FBLN7 promovió la desactivación de células hepáticas estrelladas (HSC) primarias humanas, disminuyendo la expresión de ACTA2 (-38%) y de PDGFRB (-33%).

Conclusiones: FBLN7 se halla sobreexpresada en el endotelio sinusoidal cirrótico en respuesta a un aumento de la presión hidrodinámica, mostrando un posible efecto compensatorio protector en HSC. Estudios *in vivo* que estamos llevando a cabo confirmarán si Fbln7 puede ser una diana terapéutica para el tratamiento de la enfermedad.

41. LOS BETA-BLOQUEANTES RESTAURAN LA BARRERA INTESTINAL EN LA CIRROSIS EXPERIMENTAL AL REVERTIR LA HIPERACTIVIDAD SIMPÁTICA β -ADRENÉRGICA ESPLÁCNICA

Elisa Castillo^{1,2}, Marco Felber³, Lorena Paule^{1,2}, Leticia Muñoz^{1,2}, Alejandro Miranda^{1,2}, Oriol Juanola^{2,4,5}, Manuel Ponce-Alonso^{6,7}, Olaya de Dios⁸, Miguel A. Ortega^{1,2}, Rosa del Campo^{6,7}, Óscar Pastor⁹, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,10}, Rubén Francés^{2,4,5,11}, Reiner Wiest¹² y Agustín Alballos^{1,2,13}

¹Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

³Departamento de Cirugía y Medicina Visceral, Universidad de Berna, Suiza. ⁴Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, Alicante, España. ⁵Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL),

Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

⁶Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERinfec), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

⁸Unidad de Neurooncología, Departamento de Enfermedades Crónicas (UFIEC), Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España. ⁹Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. ¹⁰Unidad de Enfermedades del Sistema Inmunitario y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

¹¹El Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (IDiBE), Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ¹²Departamento de Cirugía y Medicina Visceral, Hospital Universitario de Berna, Suiza. ¹³Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

Introducción: Además de disminuir la presión portal en la cirrosis, el beneficio de los β -bloqueantes adrenérgicos no selectivos, como el propranolol (PROP), podría deberse a la reducción de la permeabilidad intestinal y la traslocación bacteriana (TB). Este estudio investiga el efecto del PROP en la estructura y función de la barrera intestinal en modelos experimentales de cirrosis, evaluando si este efecto se debe al bloqueo de la actividad β -adrenérgica. Además, se analiza el impacto de la hiperestimulación β -adrenérgica esplácnica en la barrera intestinal en un modelo murino y si los posibles efectos perjudiciales son reversibles con PROP.

Métodos: Modelos: ratas Wistar y ratones C56BL/6 con cirrosis por CCl₄ o BDL, tratados con PROP o placebo durante 2 semanas, y controles. Hiperestimulación β -adrenérgica: ratones C56BL/6 con bomba osmótica peritoneal de isoproterenol (ISO), ISO y PROP o vehículo durante 7 días. i) Barrera mucopitelial: expresión ileal de uniones intercelulares (TJ: VE-cadherina, ZO-1, claudina) y grosor de moco. ii) Barrera vascular: expresión de PV1 (inmunofluorescencia, IF), albúmina fecal (ELISA), recuperación hepática de FITC-dextrano inyectado en un asa intestinal (IF) y extravasación duodenal de FITC-albúmina inyectada a nivel retroorbitario (endoscopia láser). iii) *In vitro*: organoides intestinales y células endoteliales para evaluar las barreras mucopitelial y vascular.

Resultados: En ratas con cirrosis, el PROP restauró la barrera mucosa a nivel ileal como muestra el aumento (p < 0,01) en el grosor del moco y la expresión de TJ. PROP redujo la expresión de PV1 en vasos ileales (PROP vs. placebo; $0,81 \pm 0,11$ vs. $0,42 \pm 0,09$ U, p < 0,01), el paso de dextrano al hígado desde el intestino ($0,81 \pm 1$ vs. $0,42 \pm 4$ part., p < 0,05) y la pérdida fecal de albúmina (de 24.579 ± 1.040 a 1.187 ± 373 ng/mg heces, p < 0,01). Se observaron resultados similares en cirrosis por BDL, en la que el PROP atenuó la extravasación de albúmina en duodeno. PROP mejoró la disbiosis intestinal en ratas cirróticas por CCl₄, pero no por BDL, y redujo la TB en ambos modelos (CCl₄: 86 vs. 33%, p < 0,01). El ISO, un agonista β -adrenérgico, redujo la expresión de TJ en el cultivo de organoides y aumentó el paso de FITC-dextrano en el de células endoteliales. Comparados con los que recibieron vehículo, los ratones tratados con ISO presentaron menor (p < 0,05) expresión ileal de TJ y una mayor extravasación intestinal de albúmina (15 vs. 10 AUC, p < 0,05), sin modificaciones en la microbiota. Estos efectos del ISO en la barrera se atenuaron cuando los ratones además recibieron PROP.

Conclusiones: El estímulo β -adrenérgico daña la barrera intestinal, aumentando su permeabilidad, sin que ello se deba a cambios en la microbiota. El bloqueo β -adrenérgico restaura tanto la estructura como la función de esta barrera en la cirrosis, limitando la TB. El efecto beneficioso de los bloqueantes β -adrenérgicos en la cirrosis es en gran medida debido a estabilización del eje hígado-intestino.

42. CATHEPSIN D IS ESSENTIAL FOR THE DEGRADOMIC SHIFT OF MACROPHAGES REQUIRED TO RESOLVE LIVER FIBROSIS

Paloma Ruiz Blázquez^{1,2,3,4}, María Fernández-Fernández^{1,2,3,4}, Valeria Pistorio^{1,5,6}, Celia Martínez-Sánchez^{1,4}, Julia Cacho-Pujol^{1,3,4}, Alejandro del Castillo-Cruz^{1,4}, Susana Núñez², Carmen García-Ruiz^{1,2,3,7}, Mar Coll^{2,3,4}, José Fernández-Checa^{1,2,3,7} and Anna Moles^{1,2,3}

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Barcelona, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CiberEHD), Spain. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ⁴University of Barcelona, Spain. ⁵Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), France. ⁶University of Naples Federico II, Italy. ⁷USC Research Center for ALPD.

Introduction and objectives: Liver fibrosis is widely accepted to be reversible. However, there are no targeted therapies available. Changes in proteolytic activity are essential for fibrosis resolution, as proteases play a key role in ECM homeostasis. Previous reports suggest that macrophages are important effectors for ECM remodelling through phagocytosis and processing of ECM within acidic compartments. However, the role of macrophages in ECM remodelling during liver fibrosis resolution is unknown. Thus, the aim of this study was to investigate the proteolytic and degradative pathways associated to macrophages during liver fibrosis remodelling.

Methods: To study the role of lysosomal protease cathepsin D in macrophages we generated a novel macrophage-cathepsin D KO mouse strain (CtsD^{ΔMyel}) by breeding LysMCre mouse with CtsD-floxed mouse. CtsD^{ΔMyel} mouse was validated in liver isolated macrophages and tissue. Collagen proteolysis and endocytosis was studied in macrophages from CtsD^{F/F} or CtsD^{ΔMyel} mice using DQTM Collagen, type I and 10KDa-Dextran probes by IF and FACS. Proteomic profile (LC-MS/MS) and Endo180 and UPAR expression (WB) was studied in fibrotic livers from CtsD^{F/F} or CtsD^{ΔMyel} mice. Macrophage phenotypical changes and proteolytic secretome were evaluated by RTqPCR and protease array in liver macrophages. Finally, fibrosis reversion was assessed in CtsD^{F/F} or CtsD^{ΔMyel} mice 72h post-challenge in a 4-week CCl₄ model. Collagen remodelling in liver was determined by R-CHP staining and hydroxyproline.

Results: CtsD^{ΔMyel} liver macrophages showed defective proteolytic processing of collagen I without an impairment in the receptor-mediated endocytic pathway. Indeed, collagen was detected within macrophages in fibrotic livers supporting its internalization *in vivo*. An enrichment of the matrisome proteomic signature confirmed an increase abundance of ECM-related proteins in fibrotic CtsD^{ΔMyel} livers in agreement with an enhancement in liver fibrosis. Similar expression of the collagen internalization receptor UPARAP was observed in CtsD^{F/F} and CtsD^{ΔMyel} fibrotic livers. Further analysis of liver macrophages isolated from acutely injured livers demonstrated CtsD^{ΔMyel} macrophages displayed a phenotypical shift towards a less resolutive phenotype. Moreover, protease array of conditioned media revealed that CtsD^{ΔMyel} macrophages exhibit defective proteolytic secretomic profile related to ECM degradation. Finally, CtsD^{ΔMyel} mouse was unable to remodel collagen *in vivo* when subjected to a fibrosis reversion model determined by both percentages of HP and fluorescent intensity of collagen hybridizing peptide (R-CHP) in liver tissue.

Conclusions: CtsD-driven lysosomal activity is essential for the degradomic shift, which comprises all the secretomic, phenotypical and functional changes required by macrophages to proteolytically process the ECM during liver fibrosis resolution.

43. NIVEL DE PD-L1 SOLUBLE COMO PREDICTOR DE ACLF EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA. RESULTADOS DE DOS COHORTES INDEPENDIENTES

Adrià Juanola^{1,2,3}, Gabriel Mezzano⁴, Elisa Pose^{1,2,3}, María José Moreta¹, Jordi Ribera^{2,3,5}, Joaquín Castillo¹, Natalia Jiménez-Esquivel¹, Martina Pérez-Guash^{1,2,3}, Marta Cervera^{2,3}, Marta Carol^{2,3}, Ruth Nadal^{2,3}, Jordi Gratacós-Ginès^{1,2,3}, Anna Soria^{1,2,3}, Núria Fabrellas^{2,3,6}, Manuel Morales-Ruiz^{2,3,5}, Mar Coll^{2,3}, Isabel Graupera^{1,2,3}, Elsa Solà⁷ 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. ⁴Gastroenterología-Hepatología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile. ⁵Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic of Barcelona, España. ⁶Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España.

Introducción: El ACLF es la complicación más grave en pacientes con cirrosis descompensada (CD). Uno de los principales desencadenantes en nuestro entorno son las infecciones bacterianas. Existen datos recientes que han mostrado como la activación de la vía PD-1/PD-L1 se asocia con el riesgo de desarrollar infecciones. Más concretamente, la forma soluble de PD-L1 (sPD-L1) que puede ser determinada mediante ELISA en el plasma de los pacientes se ha asociado al riesgo de infección bacteriana en pacientes con enfermedad hepática. Sin embargo, se desconoce si el aumento de sPD-L1 se asocia también con el desarrollo de ACLF.

Métodos: Se trata de un subanálisis del ensayo LiverHope Efficacy, un estudio que evaluó la combinación de simvastatina más rifaximina contra placebo para la prevención del desarrollo de ACLF. Se recogieron muestras de suero de los pacientes reclutados en el estudio al inicio de este. Se evaluaron los datos sobre el desarrollo de ACLF en los pacientes reclutados. Los factores asociados al desarrollo de ACLF se identificaron en un análisis bivariable. Se utilizó una segunda cohorte prospectiva de pacientes con cirrosis descompensada hospitalizados para validar los hallazgos.

Resultados: Un total de 214 muestras de pacientes a la inclusión en el estudio Liverhope Efficacy estaban disponibles para el análisis (84%). La etiología de la cirrosis más común fue la relacionada con el consumo de alcohol (82%), seguida de MASLD (7%). Al momento de la inclusión, la mediana de MELD-Na era de 14 (11-17), y la mediana de los niveles de sPD-L1 era de 97 (74-121) pg/mL. En el transcurso del seguimiento de 1 año, 25 pacientes (12%) experimentaron al menos un episodio de ACLF. Los niveles basales de sPD-L1 fueron superiores en los pacientes que desarrollaron ACLF en comparación con los que no lo hicieron: 116 (97-151) frente a 93 (74-118) pg/mL, con una $p = 0,019$. El análisis multivariado reveló que el MELD-Na, el antecedente de encefalopatía hepática (EH) y los niveles de sPD-L1 se asociaban de forma independiente con el desarrollo de ACLF. Para validar estos hallazgos, se analizó una cohorte prospectiva independiente compuesta por 225 pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada. En esta nueva cohorte, los niveles de sPD-L1 y MELD-Na fueron los dos únicos factores predictores independientes de ACLF durante el seguimiento.

Conclusiones: Los niveles de sPD-L1 se asocian con el riesgo de ACLF en pacientes con CD, lo que posiblemente refleje el grado de disfunción inmunitaria observado en estos pacientes. El PD-L1 soluble es un biomarcador prometedor, que ofrece la posibilidad de predecir el riesgo de ACLF en el contexto de la CD.

44. LOS FIBROBLASTOS INTESTINALES ACTIVADOS INDUCEN UNA DIFERENCIACIÓN INFLAMATORIA TH17 EN LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

Oriol Juanola^{1,2,3}, Isabel Gómez-Hurtado^{1,2,3}, Sebastián Martínez-López^{1,2,4}, Enrique Ángel^{1,2,4}, Paula Boix^{1,2}, Manel C. Hadid^{1,4}, Esther Caparrós^{1,2,3} y Rubén Francés^{1,2,3,4}

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. ⁴Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, Elche, España.

Introducción: El incremento de la permeabilidad intestinal es un elemento central en el desajuste del eje hígado-intestino durante la cirrosis. Se necesitan estrategias innovadoras centradas en limitar la inflamación intestinal para recuperar la integridad de las barreras mucosa, endo-, epiteliales intestinales en la cirrosis. La modulación de la interacción de los fibroblastos intestinales con la inmunidad celular en la lámina propia puede contribuir a recuperar la homeostasis intestinal en la cirrosis.

Objetivos y métodos: Estudio experimental prospectivo en ratones con daño hepático avanzado debido a la administración oral de CCl₄ durante 12 semanas (n = 5). Los ratones control recibieron vehículo (n = 5). Se evaluó la activación de fibroblastos intestinales (Fib_{INT}), la producción de quimiocinas y el reclutamiento inmunitario a nivel intestinal en muestras de íleon mediante expresión génica (qPCR) y proteica (inmunofluorescencia). Se evaluó el estado de activación de Fib_{INT} primarios (CD45-CD326-CD90+) aislados de intestino delgado y colon de ratones control y con cirrosis, así como la expresión de moléculas que participan en la activación de linfocitos T (MHC-II, CD40, CD80, CD86, OX-40L, PD-L1) mediante citometría de flujo. Se realizaron cocultivos de Fib_{INT} (cirrosis) y linfocitos T (control), y viceversa, para determinar la capacidad de modular el estado de activación debido al contacto célula-célula.

Resultados: Se observó un aumento de la expresión génica (CCL1A1, FAP, PDPN) y proteica (α -SMA, Pdpn, Vim) de marcadores asociados a la activación de células estromales en muestras de pared de íleon en la cirrosis experimental. Observamos un aumento de la expresión génica de quimiocinas (CCL2, CXCL10) en pared de íleon de ratones con cirrosis, que se tradujo en un aumento de la infiltración de leucocitos (CD45+) en las microvellosidades de íleon de ratones con cirrosis. Observamos un aumento local en las poblaciones de macrófagos (F4/80+) y linfocitos Th17 (CD3+CD4+RORgt+) intestinales. Existe un aumento en el número de Fib_{INT} primarios de intestino delgado de ratones con cirrosis experimental que expresan marcadores asociados a la activación de células estromales (Vim y Pdpn) y que expresan moléculas asociadas a la estimulación de linfocitos T (CD40, CD80, CD86). De hecho, los Fib_{INT} primarios aislados de ratones con cirrosis experimental interactúan con más linfocitos T CD4+ *in vitro*, y son más eficientes induciendo su activación (CD25+) y diferenciación hacia un perfil Th17 (IL17+). De la misma forma, los linfocitos T intestinales CD4+ aislados de ratón cirrótico pueden inducir la activación de Fib_{INT} aislados de animales control (Vim+, CD86+, OX40L).

Conclusiones: Los Fib_{INT} están activados en la cirrosis experimental, y adquieren la capacidad de inducir respuesta inflamatoria Th17. Estos datos sugieren la modulación de la interacción entre fibroblasto intestinal y linfocito T para recuperar la homeostasis intestinal en la cirrosis.

45. EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA ENOXAPARINA SOBRE LOS NEUTRÓFILOS INTRAHEPÁTICOS EN RATAS CON CIRROSIS

Alejandro Miranda^{1,2}, Leticia Muñoz^{1,2}, Elisa Castillo^{1,2}, Lorena Paule^{1,2}, Diego Boaru¹, Raquel Sánchez¹, Miguel A. Ortega^{1,2}, Melchor Álvarez-Mon^{1,2,3} y Agustín Albillos^{1,2,4}

¹Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Unidad de Enfermedades del Sistema Inmunitario y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ⁴Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

Introducción: En cirrosis, el estado trombogénico intrahepático, con formación de microtrombos, contribuye a la progresión de la enfermedad y justificaría el beneficio de los anticoagulantes en su tratamiento. La inflamación hepática propia de la cirrosis podría ser uno de los factores determinantes de dicho estado. Muchos estudios vinculan a los neutrófilos con el estado protrombótico en procesos inflamatorios crónicos, algo que no se ha estudiado en cirrosis.

Objetivos: Estudiar en un modelo preclínico de cirrosis: activación y función de neutrófilos intrahepáticos y circulantes, capacidad para formar trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y efecto de la anticoagulación con enoxaparina (ENOX) en neutrófilos y NETosis.

Métodos: Ratones con cirrosis y ascitis por CCl₄ tratadas (2 semanas) con ENOX (1,8 mg/kg/d; sc) (n = 12) o placebo (CIR, n = 10), y controles (CON, n = 10). Parámetros: en neutrófilos intrahepáticos y circulantes (citometría): distribución (RP1+CD11b+), función (fagocitosis y ROS) y estado de activación (MFI de CD11b y % CD62L). En hígado (IHQ): fibrosis (tricromico Masson), inflamación (H&E) y NETosis (H3 citrulinada). En plasma: NETosis (dsDNA). En ganglios mesentéricos (cultivo): traslocación bacteriana (TB). Las ratas CIR mostraron más de neutrófilos intrahepáticos (2,0 ± 0,8 vs. 6,1 ± 4,3%, p < 0,05) con capacidad funcional deficiente con respecto al grupo CON (fagocitosis: 79,7 ± 15,5 vs. 65,7 ± 16,4%, p < 0,05; ROS: 84,5 ± 15,0 vs. 75,2 ± 15,7%, p < 0,05), menor MFI de CD11b (58,8 ± 11,0 vs. 45,8 ± 9,8, p < 0,01), y un aumento del %CD62L+ (61,8 ± 22,5 vs. 88,2 ± 7,0%, p < 0,05). Los hígados de las CIR mostraron más (p < 0,01) fibrosis (0,4 ± 0,2 vs. 1,7 ± 0,7), inflamación (0,7 ± 0,6 vs. 1,9 ± 0,7) y NETosis (1,0 ± 0,4 vs. 1,9 ± 0,7). Los neutrófilos circulantes (67,5 ± 16,1 vs. 84,8 ± 9,7%) y la NETosis en plasma (34,9 ± 2,0 vs. 92,9 ± 13,7 ng/ml) de las ratas CIR aumentaron (p < 0,01) con respecto a las CON. Las ratas CIR presentaron mayor (p < 0,01) TB (0 vs. 47,0%) e índice de hipertensión portal (IHP, g bazo/g rata) (0,002 ± 0,000 vs. 0,005 ± 0,002). ENOX no modificó el infiltrado de neutrófilos en hígado, pero normalizó su función (fagocitosis: 77,6 ± 16,9%; ROS: 83,5 ± 13,5%, p < 0,05) y la MFI de CD11b (60,8 ± 18,9, p < 0,01), sin cambiar el %CD62L+. ENOX redujo (p < 0,05) el score de inflamación (1,2 ± 0,4) y la NETosis (1,3 ± 0,4) en hígado. La frecuencia de neutrófilos en sangre y la NETosis en plasma de las ratas ENOX no mostró diferencias con respecto a las ratas CIR. ENOX no modificó la mortalidad, TB, fibrosis e IHP.

Conclusiones: En cirrosis existe un aumento de neutrófilos que infiltran el hígado, con función deficiente y excesiva NETosis, que podría contribuir a la exacerbación de la inflamación, trombosis y fibrosis. A nivel sistémico, la frecuencia de neutrófilos y la liberación de NETs se encuentra incrementada. ENOX restaura la función de los neutrófilos intrahepáticos y reduce la NETosis, sin afectar a los neutrófilos circulantes, lo que podría explicar parte del beneficio de los anticoagulantes en la cirrosis.

46. UNA NUEVA NANOFORMULACIÓN SENOLÍTICA DIRIGIDA AL ENDOTELIO HEPÁTICO SENESCENTE MEJORA LA DISFUNCIÓN MICROCIRCULATORIA Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

David Sanfeliu-Redondo¹, Peio Aristu-Zabalza^{1,2}, Vitor Francisco³, Albert Gibert-Ramos¹, María Andrés-Rozas^{1,2}, Anabel Fernández-Iglesias¹, Lino Ferreira^{3,4} y Jordi Gracia-Sancho¹

¹Laboratorio de Biología Vascular Hepática, IDIBAPS-Hospital Clínic Barcelona, CIBEREHD, Barcelona, España. ²Barcelona Liver Bioservices (BLB), Barcelona, España. ³Center for Neurosciences and Cell Biology, Universidad de Coimbra, Portugal. ⁴Facultad de Medicina, Universidad de Coimbra, Portugal.

Introducción y objetivos: La senescencia celular, caracterizada por la detención permanente del ciclo celular y un fenotipo secretor proinflamatorio, desempeña un papel clave en diversas patologías crónicas. Nuestro objetivo fue caracterizar el papel de la senescencia endotelial en la fisiopatología de la enfermedad hepática crónica (EHC) y la hipertensión portal para, finalmente, proponer una terapia novedosa y específica basada en nanopartículas (NPs) que contienen el senolítico navitoclax.

Métodos: Caracterización de la senescencia: se realizó un análisis bioinformático de transcriptomas de pacientes y modelos murinos de EHC para identificar una combinación de genes que defina la presencia de senescencia endotelial hepática. Se empleó la actividad de SA- β -galactosidasa para detectar senescencia en células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSECs). Además, se probaron inductores bien caracterizados de EHC, como el EtOH y los ácidos grasos libres, en LSECs sanas para evaluar si podían imitar la expresión de genes de senescencia. Modulación de la senescencia: *In vitro*, se incubaron LSECs cirróticas primarias con NPs que contenían navitoclax (10 μ g/mL) para evaluar su internalización y el fenotipo de senescencia después de 24 horas. *In vivo*, se estudiaron dos modelos preclínicos de EHC (administración crónica de CCl₄ o tioacetamida) que recibieron 8 dosis de NPs con navitoclax (0,2 mg/kg/día) o vehículo (n = 15-20 por grupo) y se evaluaron los parámetros hemodinámicos hepáticos y sistémicos, y marcadores moleculares.

Resultados: El análisis bioinformático identificó 7 genes asociados a senescencia sobreexpresados en EHC, cuya expresión fue confirmada en tejido hepático completo y en LSECs cirróticas humanas. La inducción de senescencia se confirmó en LSECs sanas tratadas con inductores de la enfermedad. Además, el tratamiento *in vitro* con NPs disminuyó significativamente la expresión de marcadores de senescencia. Tras la administración *in vivo*, las NPs se acumularon principalmente en el hígado. Los animales cirróticos tratados con NPs senolíticas presentaron una presión portal significativamente menor en comparación con el vehículo (-14% CCl₄ & -11% TAA), sin cambios en el flujo sanguíneo portal, lo que sugiere una reducción de la resistencia vascular intrahepática. Los efectos beneficiosos de las NPs se asociaron con una mejora en el fenotipo endotelial, como lo indican las reducciones significativas en el marcador de capilarización factor von Willebrand (-27,7%) y la citocina proinflamatoria IL-1 β (-43,1%), junto con un aumento significativo en el número de fenestras (+24,4%). Todo p < 0,05.

Conclusiones: Describimos la existencia de senescencia endotelial hepática en la EHC, la cual puede ser modulada *in vitro* e *in vivo*. De hecho, el tratamiento de animales cirróticos con nuevas NPs senolíticas mejora el fenotipo endotelial y reduce la hipertensión portal, lo que representa una nueva oportunidad terapéutica para la EHC.

47. LA VÍA PAF/PAFR COMO POTENCIAL DIANA TERAPÉUTICA EN LA CIRROSIS EXPERIMENTAL

Enrique Ángel-Gomis^{1,2,3}, Oriol Juanola^{1,2,3}, Sebastián Martínez-López^{1,2,3}, Isabel Gómez-Hurtado^{1,2,4}, Paula Boix^{1,2}, Manel Hadid¹, Esther Caparrós^{1,2,3} y Rubén Francés^{1,2,3,4}

¹Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan, Alicante, España. ²IIS ISABIAL, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. ³Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ⁴CIBEREhd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción: El receptor del factor activador de plaquetas (PAFR) se encuentra hipometilado en la cirrosis experimental. Su ligando (PAF) es un fosfolípido proinflamatorio con diversas actividades biológicas, destacando la secreción y agregación plaquetaria y la modulación de la presión arterial. Se desconoce la contribución de la vía PAF/PAFR en la patofisiología de la enfermedad hepática crónica (CLD).

Objetivos y métodos: Caracterizar la contribución de la vía PAF/PAFR a la progresión de la CLD. Se realizó un *array* de metilación en macrófagos hepáticos sorteados de ratones control y cirróticos por administración intragástrica de CCl₄. Se evaluó la expresión génica (qPCR) y proteica (WB, IHC) de PAFR en el hígado de ratones cirróticos y control y en células hepáticas no parenquimales primarias por citometría de flujo; así como en células de Kupffer inmortalizadas (imKCs) en respuesta a diferentes estímulos proinflamatorios por qPCR y WB. Se evaluó la presencia del ligando PAF en suero de ratones cirróticos y control, así como en el sobrenadante de células endoteliales del sinusoides hepático inmortalizadas (imLSECs) tratadas con estímulos proinflamatorios por ELISA. Se estudió la expresión de enzimas involucradas en la síntesis y degradación de PAF en muestras de hígado cirrótico y control. Se evaluaron las consecuencias de tratar imKCs con PAF *in vitro*.

Resultados: El promotor de *Pafr* se encuentra hipometilado en macrófagos hepáticos primarios aislados de ratones cirróticos. Detectamos un aumento significativo en la expresión génica y proteica de PAFR en el hígado estos animales. Las células hepáticas que expresan PAFR durante la cirrosis experimental son principalmente macrófagos hepáticos. El tratamiento *in vitro* de imKCs con los ligandos inflamatorios CpG y TNFa inducen la expresión de PAFR. Además, la estimulación de imKCs con PAF induce una polarización de imKCs hacia un perfil proinflamatorio, aumentando la expresión génica de citocinas proinflamatorias (TNF, IL1 β , TGF β 1) y quimiocinas (CCL3, CCL20, CXCL15 y CXCL16), así como una reducción en la expresión de citocinas antiinflamatorias (IL4, IL10, e IL-13). Observamos un aumento en la expresión génica de *Lpcat1*, enzima encargada de la síntesis de PAF, y una disminución de *Pafah2*, enzima que degrada PAF, en muestras de hígado de ratones cirróticos con respecto a control, lo que explica el aumento de PAF detectado en el suero de ratones cirróticos. Todos los estímulos inflamatorios utilizados (IL1 β , TNFa, CpG y LPS) indujeron secreción de PAF por imLSECs *in vitro*.

Conclusiones: Hemos detectado una activación de la vía PAF/PAFR en la cirrosis experimental. La señalización de PAF con su receptor induce una polarización proinflamatoria del macrófago hepático *in vitro*. Estos datos sugieren la utilidad de bloquear la vía PAF/PAFR con el objetivo de reducir la progresión de la cirrosis experimental.

48. CT-FIRE: UNA TÉCNICA NOVEDOSA EN EL ANÁLISIS CUANTITATIVO DE IMÁGENES DE FIBRAS DE COLÁGENO EN UN MODELO ANIMAL DE REGRESIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Víctor Acín¹, Justyna Szafranska², Anna Brujats^{1,3,4}, Victoria Batto⁵, Albert Guinart-Cuadra⁶, Javier Fajardo¹, Héctor García^{3,7}, Laura Casani⁸, Malena Ferré², Tania Vázquez del Olmo², Montserrat Camps¹, Eva Román^{1,3,4}, María Poca^{1,3,4}, Àngels Escorsell^{1,3,4}, Germán Soriano^{1,3,4}, Cándid Villanueva^{1,3,4} y Edimar Alvarado Tapias^{1,3,4}

¹Departamento de Patología Digestiva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ³Centro para la Investigación Biomédica en Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBEREhd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Departamento de Medicina, Barcelona, España. ⁵Universidad de

Barcelona, España. ⁶Departamento de enfermedades inflamatorias, Instituto de investigación de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁷Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁸Instituto de investigación de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción: La cirrosis hepática se consideraba un proceso irreversible, sin embargo, estudios recientes, especialmente en modelos preclínicos, cuestionan esta visión, sugiriendo la posibilidad de regresión de la fibrosis. Este estudio tiene como objetivo aplicar la patología digital mediante el software “CT-FIRE” para analizar cuantitativamente las fibras de colágeno, una técnica más precisa que los métodos histológicos tradicionales, que suelen ser limitados en su capacidad para detallar cambios estructurales.

Métodos: Veintisiete ratas Sprague Dawley (machos) fueron divididas en tres grupos: (1) exposición continua a tetracloruro de carbono (CCl₄) durante 8 semanas sin período de regresión (n = 12); (2) exposición a CCl₄ durante 8 semanas seguida de una fase de regresión de 8 semanas (n = 8); y (3) un grupo control (n = 7). Las muestras de hígado se tiñeron con hematoxilina-eosina (H/E) y Picrosirius Red (PR). La clasificación y estadificación de la fibrosis se realizó mediante el sistema SALVE, mientras que el software CT-FIRE se utilizó para segmentar las fibras y caracterizar cuantitativamente el colágeno (longitud, grosor y rectitud).

Resultados: Las tinciones H/E y PR revelaron en los Grupos 1 y 2 fibrosis periportal extensa, fibrosis perisinusoidal/pericelular en la zona III, y formación completa de septos finos con puentes focales. No se detectaron diferencias en el grado de fibrosis (grado 3) entre los Grupos 1 y 2. Sin embargo, el análisis con CT-FIRE mostró que las fibras de colágeno en el Grupo 1 eran significativamente más largas (26,2 mm) y más anchas (3,2 mm) en comparación con el Grupo 2 (23,9 mm y 2,8 mm, respectivamente) (p = 0,03 and p = 0,001). El Grupo 2 mostró una reducción significativa en la densidad, longitud y ancho de las fibras de colágeno en comparación con el Grupo 1, más similar con el Grupo control. Además, la rectitud de las fibras de colágeno fue menor en el Grupo 1 (0,914) frente al Grupo 2 (0,929, p = 0,009), lo que indica una mayor desorganización en la alineación de las fibras, característica de un estadio de fibrosis más avanzado. En contraste, las fibras del Grupo 2 estaban más alineadas con las del Grupo control, lo que respalda la hipótesis de regresión de la fibrosis cuando se elimina el agente causal (CCl₄), y demuestra la capacidad de CT-FIRE para detectar cambios estructurales en las fibras de colágeno que la histología tradicional no puede identificar.

Conclusiones: Este estudio demuestra el potencial de regresión de la fibrosis cuando se elimina la causa subyacente. El software de patología digital CT-FIRE demostró ser una herramienta altamente efectiva para caracterizar las fibras de colágeno y detectar cambios sutiles durante la progresión y regresión de la fibrosis.

Research Institute Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Spain. ⁸LEO Foundation Skin Immunology Research Center (SIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark. ⁹Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark.

Introduction and objectives: Liver cirrhosis is caused by an excessive and aberrant accumulation of extracellular matrix (ECM) proteins. Lysosomal cathepsins (Cts) are proteases involved in several biological processes that are essential for the development of liver fibrosis and cirrhosis. Since cathepsins are ubiquitously expressed in the liver, it is important to define their cell-specific expression in cirrhosis to design targeted therapies. Thus, the aim of this study was to investigate CtsD cellular expression and its associated signalling pathways.

Methods: Single-cell RNA sequencing of five control and five cirrhotic human liver biospecimens (GSE136103) was processed with Seurat. Cirrhotic and normal livers were processed together with 2,000 top variable features considered for PCA and top 35 PCA components selected to perform dimension reduction. Markers for classification were used as in the original study. Dual IF for CtsD-CD68 was performed in cirrhotic liver biopsies.

Results: scRNAseq analysis revealed mononuclear phagocytes (MPs) as the highest CtsD-expressing cells. Transcriptomic analysis of human cirrhotic and control Kupffer cells (KC) (GSE123661) confirmed a significant enrichment of Cts, including CtsD, in cirrhotic KC. Dual IF for CtsD-CD68 in human cirrhotic biopsies also demonstrated CtsD expression in liver macrophages. Reclustering and analysis of the MP subpopulation revealed KC(1), KC(2) and SAM(2) as the main MPs expressing CtsD in human cirrhotic livers. Analysis of differentially expressed transcripts between CtsD-expressing and non-expressing MPs in cirrhotic livers revealed 17 differentially expressed genes, 16 of which were upregulated and included the pro-resolutive marker GPNMB. Similarly, comparison between CtsD-expressing subpopulations (KC1, KC2 and SAM2) versus the other MPs also confirmed high expression of pro-resolutive markers FABP5, GPNMB and TREM-2 in these subpopulations. Pathway analysis of CtsD-expressing versus non-expressing MPs revealed an enrichment in genes related to ECM content and degradation and the lysosome. In agreement, gene set enrichment analysis of the transcriptome from human cirrhotic KCs confirmed an enrichment in pathways related to the lytic organization, the endopeptidase complex and the lysosomal lumen.

Conclusions: Lysosomal cathepsin D is highly expressed in a subpopulation of mononuclear phagocytes enriched in lysosomal and ECM degradative pathways in human cirrhosis.

49. SINGLE-CELL RNA SEQUENCING REVEALS THE INVOLVEMENT OF CATHEPSIN D-EXPRESSING MONONUCLEAR PHAGOCYTES IN ECM REMODELLING IN CIRRHOTIC PATIENTS

María Fernández-Fernández^{1,2,3,4}, Paloma Ruiz Blázquez^{1,2,3,4}, Valeria Pistorio^{1,5,6}, Paula Iruzubieta⁷, Ekaterina Zhuravleva^{8,9}, Julia Cacho-Pujol^{1,3,4}, Alejandro del Castillo-Cruz^{1,4}, Jesper B. Andersen⁹, Javier Crespo⁷ and Anna Moles^{1,2,3}

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CiberEHD), Spain. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Spain. ⁴University of Barcelona, Spain. ⁵Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), France. ⁶University of Naples Federico II, Napoli, Italy. ⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Marqués de Valdecilla University Hospital,

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

50. ANEMIA TRAS UNA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. INCIDENCIA E IMPACTO EN EL PRONÓSTICO

Asunción Ojeda Gómez¹, Marta Magaz Martínez¹, Idoia Agulleiro Beraza², Inés Pascual Abad², Natalia Jiménez Esquivel¹, Anna Pèlach Pueyo³, Isabel Terol Chaufer⁴, Sonia García García⁴, Elba Llop Herrera⁵, Ángela M. Puente Sánchez⁶, Marina Cobreros⁶, Judith Vidal González⁷, Alberto Amador Navarrete⁸, Edilmar Alvarado Tapias⁹, Andrea Morant Domínguez¹⁰, Manuel Hernández-Guerra¹⁰, Luis Téllez Villajos¹¹, Francisco Manzano¹¹, Vanesa Bernal Monterde¹², Raquel Olvido Lomas Pérez¹³, Jordi Vives Moreno¹⁴, Jordi Sánchez Delgado¹⁴, Valeria Pérez Campuzano¹, Sarah Shalaby¹, Anna Baiges Aznar¹,

Fanny Turón Masferrer¹, Virginia Hernández Gea¹, José Alberto Ferrusquía Acosta¹⁴, Marta Romero Gutiérrez¹³, Agustín Albillos Martínez¹¹, Carlos González Alayón¹⁰, José Castellote Alonso⁸, Macarena Simón Talero¹⁵, José Ignacio Fortea Ormaechea⁶, Victoria Aguilera Sancho-Tello⁴, Helena Masnou Ridaura³, Álvaro Giraldez Gallego² y Juan Carlos García Pagán¹

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-RARE-LIVER), Barcelona, España. ²Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁴Medicina Digestiva, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁵Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España. ⁶Servicio 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. ⁷Liver Unit, Digestive Diseases Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁸Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, España. ⁹Department of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. Centre for Biomedical Research in Liver and Digestive Diseases Network (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, Autonomous University of Barcelona (UAB), Department of Medicine, Barcelona, España. ¹⁰Liver Unit, Hospital Universitario de Canarias (HUC), Tenerife, España. ¹¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBEREHD, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ¹²Gastroenterology Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, España, Adipocyte and Fat Biology Laboratory (AdipoFat), Translational Research Unit, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, Zaragoza, España. ¹³Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁴Unitat d'Hepatologia, 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), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ¹⁵Liver Unit, Digestive Diseases Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis hepática presenta anemia, usualmente multifactorial, que asocia peor pronóstico. Las políticas restrictivas de transfusión en el contexto de la hemorragia digestiva alta (HDA) podrían determinar la aparición de anemia de novo o agravar la previa. El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia de anemia posalta tras una HDA por hipertensión portal (HTP) en pacientes con cirrosis, su manejo y el impacto sobre el pronóstico.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico observacional de una cohorte prospectiva de pacientes cirróticos hospitalizados por HDA-HTP entre 2017 y 2019, que fueron seguidos durante 1 año.

Resultados: Se registraron 844 episodios de HDA-HTP en 14 centros españoles. Se excluyeron 377 pacientes (por no cumplir criterios de inclusión; entre otros muerte durante el episodio (116 pacientes) o TIPS previo/durante el ingreso (62 pacientes)). Se incluyeron 467 pacientes, 353 (75,6%) eran hombres con edad mediana de 60 (52-69) años. La etiología más frecuente fue el consumo de alcohol (42%). Un 62% de pacientes recibió transfusión de hematies (CH), con mediana de 3 (2-5) CH. Al alta, el Child-Pugh fue 7 (6-8) y el MELDNa 13 (10-17) puntos. La Hb mediana al alta fue 9 (8,4-9,7) g/dL, de estos 73 (15,6%) tenían Hb 12 g/dL (anemia leve); 310 (66,4%) Hb 10 (moderada) y 67 (14,8%) Hb 8 (grave). La incidencia de anemia moderada/grave preingreso en el subgrupo de 373 pacientes que tenían una determinación de Hb en los 6 meses previos era del 23%, que aumentó al 81,2% al alta. Un 55,4% (259 pacientes) recibió hierro IV/oral durante el ingreso o al alta (40% con anemia leve, 59% moderada, 60% grave). Al año, 69 (15%) pacientes murieron por causa hepática, 34 (7%) fueron trasplantados y 210 (44,9%) tuvieron descompensaciones de la HTP (dHTP) (aparición/empeoramiento de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal; encefalopatía hepática > grado II y/o (re)sangrado). La probabilidad de supervivencia libre de trasplante hepático (TH) sin presentar dHTP fue de 85,6%, 72,6%, y 43,6% a los 1, 3, y 12 meses y este evento se asoció en el análisis univariado, con el sexo masculino, la edad, Child, MELDNa, Hb al alta y el tratamiento con hierro. En el multivariado, el sexo masculino, MELDNa y una menor Hb al alta se asociaron de forma independiente con este evento. Al analizar los pacientes con anemia moderada/grave, el MELDNa y no administrar hierro se asociaron de forma significativa con la supervivencia libre de TH y dHTP. La supervivencia libre de TH fue de 96,9%, 93,2%, y 67,5% a los 1, 3, y 12 meses; asociándose de forma independiente con el MELDNa y la no administración de hierro.

Conclusiones: En un escenario restrictivo de transfusión en la HDA-HTP, la incidencia de anemia moderada/grave al alta es elevada y se asocia a mal pronóstico. La administración de hierro mejora el pronóstico, pero un porcentaje elevado de pacientes no recibe este tratamiento.

51. NGAL URINARIO COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA: UN METAANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES

María José Moreta^{1,2,3}, Adrià Juanola^{1,2,3}, Andrew S. Allegretti⁴, Salvatore Piano⁵, Justin Belcher⁶, Rowan Yewale⁷, David Jacques⁸, Jevon Robinson⁴, Tianqi Ouyang⁴, Carmine Gambino⁵, Paolo Angeli⁵, Ramakrishna Balakrishnan⁷, Belén Ponte⁹ y Pere Ginés^{1,2,3}

¹Liver Unit, Hospital Clínic of Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁴Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, EE. UU. ⁵Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine-DIMED, University of Padova, Italia. ⁶Section of Nephrology and Program of Applied Translational Research, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, EE. UU. ⁷SIMS Institute of Gastroenterology, Hepatobiliary Sciences and Transplantation, SRM Institutes for Medical Science, Jawaharlal Nehru Road, Chennai, India. ⁸Internal Medicine Department, Geneva University Hospitals, Geneva, Suiza. ⁹Nephrology Division, Medicine Specialties Department, Geneva University Hospitals, Geneva, Suiza.

Introducción: Se ha propuesto al biomarcador NGAL urinario (uNGAL) para el diagnóstico de necrosis tubular aguda (NTA) en pacientes con cirrosis descompensada (CD). Diversos estudios han mostrado resultados favorables, aunque su aplicación clínica es limitada. Se desconoce si factores como la etiología o el sexo afectan su precisión. Este estudio tiene como objetivo realizar un metaanálisis de datos individuales para evaluar la eficacia diagnóstica y pronóstica de uNGAL en CD con insuficiencia renal aguda (IRA).

Métodos: Revisión sistemática de la literatura en la que se identificaron estudios que evaluaban uNGAL como marcador de NTA en pacientes con CD. Se obtuvieron los datos de los primeros autores o de correspondencia. Se realizó un metaanálisis para identificar el punto de corte óptimo, así como estudios de sensibilidad para evaluar factores de confusión en la precisión diagnóstica y pronóstica.

Resultados: Se incluyeron datos de 7 cohortes que comprendían 824 pacientes. Se calculó el punto de corte de uNGAL para el diagnóstico de NTA replicando 20.000 muestras mediante la técnica de *bootstrapping*, identificando el valor óptimo en 232 (163-302) ng/mL. El AUROC de NGAL urinario para la identificación de NTA fue de 0,84 (0,81-0,87), con una sensibilidad de 0,73 (0,63-0,81) y una especificidad de 0,81 (0,75-0,86). El análisis de sensibilidad en subgrupos (MASLD y mujeres) descartó modificaciones en la precisión diagnóstica de uNGAL. El análisis también evaluó la capacidad predictiva de uNGAL para la resolución (total o parcial) de la IRA, siendo uNGAL un factor independiente en la mejora de la función renal, independiente del valor de creatinina ni del fenotipo de IRA.

Conclusiones: El NGAL urinario es un excelente biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de IRA en pacientes con CD. El valor de 232 ng/mL clasifica correctamente al 80% de los pacientes con CD e IRA, manteniendo la capacidad diagnóstica independientemente del momento de su determinación, la causa de la enfermedad hepática o el sexo de los pacientes, y predice la posibilidad de resolución de IRA. Estos resultados respaldan la implementación urgente de la determinación de uNGAL en hospitales que atienden un alto volumen de pacientes con CD.

52. VALOR DE LA ELASTOMETRÍA HEPÁTICA EN LA PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL EN LA CIRROSIS POR ALCOHOL COMPENSADA

Marta García-Calonge, Jacobo Martín, José Eduardo Villela, José Campos, Luisa González-Diéguez, María Varela, Lissa Franco, Andrés Castaño, 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: Evaluar la capacidad de la elastometría hepática (EH) en la predicción del riesgo de desarrollar complicaciones de la hipertensión portal (cHTP) en pacientes con (CAC), así como la influencia de la abstinencia de alcohol mantenida durante el seguimiento.

Métodos: 237 pacientes con CAC, sin historia de cHTP, sin carcinoma hepatocelular (CHC), sin trombosis portal y con una medición válida de EH (FibroScan®) seguidos de forma prospectiva. Aquellos que desarrollaron cHTP durante los primeros 6 meses de seguimiento fueron excluidos. La mayoría (88%) varones, con edad de 61 años, 66% con consumo activo de alcohol en la inclusión (CAAI), MELD de 7,2, EH de 28,4 kPa, 42% con varices y 40% con β -bloqueantes. Se realizó un análisis de riesgos competitivos considerando como tal la muerte. El seguimiento fue censurado en caso

de cHTP, CHC, pérdida o fin de seguimiento. Las variables incluidas en modelos pronósticos se excluyeron de los análisis multivariantes.

Resultados: Durante un seguimiento de 4,1 (2,1-6,9) años, 87 (37%) se mantuvieron abstinentes y 51 (21%) desarrollaron cHTP con una incidencia acumulada a 3/6/9 años de 13%/21%/36%, respectivamente. En el análisis univariado, el CAAI ($p = 0,048$), los valores de GGT ($p = 0,046$), plaq. ($p = 0,014$), alb. ($p = 0,030$), BT ($p = 0,026$), creat. ($p < 0,001$), MELD ($p < 0,001$) y EH ($p < 0,001$), 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 CAAI [OR: 2,49 (1,20-5,18)] y la EH [1,01 (1,00-1,03)] se asociaron con el desarrollo de cHTP. Cuando se introdujo la variable abstinencia durante el seguimiento en el análisis, esta [0,17 (0,06-0,47)] junto con EH [1,02 (1,00-1,03)] se asociaron con el desarrollo de cHTP. El punto de corte de la EH con mayor valor predictivo para el desarrollo de cHTP fue 25 kPa. La tasa anual de cHTP en aquellos con < 25 kPa ($n = 83$) fue de 1,50% y del 7,03% en aquellos con ≥ 25 kPa ($p < 0,001$). La abstinencia se asoció con menor riesgo de cHTP tanto en pacientes con EH < 25 [$p < 0,001$] como en aquellos con EH ≥ 25 [0,20 (0,08-0,53); $p = 0,001$]. Ningún paciente con EH < 25 y abstinentes durante el seguimiento desarrolló cHTP.

Conclusiones: Estos resultados confirman la EH como el método no invasivo con mayor capacidad para predecir el desarrollo de cHTP en pacientes con CAC, así como el valor de 25 kPa propuesto por Baveno VII. La abstinencia durante el seguimiento reduce el riesgo de cHTP en pacientes con alto riesgo y lo anula en aquellos con bajo riesgo. Todo ello resalta la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad y de la necesidad de implementar estrategias que conduzcan a la abstinencia.

53. EXCESO DE MORTALIDAD EN UCI DE LA SEPSIS EN PACIENTES CON CIRROSIS RESPECTO A POBLACIÓN SIN CIRROSIS EN DOS COHORTES PROSPECTIVAS CONTEMPORÁNEAS

Natalia Jiménez-Esquivel¹, Ignacio Retta¹, Juliana Zapatero¹, David Toapanta¹, Enric Reverter¹, Javier Fernández^{1,2} y Octavi Bassegoda¹

¹UCI Hepática, Liver Unit, Clínic Barcelona, España.

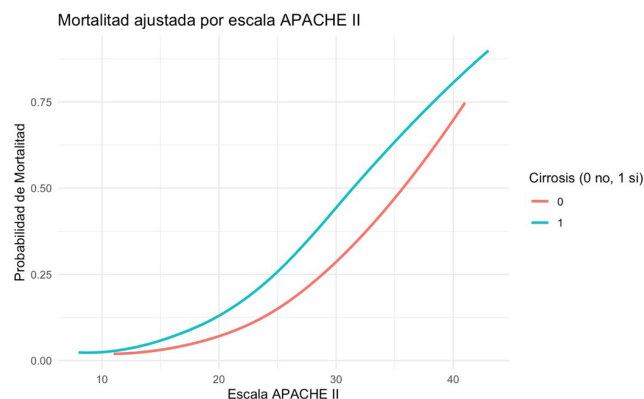
²EF-CLIF Consortium, Barcelona, España.

Introducción: La sepsis es frecuente en pacientes con cirrosis y puede requerir ingreso en UCI. Estudios previos sugerían que la mortalidad a corto plazo excedía el 50%, limitando su acceso a las UCI. Nuestra hipótesis es que este exceso de mortalidad no es tan alto y puede deberse en parte a un mayor número e intensidad de fracasos de órgano. El objetivo es analizar la mortalidad en UCI de la sepsis de una cohorte con cirrosis respecto una cohorte sin cirrosis.

Métodos: Estudio prospectivo de cohortes incluyendo todos los pacientes consecutivos con sepsis ingresados en la UCI Hepática del Clínic Barcelona de febrero 2022 a septiembre 2024. Análisis de mortalidad en UCI con regresión logística, ajustada a escalas que miden el número e intensidad de los fracasos orgánicos SOFA y APACHE a la admisión.

Resultados: De 1.475 ingresos, 502 (34%) presentaban sepsis. De estos, 207 (41%) presentaban cirrosis y 295 (58%) no la presentaban. Los focos de infección más frecuentes en cirróticos fueron abdominal (22%), respiratorio (15%) y la bacteriemia sin foco (14%). En los pacientes sin cirrosis el foco abdominal fue el más frecuente (38%) seguido del respiratorio (22%). El 68% de los cirróticos requerían soporte vasoadyutor y el 31% soporte respiratorio comparado con un 51% y un 18% en los no cirróticos. La mortalidad en UCI de los cirróticos fue del 24% comparado con 10% en los no cirróticos. SOFA y APACHE fueron superiores en cirróticos. El riesgo de morta-

lidad fue superior en los pacientes con cirrosis, OR 2,6 (IC95% 1,6-4,48). Al ajustar por APACHE, el riesgo de mortalidad disminuyó, OR 1,96 (IC95% 1,14-3,39) y dejó de ser significativamente superior al ajustar por SOFA, OR 1,31 (IC95% 0,74-2,3).



Conclusiones: Los pacientes con cirrosis que ingresan por sepsis en UCI tienen mayor mortalidad que una cohorte similar sin cirrosis, pero no justifica un menor acceso a UCI. Este exceso de mortalidad se debe en parte al mayor número e intensidad de fracasos orgánicos al momento del ingreso.

54. EL MODELO ABID-LSM PREDICE LA DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS POR MASLD UTILIZANDO PARÁMETROS NO INVASIVOS

Anna Soria¹, Luis Calzadilla Bertot^{2,3}, Alba Jiménez-Masip^{4,5}, Isabel Serra⁶, Teresa Broquetas^{7,8}, Mercedes Vergara⁹, Adrià Rodríguez¹⁰, Cautar El-Maimouni¹¹, Sergio Muñoz Martínez^{4,5}, José A. Carrión^{7,8}, Albert Pardo¹⁰, Juan M. Pericàs^{4,5}, Leon A. Adams^{2,3} e Isabel Graupera¹

¹Liver Unit, Hospital Clínic, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, FCRB-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España. ²Medical School, University of Western Australia, Nedlands WA, Australia. ³Department of Hepatology, Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands WA, Australia. ⁴Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ⁵Vall d'Hebron Institute for Research, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, ISCIII, Barcelona, España. ⁶Departament d'Hepatologia, Hospital Dr. Josep Trueta, Secció d'Hepatologia, Girona, España. ⁷Secció d'Hepatologia, Servei de Gastroenterologia, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁸Institut de recerca mèdica Hospital del Mar (IMIM), Departament de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España. ⁹Unitat d'hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España, Institut Carles III, CIBERehd, España. ¹⁰Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España. ¹¹Liver Unit, Hospital Clínic, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Barcelona, España.

Introducción: La predicción del riesgo de descompensación en pacientes con cirrosis por MASLD (CH-MASLD) es crucial para identificar los que se pueden beneficiar de un tratamiento. El modelo ABIDE es una herramienta predictiva de descompensación que considera AST/ALT, bilirrubina, INR, diabetes tipo 2 y varices esofágicas. El objetivo del trabajo es validar el modelo ABIDE y utilizar métodos no invasivos, substituyendo las varices esofágicas por la rigidez hepática (LSM) y compararlo con otros modelos predictivos.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo de 273 pacientes con CH-MASLD identificados entre 2009-2018. Exclusión: CHC, descompensación o trasplante previos, MELD score ≥ 15 o Child-Pugh ≥ 7 . Se usó un modelo de regresión de riesgos competitivos para determinar la incidencia de descompensación a 5 años. La precisión pronóstica de los modelos ABIDE y ABIDE-LSM se evaluaron con el área bajo la curva tiempo-dependiente (tAUC) y se comparó con la LSM, modelos séricos y con el gradiente de presión venosa hepática (GPVH).

Resultados: Tras 31 meses de seguimiento (RIQ 20-60) se descompensaron 54 pacientes (20%). El poder discriminativo de predicción de descompensación a 5 años del modelo ABID-LSM (tAUC 0,80) fue mejor que el ABIDE (tAUC 0,75, $p = 0,03$) y la LSM (tAUC 0,69, $p < 0,001$). Dicho modelo estaba bien calibrado (pendiente 0,99) y tenía una buena exactitud global (Brier score integrado 0,15). El punto de corte de ≥ 10 separó los pacientes de alto y bajo riesgo de descompensación a 5 años (28 vs. 11%, sHR = 3,8, IC95% 1,74-8,39, $p < 0,001$). La precisión predictiva del ABID-LSM también fue superior a otros modelos serológicos ($p < 0,001$, tabla), además correlacionó adecuadamente con el GPVH ($p(\text{ro}) = 0,51$) pero con una tAUC superior (0,79 vs. 0,71, $p < 0,001$).

Tabla 1. Comparación de los modelos de predicción de descompensación hepática a 5 años en pacientes con cirrosis hepática por MASLD

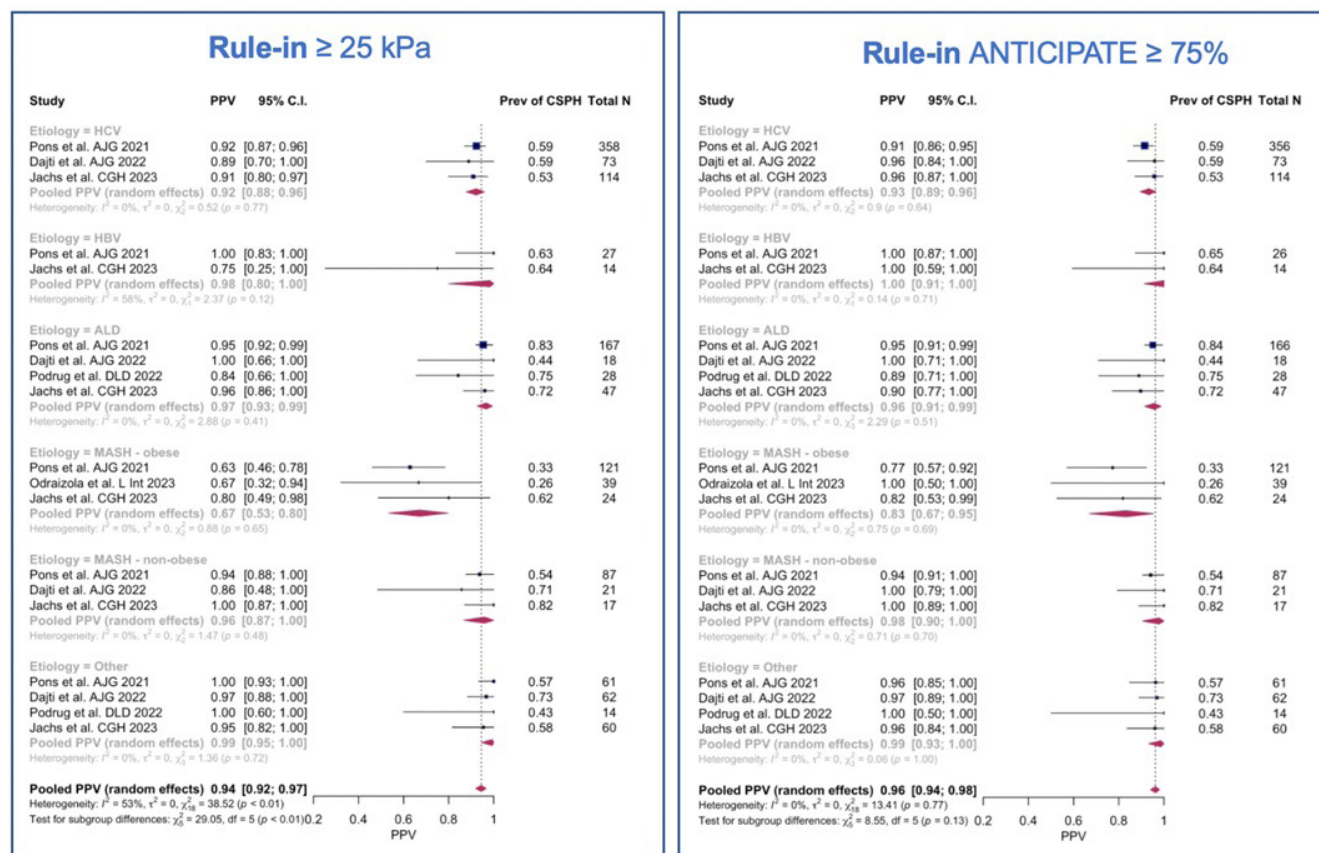
Modelos	Predicción de descompensación hepática a 5 años	
	tAUC (95 % CI)	p valor vs ABID-LSM
ABID-LSM	0.80 (0.76-0.83)	-
vs NFS	0.72 (0.66-0.78)	$p < 0.001$
vs FIB-4	0.74 (0.70-0.79)	$p < 0.001$
vs ALBI	0.72 (0.62-0.84)	$p < 0.001$
vs ALBI-FIB-4	0.73 (0.66-0.79)	$p < 0.001$
vs ANTICIPATE-NASH	0.74 (0.70-0.82)	$p < 0.001$
vs ANTICIPATE	0.69 (0.64-0.78)	$p < 0.001$
vs MELD	0.67 (0.64-0.70)	$p < 0.001$
vs NAFLD decompensation risk score	0.65 (0.57-0.70)	$p < 0.001$

Conclusiones: El modelo ABID-LSM tiene una mejor capacidad predictiva de descompensación a 5 años en CH-MASLD que otros modelos y el punto de corte de 10 es el que mejor diferencia los pacientes de alto y bajo riesgo.

55. VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE BAVENO VII PARA EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA (CSPH): REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES

Juan Bañares¹, Mònica Pons^{1,2}, Thomas Reidberger³, Antonio Colecchia⁴, Ivica Grigorević⁵, José Ignacio Fortea⁶, Juan G. Abraldes⁷ y Joan Genescà^{2,8}

¹Liver Unit, Digestive Diseases Division, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Austria; Department of Medicine III and Clinical Research Group Mechanisms in Portal Hypertension, Medical University of Vienna, Austria. ⁴Gastroenterology Unit, Department of Medical Specialties, University of Modena, Reggio Emilia, and Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena, Italia. ⁵Department of Gastroenterology, Hepatology and Clinical Nutrition, University Hospital Dubrava, University of Zagreb



School of Medicine and Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Zagreb, Croacia. ⁶Gastroenterology and Hepatology Department, Clinical and Translational Research in Digestive Diseases, Valdecilla Research Institute, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, España. ⁷Liver Unit, Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá. ⁸Liver Unit, Digestive Diseases Division, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: El diagnóstico de CSPH puede realizarse por criterios no invasivos (Baveno VII), pero una proporción alta de pacientes no puede ser clasificada con precisión, sobre todo obesos con MASH. Los modelos ANTICIPATE $\pm$ NASH realizan una predicción del riesgo de CSPH y es probable que mejoren el diagnóstico de CSPH. El objetivo fue validar los criterios de Baveno VII y mejorarlos con los modelos ANTICIPATE.

Métodos: Revisión sistemática de estudios dirigidos a validar los criterios de Baveno VII para CSPH en Medline/WoS/Google Scholar/Embase. La estrategia de búsqueda fue "CSPH" (AND) "Baveno VII", abarcando desde el consenso de Baveno VII hasta 12/2023. Se analizaron mediante metanálisis de datos individuales los criterios de Baveno VII por estudio y etiología (*rule-in*: LSM (rigidez hepática) ≥ 25 kPa y *rule-out*: LSM < 15 kPa + plaquetas ≥ 150.000) y se exploró la utilización de valores de riesgo de CSPH de ANTICIPATE $\pm$ NASH para unos VPP y VPN del $\geq 90\%$.

Resultados: Tras identificar 566 artículos, se seleccionaron 5 con 1.589 pacientes de distintas etiologías de cACLD. LSM ≥ 25 kPa mostró un excelente VPP agrupado por estudio (92%) y en todas las etiologías, excepto en MASH obesos (fig.). Se identificó un valor de ANTICIPATE $\pm$ NASH $\geq 75\%$ (fig.) como el más adecuado, con un aumento en VPP global (94%), mejorando la predicción en MASH obe-

sos (0,67 vs. 0,83; $p < 0,001$), incrementando el % de pacientes clasificados como CSPH del 40 al 45% y disminuyendo los pacientes no clasificados un 5%, hasta un 40%. Por otro lado, el VPN agrupado por estudio del criterio de exclusión de CSPH (LSM < 15 kPa y plaquetas ≥ 150.000) fue del 99%, sin diferencias entre etiologías.

Conclusiones: Los criterios de Baveno VII para CSPH clasifican adecuadamente todos los pacientes, excepto los MASH obesos. Utilizando el punto de corte de los modelos ANTICIPATE $\pm$ NASH $\geq 75\%$ para detectar CSPH mejora la capacidad diagnóstica global y especialmente en MASH obesos por lo que sería recomendable su uso.

56. FACTORES CLÍNICOS Y HEMODINÁMICOS ASOCIADOS CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Júlia Vidal-Sánchez¹, Natalia Jiménez-Esquivel², Anna Baiges³, Josep Sanahuja¹, Fanny Turón³, Virginia Hernández-Gea³, Juan Carlos García-Pagán³, Annabel Blasi¹ y Enric Reverter²

¹Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic de Barcelona, España. ²UCI Hepática y Digestiva, Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Hemodinámica Hepática, Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción: La cirrosis hepática con hipertensión portal ocasiona alteraciones hemodinámicas con retención hidrosalina, aumento del volumen plasmático, índice cardíaco (IC) y disminución de resistencias vasculares sistémicas (RVS). El efecto de estas alteraciones hemodinámicas con los niveles de hemoglobina no ha sido específicamente evaluada. Estudios transversales previos sugieren que la anemia agrava la circulación hiperdinámica, aunque es incierto si la anemia es causa o consecuencia de la misma.

Objetivos: Estudiar en pacientes con cirrosis la asociación de los niveles hemoglobina con variables clínicas y hemodinámicas hepática y sistémica, tanto a nivel basal como en relación a cambios temporales de las mismas.

Métodos: Cohorte retrospectiva de pacientes (2006-2023) con cirrosis y dos estudios hemodinámicos (hepático y sistémico) seriadados con al menos tres meses de separación y sin intercorrientes relevantes (hemorragia, infección, ingreso). Entre los dos estudios, los pacientes incluidos recibieron (en su mayoría) tratamientos que modulan la hemodinámica sistémica y hepática: colocación de TIPS, inicio de β -bloqueantes y curación etiológica (VHC+). Se estudiaron las variables basales clínicas y hemodinámicas asociadas al nivel de hemoglobina y la asociación del cambio de hemoglobina con el del resto de variables (valores absolutos y porcentuales).

Resultados: Se incluyeron 242 pacientes: 88 (36%) con erradicación del VHC, 71 (29%) con colocación de TIPS, 33 (14%) con inicio de β -bloqueantes y 50 (21%) sin eventos significativos entre estudios. La edad media fue de 59 años, con MELD de 11 puntos (IQR 9-13), hemoglobina 128 g/L (11-14), IC 3,35 l/min/m² (2,8-3,9) y GPVH de 16 mmHg (13-19,5). A nivel basal, diferentes variables clínicas y de función hepática (protrombina, albúmina, Child, MELD, Na, ascitis), hemodinámica sistémica (IC, RVS, presión arterial media-PAM) y hepática (GPVH, PSHE) se correlacionaron con los niveles de hemoglobina. Al análisis multivariado la albúmina ($\beta = 0,413$), el grado de ascitis ($\beta = -0,245$) y el IC o RVS indexadas ($\beta = -0,204$ y $\beta = 0,233$, respectivamente) se correlacionaron con la hemoglobina (R2 ajustado 0,38). Analizando los cambios entre estudios hemodinámicos se observó correlación del cambio de hemoglobina con los cambios en albúmina ($\beta = 0,455$), IC ($\beta = -0,207$) y PAM ($\beta = 0,134$) (o RVS indexadas, $\beta = 0,242$); R2 ajustada global 0,34. Los cambios en la hemodinámica hepática no se correlacionaron de manera independiente con los cambios de hemoglobina. El análisis en subgrupos (TIPS, propranolol, VHC) mostró resultados similares. La albúmina fue el factor más fuertemente asociado a la hemoglobina y sus cambios en todas las comparaciones.

Conclusiones: La hemoglobina y sus cambios temporales en pacientes con cirrosis se correlacionan mayormente con los niveles de albúmina y variables de hiperdinamia y retención hidrosalina, sugiriendo un fuerte componente dilucional en sus valores.

57. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL IMPACTO DEL USO DE LOS BETABLOQUEANTES NO CARDIOSELECTIVOS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO DESPUÉS DE UNA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA

Alejandro Fernández Soro¹, Victoria Lobo Antuña², Carlos Alventosa Mateu¹, Inmaculada Castelló Miralles¹, Mercedes Latorres Sánchez¹, Moisés Diago Madrid¹ y Juan José Urquijo Ponce¹

¹Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, España. ²Servicio de Medicina interna, Hospital General Universitario de Valencia, España.

Introducción: Los betabloqueantes no cardioselectivos (NSBB) son el único tratamiento no etiológico con un impacto positivo en la evolución de la hepatopatía crónica avanzada (HCA). Actualmente se indican en HCA compensada con datos de hipertensión portal clínicamente significativa y en HCA descompensada con varices esofagogástricas. Sin embargo, su utilidad en HCA descompensada con ascitis, pero sin varices esofagogástricas, no está definido.

Objetivos: Comparar la evolución de los pacientes con HCA tratados y no tratados con NSBB tras un primer episodio de ascitis.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes con HCA ingresados en el Hospital General de Valencia por una primera descompensación ascítica entre 2013 y 2023. Los pacientes tratados con NSBB en el momento del ingreso o con cualquier otra des-

compensación previa de la HCA fueron excluidos. Se comparan las variables demográficas, evolución clínica y mortalidad en los grupos con y sin tratamiento con NSBB mediante Chi-cuadrado para variables categóricas y test U de Mann-Whitney o test Student para variables continuas. Consideramos significativa $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 92 pacientes, edad media 59,22 $\pm$ 9,88 años, 86% varones. Predominaron la etiología enólica (75%) y hepatitis C (16%). Tras la primera descompensación ascítica, el 54,9% no inició tratamiento con NSBB, mientras que el 45,1% sí lo inició, un 56% con propranolol y el 44% con carvedilol. No observamos diferencias entre los grupos NSBB y no NSBB respecto a edad, sexo, etiología de la HCA o Child-Pugh/MELD en el momento de la primera descompensación ascítica. En el seguimiento posterior observamos una mayor probabilidad de nueva descompensación hepática en el grupo no NSBB (75 vs. 63%, OR 1,23, $p = 0,25$). Este evento además ocurrió de forma más precoz en el grupo no NSBB (9,04 $\pm$ 10,69 vs. 13,19 $\pm$ 19,05 meses, $p = 0,3$). El grupo no NSBB presentó mayor probabilidad de presentar más de un evento de descompensación hepática (67 vs. 49%, OR 2,99, $p = 0,08$) y precisó un mayor número de hospitalizaciones por este motivo (2,3 $\pm$ 2,3 vs. 1,61 $\pm$ 1,84, $p = 0,14$). El grupo no NSBB también presentó mayor necesidad de entrada en el programa de paracentesis evacuadoras (33 vs. 15%, OR 4,23, $p = 0,039$). Sin embargo, no apreciamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad tras el primer episodio de descompensación ascítica entre los grupos no NSBB y NSBB (57 vs. 51%, $p = 0,66$). En cambio, en los pacientes fallecidos, la mortalidad fue más precoz en el grupo no NSBB (22,5 $\pm$ 23,2 vs. 37,73 $\pm$ 31,6 meses, $p = 0,046$).

Conclusiones: En nuestro estudio se aprecia que tras una primera descompensación hidrópica la evolución fue más favorable en aquellos pacientes que recibieron NSBB, con un menor número de nuevas descompensaciones hepáticas, paracentesis evacuadora y aumento de meses hasta el fallecimiento. Por tanto, el tratamiento con NSBB podría ser beneficioso tras un primer episodio de ascitis, independientemente de la presencia de varices.

58. UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA DE BAZO EN LA PREDICCIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE TIPS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Asunción Ojeda¹, Lara Orts¹, Joana Codina¹, Pamela Vizcarra¹, M. Àngels Falgà¹, Anna Darnell², Ernesto Belmonte², Alexandre Soler², Valeria Pérez-Campuzano¹, Sarah Shalaby¹, Wagner E. Ramírez Quesada¹, Anna Baiges¹, Virginia Hernández Gea¹, M. Ángeles García Criado², Juan Carlos García Pagán¹ y Fanny Turón¹

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-RARE-LIVER), Barcelona, España. ²Department of Radiology, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

Introducción: La disfunción de TIPS (definida como gradiente de presión porto-cava (GPP) > 12 mmHg) es frecuente y puede manifestarse con graves complicaciones de la hipertensión portal (HTP). El gold estándar para su diagnóstico es la cateterización del TIPS con medición del GPP. La ultrasonografía-doppler (US) utilizada como cribado presenta elevada sensibilidad (S) del 90% pero especificidad (E) del 45%, lo que obliga a revisar un número importante de pacientes con TIPS normo funcionante. El objetivo del estudio es evaluar si la elastografía de bazo (SSM) es eficaz, de forma aislada o complementaria a la US para detectar disfunción del TIPS.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte prospectiva de pacientes con cirrosis hepática sin trombosis portal,

que disponían de una revisión rutinaria de TIPS y SSM en el mes de su colocación. Se excluyeron pacientes con trombosis portal y/o trombosis de TIPS. Se consideró como sospecha de disfunción por US la aparición de ascitis ecográfica, una velocidad portal media < 28 cm/s con flujo intrahepático hepatofugal o < 39 cm/s con flujo hepatopetal.

Resultados: Se incluyeron 57 pacientes, 44 (75,9%) eran varones con una mediana de edad de 57,5 (49-66) años. En la revisión 12 (21%) enfermos presentaron disfunción y 45 (79%) no. La media de SSM en pacientes con disfunción de TIPS fue significativamente mayor que en pacientes sin disfunción (51 ± 14 Kpa vs. 36 ± 10 KPa; $p < 0,000$). El punto de corte más sensible para detectar disfunción fue 30 Kpa (AUROC 0,805) con una S 100%, pero E 36% y valor predictivo positivo 29%. Aplicando este valor, se hubiesen revisado 41 pacientes de los que solo 12 disfuncionaban. De los 57 pacientes, 50 contaban con US de control (8 de los cuales con TIPS disfuncionante). De estos, 22 pacientes (38,6%) cumplían criterios ecográficos de disfunción, que solo se confirmó en 7 en la revisión hemodinámica. La estrategia de aplicar el punto de corte de 30 Kpa a los 22 pacientes en los que la US sugería disfunción permitió detectar todas las disfunciones reales y ahorrar la revisión en 7/22 enfermos (32% de los que la US sugiere disfunción).

Conclusiones: La SSM aplicada de forma aislada parece tener un valor menor que la US para detectar disfunción del TIPS. Su aplicación en el subgrupo que la US sugiere disfunción (con un valor de 30 Kpa), permite ahorrar revisiones de TIPS innecesarias. Estos datos preliminares deben ser confirmados en series más amplias.

59. ANÁLISIS MULTICÉNTRICO DEL USO DE AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBOPOYETINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Cristina Polo-Cuadro¹, Eduardo Morales-Espino², Silvia Bernat Pablo³, José Luis Castro⁴, José Ignacio Fortea⁵, Elba Llop⁶, Andrés Cárdenas⁷ y Vanesa Bernal Monterde¹

¹Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IISA. Zaragoza, España. ²Hematología, Hospital Insular Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España. ³Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de La Plana Vila-Real, España. ⁴Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

⁵Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ⁶Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHSA, Ciberhd, Madrid, España. ⁷GI & Liver Transplant Unit, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España.

Introducción: La trombocitopenia grave (TPG; plaquetas < 50.000/ μ l) es frecuente en los pacientes con cirrosis hepática (CH) y puede aumentar el riesgo de sangrado. Dos análogos del receptor de la trombopoyetina (ART) tienen indicación en estos pacientes previo a un procedimiento invasivo programado (PIP), siendo una alternativa a la transfusión de plaquetas (TPL); sin embargo, su uso en la práctica clínica no está muy extendido. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de los ART previos a PIP en vida real.

Métodos: Estudio observacional longitudinal retrospectivo multicéntrico que incluye todos los casos de uso de ART en pacientes con CH y TPG sometidos a un PIP en 6 centros españoles. Se realizó seguimiento al mes. Estadística con el software R.

Resultados: Se registraron 51 casos en 41 pacientes. Se excluyeron dos, uno por realizarse el PIP de urgencia y el otro por asociar aplasia medular. 67,3% hombres, edad $65,6 \pm 9,95$ años, 3 recibieron lusotrombopag y el resto avatrombopag. La etiología CH más frecuente fue el alcohol (N = 28, 57,1%), la mayoría eran Child A (N = 32, 65,3%), MELD score medio de $12 \pm 4,3$. 37 (75,5%) tenían varices esofágicas. 21 (42,8%) había presentado algún episodio de

descompensación hepática previa. La enfermedad renal crónica fue común (N = 24, 49%), mientras que el hepatocarcinoma (N = 3, 6%), la trombosis venosa previa (N = 2, 4,1%) y el tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes (N = 2, 4,1% cada uno) fueron infrecuentes. 13 de 44 pacientes (29,5%) y 16 de 46 (34,78%) habían recibido en alguna ocasión transfusión de concentrados de hematies y/o TPL, respectivamente. La mediana de plaquetas basal (previo a ART) era 40.000/ μ l (13.000-50.000). La indicación de ART fue la realización de varios PIP en 17 pacientes (41,5%) seguido de la refractariedad a la TPL en 14 (34,1%). En 32 (66,7%) casos, los PIP realizados fueron de alto riesgo hemorrágico siendo la endoscopia terapéutica (42,86%) y la cirugía (36,7%) los más frecuentes. En 4 casos se administró ART previo a biopsia/ablación percutánea (8,1%), técnica endovascular (2%) o neurocirugía (8,2%). En el 67,3% el PIP se realizó con/durante ingreso. 7 (14,3%) recibieron además TPL el día del PIP; 3 (42,86%) de ellos con plaquetas > 50.000/ μ l. La mediana de plaquetas el día del PIP fue de 88.000/ μ l (23.000-198.000/ μ l) y al mes del procedimiento 60.000/ μ l (13.000-220.000/ μ l), mientras que la hemoglobina fue de 12 g/dl (7,8-15) y 11,5 g/dl (7,6-15,1), respectivamente. 42 (85,71%) casos presentaban plaquetas > 50.000/ μ l el día del PIP y 29 de 42 (69%) al mes del PIP. No se observaron complicaciones tromboembólicas ni hemorrágicas a los 30 días del PIP. Hubo 2 *exitus*, uno por edema agudo de pulmón y otro por sepsis.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con CH y TPG respondieron favorablemente al tratamiento con ART, incrementaron su recuento plaquetario y no precisaron TPL pudiendo realizarse el PIP sin complicaciones hemorrágicas ni trombóticas.

60. NIVELES DE NT-PROBNP COMO PREDICTOR DE FALLA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA Y MORTALIDAD EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

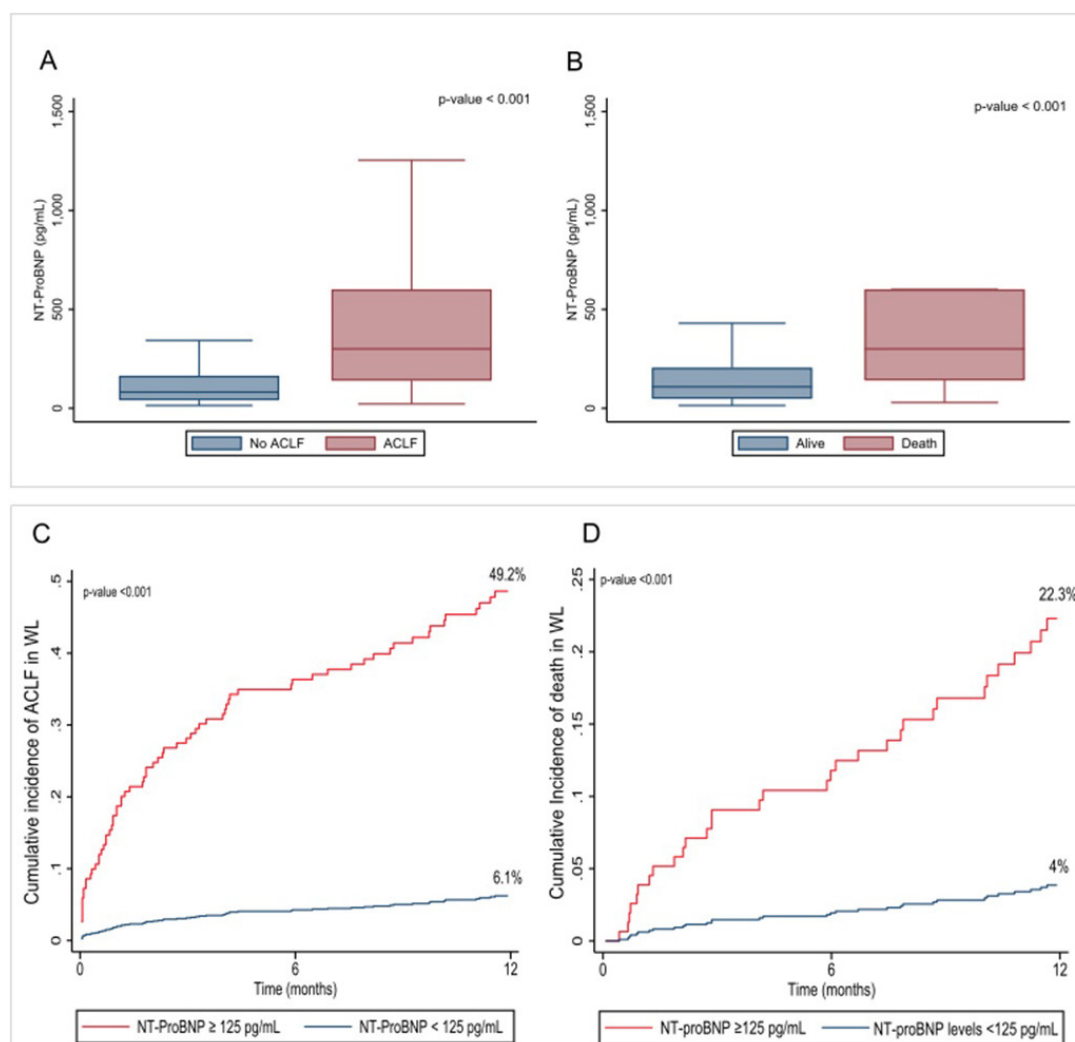
Juan Manuel Díaz^{1,2,3}, Rocío Blanco⁴, Lorena Savluk⁵, María Nelly Gutiérrez-Acevedo¹, Agustina Martínez Garmendia¹, Carlos de la Peña-Ramírez², Sebastián Marciano⁴, Juan Carlos Spina⁵, Ignacio Bluro⁶, Adrián Gadano¹, Diego Giunta⁶, Javier Fernández^{2,7} y Ezequiel Mauro^{1,3,7}

¹Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ²European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF CLIF), Barcelona, España. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Departamento de Ecocardiografía, División de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ⁵Departamento de Radiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ⁶Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ⁷Unidad de Hígado, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona, España.

Introducción: La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) es una grave complicación de la cirrosis, caracterizada por alta mortalidad y acceso limitado a trasplante hepático (TH). Aunque el NT-proBNP ha sido propuesto como biomarcador, su capacidad para predecir el desarrollo de ACLF y mortalidad en lista de espera (LE) no ha sido estudiada.

Métodos: Estudio observacional que incluyó a 277 pacientes con cirrosis en LE entre 2014 y 2020 en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Se recogieron datos clínicos, como sarcopenia, cistatina C (CysC) y NT-proBNP al ingreso en LE. Se realizó un análisis de riesgos competitivos considerando el TH y la muerte como riesgos para desarrollar ACLF, y el TH como competidor de mortalidad en LE. Se utilizó el dintel de NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, basado en estudios previos.

Resultados: Tras una mediana de seguimiento de 9 meses, 89 (32%) pacientes desarrollaron ACLF, 58 (30,8%) recibieron TH sin



desarrollar ACLF y 10 (3,6%) fallecieron o fueron delistados sin ACLF. La mediana de NT-proBNP al ingreso fue de 123 pg/mL (58-257) y el MELD-Na fue de 16 (13-22). La gravedad de ACLF al diagnóstico fue: 39% ACLF-1, 31% ACLF-2 y 29% ACLF-3. Los niveles de NT-proBNP se asociaron con mayor riesgo de ACLF [81 (42-163) pg/mL vs. 300 (141-600) pg/mL, $p < 0,001$]. Además, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL se asoció con mayor incidencia de ACLF a los 3 y 12 meses (28,5% y 49,2 vs. 3,6% y 6,1%; $p < 0,001$) y mayor mortalidad a 1 año (22,3 vs. 4%; $p < 0,001$). En el análisis multivariado, ajustado por variables pronósticas como ser MELD-Na y CysC, los niveles de NT-proBNP ≥ 125 pg/mL se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollar ACLF (sHR 4,00; IC95%: 1,76-9,10; $p = 0,001$) y mortalidad en LE (sHR 3,89; IC95%: 1,28-11,79; $p = 0,016$).

Conclusiones: NT-proBNP ≥ 125 pg/mL es un predictor independiente del desarrollo de ACLF y mortalidad en LE. Su integración en la práctica puede facilitar intervenciones preventivas y mejorar la priorización en LE.

61. THE ASSOCIATION OF TESTOSTERONE WITH FRAILTY METRICS IN ADVANCED CHRONIC LIVER DISEASE

Miguel Sogbe¹ and Andrés Duarte-Rojo²

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

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA.

Introduction: Frailty is common in advanced chronic liver disease (AdvCLD) and is linked to sarcopenia, and low testosterone. Key assessment tools for frailty in this population include the Liver Frailty Index (LFI), the 6-Minute Walk Test (6MWT), and gait speed. This study investigates the relationship between testosterone levels and these frailty measures in men with AdvCLD.

Methods: In this prospective cohort study of 197 male AdvCLD patients awaiting liver transplantation, frailty was assessed using the LFI, 6MWT, and gait speed. Participants were classified as having low or normal testosterone levels, and associations with frailty measures were analyzed using multivariable linear and logistic regression models.

Results: Of the 197 patients, 41 (20.8%) had low testosterone levels. This group was more likely to have a higher Child-Pugh class, elevated MELD-Na scores, and a history of hepatic encephalopathy compared to patients with normal testosterone levels ($p < 0.05$). Those with low testosterone also demonstrated greater frailty, with significantly poorer performance on the LFI and shorter distances on the 6MWT ($p < 0.05$). Although these patients tended to have slower gait speeds, this difference did not reach statistical significance ($p = 0.106$). In multivariable regression analysis, including age, MELD-Na score, and Child-Pugh score, only low testosterone levels (OR 2.4, $p = 0.043$) were independently associated with frailty. Similarly, in multivariable linear regression, testosterone levels were independently associated with LFI scores and 6MWT ($p < 0.05$).

Table. Association testosterone levels and clinical features

Characteristic	Low testosterone (n=41)	Normal testosterone (n=156)	P value
Age, mean (SD), y	60.4 (8.6)	58.7 (9.2)	0.274
Height, mean (SD), cm	176.1 (7.5)	174.9 (6.7)	0.344
Weight, mean (SD), kg	98.1 (25.2)	92.2 (19.9)	0.112
BMI, mean (SD), kg/m ²	31.4 (7.2)	30.1 (6.3)	0.233
Etiology of liver disease, No (%)			0.181
• Alcoholic	19 (46.3)	55 (35.3)	
• MASLD	16 (39.0)	53 (34.0)	
• HCV	4 (9.8)	15 (9.6)	
• HCV + alcohol	1 (2.4)	10 (6.4)	
• Others	1 (2.4)	23 (14.7)	
Child-Pugh Class, No (%)			<0.001
• A	3 (7.3)	37 (23.7)	
• B	18 (43.9)	90 (57.7)	
• C	20 (48.8)	29 (18.6)	
History of HE, No (%)			0.003
• No	6 (14.6)	61 (39.1)	
• Yes	35 (85.4)	95 (60.9)	
MELD-Na score, mean (SD)	19.7 (8.9)	14.1 (5.7)	<0.001
Total bilirubin, mean (SD), mg/dL	3.3 (3.0)	2.4 (2.7)	0.034
Creatinine, mean (SD), mg/dL	1.4 (1.0)	1.2 (1.2)	0.364
Albumin, mean (SD), g/dL	3.0 (0.5)	3.4 (0.5)	<0.001
LFI, mean (SD), units	4.2 (0.8)	3.5 (0.9)	<0.001
Physical frailty level, No (%)			0.001
• Robust	5 (12.2)	49 (31.4)	
• Pre-frail	21 (51.2)	85 (54.5)	
• Frail	15 (36.6)	22 (14.1)	
6MWT, mean (SD), mts	270 (122.9)	339 (118.29)	0.001
Gait Speed, mean (SD), (m/s)	0.9 (0.2)	1.1 (0.2)	0.106

Conclusions: Low testosterone is associated with increased frailty in male patients with AdvCLD. Additional research may help identify therapeutic approaches to improve frailty in this patient group.

62. LA APLICACIÓN DE CRITERIOS DE CALIDAD EN LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO MEJORA LA PREDICCIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Yolanda Sánchez-Torrijos¹, Eva Román², Fátima Torres¹, Germán Soriano², Virginia Aguilera³, Naujot Kaur², María del Carmen Rico¹, María Poca², Carmen Sendra⁴, Raquel Millán¹, Manuel Romero Gómez^{1,5,6,7} y Javier Ampuero^{1,5,6,7}

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España. ³Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. ⁴Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España. ⁵Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ⁶Universidad de Sevilla, España. ⁷CIBERehd, España.

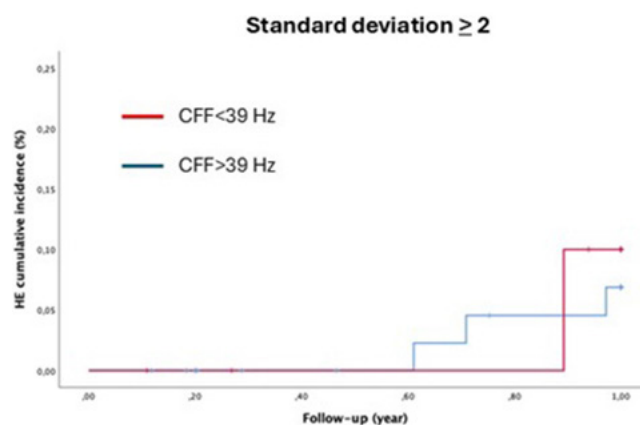
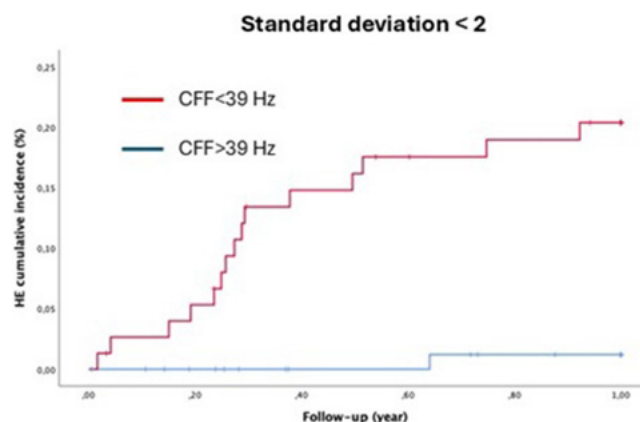
Introducción: La frecuencia crítica de parpadeo (FCP) es un test capaz de determinar la incidencia de encefalopatía hepática (EH) y prevalencia de encefalopatía hepática mínima (EHm) cuando la media de diez mediciones es inferior a 39 Hz.

Objetivos: Definir criterios de calidad en la FCP para incrementar el rendimiento en la identificación de EHm y predicción de EH clínica durante el primer año tras la prueba.

Métodos: Estudio multicéntrico donde se incluyeron retrospectivamente 230 pacientes con cirrosis. Se les realizó FCP, recogiendo las diez mediciones de forma individualizada para analizar la media, mediana y valor nadir, así como la desviación típica (DT) y el rango intercuartílico. Además, se realizó PHES (n = 149) para la detección de EHm. Las variables basales se recogieron al tiempo de la FCP. Los pacientes se siguieron hasta EH, trasplante, TIPS, *exitus* o un año de seguimiento tras FCP.

Resultados: El 57% fueron hombres, con una edad de 60,3 ± 9,5 años. La principal etiología fue alcohol (53%). El 8,7% (20/230) de los pacientes tuvo EH en el primer año. La media de FCP correlacionó con la mediana (r = 0,992; p = 0,0001) y el valor nadir (r = 0,855; p = 0,0001). FCP < 39 Hz predijo EH clínica (19,6 vs. 2,7%;

log rank 18,644; p = 0,0001), aunque mejor en pacientes con DT < 2 (19,7 vs. 1,1%; log rank 16,373; p = 0,0001), que si DT ≥ 2 (8,3 vs. 6%; log rank 0,119; p = 0,730) (fig.). En el análisis multivariante, FCP < 39 Hz se asoció a EH cuando DT < 2 (HR 12,0 (IC95% 1,54-93,24); p = 0,018), junto con albúmina (HR 0,28 (IC95% 0,11-0,74); p = 0,010). Por otro lado, FCP < 39 Hz se asoció a EHm en la población global (56,9 vs. 33%; p = 0,004), especialmente en presencia de DT < 2 ((61,9 vs. 24%; p = 0,0001) vs. DT ≥ 2 (30 vs. 50%; p = 0,261)).



Conclusiones: La frecuencia crítica de parpadeo predijo encefalopatía hepática clínica y mínima cuando la desviación típica fue inferior a 2 respecto a las diez mediciones habituales. Este criterio deberá considerarse en el futuro para la validez de sus resultados.

63. IMPACTO PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL POR MÉTODOS NO INVASIVOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA INTERVENIDOS DE CIRUGÍA MAYOR ABDOMINAL

Lidia Canillas^{1,2,3}, Amalia Pelegrina^{1,3,4}, Fawaz Wasef León^{1,5}, Aina Salis^{1,5}, Elena Colominas-González^{1,6}, Antonia Caro², Juan Sánchez⁷, Juan Álvarez⁸, Fernando Burdío^{1,3,4} y José A. Carrión^{1,2,3,5}

¹Departamento de Medicina i ciencias de la vida, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España. ²Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ³IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, España. ⁴Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁵Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital

del Mar, Barcelona, España. ⁷Sección de Abdomen, Servicio de Radiología, Hospital del Mar, Barcelona, España. ⁸Servicio de Anestesia, Hospital del Mar, Barcelona, España.

Introducción: En pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA) intervenidos de cirugía mayor, la hipertensión portal grave, definida por un gradiente de presión venosa hepático ≥ 20 mmHg (GPVH ≥ 20), se asocia con una mayor mortalidad posoperatoria¹. Se requieren estudios que evalúen el impacto de este diagnóstico mediante técnicas no invasivas.

Objetivos: Comparar la mortalidad posoperatoria en función de la presencia o ausencia de variables no invasivas sugestivas de un GPVH ≥ 20 .

Métodos: Estudio retrospectivo y unicéntrico en pacientes con EHCA intervenidos de cirugía mayor abdominal entre 2010-2019. Se define EHCA como: 1) elastografía de transición (ET) > 15 kPa; y/o 2) ecografía con signos de hepatopatía crónica, y/o 3) datos de hipertensión portal. Se definió hipertensión portal severa por métodos no invasivos (niHPS20) según los parámetros publicados previamente²: 1) esplenomegalia (> 13 cm) y plaquetopenia $< 100.000/\mu\text{L}$; 2) ET $> 42,8$ kPa; 3) gastroscopia con varices grandes. Comparar pacientes sin niHPS20 vs. con niHPS vs. ascitis clínica: 1) características basales con análisis univariado con chi-cuadrado y Wilcoxon, y 2) realización de curvas Kaplan-Meier y un modelo de riesgos proporcional de Cox.

Resultados: Se incluyeron 207 pacientes: edad mediana 66 años, 68% hombres y 53% con EHCA por alcohol. La cirugía fue abierta en 57% (118/207). Se intervinieron de urgencia el 43,5% ($n = 90$). Hubo 24 (11,6%) con ascitis clínica, 62 (30%) sin ascitis pero con criterios de niHPS20 y 121 (58,4%) sin ascitis ni criterios de niHPS20. La proporción de pacientes Child-Pugh B/C fue de 13,8%, 35,2% y 91,3% en no ascitis/ No niHPS20 vs. No ascitis/si HPS20 vs. ascitis clínica ($p < 0,01$); y la mediana de MELD-Na fue Los pacientes con niHPS presentaron mayor proporción de ASA-IV (32,4 vs. 18,1%; $p < 0,01$), y peor función hepática [Child-Pugh B/C 41,6 vs. 20,2%, $p < 0,01$; y mediana MELD-Na 13 vs. 11 puntos, $p < 0,01$]. La mortalidad a los 90 días de la cirugía en pacientes con ascitis clínica fue de 41,7% (10/24), en pacientes sin ascitis y con criterios de niHPS20 12,9% (8/62) y en pacientes sin ascitis ni criterios de niHPS20 4,1% (5/121) ($p < 0,01$); con un incremento de la mortalidad [HR (IC95%), p] del 3,3 (1,1 - 10,0), $p = 0,04$ en No ascitis/No niHPS20 vs. No ascitis/con niHPS20 y del 12,6 (4,3 - 26,9), $p < 0,01$ en No ascitis/No niHPS20 vs. ascitis clínica.

Conclusiones: Los pacientes sin descompensación ascítica clínica diagnosticados de hipertensión portal clínicamente severa mediante técnicas no invasivas presentaron una mortalidad de más del triple a los 90 días de una cirugía mayor abdominal. Se necesitan estudios de mayor tamaño y multicéntricos para confirmar la capacidad predictiva de estos nuevos criterios diagnósticos no invasivos antes de una cirugía mayor abdominal.

64. TRATAMIENTO CON ALBÚMINA: ¿CÓMO LA ESTAMOS ADMINISTRANDO? ENCUESTA SOBRE LA VARIABILIDAD EN EL USO DE ALBÚMINA EN PACIENTES CON CIRROSIS EN ESPAÑA

Irene Pascual-López¹, Laia Verges Aleix¹, Kenza Jinat¹, Diana Carolina Bayas Pastor², Tamara Revuelto Artigas¹, José M. Miñana¹, Jordi Garreta², Xavier Gómez Arbones³, Montserrat Planella de Rubinat¹, Carles Aracil¹ y Patricia Huelin Álvarez¹

¹Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España. ²Hospital Santa Maria, Lleida, España. ³Universitat de Lleida, España.

Introducción: El uso de albúmina es clave en el tratamiento de complicaciones de la cirrosis. Las guías actuales estipulan dosis estándares sin considerar ciertos factores de riesgo. Esto, en una población más envejecida con múltiples comorbilidades, puede indu-

cir cierta variabilidad en el uso de albúmina, motivada por el temor a efectos adversos como la congestión pulmonar en algunas situaciones. Este estudio pretende evaluar esta variabilidad entre los profesionales de la salud en España e identificar los factores que la influncian.

Métodos: Estudio observacional basado en una encuesta dirigida a gastroenterólogos en España. La encuesta, que constaba de 26 preguntas sobre demografía, uso de albúmina, factores de decisión y prácticas de monitorización, fue distribuida con el apoyo de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Societat Catalana de Digestologia (SCD). El estudio se llevó a cabo entre marzo y julio de 2024, y los datos fueron analizados mediante estadísticas descriptivas y pruebas de chi-cuadrado.

Resultados: Un total de 226 profesionales de la salud participaron. La mayoría (89,8%) expresó preocupaciones sobre el riesgo de congestión pulmonar con el uso de albúmina, el 89,4% modifica sus prácticas de administración en función de los factores de riesgo percibidos. La función cardíaca fue la consideración más común para la modificación de la dosis (78,8%). Se observó una variabilidad importante en la dosificación de albúmina para fallo renal agudo (AKI), peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la paracentesis de gran volumen. En el AKI, el 70% administra albúmina solo si AKI $\geq 1b$ mientras que un 30% la administra en cualquier tipo de AKI, con un 58,4% de los profesionales aplicando la dosis recomendada por las guías. En cuanto a la PBE, el 76,3% administra albúmina a todos los pacientes y el 77,8% establece dosis máxima de 100 g el primer día. En la paracentesis de gran volumen, 85,8% administran albúmina dentro del rango recomendado por las guías de 6-8 g/L, el 27% administra albúmina en cualquier paracentesis independientemente del volumen. El uso fuera de guía se ha observado en el 73,5% de los encuestados, siendo las aplicaciones más habituales su uso en ascitis (35,4%), hiponatremia (41,6%) e hipoalbuminemia (21,2%).

Conclusiones: Este estudio revela una preocupación global por el desarrollo de congestión pulmonar y una variabilidad significativa en las prácticas de administración de albúmina entre profesionales que tratan pacientes cirróticos. Esto destaca la necesidad de guías más detalladas sobre el uso de albúmina en la cirrosis de manera más individualizada.

65. EL ÁNGULO DE FASE COMO FACTOR PREDICTIVO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HOSPITALIZADOS

Javier Fajardo¹, Jordi Sánchez², Eva Román^{1,3}, Mireia Miquel², Naujot Kaur¹, José Alberto Ferrusquía², María Poca^{1,3}, Cristina Solé², Berta Cuyàs^{1,3}, Meritxell Casas², Edilmar Alvarado^{1,3}, Teresa Monllor², Sheila Alforcea², Andreu Ferrero-Gregori¹, Anna Brujats¹, Josep Maria Barradas², Mercedes Vergara², Àngels Escorsell¹ y Germán Soriano^{1,3}

¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Servicio de Patología Digestiva, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España.

Introducción: El ángulo de fase (AF) medido por bioimpedancia eléctrica (BIA) es una herramienta útil para evaluar la composición corporal, la fragilidad y el pronóstico en pacientes con enfermedades crónicas, incluida la cirrosis. La mayor parte de estudios sobre el AF en cirrosis se han realizado en pacientes ambulatorios y existen escasos datos en pacientes ingresados. El objetivo fue evaluar la utilidad del AF para determinar el riesgo de eventos adversos (mortalidad, reingresos y caídas) en pacientes con cirrosis hospitalizados.

Métodos: Se incluyeron de forma consecutiva pacientes que ingresaron por cirrosis descompensada en las unidades de hospitali-

zación convencional de dos hospitales. Se determinó el AF mediante BIA al ingreso y los pacientes se siguieron de forma prospectiva para registrar la incidencia de muerte, reingresos y caídas durante un año.

Resultados: Se incluyeron un total de 109 pacientes de edad 62 ± 11 años, 77% hombres, 69% etiología enólica, MELD $15,7 \pm 5,3$. La ascitis fue la causa de ingreso más frecuente (58%). Durante 265 ± 122 días de seguimiento, 33/109 (30,3%) murieron, 61/109 (56%) precisaron reingreso y 25/109 (23%) presentaron caídas. Los pacientes con $AF < 4$ ($n = 47$) mostraron un mayor riesgo de muerte (ajustado con trasplante como riesgo competitivo) durante el seguimiento (47 vs. 21% , $p = 0,005$). El AF demostró ser un factor predictivo independiente de mortalidad en el análisis multivariado junto al índice de comorbilidad de Charlson (sHR 2,18, IC95% 1,10-4,34, $p = 0,026$ y sHR 1,30, IC95% 1,14-1,47, $p < 0,001$, respectivamente). Sin embargo, el AF no demostró significación estadística para predecir los reingresos ni las caídas.

Conclusiones: El AF determinado por BIA y el índice de Charlson fueron los factores predictivos independientes de mortalidad durante el seguimiento en pacientes con cirrosis hospitalizados en unidades de hospitalización convencional. El AF podría ser una herramienta útil para estimar el pronóstico en estos pacientes.

66. IMPACTO DEL CONOCIMIENTO DEL FIB-4 EN LA PÉRDIDA DE PESO Y LA PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Ana Pérez-González, Marta Hernández-Conde, Elba Llop Herrera, Marta López Gómez, Javier Abad Guerra, Jesús Rivera Esteban, António Miguel Martins Pinto Da Costa y José Luis Calleja Panero
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

Introducción: El papel pronóstico de los métodos no invasivos (MNI) está adquiriendo relevancia más allá de su correlación con la fibrosis en enfermedad hepática metabólica (EHmet). El objetivo fue evaluar el impacto pronóstico que supone el conocimiento del FIB-4 por parte de los pacientes en la pérdida de peso y evolución de la fibrosis hepática.

Métodos: Estudio prospectivo en pacientes con EHmet y FIB-4 $> 1,3$ con elastografía de transición (FibroScan®; ET) en estudio basal. Inicialmente se informó del significado de FIB-4 elevado y de las implicaciones de no modificar hábitos de vida. Se les realizó un seguimiento de al menos 1 año, con analítica (FIB-4), ET y antropometría. El diagnóstico basal de EHmet se hizo con ecografía y CAP (> 275 dB/m), excluyendo otras causas de afectación hepática.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes con DM tipo 2 (DM2), seguimiento mediano de 13 meses (12-27). Características basales en tabla. El 41,2% de los pacientes perdió peso, mientras que el 28,9% tuvo un aumento. La pérdida de peso se asoció con los niveles de FIB-4: los pacientes con FIB-4 patológico ($> 2,67$; FIB-4pg) mostraron con mayor frecuencia pérdida de peso versus aquellos

con $FIB-4 < 2,67$ (80 vs. 20%; $p = 0,046$). El empeoramiento de la fibrosis fue más común en pacientes con FIB-4pg (80 vs. 34,9%; $p = 0,043$). No hubo asociación significativa entre el FIB-4pg y eventos cardiovasculares o aparición de cáncer ($p > 0,05$). 6 pacientes (6,9%) revirtieron la DM2, lo que se relacionó con disminución de la fibrosis en la ET (disminución de 2,4 Kpa vs. 0,5 Kpa; $p = 0,07$). Estos pacientes tuvieron una mayor reducción de peso y de FIB4, sin significación estadística.

Conclusiones: Realizar el FIB-4 en pacientes con DM2 se asocia con una pérdida de peso. En aquellos pacientes cuyo FIB-4 se mantiene $> 2,67$ durante el seguimiento tienen un mayor riesgo de progresión de la fibrosis hepática. Consideramos que el conocimiento de este MNI es relevante para fomentar cambios en los hábitos de vida.

67. EL IMPACTO DEL AFRONTAMIENTO SOCIAL Y LOS NIVELES DE AMONIO EN LA MEMORIA PROSPECTIVA DE PACIENTES CIRRÓTICOS: PAPEL MODERADOR DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

Daniela Batallas¹, Juan José Gallego^{2,3}, Pablo Rivas-Díaz¹, Amparo Urios², Lucía Durbán⁴, María-Pilar Ríos⁴, Isabel Conde⁵, Carmen Vinaixa⁵, Victoria Aguilera⁵, Desamparados Escudero-García⁶, Salvador Benlloch^{4,7}, Marina Berenguer⁵, Vanesa Hidalgo^{1,8}, Vicente Felipo⁹, Alicia Salvador^{1,10} y Carmina Montoliu^{2,3}

¹Laboratorio Neurociencia Social Cognitiva, Departamento de Psicobiología e IDOCAL, Universidad de Valencia, España.

²Fundación Investigación Hospital Clínico, Instituto de Investigación Sanitaria, INCLIVA, Laboratorio de Deterioro Neurológico, Valencia, España. ³Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España. ⁴Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁵Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁶Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁷CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁸Department of Psychology and Sociology, Area of Psychobiology, University of Zaragoza, Teruel, España.

⁹Laboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España. ¹⁰Spanish National Network for Research in Mental Health CIBERSAM, Madrid, España.

Introducción: La memoria prospectiva (MP), es decir, la capacidad de recordar realizar acciones en el futuro, es esencial para el funcionamiento diario y se ve influenciada por factores tanto psicosociales y fisiológicos durante el envejecimiento normal y patológico. Los pacientes con cirrosis son particularmente vulnerables al deterioro cognitivo. La encefalopatía hepática mínima (EHM), una fase subclínica de la encefalopatía hepática, afecta funciones cognitivas clave como la planificación y la atención, estrechamente relacionadas con la MP, un aspecto que aún no ha sido estudiado en esta población. Además, hay que tener en cuenta, por un lado, que los déficits cognitivos pueden verse agravados por niveles elevados de amonio en sangre, característicos de la EHM, y, por otro lado, las estrategias de afrontamiento social podrían mitigar dichos deterioros, aunque su eficacia puede depender de la gravedad clínica de la enfermedad.

Objetivos: Evaluar si la presencia de EHM modera la relación entre el afrontamiento social y la memoria prospectiva en pacientes con cirrosis, considerando los niveles de amonio en sangre como un moderador adicional.

Métodos: Se incluyó una muestra de 44 participantes, compuesta por 11 controles, 25 pacientes cirróticos sin EHM y 8 con EHM, diagnosticados según el *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES). Todos ellos completaron el *Inventario Breve de Afrontamiento ante Problemas Experimentados* (COPE Breve, 28 ítems)

Características basales n=91	Resultado
Sexo (hombre), n(%)	70 (76,92%)
Edad (años), mediana (P25;P75)	61 (55;64)
FIB4 mediana (P25;P75)	1,58 (1,39;1,84)
Peso (Kg) mediana (P25;P75)	92 (80;105)
Índice de masa corporal (kg/m ²) mediana (P25;P75)	31,5 (27,7;34,5)
Hipertensión arterial n (%)	55 (61%)
Análogos de GLP1 n (%)	17 (18%)
Hipotiroidismo n (%)	7 (7,7%)
Enfermedad Cardiovascular n (%)	15 (17%)
Desarrollo eventos * n (%)	1 (1%)
Plaquetas (10E3/microl.), mediana (P25;P75)	200 (167;236)
Colesterol-LDL (mg/dl), mediana (P25;P75)	174 (146;197)

Tabla 1. Características basales

*Desarrollo eventos: desarrollo en el último año de eventos cardiovasculares, enfermedades sistémicas, cirugías mayores o cáncer).

para evaluar las estrategias de afrontamiento social, y la *Prueba de Memoria Conductual de Rivermead* (RBMT) para medir la memoria prospectiva. Se empleó el Modelo 2 de Hayes para analizar las interacciones entre las variables y su impacto en la MP.

Resultados: Los resultados mostraron un efecto moderador significativo del Grupo ($p = 0,0377$), con una asociación positiva entre el afrontamiento social y la MP en los pacientes con EHM, especialmente en aquellos con niveles más bajos de amonio en sangre ($B = 2,362$, $p = 0,001$). Esto sugiere que los pacientes con EHM se benefician más de las estrategias de afrontamiento social en términos de mejora de la MP, particularmente cuando los niveles de amonio son bajos. No se observó un efecto significativo del afrontamiento social sobre la MP en los controles ni en los pacientes sin EHM, especialmente a niveles altos de amonio (todos $p > 0,387$), lo que indica que la presencia de EHM modifica la manera en que el apoyo social interactúa con la MP.

Conclusiones: Los resultados indican que en pacientes con EHM y niveles bajos de amonio, el impacto positivo del afrontamiento social sobre la memoria prospectiva es más pronunciado. Esto sugiere que abordar ambos aspectos, psicosocial y fisiológico, podría mejorar significativamente los resultados cognitivos en pacientes cirróticos con EHM.

Financiación: Generalitat Valenciana (CIPROM2021/082) ISCIII (PI23/00062) co-funded FEDER.

68. IMPACTO DEL ÍNDICE DE MELD BASAL SOBRE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRASPLANTE EN LAS PRIMERAS SEIS SEMANAS TRAS LA CREACIÓN DE UN TIPS EMERGENTE POR SANGRADO VARICOSO INCONTROLABLE O REFRACTARIO

Filomeno Martínez Sendín¹, Idoia Agulleiro Beraza¹, Fátima Torres Gómez¹, Verónica Nacarino Mejías², Pablo Román García² y Álvaro Giráldez Gallego¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²Departamento de Radiología Vascular e Intervencionista, Unidad de Gestión Clínica de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: La eficacia del TIPS emergente, realizado en el fracaso en el control de la hemorragia o en el resangrado precoz, no se acompaña de una reducción paralela de la mortalidad en pacientes con cirrosis muy avanzada no candidatos a trasplante hepático (TH). Nuestros objetivos fueron conocer la mortalidad libre de TH a las 6 semanas y evaluar el impacto del MELD basal en este escenario.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico y observacional realizado entre 2010-2023, sobre 70 (de 291) TIPS, realizados de manera emergente por sangrado varicoso incontrolable/refractario. La relación entre el MELD basal y la mortalidad libre de TH a las 6 semanas fue evaluada mediante curvas de supervivencia de *Kaplan-Meier* y análisis de regresión de *Cox*.

Resultados: Eliminando los tres pacientes que se trasplantaron, la mortalidad global a las 6 semanas fue del 26,9% (18/67). Los pacientes fueron categorizados según su MELD basal en cinco estratos: < 15 , 34 (50,7%); 15-19, 17 (25,4%); 20-24, 8 (11,9%); 25-29, 5 (7,5%); ≥ 30 , 3 (4,5%). La mortalidad libre de TH a las 6 semanas fue del 14,7% (5/34), 11,8% (2/17), 50% (4/8), 80% (4/5) y 100% (3/3), respectivamente. Usando un *cut-off* de 15 la mortalidad fue del 39,4 vs. 14,7%; HR 3,2 (IC95% 1,1-8,9). Para 20 puntos, la mortalidad ascendió al 68,8 vs. 13,7%; HR 7,8 (IC95% 3,0-20,4). Estableciendo un valor de 25, la mortalidad fue del 87,5 vs. 18,6%; HR 10,5 (IC95% 3,9-28,1). Utilizando un *cut-off* de 30, la mortalidad aumentó hasta el 100 vs. 23,4%; HR 20,6 (IC95% 4,8-87,6). Un análisis *post hoc* nos permitió identificar un valor de 23 como aquel a partir del cual la mortalidad fue del 90% (9/10) vs. 15,8% (9/57); HR 14,8 (IC95% 5,6-39,4).

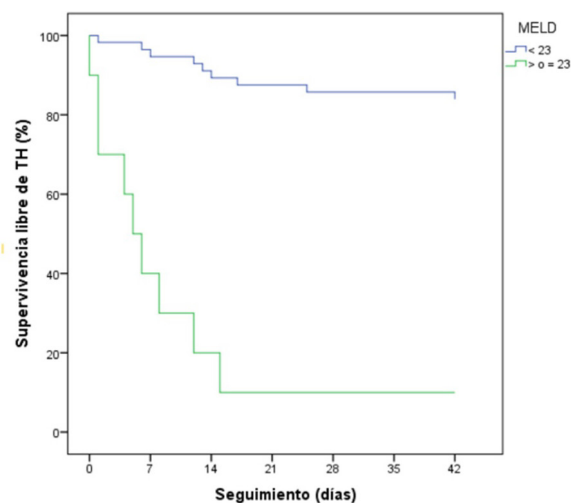


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia libre de TH en las primeras 6 semanas, tras TIPS emergente, categorizando los pacientes según su MELD basal usando un punto de corte de 23 puntos.

Conclusiones: La mortalidad global libre de TH a las 6 semanas tras TIPS emergente por hemorragia varicosa incontrolable/refractaria fue del 26,9%, muy dependiente del MELD basal. En pacientes con MELD basal ≥ 23 la mortalidad fue del 90%.

69. PHASE ANGLE FROM BIOIMPEDANCE SPECTROSCOPY: A REPRODUCIBLE BEDSIDE TOOL TO ASSESS SARCOPENIA IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CIRRHOSIS WITH ASCITES

Miguel Sogbe¹, Jeanette M. Hasse², Karen Castro², Sumeet K. Asran² and Andrés Duarte-Rojo³

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

²Charles C and Annette C Simmons Transplant Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, USA. ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA.

Introduction: Sarcopenia in patients with cirrhosis is linked to poor clinical outcomes. Bioimpedance spectroscopy (BIS) is an accessible bedside tool that estimates fat mass (FM), fat-free mass (FFM), and phase angle (PhA), a marker of cell membrane integrity correlating with CT-based sarcopenia assessments. The impact of volume shifts, such as those from paracentesis, on BIS measurements is not well understood. We hypothesized that PhA would remain stable after paracentesis despite changes in body fluid volumes.

Methods: We conducted BIS measurements (ImpediMed, Carlsbad, CA) on patients with cirrhosis immediately before and after paracentesis. We assessed median paired differences (with 95% confidence intervals) for FM, FFM, and PhA. Sarcopenia was diagnosed using PhA thresholds of 5,4 for females and 5,6 for males, based on previous cross-sectional validation against skeletal muscle index.

Results: The study included 32 participants with a median age of 60 (IQR 55-67), 60% male, a median MELD-Na score of 18 (IQR 14-21), and a median paracentesis volume of 6 liters. At baseline, 97% had sarcopenia based on PhA thresholds. Significant differences were observed between pre- and post-paracentesis measurements for FM and FFM (all $p < 0.05$). Changes in extracellular fluid showed a trend ($p = 0.06$), while PhA remained stable ($p = 0.208$), with a slight non-significant increase of 0,1° from pre- to post-paracentesis. Sensitivity analysis showed a change in sarcopenia diagnosis for only one participant.

Table. Weight and bioimpedance spectroscopy measurements before and after paracentesis in 32 patients with cirrhosis undergoing paracentesis.

	Before paracentesis	After paracentesis	p value	Paired difference of the median (95% CI)
Weight (kg)	90.8 (78.5-110.6)	87.6 (76.9-104.6)	<0.001	-5.7 (-6.7 to -4.8)
Body mass index	30.8 (27.5-36.1)	29.2 (25.8-34.3)	<0.001	-1.9 (-2.2 to -1.5)
Total body water (%)	48.5 (45.6-53.1)	50.4 (46.7-54.8)	0.016	-1.05 (0.20-2.03)
Extracellular fluid (%)	48.9 (46.9-51.7)	48.9 (45.4-51.3)	0.063	-0.6 (-1.5-0.5)
Intracellular fluid (%)	51 (48-53.1)	51 (48.6-54.6)	0.023	0.8 (0.1-1.5)
Fat-Free mass (%)	66.3 (62.4-72.6)	68.9 (63.7-74.9)	0.018	-1.4 (0.2-2.7)
Fat mass (%)	33.7 (27.3-37.5)	31 (25-36.2)	0.018	-1.4 (-2.7 to -0.2)
Phase Angle	3.4 (3.1-3.7)	3.5 (3.2-3.9)	0.208	0.1 (0.05-0.3)
Sarcopenia, PhA ≤5.4 (female) / ≤5.6 (male)	30 (96.9%)	29 (93.5%)	1.000	NA

*Median (IQR) or n (%)

PhA, phase angle

Conclusions: PhA measurements were not significantly affected by ascitic fluid shifts after paracentesis. Thus, PhA can reliably monitor skeletal muscle mass in patients with cirrhosis, regardless of ascites, making it useful for evaluating responses to interventions.

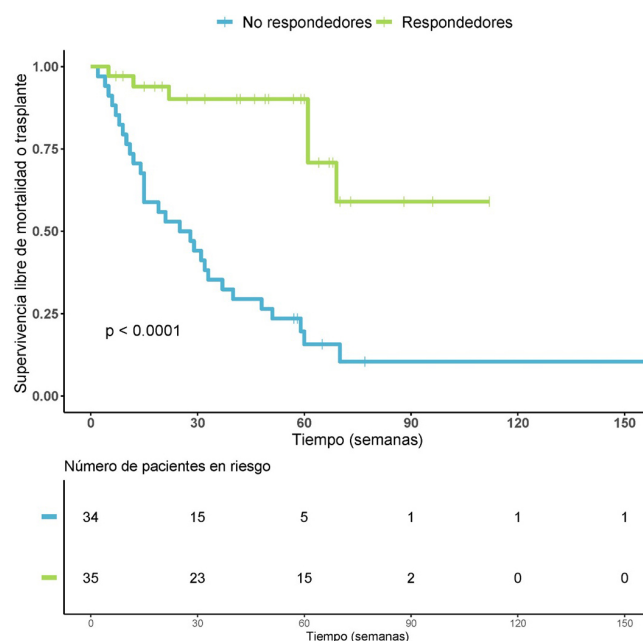
70. LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE ALBÚMINA MEJORA LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA CON RESPUESTA CLÍNICA. EXPERIENCIA DE UN PROGRAMA EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Isabel Payeras Otero¹, Ana Clemente Sánchez^{1,2}, María Sasía García¹, Luis Alberto Pérez Garvín¹, Adriana Ahumada Jiménez¹, Diego Rincón Rodríguez^{1,2,3,4}, Magdalena Salcedo Plaza^{1,3,4}, Ana Matilla Peña^{1,3}, Rafael Bañares Cañizares^{1,2,3,4} y Sonia Alonso López^{1,2,3}

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³ISGM, España. ⁴Universidad Complutense Madrid, España.

La administración crónica de albúmina (alb) en pacientes con cirrosis descompensada es controvertida, si bien su uso es muy frecuente. Sin embargo, se desconoce su eficacia en la práctica clínica real. El objetivo fue evaluar la eficacia de la administración de alb iv en régimen ambulatorio en un hospital terciario. Se analizaron 69 pacientes (84% hombres); edad $62 \pm 9,9$ años y etiología: (alcohol 33%, MASLD 8,7%, METALD 15,9%, viral 14,5%, mixta 11,6%, otras 15,9%). 28 pacientes (40,5%) estaban diagnosticados de hepatocarcinoma. La indicación para la inclusión en el programa fue fundamentalmente ascitis [ascitis grado 2 o 3 (63,2%), ascitis refractaria (23,5%)], hiponatremia (2,9%) y SHR tipo 2 (2,9%). El MELD mediano fue de 16 puntos (RIQ:12-20) La mediana de duración del tratamiento y la dosis de alb fueron de 12 semanas (RIQ: 6-27) y de 30 g/semana (RIQ: 20-40), respectivamente. Se consideró respuesta clínica (RC) cuando i) se redujo la necesidad de paracentesis/toracocentesis, ii) se normalizó la natremia iii) se produjo mejoría de la función renal. Se obtuvo RC en 35 pacientes (50,7%). La edad, la etiología de la enfermedad, la presencia de hepatocarcinoma, y la concentración de alb > 3,5 durante el tratamiento se asociaron a

la RC en el análisis univariante. En el análisis multivariante solamente la ausencia de hepatocarcinoma [OR: 15,38 (IC95% 2,67-90,90)], y la concentración de alb durante el tratamiento [OR: 6,43 (IC95% 1,10-37,75)] se asociaron a RC. La presencia de RC se asoció de forma significativa con la supervivencia (fig.). Se produjeron complicaciones (insuficiencia cardíaca) en 6 pacientes (8,7%), todos ellos con hepatocarcinoma (21,4 vs. 0%; $p = 0,008$). En la práctica clínica habitual, la RC a la administración de albúmina se asocia con una mayor supervivencia. La presencia de hepatocarcinoma se asocia con menor RC y mayor riesgo de complicaciones.



71. PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE LA MIOCARDIOPATÍA DEL CIRRÓTICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

Judith Cortada¹, Francesca Castaldo², Jordi Sánchez-Delgado³, José Alberto Ferrusquía³, Meritxell Casas³, Mireia Miquel³, Mario Sutil², Laura Guillaumon², Eva Guillaumet², Núria Casanovas², Andrés Ribas², Isabel Laucirica¹, Clàudia Torras¹, Andrea Peña¹, Carla de Sárraga¹, Mar Salas¹, Mercedes Vergara³ y Cristina Solé³

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ²Servicio de Cardiología, Parc Taulí Hospital Universitari, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ³Unidad de Hepatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Sabadell, España.

Introducción: La miocardiopatía del cirrótico (MCC) es un síndrome caracterizado por una disfunción cardíaca en pacientes con cirrosis, en ausencia de enfermedad cardíaca previa. Su prevalencia e implicaciones clínicas son controvertidas. El objetivo del estudio es evaluar la prevalencia de la MCC, así como la disfunción sistólica y diastólica en pacientes con cirrosis descompensada y establecer la correlación con el pronóstico.

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva de pacientes hospitalizados con cirrosis descompensada en el Hospital Parc Taulí, entre octubre de 2017 y enero de 2020. Se recogieron variables clínicas y analíticas al ingreso, así como la mortalidad,

complicaciones de la cirrosis y eventos cardíacos a 1 año. Se obtuvieron las variables de los ecocardiogramas realizados entre los 3 meses anteriores y 3 meses posteriores a la inclusión. Todas las variables ecocardiográficas fueron revisadas por el equipo de cardiología.

Resultados: Se incluyeron 125 pacientes (77% hombres) con cirrosis predominantemente por alcohol (78%). La mediana de Child-Pugh fue de 9 (7-10) y la de MELD de 15 (11-20). Del total, 38 pacientes (30%) tenía un ecocardiograma; 6 (16%) presentaban cardiopatía previa y fueron excluidos del análisis. No se observaron diferencias entre los que tenían ecocardiograma y los que no, excepto que los primeros presentaron mayor incidencia de insuficiencia renal o hepatocarcinoma. La principal indicación del ecocardiograma fue la presencia de anasarca. De forma interesante, ningún paciente presentaba disfunción sistólica ni por FEVI (Fracción eyección ventrículo izquierdo) ni por GLS (*Global Longitudinal Strain*); sin embargo, el 72% presentaba al menos algún parámetro de disfunción diastólica. Particularmente, un 9% presentaba E/e' ratio ≥ 15 , un 16% una velocidad e' septal < 7 cm/s o lateral < 10 cm/s, un 28% tuvo una velocidad de regurgitación tricuspídea (TRvel) $> 2,8$ m/s y un 63% un índice de volumen auricular izquierdo (LAVI) > 34 mL/m². Un 16% presentaba MCC, aunque no se pudo evaluar en el 53% de los pacientes, por falta de información ecocardiográfica. La MCC no se correlacionó con la muerte, descompensación o evento cardiovascular; sin embargo, la TRvel se asoció a mayor mortalidad y la LAVI > 24 mL/m² a mayor riesgo de descompensación.

Conclusiones: La MCC está infravalorada en la práctica clínica, con una prevalencia estimada del 16% en los pacientes con cirrosis descompensada. Ningún paciente presentó disfunción sistólica, pero un 72% presentó algún parámetro de disfunción diastólica, algunos de los cuales se correlacionaron con el pronóstico. Son necesarios más estudios para evaluar la relevancia de esta entidad.

72. FACTORES ASOCIADOS A LA NECESIDAD DE REDUCCIÓN DE TIPS COMO TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA POS-TIPS

Elena Velasco Martínez, Cristina Martínez Cuevas, Jorge Lillo Díez, María Elena Villacastín Ruiz, Natalia Marcos Carrasco, Samuel Fernández Prada, Isabel Ruiz Núñez, Carolina Almohalla Álvarez y Gloria Sánchez Antolín

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) es una técnica utilizada como tratamiento de rescate en algunas complicaciones de la hipertensión portal (HP). La encefalopatía hepática (EH) pos-TIPS se presenta en un 25-50% de los casos. La reducción del TIPS se plantea en casos refractarios, a expensas de reaparición o empeoramiento de las complicaciones de la HP.

Objetivos: Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de EH grave que requiere reducción del TIPS.

Métodos: Se trata de un análisis retrospectivo de una base de datos recogida de forma prospectiva de pacientes a los que se les realizó un TIPS entre enero 2020 y diciembre 2023. Se analizaron datos clínicos analíticos y demográficos.

Resultados: Se analizaron un total de 68 pacientes. Las características se recogen en la tabla. La edad media fue de 63,3 años con una DE de 8,17 años. La etiología más frecuente de la hepatopatía fue la enólica (70,6%) y la principal indicación en nuestra serie fue la ascitis refractaria (52,9%). El 67, 65% de los pacientes desarrollaron complicaciones, siendo la encefalopatía hepática la más frecuente (73,9%) de los casos. De los 34 pacientes que desarrollaron EH 8 precisaron reducción del TIPS (23,4%). En el análisis de regresión logística múltiple la necesidad de reducción del TIPS se relacionó de forma positiva con la DM (OR: 3,21), con la EH previa (OR: 1,21) y con la edad (OR: 1,12) con un AUC de 0,83.

Características basales pacientes (N=68)			
Sexo	Hombres	54	79,4%
	Mujeres	14	20,6%
Edad	<65	38	55,9%
	≥ 65	30	44,1%
DM	SI	31	45,6%
	NO	37	54,4%
Obesidad	SI	12	17,6%
	NO	56	82,4%
Child Pugh	A	13	19,1%
	B	49	72,1%
	C	6	8,8%
Meld NA	≤ 15	33	48,5%
	> 15	35	51,5%
Indicación	Ascitis refractaria	36	52,9%
	Hidrotórax	2	2,9%
	Hemorragia digestiva	30	44,1%
Función renal	FG<30	2	2,9%
	FG 30-60	16	23,5%
	Normal	50	73,5%
Trombosis portal	SI	7	10,3%
	NO	61	89,7%
EH previa	SI	9	13,2%
	NO	59	86,8%
Complicaciones	Técnicas	5	7,4%
	Cardíacas	2	2,9%
	Hepáticas	5	7,4%
	EH	34	50,0%
	Sin complicaciones	22	32,4%

Conclusiones: Según nuestros datos la edad avanzada, la EH previa y especialmente la DM constituyen un mayor riesgo de EH pos-TIPS que requiera reducción del TIPS, teniendo en cuenta que esta reducción puede asociarse a una mayor incidencia de reaparición de complicaciones derivadas de la HP. Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones nos ayudará a realizar una selección más fina de los pacientes y a ajustar de forma más personalizada el gradiente de presión venosa portal pos-TIPS.

73. LOS NIVELES SÉRICOS DE ZINC SE RELACIONAN CON LA APARICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA TRAS LA IMPLANTACIÓN DE UN TIPS POR COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

Miguel Ángel Rodríguez Gandía^{1,2}, Luis Téllez Villajos^{1,2,3,4}, Jesús Donate Ortega^{1,2}, Lourdes Oña Diez^{1,5}, Javier Martínez González^{1,2}, María Rosario González Alonso^{1,2}, Rosa María Martín Mateos^{1,2}, Eduardo Tavío Hernández¹, Antonio Guerrero García^{1,2} y Agustín Albillos Martínez^{1,2,3,4}

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²IRyCIS, España. ³CIBERehd, España. ⁴Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España. ⁵Enfermería Especializada en Enfermedades Hepáticas.

Introducción: La encefalopatía hepática es la complicación más frecuente tras la implantación de un TIPS, limitando la calidad de vida de los pacientes, llevando incluso a la necesidad de cierre del TIPS. El zinc es un cofactor esencial para la actividad de la enzima ornitina transcarbamilasa (OTC), una de las enzimas clave en el ciclo de la urea y su déficit impacta negativamente en la metabolización del amonio en urea. El déficit de zinc se ha asociado con el desarrollo de encefalopatía hepática (EH) en pacientes con cirrosis hepática.

Objetivos: Determinar si los niveles de zinc impactan en el desarrollo de encefalopatía hepática en los 6 primeros meses tras la implantación de un TIPS.

Métodos: Seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes con cirrosis hepática a los que se les implanta un TIPS de forma programada dentro de un programa de rehabilitación física y nutricional controlado. La profilaxis de EH con rifaximina se utilizó en aquellos pacientes con EH previa a la implantación del TIPS. Se definió EH mediante diagnóstico clínico en el servicio de urgencias o que obliga a la hospitalización en los 6 meses posteriores al TIPS.

Resultados: Desde el 1 de enero de 2022 a 30 de junio de 2024 se implantaron en nuestra unidad 125 TIPS. En 21 de estos pacientes se determinaron los niveles basales de zinc (edad media 58 años, 80% varones). La indicación mayoritaria del TIPS fue la ascitis refractaria (48%) seguido de las complicaciones hemorrágicas (38%). La mediana de MELD fue 13 (8-20) y la puntuación Child A 28,6%, B 56,6%, C 4,8%. Dos pacientes fallecieron (1 de causa hepática) durante el seguimiento. Un paciente se trasplantó durante el seguimiento. Siete pacientes (33%) desarrollaron EH pos-TIPS. Un paciente grado 3, el resto (6) grado 1-2, todos los pacientes respondieron a medidas habituales sin necesidad de cierre de TIPS. La mayoría (20) de los pacientes recibían suplementos nutricionales, pero ninguno recibió suplementación con zinc durante el seguimiento. Ni el Child, MELD, la existencia previa de EH o la profilaxis pos-TIPS con rifaximina se asoció con la aparición posterior de EH. Los niveles basales de Zinc se asociaron con la aparición de EH pos-TIPS (54,4 µg/dL vs. 71,0 µg/dL ($p = 0,043$)). Con el fin de analizar la aparición de EH en relación con las distintas variables de estudio se realizó una regresión logística binaria incluyendo niveles de zinc, MELD, EH previa y uso de profilaxis con rifaximina; el zinc mantuvo tendencia en la asociación con el desarrollo de EH (OR = 0,93; IC95% 0,86-1,01; $p = 0,092$).

Conclusiones: En una cohorte pequeña pero muy controlada de pacientes con cirrosis hepática los niveles séricos bajos de Zinc se asociaron con el desarrollo de encefalopatía hepática tras la implantación de un TIPS por complicaciones de la cirrosis.

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

74. PERFILES METABOLÓMICOS PARA DIFERENCIAR EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS DE OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS MEDIANTE MODELOS DE MACHINE LEARNING

Daniel E. di Zeo-Sánchez^{1,2}, Marina Villanueva-Paz^{1,2}, Ibon Martínez-Arranz³, Cristina Alonso³, José María Pinazo-Bandera¹, Miren García-Cortés¹, Inmaculada Medina-Cáliz¹, Judith Sanabria-Cabrera¹, Ismael Álvarez-Álvarez^{1,3}, Hao Niu¹, M. Isabel Lucena^{1,2}, Raúl J. Andrade^{1,2}, Camilla Stephens^{1,2} y Mercedes Robles-Díaz^{1,2}

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

Introducción: El daño hepático idiosincrásico inducido por fármacos (DILI) es una enfermedad poco frecuente, de origen multifactorial, y con importantes implicaciones en la salud pública e industria farmacéutica. El diagnóstico de DILI es complejo debido a la ausencia de biomarcadores específicos para la enfermedad. El objetivo de este estudio fue identificar las diferencias en el metaboloma circulante entre DILI y otras enfermedades hepáticas, investigar las vías metabólicas alteradas y buscar nuevos biomarcadores candidatos asociados a DILI.

Métodos: Se analizó el perfil metabolómico en suero de pacientes con DILI ($n = 49$), pacientes con daño hepático agudo diferente a DILI (ALI, que incluía pacientes con hepatitis autoinmune de inicio agudo, AIH $n = 16$; hepatitis viral aguda, VH $n = 27$; y otros $n = 11$), y controles sanos ($n = 48$), mediante cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS). El conjunto completo de datos metabolómicos se utilizó para desarrollar modelos de clasificación de *machine learning*. Se aplicaron metodologías de validación cruzada para reducir el impacto de los tamaños de muestra limitados, un factor común asociado a enfermedades de baja incidencia como DILI.

Resultados: Las vías metabólicas alteradas en DILI estaban relacionadas predominantemente con la biosíntesis de ácidos grasos insaturados, fenilalanina, tirosina y triptófano. Los modelos de clasificación de *machine learning* se optimizaron para diferenciar entre cohortes de estudio considerando paneles de 10 metabolitos. Entre ellos, el dímero Phe-Phe y PC (18:3/0:0) fueron los que más contribuyeron en la diferenciación de DILI frente a ALI (*random forest*, AUC = 0,70), mientras que la serina y el ácido glicocólico fueron clave para clasificar DILI de AIH (regresión logística, AUC = 0,85). Por el contrario, los perfiles metabolómicos de DILI y VH mostraron una gran similitud, lo que resultó en un menor rendimiento de clasificación entre estos grupos (clasificador Extra Trees, AUC = 0,65). Esto sugiere que ambas enfermedades podrían compartir mecanismos fisiopatológicos comunes, a pesar de tener agentes causantes del daño muy diferentes.

Conclusiones: El análisis de los perfiles metabolómicos circulantes destaca la relevancia de ciertas vías metabólicas que podrían investigarse en la búsqueda de biomarcadores y posibles dianas terapéuticas, y muestra un prometedor potencial de la metabolómica como herramienta de diagnóstico no invasiva. No obstante, a pesar de que los modelos se optimizaron por técnicas de validación cruzada, los valores de rendimiento obtenidos deben ser validados en cohortes externas más grandes. La implementación de estos modelos, mediante la selección de un panel reducido de metabolitos, facilitaría su potencial aplicación y traslación clínica.

Financiación: PI-0274-2016, PI18/00901, PI19/00883, PI21/01248, PID2022-140169OB-C21, HORIZON-STAYHLTH-101095679, PEMP-0127-2020, UMA-18-FEDERJA-193, IFI21/00034 y CD21/00198.

75. ADVANCED 3D HEPATIC MODELS FOR STUDYING LIVER DISEASE

Patricia Ros-Tárraga¹, Enrique Timor-López^{1,2}, Estela Villanueva-Bádenas¹, Elena García-Lorente¹, Estela Sánchez-González^{1,3,4}, Gloria Gallego-Ferrer^{3,4}, M. Teresa Donato^{1,2,5} and Laia Tolosa^{1,4}

¹Unidad de Hepatología Experimental, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia, Spain. ³Centre for Biomaterials and Tissue Engineering (CBIT), Universitat Politècnica de Valencia, Spain. ⁴Biomedical Research Networking in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Valencia, Spain. ⁵Biomedical Research Networking in Digestive and Hepatic Diseases (CIBER-EHD), Madrid, Spain.

The development of suitable and reproducible liver cell models is fundamental for regenerative medicine, drug screening and disease modeling. The main objective of our research is to develop tridimensional (3D) *in vitro* hepatic platforms that recapitulate the 3D organization of the liver by generating spheroids or by using hydrogels that mimic liver's extracellular matrix (ECM) composition for modelling and studying liver disease. To this end, we have co-cultured human hepatoma HepG2 cells and LX-2 hepatic stellate cells forming spheroids or in decellularized liver scaffolds to model liver fibrosis. 3D co-cultures incubated with TGF- β (5 ng/ml) showed an increased expression of pro-fibrotic genes that was reverted in the presence of anti-fibrotic drugs such as sorafenib or imatinib. On the other hand, we have used 3D collagen-hydrogels for culturing and differentiating HepaRG cells using lower amounts of DMSO compared to traditional cultures in monolayers. HepaRG cultures in collagen hydrogels showed improved performance and allowed detecting drug-induced liver injury with increased predictivity compared to monolayer cultures. Finally, 3D platforms can be also used for culturing hepatocyte-like cells generated from induced-pluripotent stem cells in order to increase their maturity and functionality. These new culture systems can be designed to promote stable and functional hepatic cells with direct application for the diagnosis of drug-induced liver injury, drug screening, disease modeling and liver regeneration.

Acknowledgments: Supported by PI21/00223 grant from Institute of Health Carlos III and PID2022-1364330B-C22/AEI/10.13039/501100011033 and FEDER and CNS2022-135425 from the Spanish State Research Agency.

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

76. PREVALENCIA E IMPACTO DE LA SARCOPENIA EN LA PSVD

José Ferrusquía-Acosta¹, Katherina Lampichler², Maxime Ronot³, Anna Darnell⁴, Damián Gil-Bello⁵, Diego San Martín⁶, Mireia Gamundi⁷, Chengjian Wu⁸, Xuefeng Luo⁸, Fátima Torres-Gómez⁹, Pablo Román¹⁰, Andreea Fodor¹¹, Bogdan Procopet¹¹, Stefania Gioia¹², Silvia Nardelli¹², Federico Ravaoli¹³, Elton Dajti¹³, Héloïse Giudicelli¹⁴, Mathilde Wagner¹⁵, Cyprien Gayat¹⁶, Laure Elkrif¹⁶, Arun Valsan¹⁷, Arathi Venu¹⁷, Carlos González-Alayón¹⁸, Esther Benítez¹⁸, Ainhoa Sánchez Lorenzo¹⁹, Daniel Selva²⁰, Filippo Schepis²¹,

Dario Saltini²¹, Laura Turco²², Giovanni Vitale²², Özgür M. Koc²³, Marta García-Calonge²⁴, Elba Llop²⁵, Nicola Pugliese²⁶, Lambert Kernanet²⁷, Pierre-Emmanuel Ratou²⁷, Thomas Reiberger²⁸, Virginia Hernández-Gea⁶, Joan Carles García-Pagán⁶, Bernhard Scheiner²⁸, Lorenz Balcar²⁸ y Anna Baiges⁶

¹Unitat d'Hepatologia, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, España. ²Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Austria. ³Department of Radiology, Hôpital Beaujon, AP-HP, Nord. 100 Boulevard du Général Leclerc, Clichy; Université Paris Cité, INSERM, Centre de recherche sur l'inflammation, Paris, Francia. ⁴Servei de Radiologia, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁵Servei d'Radiologia, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, España. ⁶Hemodinàmica Hepàtica, Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España. ⁷3D Surgical Planning Lab, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, Sichuan University-University of Oxford Huaxi Joint Centre for Gastrointestinal Cancer, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China. ⁹Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. ¹⁰Interventional Radiology Department, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. ¹¹3rd Medical Clinic, University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” and Hepatology Department, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology “Octavian Fodor” Cluj-Napoca, Rumania. ¹²Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Roma, Italia. ¹³Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), University of Bologna, Bologna, Italia. ¹⁴Department of Hepatology and Gastroenterology, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, Francia. ¹⁵Department of Radiology, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, Francia. ¹⁶Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours, Tours, Francia. ¹⁷Department of Hepatology & Liver transplantation, Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi, India. ¹⁸Liver Unit, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ¹⁹Department of Gastroenterology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²⁰Department of Radiology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²¹Severe Liver Diseases (MEC) Departmental Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. ²²Internal Medicine Unit for the Treatment of Severe Organ Failure, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia. ²³Department of Gastroenterology and Hepatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos. ²⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²⁵Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, CiberHd, Majadahonda, España. ²⁶Division of Internal Medicine and Hepatology, Department of Gastroenterology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italia. ²⁷AP-HP, Hôpital Beaujon, Service d'Hépatologie, DMU DIGEST, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, FILFOIE, ERN RARE-LIVER. Clichy, Francia. ²⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Introducción: Se desconoce el impacto de la sarcopenia en los pacientes con enfermedad portosinusoidal hepática (PSVD). Este estudio evalúa la prevalencia de sarcopenia en la PSVD y su impacto en el pronóstico.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico observacional. La cohorte 1 proviene de dos centros terciarios europeos y evalúa la prevalencia de sarcopenia en PSVD (n = 197), comparándola con

una cohorte de pacientes con enfermedad hepática crónica (ACLD, n = 720) mediante *propensity score*. La sarcopenia se definió por el grosor transversal del psoas medido por tomografía computacional (TPMT) < 8 mm/m (mujeres) o < 12 mm/m (hombres). Identificación de factores asociados al evento primario compuesto de descompensación/mortalidad de causa hepática. Los resultados fueron validados en una cohorte de 409 pacientes de 18 centros pertenecientes al grupo VALDIG.

Resultados: En la cohorte PSVD 1, la edad media fue de 49 ± 16 años; 57% hombres, 59% con varices y 29% con descompensación previa (14% hemorragia variceal, 19% ascitis), con puntuaciones de Child-Pugh (CP) y MELD de 6 ± 1 y 9 ± 3 , respectivamente. En la cohorte ACLD, la edad media fue de 55 ± 12 años; 61% hombres, 35% con varices y 44% con descompensación previa (15% hemorragia variceal, 21% ascitis), con CP y MELD de 6 ± 2 y 10 ± 3 , respectivamente. La prevalencia de sarcopenia en la cohorte PSVD 1 fue comparable a la prevalencia de sarcopenia en la cohorte ACLD (18 vs. 16%; NS) y en la cohorte PSVD de validación (19%; NS). El análisis multivariado mostró que, tanto en la cohorte PSVD 1 como en la cohorte de validación, la edad y la sarcopenia se asociaron independientemente al evento compuesto descompensación hepática/mortalidad de causa hepática: en la cohorte 1, edad: aHR 1,04 [IC95% 1,02-1,07], $p < 0,001$; sarcopenia: aHR 1,86 [IC95% 1,05-3,31], $p = 0,034$; en la cohorte de validación, edad: aHR 1,03 [IC95% 1,01-1,04], $p < 0,001$; sarcopenia: aHR 1,75 [IC95% 1,03-2,98], $p < 0,038$. En los pacientes previamente descompensados, el impacto de la sarcopenia en el desarrollo de nueva descompensación/mortalidad es más evidente que en los pacientes sin descompensación previa.

Conclusiones: La prevalencia de sarcopenia en la PSVD es casi 20%, comparable a la prevalencia en ACLD de pacientes con función hepática similar. Se asocia de forma independiente al desarrollo de descompensación/mortalidad hepática, sugiriendo que intervenciones basadas en ejercicio y nutrición podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes.

77. MUTACIONES LOSS-OF-FUNCTION (LOF) EN LA E DE WILSON (EW): FRECUENCIA Y RELACIÓN CON FENOTIPO Y PRONÓSTICO. (REGISTRO WILSON AEEH)

Pablo Alonso Castellano¹, Zoe Mariño², Antonio Tugores³, Marina Berenguer⁴, Antonio Oliveira⁵, María Pilar Huarte⁶, José Ramón Fernández⁷, María Lázaro⁸, Manuel Hernández-Guerra⁹, María Luisa González-Díez¹⁰, José María Moreno¹¹, Manuel Delgado¹², Paula Iruzubietta¹³, Helena Masnou¹⁴, Paula Fernández-Álvarez¹⁵, Carlos Valdivia¹⁶, Javier Ampuero¹⁷, Marta Romero-Gutiérrez¹⁸, José María Pinazo¹⁹, Sonia Blanco²⁰, Judith Gómez²¹, Alba Cachero²², Mónica Pons²³, Gemma Carrión²⁴, Francisca Cuenca²⁵, Jesús Rivera²⁶, Antonio Díaz²⁷, Esther Molina²⁸, Ana Arencibia²⁹, María Hernández³⁰, María Carmen García³¹, Tania Hernaez³², Berta Bartol³³, María Julia Morillas³⁴, Beatriz Álvarez³⁵ y Luis García-Villarreal¹

¹Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España. ²Hospital Clínic, Barcelona, España. ³Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ⁵Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁶Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ⁷Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España. ⁸Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁹Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ¹⁰Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. ¹²Hospital Universitario de A Coruña, España. ¹³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

¹⁴Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹⁵Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ¹⁶Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ¹⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹⁸Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²⁰Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España. ²¹Hospital Universitario de Burgos, España. ²²Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. ²³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²⁴Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ²⁵Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ²⁶Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. ²⁷Hospital Universitario del Sureste, Madrid, España. ²⁸Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. ²⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ³⁰Hospital Universitario San Jorge, Huesca, España. ³¹Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ³²Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ³³Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. ³⁴Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. ³⁵Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

Introducción: Las mutaciones LOF (deleción, inserción, terminación o montaje/*splicing*) en la EW se han propuesto como muy penetrantes con peculiaridades en el metabolismo del cobre y un mayor riesgo de trasplante y muerte, y decidimos su estudio en la amplia muestra del Registro AEEH.

Métodos: Se recogieron datos clínicos, analíticos y evolutivos y la presencia de mutaciones LOF y las frecuentes en nuestra población (1) (M645R, L708P y H1069Q) en los casos con los dos alelos conocidos. Se compararon entre sí los homocigotos y los heterocigotos (eliminando las combinaciones entre los 4 a estudio) de dichas mutaciones. Se consideró respuesta analítica a presentar transaminasas normales o con descenso mayor del 70% a 1 y 3 años y progresión clínica-analítica añadiendo la aparición de cirrosis, descompensación, trasplante o muerte por EW.

Resultados: De 512 pacientes, revisamos 322 casos: 276 tenían dos alelos filiados (grupo de estudio) y 46 uno solo (de estos 46 alelos, el 87% no eran LOF); total 598 alelos. LOF estaba presente en el 36% de los pacientes (116/322) y el 23% de los alelos (138/598). Había 22 casos con doble LOF (14 homocigotos (HO) de 4 mutaciones y 8 con otras combinaciones diversas) y 94 heterocigotos (HE). Por tipo de LOF encontramos: 35 deleción, 10 inserción, 32 terminación y 60 *splicing* (53 en intrones). En el grupo de dos alelos (276), los pacientes con LOF doble presentaban menor concentración de ceruloplasmina y menos casos con < 10 mg/dl; mayor cupruria basal; edad más baja al diagnóstico, menos casos mayores de 40 años y más casos con manifestaciones neurológicas (síntomas, datos RMN o anillo KF). La respuesta analítica fue similar entre los grupos, tanto en HO como en HE. Los casos LOF doble presentaron peor evolución clínica-analítica que los HO M645R y similar a los HO L708P; los HE se comportaron similar, pero sin alcanzar significación estadística. Uniendo HO y HE de cada grupo, los grupos LOF y L708P seguían con peor progresión clínica-analítica frente M645R (todos los contrastes mencionados, $p < 0,05$). No encontramos diferencias en el cobre en biopsia, la presencia de cirrosis al diagnóstico y en la de nueva aparición.

Conclusiones: Las mutaciones LOF en EW son frecuentes en nuestra población; como requieren técnicas de detección más complejas, esto puede explicar una parte de los alelos no filiados hasta ahora. Estas mutaciones presentan ciertas peculiaridades en su afectación del metabolismo del cobre, no parece que afecten la respuesta bioquímica, pero presentan una evolución analítica-clínica similar a mutaciones penetrantes conocidas como L708P. Estos hallazgos hay que confirmarlos dada la gran heterogeneidad de variantes LOF existentes.

78. INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES HEPÁTICAS Y EXTRAHEPÁTICAS EN EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS

Alicia de Vicente Ortega¹, Inmaculada Medina Cáliz², Ismael Álvarez Álvarez^{3,4}, Hao Niu^{2,4}, José María Pinazo Bandera^{4,5}, Mercedes Robles Díaz^{4,5}, María Isabel Lucena González^{2,4}, Raúl J. Andrade Bellido^{4,5} y Miren García Cortés^{4,5}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Antequera, España.

²UGC 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. 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. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁵Unidad 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.

Introducción: La hepatotoxicidad (DILI) idiosincrásica se trata de una patología compleja y multifactorial, con interrelación de múltiples factores entre los que se encuentra la presencia de enfermedades subyacentes. Sin embargo, aún se desconoce el papel que las comorbilidades juegan en el episodio de DILI. El objetivo fue analizar la influencia de enfermedades subyacentes y la carga de comorbilidad sobre episodios de DILI en relación a la gravedad, fenotipo y evolución.

Métodos: Se analizaron pacientes incluidos en el Registro Español de DILI desde 1994 hasta 2021. Se compararon datos demográficos, clínicos y evolutivos entre los distintos grupos de comorbilidad utilizando el índice Charlson (ICC).

Resultados: De los 934 pacientes, el 66,49% no presentaba comorbilidad (ICC = 0), 30,84% comorbilidad leve (ICC = 1-2) y 2,68% comorbilidad significativa (ICC > 2). Las comorbilidades más prevalentes fueron: enfermedades cardiovasculares (24,70%), endocrino-metabólicas (21,22%), digestivas incluyendo hepáticas (11,35%) y mental (8,17%). Las patologías más frecuentes en ICC fueron: diabetes (9,96%), enfermedad pulmonar crónica (7,17%) e insuficiencia cardíaca congestiva (5,46%). Al analizar las características demográficas en relación al índice de Charlson (tabla), a mayor carga de comorbilidad, mayor edad media y mayor representación de hombres. A mayor comorbilidad, mayor mortalidad global, tanto en relación con un mayor número de fallecimientos por fallo hepático agudo, como de causa no hepática. Sin embargo, mayor comorbilidad no se relacionó con mayor gravedad del episodio. Un total de 83 pacientes (8,89%) presentaban enfermedad hepática basal, relacionándose con mayor carga de comorbilidad. Sin embargo, no se observó relación entre padecer enfermedad hepática subyacente y mayor mortalidad de causa hepática.

Conclusiones: Este estudio muestra mayor mortalidad global en pacientes con DILI y mayor carga de comorbilidad medido por el índice de Charlson.

Tabla 1. Comparación según comorbilidad, divididos en grupos según índice de Charlson

Variable	ICC 0	ICC 1-2	ICC >2	p
Edad media, años (desviación estándar)	50.36 ± 18.02	62.04 ± 14.85	67 ± 13.67	<0.0001
Sexo masculino, %	47.74	59.38	76.00	0.0003
IMC media (desviación estándar)	25.42 ± 3.64	27.06 ± 4.14	24.85 ± 3.97	0.0012
Diabetes, %	2.90	31.25	40.00	<0.0001
Hipertensión, %	16.75	28.47	56.00	<0.0001
Dislipemia, %	9.82	20.49	36.00	0.0010
Sd metabólico, %	1.45	5.56	16	0.0273
Ictericia, %	67.63	69.10	80.00	0.4085
Rash, %	8.19	6.20	8.70	0.4907
Hospitalización, %	57.77	61.48	61.90	0.5003
Eosinofilia periférica, %	22.87	21.25	26.09	0.4655
Enfermedad hepática basal, %	3.38	18.4	36	<0.0001
Hepatitis viral (B o C), %	2.09	5.90	12	0.0013
Infección VIH, %	0	2.78	4	0.0882
Enfermedad viral (VHC, VHB, VIH), %	2.09	6.60	12	0.0005
Enfermedad cardiovascular, %	14.17	47.92	88	<0.0001
Enfermedad autoinmune, %	5.31	16.32	12	0.0008
Dosis media, mg (desviación estándar)	1068 ± 1261.51	± 773.2 ± 1404.32	± 1317.9 ± 1115.56	± 0.0044
Duración del tratamiento media, días	82.73 ± 304.63	± 117.99 ± 253.40	± 62.56 ± 103.41	± 0.198
Parámetros de laboratorio x LSN, media, UI/L (desviación estándar) al inicio				
Bilirrubina total	7.38 ± 7.63	7.53 ± 6.94	7.28 ± 6.85	0.961
AST	15.87 ± 22.74	14.71 ± 19.73	9.92 ± 10.94	0.348
ALT	19.99 ± 23.74	17.09 ± 20.46	13.26 ± 16.66	0.0934
FA	1.98 ± 1.79	2.49 ± 2.53	4.23 ± 5.68	<0.0001
Severidad, %				0.5042
Leve	31.59	27.17	20.83	
Moderado	59.25	60.87	70.83	
Severo	5.89	6.52	4.16	
Fatal	3.27	5.43	4.17	
Fallece por fallo hepático fulminante, %	1.45	3.82	4.00	0.0422
Fallo hepático con trasplante, %	1.93	1.39	0	0.8626
Fallece de causa no hepática, %	1.05	16.13	42.86	0.0002
Fenotipo, %				0.0708
Hepatocelular	65.22	60.41	44.00	

(Continúa)

Tabla 1. Comparación según comorbilidad, divididos en grupos según índice de Charlson

Colestático	17.71	20.83	40.00	
Mixto	17.07	18.75	16.00	
Causalidad, %				0.2762
Definido	28.34	34.03	44.00	
Probable	53.95	50.00	44.00	
Posible	17.71	15.97	12.00	
Suplementos dietéticos y herboristería, %	5	2.43	0	0.1584
Cronicidad, %	12.32	14.81	16	0.5902
Ley Hy	38.31	32.28	22.73	0.1077
Ley n-Hy	39.41	34.65	22.73	0.1512

Hepatitis virales “Básica”

79. APLICACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO EN EL GENOTIPADO Y EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA

Lucía Chaves-Blanco¹, Ana Alberola Romano¹, 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, Pilar Luzón¹⁰, Teresa Cabezas¹¹, Paz Casas¹² 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 Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁸Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ⁹Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ¹⁰Hospital Universitario Poniente-El Ejido, Almería, España. ¹¹Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. ¹²Hospital La Inmaculada, Huércal-Overa, 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 octubre 2024. Además, se ha caracterizado un panel comercial de muestras de pacientes procedentes de otras localizaciones internacionales. Para 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 y la asignación de los subgenotipos.

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). La cobertura media del genoma fue del 96% (66-100%), siendo la prevalencia de genotipos encontrados de 91,4% (32) genotipo 1, 5,7% (2) genotipo 5 (muestras procedentes de Francia), y 2,9% (1) genotipo 6. Además, se han estudiado 118 muestras de pacientes, de los cuales, 52,5% (62) eran españoles. La media de edad de los pacientes fue de 49 años (21-70), siendo el 78,0% (92) hombres. La mediana de ARN-VHD fue Log 4,9 (IQR 6,4-3,7). Se asignó el genotipo en el 91,5% de los pacientes (108) con una media de cobertura de 98% (70-100%), obteniendo: 89,8% (97) genotipo 1, 9,3% (10) genotipo 5 y 0,9% (1) genotipo 7. Todas las muestras de pacientes españoles fueron genotipo 1; las muestras con genotipo 5 correspondieron a pacientes procedentes de distintos países de África occidental. En 10 muestras no se pudo asignar el genotipo, por no amplificación de ARN y 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 1, mientras que el genotipo 5 se encontró exclusivamente en pacientes procedentes de países procedentes de países de África occidental.

80. PATRÓN DE MICRORNAS CIRCULANTES ESPECÍFICO EN PACIENTES ANTI-VHD CON CONTROL VIROLÓGICO DE LA INFECCIÓN

Javier Pérez Garreta¹, María Francesca Cortese^{1,2}, Adriana Palom^{2,3}, Beatriz Pacín Ruiz¹, David Tabernero^{1,2}, Ariadna Rando Segura^{1,2,4}, Elena Vargas Accarino^{2,3}, Juan Carlos Cobo^{2,3}, Mar Riveiro Barciela^{2,3,5} y María Buti^{2,3,5}

¹Departamento de Microbiología, 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, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Departamento de Hepatología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁴Departamento de Microbiología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁵Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Solo un pequeño porcentaje de los pacientes que presentan infección por el virus de la hepatitis delta (VHD; anti-VHD positivo) llegan a controlar la replicación viral (ARN VHD indetectable). Sin embargo, se desconoce el mecanismo de dicho control. Los microRNAs (miRNAs) son pequeños RNAs que participan en diversos procesos biológicos incluyendo la respuesta del huésped a la infección viral. El objetivo de este estudio es analizar los perfiles de miRNAs en pacientes con infección delta para identificar potenciales biomarcadores que diferencien los pacientes que controlan la infección.

Métodos: El presente estudio se dividió en dos partes. En una primera fase se incluyeron muestras de plasma (cohorte exploratoria) de 30 pacientes con anticuerpos anti-VHD: 15 con viremia detectable (hepatitis crónica D) y 15 con viremia indetectable confirmada en una segunda determinación. Los perfiles de miRNAs se determinaron por microarray (Affimetry). Los miRNAs seleccionados se validaron por digital PCR (QuiaCuity) en una segunda cohorte (cohorte de validación) compuesta de 54 muestras de plasma consecutivas de 18 pacientes anti-VHD no tratados: pacientes que aclararon el ARN-VHD (grupo A, n = 3) y pacientes con hepatitis crónica delta (ARN-VHD persistentemente detectable, n = 15). Es-

tos últimos se estratificaron según niveles de ALT en dos subgrupos: ALT normales (< 50 U/L; grupo B1, $n = 6$) y ALT elevada (B2, $n = 9$). Un grupo de 6 donantes sanos se utilizó como control (HD).

Resultados: En la primera parte del estudio se seleccionaron 6 miRNAs diferencialmente expresados ($\log_2FC > 1$, *raw* p -valor $< 0,05$ y una expresión media > 2): miR-122-5p, miR-192-5p, miR-194-5p, miR-23b-3p, miR-26a-5p y miR-4530. Estos conformaron dos patrones: miR-122-5p+miR-192-5p+miR-194-5p, y miR-23b-3p+miR-26a-5p. Al cuantificarlos en la cohorte de validación se observó que los miRNAs del primer patrón (generalmente enriquecidos en tejido hepático) eran más bajos en el grupo A, y que los pacientes CHD con ALT normales presentaban valores más bajos que los pacientes con ALT elevadas. Diferentemente los miR-23b-3p y miR-26a-5p estaban *down*-regulados en todos los grupos de pacientes anti-VHD positivos con respecto a los HD, especialmente en el grupo con ARN-VHD indetectable en todos los tiempos (p -valor ajustado $< 0,05$).

Conclusiones: Los pacientes con hepatitis delta que presentaban un control de la replicación viral o del estado de inflamación exhiben un perfil de miRNAs diferencial, con unos niveles regulados a la baja. Sin embargo, se necesitan más datos para entender el mecanismo fisiopatológicos tras esta desregulación de miRNAs.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI20/01692 y PI23/01065) y cofinanciados por la Unión Europea (ERDF, “A way to make Europe”).

81. VARIABILIDAD DEL VHD Y PAPEL DEL INTERFERÓN I EN UN MODELO DE RATONES SUPERINFECTADOS

Beatriz Pacín-Ruiz^{1,2}, Gracián Camps Ramón³, Josep Gregori⁴, África Vales Aranguren⁵, Cristina Olague Micheltorena⁵, David Tabernero^{2,4}, Ariadna Rando-Segura^{1,2,6}, Mar Riveiro-Barciela^{2,7,8}, María Buti^{2,7,8}, Francisco Rodríguez-Frías^{2,9}, Gloria González-Aseguinolaza⁵ y María Francesca Cortese^{1,2}

¹Departamento de Microbiología, 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, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Clinica Universidad de Navarra (CUN)-CIMA, España. ⁴Laboratorio de hepatitis virales, Enfermedades hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁵Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica, Centro de investigación médica aplicada (CIMA), Pamplona, España. ⁶Departamento de Microbiología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁷Departamento de Hepatología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁸Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España. ⁹Departamento de Ciencia Básica, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España.

Introducción: El virus de la hepatitis Delta (VHD) es el más variable entre los virus hepáticos, debido principalmente a la pérdida de fidelidad de la ARN polimerasa celular. La activación del enzima celular ADAR1 como resultado de la activación de la vía del interferón (IFN) es esencial para la edición del genoma viral y la producción de la isoforma larga del antígeno delta (HDAG). El objetivo de este estudio fue determinar la variabilidad del VHD y el papel del IFN de tipo I (IFN I) en un modelo de ratón transgénico para VHB (HBVtg) sobreinfectado con un virus adenoasociado portador del genoma de VHD (AAV-VHD) y que carece del receptor IFN α/β (HBVtgIFNAR-KO).

Métodos: Se inyectaron ratones HBVtg y HBVtgIFNAR-KO con 5×10^{10} genomas virales de AAV-VHD o el vector control (AAV-luciferasa). El ARN intrahepático se extrajo a los 7, 21 y 90 días posinyec-

ción (dpi) para analizar las quasiespecies (QS) del ARN intrahepático del VHD mediante secuenciación masiva en la región codificante del antígeno de VHD (HDAG, nucleótidos 912-1298 en el genoma). La composición de la QS se evaluó dividiéndola en fracciones según la frecuencia de sus variantes (QFF) y la variabilidad de la QS se evaluó analizando variaciones nucleotídicas (SNV). La edición del VHD se cuantificó evaluando el porcentaje de haplotipos con el cambio A-G en el sitio de edición del genoma viral.

Resultados: La composición de la QS del HDAG fue similar entre los ratones WT y KO a los 7dpi mientras que la proporción de variantes emergentes presentaba una tendencia al aumento en los siguientes tiempos, sobre todo en los ratones WT (19,6% y 30% a 21 y 90 dpi, respectivamente, frente a 12,8 y 19,8% en los KO). En los ratones KO la edición del genoma viral fue más lenta que en los WT. Se observaron más SNVs a los 7dpi ($n = 64$) que a los 21 dpi ($n = 25$) y 90 dpi ($n = 54$). La mayoría de las variaciones a los 7 dpi eran transiciones C-T, mientras que a los 21 y 90 dpi predominaban las transiciones de tipo A-G (asociadas a la actividad de ADAR1) y T-C. De las variaciones observadas, algunas ($n = 10$) se observaron en todos los tiempos en más de 2 ratones, incluyendo la T431C, cuya frecuencia era mayor y en aumento a lo largo del tiempo especialmente en los ratones WT ($5,6 \pm 4,6\%$, $13,4 \pm 5,2\%$ y $15,5 \pm 4,8\%$ a 7, 21 y 90 dpi, respectivamente, frente a $3,1 \pm 3,8\%$, $9,3 \pm 5\%$ y $8,8 \pm 3,6\%$ en los KO). Analizando los SNVs no comunes a los dos grupos a los 21 y 90 dpi, los ratones WT presentaban una mayor proporción y con una frecuencia más alta de cambios A- $\rightarrow$ G y T- $\rightarrow$ C con respecto a los KO.

Conclusiones: La diferente evolución de la composición de la QS, sobre todo en los ratones WT, sugiere que el IFN podría tener un papel en la variabilidad intrahepática del VHD. La mayoría de las SNV identificados eran transiciones típicas del enzima ADAR1. La presencia de cambios recurrente a lo largo del tiempo sugiere la existencia de posiciones más proclives a experimentar mutaciones.

82. ANÁLISIS DE CCCDNA Y ADN DEL VHB INTRAHEPÁTICO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR ATRIBUIDO A OTRAS ETIOLOGÍAS DIFERENTES DEL VHB

Elena Vargas-Accarino^{1,2}, Thais Leonel³, Mónica Higuera¹, María Sàez-Palma³, Agnès Soriano^{1,4}, María Torrens¹, Sabela Lens³, Ariadna Rando⁵, Sofía Pérez-del-Pulgar³, María Buti^{1,2,4,6} y Beatriz Mínguez^{1,2,4,6}

¹Liver Diseases Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, España. ²CIBERehd, enfermedades hepáticas y digestivas, Madrid, España. ³Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBEREHD, University of Barcelona, España. ⁴Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ⁵Microbiology and Biochemistry Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ⁶Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus oncogénico. En estudios previos, la presencia de anticuerpos anti-HBc y ADN-VHB en suero de pacientes HBsAg negativo se ha asociado con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC), sobre todo en pacientes asiáticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la presencia de cccDNA y ADN del VHB intrahepático en una cohorte de pacientes con CHC y la relación con los marcadores séricos del VHB.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó 64 pacientes HBsAg negativos con CHC de los que se recogieron muestras pareadas de tejido tumoral, tejido no tumoral adyacente y suero, entre enero de 2016 y enero de 2024. Se analizó y cuantificó el ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA) y el ADN-VHB intrahepático (iADN-VHB) en el tejido tumoral y adyacente mediante qPCR. Los anticuerpos anti-HBc y el ADN-VHB en suero se determinaron me-

diente técnicas comerciales (Roche Diagnostics). El 84% eran hombres, mediana de edad 62 años, 91% caucásicos y 96% tenían enfermedad hepática subyacente (VHC (36%), ALD (17%) y MASLD (16%)). Además, se analizaron 6 muestras de pacientes HBsAg+.

Resultados: De los 64 pacientes HBsAg negativo con CHC, 42% (27) presentaron en el hígado iADN-VHB [media (DE)] [0,005 (0,008) copias/célula] en tejido tumoral o adyacente, y 6% (4) tenían además cccDNA [0,004 (0,004) cop/cel]. En 19 (30%) se detectó anti-HBc+ en suero y de estos, 5 (26%) presentaron iADN-VHB en tejido tumoral o adyacente. En 22 (49%) de los 45 anti-HBc negativo se detectó iADN-VHB (8 en tejido tumoral, 7 en adyacente y 7 en ambos) y 4 de ellos presentaban cccDNA detectable. No existieron diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes con iADN-VHB (26 vs. 49%, $p = 0,09$), ni su concentración en tejido (0,003 (0,003) vs. (0,005 (0,008) cop/cel, $p = 0,36$) con la presencia o ausencia de anti-HBc. Ninguno de los 4 pacientes con cccDNA tenía ADN-VHB en suero. Los 6 pacientes HBsAg+ (y HBeAg-) presentaron iADN-VHB tanto en tejido tumoral como adyacente [11,74 (11,51) y 3,57(3,89) cop/cel], cccDNA en el 100% de los tejidos adyacentes [0,59 (0,61)] y en el 50% de los tejidos tumorales [0,56 (1,22)]. La concentración de iADN-VHB en estos pacientes HBsAg+ fue significativamente mayor que la detectada en los pacientes HBsAg- tanto en tejido tumoral [11,74 (15,37) vs. 0,008 (0,011)] como adyacente [3,57 (3,89) vs. 0,0023 (0,0018)] ($p < 0,001$ en ambas determinaciones). En los 27 pacientes HBsAg- con iADN-VHB y/o cccDNA en tejido, la enfermedad hepática subyacente se atribuyó al VHC (37%), MASLD (33,3%) y otras causas no relacionadas con el VHB. No se observaron diferencias significativas en la concentración de iADN-VHB según la etiología.

Conclusiones: Casi la mitad de los pacientes HBsAg negativo con CHC relacionado con otra etiología presentan cccDNA o ADN-VHB intrahepático. Su detección es independiente de la presencia de anti-HBc sérico mostrando una elevada exposición al VHB. Análisis moleculares en mayor profundidad están actualmente en curso.

83. MODELO *IN VITRO* DE REGULACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE AURKB POR EL TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR

Marina Camblor-Murube¹, Antonio Madejón², Ana López-López¹, Irene Francisco-Recuero¹, Celia Perales³, Araceli García-Sánchez^{2,4}, Jaime Feliú^{4,5}, Aurora Sánchez-Pacheco^{1,6} y Javier García-Samaniego^{2,4}

¹Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España. ²Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ³Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Madrid, España. ⁴IdiPAZ, Madrid, España. ⁵Servicio de Oncología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁶Instituto de Investigaciones Biomédicas "Sols-Morreale", Madrid, España.

Introducción: Estudios previos en modelos celulares muestran que el tratamiento con sofosbuvir (SOF) induce modificaciones del ciclo celular mediadas por aumento de los niveles de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Bojkova, 2020), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRB) (Atif, 2022), DUSP1 o MET.

Objetivos: Analizar el efecto del tratamiento con sofosbuvir sobre los niveles y actividad de aurora quinasa B (AURKB), una enzima implicada en el control del ciclo celular, y su relación con cambios en la proliferación, viabilidad y migración celular en un modelo celular *in vitro*.

Métodos: Cultivos de las líneas celulares de hepatoma Huh7 y Huh7,5 se trataron con SOF (C22H29N3FO9P) o daclatasvir (DCV) (BMS-790052) a diferentes dosis. Los niveles de expresión de AURKB de cada cultivo se analizaron por qPCR y Western-Blot. Para los

ensayos de proliferación celular se realizó un conteo de células teñidas con trypan-blue utilizando el Celldrop™ (DeNovix). La viabilidad celular se analizó mediante ensayos de actividad metabólica-MTT. Finalmente, la capacidad de migración celular se midió mediante ensayos de herida. Los resultados de los cultivos tratados con SOF o DCV se expresaron en todos los casos como porcentaje de inducción con respecto a células no tratadas.

Resultados: Los ensayos de expresión de proteína y ARNm en células de hepatocarcinoma Huh7 y Huh7,5 tratadas con SOF mostraron aumentos significativos de más de un 25% en la expresión de AURKB con respecto a las células no tratadas. El análisis de proliferación de ambas líneas celulares demostró que el tratamiento con dosis de 5 mM de SOF durante 72 horas inducía incrementos en la proliferación celular, que se hacían estadísticamente significativos tras 336 horas de tratamiento. Los ensayos de actividad metabólica-MTT demostraron que la viabilidad celular de los cultivos tratados con 5 mM SOF durante 336 horas era mayor. Finalmente, en células Huh7 tratadas con 5 μ M de SOF, se observó que la migración celular aumentaba un 36% después de 72h de tratamiento. Todos los efectos inducidos por SOF revertieron en presencia de AZD1152, un inhibidor de la actividad de AURKB, confirmando que se ejercían a través de la ruta de esta actividad. Finalmente, no se observaron diferencias en ninguno de los parámetros estudiados entre células control no tratadas y células tratadas con DCV a diferentes dosis.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que SOF puede inducir modificaciones del ciclo celular a través de la activación de AURKB en modelos celulares *in vitro*. El efecto de estos cambios *in vivo* (pacientes con hepatitis C tratados con SOF) se debe analizar, teniendo en cuenta que la erradicación del VHC puede inducir *per se* un incremento de AURKB, debido al efecto inhibitorio que la proteína del core viral ejerce sobre dicha actividad.

84. ACEPTACIÓN DEL CRIBADO DE HEPATITIS C *IN SITU* Y AUTO-TEST EN DOMICILIO EN CENTRO DE INSERCIÓN SOCIAL EN SUJETOS CON PENAS PRIVATIVAS DE LIBERTAD EN RÉGIMEN ABIERTO Y CON PENAS ALTERNATIVAS A PRISIÓN

Fabiola Pérez González¹, Sergio Timón², Andrés Ruiz Reinoso², Felicitas Díaz-Flores³, Federica Benítez Zafra¹, Lucía Pinzón Uribe¹, María Pilar Espina Fernández², José Teixeira¹, Rafael Enrique Piqueras Pérez² y Manuel Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Centro de Inserción Social Mercedes Pinto, Tenerife, España. ³Laboratorio Central del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: El diagnóstico descentralizado integrado de la infección activa del virus de la hepatitis C (VHC) mediante test gota de sangre seca (TGSS) simplifica el cribado y mejora la gestión de casos positivos. Las personas atendidas en Centros de Inserción Social (CIS) con penas privativas de libertad en régimen abierto y con penas alternativas a prisión tienen una prevalencia de VHC superior a la de población general beneficiándose del cribado. Sin embargo, cribar a esta población *in situ* requiere de recursos específicos por parte del CIS, por lo que se precisa evaluar estrategias de autotest en domicilio.

Objetivos: Conocer la prevalencia actual de la infección activa por VHC en CIS y evaluar la aceptación del cribado mediante TGSS *in situ* comparada con autotest en domicilio.

Métodos: Se ofreció entre ene-2023/feb-2024 el diagnóstico de VHC con TGSS *in situ* a todos los sujetos del CIS con penas privativas de libertad en régimen abierto (grupo I), y a sujetos con penas alternativas de prisión (grupo II) con aleatorización a TGSS *in situ* con ayuda del personal del CIS (grupo II-2) o TGSS en domicilio y envío por correo postal (grupo II-1). A todos los sujetos se les realizó un cuestionario epidemiológico.

Tabla P-84

	Grupo I	Grupo II	
	TGSS in-situ n=200	TGSS in-situ (II-2) n=32	TGSS auto-test (II-1) n=36
Edad años, media±DT	41,8±12,1	39,5±12,8	41,4±11,5
Sexo hombre, %	90	84,5	86,1
Nivel de estudios (ninguno, primaria, secundaria, superiores), %	2/23/47,5/27,5	0/25/50/25	0/13,9/83,3/2,8
Situación laboral (en paro/activo/jubilado/incapacidad laboral), %	56,5/34,5/2,5/6,5	34,4/56,3/9,4/0	33,3/58,3/2,8/5,6
Test VHC previo (Sí), %	33,7	12,5	2,8
Interés por conocer estado de VHC (Sí), %	97,5	99	99
Conoce tener factores de riesgo de infección (Sí), %	33	7,5	6,7
Tatuajes (Sí), %	21,5	18,8	16,7
Droga inyectada (Sí), %	5	3,1	2,8
Droga esnifada (Sí), %	28	25	16,7
Piercings (Sí), %	10	6,3	2,8
Prácticas sexuales de riesgo (Sí), %	26,5	28,1	8,3
Transfusiones (Sí), %	0,5	0	2,8
Recluido en prisión previa (Sí), %	81,5	15,6	14,3
Atención por Unidad de Atención al Drogodependiente (Sí), %	25,5	12,5	16,7
Primera vez en CIS (Sí), %	88,9	84,4	97,2

Resultados: Durante el periodo evaluado se incluyeron consecutivamente un total de 200 sujetos ($41,8 \pm 11,6$ años, 90% hombres) en el grupo I. La prevalencia de infección activa del VHC fue del 0,5%. Un total de 68 sujetos ($40,5 \pm 12,1$ años, 85% hombres) se incluyeron en el grupo II. La tabla muestra las características por grupo. La estrategia de cribado con TGSS *in situ* fue mucho mejor aceptada que la estrategia de autotest en domicilio (100 vs. 19%, $p < 0,001$). Todas las cargas virales han resultado indetectables.

Conclusiones: La prevalencia actual en CIS de infección activa por VHC es baja y cumple con los objetivos de la OMS 2030. Para continuar cribando, la realización descentralizada del test *in situ* es la estrategia mejor aceptada y eficaz.

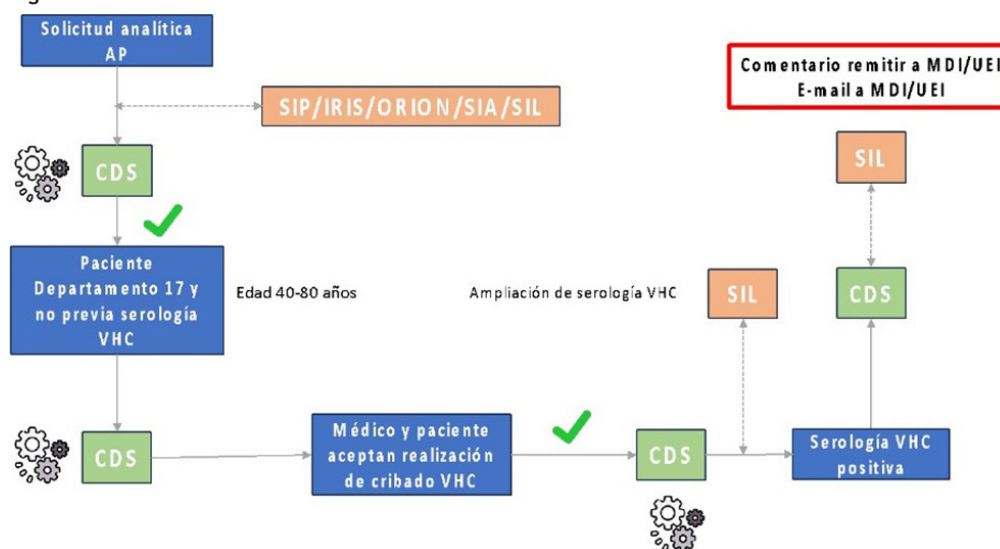
85. UTILIZACIÓN DEL SISTEMA DE APOYO A LA DECISIÓN CLÍNICA (CDS) PARA REALIZAR CRIBADO ETARIO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) NO CONOCIDA DESDE ATENCIÓN PRIMARIA. ESTUDIO CRIVHADO C

Javier Guzmán Martínez¹, Francisco Mariano Jover Díaz², Maite López Garrigos³, Elena Morillo Sáenz de Santamaría⁴, María Torregrosa Lloret⁴, Emilio Flores Pardo³, Elisabet Delgado Sánchez², Jorge Juan Peris García², Alberto Asencio Aznar⁵, Diego Díez Herrero⁶ y María del Pilar Griño García-Pardo⁴

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. ³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. ⁴Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. ⁵Centro de Salud Mutxamel, Departamento de Salud Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. ⁶Centro de Salud Cabo Huertas, Departamento de Salud Sant Joan d'Alacant, Alicante, España.

El cribado universal del virus de hepatitis C (VHC) constituye una posible estrategia para la consecución de los objetivos propuestos por la Organización Mundial de la Salud para 2030. Las herramientas de inteligencia artificial (IA) pueden ayudar a detectar pacientes susceptibles de cribarse aumentando el rendimiento diagnóstico y abaratando costes. Nuestro objetivo es evaluar el impacto de una estrategia de cribado etario de infección de VHC no conocida desde Atención Primaria (AP), con la ayuda de herramientas de IA como el Sistema de Apoyo al Diagnóstico o *Clinical Decision Support* (CDS) para facilitar la detección poblacional candidata. Estudio descriptivo transversal para medir la prevalencia de infección oculta por VHC en nuestro departamento de salud (247.011 habitantes), mediante cribado oportunista desde AP. La población diana eran los adultos con edades entre 40-80 años que acudieron a consultas de AP, con seroestatus frente VHC desconocido, y se les solicitaba una analítica por cualquier motivo. En la figura se resume el flujo de trabajo. El cribado se implementó durante 6 meses (febrero-julio de 2,024), realizándose a 7.013 pacientes de los 11.490 ofrecidos (61,03%). Se documentaron 55 casos con resultado positivo en la serología (0,78%), y 9 casos con RNA-VHC positivo (0,13%). Se observó una mayor frecuencia de exposiciones de riesgo, comorbilidades psiquiátricas, y valores anormales de enzimas hepáticas en pacientes con RNA-VHC positivo respecto a los negativos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. En el momento del análisis, se había realizado elastografía hepática a 6 pacientes, encontrando en 3 de ellos un grado de fibrosis al diagnóstico F3 o superior. En conclusión, con la aplicación de nuestra estrategia de cribado hemos conseguido detectar 0,13% de infecciones activas, siendo atendidas precozmente por el especialista.

Figura P-84



Hepatitis virales “Clínica”

86. LA INFECCIÓN CRÓNICA CAUSADA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B MODULA EL FENOTIPO DE LAS CÉLULAS B INTRAHEPÁTICAS

Anna Pocurull, Maria Sàez-Palma, Thais Leonel, Sara Battistella,
Maëlle Locatelli, Xavier Forns, Sofia Pérez del Pulgar
y Sabela Lens

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona; CIBEREHD; Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La respuesta inmune del huésped desempeña un papel clave en el control de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Estudios recientes han subrayado la importancia de las células B, especialmente las específicas contra antígenos del VHB, en el control virológico. Sin embargo, la información sobre las características de las células B en sangre periférica y en el compartimento intrahepático es muy limitada debido a su baja frecuencia.

Objetivos: Caracterizar y comparar las poblaciones de células B globales y específicas frente a antígenos virales en circulación e hígado en pacientes con hepatitis crónica B.

Métodos: Las muestras intrahepáticas se obtuvieron por aspiración con aguja fina, y los linfocitos en sangre periférica (SP) mediante centrifugación por gradiente de densidad. Las subpoblaciones de células B globales y específicas contra el antígeno core del VHB (HBcAg-MBC), así como células T foliculares (Tfh), se evaluaron mediante citometría de flujo espectral (Aurora, Cytel).

Resultados: Se incluyeron 16 pacientes (88% hombres), con una mediana de edad de 42 años. La mayoría (75%) presentaban hepatitis crónica HBeAg negativa. La mediana (IQR) de ALT fue de 65 UI/L (50-177), qHBsAg de 1.879 UI/mL (598-5.301), ADN-VHB de 6,02 Log UI/mL (3,43-7,56), y el HbCrAg positivo en 88% de los pacientes. En cuanto a la inmunidad global, se observó una mayor frecuencia de células B en SP que en hígado (5,8 vs. 3,1%, $p < 0,01$). Sin embargo, las células B intrahepáticas mostraron un fenotipo predominantemente de memoria activado (CD21+CD27+) y atípico (CD21-CD27-) (6,3 vs. 5,0%, $p = 0,01$ y 7,2 vs. 4,5%, $p = 0,02$; respectivamente) comparado con las células B circulantes, que eran predominantemente *naïve*. La proporción de células Tfh fue similar en ambos compartimentos, aunque la expresión de CD40L, marcador clave en la interacción entre células B y Tfh, fue superior en Tfh de SP (4.5 vs. 1.9%, $p = 0.02$). Respecto a la inmunidad especí-

fica contra el VHB, se detectaron HBcAg-MBC en SP en el 94% de los pacientes y en el 75% en hígado, sin diferencias significativas en cuanto a la frecuencia entre compartimentos (0,42 vs. 0,64% de las MBC). Se observó una correlación positiva entre el porcentaje de HBcAg-MBC en SP e hígado ($r = 0,85$, $p < 0,05$), independiente del estatus del HBeAg.

Conclusiones: En la hepatitis crónica B, la frecuencia de células B es menor en el hígado, pero presentan un fenotipo de memoria más activado y atípico, sugiriendo una mayor exposición antigénica en este compartimento. La elevada expresión de CD40L en Tfh circulantes refleja una mayor interacción con las células B, lo que favorecería su activación y su posterior migración al hígado. Actualmente se están desarrollando estudios adicionales de funcionalidad y expresión de receptores de quimiocinas para validar esta hipótesis.

87. CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB NACIDOS EN ESPAÑA

Helena González-Sánchez¹, Luisa González-Diéguez²,
Mercedes Rodríguez³, Lissa Franco², Andrés Castaño²,
Valle Cadahía², María Varela², Carmen Álvarez-Navascués²
y Manuel Rodríguez²

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La epidemiología de las hepatitis víricas es un proceso dinámico influenciado por múltiples factores. En la hepatitis crónica B (HCB) la vacunación es uno de los más determinantes. Transcurridas tres décadas desde la implementación de los programas de vacunación en España es previsible que se hayan producido cambios en la epidemiología de la HCB.

Objetivos: Conocer los cambios demográficos, epidemiológicos y clínicos de la HCB en pacientes nacidos en España y atendidos entre 1985 y 2024.

Métodos: Se analizaron todos los pacientes con HCB atendidos en un Hospital General entre 1985 y 2024, agrupándolos en dos periodos de tiempo: 1985-2004 (A) y 2005-2024 (B) y seleccionando los nacidos en España. Se analizaron variables demográficas, epidemiológicas, virológicas y clínicas recogidas de forma prospectiva en una base de datos permanentemente actualizada. Las principales

les características se compararon entre A y B utilizando los métodos estadísticos habituales.

Resultados: En total se atendieron 1.589 pacientes, 911 en A y 678 en B. La proporción de nacidos en España fue del 95,9% (874/911) en A y del 46,1% (313/678) en B ($p < 0,001$). La media anual de nacidos en España atendidos en A fue de 42,8 y del 15,6 en B. Los atendidos en A fueron más jóvenes (35 años; 27-47) que los atendidos en B (52 años; 40,5-81) ($p < 0,001$). El UDVP fue más frecuente en A que en B (9,3 vs. 4,8%; $p = 0,017$), mientras que el sexo entre hombres lo fue en B (9,6 vs. 3,8%) ($p < 0,001$). Respecto a los motivos de descubrimiento de la infección, la donación de sangre (27,2 vs. 10,5%; $p < 0,001$) y el estudio familiar (13,6 vs. 5,7%; $p < 0,001$) fueron más frecuentes en A que en B. En ambos periodos predominó el género masculino (69,5 vs. 64,5%; $p = 0,10$) y no hubo diferencias en la proporción de pacientes HBeAg positivo (25,1 vs. 22,7%; $p = 0,40$). Una mayor proporción de pacientes en A que en B presentaban anti-VHC (12,3 vs. 5,5%), anti-VHD (8,1 vs. 3,2%) y anti-VIH (12,1 vs. 6,9%) ($p < 0,001$ en todos). Los niveles de ALT iniciales fueron más altos en A (65,4 U/L; 21-93) que en B (28,5 U/L; 18-75) ($p = 0,005$), mientras que no hubo diferencias en la proporción de pacientes que inicialmente presentaban cirrosis (16,2 vs. 14,7%; $p = 0,51$). El 60,1% de los pacientes en B se encontraban inicialmente en fase de infección crónica HBeAg negativo y los genotipos virales más frecuentes fueron el A (51,2%) y el D (44,1%). Una mayor proporción en B que en A recibieron tratamiento antiviral (41,9 vs. 25,1%; $p < 0,001$).

Conclusiones: En los últimos 20 años se ha reducido notablemente el número de casos de pacientes con HCB nacidos en España, ha aumentado su edad, se han modificado los mecanismos de adquisición y los motivos de descubrimiento y se ha reducido la tasa de coinfecciones con otros virus. Todo ello probablemente como consecuencia de modificaciones en los hábitos y de la implementación de los programas de vacunación.

88. CUESTIONANDO LAS GUÍAS DE CRIBADO DE HEPATITIS B Y C: EVIDENCIAS DE UNA ENCUESTA PROSPECTIVA EN CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Elena Vargas-Accarino^{1,2}, Ariadna Rando³, María Asunción Úbeda⁴, Eva de Diego⁴, Marina Llorens⁴, Artur Dalfo⁴, Ester Pallares⁴, Imma Valls⁵, María Santos⁵, Adriana Palom^{1,2}, Judit Romero-Vico¹, Claudia Burillo¹, Juan Carlos Ruiz-Cobo^{1,2,6,7} y María Buti^{1,2,6,7}

¹Liver Diseases Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, España. ²CIBERehd, enfermedades hepáticas y digestivas, Madrid, España. ³Microbiology and Biochemistry Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ⁴CAP Horta, Barcelona, España. ⁵CAP San Rafael, Barcelona, España. ⁶Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, España. ⁷Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: La mayoría de las guías internacionales recomiendan la detección del virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) solo para individuos con factores de riesgo o ALT elevadas. Estas estrategias pueden ser insuficientes, ya que la población no diagnosticada sigue siendo estable. Nuestro estudio evaluó la aplicación de las guías de cribado de VHB y VHC en centros de atención primaria (CAP).

Métodos: El estudio consta de dos partes: 1) Estudio retrospectivo: búsqueda en la base de datos de microbiología entre 01/2021-04/2023 de los pacientes HBsAg+, anti-VHC+ y ARN-VHC+ que acudieron a 7 CAP para evaluar la aplicación de las recomendaciones de cribado del VHB y VHC. 2) Estudio prospectivo: Cribado de hepatitis B y C y realización de una encuesta de factores de riesgo a todos los pacientes que acudieron a dos CAP entre marzo y abril de 2024 para realizar una flebotomía por cualquier motivo.

Resultados: En la parte retrospectiva, se revisaron 90.170 muestras de pacientes diferentes y de estos 16.286 (18%) habían sido cribados de VHB y 9.052 (10%) de VHC. Se detectó HBsAg+ en 84 (0,5%) pacientes, anti-VHC+ en 277 (3%) y ARN-VHC en 48 (0,5%). De los 84 pacientes HBsAg+, 11 (13%) habían reportado factores de riesgo y 19 (23%) ALT elevadas, analizándolo conjuntamente, solo 28 (33%) pacientes cumplían criterios de cribado. De los 277 pacientes anti-VHC+ y ARN-VHC+, 38% y 42% de estos pacientes reportaron factores de riesgo y el 24% y 31% tenían niveles elevados de ALT. Al analizarlo conjuntamente, 127 (46%) de los pacientes anti-VHC+ y 26 (54%) de los ARN-VHC+ no reportaron factores de riesgo ni tenían niveles elevados de ALT. En la parte prospectiva, se examinaron 1.030 pacientes (edad media 55 años, 60,4% mujeres, 73% españoles). Se detectó anti-VHC en 12 (1,16%) y ARN-VHC en dos (0,19%), en cambio, no se encontró ningún paciente HBsAg+. La mayoría (67%) de los individuos anti-VHC+ no reportaron factores de riesgo ni tuvieron niveles elevados de ALT. Solo dos (16%) tenían factores de riesgo y dos (16%) niveles elevados de ALT. 261 (25%) reportaron estar vacunados de la hepatitis B, 258 (25%) no estarlo y 511 (50%) lo desconocían.

Conclusiones: Más de la mitad de los pacientes con hepatitis B o C no reportaron factores de riesgo ni niveles elevados de ALT, lo que resalta la importancia de no cribar solo por factores de riesgo y clínica sugestiva de hepatitis, sino de cribar al menos una vez en la vida para conseguir la eliminación de estas infecciones.

89. DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) PARA LA DETECCIÓN DE HEPATITIS C BASADO EN DATOS DE VIDA REAL DE LA BASE POBLACIONAL DE SALUD (BPS) DE ANDALUCÍA

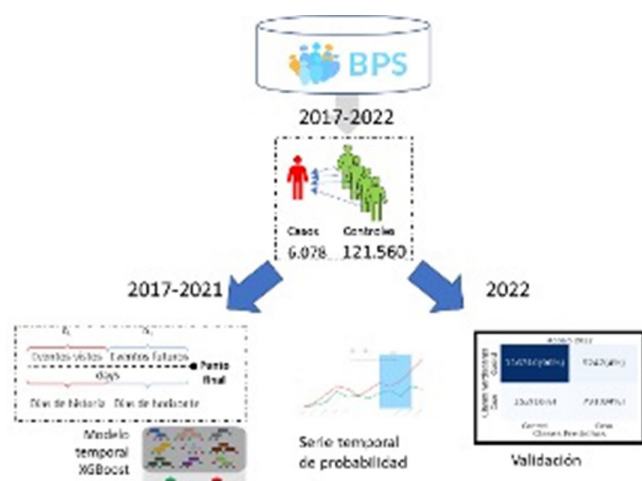
Carlos Loucera¹, Carmen Lara Romero^{2,3}, Víctor de la Oliva¹, Ana Isabel Lucena Valera^{2,3}, Alberto Esteban-Medina¹, Raquel Millán², Joaquín Dopazo¹ y Manuel Romero-Gómez^{2,3}

¹Plataforma de Medicina Computacional, Fundación Progreso y Salud, Sevilla, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Instituto de Biomedicina de Sevilla, España.

Introducción: La estrategia 2016-2021 de la OMS tenía como objetivo reducir significativamente la hepatitis C como amenaza para la salud pública logrando una reducción del 90% en nuevas infecciones, una reducción del 65% en muertes relacionados con la hepatitis C y tratar el 80% de los casos detectados para 2030. El esfuerzo por llegar a poblaciones vulnerables sigue siendo un desafío, y el cribado etario ha resultado controvertido. El desarrollo de modelos predictivos mediante IA permitiría ayudar a los clínicos a detectar casos de hepatitis C.

Métodos: Utilizando datos de vida real de la base de datos de la Base Poblacional de Salud (BPS) de Andalucía, que contiene registros médicos electrónicos de más de 15 millones de pacientes, entrenamos un modelo predictivo de IA para identificar casos de hepatitis C no diagnosticados. Se evaluaron varios métodos de aprendizaje automático, resultando XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) el más preciso. Para el entrenamiento del modelo, incluimos 6.078 pacientes diagnosticados con hepatitis C durante el periodo de estudio (2017-20122), junto con un grupo de control de 121.560 individuos con características similares que dieron negativo en la prueba de hepatitis C.

Resultados: El modelo identificó con éxito el 84% de todos los pacientes con hepatitis C con una sensibilidad del 0,15 a pesar del desequilibrio de clases introducido para simular un escenario de vida real, superando significativamente la estrategia de detección convencional, que logró una sensibilidad de solo el 0,007. El modelo seleccionó una serie de variables como más informativas para la predicción entre las que estaban diferentes pruebas analíticas de hepatitis C y comorbilidades.



Conclusiones: El predictor desarrollado constituye un modelo de cribado rentable y de alta precisión en datos ya disponibles, que supera al cribado convencional basado en grupos de riesgo o el cribado etario. Este modelo permitiría optimizar la eliminación de la hepatitis C.

90. IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE TEST REFLEJO MULTICÉNTRICO DE DETECCIÓN DE HEPATITIS D Y REGISTRO DE CASOS POSITIVOS EN CATALUÑA

Adriana Palom^{1,2}, Ariadna Rando-Segura^{2,3}, Laura Calatayud-Samper⁴, Gema Fernández-Rivas⁵, Alicia Sellés-Sánchez⁶, Saray Mormeneo-Bayo⁷, Dúnia Pérez-del Campo⁸, María Mar Olga Pérez-Moreno⁹, Josefina Ayats¹⁰, David Taberner^{2,3}, José Castellote¹¹, Rosa María Morillas¹², Adrià Rodríguez¹³, Patricia Huelin¹⁴, Carmen López¹⁵, Darly Salazar¹⁶, Joana Villaverde¹⁷, Andrés Marco¹⁸ y María Buti^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²CIBERehd, Madrid, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España. ⁵Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁶Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. ⁷Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España. ⁸Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España. ⁹Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Verge de la Cinta, Tortosa, España. ¹⁰Área de Microbiología, Dirección de Laboratorios Clínicos, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona, España. ¹¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España. ¹²Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹³Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. ¹⁴Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España. ¹⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España. ¹⁶Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Verge de la Cinta, Tortosa, España. ¹⁷Servicio de Digestivo, Hospital de Viladecans, España. ¹⁸Programa de Salud Penitenciaria, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona, España.

Introducción: La prevalencia de HBsAg en España es del 0,22%, con un 7,7% de coinfección por el virus de la hepatitis D (VHD). Estudios previos en cohortes pequeñas han demostrado que la im-

plementación de un test reflejo para la hepatitis D en los casos HBsAg-positivos incrementa el número de diagnósticos. El objetivo de este proyecto es desarrollar e implementar un programa de detección reflejo de hepatitis D en todas las muestras HBsAg positivas en los centros de atención del Institut Català de la Salut (ICS) y crear un registro de los casos positivos para evaluar sus características clínicas e indicación de tratamiento.

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico que incluye todas las muestras HBsAg+ analizadas en los 7 laboratorios del ICS (cobertura de la población catalana > 95%). Se realizó una doble prueba reflejo para anti-VHD y qARN-VHD. Se registraron en una plataforma digital los datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y estado de vinculación a la atención de los pacientes anti-VHD positivos.

Resultados: Desde 01/01/2024 hasta 15/10/2024, se realizaron 207.497 determinaciones HBsAg y se identificaron 5.034 HBsAg+. Los anticuerpos anti-VHD se determinaron en 4.496 muestras (89%), de las cuales 169 (3,8%) resultaron positivas tras eliminar duplicados. De los 169 anti-VHD+, 57 (35%) presentaron ARN-VHD+. El programa permitió testar 2.127 muestras HBsAg+ (42%) que no habían sido previamente analizadas para el VHD, detectando 61 nuevos casos de anti-VHD+, 14 de ellos siendo ARN-VHD+. De los 53 pacientes ARN-VHD+ actualmente registrados; 65% eran varones, con una mediana de edad 53 años (42-59), 39% eran españoles, y 38% reportaron factores de riesgo. El 38% presentaron niveles elevados de ALT, el 51% tenía cirrosis hepática, el 8% antecedentes de descompensación hepática, y el 6% hepatocarcinoma. Un total de 26 pacientes había recibido tratamiento previo con PegIFN sin respuesta. Actualmente, 25 (47%) sujetos han iniciado tratamiento con bulevirtide, presentando los tratados más fibrosis ($\geq F3$: 84 vs. 50%, $p = 0,01$), mayor frecuencia de tratamiento previo con PegIFN (80 vs. 21%, $p < 0,001$) y mayor frecuencia de diagnóstico ya conocido de hepatitis D (96 vs. 82%, $p = 0,195$) que los no tratados. Los motivos de no tratamiento fueron la denegación del mismo por ser < F2 (36%), por no haber recibido tratamiento previo con PegIFN (21%), por presentar limitaciones para la administración del fármaco (14%), u otros (29%).

Conclusiones: Este programa regional permite testar la hepatitis D en el 42% de las muestras HBsAg positivas por primera vez. La mitad de los pacientes con hepatitis D están recibiendo bulevirtide a día de hoy, especialmente los pacientes con fibrosis avanzada y aquellos con fallo a tratamiento con PegIFN. Este programa de detección y monitorización en curso integrado en el sistema de salud pública permitirá conocer la prevalencia y características de la hepatitis D y respuesta al tratamiento con bulevirtide.

91. OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA HEPATITIS DELTA

Marta Illescas López, Lucía Pérez Rodríguez, Ana Alberola Romano, Adolfo de Salazar González y Federico García García

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) agrava la infección crónica por hepatitis B (VHB) y acelera su progresión hacia insuficiencia hepática, cirrosis o hepatocarcinoma. La detección y cuantificación del VHD son cruciales para diagnosticar y tratar la hepatitis crónica por VHD. Sin embargo, el uso de diferentes ensayos comerciales o el genotipo del virus pueden afectar la precisión de la detección y cuantificación del ARN. Además, este ARN tiene características de plegamiento y superenrollamiento únicas, a diferencia de otros virus como el de la hepatitis C y el VIH. En el congreso de SEIMC, Vendrell R. et al presentaron un trabajo destacando la importancia del choque térmico en la mejora de detección del ARN del VHD.

Objetivos: Evaluar el impacto de un choque térmico en el eluido de ARN para la detección del VHD.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, con 70 muestras de suero para detección y cuantificación de ARN de VHD. El material genético se extrajo mediante el sistema Maelstrom 4800 de TANBead, partiendo de 300 microlitros de muestra y eluyendo en 60 microlitros. A continuación, 10 microlitros del eluido obtenido se sometieron a un tratamiento térmico consistente en un calentamiento a 95 °C durante 10 minutos y posterior congelación a -20 °C durante otros 10 minutos, siguiendo las indicaciones del fabricante. Se analizaron en paralelo las alícuotas sometidas a tratamiento térmico y los eluidos sin tratamiento, mediante PCR a tiempo real empleando el kit Hepatitis Delta Realtime PCR (Vircell SL, Granada), en un termociclador CFX96 de BioRad.

Resultados: De las 70 muestras analizadas, 33 fueron negativas y 37 positivas. La concordancia cualitativa encontrada entre las muestras analizadas en presencia y ausencia del choque térmico fue del 97%. En dos muestras negativas sin choque térmico, se obtuvieron valores por encima del límite de detección (24 UI/ml y 118 UI/ml) tras aplicarlo. Con respecto a los positivos, el choque térmico incrementó la viremia en al menos un logaritmo en el 65% (24/37) de las muestras. Atendiendo a los diferentes niveles de viremia, la cuantificación tras choque térmico produjo los siguientes resultados: a) Log 5: 2/4 aumentaron un log; b) Log 4: 4/11 aumentaron un log superior y 4/11 dos log; c) Log 3: 2/7 con un log superior y 2/7 con dos logs superiores; d) Log 2: 2/10 aumentaron un log y 5/10 dos logs; e) Log 1: 1/2 con un Log superior. En las 3 muestras con Log 6 no se observaron diferencias entre ambos análisis. Cabe destacar que solo en 5 de las muestras positivas el valor de Log de UI/ml no aumentó tras el choque térmico.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que la aplicación de un choque térmico al ARN es efectiva para optimizar la detección y cuantificación del ARN del VHD. Esta metodología podría mejorar el diagnóstico y la monitorización de los pacientes coinfectados con VHD y VHB, contribuyendo a un mejor manejo y de la enfermedad.

92. EL QHBsAg BASAL EN SUJETOS HBeAg NEGATIVO IMPACTA EN LA PROBABILIDAD DE PÉRDIDA DEL HBsAg Y EN LA MORTALIDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO

Juan Carlos Ruiz Cobo^{1,2,3,4}, Ariadna Rando Segura⁵, Elena Vargas Accarino^{2,4}, Maria Francesca Cortese⁵, Judit Romero Vico^{2,6}, Adriana Palom^{2,4}, David Tabernero^{4,5}, Lourdes Ruiz Ortega^{1,2,3,4}, Francisco Rodríguez-Frías^{3,5}, María Buti^{1,2,3,4} y Mar Riveiro Barciela^{1,2,3,4}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, España. ³Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Departamento de Enfermería y Salud, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La cuantificación del HBsAg (qHBsAg) es un biomarcador útil para caracterizar la infección crónica HBeAg negativo, seleccionar candidatos a discontinuar análogos de nucleótidos (NA) y candidatos a nuevos tratamientos. El objetivo fue analizar el impacto del qHBsAg como predictor de eventos clínicos y pérdida del HBsAg.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes HBeAg negativo consecutivos, bien caracterizados como infección crónica (IC) o hepatitis crónica B (HCB) y sin descompensación hepática previa. El HBsAg se cuantificó mediante ELISA (LIQ 0,05UI/mL) al inicio y fin de seguimiento. Eventos clínicos: descompensación hepática, hepatocarcinoma, trasplante o exitus.

Resultados: Se incluyeron 784 pacientes: 189 (24%) HCB tratados con NAs y 595 (76%) ICs. La edad mediana fue mayor en HCB (52 vs. 47 años, $p < 0,001$) así como el seguimiento (6,2 vs. 4,8 años, $p < 0,001$). El qHBsAg basal fue mayor en HCB (3,2 vs. 2,8 log UI/mL, $p = 0,003$), pero la caída del qHBsAg durante el seguimiento fue similar (0,52 vs. 0,46 log UI/mL, $p = 0,255$). Se establecieron 4 puntos de corte de HBsAg (UI/mL): < 100 (20%), $100 < 1.000$ (24%), $1.000 < 3.000$ (17,5%) y > 3.000 (38,5%). Niveles basales menores de qHBsAg se asociaron a mayor descenso de qHBsAg ($p < 0,001$) y probabilidad de pérdida del HBsAg ($p < 0,001$) en ICs (Tabla). Sin embargo, en HCB la caída del qHBsAg no varió según el qHBsAg basal. En HCB, niveles basales más bajos de qHBsAg se asociaron a mayor riesgo de muerte ($p = 0,024$) y tasa de pérdida HBsAg ($p < 0,001$). En estos pacientes se observó una tendencia no significativa a más eventos ($p = 0,12$). A igualdad de niveles basales de qHBsAg, se observó mayor caída en pacientes con HCB con qHBsAg ≥ 1.000 que en ICs. Sin embargo, con qHBsAg < 1.000 , la caída de qHBsAg fue similar.

Conclusiones: El qHBsAg basal se asocia con la probabilidad posterior de pérdida del HBsAg y mortalidad. Además, influye en la caída posterior en ICs, pero no en HCB donde la disminución es similar independiente del qHBsAg inicial.

Figura P-92

Caída de los niveles de qHBsAg desde los niveles basales e impacto clínico en los sujetos HBeAg negativo

	Infección crónica HBeAg negativo (n=594)		Hepatitis crónica HBeAg negativo (n=190)			Valor p en la disminución del qHBsAg (Infección vs Hepatitis)
	Caída qHBsAg (Log UI/mL)	Pérdida HBsAg (n)	Caída qHBsAg (Log UI/mL)	Pérdida HBsAg (n)	Eventos clínicos (n)	
≤ 100 UI/mL	0,65 (n=144)	48 (33,3%)	0,41 (n=15)	4 (26,7%)	2 (13,3%)	0,136
100 - ≤ 1000 UI/mL	0,62 (n=140)	15 (10,7%)	0,56 (n=46)	1 (2,2%)	4 (8,7%)	0,636
1000 - ≤ 3000 UI/mL	0,36 (n=89)	2 (2,2%)	0,60 (n=48)	1 (2,1%)	3 (6,3%)	0,029
> 3000 UI/mL	0,26 (n=221)	0 (0%)	0,46 (n=81)	0 (0%)	1 (1,2%)	0,002
Valor p (por grupos)	$< 0,001$	$< 0,001$	0,535	$< 0,001$	0,123	

93. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA HEPATITIS DELTA EN CASTILLA Y LEÓN

Laura Alcoba Vega¹, Elva Valdés Vázquez², Carmen Alonso Martín³, Miryam Moreta Rodríguez³, Belén Lorenzo Vidal⁴, Olga Ortega Lobete⁵, Laura Sánchez Delgado⁵, Sonsoles Garcinuño Pérez⁶, María Pilar Delgado Álvarez⁷, Isabel Jiménez San Segundo⁸, Mónica Llorente Barrio⁹, Jesús Manuel González Santiago¹⁰, Ana M. Blázquez de Castro¹¹, Marta Calvo Sánchez¹², Pilar Tajada Alegre¹³ y Judith Gómez Camarero¹⁴

¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ²Servicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁶Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España. ⁸Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Bárbara, Soria, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, España. ¹¹Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial de Segovia, España. ¹³Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Asistencial de Segovia, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España.

Introducción: La hepatitis Delta es causada por el virus de la hepatitis D (VHD), un virus defectivo de RNA que requiere de la presencia del antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B (VHB) para completar su ciclo replicativo. En caso de infección activa, empeora el pronóstico de la hepatopatía. La prevalencia de anticuerpos frente al VHD (anti-VHD) en el mundo es de unos 12 millones de personas. En Europa y en España la prevalencia de hepatitis B es de 8-10% y se estima que, de estos, un 19,5% presenta anti-VHD. La prevalencia de la infección por VHD en Castilla y León es desconocida.

Objetivos: Estudiar la prevalencia de anti-VHD y de infección activa por el VHD en los pacientes HBsAg+ de Castilla y León para tratamiento específico y seguimiento.

Métodos: Se realizó una búsqueda retrospectiva, en varios hospitales de Castilla y León, de los pacientes HBsAg+ en seguimiento en consulta y perdidos en el sistema. Para ello se contactó con los Servicios de Microbiología de los hospitales correspondientes, solicitando un listado de todos los pacientes HBsAg+ en los años 2022 y 2023, basándose en la premisa de realizar serología anual a todos los pacientes con infección crónica VHB. En los casos en los que no se disponía de serología de VHD en los últimos 5 años se realizó una determinación de anti-VHD (más RNA-VHD en los casos positivos). De forma prospectiva se determinó de forma refleja el anti-VHD (más RNA-VHD en los casos positivos) a todos los pacientes diagnosticados de nuevo de hepatitis B (en los centros donde fue posible implantar el "test reflejo"). Los pacientes HBsAg+ con o sin VHD nuevamente diagnosticados fueron objeto de una notificación urgente al hepatólogo de referencia. Los pacientes con infección crónica VHB perdidos en el sistema han sido recuperados para su seguimiento en las correspondientes unidades de Hepatología.

Resultados: Se identificó un total de 1.176 pacientes HBsAg+ en los hospitales que participaron en el estudio. La prevalencia de anti-VHD fue del 4,25%. En un 26,8% de los pacientes se desconoce el estado serológico del VHD. En el momento del cierre del estudio, de los pacientes con anti-VHD positivo, el 22% tenían infección activa, siendo el RNA-VHD desconocido en el 48% de los pacientes (pendiente de resultado 14%). De los pacientes con infección acti-

va, 2 recibieron tratamiento con interferón α y 4 con bulevirtida; 5 pacientes (45,5%) no recibían ningún tratamiento.

Conclusiones: La prevalencia de anti-VHD en la población de Castilla y León es menor que la estimada a nivel nacional y europeo. No obstante, y a pesar del esfuerzo realizado, aún no se conoce la prevalencia real del VHD en nuestro medio, dado el elevado porcentaje de pacientes con infección crónica VHB en los que no se ha analizado el estado serológico del VHD. Este estudio, por tanto, pone de relieve la falta de datos en nuestro medio y la importancia de continuar analizando el anti-VHD en todos los pacientes con infección crónica VHB.

94. BROTE DE HEPATITIS A EN EL COLECTIVO HSH A PESAR DE LA VACUNACIÓN

Anna Pocurull¹, Anna Vilella², Anna Avellon³, Marta Aldea², Montse Laguno⁴, Roser Vendrell⁵, Xavier Forns¹, Juan Carlos Hurtado⁶ y Sabela Lens¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Universitat de Barcelona, España. ²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínic de Barcelona, CRESIB, Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona, España. ³Unidad de Hepatitis, Laboratorio de Referencia e Investigación en Hepatitis Víricas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Servicio de Infecciones, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁶Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona, ISGlobal, Universidad de Barcelona, España.

Introducción: A pesar de la disponibilidad de la vacuna contra el Virus de la Hepatitis A (VHA), solo dos comunidades autónomas en España la incluyen en sus programas de vacunación infantil. La subóptima tasa de vacunación de la población general ha contribuido a brotes esporádicos en grupos de riesgo durante las últimas décadas, como hombres que tienen sexo con hombres (HSH) que presentan prácticas de riesgo. En Barcelona, actualmente se registra un nuevo brote de VHA, lo que nos llevó a caracterizar los principales factores de riesgo asociados y a realizar una secuencia molecular del virus.

Métodos: Entre enero-octubre 2024 se han diagnosticado 15 casos de VHA (IgM VHA+) en nuestro centro (comparativamente 2023 = 3 casos, 2022 = 2 casos). Se evaluaron los principales factores de riesgo de transmisión, vacunación, comorbilidades e inmunosupresión así como las características de la infección aguda. Mediante PCR y secuenciación sanger se ha amplificado y secuenciado la región de la unión VP1/P2A del nucleótido 2873 a 3376 del VHA.

Resultados: El 80% de los casos fueron varones con una mediana de edad de 34 (30-41) años. La transmisión sexual fue la vía más frecuente (66%) y todos los casos ocurrieron en HSH. Tres personas tenían VIH y 5 estaban en profilaxis preexposición (PrEP) para VIH. En 5 casos (33%) se documentó vacunación previa y/o IgG-VHA+. De los casos con vacunación/exposición previa, no se detectó la asociación con otros factores asociados a inmunosupresión excepto en un caso VIH+. La mediana de ALT y bilirrubina al diagnóstico fue de 4.209 (2.315-6.694) UI/L y 7,5 (6,0-8,9) mg/dl; respectivamente. Ocho pacientes (53%) precisaron ingreso hospitalario por hepatitis grave (TP < 50%), todos presentaron buena evolución sin necesidad de trasplante hepático. Se realizó confirmación de la infección mediante PCR en 13 casos (2 por muestra insuficiente). En el estudio de secuenciación, se pudieron amplificar seis muestras, en las cuales se identificaron múltiples sustituciones puntuales de nucleótidos al comparar las secuencias con la secuencia de referencia. También se detectaron inserciones y deleciones en varias posiciones dentro de las secuencias, que podrían estar relacionadas con mutaciones que confieren capacidad de evasión inmune.

Conclusiones: Estamos asistiendo a un nuevo brote de VHA en población HSH, incluso a pesar de la vacunación previa y en ausen-

cia de inmunosupresión. La mitad de casos han precisado ingreso hospitalario por hepatitis grave. Es, por tanto, necesario aumentar la cobertura de vacunación para seguir avanzando en la prevención de los brotes y de la extensión a sujetos susceptibles.

95. IMPACTO DEL CRIBADO OPORTUNISTA DE HEPATITIS VIRALES EN EL SERVICIO DE URGENCIAS: UNA ESTRATEGIA PARA REDUCIR LA PREVALENCIA DE HEPATITIS C

Juan Carlos Ruiz Cobo^{1,2,3,4}, Jordi Llaneras⁵, Ariadna Rando Segura⁶, Adriana Palom^{2,4}, Elena Vargas Accarino^{2,4}, Francisco Rodríguez-Frías^{3,6}, Mar Riveiro Barciela^{1,2,3,4}, Judit Romero Vico^{2,7}, Lourdes Ruiz Ortega^{1,2,3,4}, Rafael Esteban¹ y María Buti^{2,3,4}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona, España. ³Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica En Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁷Departamento de Enfermería y Salud, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La mayoría de programas de cribado de hepatitis virales en los Servicio de Urgencias (SU) se centran en la hepatitis C (VHC) y los resultados comunicados son a corto plazo (1-2 años). El objetivo de este estudio fue valorar el impacto a medio plazo de un programa de cribado sistemático y oportunista de hepatitis virales (B, C y D) en el SU. Todos los pacientes fueron evaluados individualmente por un clínico y vinculados a consultas externas cuando se consideró apropiado.

Métodos: Estudio prospectivo de cribado de hepatitis virales realizado entre enero del 2020 y julio del 2024 determinando el HBsAg y anticuerpos anti-VHC en adultos atendidos en el SU y que requirieron la realización de una analítica. Los casos positivos se testaron de forma refleja para ADN-VHB y anticuerpos anti-VHD (HBsAg +) y ARN-VHC (anti-VHC+). Para maximizar el coste eficacia, tras el análisis de datos de los 3 primeros años se decidió establecer un cribado etario, excluyendo a pacientes > 80 años debido a su baja prevalencia de VHB (< 0,3%) y a la baja tasa de casos de hepatitis C candidatos a tratamiento (15%). Para evaluar la efectividad del cribado, se compararon las prevalencias de pacientes ARN-VHC y HBsAg positivos del primer (enero/20-diciembre/20) y último año (agosto/23-julio/24) de cribado en pacientes < 80 años.

Resultados: Durante los 4,5 años del programa, se cribó un total de 35.553 pacientes, de los cuales 200 (0,56%) presentaban ARN-VHC detectable, 216 (0,61%) HBsAg y 8 anti-VHD (3,7% de HBsAg +). El 81% de los pacientes con VHC y el 57% de los pacientes con VHB habían nacido en España. Solo el 40% de los pacientes con ARN-VHC detectable y el 13% con HBsAg + reportaron factores de riesgo para hepatitis virales. Durante el primer año de cribado la prevalencia de ARN-VHC fue 0,45% (22/4.922) en pacientes < 80 años, significativamente mayor que en el último año, en el que la prevalencia fue 0,23% (25/10.807) ($p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la prevalencia del HBsAg entre el primer (0,57%; 28/4.922) y el último año (0,52%; 56/10.807) ($p = 0,6$). Entre los pacientes con ARN-VHC, 98 (49%) se consideraron elegibles para vinculación y 88 (90%) recibieron tratamiento. De los 216 casos de VHB, 144 inicialmente no estaban vinculados a consultas; de ellos, 119 (83%) se consideraron candidatos a vinculación, 103 (87%) acudieron a consulta y 16 iniciaron tratamiento.

Conclusiones: El mantenimiento de un programa oportunista de cribado de hepatitis virales a medio plazo ha permitido la identificación y vinculación a consultas de un importante número de pa-

cientes con hepatitis B y C, la mayoría de ellos sin factores de riesgo. Además, la vinculación y tratamiento ha tenido un impacto significativo en la prevalencia de hepatitis C en pacientes que acuden al Servicio de Urgencias. Nuestros hallazgos sugieren que el cribado en urgencias es una herramienta efectiva para la eliminación de las hepatitis virales como amenaza para la salud pública.

96. CRIBADO AUTOMÁTICO Y DESCENTRALIZADO DE HEPATITIS VIRALES EN POBLACIÓN ASINTOMÁTICA O CON FACTORES DE RIESGO

Jesús M. González Santiago¹, David Cembrero Fuciños², Ana M. Blázquez de Castro³, Santiago Muñoz Criado³, Noelia Magro Macías⁴, Carmen Villar Lucas¹, Sara Gómez Cuesta¹, Rocío Turrión García⁴, Ángel Vega Suárez⁵, Ana M. Haro Pérez⁶ y Fernando Geijo Martínez¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ²Servicio de Análisis clínicos, Laboratorio Core, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ³Servicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ⁴Enfermería, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ⁵Unidad de Coordinación Médica de Atención Primaria, Salamanca, España. ⁶Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

Introducción: Se estima que la prevalencia de infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC) es del 0,22%, y al menos 1/3 de estas personas actualmente desconocen su estado de infección y la posibilidad de curación. Por ello, es necesario aumentar las estrategias de cribado coordinadas con los centros de Atención Primaria (CAP). El objetivo del estudio es evaluar la eficacia de un programa piloto de cribado oportunista descentralizado de hepatitis virales en nuestra área sanitaria y determinar la utilidad de su mantenimiento.

Métodos: Estudio prospectivo de cribado de hepatitis virales a pacientes entre los 18 y 75 años, que acuden entre octubre'2023-mayo'2024 al CAP por cualquier motivo y requieren una analítica sanguínea. A los que se detectó una elevación de ALT (límites laboratorio: 10-49 U/L), sin datos previos de serología de hepatitis víricas a partir de la información contenida en el SIL, se calculó de forma secuencial un test serológico de fibrosis hepática (FIB-4). En aquellos con resultados de FIB-4 > 1,3 (> 2 en mayores de 65 años), sin necesidad de extraer ninguna muestra adicional, se realizó serología de hepatitis virales. En los casos anti-VHC+ o AgHBs+, se determinó el RNA-VHC y los anticuerpos anti-VHD respectivamente en el suero obtenido. Todos los pacientes fueron evaluados de forma individual y en caso preciso, vinculados a la Atención Hospitalaria.

Resultados: Durante el período de estudio se realizaron 148.856 analíticas procedentes de CAP de las cuales 6.072 presentaron elevación de ALT. Tras aplicar el cálculo el FIB-4 con los rangos señalados, resultaron 646 pacientes a los que se realizó cribado de hepatitis virales. Entre estos se han detectado 23 pacientes con infección viral no diagnosticada previamente (64% varones, edad promedio de 58 años): 6 por VHB (0,92% de pacientes con FIB-4 elevado) 3 infecciones pasadas, 2 portadores inactivos y uno con anti-HBc y anti-VHD positivos, y 17 infecciones por VHC, 12 activos y 5 resoluciones espontáneas. En nuestra muestra seleccionada por FIB-4, el 67,6% presentaba síndrome metabólico o estilismo crónico como factores de riesgo asociados. La tasa de seroprevalencia anti-VHC es del 2,63%, y la de infección activa del 1,85%, frente a los datos publicados en población general del 0,85% y 0,22% respectivamente. Un 30% de los pacientes virémicos tenían elastografía hepática > 15 Kpa, 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 a los CAP y es seleccionada mediante FIB-4 es superior a la estimada para la población general. El cribado oportunista guiado por FIB-4 en los CAP es una estrategia eficaz para aumentar la tasa de diagnóstico de la infección VHC que debería implantarse, apoyando la continuidad de este proyecto piloto asistencial.

97. CRIBADO DEL VIRUS DE HEPATITIS B Y C EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS DE GIRONA

Javier Pamplona Portero¹, Carmen López Núñez², Maria Àngels Gispert Ametller², Emma Picart Puertas³, Rosa Durán Lázaro³, Francesc Xavier Queralt i Moles¹ y Robert Carreras Torres⁴

¹Hospital Santa Caterina (Institut d'Assistència Sanitària), Salt, España. ²Hospital Josep Trueta, Girona, España. ³Laboratori Clínic Territorial de Girona, España. ⁴Idibgi-Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, España.

La “microeliminación” de las infecciones por VHC y VHB busca centrar esfuerzos en grupos con alta prevalencia de estas infecciones. Sin embargo, los protocolos actuales de cribado no consideran que los inmigrantes acceden de forma limitada a los servicios de atención primaria y especializada, dependiendo en mayor medida de los servicios de emergencia. Este estudio analizó la prevalencia de VHC y VHB en 2.001 personas adultas atendidas en los servicios de urgencias de dos hospitales públicos de Girona: el Hospital Universitario Dr. Josep Trueta (HUGJT) entre el 16 de octubre y el 27 de noviembre de 2023, y el Hospital Santa Caterina de Salt (HSC) entre el 16 de octubre de 2023 y el 31 de enero de 2024. Durante el período de estudio, 3.129 personas se sometieron a venopunción en el HUGJT, de las cuales 1.698 (54,3%) fueron cribadas para infecciones de hepatitis, mientras que en el HSC se cribó a 303 personas (6,9%) de un total de 4.414 con venopunción. No se observaron diferencias epidemiológicas significativas entre ambos centros. La prueba de anticuerpos para hepatitis C (anti-VHC) dio positivo en 41 casos (2,0%). El seguimiento con prueba de ARN del VHC reveló que 11 personas (0,55%) tenían una infección activa, de las cuales 9 (81,8%) no estaban diagnosticadas previamente. La prevalencia de infección activa por VHC fue mayor entre los hombres (0,85%), personas entre 50 y 60 años (1,16%) y aquellos con antecedentes de consumo de heroína (18,75%). En cuanto a la hepatitis B, se encontró que 15 personas (0,75%) dieron positivo en HBsAg, de las cuales 9 (60,0%) no tenían diagnóstico previo. Los grupos con mayor prevalencia de infección activa por VHB fueron personas nacidas en África subsahariana (11,11%), África del Norte (2,25%) o Europa del Este (2,04%); personas de 20-30 años (1,75%); y pacientes con antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (4,29%). Los resultados indican que el cribado en urgencias detecta una mayor prevalencia de infección en comparación con el cribado estándar (0,22% para el VHC), subrayando la necesidad de evaluar a individuos con factores de riesgo específicos, en particular consumidores de drogas y ciertas comunidades de inmigrantes, además de considerar la edad como un factor relevante.

98. PROYECTO DE MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN EL ÁREA SANITARIA VALLADOLID OESTE (ASVAO), MEDIANTE CRIBADO DE PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS MEDIANTE TÉCNICA DE POOLING. RESULTADOS PRELIMINARES

Jorge Ruiz Rodríguez, Natalia Marcos Carrasco, Elena Velasco Martínez, Samuel Fernández Prada, Isabel Ruiz Núñez, José María Eiros Bouza, Belén Lorenzo Vidal, Beatriz Calvo Antón, M. Lourdes Sastre Luengo, Miriam Villagarcía Cano, Carolina Almohalla Álvarez, Félix García Pajares y Gloria Sánchez Antolín

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: El cribado de hepatitis virales en pacientes con alteración de GPT es una recomendación de buena práctica clínica que debería realizarse de rutina, sin embargo, múltiples factores hacen que no siempre se realice en práctica clínica.

Objetivos: Conocer los resultados de un programa de microeliminación de hepatitis C en el Área Sanitaria Valladolid Oeste, realizando cribado con PCR de VHC mediante técnica de *pooling* en todos los pacientes con ALT elevada y un FIB4 mayor de 2,67. Analizar la prevalencia de infección activa por VHC en nuestra área sanitaria, captar y tratar a los pacientes positivos y conocer la eficiencia de esta estrategia de cribado.

Métodos: Se incluyeron en el estudio todas las analíticas realizadas en ASVAO solicitadas tanto desde Atención Primaria como hospitalaria desde el 1 de enero de 2024, hasta el 7/10/2024, excluyéndose las analíticas de los pacientes hospitalizados. Todas las muestras con una ALT por encima del rango normal y un FIB-4 superior a 2,67 fueron remitidas a Microbiología para realización de PCR de VHC mediante técnica de *pooling*. En los casos positivos, el servicio de Microbiología emite una alerta al médico peticionario de la analítica y al Servicio de Hepatología, que citó a los pacientes en consulta de alta resolución que incluía realización de FibroScan® e indicación de tratamiento.

Resultados: Desde el 1 de enero de 2024 hasta el 7 de octubre de 2024 se analizaron 1.300 sueros que tenían la ALT alterada y FIB4 > 2,67, de los cuales 25 (1,92%) fueron positivos para RNA VHC. La edad media de los pacientes analizados fue 67,60 ± 13,48, sin presentar diferencias significativas entre positivos y negativos ($p = 0,526$). La proporción de hombres en el grupo de pacientes positivos respecto al de negativos fue significativamente mayor (76,0 vs. 49,6%, $p = 0,016$). No se encontraron diferencias significativas en la media de AST ni en la de ALT en el grupo positivos y negativos. La media del FIB-4 fue significativamente mayor en el grupo VHC negativos respecto al de VHC positivos (5,79 ± 12,30 vs. 4,17 ± 1,68, $p < 0,01$). Esta diferencia se mantuvo en todos los grupos de edad. Los pacientes positivos provenían en una proporción similar de atención Primaria y Hospitalaria (1,9% en ambos grupos), destacando los servicios de Oncología, Digestivo y Hematología.

Conclusiones: La automatización del estudio de pacientes con GPT elevada con PCR por Pooles muestra que la prevalencia en esta población es de 1,9%, muy superior a la encontrada en población general (0,2%). La prevalencia de positivos fue similar en sueros procedentes de atención primaria y hospitalaria, destacando Oncología, Digestivo y Hematología como los servicios con más pacientes VHC positivos. Los pacientes oncológicos mostraron una prevalencia elevada y en ellos el cribado se hace imprescindible. La realización de PCR en Pooles hace eficiente un programa de microeliminación en pacientes con GPT elevada.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

99. PAPEL DEL ATP EXTRACELULAR (ATPE) EN LA PROGRESIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Vanessa García-Fernández^{1,2}, Antonio Gil-Gómez^{1,2}, Rocío Muñoz-Hernández^{1,2,3}, Sheila Gato^{1,2}, Ángela Rojas^{1,2}, Isabel Fernández-Lizaranzu¹, María del Carmen Rico^{1,4}, Rocío Gallego-Durán^{1,2}, Douglas Maya^{1,2}, Raquel Millán¹, Javier Ampuero^{1,2,4} y Manuel Romero-Gómez^{1,2,4}

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.

³Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: El ATP extracelular (ATPe) es una molécula asociada a daño que desencadena la respuesta inflamatoria, produciendo la infiltración de las células inmunes y la liberación de citoquinas. ENTPD1 es una ectonucleotidasa responsable de metabolizar el ATP produciendo una regulación de la inflamación. P2RX7 también es un receptor de ATP que desencadena la ruta del inflammasoma NLRP3, aumentando la liberación de IL-1B.

Objetivos: Determinar el papel del ATPe y de las rutas en las que está implicado en la progresión de la Esteatosis Hepática metabólica (EHmet).

Métodos: 36 ratones C57BL/6J fueron alimentados con dieta *High Fat Carbohydrate and Cholesterol* (HFHCC) (n = 29) o dieta estándar (n = 7) durante 52 semanas y 30 ratones C57BL/6J fueron alimentados con dieta CDAC-HCD (n = 20) o dieta estándar (n = 10) durante 8 semanas. La expresión del gen de *Entpd1* se analizó mediante PCR y la expresión proteica de Entpd1 y P2rx7 mediante inmunohistoquímica (IHC). 103 pacientes con EHmet diagnosticados mediante biopsia fueron incluidos en el estudio y clasificados de acuerdo con el SAF y NAS Score en esteatosis (n = 42) o esteatohepatitis (MASH) (n = 61). Los pacientes con al menos 1 punto en cada parámetro del SAF Score y un NAS Score > 4 fueron clasificados como MASH. Los niveles séricos de ENTPD1 se midieron mediante ELISA.

Resultados: Los ratones alimentados con dieta HFHCC presentan niveles elevados de *Entpd1* frente a los ratones control (*fold change*: 7.4 ± 3.6 ; $p < 0.0001$). Los ratones alimentados con la dieta CDAC-HFD también presentan niveles elevados de *Entpd1* (*fold change*: 4.3 ± 2.1 ; $p < 0.0001$). En cuanto a la expresión a nivel proteico de Entpd1 se observa una expresión alrededor de la vena central en el caso de los controles, mientras que no hay expresión en la vena porta. Sin embargo, tanto en los ratones con dieta HFHCC como con dieta CDAC-HFD, se observa un cambio de expresión hacia la zona de la vena porta, mostrando una disminución de expresión en la vena central y un aumento de expresión en la zona de la vena porta. En cuanto a la expresión de P2rx7, existe un mayor número de células positivas por área en los ratones alimentados con dieta HFHCC frente a los controles, indicando una mayor expresión de P2rx7 en este grupo (272.4 ± 79.82 vs. 391.8 ± 121.8 ; $p = 0.0035$). En los pacientes con MASH (1.368 ± 1.094 pg/ml) se observa un aumento de los niveles de ENTPD1 frente a los pacientes con esteatosis (925 ± 474 pg/ml) ($p = 0.0154$). Además, hay un aumento de ENTPD1 a medida que aumenta la inflamación [ninguna (n = 19), 879 ± 484 pg/ml; leve (n = 56), 1.164 ± 757 pg/ml; moderada (n = 28), 1.444 ± 1.312 pg/ml; $p = 0.0799$]. También se observa una correlación entre los niveles de ENTPD1 y la actividad del SAF Score (inflamación y ballooning) ($p = 0.029$).

Conclusiones: Los niveles de mRNA y proteicos de Entpd1 y los niveles proteicos de P2rx7 estaban incrementados a medida que progresa la enfermedad, proponiendo que las rutas relacionadas con el ATPe juegan un papel importante en la progresión de EHmet.

Biotechnologies S.L, Barcelona, Spain. ⁴Gut Microbes and Health Institute Strategic Programme, Quadram Institute Bioscience, Norwich Research Park, Norwich, UK. ⁵Food, Microbiome and Health Institute Strategic Programme, Quadram Institute Bioscience, Norwich Research Park, Norwich, UK. ⁶Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad Carlos III, Madrid, Spain. ⁷CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. ⁸Fundación ARAID, Zaragoza, Spain.

The interplay between the liver and human gut microbiome is increasingly recognized as a pivotal factor in liver development, health, and disease. While metabolites from the bacterial secretome, such as secondary bile acids and vitamins, have long been acknowledged for their vital role in liver maturation and function, the impact of peptides derived from microbiome proteins processed by intestinal enzymes remains largely unexplored. In this study, synthetic peptides were generated via an in-silico digestion of the entire human gut microbiome secretome when exposed to all known intestinal enzymes. Four peptides (B2, B3, B4, and B20) were selected based on their predicted anti-inflammatory properties and ability to enhance hepatocyte function. These peptides promoted hepatocyte differentiation, induced expression of liver-specific metabolic genes (CYP3A4, CYP2C9 and CYP2B6), and increased albumin secretion and HNF4a expression, enhancing the survival and functionality of hepatocytes derived from human pluripotent stem cells and primary human hepatocytes. These findings highlight the untapped potential of microbiome-derived peptides in maintaining liver homeostasis, as well as their role in modulating inflammatory and metabolic pathways beneficial for liver disease treatment. The peptides were further tested on LPS-stimulated human monocytes, confirming the anti-inflammatory effects by reducing TNF α and IL-6 levels. To assess therapeutic potential, peptides were evaluated in two mouse models of acute liver injury induced by carbon tetrachloride and acetaminophen. After 24 hours, peptide B4 significantly improved inflammation-induced hepatomegaly and liver morphology and reduced serum transaminase and lactate dehydrogenase levels, showing effects comparable to or better than the standard treatment with N-acetylcysteine. Additionally, B4-treated mice showed significant protection against apoptosis and increased proliferation 48 hours post-injury. Following these promising outcomes in acute injury models, the peptides' efficacy was tested in a chronic model of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), induced by a high-fat, choline-deficient (HF-CDA) diet. In disease-established mice treated daily with peptides for 2 weeks, significant reductions in liver fibrosis were observed, with peptide B2 achieving a 30% reduction. In a preventive protocol, with mice treated daily with peptide B2 during HF-CDA diet administration showed a 66% fibrosis reduction in fibrosis and lower serum biomarkers, such as serum transaminases and lactate dehydrogenase. Overall, these findings underscore the therapeutic promise of microbiome-derived peptides in treating liver diseases. Moreover, this is the first study to describe the role of gut microbiota peptides in liver cell proliferation, survival, and function, positioning microbial secretome peptides as a novel and promising therapeutic avenue for the management of liver diseases.

100. THERAPEUTIC POTENTIAL OF HUMAN INTESTINAL BACTERIAL SECRETOME-DERIVED PEPTIDES IN ACUTE AND CHRONIC LIVER DISEASE

Javier Martínez-García^{1,2}, Mario Fernández-Sanz¹, José Carlos Royo Sanz¹, Álvaro Blanes-Rodríguez¹, Sandra Melitón Barbancho¹, Natalia Sánchez-Romero^{1,3}, Naiara Beraza^{4,5} and Pedro M. Baptista^{1,6,7,8}

¹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. ²Universidad de Zaragoza, Spain. ³Becytes

101. LA INTERACCIÓN ENTRE HEPATOCITOS Y NEUTRÓFILOS A TRAVÉS DE LA VÍA SAA-FPR2 JUEGA UN PAPEL RELEVANTE EN LA PATOGENIA DE LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL

Alicia Martínez-Álvarez¹, Aina Rill², Jordi Gratacós-Ginès³, Àlex Guillamon-Thiery¹, Raquel Ferrer-Lorente¹, Silvia Ariño¹, Martina Pérez³, Ana Belén Rubio³, Celia Martínez-Sánchez¹, Laia Aguilar-Corominas⁴, Xènia Almodòvar¹, Pau Sancho-Bru¹, Ramón Bataller³, Pere Ginès³, Elisabetta Mereu², Mar Coll^{1,4} y Elisa Pose³

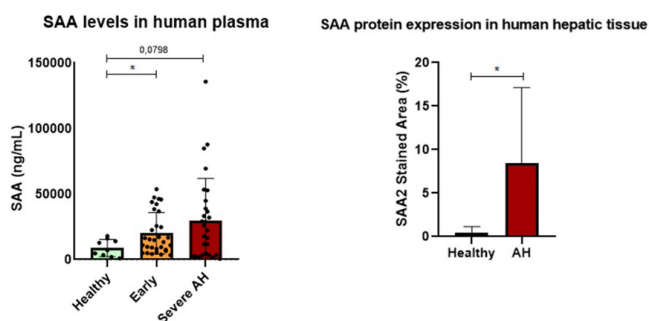
¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC), Badalona, España. ³Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La hepatitis asociada al alcohol (HA) es la forma más grave de enfermedad hepática por alcohol (EHA). A partir de datos de scRNAseq obtenidos de biopsias de pacientes con EHA, identificamos subpoblaciones de hepatocitos y neutrófilos enriquecidas en HA. Sin embargo, se desconocen las interacciones entre estas subpoblaciones y su rol en la patogénia de la HA.

Objetivos: Caracterizar las interacciones entre hepatocitos y neutrófilos en HA y evaluar su impacto en la progresión de la enfermedad.

Métodos: Se analizaron datos scRNAseq de biopsias hepáticas de individuos con EHA en varios estadios, empleando CellChat para explorar interacciones celulares. Se evaluó la expresión de SAA1 y SAA2 (Acute-phase Serum Amyloid A) en biopsias hepáticas mediante inmunofluorescencia y se midieron los niveles circulantes de A-SAA en pacientes en distintas etapas de EHA (sanos n = 9, precoz n = 31, HA n = 29) mediante ELISA. Los hallazgos se validaron en un modelo de HA *in vitro* con organoides hepáticos tratados con mediadores proinflamatorios.

Resultados: El scRNA-seq mostró que dos subpoblaciones de hepatocitos, que sobreexpresan SAA1 y SAA2, y una de neutrófilos, con alta expresión de IL1R1 y FPR2, están enriquecidas en HA. El análisis *in silico* evidenció una fuerte interacción entre estas subpoblaciones vía SAA-FPR2. Mediante IF, observamos sobreexpresión de SAA en hepatocitos y de IL1R1 y FPR2 en neutrófilos de pacientes con HA. Los niveles de SAA en plasma aumentaron con la progresión de la EHA (8.782 ng/mL en sanos, 20.022 ng/mL en precoz, 29.704 ng/mL en HA avanzada). Los organoides tratados mostraron aumento de SAA a nivel transcriptómico y proteico.



Conclusiones: La vía SAA-FPR2 se encuentra enriquecida en hepatocitos y neutrófilos del hígado de pacientes con HA, así como a nivel circulante. Esta vía se estimula de manera marcada en el modelo experimental de HA con organoides. Los datos de este estudio muestran un papel central de dicha vía en la patogénia de la HA.

102. LIVER-TARGETED FGF21 AND APOA1 MRNA-BASED THERAPIES FOR THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

Amaya López-Pascual^{1,2}, Eva Santamaría^{1,3}, Nuria Ardaiz⁴, Iker Uriarte^{1,3}, Tiffany Palmer⁵, Anne-Renee Graham⁵, Celia Gomar⁴, Roberto C. Barbero^{1,3}, M. Ujue Latasa^{1,3}, María Arechederra^{1,2,3}, Jesús M. Urman^{2,6}, Carmen Berasain^{1,2,3}, Antonio Fontanellas^{1,2,3}, Carlos L. del Río⁵, Maite G. Fernández-Barrena^{1,2,3}, Paolo G.V. Martini⁵, Joshua R. Schultz⁵, Pedro Berraondo^{2,4,7} and Matias A. Ávila^{1,2,3}

¹Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ²Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdiSNA, Pamplona, Spain.

³CIBERehd, Madrid, Spain. ⁴Immunology and Immunotherapy Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁵Moderna Inc, Cambridge, Massachusetts, USA. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Navarra University Hospital, Pamplona, Spain. ⁷CIBERonc, Madrid, Spain.

Introduction: Acute pancreatitis (AP) poses significant clinical challenges with limited therapeutic options. Clinical studies have shown that systemic fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels increase during episodes of pancreatitis. This study investigates mRNA-based therapies delivering FGF21 and apolipoprotein A1 (APOA1), alone and in combination, using liver-targeted lipid nanoparticles (LNPs) to enhance therapeutic efficacy in experimental AP models. Our LNP-mRNA therapy harnesses the liver's natural capacity to produce FGF21 and APOA1, key proteins regulating metabolic and inflammatory pathways. By targeting the liver, which is the main source of circulating APOA1 and nascent HDLs, this strategy ensures the natural incorporation of APOA1 into HDLs. This could potentially restore HDL functionality, often impaired in inflammatory conditions, offering a novel therapeutic avenue compared to the exogenous administration of HDLs or recombinant proteins.

Methods: We developed LNP-mRNA formulations encoding FGF21, APOA1, and a chimeric APOA1-FGF21. These formulations were assessed for protein expression and bioavailability *in vitro* and in high-fat diet-fed mice. Efficacy was evaluated in caerulein-induced AP (Cer-AP) and a novel AP model combining ethanol feeding with ethanol binge (the NIAAA or Gao-binge alcohol model) plus palmitoleic acid administration (EtOH/POA-AP). Serum levels of pancreatic lipase (LIPC), amylase (AMYL), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), along with histopathological analyses, were conducted to assess treatment effects.

Results: *In vitro* studies demonstrated the translation and secretion of APOA1, FGF21, and APOA1-FGF21 proteins encoded by the LNP-mRNAs. *In vivo*, LNP-mRNA administration increased serum levels of the respective proteins in metabolically impaired (i.e. high fat diet-fed) mice. In the Cer-AP model, LIPC and AMYL, serum markers of pancreatic injury were similarly reduced when mice were treated with APOA1, FGF21, and APOA1-FGF21 LNP-mRNA, and this effect was also observed in the histopathological analyses. The EtOH/POA-AP model was more aggressive than the Cer-AP model. Here, FGF21 and APOA1-FGF21 LNP-mRNAs were protective according to LIPC and AMYL serum levels, while APOA1 LNP-mRNA had little effect. On the other hand, histological improvements were more evident in mice receiving APOA1 LNP-mRNA. In the EtOH/POA-AP model, FGF21 and APOA1-FGF21 LNP-mRNAs reduced serum AST and ALT levels, indicating hepatoprotective activity.

Conclusions: This proof-of-concept study demonstrates the potential of mRNA-based therapies delivering FGF21 and APOA1 in experimental AP. Liver-targeted LNP-mRNA delivery of FGF21 and APOA1 can significantly ameliorate experimental AP through multifaceted protective mechanisms, underscoring the potential of these therapies as innovative treatment options for AP.

103. ANTÍGENOS EXOSOMALES PLASMÁTICOS COMO MARCADORES PRONÓSTICO EN LA HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL

Anna Brujats¹, Albert Guinart-Cuadra², Rubén Osuna-Gómez², Elisabet Cantó², María Poca^{1,3}, Eva Román^{1,3}, Javier Fajardo¹, Germán Soriano^{1,3}, Cándid Villanueva^{1,3}, Àngels Escorsell^{1,3}, Cristina Gely¹, Montse Camps-Fajol¹, Josep Maria Argemi^{3,4,5}, Juan M. Falcón-Pérez^{3,6}, Sílvia Vidal² y Edilmar Alvarado-Tapias^{1,2,3}

¹Servicio de Patología Digestiva, Departamento de Hepatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Institut de Recerca (IIB Sant Pau), Barcelona, España. ²Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Enfermedades Inflamatorias, Barcelona, España. ³Centro de

Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁵Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁶Exosomes Laboratory and Metabolomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España.

Introducción y objetivos: Los exosomas plasmáticos representan una comunicación intercelular en la que la célula donante define la composición del antígeno de superficie. La hepatitis asociada al alcohol (HAA) es uno de los estadios clínicos más graves de la enfermedad hepática asociada al alcohol. La caracterización de los antígenos de superficie de exosomas puede reflejar los principales mecanismos inmunitarios implicados en la patogénesis de la HAA. El objetivo del estudio es caracterizar el perfil de los exosomas a través de la expresión de antígenos de superficie en una cohorte de pacientes con HAA y correlacionar estos valores con moléculas plasmáticas solubles y eventos clínicos.

Métodos: Se incluyeron de forma consecutiva y prospectiva pacientes con diagnóstico de HAA grave (MELD score > 20) que ingresaron en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2020-24). Se recogieron muestras de sangre previo al inicio del tratamiento con corticoides con el objetivo de caracterizar los exosomas en plasma. La caracterización de antígenos se realizó mediante citometría de flujo convencional con kit MACSPlex, y de las moléculas plasmáticas solubles mediante ELISA.

Resultados: Se incluyeron un total de 46 pacientes con HAA. La cantidad de exosomas caracterizados por NTA (*Nanoparticle Tracking Analysis*) fue significativamente mayor en los pacientes con HAA frente a un grupo control (15) de donantes sanos (HD). El perfil de antígenos de superficie expresados por los exosomas de los pacientes con HAA fue también diferente en comparación con los HD. Los pacientes con HAA presentaban 14 antígenos de superficie con menor expresión y 8 con mayor expresión respecto a los HD ($p < 0,05$), y la correlación entre estos antígenos fue diferente entre los pacientes con HAA y los HD. La intensidad media de fluorescencia (MFI) de CD3 y CD44+ varió significativamente entre las puntuaciones de AUDIT < 15 y > 15 puntos ($p < 0,05$). La MFI de CD105 se correlacionó positivamente con los años de trastorno por consumo de alcohol ($p = 0,026$). La MFI de CD20 y CD2 varió entre pacientes con HAA que presentaban alguna infección y los no infectados. Asimismo, la MFI de CD209 y CD146 se correlacionó con los niveles de creatinina y se diferenció entre los pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo (FRA) y los que no. La MFI de CD14, CD25 y CD41b se correlacionó con moléculas inflamatorias sistémicas como IL-6 y PCR ($p < 0,05$). Finalmente, la mayor MFI de CD49e y CD31 se asociaron significativamente con la respuesta al tratamiento con corticoides, y la mayor MFI de CD105 se asoció con mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con HAA.

Conclusiones: Los antígenos de superficie exosomal plasmáticos, probablemente procedentes de la activación endotelial, monocitaria y plaquetaria, son marcadores no invasivos que podrían utilizarse para identificar a aquellos pacientes con HAA con mayor riesgo de complicaciones clínicas, escasa respuesta a corticoides y menor supervivencia durante el seguimiento.

104. X-BOX BINDING PROTEIN-1 (XBP1) IN HEPATIC STELLATE CELLS (HSCS) PREVENTS LIPOGENESIS AND FIBROSIS IN THE FAT-MASH PRECLINICAL MODEL

Hanghang Wu¹, Hui Ye^{1,2}, Juan Francisco Vilchez-Gómez¹, Marcos F. Fondevila^{3,4}, Aveline A. Filliol⁵, Robert F. Schwabe⁵, Javier Vaquero^{6,7,8}, Rafael Bañares^{6,7,8}, Rubén Nogueiras^{3,4,9}, Eduardo Martínez-Naves¹, Scott L. Friedman¹⁰, Yulia A. Nevzorova^{1,7,8} and Francisco Javier Cubero^{1,7,8}

¹Department of Immunology, Ophthalmology & ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ²Department of Anaesthesiology, ZhongDa Hospital Southeast University, Nanjing, China. ³Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. ⁴CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁵Department of Medicine, Columbia University, New York; Institute of Human Nutrition, Columbia University, New York, NY, USA. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁷Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. ⁸Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Spain, España. ⁹Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, Spain. ¹⁰Division of Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.

Introduction and objectives: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) is a progressive subtype of metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD), accompanied by steatosis, hepatocyte ballooning, inflammation, with fibrosis. We have recently demonstrated that the unfolded protein response (UPR) pathways, the IRE1 α -XBP1 branch, is essential in cell homeostasis. In the present study, we sought to understand the role of XBP1 specifically in hepatic stellate cells (HSCs) in preclinical and human MASLD/ MASH.

Methods: Mice harboring a conditional floxed allele of *Xbp1* (*Xbp1^{fl/fl}*), was crossed with *Lrat-Cre* mice to obtain an HSC-specific knockout of *Xbp1* (*Xbp1^{ΔLrat}*). 8-week-old male *Xbp1^{fl/fl}* and *Xbp1^{ΔLrat}* mice were (i) fed a MCD diet, (ii) challenged with carbon tetrachloride (CCl₄) [0,6 ml/kg] for 4 weeks, or (iii) given a FAT-MASH diet consisting of Western diet in combination with CCl₄ [0,2 ml/kg] for 12 weeks. Upon sacrifice, qRT-PCR, Western blot, and IF analysis, FC, RNA-Seq were performed. In addition, functional experiments were carried out in primary isolated *Xbp1*-deficient HSCs and in LX2 cells treated with TGF β (0-24 h) or vehicle. Finally, scRNA-seq of HSC from fibrotic mouse liver induced by 19 injections of CCl₄ and HSCs from normal and cirrhotic human livers were used.

Results: Interestingly, *Xbp1^{ΔLrat}* mice exhibited significantly increased lipid accumulation (Oil Red O) and steatosis as well as cell death (TUNEL) and compensatory proliferation (Ki-67), compared with *Xbp1^{fl/fl}* knockout mice, after 4 weeks of MCD diet. Moreover, CCl₄ challenge additionally elevated serum markers of liver damage (ALT) to *Xbp1^{ΔLrat}*. These changes were accompanied with aggravated periportal fibrosis (Sirius red), upregulated α SMA, an indicator of HSC activation, and the overexpression of ECM components (Vimentin, Desmin), and the production of proinflammatory factors (*Tnf α* , *Il6*, *Tgf β*). Finally, combined FAT-MASH treatment exacerbated periportal fibrosis (Sirius red), lipid accumulation (Oil Red O) and inflammation (CD3/CD8⁺, CD11b/Ly6C⁺/Ly6G⁺) in *Xbp1^{ΔLrat}* compared with *Xbp1^{fl/fl}* mice. Using RNA-Seq, we observed that *Xbp1^{ΔLrat}* interfered with lipogenesis (*Bhmt2*, *Mup12*, *Pank1*) and fibrosis (*Inhbc*, *Pdk1*, *Col25a1*). Additionally, LX2 cells challenged with TGF β exhibited increased markers of the IRE1-XBP1. Finally, enrichment of *Xbp1* in HSCs was found in fibrotic murine and cirrhotic human livers.

Conclusions: Our data highlighted a novel function of *Xbp1* specifically in HSCs in preclinical models of MASLD by preventing lipogenesis and fibrosis, thus its modulation could potentially be used clinically to satisfy the current lack of effective treatments against hepatic fibrosis for MASLD patients.

This work was supported by MICIU/AEI/10,13039/501100011033 PID2020-117827RB-I00, PID2020-117941RB-I00, PID2023-1502600B-I00 and PID2023-151347OB-I00, EXOHEP2 (S2022/BMD-7409) from Comunidad de Madrid and HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02 under agreement No 101095679.

105. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO MICROBIANO INTESTINAL EN MASLD: IMPACTO DEL BUTIRATO Y ALCOHOLES DE CADENA CORTA EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

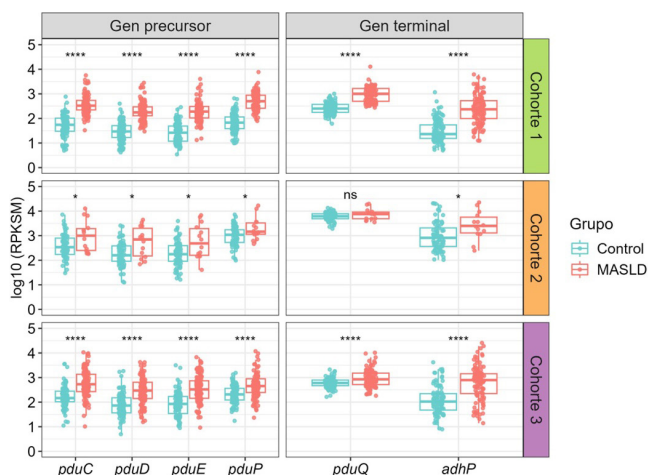
Juan Manuel Medina-Méndez^{1,2}, Paula Iruzubieta¹, Carolina Jiménez-González¹, Marta Alonso-Peña¹, Raúl Fernández-López², Javier Crespo¹ y Fernando de la Cruz²

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. ²Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), Universidad de Cantabria-CSIC, Santander, España.

Introducción: El microbioma intestinal tiene un papel crucial en el desarrollo y progresión de la esteatosis hepática metabólica (MASLD). Metabolitos como el butirato o los alcoholes de cadena corta (SCAs) parecen estar asociados a la enfermedad. El objetivo de este estudio fue cuantificar la abundancia de los genes bacterianos productores de estos metabolitos en pacientes MASLD, comparándolos con sujetos sanos.

Métodos: Se analizaron librerías de secuenciación metagenómica total extraídas de muestras fecales de 3 cohortes de pacientes MASLD: cohorte 1 con 121 pacientes MASLD y 117 controles, cohorte 2 con 14 pacientes MASLD F3-F4 y 72 MASLD F0-F2, y cohorte 3 con 125 pacientes con cirrosis MASLD y 105 controles. Para evaluar la abundancia génica se usó una métrica basada en el número de alineamientos (RPKSM: lecturas por kilobase por millón de lecturas). Las diferencias entre grupos se evaluaron usando pruebas de Mann-Whitney ajustadas por comparaciones múltiples.

Resultados: No se encontró un marcador taxonómico asociado sistemáticamente a MASLD. En pacientes con cirrosis por MASLD se observó una disminución significativa en los genes productores de butirato (624 vs. 958 RPKSM; $p < 0,001$). En la cohorte 2, genes como *bcd* y *but* también presentaron menor abundancia en pacientes con fibrosis avanzada respecto a los controles (819 vs. 1.289 y 361 vs. 873 RPKSM; $p < 0,01$). Al contrario, los genes productores de etanol y propanol aumentaron en pacientes MASLD de las tres cohortes (fig.). *pduQ* y *adhP* mostraron mayor abundancia en pacientes MASLD y cirrosis frente a los controles (1.914 vs. 625 y 828 vs. 76; $p < 0,001$ y $p < 0,0001$, respectivamente).



Conclusiones: Este estudio demuestra un desequilibrio en el metabolismo bacteriano en MASLD, caracterizado por una menor producción de butirato (metabolito beneficioso) y un aumento de SCAs (potencialmente perjudiciales). Estos hallazgos abren nuevas vías para explorar intervenciones en el microbioma que puedan frenar la progresión de MASLD.

106. POTENCIAL DIANA TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE EHA A TRAVÉS DE LA HOMEOSTASIS DEL MG2+

Irene González-Recio¹, Naroa Goikoetxea-Usandizaga^{1,2}, Claudia M. Rejano-Gordillo¹, Carolina Conter¹, L. Estefanía Zapata-Pavas¹, Patricia Peña-Sanfeliix¹, José María Herranz³, Álex Guillaumon Thierry⁴, Armando Raúl Guerra-Ruiz⁵, Josepmaria Argemí^{6,7}, Matías A. Ávila⁸, Jordi Gratacós-Ginès⁴, Paula Iruzubieta⁹, Elisa Pose⁴, Ramón Bataller⁷, Javier Crespo⁹, Luis Alfonso Martínez-Cruz¹ y M^a Luz Martínez-Chantar^{1,2}

¹Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. ³Hepatology Programme, CIMA, Idissa, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁴Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵Clinical Biochemistry Department, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁶Hepatology Program, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Liver Unit, Clínica Universidad de Navarra (CUN), Instituto de Investigación de Navarra (IdisNA), University of Navarra, Pamplona, España. ⁷Center for Liver Diseases, Pittsburgh Liver Research Center, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, EE. UU. ⁸Hepatology Programme, CIMA, Idissa, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁹Gastroenterology and Hepatology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Clinical and Translational Digestive Research Group, IDIVAL, Santander, España.

El consumo excesivo de alcohol representa una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y de mortalidad relacionada con el hígado en los países occidentales. Se ha descrito que una exposición prolongada al alcohol conduce a una alteración de la homeostasis de Mg^{2+} conocida como hipomagnesemia. Esta disregulación del Mg^{2+} empeora la progresión de la enfermedad. En este estudio investigamos el papel que juega el Mg^{2+} en la enfermedad hepática por alcohol (EHA), con el objetivo de identificar una posible diana terapéutica. Confirmamos que los pacientes con EHA, así como el modelo preclínico de ratón con exposición crónica al alcohol (modelo NIAAA), poseen una disminución de los niveles séricos de Mg^{2+} . Además, identificamos que los niveles de expresión del transportador de magnesio CNNM4 se encuentran inducidos por el estímulo de alcohol tanto en los pacientes con EHA como en el modelo preclínico NIAAA, actuando como un extrusor de Mg^{2+} en el hígado. De esta forma, propusimos una nueva diana terapéutica para tratar el daño causado por el consumo de alcohol, modulando específicamente la expresión de CNNM4 en el hígado a través de la tecnología GalNac siRNA. Se evaluó el efecto del silenciamiento de *Cnnm4* en hepatocitos primarios y en el modelo preclínico de ratón NIAAA. El tratamiento con GalNac si*Cnnm4* revierte los niveles de Mg^{2+} a niveles basales, mejorando la disfunción mitocondrial y reduciendo el estrés de retículo asociados a esta patología. Por otro lado, el silenciamiento de *Cnnm4* restaura los niveles de expresión de la enzima metiltransferasa Protein L-Isoaspartate O-Methyltransferase (PCMT1), cuyo papel principal es la reparación de proteínas dañadas por causa del alcohol. Con el fin de corroborar este hallazgo, silenciamos *Pcmt1* *in vitro* y en el modelo preclínico de ratón NIAAA en presencia del GalNac si*Cnnm4*, y observamos que el si*Pcmt1* inhibe el efecto terapéutico del GalNac si*Cnnm4*. En conclusión, la alteración de la homeostasis de magnesio empeora el pronóstico de esta enfermedad y la restauración de los niveles hepáticos de magnesio a través del GalNac si*Cnnm4* revierte el daño causado por alcohol. Además, la terapia GalNac si*Cnnm4* potencia los procesos de reparación de

proteínas dañadas a causa del alcohol mediante el aumento de la actividad de PCMT1, ofreciendo un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de esta enfermedad.

107. LA NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE OXÍGENO INDUCE UNA REPROGRAMACIÓN METABÓLICA Y REVIERTE LOS EFECTOS DELETÉREOS PROVOCADOS POR LA HIPOXIA INTERMITENTE EN EL HÍGADO

Miguel Ángel Hernández García¹, Esther Rey¹, Esther Fuertes Yebra¹, Carmelo García Monzón¹, Isaac Almendros^{2,3} y Águeda González Rodríguez^{4,5}

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España.

²Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España. ⁴Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreal (CSIC-UAM), Madrid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), España.

El hígado es un órgano esencial en el metabolismo lipídico, responsable de orquestar la síntesis de ácidos grasos (FFA), su exportación y redistribución a otros tejidos, así como su uso como sustratos energéticos. La alteración de estos procesos puede precipitar en acumulación de grasa hepática y el desarrollo de la enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD). La MASLD se ha asociado con la apnea obstructiva del sueño (OSA), una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por episodios de hipoxia intermitente (IH). Esta alteración del gradiente normal de oxígeno puede inducir esteatosis e inflamación en el hígado. El tratamiento estándar para la OSA es la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), que proporciona un flujo continuo de aire para mantener las vías respiratorias abiertas durante el sueño. El objetivo principal de este estudio fue explorar el efecto de la normalización de los niveles de oxígeno (reoxigenación) sobre el metabolismo lipídico en el hígado. Para ello, se realizó un análisis histológico y molecular de los hígados de ratones expuestos a un protocolo de IH seguido de reoxigenación. Los resultados revelaron una sobreexpresión de *Fasn* y *Scd1*, genes implicados en la lipogénesis de novo (DNL), y de *Cd36*, transportador de FFA, en el hígado de los ratones IH. Los niveles de *Cpt1b*, *Cpt2*, *Ppargc1a*, *Pparg*, *Acox2*, *Ehhadh* y *Cyp4a10*, genes reguladores de la oxidación de FFA (FAO), disminuyeron significativamente en condiciones IH, en paralelo a los niveles de actividad de FAO. La regulación de dichas rutas explica la acumulación lipídica en el hígado de ratones IH comparado con los controles. Asimismo, se cuantificó el contenido de un producto de la peroxidación lipídica, el 4-hidroxinonenal (4HNE), ya que un deterioro en la FAO puede estar relacionado con disfunción mitocondrial y aumento de especies reactivas de oxígeno, es decir, estrés oxidativo, encontrando que la cantidad de 4HNE fue más alta en los hígados de ratones IH en comparación con controles. Tras la reoxigenación, la expresión de genes involucrados en la DNL permaneció elevada respecto a sus controles, mientras que la expresión de *Cd36* se normalizó. Respecto a la FAO, el contenido de *Acox2* y *Cyp4a10* se recuperó, mientras que los niveles de *Cpt1b*, *Cpt2*, *Ppargc1a*, *Ppara* y *Ehhadh* aumentaron en el hígado de los ratones reoxigenados comparado con sus controles. Estos resultados reflejaron una mayor tasa de FAO, lo que explica que no se observe acumulación intrahepática de lípidos en estos ratones a pesar de que la DNL se mantenga exacerbada. Además, tras la reoxigenación, no se observaron diferencias en los niveles de estrés oxidativo. En conclusión, este modelo experimental reveló que la reoxigenación induce una reprogramación metabólica en los hígados de ratones IH, restaurando la FAO y eliminando la acumulación lipídica y estrés oxidativo inducidos por la IH.

108. VESÍCULAS EXTRACELULARES PLAQUETARIAS Y SU PERFIL DE MIRNAS COMO BIOMARCADOR DE SEVERIDAD DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Sheila Gato-Zambrano^{1,2}, Antonio Gil-Gómez^{1,2}, Ángela Rojas^{1,2}, Vanessa García-Fernández^{1,2}, María José Castro⁵, Carl Henderson⁵, Isabel Fernández¹, Raquel Millán¹, Mary Rico¹, Javier Ampuero^{1,2,3}, Manuel Romero-Gómez^{1,2,3} y Rocío Muñoz-Hernández^{1,2,4}

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. ³UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

⁴Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España. ⁵Servicio de Citometría y Separación Celular, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España.

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (EHmet) está caracterizada por una respuesta inflamatoria crónica donde las plaquetas tienen una implicación directa al jugar un papel en multitud de procesos fisiológicos. Las vesículas extracelulares (VE) 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. En el hígado, las plaquetas y las VE plaquetarias liberan mediadores proinflamatorios que atraen y activan células inmunes promoviendo la inflamación; y activan células estrelladas hepáticas que producen una cicatrización excesiva del tejido hepático favoreciendo la fibrosis hepática.

Objetivos: Determinar el uso de las VE de origen plaquetario como biomarcador de gravedad de la EHmet, Determinar el perfil diferencial de miRNA contenido en VE plaquetarias en pacientes con distintos grados de severidad.

Métodos: Se reclutaron un total de 97 pacientes diagnosticados de EHmet mediante biopsia hepática. Se clasificaron en esteatosis (n = 23) o esteatohepatitis (n = 74) según el SAF-score. La cuantificación de VEs se realizó por citometría de flujo usando los anticuerpos AnexinaV-PE y CD41-FITC. El aislamiento de VEs se realizó en el separador celular Facs Aria Fusion a partir de suero de 16 pacientes con esteatohepatitis y de 8 pacientes con esteatosis. Para la extracción de miRNAs se usó el kit miRNeasy Mini Kit (Qiagen) y el perfil de expresión diferencial se analizó mediante *microarray* (GeneChip miRNA 4.0).

Resultados: Los niveles de VEs plaquetarias (CD41+) se vieron significativamente elevados en pacientes con esteatohepatitis comparado con aquellos con esteatosis (1.511 ± 268 vs. 2.882 ± 542,5; p = 0,04) mientras que no se observaron diferencias significativas en los niveles de plaquetas (217,3 ± 63,4 vs. 208,1 ± 64,3; p = ns). El resultado del análisis diferencial mostró que 8 microRNAs se encontraban sobreexpresados en las VEs plaquetarias de pacientes con esteatohepatitis (*fold change* > 2, p < 0,05): miR-3141, miR-6791-5p, miR-6803-5p, miR-6786-5p, miR-6763-5p, miR-3656, miR-4763-3p y miR-4467; y uno de ellos regulado a la baja: miR-4679-1. Al estudiar específicamente el perfil de miRNAs de VEs plaquetarias de pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4), encontramos la sobreexpresión del miR-139-3p. Concretamente, la sobreexpresión de miR-6803-5p, miR-3656 y miR-139-3p, han sido asociados previamente con la proliferación y la metástasis del hepatocarcinoma. Además, miR-4763-3p y miR-4467 se asocian con la inflamación hepática.

Conclusiones: Las VE plaquetarias están elevadas en pacientes con esteatohepatitis por lo que podrían servir como biomarcador de gravedad de la patología. Además, estos datos preliminares muestran que existe un perfil diferencial de miRNAs contenido en estas VE, lo que podría explicar su implicación en la progresión de la EHmet a estadios más avanzados.

109. ROLE OF SPECIFIC DELETION OF TUMOR PROGRESSION LOCUS-2 (TPL2) IN MYELOID CELLS IN ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE (ARLD)

Sara García-Fernández¹, Alejandro H. Gutiérrez¹, Marina S. Mazariegos¹, 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: The pathogenesis of alcohol-related liver disease (ArLD) involves the activation of inflammatory signaling pathways. 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 myeloid cells in promoting ArLD.

Methods: Eight- to 10-week-old female and male mice with specific deletion of TPL2 in myeloid cells (*Tpl2^{ΔLysM}*) and TPL2-floxed wildtype (*Tpl2^{fl/fl}*) mice were subjected to an experimental model of ArLD: Acute - Lieber-DeCarli control and ethanol diet for 4 days. Upon sacrifice, organs were extracted and analyzed by histopathological examination and techniques of Biochemistry and Molecular Biology.

Results: *Tpl2^{fl/fl}* and *Tpl2^{ΔLysM}* mice were subjected to an Acute - Lieber-DeCarli model. As expected, alcohol consumption increased liver injury markers (ALT and LDH) in *Tpl2^{fl/fl}* mice; however, *Tpl2^{ΔLysM}* mice were protected. Alcohol intake induced steatosis, lipid accumulation and CYP2E1 expression in the liver; however, these results were genotype independent. Further analysis showed that *Tpl2^{ΔLysM}* mice had reduced immune infiltration, assessed as CD45 staining, compared with *Tpl2^{fl/fl}* mice. Consequently, reduced CD45 infiltration in *Tpl2^{ΔLysM}* mice was translated into expression of inflammatory mediators was assessed by qPCR with a significant reduction in *Tpl2^{ΔLysM}* mice after alcohol diet.

Conclusions: Our results suggest that TPL2 activation in myeloid cells aggravates acute liver injury in ArLD. Therefore, TPL2 could be a therapeutic target for the treatment of ArLD, although more studies need to be performed in order to assess the myeloid-specific role of TPL2.

110. ADDITIVE EFFECTS OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONIST (SEMAGLUTIDE) TO DIETARY INTERVENTION AND ALCOHOL DISCONTINUATION IN THE TREATMENT OF STEATOHEPATITIS, FIBROSIS AND PORTAL HYPERTENSION IN A RAT MODEL OF METABOLIC DYSFUNCTION AND ALCOHOL-RELATED STEATOTIC LIVER DISEASE (METALD)

María Martínez-Gómez^{1,2}, M. Serra Cusidó¹, Imma Raurell¹, Sophia C. Parks¹, Joan Genescà^{1,2}, María Martell^{1,2}, Meritxell Ventura Cots^{1,3} and Juan M. Pericàs^{2,3}

¹Liver Unit, Division of Digestive Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ³Liver Unit, Division of Digestive Diseases, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

Introduction and objectives: Metabolic and alcohol-related liver disease (MetALD) was recently proposed as a distinct entity. However, the natural history and optimal therapy for MetALD are still largely unknown. During the last decade, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) have been under evaluation for metabolically-induced liver injury, and recently trials have started in ALD. Our primary aim was to test various interventions in a new rat model of MetALD. Secondary objectives included defining the features of MetALD and comparing them to those of MASLD.

Methods: Shown in the Figure.

Results: Compared to controls, individuals in the MetALD group had significantly higher rates of obesity, dyslipidemia, intrahepatic insulin resistance, fibrosis and portal hypertension (PHT). Rates of advanced fibrosis were higher in the MetALD group compared to MASLD (75 vs. 58.3%) but the difference was not statistically significant, nor was it for PHT. Semaglutide (GLP-1) treatment was associated with significant weight loss in all groups. Dietary intervention (DI) and alcohol removal (AR), alone or combined, led to significant fibrosis regression, but no significant improvement of PHT. All interventions except those without DI led to significant improvements of steatohepatitis. Combining DI + AR was not significantly more efficacious than either both alone in improving liver fibrosis. GLP-1 alone did not lead to significantly improve neither fibrosis nor PHT. DI+GLP-1 led to significant reductions in fibrosis and PHT. The most effective treatment was the combination of DI+AR+GLP-1, for fibrosis and PHT (fig.).

Conclusions: Our new model of MetALD comprehensively recapitulates both metabolically and alcohol-induced liver injury, leading to advanced fibrosis and PHT. A combined strategy encompassing DI, AR and GLP-1 appears as the most efficacious to treat MetALD. Further investigations are warranted to elucidate whether GLP-1 has weight loss-independent effects on outcomes.

111. CUANTIFICACIÓN DEL VOLUMEN DE CADA ESTADIO DE FIBROSIS EN PACIENTES EHMED MEDIANTE SOFTWARE APLICADO A LA ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (ERM)

Isabel Fernández Lizaranzu^{1,2}, Sheila Gato Zambrano^{1,3}, Vanessa García-Fernández^{1,3}, Carmen Lara Romero^{1,4}, Rocío Muñoz Hernández^{1,5}, Javier Castell-Monsalve⁶ y Manuel Romero Gómez^{1,3,7}

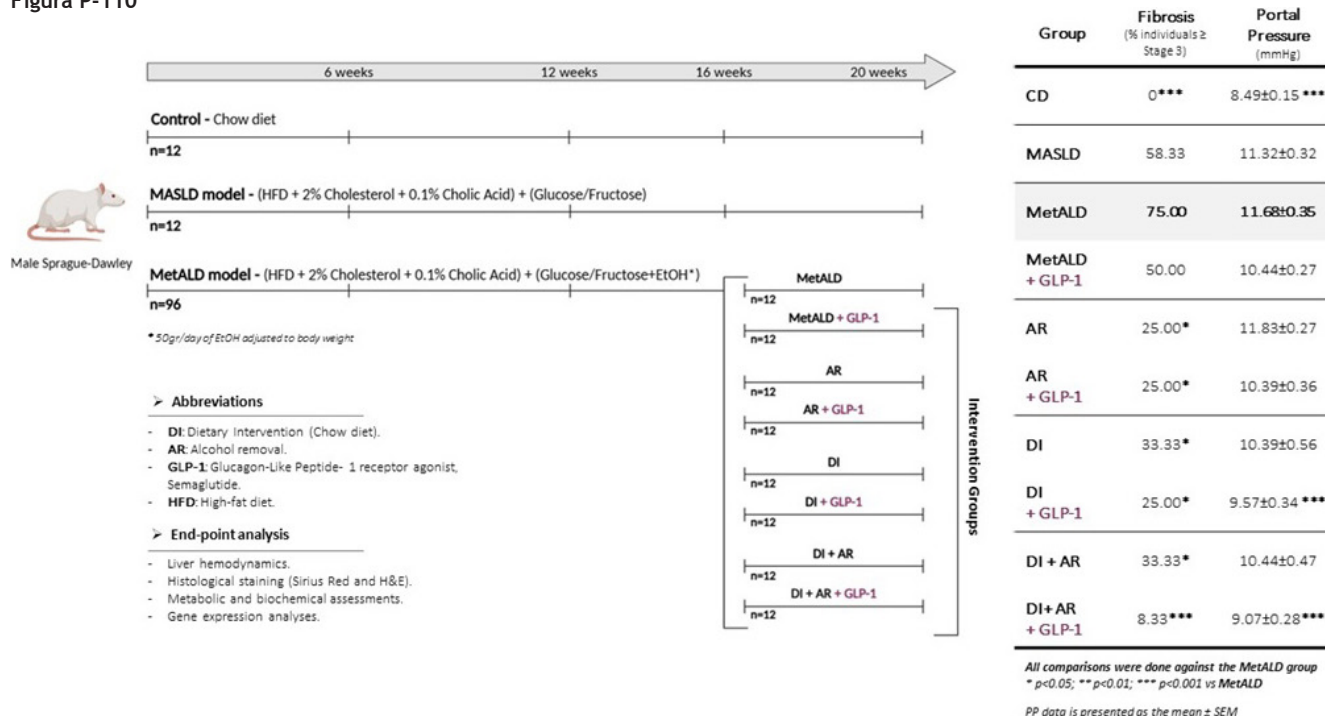
¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBISe/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ²Grupo de Física Interdisciplinar, Universidad de Sevilla, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁵Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España. ⁶UGC Radiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁷UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: Cuantificar el volumen de cada grado de fibrosis tras una intervención de dieta y ejercicio, usando un software propio aplicado a la ERM.

Métodos: Se ha desarrollado un software que permite cuantificar el porcentaje de cada grado de fibrosis en el volumen hepático. Inicialmente se seleccionó un grupo de 30 pacientes con biopsia y ERM para validar la herramienta. Posteriormente se analizaron 19 pacientes (53% hombres, edad 58,5 ± 15,1 años) con ERM al inicio y a los seis meses de la intervención. Según ERM, se distribuyeron en 63,2% F0, 15,8% F1 y 21,1% F3 y se agruparon según la variación en kPa (> 10% o < 10%) del final y el inicio.

Resultados: En el análisis inicial (N = 30) se comprobó que la media obtenida mediante el software y la obtenida directamente

Figura P-110



de la ERM estaban altamente correlacionadas ($r = 0,99$ $p < 0,001$). El grupo sometido a intervención ($N = 19$) tuvo distinta evolución, el 42,1% empeoró ($\mu = 0,9 \pm 0,8$ kPa), el 26,3% se mantuvo estable ($\mu = -0,004 \pm 0,2$), y el 31,6% mejoró ($\mu = -0,6 \pm 0,5$ kPa). Los que mejoraban presentaron un aumento del porcentaje de F0 ($\mu = 25,9 \pm 18,0\%$) estadísticamente significativo (*post hoc* Tukey, $p = 0,0004$) frente a los que empeoraban que tuvieron un aumento leve ($\mu = 0,38\%$). También resultaron significativos F1 ($p = 0,049$) y F2 ($p = 0,021$) de los grupos que mejoran ($\mu = -8,7 \pm 8,9\%$, $\mu = -5,8 \pm 4,9\%$) y empeoran ($\mu = -0,3 \pm 4,1\%$, $\mu = -0,28 \pm 2,35\%$). El resto de grados de fibrosis disminuyeron en el grupo que mejora frente al grupo que empeora, donde aumentó F4 ($\mu = 2,6 \pm 12,3\%$) y disminuyeron F1, F2 y F3 sin resultar significativos. Por su parte, el grupo estable presentó un aumento de F0 ($\mu = 7,7 \pm 13,2\%$) y una disminución del resto de grados de fibrosis sin significancia estadística.

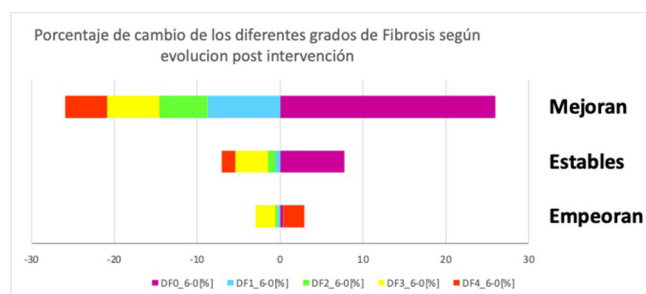


Figura 1. Porcentaje de aumento y disminución de cada uno de los grados de fibrosis según la evolución de los diferentes grupos.

Conclusiones: Estos resultados muestran que este *software* permite obtener mayor granularidad en áreas donde la ERM estándar no es capaz de proporcionar una visión detallada y entender mejor las formas de progresión, regresión y estabilidad.

112. P38 Δ SIGNALING IN THE LIVER: UNCOVERING ITS ROLE IN METABOLIC RHYTHMS

Beatriz Cicuéndez^{1,2}, Valle Montalvo-Romeral¹, Juan Antonio López¹, Antonia Tomás-Loba¹, Alfonso Mora^{1,2}, María Crespo¹, Xavier Buqué³, Beatriz Gómez-Santos³, Diego Saenz de Urturi³, Elena Rodríguez^{1,2}, Daniel Jiménez Blasco⁴, Aránzazu Pintor-Chocano¹, Rebeca Acín-Pérez¹, Luis Leiva-Vega¹, José Antonio Enríquez¹, Juan Pedro Bolaños⁴, Jesús Vázquez¹, Rubén Nogueiras⁵, Patricia Aspichueta⁶, Cintia Folgueira^{1,2} and Guadalupe Sabi^{1,2}

¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, Spain. ²Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, Madrid, Spain. ³Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. ⁴Institute of Functional Biology and Genomics (IBFG), University of Salamanca-CSIC-IBSAL, Salamanca, Spain. ⁵Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela; CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Spain. ⁶Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain.

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^{p38KO}) are protected from obesity-induced insulin resistance. Interestingly, while blood glucose is increased during the night, that peak was delayed in Alb^{p38KO} 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^{p38KO} 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^{p38KO} 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* 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.

113. IMPACTO DE LA PROTEÍNA BMP8A EN EL PROCESO DE FIBROSIS HEPÁTICA

Stephanía C. Isaza¹, Esther Rey¹, Elena del Fresno², Rocío Gallego-Durán³, Javier Ampuero³, Manuel Romero-Gómez³, Ángela Martínez Valverde², Carmelo García-Monzón¹ y Águeda González-Rodríguez²

¹Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

²Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (CSIC-UAM), CIBERDEM, Madrid, España. ³Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Hospital Virgen del Rocío, CIBEREHD, Sevilla, España.

La enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) es la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel global, siendo la esteatohepatitis (MASH) su presentación clínica más relevante, que puede cursar con estadios variables de fibrosis concomitante. En el proceso fibrótico, intervienen diferentes tipos celulares, entre ellos, los hepatocitos lipotóxicos pueden estimular de manera paracrina a las células estelares hepáticas (HSC), promoviendo su activación, evento clave en el desarrollo de la fibrosis. Un trabajo reciente de nuestro laboratorio ha demostrado que el contenido de la proteína BMP8A circulante permite predecir de manera eficiente fibrosis avanzada en pacientes con MASH, sugiriendo que esta BMP podría estar involucrada en la progresión de la fibrosis hepática. Por ello, el objetivo de este estudio fue profundizar en el papel de la BMP8A en el proceso fibrótico asociado a MASLD. Para ello, se cuantificó la expresión de BMP8A en biopsias hepáticas de 36 pacientes con MASH, con o sin fibrosis, y en un modelo preclínico de MASLD: ratones alimentados con dieta grasa deficiente en colina (CDA). A nivel celular, se cuantificó la expresión de BMP8A en la línea celular de hepatocitos Huh7 sometidos a una sobrecarga de ácidos grasos (FFA). Asimismo, se evaluaron procesos de activación y migración en HSC (primarias y LX2), y de proliferación en células progenitoras procedentes de hígado de ratón (células ovales), tras la estimulación con BMP8A. Primero, se observó que la expresión hepática de esta proteína aumentó significativamente en el hígado tanto de pacientes con fibrosis en comparación con aquellos sin signos fibróticos, como de ratones alimentados con CDA respecto a los animales control. De hecho, existe una correlación positiva entre los niveles hepáticos de BMP8A y el grado de fibrosis. Asimismo, la expresión de BMP8A aumentó en células Huh7 tratadas con FFA, indicando que este tipo celular hepático podría ser responsable de la producción de BMP8A en los hígados con MASH por la acumulación de grasa existente. Para ver el efecto de esta proteína sobre diferentes tipos celulares, se trataron HSC humanas primarias y células LX2 con diferentes dosis de BMP8A y no se observó que esta proteína variara ni la capacidad de migración ni de activación de estas células. No obstante,

se observó que la capacidad proliferativa de las células ovales mejoró en presencia de esta proteína. En conclusión, estos resultados demuestran que la expresión hepática de BMP8A aumenta durante la fibrosis hepática asociada a MASLD, siendo producida por los hepatocitos en condiciones de sobrecarga de ácidos grasos. Asimismo, estos datos sugieren que la BMP8A podría estar involucrada en la progresión de la fibrosis hepática y ser terapéuticamente relevante, favoreciendo una respuesta protectora al aumentar el número de células progenitoras hepáticas.

114. PERFIL DE ALTERACIÓN E IMPLICACIÓN DE LAS HEPATOQUINAS Y ADIPOQUINAS EN LA PROGRESIÓN DE MASLD A CHC

María Serrano-Jiménez^{1,2,3,4}, Javier Manuel Zamora Olaya^{1,5}, Natalia Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, Víctor J. Fernández-Ramírez^{1,2,3,4}, María Isabel Pozo-Relaño^{1,2,3,4}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, Raúl M. Luque^{1,2,3,4}, Juan Luis López-Cánovas^{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, 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 Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.

El carcinoma hepatocelular (CHC) puede originarse por diversos factores, entre los cuales se encuentran la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), siendo actualmente la afección hepática crónica más prevalente. Comprender los mecanismos moleculares implicados en la progresión de MASLD y en patologías relacionadas, como la esteatohepatitis metabólica (MASH) y el propio CHC, resulta fundamental para el avance en el estudio de estas enfermedades. Las hepatoquinas y adipocinas desempeñan un papel importante en la regulación del metabolismo hepático, y algunas de ellas se han vinculado con el desarrollo de MASLD. Sin embargo, no se ha investigado el conjunto de estas moléculas en la progresión de MASLD hacia CHC. Nuestro objetivo es identificar las alteraciones en hepatoquinas y adipocinas en muestras de pacientes con MASLD y CHC, con el fin de descubrir biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas en esta transición patológica. Para ello, analizamos la expresión de 56 hepatoquinas y adipocinas en 16 cohortes de pacientes con MASLD, MASH y CHC (Tumor/No tumor), incluyendo 2 cohortes retrospectivas, y 14 cohortes *in silico*. Además, realizamos ensayos de proliferación celular en las líneas celulares de CHC (Hep3B/SNU-387) en respuesta al tratamiento con algunas de las hepatoquinas y adipocinas más desreguladas (omentina y adiponina). Los resultados mostraron una desregulación significativa en la expresión de la mayoría de las hepatoquinas y adipocinas analizadas en las 16 cohortes, tanto en MASLD como CHC. En concreto, en la patología de MASLD, las alteraciones más consistentes se observaron en adiponina, visfatina y serpinaE1, mientras que en CHC destacaron omentina, visfatina y ANGPTL6. Para explorar el papel terapéutico, realizamos un ensayo de proliferación celular tratando las células de CHC con omentina y adiponina, observándose que el tratamiento con omentina (que presenta niveles bajos de expresión en tejido tumoral vs. no tumor) redujo la proliferación de células de CHC. En conclusión, el análisis de la expresión génica de hepatoquinas y adipocinas muestra una marcada desregulación de estas moléculas en MASLD y CHC, sugiriendo que podrían ser posibles biomarcadores y dianas terapéuticas, por su posible implicación en el desarrollo y progresión de MASLD hacia CHC.

Financiación: ISCIII (PI20/01301, DTS22/00057, PI23/00652; co-funded by the European Union), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN y CIBERobn/ehd.

115. LIPID DROPLET SIZE EXPLAINS DISCORDANCES BETWEEN HISTOLOGY AND MAGNETIC RESONANCE PROTON DENSITY FAT FRACTION IN STEATOTIC LIVER DISEASE

David Martí-Aguado¹, Clara Alfaro-Cervelló^{2,3}, Matías Fernández-Patón⁴, Amadeo Ten-Esteve⁴, Alba Sánchez-Martin³, Ana Crespo⁵, Irene Navarrete-Pérez⁶, Cristina Mongort³, María Pilar Ballester¹, Alexandre Pérez-Girbes⁴, Cristina Montón¹, Judith Pérez-Rojas⁷, Víctor Puglia⁸, Antonio Ferrández^{2,3}, Victoria Aguilera^{9,10}, Salvador Benlloch^{5,10,11}, Desamparados Escudero-García^{1,2}, Ana Jiménez-Pastor¹², Ángel Alberich-Bayarri¹², Claude B. Sirlin¹³ and Luis Martí-Bonmatí⁴

¹Digestive Disease Department, Clínic University Hospital, INCLIVA Health Research Institute, Valencia, Spain. ²University of Valencia, Faculty of Medicine, Valencia, Spain. ³Pathology Department, Clínic University Hospital, INCLIVA Health Research Institute, Valencia, Spain. ⁴Biomedical Imaging Research Group (GIBI230) La Fe Health Research Institute, Valencia, Spain.

⁵Digestive Disease Department, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain. ⁶Digestive Disease Department, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain. ⁷Pathology Department, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain. ⁸Pathology Department, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain. ⁹Hepatology and Liver Transplantation Unit, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain.

¹⁰CIBERehd, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ¹¹Universidad Cardenal Herrera-CEU Universities, Valencia, Spain. ¹²Quantitative Imaging Biomarkers in Medicine, QUIBIM SL, Valencia, Spain. ¹³Liver Imaging Group, Department of Radiology, University of California San Diego, La Jolla, California, USA.

Introduction: Hepatic steatosis grades derived from magnetic resonance imaging (MRI) proton density fat fraction (PDFF) can disagree with those derived from histology. We evaluated with digital image analysis (DIA) whether the size distribution of lipid droplets (LDs) was associated with disagreements between histology and MRI-PDFF.

Methods: Prospective, multicentric study of 355 patients with chronic liver disease, having paired liver biopsy and MRI. Using conventional microscopy, steatosis was graded by pathologists (S0-S3), based on the proportion of hepatocytes containing large LDs. DIA

automatically segmented and quantified LDs as the proportionate area of tiny (< 1 mm²), small (1-90 mm²), large (> 90 mm²), and total droplets. MRI-PDFF graded steatosis as PDFF-S0 < 5.75%; PDFF-S1 ≥ 5.75%; PDFF-S2 ≥ 15.5%; PDFF-S3 ≥ 21.35%. Multivariable modelling was performed to identify predictors of discordance between histology- and PDFF-derived steatosis grade.

Results: DIA showed that as steatosis accumulates in the liver, the size of LDs progressively increases (fig.). Histology- and PDFF-derived steatosis grades were discordant in 50% (n = 178). The independent predictors of discordances included greater proportionate areas of tiny and small LDs, and lower proportionate area of total LDs. Within histology-derived S0, disagreements were due to higher MRI grading having higher proportionate areas of tiny and small LDs. Within histology-derived S2 and S3, disagreements were due to lower MRI grading having lower proportionate areas of large and total LDs.

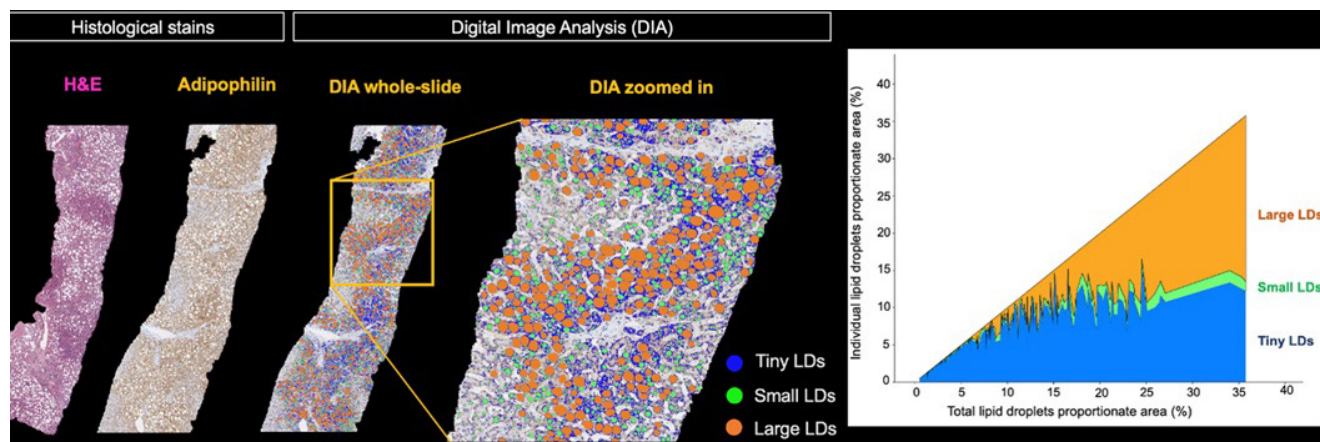
Conclusions: LDs size distribution explains the discordances between histology and MRI-PDFF. While PDFF captures the whole spectrum of LDs size, pathologists underestimate steatosis grade in patients with abundant tiny and small LDs, as these are disregarded in their scoring system. Conversely, conventional histology overestimates steatosis grade in patients with abundant large LDs, indicating a bias in subjective visual assessment.

116. THE HEAVY SUBUNIT OF FERRITIN STIMULATES NLRP3 INFLAMMASOMES IN HEPATIC STELLATE CELLS THROUGH ICAM-1 TO DRIVE HEPATIC INFLAMMATION

Manuel Alejandro Fernández Rojo^{1,2,3}, Michael Pearen¹, Anita G. Burges¹, Maria P. Ikonopoulou^{1,4,5}, Diem Hoang-Le¹, Bweritz Genz¹, Silvia L. Saggiomo¹, Sujeevi S.K. Nawaratna¹, Maura Poli⁶, Regina Reissmann⁷, Geoffrey N. Gobert^{1,8}, Urban Deutsch⁹, Britta Engelhardt⁹, Andrew J. Brooks¹⁰, Alun Jones⁵, Paolo Arosio and Grant A. Ramm^{1,2}

¹QJMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Herston, QLD 4006, Australia. ²School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Herston, QLD 4006, Australia. ³Hepatic Regenerative Medicine Laboratory, Madrid Institute for Advanced Studies in Food, Madrid, Spain. ⁴Translational Venomics Laboratory, Madrid Institute for Advanced Studies in Food, Madrid, Spain. ⁵Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Brisbane, Australia. ⁶Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy. ⁷Department for BioMedical Research (DBMR), University of Bern, Bern, Switzerland. ⁸School of Biological Sciences, Queen's University Belfast, Belfast, UK. ⁹Theodor Kocher Institute,

Figura P-115



University of Bern, Switzerland. ¹⁰University of Queensland Diamantina Institute, University of Queensland, Translational Research Institute, Brisbane, Australia.

Serum ferritin concentrations increase during hepatic inflammation and correlate with the severity of chronic liver disease. Here, we report a molecular mechanism whereby the heavy subunit of ferritin (FTH) contributes to hepatic inflammation. We found that FTH induced activation of the NLRP3 inflammasome and secretion of the proinflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β) in primary rat hepatic stellate cells (HSCs) through intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). FTH-ICAM-1 stimulated the expression of *Il1b*, NLRP3 inflammasome activation, and the processing and secretion of IL-1 β in a manner that depended on plasma membrane remodeling, clathrin-mediated endocytosis, and lysosomal destabilization. FTH-ICAM-1 signaling at early endosomes stimulated *Il1b* expression, implying that this endosomal signaling primed inflammasome activation in HSCs. In contrast, lysosomal destabilization was required for FTH-induced IL-1 β secretion, suggesting that lysosomal damage activated inflammasomes. FTH induced IL-1 β production in liver slices from wild-type mice but not in those from *Icam1*^{-/-} or *Nlrp3*^{-/-} mice. Thus, FTH signals through its receptor ICAM-1 on HSCs to activate the NLRP3 inflammasome. We speculate that this pathway contributes to hepatic inflammation, a key process that stimulates hepatic fibrogenesis associated with chronic liver disease.

117. REVELANDO LOS MECANISMOS MOLECULARES SUBYACENTES AL DAÑO RENAL ESPONTÁNEO DERIVADO DE LA ELIMINACIÓN DE EPAS1 EN CÉLULAS MIELOIDES

Jon Ander Barrenechea-Barrenechea¹, Naroa Goikoetxea-Usandizaga¹, L. Estefanía Zapata-Pavas¹, Patricia Peña-Sanfélix¹, Begoña Rodríguez-Iruretagoyena¹, Irene González-Recio¹, Leire Egia-Mendikute², Paloma Velasco-Beltrán², Asís Palazón², Adriana Izquierdo-Lahuerta³, Gema Medina-Gómez² y María Luz Martínez-Chantar^{4,5}

¹Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ²Cancer Immunology and Immunotherapy Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ³Área de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España. ⁴Liver Disease Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España.

Los factores inducibles por hipoxia (HIF) son los principales reguladores de la respuesta adaptativa celular a cambios en la tensión de oxígeno. Además de una subunidad nuclear constitutiva HIF- β , se han descrito tres subunidades HIF- α , mediante las que la señalización de la hipoxia es fundamentalmente regulada: HIF-1 α , HIF-2 α y HIF-3 α . Esta regulación es mayormente ejecutada por proteínas que contienen dominios prolil-hidroxilasa (PHD), quienes, en presencia de oxígeno, hidroxilan las subunidades HIF- α en un par de residuos de prolina desembocando en su degradación por el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS). Recientemente, ha sido publicado, por Gao *et al.* (2020), cómo HIF-2 α en los macrófagos hepáticos media efectos hepatoprotectores en el daño hepático inducido por paracetamol. Así, hemos utilizado ratones *LysMcre* en los que *Epas1*, el gen codificante para HIF-2 α , ha sido eliminado de las células mieloides, para estudiar el papel

de la proteína en modelos animales de enfermedad hepática. Curiosamente, no se encontraron alteraciones hepáticas histológicas ni moleculares en comparación con los ratones control. Por lo tanto, hemos decidido centrarnos en los riñones, donde se ha mostrado que HIF-2 α tiene un rol interesante. De hecho, varios inhibidores de HIF-2 α se están probando en ensayos clínicos para el tratamiento de cánceres renales avanzados, puesto que parece estar hiperactivado. De manera llamativa, hemos encontrado un desarrollo temprano y espontáneo de fibrosis renal y glomeruloesclerosis, que parece estar agravado cuando los ratones son sometidos a un estrés nutricional. Experimentos de inmunofenotipado muestran la modulación de poblaciones de células inmunitarias en ratones *Epas1*(loxP/loxP) Cre-positivos. Adicionalmente, hemos encontrado un incremento en la activación de varias células inmunitarias, revelando un aumento en la expresión de MHC-II y PD-1, a la vez que una disminución en la de PD-L1. Además, análisis proteómicos evidencian la desgranulación de neutrófilos como una ruta canónica enriquecida en ratones basales jóvenes Cre-positivos, donde los depósitos de colágeno ya son apreciables. Estas observaciones son confirmadas por un incremento en la actividad mieloperoxidasa en los riñones de ratones jóvenes Cre-positivos, indicador de una mayor activación de neutrófilos desde edades tempranas. Nuestro objetivo es el de revelar los mecanismos moleculares que conducen al fenotipo observado, intentando entender cómo la eliminación de *Epas1* en las células mieloides está llevando a daño específico renal.

118. SEX-SPECIFIC DIFFERENCES IN PRECLINICAL MODELS OF ADVANCED CHRONIC LIVER DISEASE AND PORTAL HYPERTENSION

Peio Aristu-Zabalza^{1,2}, María Andrés-Rozas^{1,2}, Zoe Boyer-Díaz², David P. Al-Adra³, Douglas Maya-Miles⁴, Sergi Guixé-Muntet¹, Anabel Fernández-Iglesias¹ and Jordi Gracia-Sancho¹

¹Liver Vascular Biology Lab, IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona-CIBEREHD, Barcelona, Spain. ²Barcelona Liver Bioservices (BLB), Barcelona, Spain. ³University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA. ⁴SeLiver Group, IBIS- Virgen del Rocío Hospital - CIBEREHD, Seville, Spain.

Introduction and objectives: Cirrhosis is a major health concern, but sex-specific differences in its pathophysiology remain unclear. Preclinical studies mainly focused on male animals, limiting the applicability of findings to the bedside. This project aimed to comprehensively characterize cirrhotic portal hypertension in male and female rats to understand sex complexities and potential implications. Translational relevance was attained analyzing two well-defined cohorts of patients.

Methods: Advanced chronic liver disease (ACLD) was induced in male and female Sprague-Dawley rats by chronic thioacetamide administration (TAA, 250 mg/kg; 12 weeks) or common bile duct ligation (BDL, 28 days). Healthy rats served as controls (n = 15/group). *In vivo* hepatic and systemic hemodynamic (mean arterial pressure; portal pressure, PP; portal flow, PBFi; intrahepatic vascular resistance, IHVRi), hepatic microvascular function, and general parameters were assessed. Hepatic tissue underwent transcriptomic analysis, including an assessment of sex-specific differences in pathways and cellular composition using gene deconvolution (n = 5/group). Bioinformatic analyses were performed in transcriptomic data from patients' cohorts (GSE: 84044 & 162694).

Results: As expected, animals with ACLD exhibited portal hypertension. TAA males had similar PP to females (14.2 vs. 14.1 mmHg), whereas BDL males had higher PP than BDL females (14.5 vs. 12.5 mmHg; p = 0,003). There were no differences in other hemodynamic parameters. In the BDL model, females exhibited more fenestrae

and porosity, and less fibrosis. Transcriptomic analysis in TAA revealed males had dysregulated pathways in metabolism, while females showed deregulated genes in hormone signaling. In the BDL model, males had higher deregulation in platelet activation, protein degradation regulation, vesicular transport, and disease-related pathways. Gene deconvolution revealed that male rats had a more specialized endothelial phenotype at baseline than females, with greater changes in endothelial and macrophage phenotypes after injury. In MASLD patients, men had dysregulated pathways involved in metabolism, while women showed dysregulated genes in fibrosis, extracellular matrix, and endocrine regulation. In HBV patients, men exhibited more dysregulation in fibrosis, extracellular matrix, inflammation, immune response, cellular alterations, and disease-related pathways. No sex differences in cellular populations were observed in cirrhotic patients with HBV etiology. However, female MASLD patients had more activated HSCs and greater loss of healthy endothelial cells compared to men, suggesting these changes could stem from inherent metabolic pathway differences described above.

Conclusions: This study defines the molecular sex differences in the pathophysiology of cirrhosis. Further research in both preclinical and human liver disease is essential to accelerate the development of safe and effective treatments for ACLD in both sexes.

119. RELACIÓN ENTRE LA NEDILACIÓN Y LA ZONACIÓN HEPÁTICA: RELEVANCIA EN LAS ALTERACIONES METABÓLICAS Y ENFERMEDADES DEL HÍGADO

Giselle Adriana Abruzzese¹, Naroa Goikoetxea-Usandizaga^{1,2}, Leidy Estefanía Zapata Pava¹, Abhishek Murti³, Bruce Wang³, Ana Belén Plata-Gómez⁴, Alejo Efeyan⁴, Marcos Fernández Fondevila⁵, Rubén Nogueiras⁵ y María Luz Martínez Chantar^{1,2}

¹Liver Disease and Liver Metabolism Laboratory, CIC bioGUNE-BRTA (Basque Research & Technology Alliance), Derio, España.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Department of Medicine, University of California San Francisco Medical Center, San Francisco, California, EE. UU. ⁴Metabolism and Cell Signaling Laboratory, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, España. ⁵Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), University of Santiago de Compostela (USC), Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Santiago de Compostela, España.

El hígado exhibe una zonación metabólica caracterizada por una expresión génica y funciones metabólicas distribuidas espacialmente en zonas específicas. La alteración de esta zonación se ha asociado con la iniciación y progresión de diversas patologías hepáticas. La nedilación, una modificación postraduccional crítica para el metabolismo, influye en múltiples procesos metabólicos zonales y tiene una relación directa con la patogénesis hepática; no obstante, su vinculación con la zonación hepática no ha sido explorada en profundidad. Este estudio investiga la relación entre la nedilación y la zonación hepática, evaluando sus posibles implicancias metabólicas y su papel en las enfermedades hepáticas. El análisis de la expresión zonal de genes asociados a la nedilación en ratones mediante transcriptómica de célula única reveló una mayor expresión de genes de nedilación en hepatocitos pericentrales en comparación con los periportales. A continuación, evaluamos los efectos de la pérdida de zonación sobre la nedilación en ratones mutantes Li-TSC1KO RagAGTP, que presentan una disrupción de la zonación sin evidencia de enfermedad hepática en estadios tempranos. Estos mutantes mostraron alteraciones en la expresión de genes me-

diadores de nedilación, y el análisis proteómico evidenció cambios significativos en los moduladores de esta vía. La inmunofluorescencia indicó un patrón descentralizado de NEDD8 en los mutantes, en contraste con su localización periportal en los controles. Finalmente, investigamos el impacto de la manipulación de la expresión de mediadores de nedilación sobre la zonación hepática. La sobreexpresión de NAE1 y el silenciamiento de NEDP1 afectaron los marcadores de la zona portal, mientras que la modulación de NEDD8 impactó principalmente en los marcadores de la zona central. En conclusión, nuestros resultados evidencian una asociación significativa entre la nedilación y la zonación hepática, sugiriendo un patrón zonal en la expresión de la maquinaria de nedilación. Además, la manipulación genética de los mediadores de nedilación influyó en los marcadores zonales, reforzando el vínculo entre nedilación y zonación hepática. Estudios futuros se centrarán en la modulación zonal específica de la nedilación en el hígado para comprender mejor su impacto en la zonación hepática, en el metabolismo y en las patologías hepáticas asociadas.

120. TUMOR PROGRESSION LOCUS-2 (TPL2) IN MYELOID CELLS PREVENTS IMMUNE INFILTRATION IN ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE (ARLD)

Aitana López-López¹, Alejandro H. Gutiérrez¹, Sara García-Fernández¹, Marina S. Mazariegos¹, Yulia A. Nevzorova^{1,2,3}, Francisco Javier Cubero^{1,2,3} 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. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Introduction and objectives: The pathogenesis of alcohol-related liver disease (ArLD) involves immune infiltration driven by the expression of inflammatory mediators. Tumor progression locus-2 (TPL2) is a kinase associated with the response to various pro-inflammatory stimuli. In the present study, we aimed to analyze the function of TPL2 in myeloid cells promoting immune infiltration in ArLD.

Methods: Eight- to 10-week-old female and male mice with specific deletion of TPL2 in myeloid cells (*Tpl2^{ΔLysM}*) and TPL2-floxed wildtype (*Tpl2^{fl/fl}*) mice were subjected to an experimental model of ArLD: Acute - Lieber-DeCarli control and ethanol diet for 4 days. Upon sacrifice, non-parenchymal cells (NPCs) were isolated and analyzed by flow cytometry.

Results: NPCs isolation following after Acute - Lieber-DeCarli diet showed no significant differences between genotypes in total cell number. Alcohol consumption significantly increased CD45⁺ cells infiltration in *Tpl2^{fl/fl}* mice, both in percentage and total cell count, compared with pair animals; however, *Tpl2^{ΔLysM}* mice exhibited no CD45 infiltration. Further analysis revealed a strong increase in infiltrated cell numbers (CD11b⁺), including neutrophils (Ly6G⁺), monocytes (Ly6C⁺), macrophages (F4/80⁺) and natural killers (NK1.1⁺) in *Tpl2^{fl/fl}* mice after ethanol feeding. In contrast, these populations remained stable in *Tpl2^{ΔLysM}* mice, which did not show an alcohol-induced phenotype. The alcohol diet displayed a significant increase in B lymphocytes and T lymphocytes in *Tpl2^{fl/fl}* mice, which was reduced in *Tpl2^{ΔLysM}* mice.

Conclusions: Our results suggest that the absence of TPL2 activation in myeloid cells prevents immune infiltration and protects against acute liver injury. Further studies are needed to investigate the activation state of monocytes and neutrophils to better understand the myeloid-specific role of TPL2 in ArLD.

121. IMPLICACIONES DE LA NEDILACIÓN EN EL ENVEJECIMIENTO Y LA SENESCENCIA HEPÁTICA

Leidy Estefanía Zapata-Pavas¹, Marina Serrano-Maciá¹, Patricia Peña-Sanfélix¹, Jon Ander Barrenechea-Barrenechea¹, Clàudia Gil-Pitarch¹, Claudia M. Rejano-Gordillo¹, Naroa Goikoetxea-Usandizaga^{1,2}, Irene González-Recio¹, Marcos F. Fondevila^{3,4}, Carolina Conter¹, Giselle Adriana Abruzzese¹, Isabel Fariñas^{5,6}, Sulay Tovar^{3,4}, Ander Matheu^{7,8}, Rubén Nogueiras^{3,4} y María Luz Martínez-Chantar^{1,2}

¹Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. ³Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela, Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. ⁵Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universidad de Valencia, España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNed), Carlos III National Health Institute, Madrid, España. ⁷Cellular Oncology Group, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastián, España. ⁸Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España.

El envejecimiento hepático implica una serie de cambios celulares y moleculares que deterioran la función del hígado y afectan su capacidad de mantener la homeostasis metabólica. Este proceso se caracteriza por un aumento de la senescencia celular, donde las células pierden su capacidad de división y proliferación, pero permanecen metabólicamente activas, secretando factores inflamatorios y profibróticos que contribuyen a un microambiente proinflamatorio. Este entorno favorece el deterioro progresivo del tejido hepático. Con el envejecimiento, se observan alteraciones en el metabolismo energético, afectando específicamente las rutas de procesamiento de lípidos y glucosa. Estos cambios no solo reducen la eficiencia energética de las células hepáticas, sino que también predisponen al hígado a patologías como el hígado graso asociada a la disfunción metabólica, común en edades avanzadas. En este contexto, la nedilación, una modificación postraduccional que regula la actividad de diversas proteínas juega un papel clave en los procesos metabólicos del hígado. Su desregulación impacta el metabolismo de glucosa y lípidos, interfiriendo en rutas de señalización y en la estabilidad de proteínas. Así, la nedilación podría actuar como un *driver* del envejecimiento hepático, contribuyendo al estado prosenescente e inflamatorio en el hígado envejecido. Hemos llevado a cabo un análisis exhaustivo de la nedilación en muestras hepáticas de modelos murinos de envejecimiento (incluyendo modelos de Progeria, SAMR1/SAMP8), así como en ratones de distintas edades. Nuestros resultados revelan una desregulación progresiva de moléculas clave implicadas en la nedilación, correlacionada con el envejecimiento, lo que sugiere que esta modificación postraduccional podría estar intrínsecamente vinculada con estos procesos. En particular, observamos alteraciones significativas en los niveles y la actividad de NEDP1, un regulador esencial de la nedilación, destacando su potencial relevancia en la progresión de los cambios asociados a la edad en el hígado. Para profundizar en estos hallazgos, realizamos experimentos de sobreexpresión de NEDP1 en el hígado de ratones de distintas edades. Los resultados preliminares sugieren que esta sobreexpresión induce marcadores de senescencia y produce alteraciones en el metabolismo y la función mitocondrial. Estos hallazgos subrayan no solo la relevancia de la nedilación en el envejecimiento hepático, sino que también abren una nueva vía de investigación sobre su potencial como objetivo terapéutico para abordar enfermedades hepáticas crónicas y promover la salud en la etapa avanzada de la vida.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

122. EVOLUCIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA EN UNA COHORTE POBLACIONAL CON ESTEATOSIS HEPÁTICA: ESTUDIO LONGITUDINAL A 5 AÑOS

Paula Iruzubieta¹, Carolina Jiménez-González¹, María del Barrio¹, María Teresa Arias-Loste¹, Lorena Cayón¹, Marta Alonso-Peña¹, Sara Arias¹, Ana Álvarez-Cancelo¹, Miguel Ángel Serra², José Luis Calleja³ 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 Aparato Digestivo, Hospital Clínico, Universidad de Valencia, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHSA, Madrid, España.

Introducción: La evolución temporal de la rigidez hepática en la esteatosis hepática metabólica (MASLD) ha sido escasamente estudiada en estudios longitudinales. Nuestro objetivo fue evaluar los cambios en la rigidez hepática mediante elastografía de transición (ET) en una amplia cohorte poblacional de sujetos con esteatosis hepática, identificando factores asociados a la progresión y regresión de la ET.

Métodos: Estudio de base poblacional, observacional y longitudinal que incluye pacientes con esteatosis hepática por el parámetro de atenuación controlada (CAP ≥ 248 dB/m) del estudio poblacional PREVHEP (cohorte ETHON). Los pacientes incluidos se sometieron a una evaluación clínica, analítica y con ET en el seguimiento a 5 años.

Resultados: De los 12.246 sujetos de cohorte ETHON, 5.387 (44%) tenían esteatosis. Hasta el momento se han evaluado 1.100 de estos sujetos, de los cuales 1.091 (99,2%) contaron con una ET válida a 5 años. La edad media al inicio era 52,2 $\pm$ 9,5 años, 53,2% eran hombres, 4,7% tenían una ET ≥ 8 kPa y 1,6% una ET ≥ 12 kPa. Se observó una progresión y regresión de ET de $\geq 20\%$ en 394 (36,1%) y 225 (20,6%) sujetos, respectivamente. Una pérdida de peso de $\geq 5\%$ se produjo en 262 (24%). Dicha pérdida de peso se asoció a una mayor probabilidad de regresión de ET $\geq 20\%$ y menor CAP a pesar de que basalmente presentaban un peor perfil metabólico (tabla). El% de cambio de peso se correlacionó con % de cambio de ET ($r =$

	Pérdida de peso $\geq 5\%$ (n=262)	Pérdida de peso $< 5\%$ (n=829)	p
BASAL			
Edad (años)	53,8 $\pm$ 9,5	51,7 $\pm$ 9,4	0,002
Sexo (hombres)	53,2%	53,2%	1
IMC	30,8 $\pm$ 5,2	28,9 $\pm$ 4,7	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	102,0 $\pm$ 13,8	96,5 $\pm$ 12,4	< 0,001
Diabetes mellitus tipo 2	23,4%	10,6%	< 0,001
Hipertensión arterial	41%	36%	0,27
Dislipemia	37,1%	39%	0,74
ALT (U/l)	33,1 $\pm$ 21,1	27,7 $\pm$ 14,9	0,001
AST (U/l)	27,9 $\pm$ 13,9	24,7 $\pm$ 9,2	0,004
Colesterol total (mg/dL)	200,8 $\pm$ 38,5	200,8 $\pm$ 34,2	0,9
LDL (mg/dL)	110,8 $\pm$ 35,4	112,6 $\pm$ 30,2	0,44
HDL (mg/dL)	51,0 $\pm$ 15,2	53,4 $\pm$ 14,1	0,003
Triglicéridos (mg/dL)	209,9 $\pm$ 143,6	178,8 $\pm$ 100,2	0,003
Plaquetas (x 10 ³ /uL)	237,2 $\pm$ 65,2	232,9 $\pm$ 55,1	0,94
CAP (dB/m)	316,5 $\pm$ 43,8	300,1 $\pm$ 41,6	< 0,001
ET (kPa)	5,7 $\pm$ 4,0	4,8 $\pm$ 1,9	< 0,001
ET ≥ 8 kPa	9,9%	3,1%	< 0,001
SEGUIMIENTO 5 AÑOS			
CAP (dB/m)	257,1 $\pm$ 54,4	273,7 $\pm$ 53,0	< 0,001
Regresión ET $\geq 20\%$	29%	18%	< 0,001

0,18). Treinta y tres sujetos (3,0%) sin riesgo de fibrosis basalmente experimentaron una progresión a ET ≥ 8 kPa. Una menor edad ($51,0 \pm 9,4$ vs. $52,7 \pm 9,4$; $p < 0,05$), presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (44,5 vs. 34,8%; $p = 0,05$) y una pérdida de peso $< 5\%$ (82 vs. 72,6%; $p = 0,001$) se asociaron con la progresión de ET.

Conclusiones: La progresión de la rigidez hepática se asocia con DM2 y pérdida de peso $< 5\%$, mientras que la regresión es favorecida por una pérdida de peso $\geq 5\%$. Estos factores deben ser prioritarios en la evaluación de riesgo y manejo de pacientes MASLD.

123. TRASPLANTE HEPÁTICO PRECOZ EN HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL EN CATALUNYA: APLICABILIDAD Y RESULTADOS DEL PROGRAMA DESPUÉS DE 2 AÑOS

Jordi Gratacós-Ginès^{1,2,3}, Carlos Pardo¹, Ares Villagrasa^{3,4,5}, Giulia Pagano^{1,2,3}, Natalia Jiménez-Esquivel^{1,2,3}, María Teresa Pons-Cabrera^{2,6,7}, Hugo López-Pelayo^{2,6,7}, Lara Grau-López^{5,7,8,9}, Ana López-Lazcano^{2,10}, Ana Llorente⁶, Gonzalo Crespo^{1,2,3}, Lluís Castells^{3,4,5}, Isabel Campos-Varela^{3,4,5}, Ramón Bataller^{1,2,3}, Meritxell Ventura-Cots^{3,4,5}, Jordi Colmenero^{1,2,3} y Elisa Pose^{1,2,3}

¹Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona, España.

²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, España. ⁴Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁵Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España.

⁶Unitat d'Addiccions, Servei de Psiquiatria, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental, Madrid, España. ⁸Departament de Psiquiatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

⁹Departament de Psiquiatria i Medicina Forense, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ¹⁰Secció de Psicologia Clínica, Institut de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: El trasplante hepático precoz (THP), sin la necesidad de un período mínimo de abstinencia al alcohol, es un tratamiento muy efectivo para los pacientes con hepatitis asociada al alcohol grave (HAG) que no responden a corticosteroides. En 2022 se inició el programa de trasplante hepático precoz para HAG en Catalunya. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la aplicabilidad del programa, las características de los pacientes incluidos y el pronóstico postrasplante.

Métodos: Estudio observacional y prospectivo, que incluyó a pacientes evaluados para THP en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y el Hospital Clínic de Barcelona entre octubre de 2022 y octubre de 2024. Siguiendo el protocolo de la Organización Catalana de Trasplantes, se incluyeron pacientes con HAG sin respuesta a corticoides y sin ingresos hospitalarios previos por enfermedad hepática, y se excluyeron pacientes sin un adecuado soporte social o con un alto riesgo de recaída en el consumo de alcohol (*High-Risk Alcohol Relapse* [HRAR] ≥ 3), entre otros.

Resultados: Se evaluaron 50 pacientes de forma completa, de los cuales 12 (24%) fueron incluidos en lista de espera y 10 (20%) fueron trasplantados. Los motivos de exclusión más frecuentes fueron: HRAR ≥ 3 ($n = 13$), falta de adecuado soporte social ($n = 8$) e infección no controlada ($n = 7$). La proporción de pacientes trasplantados por HAG al año respecto al total de trasplantes fue del 2,7% (2022), 3,6% (2023) y 4,1% (2024). Durante el periodo de evaluación, todos los pacientes presentaron ascitis y 8 (80%) asociaron encefalopatía hepática e insuficiencia renal aguda. Se diagnosticaron 15 infecciones en un total de 8 (80%) pacientes. En el momento del trasplante, 6 (60%) pacientes presentaban insuficiencia hepática aguda sobre crónica y la mediana de MELD-Na fue de 27. Con un seguimiento medio de 376 días postrasplante, 3 (30%) pacientes presentaron rechazo celular agudo y 1 (10%) desarrolló una trombo-

sis arterial con fuga biliar que requirió tratamiento quirúrgico. Un (10%) paciente falleció y no se registró ninguna recaída en el consumo de alcohol.

Conclusiones: La HAG es una indicación de trasplante creciente en Catalunya. A pesar de la gravedad de la enfermedad, el pronóstico de supervivencia y de recaída a corto plazo en el consumo de alcohol pos-THP es muy bueno y similar al de otras indicaciones. Estos resultados deberían promover la derivación precoz de candidatos a centros de trasplante.

124. DETECCIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA COMPENSADA RELACIONADA CON EL ALCOHOL (ARLD): EFICACIA DE UN ENFOQUE HOLÍSTICO (VISITA DE HEPATOLOGÍA, INTERVENCIÓN BREVE Y PRUEBA NO INVASIVA) SOBRE LA ABSTINENCIA DE ALCOHOL Y LAS RECAÍDAS

Ares Villagrasa¹, Sonia Carramiñana², Anna Aguilar Amorós¹, Elena Sena², Marta Selvi^{3,4}, Francesc Xavier Bellvis^{5,6}, María Úbeda^{3,7}, Mireia Valle^{3,8}, Carla Morer^{3,8}, Patricia Álvarez⁹, Marina Gutiérrez-Zamora⁵, Marianela Guzmán¹⁰, Aina Martí Carretero¹, Natalia Tumas⁵, Joan Benach⁵, Juan Manuel Pericàs Pulido^{1,11} y Meritxell Ventura-Cots^{1,11}

¹Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. ³Servicio de Atención Primaria (SAP) Muntanya, Àmbit d'atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España. ⁴CAP Sant Andreu, Equipo Atención Primària (EAP) Sant Andreu, Servicio Atención Primaria (SAP) Muntanya, Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Barcelona, España. ⁵Research Group on Health Inequalities, Environment, and Employment Conditions (GREDS-EMCONET), Department of Political and Social Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España. ⁶Johns Hopkins University - Universitat Pompeu Fabra Public Policy Center, Barcelona, España. ⁷CAP Horta, Equipo Atención Primària (EAP) Horta 7D, Servicio Atención Primaria (SAP) Muntanya, Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Barcelona, España. ⁸Centro de Salud (CAP) Río de Janeiro, Servicio Atención Primaria (SAP) Muntanya, Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Barcelona, España. ⁹Unitat de VIH/ITS Drassanes-Hospital Universitari Vall d'Hebron, España. ¹⁰Emergency department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, España. ¹¹Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBEREHD, España.

Introducción: La abstinencia es clave en el control de la ArLD.

Métodos: Multicéntrico prospectivo. Reclutamiento abril 2023 noviembre 2024 realizado en Hospital y A. Primaria con objetivo de evaluar un método de cribaje e intervención para conseguir reducir el consumo de alcohol en formas asintomáticas de ArLD en pacientes > 30 años mediante visita médica con pruebas no invasivas (FibroScan® y analítica) e intervención psicológica cada 3 meses durante 1 año (Estudio A). Se realiza un segundo estudio en < 30 años con consumo de riesgo a través de intervención psicológica; ambos estudios tienen un grupo control no sometido a intervención (Estudio B). Finalmente se han realizado encuestas para identificar los determinantes que llevan al diagnóstico tardío.

Resultados: Estudio A: incluidos 42 pacientes grupo intervención y 14 en el control. 76% varones en ambos grupos con edad media de 53 vs. 51. Ambos grupos presentaron una media de Fib-4 de 3,6 vs. 6,1 $p = 0,2$, sin diferencias relevantes en datos analíticos. A los 6 meses, 14 pacientes del grupo intervención estaban abstinentes vs. 3 del grupo control ($p = 0,1$). A destacar que 21 pacientes tratados vs. 4 no tratados lograron una reducción del 50% del consumo inicial ($p = 0,04$). También se observó una reducción en el total de

Figura P-124

Cohorte	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervenciones
Pacientes con sospecha de ArLD sin descompensación previa (Estudio A)	-Mayores de 30 años -Diagnóstico de TUA a través del test AUDIT o historia de un consumo excesivo definido por la sospecha de TUA o un consumo actual o reciente (menos de 1 año) de más de 40 g/día para mujeres y más de 60g/día en varones basado en la historia clínica o manifestado por el paciente, estigmas de uso excesivo de alcohol en la exploración física, alteraciones del perfil hepático en el análisis y/o daño atribuido al alcohol de otros órganos diana que no sean el hígado. -ALT i AST <5 veces el límite alto de la normalidad -Bilirrubina <3 mg/dL o/y -AST/ALT ratio >1.5 o/y -GGT >100 mg/dL	-Pacientes con historia previa de descompensación o enfermedad hepática avanzada (ictericia, ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, SHR) o HCC -Pacientes con enfermedad extrahepática grave o enfermedad terminal.	
Pacientes jóvenes con TUA o ingesta de riesgo sin enfermedad hepática (Estudio B)	-Edad entre 18-30 años -Diagnóstico de TUA realizado a través del test AUDIT o historia de un consumo excesivo definido por la sospecha de un TUA o un consumo actual o reciente (menos de 1 año) de más de 40 g/día en mujeres y más de 60g/día en hombres basado en la historia clínica o manifestado por el paciente, estigmas de uso excesivo de alcohol en la exploración física, alteraciones del perfil hepático en la analítica y/o daño atribuido al alcohol de otros órganos diana que no sean el hígado. -Pruebas hepáticas normales: AST, ALT, bilirrubina y GGT.	-Pacientes con historia previa de descompensación o enfermedad hepática avanzada (ictericia, ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, SHR) o HCC -Pacientes con enfermedad extrahepática grave o enfermedad terminal.	
Pacientes descompensados	-Mayores de 30 años -ArLD diagnosticada descompensada en el momento de la inclusión o previamente (e. ascitis o edemas, encefalopatía hepática, HCC, hemorragia digestiva alta variceal, PBE o hepatitis relacionada con el alcohol)	-Enfermedad terminal con esperanza de vida de menos de 6 meses excepto HCC -Trasplante hepático	---
Pacientes sin enfermedad hepática significativa	-Mayores de 30 años -Ingesta de alcohol de <10g por día sin antecedentes de TUA ni ingesta de riesgo	-Patología hepática significativa	---
MASLD con ingesta máxima de 20g/día	-Mayores de 30 años -Ingesta de alcohol (<20g/día en mujeres y <30g/día en hombres) -Pacientes con obesidad y/o diabetes y/o síndrome metabólico	-Pacientes con historia previa de descompensación o enfermedad hepática avanzada (ictericia, ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, SHR) o HCC -Pacientes con enfermedad extrahepática grave o enfermedad terminal.	---

TUA, Trastorno de uso por alcohol; MASLD, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; ArLD, enfermedad hepática relacionada con alcohol; SHR, síndrome hepatorenal; HCC, hepatocarcinoma.

UBE/semana (16 vs. 83; $p = 0,01$). 5 pacientes del grupo control requirieron un segundo ingreso en urgencias vs. ninguno del estudio ($p < 0,001$). Se detectó ArLD avanzada en un 17% de los pacientes (FibroScan® inicial de 10,3 kPa) sin cambios al año (FibroScan® de 9,6 kPa $n = 7$). Estudio B: 47 pacientes en el grupo intervención y 15 en el control (este último sin datos de seguimiento a la fecha). 47% mujeres con edad media de 25. La media de UBE/semana fue 28. A los 6 meses 68% presentaron una reducción de $\geq 50\%$ del consumo. Entre los determinantes del diagnóstico tardío destacan parámetros económicos y laborales.

Conclusiones: El enfoque holístico disminuye el consumo en $> 50\%$ a los 6 meses y promueve la abstinencia.

125. ALGORITMO DE DERIVACIÓN DESDE ATENCIÓN PRIMARIA BASADO EN EL CÁLCULO DE RIESGO DE PRESENTAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA

Marta Hernández-Conde^{1,2}, Ana Pérez González¹, Elba Llop^{1,2}, Ana Royuela^{2,3}, Marta López Gómez^{1,2}, Javier Abad Guerra^{1,2}, Natalia Fernández-Puga^{1,2}, José Luis Martínez Porras^{1,2}, Jesús Rivera-Esteban^{1,2} y José Luis Calleja Panero^{1,2}

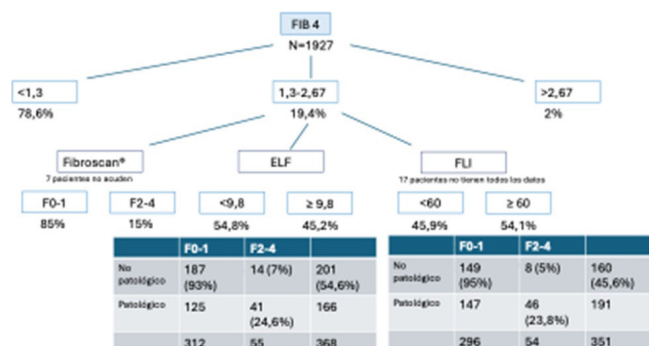
¹Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana, Madrid, España. ³Unidad de Bioestadística.

Introducción: Los métodos no invasivos (MNI) para el diagnóstico de fibrosis hepática en Atención Primaria tienen el objetivo de estratificar el riesgo y facilitar la toma de decisiones clínicas en Hepatología. Pero estos MNI presentan un elevado número de falsos positivos, con el coste y consumo de recursos que ello supone. Por ello, nuestro estudio se propuso desarrollar un algoritmo de derivación específico para Atención Primaria, con el fin de reducir los falsos positivos y optimizar la indicación de elastografía de transición (FibroScan®; ET) en pacientes con sospecha de fibrosis significativa (F2-4).

Métodos: Estudio de cohorte transversal, en que se calculó FIB-4 a todos los pacientes de entre 18 y 64 años del área 6 de Madrid a los que se les realizó analítica rutinaria con Hemoglobina glicosilada en su Centro de Salud. Todos los pacientes con FIB-4 > 1,3 fueron derivados al Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda para realizar ET. Además, a los pacientes con FIB-4 indeterminado (1,3-2,67), se les realizó ELF y *Fatty Liver Index* (FLI), como segundo MNI.

Resultados: Desde julio 2023 a enero 2024 se evaluó a 1.927 pacientes, de los cuales: 412 pacientes (21,4%) tenían FIB-4 > 1,3. Las características basales fueron: 71,2% hombres, 28,2% con DM2 e IMC medio 29 kg/m² (sobrepeso 41% y obesidad 37,4%). El 90,8% de los pacientes derivados presentaron FIB-4 indeterminado. Y de estos, el 45,2% presentaron ELF patológico ($\geq 9,8$) y el 54,1% FLI patológico (≥ 60) (fig.). Calculamos las AUROC para ELF y FLI, 0,75 (S 85,3% y E 64,9%) y 0,74 (S 93,4% y E 56,4%), respectivamente. Con estos datos desarrollamos una fórmula basada en ELF y FLI para establecer la probabilidad de presentar F2-4 en la ET en aquellos pacientes con FIB-4 indeterminado (enlace: <https://investigacionpuertadehierro.com/calculadora-riesgo-de-fibrosis-significativa/>). Se estableció un punto de corte arbitrario considerando S y E aceptables. Los pacientes con una probabilidad > 10% se derivaron para ET, mientras que aquellos con probabilidad < 10% no fueron derivados. Con esta fórmula se consiguió un ahorro del 51,2% de las ET, logrando una S 84,9%, E 57,7%, y VPN 95,5%.



Conclusiones: El algoritmo de derivación propuesto, basado en MNI serológicos, permite seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de fibrosis significativa y reducir las derivaciones innecesarias para ET. No obstante, será necesario ampliar el estudio para optimizar el punto de corte que maximice la eficiencia de la selección de pacientes.

126. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA E HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA: EVALUACIÓN MEDIANTE ECOENDOSCOPIA

Paula Fernández Álvarez, Rafael Romero Castro, Félix Conde Martín, María Tous Romero, Álvaro Gutiérrez Domingo, Patricia Cordero Ruiz, Francisco Bellido Muñoz, Manuel Rodríguez Téllez, Ángel Caunedo Álvarez e Isabel Carmona Soria

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción: En el último tiempo, se está desarrollando la valoración de hipertensión portal guiada por ecoendoscopia. Esta técnica permite la medición directa de la presión portal y de la vena suprahepática, obteniendo el gradiente de presión portal (GPP). Esta medición podría reflejar un valor más preciso del grado de hipertensión portal (HTP), especialmente en aquellas etiologías de la enfermedad hepática donde la hipertensión portal intrahepática parece estar agravada por un componente presinusoidal.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD), fibrosis hepática e HTP en pacientes candidatos a cirugía bariátrica mediante biopsia hepática (BH) y medición del GPP en un mismo acto guiado por ecoendoscopia.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico en pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Criterios de inclusión: sospecha de MASLD (ecográfica o FLI-SCORE > 60). Criterios de exclusión: otras hepatopatías, LOES hepáticas, coagulopatía. La ecoendoscopia se realizó con sedación profunda (propofol), identificándose por ecografía las estructuras vasculares, seguida de punción transhepática con aguja específica de 19G y manometría. Para el cálculo del GPP, se realizaron tres determinaciones de presión de la vena porta izquierda (PVP), tres determinaciones de presión de la vena suprahepática media (PVSH) y se calculó la diferencia de sus medias (GPP = PVP-PVSH). En el mismo acto se realizó una BH bilobar con aguja de 19G. Se evaluaron 53 pacientes candidatos a cirugía bariátrica entre agosto de 2022 y mayo de 2024.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes con estudio ecoendoscópico completo (toma de BH y medición del GPP). La edad media fue de 44 años, el 41,5% presentaban una obesidad grado 4 con una mediana de IMC de 46,8. La prevalencia de MASLD fue 65%, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) 50% y 10% fibrosis hepática (F1-F2). La mediana del GPP fue 4,0 mmHg (1,3; 6,0), destacando un 30% con un GPP > 5 mmHg. MASLD se asoció a una mayor prevalencia de DM (46 vs. 7,1%; $p = 0,012$), así como mediciones numéricamente superiores de ET, CAP y PVP, aunque sin alcanzar estas últimas la significación estadística. No hubo diferencias en cuanto a marcadores serológicos (FIB-4, APRI, NAFLD y HEPAMET). El único factor que se relacionó con HTP (GPP > 5 mmHg) fue la presencia de esteatosis grado 3 en la BH (puntuación SAF) [OR 14,7 (1,2;185,2) $p = 0,038$]. Ningún paciente presentó complicaciones graves secundarias al procedimiento ecoendoscópico.

Conclusiones: La prevalencia de MASLD y MASH es elevada en pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Cerca de un tercio de los pacientes presentaron HTP (GPP > 5 mmHg) en ausencia de fibrosis hepática avanzada, lo cual apoya la presencia de un componente de hipertensión portal presinusoidal en pacientes con MASLD. La toma de BH y medición del GPP guiado por ecoendoscopia es una técnica segura.

127. HISTORIA NATURAL DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA: PROGRESIÓN DE BIOPSIAS PAREADAS Y PERSPECTIVAS QUE OFRECE LA PATOLOGÍA DIGITAL

Alexa Laia Martí Vicedo¹, Matías Fernández-Patón², Víctor Merino-Murgui³, Alba Sánchez-Martin⁴, María José Gastaldo⁵, Cristina Montón³, Desamparados Escudero-García^{1,3}, Paloma Lluch³, Antonio Ferrández^{1,4,6}, Luis Martí-Bonmatí², Clara Alfaro-Cervelló^{1,4} y David Martí-Aguado^{3,6}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

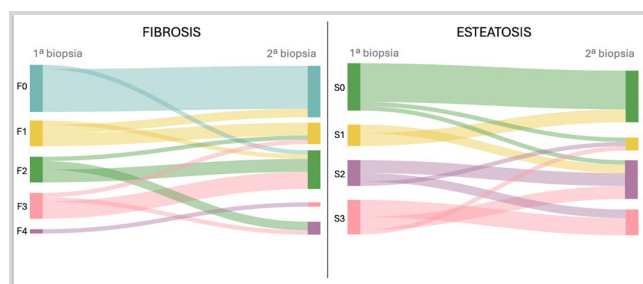
²Biomedical Imaging Research Group (GIBI230) La Fe Health Research Institute, Valencia, España. ³Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

Introducción: Se desconoce la historia natural de la esteatosis hepática metabólica (EHmet) y su progresión histológica en vida real. Los objetivos del estudio fueron determinar la progresión en pacientes EHmet con biopsias pareadas y analizar las discrepancias entre las técnicas histológicas de microscopía convencional y patología digital (PD).

Métodos: Estudio longitudinal, multicéntrico, en pacientes EHmet con 2 biopsia hepática separadas por ≥ 1 año de diferencia. La biopsia basal y de seguimiento se realizaron por indicación clínica. Las muestras histológicas se evaluaron por patólogos (escala NASH-CRN) y se digitalizaron para su análisis de PD (porcentaje de los distintos sustratos patológicos). Se definió progresión por PD como el aumento ≥ 1 error estándar de la media. Se analizó si las características morfológicas de las imágenes digitales justificaban las discrepancias entre microscopía convencional y PD.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes (43% mujeres, edad media 54 años) con una mediana de 4 (2-6) años entre biopsias. El 27% (n = 8) de los pacientes tuvieron 2 biopsias separadas por ≥ 5 años. Los patólogos determinaron una progresión ≥ 1 grado en el 20% de los casos de esteatosis, 20% inflamación lobular, 17% fibrosis y 10% hierro (fig.). La tasa de progresión de fibrosis fue $-0,07 \pm 0,33$ grado/año. La PD determinó una progresión en el 57% de los casos de esteatosis, 27% inflamación, 50% fibrosis y 41% hierro. La tasa de progresión del colágeno fue $0,72 \pm 1,92\%$ /año. La concordancia entre las técnicas histológicas fue de 32%, siendo las discordancias significativas para la progresión de fibrosis (p = 0,07) y hierro (p = 0,02). Las discordancias en esteatosis y sobrecarga férrica se debieron al %microvacuolas (p = 0,001) y %hierro no confluyente en gránulos (p = 0,007), respectivamente.



Conclusiones: El 17% de los pacientes EHmet tienen una progresión histológica tras 4 años de seguimiento. Esta progresión es significativamente mayor (42%) si las biopsias son evaluadas por PD.

128. LA FIBROSIS AVANZADA TIENE DIFERENTES CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO SEGÚN FIB-4 EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA

Javier Ampuero^{1,2,3,4}, Javier Crespo⁵, Rocío Gallego-Durán², Rocío Aller⁶, Luis Ibáñez-Samaniego⁷, Anna Soria⁸, José Luis Calleja⁹, Judith Gómez-Camarero¹⁰, Jesús M. Bañales¹¹, Patricia Aspichueta¹², Douglas Maya-Miles², Águeda González¹³, Juan Manuel Pericàs¹⁴, Rosa María Morillas¹⁵, Vanesa Bernal¹⁶, Rosa Martín Mateos¹⁷, Moisés Diago¹⁸, Desamparados Escudero¹⁹, Salvador Benlloch²⁰, Raúl Andrade²¹, Juan Turnes²², Antonio Oliveira²³, José Miguel Rosales²⁴, María Poca²⁵, Oreste Lo Iacono²⁶, Francisco Jorquera²⁷, Rubén Francés²⁸, Conrado Fernández-Rodríguez²⁹, Manuel Hernández-Guerra³⁰ y Manuel Romero-Gómez^{1,2,3,4}

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

²Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ³Universidad de Sevilla, España. ⁴CIBERehd, España. ⁵Instituto de Investigación Valdecilla, Santander, España. ⁶Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁷Hospital Universitario Gregorio Marañón,

Madrid, España. ⁸Hospital Universitario Clínic, Barcelona, España.

⁹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

¹⁰Hospital Universitario de Burgos, España. ¹¹Biodonostia Research Institute, Donostia University Hospital, San Sebastián, España.

¹²Biocruces Research Institute, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Vizcaya, España.

¹³Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

¹⁴Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

¹⁵Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

¹⁶Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

¹⁷Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹⁸Hospital

Universitario General de Valencia, España. ¹⁹Hospital

Universitario Clínico de Valencia, España. ²⁰Hospital Arnau de

Vilanova, Valencia, España. ²¹Hospital Universitario Virgen de la

Victoria, Málaga, España. ²²Hospital Universitario de Pontevedra,

España. ²³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

²⁴Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España.

²⁵Hospital Universitario Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

²⁶Hospital del Tajo, Aranjuez, España. ²⁷Hospital Universitario de

León, España. ²⁸Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.

²⁹Hospital Universitario de Alcorcón, España. ³⁰Hospital

Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: FIB-4 es el primer paso en la detección de fibrosis avanzada en la enfermedad hepática metabólica (EHmet).

Objetivos: Evaluar las características y pronóstico de pacientes con EHmet y fibrosis avanzada oculta.

Métodos: Estudio con parte transversal y longitudinal (seguimiento 4,4 $\pm$ 3,7 años) que incluyó 2.642 pacientes con EHmet mediante biopsia del registro Hepamet. Se definió fibrosis avanzada oculta como la presencia de F3-F4 en pacientes con FIB-4 de riesgo bajo (< 1,30 o 2,00 en > 65 años), en contraposición a fibrosis avanzada clínica en pacientes con FIB-4 de riesgo moderado-alto.

Resultados: El 21,4% (581/2.642) de la cohorte global tenía fibrosis avanzada, repartida en 7,9% (123/1.548) si FIB-4 bajo y 41,9% (458/1.094) si riesgo moderado-alto. La edad [OR 1,04 (IC95% 1,02-1,06; p = 0,001], triglicéridos [OR 1,002 (IC95% 1,000-1,003; p = 0,031], diabetes (DM) [OR 2,91 (IC95% 1,86-4,54; p = 0,0001] y obesidad [OR 1,80 (IC95% 1,01-3,21; p = 0,047] se asociaron de forma independiente a la presencia de fibrosis avanzada oculta. Existieron diferencias significativas entre fibrosis oculta vs. clínica: GGT [OR 1,004 (IC95% 1,002-1,007; p = 0,006], bilirrubina [OR 3,11 (IC95% 1,24-7,76; p = 0,015], DM [OR 1,87 (IC95% 1,06-3,31; p = 0,032], HTA [OR 2,47 (IC95% 1,41-4,32; p = 0,002], cirrosis [OR 3,86 (IC95% 1,94-7,65; p = 0,0001], obesidad [OR 0,33 (IC95% 0,17-0,65; p = 0,001] y triglicéridos [OR 0,996 (IC95% 0,993-0,998; p = 0,002] (tabla). En comparación con FIB-4 moderado-alto, los pacientes con fibrosis avanzada oculta tuvieron menor tasa de progresión a cirrosis (endpoint solo para F3) (7,1 vs. 25,7%; p = 0,0001), cirrosis descompensada (1,1 vs. 7,1%; p = 0,015), hepatocarcinoma (0 vs. 5,2%; p = 0,027) y *exitus* (2,3 vs. 7,7%; p = 0,033).

Conclusiones: La edad y factores de síndrome metabólico se asociaron a fibrosis avanzada en pacientes con FIB-4 de bajo riesgo. Comparando con los pacientes con FIB-4 moderado-alto, aquellos con fibrosis avanzada oculta presentaron un mejor pronóstico.

129. "LEAN-MASLD" Y RIESGO DE FIBROSIS AVANZADA: CARACTERIZACIÓN Y PREVALENCIA EN POBLACIÓN GENERAL

Paula Iruzubieta¹, David Sordo², Marta Alonso-Peña¹, Carolina Jiménez-González¹, María Teresa Arias-Loste¹, Sara Arias¹, Ana Álvarez-Cancelo¹, Lorena Cayón¹ 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. ²Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

Figura P-128

Characteristic	Overt advanced fibrosis (n=458)	Hidden advanced fibrosis (n=123)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Male sex	45.4% (208/458)	42.3% (52/123)	0.534	
Age; years $\pm$ SD	60.7 $\pm$ 8.7	52 $\pm$ 11	0.0001	
BMI $\pm$ SD (kg/m ²)	33.6 $\pm$ 6.9	37.7 $\pm$ 8.9	0.0001	
Obesity	66.7% (269/407)	83% (93/112)	0.001	OR 0.33 (CI95% 0.17-0.65; p=0.001)
Arterial Hypertension	67.8% (310/458)	55.3% (68/123)	0.010	OR 2.47 (CI95% 1.41-4.32; p=0.002)
Type 2 Diabetes Mellitus	64.1% (293/458)	55.3% (68/123)	0.073	OR 1.87 (CI95% 1.06-3.31; p=0.032)
Glucose $\pm$ SD (mg/dL)	135 $\pm$ 55	130 $\pm$ 53	0.424	
Total cholesterol $\pm$ SD (mg/dL)	182 $\pm$ 47	191 $\pm$ 43	0.039	
LDL cholesterol $\pm$ SD (mg/dL)	107 $\pm$ 41	116 $\pm$ 37	0.065	
HDL cholesterol $\pm$ SD (mg/dL)	48 $\pm$ 16	45 $\pm$ 14	0.038	
Triglycerides $\pm$ SD (mg/dL)	161 $\pm$ 132	189 $\pm$ 153	0.051	OR 0.996 (CI95% 0.993-0.998; p=0.002)
AST $\pm$ SD (IU/L)	57 $\pm$ 37	32 $\pm$ 15	0.0001	
ALT $\pm$ SD (IU/L)	63 $\pm$ 56	50 $\pm$ 31	0.0001	
GGT $\pm$ SD (IU/L)	153 $\pm$ 182	84 $\pm$ 85	0.0001	OR 1.004 (CI95% 1.002-1.007; p=0.006)
Bilirubin $\pm$ SD (mg/dL)	0.79 $\pm$ 0.5	0.59 $\pm$ 0.3	0.0001	OR 3.11 (CI95% 1.24-7.76; p=0.015)
Albumin $\pm$ SD (g/dL)	4.27 $\pm$ 0.5	4.39 $\pm$ 0.4	0.032	
INR $\pm$ SD	1.09 $\pm$ 0.2	1.03 $\pm$ 0.1	0.002	
Creatinine $\pm$ SD (mg/dL)	0.83 $\pm$ 0.4	0.83 $\pm$ 0.2	0.934	
Platelet count $\pm$ SD (x 10 ⁹ /L)	173 $\pm$ 59	261 $\pm$ 70	0.0001	
Cirrhosis	41% (188/458)	17.1% (21/123)	0.0001	OR 3.86 (CI95% 1.94-7.65; p=0.001)

To avoid collinearity, certain variables were excluded from the multivariate analysis when others were included (e.g., using DM instead of glucose). In addition, variables included in FIB-4 were not included in the multivariate analysis.

Introducción: La esteatosis hepática metabólica (MASLD) está asociada con la obesidad. Sin embargo, un subgrupo significativo de individuos con normopeso (IMC < 25) también pueden desarrollarla, son los llamados “lean-MASLD”. Diversos estudios han descrito en estos pacientes una menor afectación hepática en comparación con pacientes MASLD obesos, pero un mayor riesgo de mortalidad de causa hepática. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia y el impacto en el riesgo de fibrosis avanzada (FAv) del “lean-MASLD” en población general.

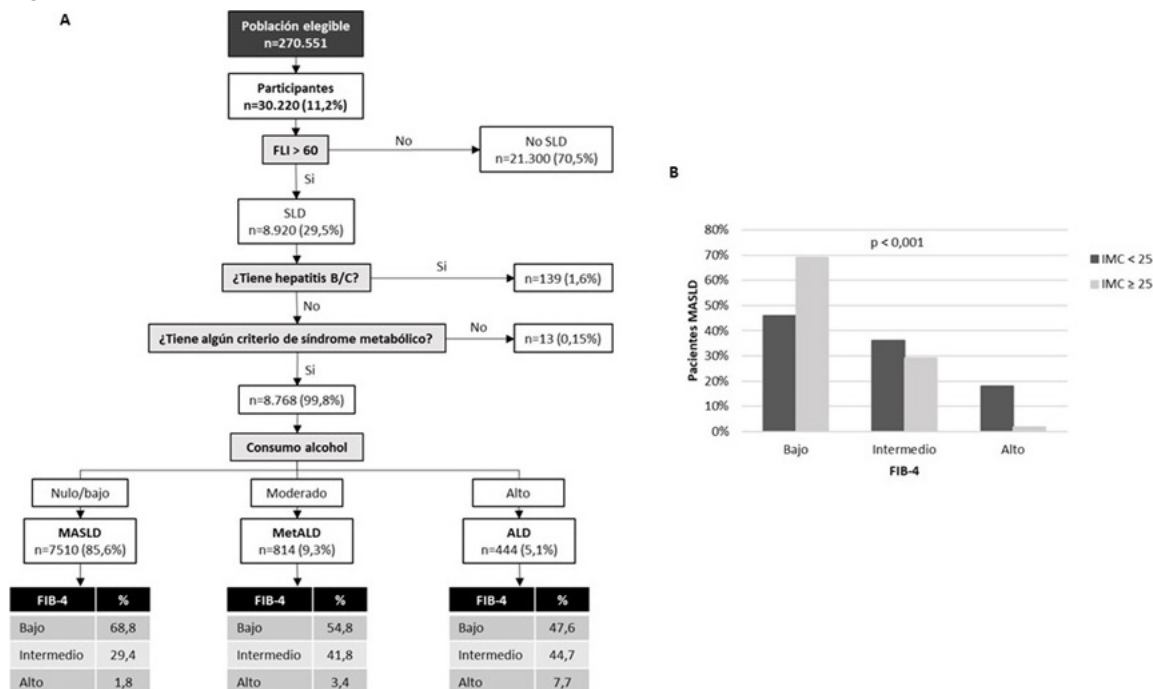
Métodos: Estudio transversal que incluyó a participantes de la Cohorte Cantabria (muestreo aleatorio de toda la población de Cantabria entre 40 y 70 años) entre octubre 2021-septiembre 2024. La esteatosis se definió por un *Fatty Liver Index* (FLI) > 60, y el riesgo de FAv se estableció mediante el índice Fibrosis-4 (FIB-4). Se aplicaron los criterios propuestos para las subcategorías de esteatosis hepática (SLD): MASLD, MetALD y ALD.

Resultados: Se incluyó a 30,220 participantes, detectándose SLD en 8,920 (29,5%). En la figura 1A se muestra la prevalencia de las subcategorías de SLD y el riesgo de FAv. Entre los sujetos sin

SLD, el 65% presentaba un IMC $\geq$ 25, mientras que prácticamente todos los sujetos con SLD tenían sobrepeso u obesidad (99,6%). La prevalencia de “lean-MASLD” fue del 0,67% (IC95% 0,51-0,88). Comparado con los pacientes MASLD obesos, se observó un aumento significativo en el riesgo de FAv en los pacientes “lean-MASLD” (fig. 1B).

Conclusiones: La prevalencia de “lean-MASLD” en población general es baja, pero estos pacientes presentan un riesgo significativamente mayor de FAv en comparación con los pacientes MASLD con sobrepeso-obesidad. Estos resultados indican que el “lean-MASLD” constituye un subgrupo con mayor riesgo de progresión a enfermedad hepática avanzada, lo que subraya la necesidad de estrategias de detección y manejo específicas para este grupo de pacientes.

Figura P-129



130. DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDAD HEPÁTICA OCULTA MEDIANTE TEST NO INVASIVOS (FIB-4 Y ELF) SECUENCIALES: IMPACTO DE UNA ESTRATEGIA AUTOMATIZADA E INTEGRADA CON ATENCIÓN PRIMARIA

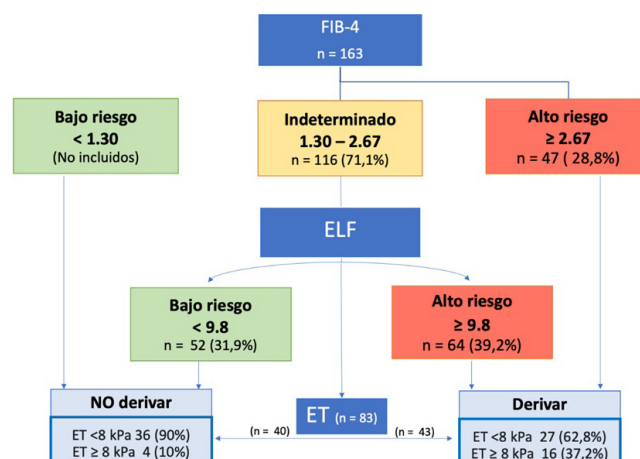
J.M. González Santiago^{1,2}, David Cembrero Fuciños³, Ana M. Blázquez de Castro⁴, S. Muñoz Criado⁴, C. Villar Lucas¹, S. Gómez Cuesta¹, R. Turrión García^{2,5}, N. Magro Macías^{2,5}, A. Vega Suárez⁶, A.M. Haro Pérez⁷ y F. Geijo Martínez¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, España. ³Servicio de Análisis Clínicos, Laboratorio Core, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ⁴Servicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ⁵Enfermería, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ⁶Unidad de Coordinación Médica de Atención Primaria, Salamanca, España. ⁷Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

Introducción: La detección de enfermedad hepática avanzada silente es coste-eficaz en un escenario de baja prevalencia de cirrosis hepática como en nuestro país. La Atención Primaria (AP) es el espacio asistencial ideal para promover la búsqueda activa de pacientes en riesgo de presentar fibrosis hepática. El objetivo del estudio es analizar la prevalencia de pacientes en riesgo de hepatopatía avanzada, cribados en un programa piloto de detección de enfermedad hepática oculta en nuestra área sanitaria.

Métodos: Estudio prospectivo en pacientes entre 18-75 años, acuden a AP de 10/23 a 05/23 por cualquier motivo y requieren analítica. A los que se detectó una elevación de ALT, no identificados previamente, se aplicó algoritmo automatizado basado en cálculo secuencial de índices no invasivos bioquímicos (FIB-4+ELF). Posteriormente, aquellos FIB-4 > 1,3 (> 2 en > 65 años) se consideraron en riesgo de hepatopatía, se realizó cuestionario guiado por la Enfermería de Práctica Avanzada, y junto con cálculo de ELF, se valoró la necesidad de elastografía (ET) y de derivación a Hepatología.

Resultados: Se realizaron 148.856 analíticas de AP, 6.072 presentaron elevación ALT. Tras aplicar FIB-4, se incluyeron 646 pacientes (10,6%) que presentaban riesgo de hepatopatía. Se les realizó cribado de hepatitis virales y se determinaron otras etiologías. Hasta el momento solo se ha completado la determinación secuencial de ELF en los primeros pacientes incluidos consecutivamente (n = 163). De ellos, 66,2% cumplía criterios de síndrome metabólico, 22,1% etilismo, 30% mixto (MetALD), potencial tóxico 6,7% y hepatitis virales 4,2%. Tras estratificación por FIB-4, ELF y valoración por ET (fig.), la combinación FIB-4+ELF permitió reducir las derivaciones hasta un 32% en nuestra serie.



Conclusiones: La prevalencia de enfermedad hepática oculta en pacientes con ALT elevada ronda el 10%. Implantar algoritmos automatizados con FIB-4+ELF constituye un avance en la detección precoz de estos pacientes.

Estudio financiado con Becas Gilead-AEEH 6ª edición Ref:_MICO23/0009.

131. IMPACTO DE LA REDEFINICIÓN DE MASLD EN LA PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

Ana Tirado Escuder¹, Ana Hurtado Soriano¹, Sonia Pascual², María Rodríguez², Cayetano Miralles², Iván Herrera² y Pablo Bellot^{1,2}

¹Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

²Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

Introducción: Recientemente, los criterios diagnósticos de la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) han sido modificados, adoptando la nomenclatura de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la cual destaca la importancia de los factores de riesgo metabólico. No está claro si esta nueva definición impacta en la prevalencia de la enfermedad en pacientes con hepatopatía avanzada en lista de espera de trasplante hepático.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de MASLD según los criterios diagnósticos actuales en pacientes con hepatopatía avanzada sometidos a trasplante hepático y analizar sus características clínicas y evolución tras el trasplante.

Métodos: Estudio retrospectivo de 447 pacientes sometidos a trasplante hepático entre septiembre de 2012 y abril de 2024 en el HGUA Dr. Balmis de Alicante. Se compararon las prevalencias de NAFLD y MASLD, así como características clínicas y resultados pos-trasplante.

Resultados: De los 447 pacientes, 18 (4%) cumplían con los criterios de NAFLD y 20 (4,5%) con los de MASLD. De los 14 pacientes con diagnóstico previo de cirrosis criptogénica (3,1% del total), dos de ellos cumplían criterios de MASLD. El índice de concordancia (Kappa) entre ambos diagnósticos (NAFLD y MASLD) fue del 94,5%. Los pacientes con MASLD eran de mayor edad (64 ± 4 vs. 57 ± 9 años), tenían un mayor índice de masa corporal (IMC) ($33,3$ vs. $27,3$ kg/m²; $p < 0,05$) y presentaban más factores de riesgo metabólico ($2,2 \pm 1$ vs. $1,5 \pm 1,1$). No se observó un peor pronóstico en pacientes con MASLD en términos de mortalidad (20 vs. 23%; $p = 0,7$) ni en la prevalencia de eventos cardiovasculares graves (MACE) (0 vs. 7,5%; $p = 0,39$). Cuarenta y tres pacientes (8,7%) fueron diagnosticados con enfermedad hepática asociada a factores metabólicos y alcohol (MetALD). Los pacientes con MetALD presentaban un IMC más elevado (30 ± 4 vs. $27,6 \pm 4,5$ kg/m²) y una mayor prevalencia de hipertensión ($53,6$ vs. $30,9$; $p = 0,032$) y diabetes tipo 2 ($35,1$ vs. $20,3$; $p = 0,06$) respecto a los pacientes con enfermedad hepática alcohólica. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la disfunción hepática (MELD $14,21$ vs. $16,5$ $p = 0,246$), el pronóstico (mortalidad $18,9$ vs. $22,4$ $p = 0,649$) o la prevalencia de MACE postrasplante ($3,4$ vs. $7,9$ $p = 0,396$). Sin embargo, aquellos pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular mostraron una mayor incidencia de MACE ($72,2$ vs. $27,8$; $p = 0,022$).

Conclusiones: La prevalencia de trasplantes hepáticos asociados a MASLD (4,5%) es baja y no ha cambiado significativamente respecto a las definiciones previas. La presencia de dos o más factores de riesgo cardiovascular se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves.

132. ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

Natalia García Gimeno¹, Elena Rojo Adalid², Jesús Manuel Santiago Sánchez¹, Andrea Marco Marqués¹, Elena Guillén Botella¹, María Alonso Brugal¹, María Mora Escrig¹, Isabel Ferrer Bradley¹, Nuria Maroto Arce¹ y Javier Lizarraga Purri¹

¹Hospital de Manises, España. ²Hospital La Fe, Valencia, España.

Introducción: La enfermedad hepática metabólica (EHmet) afecta al 30% de la población general y está estrechamente asocia-

da con la obesidad y síndrome metabólico. Recientes estudios sugieren que las enfermedades inmunomediadas (IMID)-como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o lupus-, podrían predisponer también al desarrollo de EHmet. Esto se debe a la interacción de mecanismos fisiopatológicos comunes que inducen inflamación crónica.

Objetivos: Determinar la prevalencia de EHmet en pacientes con IMID y evaluar factores de riesgo asociados.

Métodos: Estudio retrospectivo con pacientes adultos y diagnóstico de IMID atendidos en consultas de Reumatología, Dermatología y Digestivo de septiembre de 2022 a enero de 2023. Se excluyeron pacientes con consumo significativo de alcohol, tratamiento con fármacos asociados a esteatosis o etiologías hepáticas distintas a EHmet. La EHmet se diagnosticó mediante pruebas de imagen y/o un Hepatic Steatosis Index (HSI) > 36 . La fibrosis hepática se evaluó con FIB-4.

Resultados: Se incluyeron 397 pacientes. La prevalencia de EHmet fue del 42% (167 pacientes). La mayoría no tuvo fibrosis significativa (FIB-4 $< 1,3$ en el 74,9%). Solo 7 pacientes (4,2%) mostraron riesgo elevado de fibrosis avanzada (FIB-4 $> 3,25$). Los factores de riesgo asociados a EHmet fueron la edad, IMC elevado, la DM2 e hipertensión y dislipidemia. No se obtuvo relación entre el desarrollo de EHmet y el tipo de IMID o terapia inmunosupresora (fig.). Cabe resaltar que el 49,7% de los pacientes con EHmet tenían un IMC < 25 .

Variable	Pacientes sin EHmet (n=222)	Pacientes con EHmet (n=167)	OR (IC 95%)	Valor de p	p Holm
Género					
Hombre	84 (37.83%)	79 (47.3%)	1,47	0,61	
Mujer	138 (62.16%)	88 (52.69%)	(0,98-2,21)		
Edad, mediana (RI)	46 (22)	55 (19)	1,03 (1,01-1,04)	<0,001	
Tabaco					
No	108 (48.64%)	66 (39.52%)	-		
Sí (actual)	69 (31.08%)	44 (26.34%)	1,04 (0,64-1,70)	0,86	
Sí (exfumador)	42 (18.91%)	57 (34.13%)	2,22 (1,34-3,67)	0,002	
Ingesta de alcohol					0,20
No	196 (88.28%)	148 (88.62%)	-		
Leve	0 (0%)	2 (1.19%)	0,98 (0,50-1,90)	0,95	
Moderado	23 (10.36%)	17 (10.17%)	0,43 (0,38-.49)	0,10	
IMC categorías OMS					0,003
Bajo peso (<18,5)	68 (30.63%)	11 (6.58%)	3,40 (1,69-6,83)	<0,001	
Normal (18,5-24,9)	131 (59%)	72 (43.11%)	-	<0,001	
Sobrepeso (25-29,9)	20 (9%)	58 (34.73%)	5,28 (2,94-9,46)	<0,001	
Obesidad (>30)	1 (0.45%)	22 (13.17%)	40,03 (5,29-303,114)	<0,001	
Comorbilidades					
Patología cardiovascular	8 (3.60%)	22 (13.17%)	4,05 (1,75-9,33)	<0,001	
Diabetes Mellitus	10 (4.50%)	36 (21.55%)	5,82 (2,79-12,13)	<0,001	
Hipertensión arterial	36 (16.21%)	64 (38.32%)	3,21 (1,99-5,15)	<0,001	
Dislipemia	28 (12.61%)	49 (29.34%)	2,86 (1,70-4,80)	<0,001	

Conclusiones: La EHmet es más frecuente en pacientes con IMID que en población general (42 vs. 30%). Casi un 50% de la muestra tenía un IMC < 25 lo que apoya que, además del síndrome metabólico, la inflamación crónica de las IMID puede influir en la patogénesis de EHmet. En pacientes con IMID, la implementación de estrategias diagnósticas para la detección precoz de EHmet puede facilitar su diagnóstico precoz y reducir sus complicaciones.

133. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE BIOMARCADORES DE CONSUMO DE ALCOHOL EN LA DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA EN CONTEXTOS CLÍNICOS DE VIDA REAL

Víctor Echavarría Rodríguez^{1,2}, Joaquín Cabezas González^{1,2}, Paula Iruzubieta Coz^{1,2}, Armando Raúl Guerra³, Ángela Antón Rodríguez^{1,2}, Carmen Ribes^{1,2}, Carlos Gutiérrez García^{1,2}, Andrea González Pascual^{1,2}, Susana Llerena Santiago^{1,2}, José Ignacio Fortea Ormaechea^{1,2,4}, Javier Crespo García^{1,2,4}, Antonio Cuadrado Lavín^{1,2,4} y María Teresa Arias Loste^{1,2,4}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Grupo Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. ³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁴Universidad de Cantabria, Santander, España.

Introducción: Los biomarcadores del consumo de alcohol, como el etilglucurónico (EtGl), son útiles en la práctica clínica para la detección de consumo reciente de alcohol. Esto es crucial para el diagnóstico diferencial de la esteatosis hepática (SLD). Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de estos biomarcadores en un entorno clínico real dentro de una consulta monográfica dedicada a enfermedad hepática metabólica grasa (MASLD).

Métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte consecutiva de pacientes remitidos a consulta monográfica de MASLD entre abril de 2023 y septiembre de 2024. Se incluyeron pacientes sometidos a test de EtGl en orina, como parte de su evaluación diagnóstica, y elastografía de transición. Se excluyeron aquellos pacientes donde inicialmente se sospechó una hepatopatía predominantemente alcohólica (ALD) u otras causas secundarias de hepatopatía crónica.

Resultados: Se incluyeron 142 pacientes (92 hombres [64,8%]; mediana edad 61 años [rango 17-80]). En 5 casos, el diagnóstico clínico preliminar sugirió etiología mixta metabólica y alcohólica (MetALD). De los 137 pacientes con diagnóstico inicial de MASLD, la prueba de EtGl fue positiva a un punto de corte de 200 ng/ml y 500 ng/ml en 78 (56,9%) y 53 casos (38,7%), respectivamente. Los niveles de EtGl fueron significativamente más altos en hombres que en mujeres (mediana hombres 264,0 vs. mujeres 159,5; $p = 0,048$), siendo la prueba positiva en un porcentaje mayor de hombres (63,05% hombres vs. 43,0% mujeres; $p = 0,053$), empleando como punto de corte 200 ng/ml. Los valores de EtGl mostraron una correlación positiva y significativa con la rigidez hepática ($r = 0,1709$; IC95%: 0,0008119 - 0,3314; $p = 0,04$), AST ($r = 0,2297$; IC95%: 0,05636 - 0,3896; $p = 0,01$) y GGT ($r = 0,2069$; IC95%: 0,03388 - 0,3678; $p = 0,02$). Utilizando como punto de corte 200 ng/ml, el nivel medio de rigidez hepática es significativamente mayor entre los pacientes con resultado positivo frente a aquellos con resultado negativo (16,58 vs. 10,81 kPa; $p = 0,016$). A su vez, el porcentaje de pacientes con un FIB4 predictor es significativamente mayor entre aquellos pacientes con un test positivo (71,25% FIB4 predictor EtGl positivo vs. 52,46% FIB4 positivo EtGl negativo [OR: 2,246; IC95%: 1,131-4,617]; $p = 0,034$).

Conclusiones: El uso de biomarcadores de consumo reciente de alcohol, como el EtGl en orina, resulta positivo en un porcentaje significativo de casos inicialmente sospechosos de MASLD, permitiendo reorientar el diagnóstico hacia MetALD en casi un 40% de los pacientes. Además, el EtGl presenta una adecuada asociación con los scores no invasivos de fibrosis y la elastografía. Por ello, nuestros hallazgos subrayan la necesidad de integrar la evaluación de biomarcadores de consumo de alcohol en los protocolos diagnósticos para mejorar la precisión en la identificación de pacientes con MASLD y riesgo de progresión, y optimizar así su manejo clínico.

134. EFFECT OF RESMETIROM OR PLACEBO IN NASH FIBROSIS PATIENTS WITH < 5% OR ≥5% WEIGHT LOSS AND/OR ON BASELINE GLP-1 THERAPY IN THE MAESTRO-NASH 52-WEEK SERIAL LIVER BIOPSY STUDY

Juan Manuel Pericàs¹, Mazen Nouredin², Mary Rinella³, Rebecca Taub⁴, Dominic Labriola⁴, Naim Alkhouri⁵ and Meena B. Bansal⁶

¹Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ²Houston Methodist Hospital, Houston, USA. ³The University of Chicago, USA. ⁴Madrigal Pharmaceuticals, Spain. ⁵Arizona Liver Health, USA. ⁶Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA.

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 were randomized 1:1:1 to resmetirom 80 mg, resmetirom 100 mg, or placebo administered once daily. 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 improvement in fibrosis with no worsening of NAS (FI). At baseline, 12-16% of patients in the treatment groups were on stable GLP-1 therapy. The effects of resmetirom or placebo with or without weight loss on liver biopsy endpoints and/or GLP-1 baseline therapy were evaluated. Patients were counseled on moderate diet and exercise at each study visit. Patients on baseline GLP-1 therapy and/or with < or $\geq 5\%$ weight loss at 52 weeks were evaluated for achievement of NR and FI liver biopsy endpoints or % change from baseline in MRI-PDFF at week 52. Baseline GLP-1 therapy had been in place for > 6 months, 96% in diabetics, the most common dose was 1 mg semaglutide. Patients on GLPs compared to not on GLPs had MRI-PDFF 16 vs. 18%; higher % diabetic, higher glucose and? HbA1C; more common statin use; lower lipids, liver enzymes, ELF and FIB-4. 17% of randomized patients achieved $\geq 5\%$ weight loss at Week 52, 17-22% in the resmetirom arms and 12% on placebo. GLP-1 treatment was not associated with weight loss: 14% of patients with $\geq 5\%$ weight loss were on GLPs; 15% of patients with < 5% weight loss were on GLPs. $\geq 5\%$ weight loss enhanced NR by > 20% in resmetirom and placebo groups; the difference between resmetirom and placebo was 25% higher NR in resmetirom at 100 mg (not impacted). FI was increased by ~10% in all treatment arms. GLP-1 treatment had no effect on either NR or FI in resmetirom arms. In the placebo arm, GLP treatment resulted in lower NR and FI responses; both FI and NR were < 3% in placebo patients on GLPs who had < 5% weight loss, lower than placebo patients not on GLPs with < 5% weight loss. MRI-PDFF response was greater in patients with $\geq 5\%$ weight loss in both resmetirom and placebo arms and not changed by GLP treatment. A small amount of weight loss ($\geq 5\%$) enhances the effect of resmetirom on NASH resolution (> 50%) and fibrosis improvement ~40% on serial liver biopsy. Stable GLP-1 therapy did not impact liver biopsy endpoints or cause weight loss. In the placebo group, stable GLP-1 therapy did not result in weight loss, and biopsy response rates in GLP-treated placebo patients were similar or slightly lower than placebo patients not on GLP therapy.

135. RESMETIROM EFFECTS ON NASH WITH LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH NASH GENETIC RISK ALLELES

Juan Manuel Pericàs¹, Naga P. Chalasani², Dominic Labriola³, Rebecca Taub³ and Quentin M. Anstee⁴

¹Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ²Indiana University Medical Center, USA. ³Madrigal Pharmaceuticals, Spain. ⁴Newcastle University, UK.

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 were randomized 1:1:1 to resmetirom 80 or 100 mg, or placebo administered 1/day. Dual primary histologic 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 (FI). In this analysis, we examined the impact of baseline *PNPLA3*, *TM6SF2* and *MBOAT7* genotypes on the response to resmetirom on serial liver biopsy and MRI-PDFF (magnetic resonance imaging proton density fat fraction). *PNPLA3* rs738409, *TM6SF2* rs58542926 and *MBOAT7* rs6141738 were genotyped in patients consenting to DNA collection and genetic testing. The NASH resolution and fibrosis improvement on liver biopsy and MRI-PDFF (median percent change from baseline at Week 52) responses were analyzed within each treatment arm, comparing wild type (wt), heterozygote (Ht) and homozygote (Hm) for each genetic risk allele. Across three treatment arms, 740 patients had genotyping and serial liver biopsy data. The frequency of *PNPLA3* GG (wt), *PNPLA3* CG (Ht), and GG (Hm) genotypes across 3 treatment arms were 30-32%, 45-50% and 20-24% respectively. The frequency of *TM6SF2* CC (wt), *TM6SF2* CT (Ht), and *TM6SF2* TT (Hm) genotypes were 79-82%, 15-21% and 0-3% across 3 treatment arms. The frequency of *MBOAT7* CC (wt), *MBOAT7* CT (Ht) and *MBOAT7* TT (Hm) genotypes were 28-29%, 47-50%, and 21-24% across 3 treatment arms. There were no differences observed in the level of response on biopsy or MRI-PDFF to resmetirom or placebo treatment in patients with genetic risk alleles for *PNPLA3* and *TM6SF2* (Table) or *TMC4* (not shown). NASH risk alleles were prevalent in the MAESTRO-NASH population and did not influence the treatment response to resmetirom.

	N (%)	NASH Resolution (% response)	Fibrosis Improvement (% response)	MRI-PDFF Median % change from baseline
PNPLA3				
80 mg	248			
No Mutation	74 (30%)	39%	30%	-47
Heterozygous	124 (50%)	27%	29%	-41
Homozygous	50 (20%)	24%	25%	-41
100 mg	230			
No Mutation	72 (31%)	38%	33%	-51
Heterozygous	103 (45%)	36%	28%	-52
Homozygous	55 (24%)	36%	36%	-50
Placebo	262			
No Mutation	85 (32%)	11%	15%	-12
Heterozygous	117 (45%)	6%	14%	-9
Homozygous	60 (23%)	7%	14%	-15
TM6SF2				
80 mg	248			
No Mutation	203 (82%)	30%	29%	-42
Heterozygous	38 (15%)	29%	24%	-46
Homozygous	7 (3%)	43%	43%	-49
100 mg	230			
No Mutation	185 (79%)	37%	33%	-51
Heterozygous	42 (18%)	31%	27%	-45
Homozygous	3 (1%)	67%	33%	-70
Placebo	262			
No Mutation	207 (79%)	10%	16%	-10
Heterozygous	55 (21%)	5%	10%	-11
Homozygous	0			

136. LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA POR ALCOHOL CONDICIONA UN MAYOR RIESGO DE CONSUMO ACTIVO DE ALCOHOL DURANTE EL SEGUIMIENTO

Queralt Herms¹, Jordi Gratacós-Ginès^{1,2,3}, Emma Avitabile², Marina Vélez¹, Ana Belén Rubio^{2,4}, Martina Pérez-Guasch^{1,2,4}, Marta Cervera^{1,2,4}, Ruth Nadal², María Teresa Pons^{2,5}, Pol Bruguera^{2,5}, Anna Lligoña⁵, Ana López-Lazcano^{2,6}, Lluïsa Ortega⁵, Marta Carol^{2,4}, Anita Arslanow², Núria Fabrellas^{2,4}, María José Moreta^{1,2,3}, Anna Soria^{1,2,3}, Adrià Juanola^{1,2,3}, Isabel Graupera^{1,2,3,4}, Ramón Bataller^{1,2,3,4}, Pere Ginès^{1,2,3,4}, Hugo López-Pelayo^{2,4,5,7} y Elisa Pose^{1,2,3,4}

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

²Instituto de Investigaciones Biomédicas Augusto Pi y Sunyer, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁴Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, España. ⁵Unidad de Adicciones, Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico de Barcelona, España. ⁶Sección de Psicología Clínica, Hospital Clínico de Barcelona, España. ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España.

Introducción: Estudios recientes han demostrado que la esteatosis por alcohol se asocia con una mayor mortalidad de causa hepática a largo plazo. Sin embargo, se desconoce si la presencia de esteatosis se asocia a un mayor riesgo de consumo de alcohol en el seguimiento. El objetivo de este estudio fue evaluar la esteatosis hepática, medida mediante el *controlled attenuation parameter* (CAP), como predictor de abstinencia en población con consumo de alcohol de riesgo.

Métodos: Análisis de una cohorte prospectiva de cribado de enfermedad hepática en pacientes con trastorno por uso de alcohol (TUA) visitados en la Unidad de Adicciones del Hospital Clínico de Barcelona entre 2019 y 2024. A cada paciente se le realizó una historia clínica detallada, analítica y se midió el CAP mediante elastografía de transición (TE). Todos los pacientes fueron seguidos en la Unidad de Adicciones por su TUA. Se definió la presencia de esteatosis como un CAP ≥ 250 y la abstinencia como la ausencia de consumo de alcohol durante al menos 3 meses consecutivos antes de la visita de los 6 meses. Los factores predictivos de abstinencia se evaluaron mediante regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 400 pacientes, de los cuales 168 (42%) presentaron esteatosis. Los pacientes con esteatosis eran más ancianos y presentaban más diabetes, dislipidemia y mayor índice de masa corporal. A los 6 meses, el 42% de la cohorte logró la abstinencia; esta proporción fue del 35% en los pacientes con esteatosis y del 47% en los que no la presentaban ($p = 0,018$) (fig.). La esteatosis se asoció de manera independiente a la abstinencia (OR 0,49 [IC95% 0,30-0,78]), junto con la edad (OR 1,03 [1,01-1,05]), la medicación para el TUA (OR 1,85 [1,09-3,14]), y los niveles de colesterol (OR 0,99 [0,98-0,99]). Cabe destacar que ni la cantidad ni la duración del consumo, ni la gravedad del TUA (por AUDIT), se relacionaron con la abstinencia. En el análisis de subgrupos, el CAP fue el único factor asociado a la abstinencia en pacientes sin obesidad (OR 0,39 [0,21-0,72]).

Conclusiones: Estos resultados muestran por primera vez que la presencia de esteatosis es un factor de mal pronóstico para lograr la abstinencia en pacientes con consumo de alcohol de riesgo. Esta dificultad para lograr la abstinencia en el seguimiento probablemente condiciona el peor pronóstico de los pacientes con esteatosis por alcohol.

137. EL ÍNDICE DE CIRCUNFERENCIA PERIFÉRICA ES SUPERIOR AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y CORRELACIONA CON EL ESTADIO DE ENFERMEDAD EN PERSONAS QUE VIVEN CON EHMET

Paloma Carrillo Fernández¹, Laura Fábrega Jiménez^{2,3,4}, Douglas Maya-Miles^{1,2}, M^a Carmen Rico¹, Sheila Gato^{1,2}, Vanessa García-Fernández^{1,2}, Isabel Lizaranzu¹, Rocío Montero-Vallejo¹, Rocío Muñoz-Hernández^{1,2}, Ángela Rojas^{1,2}, Antonio Gil-Gómez^{1,2}, Javier Ampuero^{1,2,5}, Rocío Gallego-Durán^{1,2} y Manuel Romero-Gómez^{1,2,5}

¹SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), HUVR/CSIC/US, Sevilla, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Departamento de Muerte y Proliferación Celular, IBB-CSIC, Barcelona, España. ⁴Área de Hígado, Sistema Digestivo y Metabolismo, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de daño hepático en general y de EHmet en particular. El índice de circunferencia periférica, ICP (BRI, *body roundness index*), ha demostrado una mayor capacidad predictora de enfermedades metabólicas, diabetes y riesgo cardiovascular que el índice de masa corporal (IMC) (Qiu L et al. *Lipids Health Dis* 2024).

Objetivos: Evaluar y comparar la efectividad de ICP e IMC como predictores de daño hepático en pacientes con EHmet demostrada por biopsia.

Métodos: Incluimos 128 pacientes con diagnóstico histológico de EHmet. Se recogieron variables epidemiológicas, bioquímicas y antropométricas para calcular IMC (kg/m²) e ICP (364,2–365,5 × √[1 – (cintura en cm / (π × altura en cm))²]; bajo peso < 4,45; normopeso 4,45-5,56; sobrepeso 5,56-6,91; obesidad > 6,91). La presencia de esteatohepatitis (MASH) y fibrosis fue evaluada mediante el índice SAF. Los análisis estadísticos se han realizado utilizando el programa SPSS 22.0.

Resultados: La distribución poblacional según IMC fue de 5,50% (n = 7) normopeso, 21,90% (n = 28) sobrepeso y 72,70% (n = 93) obesidad, mientras que según el ICP fue de 8,60% (n = 11) bajo peso, 11,70% (n = 15) normopeso, 28,90% (n = 37) sobrepeso y 50,80% (n = 65) obesidad. El ICP correlaciona con los hallazgos histológicos de MASH ($\chi^2 = 37,660$; $p < 0,001$), el grado de esteatosis ($\chi^2 = 37,660$; $p < 0,001$), inflamación lobulillar ($\chi^2 = 15,205$; $p = 0,019$) y estadio de fibrosis ($\chi^2 = 20,983$; $p = 0,051$). Además, el ICP se asocia con la presencia de fibrosis significativa ($\chi^2 = 12,644$, $p = 0,005$) y avanzada ($\chi^2 = 11,816$, $p = 0,008$). Por el contrario, el IMC no ha mostrado estar asociado significativamente con ninguno de estos parámetros. La prevalencia de obesidad en pacientes con fibrosis significativa fue de 56,9% (33/58) según el ICP, frente al 75,9% (44/58) según el IMC, y la prevalencia de la fibrosis avanzada 60% (24/40) según el ICP, frente al 75% (30/40) según el IMC. Ambos índices correlacionan con los factores metabólicos: HbA1c (IMC: $r = 0,208$; $p < 0,05$; IRC: $r = 0,250$; $p < 0,01$), HOMA (IMC: $r = 0,361$; $p < 0,01$; IRC: $r = 0,406$; $p < 0,01$), HDL (IMC: $r = -0,249$; $p < 0,01$; IRC: $r = -0,197$; $p < 0,05$), TG (IMC: $r = 0,289$; $p < 0,01$; IRC: $r = 0,333$; $p < 0,01$).

Conclusiones: El IRC permite definir de forma más precisa el trastorno metabólico asociado a la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la EHmet. Probablemente y en parte debido a su estrecha correlación con los trastornos metabólicos como el control glucémico, lipídico, ateroesclerótico y el riesgo cardiovascular.

138. ÍNDICES SEROLÓGICOS DE ESTEATOSIS EN LA VALORACIÓN NO INVASIVA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA: ESTUDIO PROSPECTIVO FRENTE A ECOGRAFÍA Y CAP

Gloria Ruiz¹, Marta Abadía¹, Miriam Romero¹, Itziar de la Peña², Eva Marín¹, Joaquín Poza¹, Araceli García¹, Clara Amiana¹, Emily Larrea¹, Leire Sancho¹, Alejandra Rodríguez¹ y Antonio Olveira¹

¹Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España.

²Anatomía Patológica, Hospital La Paz, Madrid, España.

Introducción: Los índices serológicos de fibrosis están plenamente instaurados en el manejo de la enfermedad hepática. Sin embargo, los índices de esteatosis (ISE) son mucho menos utilizados, no existiendo estudios comparativos de rendimiento frente a ecografía y CAP.

Métodos: Estudio prospectivo. Pacientes adultos a los que se realizaba biopsia hepática por diversos motivos (EHmet 36%, autoinmunes 20%, hipertransaminasemia 31%, otras 13%). El día de la exploración, se realizó ecografía abdominal (Canon Aplio i800), CAP (FibroScan® 502, Echosens) y extracción analítica para cálculo de los índices de esteatosis FLI (IMC, perímetro abdominal, triglicéridos, GGT), HSI (sexo, IMC, GOT, GPT, DM2) y TyG (triglicéridos, glucemia). La ecografía se informó como esteatosis si hiperecogenicidad hepática respecto a la cortical renal y atenuación posterior del ultrasonido o borramiento de vasos o borramiento de pared vesicular; el ecografista desconocía resultados de CAP. La biopsia hepática se realizó con aguja Trucut de 16G y se diagnosticó como esteatosis si contenido graso > 5%. Se excluyó a pacientes con hepatitis aguda, biopsia de lesiones focales o cilindro < 1,5 cm. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de los índices serológicos, ecografía y CAP en el diagnóstico de esteatosis hepática.

Resultados: Se han incluido 246 pacientes: edad 54 años, mujeres 60%, IMC 29 kg/m², ALT 70 U/L, GGT 116 U/L, espacios portales 15. 142 pacientes (58%) presentaron esteatosis histológica (54 [38%] con esteatohepatitis) y 74/246 F ≥ 2 (30%). El rendimiento diagnóstico de ISE, ecografía y CAP se resume en tabla.

Tabla 1.- Rendimiento de diagnóstico de ISE, CAP y ecografía abdominal en el diagnóstico de esteatosis histológica >5%

	POC	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUROC
HSI	41	60,9	73,2	73	61,2	0,724
FLI	60	74,8	75,9	78,5	71,9	0,812
TyG	4,4	91	58	72	84	0,809
CAP	254 dB/m	78	78	81,1	74,6	0,833
Ecografía	NA	84,2	80,4	83,6	81,1	NA

Conclusiones: Los índices serológicos de esteatosis son sencillos y plenamente accesibles. FLI y TyG presentan un elevado rendimiento diagnóstico, similar al de ecografía y CAP, por lo que deberían ocupar un papel más habitual en la evaluación no invasiva de la enfermedad hepática.

139. IMPACTO DE LAS COMORBILIDADES METABÓLICAS Y MASLD EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: UN ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO

Sergio García Mateo^{1,2}, María Escuin Sanmartín^{1,2}, Guillen Bernal Bandres^{1,2}, Julia López de la Cruz^{2,3}, Coral Rivas Rivas⁴, Miguel Ángel Simón Marco^{1,2,5}, Sandra García Mateo^{1,2}, Montserrat Rivero^{4,6}, Carla J. Gargallo Puyuelo¹, María Teresa Arias-Loste^{4,6}, Samuel J. Martínez Domínguez^{1,2} y Fernando Gomollón García^{1,2,5}

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, España. ³Hospital

Ernest Lluc, Calatayud, España. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁵Universidad de Zaragoza, España. ⁶Instituto de Investigación Valdecilla, Santander, España.

Introducción: Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente aquellos con enfermedad de Crohn (EC), presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiometabólicas. La EC es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de fibrosis hepática en pacientes que también presentan enfermedad hepática grasa metabólica (MASLD). Además, la MASLD en estos pacientes tiende a manifestarse incluso en niveles de índice de masa corporal (IMC) más bajos, lo que indica que el riesgo de daño hepático no está exclusivamente vinculado a la obesidad, sino que puede estar exacerbado por la inflamación crónica y otros factores asociados con la EC. No obstante, a través del presente estudio se evalúa el impacto que estas comorbilidades pueden tener en la evolución y el curso clínico de la EII que aún no está bien comprendido.

Objetivos: Determinar el efecto de la presencia de síndrome metabólico y MASLD en el curso evolutivo de la EC, y si este efecto cambia cuando el peso del paciente es normal, definido como IMC < 25.

Métodos: El estudio se basa en una cohorte prospectiva de 644 pacientes con diagnóstico confirmado de EC en remisión con un seguimiento mayor al año, mayores de 18 años, adherencia tanto al tratamiento como a la asistencia de las consultas de EII y firma del consentimiento informado. Se excluyó a pacientes embarazadas, en tratamiento oncológico activo, diagnosticados de alguna enfermedad hepática crónica, ingesta de alcohol de riesgo, definida como > 20 g/d para mujeres y > 30 g/d para hombres o también con parámetro de atenuación controlada (CAP) o ecografía sin criterios de calidad. Se clasificó a los pacientes en función de la presencia o no de comorbilidades metabólicas y de si su IMC era menor a 25, de los cuales 304 presentan comorbilidades y 338 no. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 27 meses. Se recogieron datos tanto de su patología previa al inicio del seguimiento como sobre la evolución de su enfermedad en base a aparición de brotes, gravedad de estos y necesidad de tratamiento con corticoides o escalada terapéutica.

Resultados: Durante el seguimiento, se observó que los pacientes con comorbilidades metabólicas presentan una probabilidad del 41% mayor a presentar recaídas. Además, en aquellos con IMC < 25 y comorbilidades metabólicas el riesgo de recaída (HR 2,141), la necesidad de cambio de terapia (HR 2,118) y la pérdida de respuesta secundaria (HR 3,355) aumentaban significativamente respecto a aquellos sin comorbilidades metabólicas.

Conclusiones: Los pacientes con EC y comorbilidades metabólicas, independientemente de su peso, muestran un mayor riesgo cardiovascular y un peor curso de su enfermedad, especialmente en aquellos con IMC < 25. Esto resalta la importancia de un manejo personalizado para prevenir complicaciones adicionales en este subgrupo de pacientes.

140. FICE-4C NOMOGRAM CAN HELP ANTICIPATING LIVER RELATED COMPLICATIONS IN NON-CIRRHOTIC MASLD PATIENTS

Douglas Maya Miles^{1,2}, Luis Ibáñez-Samaniego^{2,3,4}, Rocío Aller de la Fuente^{5,6}, Juan Manuel Pericàs^{2,7}, Rocío Gallego-Durán^{1,2}, Isabel Payeras³, Paloma Carrillo Fernández^{1,2}, Carmen Carnicero⁸, Alba Jiménez-Masip⁵, Laura Fábrega^{2,9}, Sheila Gato-Zambrano^{1,2}, Sergio Muñoz⁷, Víctor Arroyo^{5,6}, Lucía López Bermudo^{10,11}, Javier Cubero^{2,3,4}, Anabel Fernández Iglesias^{2,12}, Vanesa García Fernández^{1,2}, Isabel Fernández Lizaranzu^{1,2}, Rocío Muñoz Hernández^{1,2}, Ángela Rojas Álvarez-Ossorio^{1,2}, Rebeca Sigüenza^{5,6}, Fran Martín Bermudo^{10,11}, Jordi Gracia Sancho^{2,12}, Rafael Bañares^{2,3,4}, 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 (HIVR/

CSIC/US) Departamento de Medicina Universidad de Sevilla, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEREHD), Sevilla, Spain. ³Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Spain. ⁵BioCritic, Group for Biomedical Research in Critical Care Medicine/Department of Medicine, Dermatology and Toxicology, Universidad de Valladolid/Gastroenterology Unit, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Spain. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁷Liver Unit, Vall d'Hebron University Hospital, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, CiberEHD, Barcelona, Spain. ⁸Institute of Health Sciences of Castilla y León (IECSCYL), Soria, Spain. ⁹Department of Cell Death and Proliferation, Institute of Biomedical Research of Barcelona (IIBB), CSIC, Spain; Liver Unit, Hospital Clínic I Provincial de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ¹⁰Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa-CABIMER, Universidad Pablo de Olavide, Universidad de Sevilla, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Sevilla, Spain. ¹¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain. ¹²Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, Spain.

Introduction: The new arrival of therapies for MASLD like Resmetirom requires strategies to improve prioritization of patients. FICE-4C diagnostic algorithm has shown utility for screening fibrosis (Maya-Miles et al., AEEH 2024), but its prognostic value for severe outcomes is unknown.

Objectives: 1) Integrate FICE4C in a nomogram to facilitate its implementation at screening sites 2) Assess in a non-cirrhotic population its diagnostic accuracy for significant and advanced fibrosis, and its prognostic capacity to identify patients at higher risk of developing cirrhosis or other severe liver outcomes.

Methods: FICE-4C nomogram was created from data of two independent cohorts [N = 345 (4 Spanish hospitals)]. Variables were dichotomized and combined in two scores: Nomogram Intermediate risk (FICE4C-NIR), which requires FICE4 and any of the four risk factors that compose the score, and Nomogram High Risk (FICE4-NHR) which requires at least two. Risk scores were compared to VCTE, using EASL (≥ 8 kPa) or Baveno recommended cutoffs (10 & 15 kPa) in non-cirrhotic patients. Diagnostic accuracy was assessed in each cohort separately (N = 179 & N = 127) and in the overall cohort. Prognostic analyses were restricted to patients in which follow-up data was available [(N = 125) (mean FU = 37 mo) (event rate = 9.3%)] using Cox regression with and without adjusting for co-variables. All measurements come from baseline visits, which were performed within 3 months of the histological diagnosis.

Results: FICE4C-NIR showed a diagnostic accuracy comparable to the FICE4C original algorithm and equal or even slightly better than VCTE's. Prognostic analyses revealed an association of both scores to severe liver outcomes, paralleling the predictive capacity of VCTE and histological staging.

Conclusions: The FICE-4C nomogram, which is assessed via ELISA and uses routine care data, shows promise for identifying non-cirrhotic MASLD patients at high risk for severe outcomes.

141. IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA PRESENCIA DE ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA Y HEPATOPATÍA METABÓLICA

Concepción Gómez Medina¹, Juan José Gallego Roig^{2,3}, Alessandra Fiorillo², Franc Casanova Ferrer², Adrià López Gramaje^{2,3}, Amparo Urios Lluch², María Capilla Lozano¹, Paloma Poyatos García⁴, José Sánchez Serrano⁴, Clara Alfaro^{3,5}, Raquel Alfonso⁶, María Lapeña⁶, Desamparados Escudero García^{4,7}, María Pilar Ballester Ferré⁴, Paloma Lluch García⁴ y Carmina Montoliu Félix^{2,3}

Figura P-140

a)

Presence of significant fibrosis in non-cirrhotics													p-value		
	AUC [95%CI]	Sens	Spec	PPV	NPV	Accur	TPR	FPR	FNR	TNR	PLR	NLR	vs formula (inferiority)	vs VCTE (superiority)	
<i>FICE4C formula</i>	0.73 [0.67-0.80]	0.69	0.78	0.72	0.75	0.74	0.69	0.22	0.31	0.78	3.08	0.40			Estimation
<i>FICE4C IR</i>	0.70 [0.63-0.76]	0.56	0.85	0.74	0.72	0.73	0.56	0.15	0.44	0.85	3.80	0.51	0.12	0.008	
<i>FICE4C HR</i>	0.63 [0.61-0.71]	0.36	0.91	0.76	0.63	0.66	0.36	0.09	0.64	0.91	3.90	0.71	0.002	0.21	
<i>VCTE ≥ 8 Kpa</i>	0.60 [0.55-0.65]	0.94	0.27	0.51	0.84	0.57	0.94	0.73	0.06	0.27	1.28	0.23			
<i>FICE4C formula</i>	0.73 [0.65-0.82]	0.68	0.79	0.68	0.79	0.75	0.68	0.21	0.32	0.79	3.27	0.40			Validation
<i>FICE4C IR</i>	0.72 [0.64-0.80]	0.56	0.88	0.76	0.76	0.76	0.56	0.12	0.44	0.88	4.79	0.50	0.36	0.078	
<i>FICE4C HR</i>	0.65 [0.57-0.72]	0.36	0.94	0.78	0.69	0.71	0.36	0.06	0.64	0.94	5.54	0.68	0.011	0.49	
<i>VCTE ≥ 8 Kpa</i>	0.65 [0.57-0.73]	0.80	0.49	0.51	0.79	0.61	0.80	0.51	0.20	0.49	1.58	0.41			
<i>FICE4C formula</i>	0.73 [0.68-0.78]	0.69	0.78	0.70	0.77	0.74	0.69	0.22	0.31	0.78	3.16	0.40			Overall
<i>FICE4C IR</i>	0.71 [0.66-0.76]	0.56	0.85	0.74	0.72	0.73	0.56	0.15	0.44	0.85	3.80	0.51	0.13	0.0046	
<i>FICE4C HR</i>	0.64 [0.59-0.69]	0.41	0.90	0.76	0.67	0.69	0.41	0.10	0.59	0.90	4.24	0.65	0.0001	0.33	
<i>VCTE ≥ 8 Kpa</i>	0.63 [0.58-0.67]	0.89	0.37	0.51	0.81	0.59	0.89	0.63	0.11	0.37	1.40	0.31			

Presence of advanced fibrosis in non-cirrhotics													p-value		
	AUC [95%CI]	Sens	Spec	PPV	NPV	Accur	TPR	FPR	FNR	TNR	PLR	NLR	vs formula (inferiority)	vs VCTE (superiority)	
<i>FICE4C formula</i>	0.80 [0.72-0.88]	0.72	0.81	0.49	0.92	0.80	0.72	0.19	0.28	0.81	3.87	0.34			Estimation
<i>FICE4 intermediate risk</i>	0.77 [0.67-0.86]	0.52	0.90	0.57	0.88	0.83	0.52	0.10	0.48	0.90	5.30	0.53	0.27	0.29	
<i>FICE4 high risk</i>	0.71 [0.61-0.82]	0.88	0.73	0.44	0.96	0.76	0.88	0.27	0.12	0.73	3.21	0.17	0.04	0.63	
<i>VCTE ≥ 15 Kpa</i>	0.73 [0.63-0.84]	0.60	0.86	0.52	0.90	0.81	0.60	0.14	0.40	0.86	4.37	0.46			
<i>FICE4C formula</i>	0.78 [0.71-0.84]	0.83	0.72	0.55	0.91	0.75	0.83	0.28	0.17	0.72	3.00	0.24			Validation
<i>FICE4 intermediate risk</i>	0.78 [0.71-0.85]	0.75	0.81	0.62	0.89	0.79	0.75	0.19	0.25	0.81	3.97	0.31	0.56	0.008513	
<i>FICE4 high risk</i>	0.70 [0.63-0.78]	0.50	0.91	0.68	0.82	0.79	0.50	0.09	0.50	0.91	5.29	0.55	0.035	0.13	
<i>VCTE ≥ 15 Kpa</i>	0.67 [0.60-0.75]	0.52	0.83	0.55	0.81	0.74	0.52	0.17	0.48	0.83	3.00	0.58			
<i>FICE4C formula</i>	0.78 [0.73-0.83]	0.84	0.72	0.51	0.93	0.75	0.84	0.28	0.16	0.72	3.07	0.21			Overall
<i>FICE4 intermediate risk</i>	0.78 [0.72-0.83]	0.74	0.81	0.57	0.90	0.79	0.74	0.19	0.26	0.81	3.94	0.32	0.38	0.032	
<i>FICE4 high risk</i>	0.72 [0.66-0.78]	0.51	0.90	0.64	0.84	0.80	0.51	0.10	0.49	0.90	5.27	0.55	0.006	0.58	
<i>VCTE ≥ 15 Kpa</i>	0.69 [0.63-0.75]	0.55	0.84	0.54	0.85	0.77	0.55	0.16	0.45	0.84	3.47	0.54			

b)

Development of liver related complications (cirrhosis or LREs or death caused by liver dysfunction)

	Mean [95% CI] or % of patients	Independent t-test	Cox regression					
			Univariate			Multivariate		
			HR [95% CI]	p-value	CI	HR [95% CI]	p-value	CI
Age (years)	56.7 [55.2-58.3]	0.025	1.09 [1.02-1.17]	0.011	0.73	1.06 [0.97-1.17]	0.23	0.90
Sex (% female)	55.3%	0.064	4.45 [0.97-20.3]	0.054	0.65	4.15 [0.80-21.47]	0.09	0.90
DLP (%)	54.5%	0.93						
HTA (%)	47.2%	0.075	4.15 [1.11-15.4]	0.033	0.68	2.72 [0.30-24.80]	0.37	0.90
T2DM (%)	43.1%	0.038	2.80 [0.84-9.31]	0.09	0.62	1.74 [0.33-9.12]	0.51	0.90
BMI (kg/cm ²)	32.3 [31.4-33.2]	0.929						
Glucose (mg/dl)	107 [102-113]	0.419						
Insulin (μU/ml)	20.2 [14.2-26.2]	0.709						
Chol (mg/dl)	171.4 [165.4-177.4]	0.133						
HDL (mg/dl)	48.8 [45.9-51.7]	0.357						
LDL (mg/dl)	94.0 [89.0-99.0]	0.090	1.07 [0.99-1.03]	0.13	0.67	0.96 [0.90-1.02]	0.18	0.90
Triglycerides (mg/dl)	147.6 [134.9-160.4]	0.091	1.007 [1.002-1.012]	0.007	0.65	1.00 [1.00-1.01]	0.53	0.90
AST (U/L)	52.4 [46.2-58.4]	0.121						
ALT (U/L)	40.0 [35.5-44.6]	0.018	1.01 [1.00-1.01]	0.04	0.81	1.02 [1.00-1.03]	0.04	0.90
GGT (U/L)	83.7 [68.1-99.2]	0.004	1.005 [1.002-1.009]	0.007	0.70	1.00 [1.00-1.03]	0.48	0.90
PA (U/L)	87.0 [80.4-93.5]	0.450						
Bilirubin (mg/dl)	0.68 [0.61-0.74]	0.505						
Platelets (x 10 ⁹ /ml)	209 [198-222]	0.045	0.98 [0.97-0.99]	0.004	0.73	0.99 [0.97-1.00]	0.11	0.90
Albumin (mg/dl)	4.55 [4.51-4.61]	0.312						
Creatinine (mg/dl)	0.78 [0.75-0.82]	0.944						
Steatosis [0-3]	1.75 [1.62-1.87]	0.98						
Lob Inflam [0-3]	0.73 [0.61-0.85]	0.35						
Balloning [0-2]	0.89 [0.78-0.99]	0.071	2.00 [0.77-5.17]	0.15	0.62			
NAS score [0-8]	3.36 [3.11-3.61]	0.24						
Fibrosis [0-4]	1.57 [1.36-1.78]	< 0.001	3.27 [1.72-6.21]	< 0.001	0.80			

	% of positive tests	Independent t-test	Cox regression					
			Univariate			Multivariate (clin+analytical)		
			unadjusted HR [95% CI]	p-value	CI	adjusted HR [95% CI]	p-value	CI
<i>FICE4C NIR</i>	29%	< 0.001	30.29 [7.09-129.32]	< 0.001	0.82	82.25 [6.94-974.4]	< 0.001	0.94
<i>FICE4C NHR</i>	18%	< 0.001	39.87 [7.92-200.70]	< 0.001	0.84	43.06 [4.78-388.28]	< 0.001	0.92
<i>VCTE ≥ 8 Kpa</i>	63%	0.047	7.25 [0.93-56.16]	0.058	0.66	3.05 [0.32-28.80]	0.33	0.89
<i>VCTE ≥ 10 Kpa</i>	44%	< 0.001	14.41 [1.86-111.63]	0.011	0.75	4.36 [0.48-40.01]	0.19	0.90
<i>VCTE ≥ 15 Kpa</i>	24%	< 0.001	12.39 [3.33-46.09]	< 0.001	0.81	9.32 [1.53-56.74]	0.015	0.90
Histological F2-F4	39%	< 0.001	7.96 [2.11-29.91]	0.002	0.76	3.34 [0.36-30.71]	0.29	0.90
Histological F3-F4	19%	0.002	16.23 [4.77-55.54]	< 0.001	0.81	6.41 [1.00-41.25]	0.05	0.91

Figure 1: FICE4 Intermediate risk (NIR) and High Risk (NHR) scores diagnostic (a) and prognostic (b) features.

a) Diagnostic comparative analyses of biomarkers proposed for histological significant (upper panel) and advanced fibrosis (lower panel).
b) Prognostic comparative table representing unadjusted an adjusted Hazard Ratios obtained with Cox regression analyses with and without covariate correction, *FICE4 formula*: Original FICE4C algorithm (Maya Miles et al. 2024); *VCTE*: Vibration controlled transient elastography.

¹Hospital Universitario de La Plana, Vila-real, España. ²Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España. ³Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España. ⁴Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁶Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁷Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España.

Introducción: La hepatopatía metabólica o MASLD (del inglés, *Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*), comprende un espectro de enfermedad progresiva desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis, la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma. La prevalencia de esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis hepática en pacientes con obesidad mórbida se ha estimado en un 90, 30 y 5-10% respectivamente en países occidentales. Se han descrito alteraciones neurológicas en hasta el 70% de los pacientes con MASLD. Una pérdida de peso > 10% supone una mejoría bioquímica e histológica en más del 90% de los casos. Por tanto, la reducción de peso con la cirugía bariátrica podría contribuir a reducir las alteraciones neurológicas asociadas a la MASLD.

Objetivos: Caracterizar las alteraciones neurológicas en pacientes con obesidad mórbida y MASLD mediante test psicométricos así como evaluar su evolución tras una cirugía bariátrica.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional y analítico de una cohorte de pacientes con obesidad mórbida y MASLD tratados con cirugía bariátrica en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se recogieron variables clínicas y se realizaron test psicométricos que evalúan diversos dominios cognitivos y motores previo y a los 3 y 6 meses de la intervención quirúrgica. Se incluyó un grupo control de sujetos sanos sin enfermedad hepática de edad y sexo similar a los pacientes del estudio para evaluar la proporción de pacientes con resultados alterados en los test.

Resultados: Se incluyeron 53 pacientes con una media de edad de 48 años y un mayor porcentaje de mujeres (67,9%). Dentro del dominio cognitivo, un 63% de los pacientes presentó alteraciones en la fluidez semántica evaluada mediante el *Animal Naming Test*, observándose una mejoría significativa a los 3 meses (36%; $p = 0,035$) que se mantuvo a los 6 meses de la cirugía (35%; $p < 0,001$). La velocidad del procesamiento mental y la atención selectiva se evaluaron mediante el test de Stroop y el Test de claves oral. La mayor parte de los pacientes presentaron un test de Stroop alterado (94%), observándose una mejoría no significativa a los 3 meses de la cirugía (82%; $p = 0,063$). El test de claves oral sí presentó una mejoría significativa a los 6 meses de la cirugía (75 vs. 48%; $p = 0,004$). Para evaluar la atención sostenida se utilizó el test d2 donde se observó que hasta el 91% de los pacientes presentaban un resultado alterado respecto a los controles, sin clara mejoría a los 3 meses de la cirugía (89%; $p = 1,000$). La coordinación motora se evaluó mediante los test de coordinación bimanual y visomotora. Los pacientes presentaron una mejoría estadísticamente significativa en la coordinación motora a los 6 meses de la cirugía (90 vs. 74%; $p = 0,021$).

Conclusiones: La presencia de alteraciones neurológicas es muy frecuente en pacientes con obesidad mórbida y MASLD. Se observó una mejoría en los test psicométricos en la mayoría de las esferas cognitiva y motora tras la cirugía bariátrica.

142. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MÉTODOS NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON MASLD

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 y objetivos: La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) se ha convertido en la primera causa de hepatopatía crónica en nuestro medio. Es fundamental estratificar a los pacientes con MASLD según el grado de fibrosis hepática, ya que su presencia y progresión determina el pronóstico de la enfermedad. La biopsia hepática es el método de referencia para la estadificación de la fibrosis, pero es una técnica invasiva no exenta de riesgos. Esto ha conducido al desarrollo de métodos no invasivos. Nuestro objetivo es analizar la utilidad de FibroScan, NFS, APRI y FIB-4 en la evaluación de la presencia y el grado de fibrosis en MASLD, utilizando la biopsia hepática como prueba de referencia.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 210 pacientes sometidos a biopsia hepática entre marzo de 2019 y enero de 2023, seleccionando aquellos a los que se les había realizado FibroScan y extraído análisis de sangre simultáneamente o con una diferencia máxima de tres meses desde la biopsia hepática. Se excluyeron los pacientes sin confirmación histológica de esteatosis hepática (definida por un contenido de grasa en el hígado $\geq 5\%$ en la biopsia). Se calcularon los índices Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS), Fibrosis-4 Index (FIB-4) y AST to Platelet Ratio Index (APRI). En todos los marcadores se descartaron los resultados indeterminados. El grado de fibrosis se determinó usando el sistema METAVIR.

Resultados: Se analizaron 194 pacientes, detectando la presencia de esteatosis hepática en la biopsia del 44,3% de ellos, quienes fueron seleccionados para el estudio. Estos pacientes tenían una edad media de $54,5 \pm 10,6$ años, siendo la mayoría mujeres (76,7%). Los valores de rigidez hepática por FibroScan abarcaron desde 2,6 a 45 kPa (media: 8,6 kPa), mientras que los valores de los biomarcadores séricos oscilaron entre -5,2 y 1,3 (media: -2,1) para NFS, entre 0,2 y 9,3 (media: 1,8) para FIB-4 y entre 0,1 y 6,1 (media: 0,9) para APRI. En la biopsia hepática el 73,3% de los pacientes presentó F0-1, mientras que en el 26,8% restante se encontró fibrosis significativa ($F \geq 2$). Para la detección de fibrosis avanzada (F3-F4), FibroScan mostró una sensibilidad del 64,3% y una especificidad del 87,3% con un valor predictivo positivo del 50% y un valor predictivo negativo del 92,5%. Su grado de concordancia con la biopsia hepática fue moderado (índice kappa: 0,46). NFS mostró baja sensibilidad (25%) y alta especificidad (98,2%), con un grado de concordancia débil con la biopsia hepática (índice kappa: 0,3). Respecto a FIB4 y APRI, ambos mostraron alta sensibilidad (85,7% para FIB4 y 75% para APRI) y especificidad (86,1% para FIB4 y 81,2% para APRI), con un índice kappa de 0,55 y 0,36, respectivamente.

Conclusiones: FibroScan y FIB-4 son comparables a la biopsia hepática con un grado moderado de concordancia, constituyendo herramientas útiles para la detección no invasiva de fibrosis avanzada en pacientes con MASLD.

143. ESTUDIO DE HIPERFERRITINEMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DEL NORTE DE ESPAÑA: HIPERFERRITINEMIA METABÓLICA, UN NUEVO PARADIGMA

Helena González-Sánchez¹, Marta García-Calonge¹, Daniel Muñoz-Domínguez¹, Jacobo Martín-Sanz¹, José Eduardo Vilella¹, Lissa Franco², Luisa González-Diéguez², Carmen Álvarez-Navascués², María Varela² y Manuel Rodríguez²

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción: La hiperferritinemia es una alteración analítica frecuente que puede tener diversas causas y supone un motivo de derivación habitual a consultas de Hepatología. Aunque la hemocromatosis hereditaria (HH) tiene unos criterios diagnósticos específicos, es posible que los estudios genéticos se soliciten con dife-

rentes criterios. La disfunción metabólica es un problema creciente con repercusión a nivel hepático aún no del todo establecida.

Objetivos: Analizar las características y condiciones de derivación de los pacientes remitidos por hiperferritinemia y estudiar las causas de la misma, así como establecer el papel de la disfunción metabólica en estas alteraciones.

Métodos: Se incluyeron los pacientes derivados por hiperferritinemia entre enero/23 y agosto/24. Se realizó un análisis retrospectivo de las características basales y estudios realizados previos a la consulta especializada, así como de los estudios complementarios posteriores para establecer la causa final de hiperferritinemia. Se utilizaron los criterios clásicos para el diagnóstico de HH: elevación de IST en al menos 2 determinaciones + homocigosis C282Y en el gen HFE ± hiperferritinemia. Se utilizaron los siguientes criterios diagnósticos de hiperferritinemia metabólica: ausencia de otra causa + 1 mayor (esteatosis hepática, DM2 y obesidad) o ≥ 2 menores (sobrepeso, triglicéridos > 150 mg/dL, HDL < 45 mg/dL en hombres y < 55 en mujeres, glucemia basal alterada y HTA). Se consideró consumo perjudicial de alcohol > 40 g/día en mujeres y > 60 g/día en hombres.

Resultados: De los 139 pacientes derivados, la mayoría desde Atención Primaria, un 64% presentaba IST normal y un 6,5% no tenía ninguna determinación previa. De estos, el 52,5% tenía realizado el estudio genético del gen HFE y 6 pacientes habían realizado sangrías. Solo el 42,4% tenía realizada serología viral. Tras completar estudios, el 7,9% cumplía criterios para HH (72,7% hombres, mediana de edad, IST y ferritina: 57a, 84%, 917). Las causas de hiperferritinemia del resto de pacientes fueron: 54,7% hiperferritinemia metabólica (78,6% hombres, edad 61a, IST 38%, ferritina 717), 26,6% alcohol (91,2% hombres, edad 67a, IST 43%, ferritina 943), 4,7% enfermedades hematológicas, 7% otras enfermedades inflamatorias y 7% causa desconocida. El 88,2% de los pacientes con hiperferritinemia por alcohol también cumplía criterios metabólicos.

Conclusiones: La HH tiene unos criterios diagnósticos bien establecidos que no siempre son aplicados de forma adecuada en la práctica clínica habitual, dando lugar a pruebas y gastos innecesarios. Actualmente impresiona que la principal causa de hiperferritinemia es la disfunción metabólica con un posible papel sinérgico con el consumo de alcohol, al igual que en la esteatosis hepática MetOH. Conocer las guías y recomendaciones sobre estas patologías es de vital importancia para poder hacer un diagnóstico precoz y un tratamiento dirigido adecuado.

144. UTILIDAD DE LOS ÍNDICES NO INVASIVOS EN LA EVALUACIÓN DE MASLD

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 y objetivos: La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) comprende un amplio espectro de afecciones hepáticas que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis, la fibrosis y la cirrosis. Su prevalencia aumenta con la edad y la obesidad y está fuertemente relacionada con el síndrome metabólico, factores que comportan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer. La biopsia hepática es el *gold standard* para el diagnóstico de MASLD. 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 esteatosis hepática. Nuestro objetivo es evaluar la capacidad

predictiva de esteatosis hepática de CAP, HSI y TyG utilizando la biopsia hepática como prueba de referencia.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de 210 pacientes sometidos a biopsia hepática entre marzo de 2019 y enero de 2023. Se incluyeron en el estudio aquellos a los que se les había determinado el CAP y extraído análisis de sangre simultáneamente o con una diferencia máxima de tres meses desde la biopsia hepática, quedando un número final de 194 pacientes. Se calcularon los marcadores Hepatitis Steatosis Index (HSI: sexo, índice de masa corporal [IMC], alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], diabetes) y TyG (triglicéridos, glucosa). En todos los índices se descartaron los resultados indeterminados. Las biopsias se realizaron por vía percutánea utilizando agujas tipo Tru-cut de 16/18G. Se estableció el diagnóstico de esteatosis hepática si el depósito de grasa en el parénquima hepático era $\geq 5\%$ en la biopsia.

Resultados: Se analizaron 194 pacientes con una edad media de $51,9 \pm 13,5$ años, siendo la mayoría mujeres (73,2%). Los resultados de CAP abarcaron desde 100 a 400 dB/m (media: 242,9 dB/m), mientras que los valores de los biomarcadores séricos oscilaron entre 22,8 y 57,2 (media: 38,7) para HSI y entre 7,1 y 11,9 (media: 8,6) para TyG. En la biopsia hepática el 44,3% de los pacientes presentó esteatosis hepática, siendo 59 de ellos S1 (68,6%), 19 S2 (22,1%) y 8 S3 (9,3%). Para la detección de esteatosis hepática, CAP mostró una sensibilidad del 74,4% y una especificidad del 75,3% con un valor predictivo positivo del 71,8% y un valor predictivo negativo del 77,7%. Su grado de concordancia con la biopsia hepática fue moderado (índice kappa: 0,495). Respecto a HSI y TyG, ambos mostraron alta sensibilidad (98,5% para HSI y 91,8% para TyG) y baja especificidad (4% para HSI y 59,3% para TyG), con un índice kappa de 0,029 y 0,49, respectivamente.

Conclusiones: CAP y TyG son precisos y comparables a la biopsia hepática con un grado moderado de concordancia. Dado que CAP necesita de un dispositivo específico y un profesional entrenado que pueden no estar disponibles en todos los casos, TyG podría constituir el primer paso en el diagnóstico de MASLD.

145. MORTALIDAD Y RESPUESTA A CORTICOIDES DE PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE Y ACLF

Ana Suárez-Saro Fernández, Mónica Barreales Valbuena, Elena Gómez Domínguez, Álvaro Hidalgo Romero e Inmaculada Fernández Vázquez

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

Introducción: La hepatitis alcohólica grave (HAG) es una forma de daño hepático asociado al consumo de alcohol con elevada morbilidad. El desarrollo de fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF) se caracteriza por la descompensación de la función hepática acompañada de disfunción en otros órganos. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la relación entre ACLF y la mortalidad en pacientes con HAG, así como la respuesta a los corticoides en este subgrupo de pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes diagnosticados de HAG según los criterios de la NIAAA, con criterios de gravedad (Maddrey ≥ 32 y/o MELD ≥ 21) y tratados con corticoides entre 2016-2023. Se evaluó el desarrollo de ACLF durante el ingreso según los criterios del CLIF-C OF score. Se empleó la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, con un nivel de significación del 5%.

Resultados: Se incluyeron 65 pacientes con HAG, 13 (20%) presentaron ACLF. Los pacientes con ACLF mostraron valores más elevados de bilirrubina ($p = 0,03$) e INR ($p < 0,001$), así como puntuaciones de MELD ($p = 0,001$), MDF ($p < 0,001$), MELD 3,0 ($p = 0,009$) y MELD-Na ($p = 0,003$) superiores (tabla). La respuesta a corticoides

fue menor ($p = 0,003$) en pacientes con ACLF, con una mortalidad a los 28 días mayor ($p < 0,001$). Asimismo, los pacientes con ACLF-1 ($n = 2$) tuvieron una mejor respuesta a corticoides (100%), mientras que los de ACLF-2 ($n = 6$) y ACLF-3 ($n = 5$) presentaron respuestas inferiores (33,3% y 20%, respectivamente). La mortalidad a 28 días fue superior en pacientes con ACLF-2 (66,7%) y ACLF-3 (80%), no se registraron muertes en los pacientes con ACLF-1.

	NO-ACLF N= 52	ACLF N=13	P
Sexo (Varón %)	44 (84,62)	12 (92,31)	0,473
Edad (años)	50,29	51,92	0,525
Plaquetas	101,67 (66,77)	75,38 (53,97)	0,177
Creatinina	0,81 (0,78)	0,73 (0,53)	0,713
GPT (mg/dL)	55,61 (37,53)	50,15 (27,2)	0,624
GOT (mg/dL)	153,13 (95,29)	155,84 (93,29)	0,927
Bilirrubina día 0 (mg/dL)	11,83 (6,77)	16,54 (7,10)	0,03
Albúmina	2,84 (0,45)	2,77 (0,56)	0,638
Sodio	134,69 (5,03)	133,54 (7,32)	0,504
INR	1,92 (0,41)	2,6 (0,83)	<0,001
MDF	58,73 (21,09)	87,9 (39,68)	<0,001
MELD	23,34 (4,01)	27,85 (5,1)	0,001
MELD-Na	24,94 (4,18)	29,30 (5,65)	0,003
MEDL 3.0	25,56 (4,29)	29,15 (4,58)	0,009
GAHS	7,79 (1,23)	9,46 (1,51)	<0,001
IL día 7	0,26 (0,24)	0,60 (0,34)	<0,001
Respuesta a corticoides día 7, N (%)	40 (75,47)	5 (38,46)	0,003
Mortalidad 28 días N (%)	6 (11,53)	8 (61,53)	<0,001

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con hepatitis alcohólica grave (HAG) según la presencia de fallo hepático agudo sobre crónica (ACLF).

MDF = puntaje de discriminante de Maddrey, MELD = modelo para enfermedad hepática terminal, MELD-Na = MELD ajustado por sodio, GAHS = puntaje de hepatitis alcohólica de Glasgow, IL = índice de Lille.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que la presencia de ACLF-2 y 3 en pacientes con HAG se asocia con una mayor mortalidad y menor respuesta a corticoides. Estos hallazgos subrayan la necesidad de investigar estrategias terapéuticas alternativas en pacientes con HAG y ACLF 2 y 3.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

146. SEGURIDAD A LARGO PLAZO DEL SELADELPAR 10 MG CON HASTA 5 AÑOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Palak Trivedi¹, Stuart C. Gordon², Aliya Gulamhusein³, Alejandra Villamil⁴, Eric J. Lawitz⁵, John M. Vierling⁶, María Carlota Lordoño⁷, Andreas E. Kremer⁸, Christopher L. Bowlus⁹, Sarah Proehl¹⁰, Shuqiong Zhuo¹⁰, Daria B. Crittenden¹⁰ y Charles A. McWherter¹¹

¹Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, UK. ²Division of Hepatology, Henry Ford Hospital, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, EE. UU. ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Toronto Centre for Liver Disease, University of Toronto, Canadá. ⁴The Liver Autoimmunity Unit, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁵Texas Liver Institute, University of Texas Health San Antonio, EE. UU. ⁶Baylor College of Medicine, Houston, TX, EE. UU. ⁷Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España. ⁸University Hospital Zürich, Suiza. ⁹Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California Davis School of Medicine, Sacramento, CA, EE. UU. ¹⁰Gilead Sciences, Inc, Foster City, CA, EE. UU. ¹¹CymaBay Therapeutics, Inc, Fremont, EE. UU.

Introducción: Seladelpar (SEL) es un agonista selectivo PPARδ para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP). El ensayo RESPONSE fase III (NCT04620733) en pacientes con CBP con respuesta inadecuada/intolerancia a UDCA; SEL demuestra mejoras significativas en los marcadores colestásicos y prurito durante 1 año. Los % de pacientes con SEL y PBO con acontecimientos adversos (AA) y AA graves (AAG) fueron similares. Para evaluar la seguridad a largo plazo, se agruparon datos de pacientes con SEL 10 mg en 6 estudios con criterios de entrada similares.

Métodos: Se agruparon datos de AA de 2 estudios SEL vs. PBO y 4 estudios abiertos de los pacientes con SEL10 mg. La exposición al PBO se agrupó a partir de los 2 estudios controlados con PBO. Se calcularon las incidencias ajustadas por exposición de AA, AAG y AA de interés (AA relacionados con síntomas hepáticos, musculares, renales y pancreáticos).

Resultados: Al cierre de la base de datos, 486 pacientes recibieron SEL 10 mg: 355 tratados durante ≥ 1 año, 170 ≥ 2 años, 66 ≥ 3 años, 36 ≥ 4 años, 10 ≥ 5 años. La incidencia ajustada por exposición (100 años/paciente) para SEL10mg fue 48,3 para AA; 8,0 para AAG; 9,8 para AA de grado ≥ 3 y 6,1 para AA con relación hepática. Sin AAG relacionados con el tratamiento. Los AA con implicación muscular, renal y pancreática se produjeron en < 7 pacientes por 100 ptes/año. Los pacientes expuestos al PBO fueron 152: 117 tratados durante ≥ 12 semanas, 84 durante ≥ 6 meses y 57 durante 12 meses con PBO. La incidencia ajustada por exposición (100 ptes/año) para PBO fue 132 para AA; 7,8 para AAG; 12,2 para AA grado ≥ 3 y 13,3 para AA con relación hepática. Los AA que derivaron en la suspensión definitiva del tratamiento se produjeron en 2,9 pacientes por 100 ptes/año con SEL y 5,6 por 100 ptes/año con PBO.

Tasa de pacientes con acontecimientos adversos ajustado por exposición que han recibido Seladelpar 10 mg o placebo

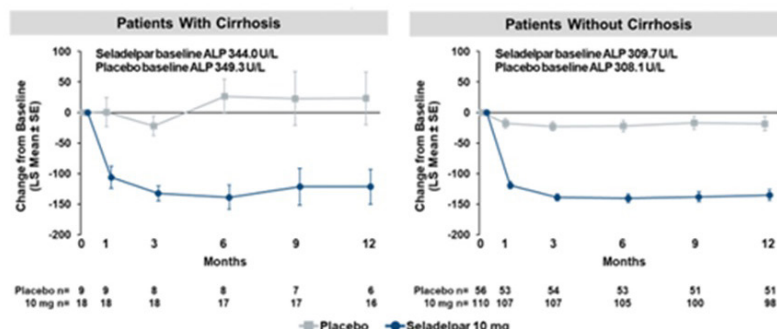
	Placebo (N = 152) E = 89,9 años n por 100 años paciente	Seladelpar 10 mg* (N=486) E =865,1 años n por 100 años paciente
Cualquier AA	132,3	48,3
Grado ≥ 3	12,2	9,8
AA grave	7,8	8,0
AA que deriva en interrupción del tratamiento	5,6	2,9
AA que deriva en interrupción del estudio	3,3	2,0
AA de interés		
Hepáticos	13,3	6,1
Musculares	8,9	6,9
Renales	0	0,7
Pancreáticos	1,1	0,6

* Los participantes podrían haber recibido dosis <10 mg en ciertos momentos durante el tratamiento. **Nota:** El tiempo de exposición incluye los periodos de tratamiento controlados con placebo y en abierto. N = número total de participantes incluidos en el análisis, n = número de participantes con un acontecimiento; E = tiempo total de exposición para el grupo en años. Los AA de interés se identifican mediante estrategias de búsqueda SMQ o FMQ preestablecidas. **Abreviaturas:** AA = acontecimiento adverso, FMQ = búsqueda médica de la FDA, SMQ = consulta normalizada en MedDRA para actividades regulatorias

Conclusiones: El análisis de una gran base de datos de seguridad para SEL a lo largo de 5 años indicó que SEL era bien tolerado con un perfil de seguridad similar a PBO.

Figura P-147

Cambios en FA en pacientes con CBP con y sin cirrosis al inicio del estudio tratados con Seladelpar o placebo en el ensayo RESPONSE



[Gráfica izquierda]

Pacientes con cirrosis

Cambios respecto al valor inicial (MC media $\pm$ EE)

Valor inicial FA con Seladelpar 344,0 L/S

Valor inicial FA con placebo 349,3 L/S

Meses

[Gráfica derecha]

Pacientes sin cirrosis

Cambios respecto al valor inicial (MC media $\pm$ EE)

Valor inicial FA con Seladelpar 309,7 L/S

Valor inicial FA con placebo 308,1 L/S

Meses

147. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SELADELPAR EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y CIRROSIS COMPENSADA EN EL ENSAYO DE FASE III CONTROLADO CON PLACEBO RESPONSE

Alejandra Villamil¹, Ziad Younes², Christopher L. Bowlus³, John M. Vierling⁴, Adam Vasura⁵, Andrea Galli⁶, Mordechai Rabinovitz⁷, Frederik Nevens⁸, Susheela Carroll⁹, Ke Yang⁹, Christophe Hezode⁹, Daria B. Crittenden⁹, Charles A. McWherter¹⁰ y Eric Lawitz¹¹

¹The Liver Autoimmunity Unit, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ²Gastro One, Germantown, TN, EE. UU. ³Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California Davis School of Medicine, Sacramento, EE. UU. ⁴Baylor College of Medicine, Houston, EE. UU. ⁵Department of Gastroenterology, University Hospital Ostrava, República Checa. ⁶Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Gastroenterologia Clinica, Firenze, Italia. ⁷University of Pittsburgh, Pittsburgh, EE. UU. ⁸Hepatology and Liver Transplantation, University Hospitals KU Leuven, and Center of European Reference Network (ERN) RARE-LIVER, Leuven, Bélgica. ⁹Gilead Sciences, Inc, Foster City, EE. UU. ¹⁰CymaBay Therapeutics, Inc, Fremont, EE. UU. ¹¹Texas Liver Institute, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, EE. UU.

Introducción: En el ensayo RESPONSE (NCT04620733), Seladelpar (SEL), redujo significativamente los marcadores de colestasis en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) en 12 meses vs. PBO. En un análisis de subgrupo previo, un mayor % de cirróticos alcanzaron el criterio combinado bioquímico de valoración (FA < 1,67xLSN, reducción de FA $\geq$ 15%, y BT < LSN) en el grupo SEL (38,9%) vs. PBO (22,2%). Ahora aportamos datos sobre resultados adicionales de bioquímica y seguridad en pacientes con/sin cirrosis.

Métodos: Pacientes con CBP y respuesta inadecuada/intolerancia al UDCA, FA $\geq$ 1,67xLSN, y BT < 2xLSN recibieron diariamente por vía oral SEL 10 mg o PBO (2:1) durante 12 meses. La cirrosis quedó definida por anamnesis, biopsia hepática, elastografía transitoria (> 16,9 kPa), características radiológicas o de laboratorio. Se evaluó la seguridad y los cambios en FA, γ -GT, y AAT en pacientes con/sin cirrosis.

Resultados: De 193 pacientes, 27(14,0%) presentaban cirrosis compensada Child-Pugh A al inicio del estudio: 18 recibieron SEL y

9 PBO. Los cirróticos presentaban mayor rigidez hepática media (18,8 kPa), FA (345,8L/S) y BT (0,97 mg/dL) al inicio vs. no cirróticos (7,9 kPa; 309,2L/S y 0,72 mg/dL, respectivamente). Al mes 12, el cambio medio vs. inicio en FA para cirróticos y SEL fue -121,4L/S vs. 23,2L/S para PBO, y -134,8 L/S para SEL vs. -18,0 L/S para PBO en no cirróticos. Hubo reducciones numéricas mayores en γ -GT y FA con SEL vs. PBO independientemente del estado de cirrosis. El tipo de incidencias de AA con SEL fueron similares a las observadas con PBO en pacientes con/sin cirrosis. Ningún cirrótico discontinuó SEL por AA. La elevación de ALT o AST > 3xLSN se produjo en 1 (5,6%) cirróticos en el grupo de SEL vs. 2 (22,2%) con PBO.

Conclusiones: SEL redujo los biomarcadores de colestasis y lesión hepática en pacientes con cirrosis compensada y sin cirrosis. Fue seguro y bien tolerado.

148. ATENUACIÓN, CUASI RESOLUCIÓN Y PREVENCIÓN DEL PRURITO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA TRATADOS CON SELADELPAR: ANÁLISIS SECUNDARIO DE PATRONES DE CAMBIO DEL PRURITO EN EL ENSAYO RESPONSE

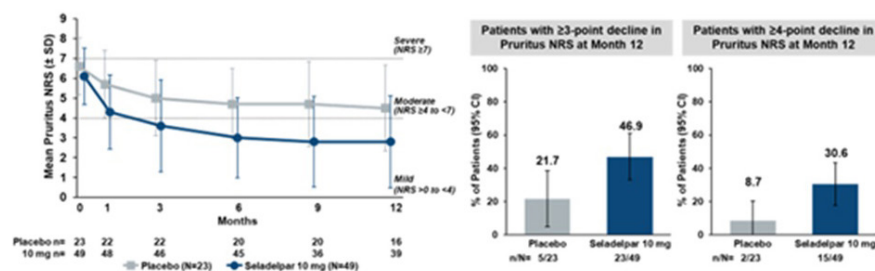
Andreas E. Kremer¹, Cynthia Levy², Marlyn J. Mayo³, Christopher L. Bowlus⁴, Kris V. Kowdley⁵, Gideon M. Hirschfield⁶, Susheela Carroll⁷, Ke Yang⁷, Christophe Hezode⁷, Daria B. Crittenden⁷, Charles A. McWherter⁸ y David E.J. Jones⁹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zurich, University of Zürich, Suiza. ²Division of Digestive Health and Liver Diseases, University of Miami School of Medicine, Miami, EE. UU. ³Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas SW Medical Center, Dallas, EE. UU. ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California Davis School of Medicine, Sacramento, EE. UU. ⁵Liver Institute Northwest, Seattle, EE. UU. ⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Toronto Centre for Liver Disease, University of Toronto, Canadá. ⁷Gilead Sciences, Inc, Foster City, EE. UU. ⁸CymaBay Therapeutics, Inc, Fremont, EE. UU. ⁹Department of Medical Sciences, NIHR Newcastle Biomedical Research Centre, Newcastle, UK.

Introducción: El prurito colestásico en la colangitis biliar primaria (CBP) es debilitante y no tiene tratamientos eficaces. En el ensayo RESPONSE fase III (NCT04620733), Seladelpar (SEL), un ago-

Figura P-148

NRS media de prurito a lo largo del tiempo y Reducción de NRS en pacientes con CBP con prurito moderado o intenso (NRS ≥ 4) en el ensayo RESPONSE



[Gráfica izquierda]

NRS media de prurito (±DT)

Placebo n=

Meses

Intenso (NRS ≥ 7) Moderado (NRS ≥ 4 a < 7)Leve (NRS > 0 a < 4)

[Gráfica derecha]

Pacientes con reducción ≥ 3 puntos en NRS de prurito en el mes 12Pacientes con reducción ≥ 4 puntos en NRS de prurito en el mes 12

% de pacientes (95 % IC)

nista selectivo PPAR δ , redujo significativamente el prurito moderado o intenso (NRS ≥ 4 como valoración inicial) vs. placebo (PBO). Aquí profundizamos la evaluación de los patrones del prurito

Métodos: Los pacientes (ptes) con CBP que recibieron UDCA ≥ 12 meses o presentaron intolerancia y mostraban valores para FA $\geq 1,67 \times \text{LSN}$ y la BT $< 2 \times \text{LSN}$ fueron aleatorizados 2:1 para recibir SEL 10 mg/día oral o PBO en 12 meses. Evaluamos las tendencias en el tiempo en la NRS media y cambios en prurito mediante varios umbrales en ptes con NRS ≥ 4 o NRS ≥ 7 (picor intenso) al inicio. También se evaluó el prurito en ptes sin picor (NRS = 0) al inicio y la seguridad por subgrupo de NRS inicial (≥ 4 o < 4).

Resultados: 72/193 ptes presentaban NRS inicial ≥ 4 , 49 se asignaron aleatoriamente a SEL y 23 a PBO; 16 ptes de SEL y 12 de PBO tenían NRS ≥ 7 . En los ptes con NRS ≥ 4 inicial, SEL redujo la intensidad media del picor de moderado a leve desde el mes 3 al mes 12; mientras la intensidad media del picor para PBO permaneció moderada. Para los ptes con NRS ≥ 4 inicial, 46,9% de los tratados con SEL presentaron reducción ≥ 3 puntos de NRS vs. 21,7% en PBO en el mes 12; 30,6% en SEL vs. 8,7% en PBO logró una reducción ≥ 4 puntos de NRS. Un % mayor de ptes con NRS ≥ 4 inicial, (26,5%) y NRS ≥ 7 (18,8%) en SEL experimentaron la cuasi resolución de picor en el mes 12 vs. 0% en PBO. En los ptes sin picor al inicio 26,7% (4/15) en PBO informaron prurito en el mes 12 vs. 0% (0/30) en SEL. Informaron de AA en 88,9% y 84,3% de los ptes con NRS inicial ≥ 4 y NRS < 4 , respectivamente, con proporciones similares en todos los grupos.

Conclusiones: SEL redujo la gravedad del prurito en el tiempo y condujo a la cuasi resolución en algunos ptes, efecto no observado con PBO. Mitigó la aparición de prurito en ptes sin prurito. Fue seguro y bien tolerado.

149. RELEVANCIA CLÍNICA Y CARACTERÍSTICAS COLEFÍLICAS DE CONJUGADOS DE ÁCIDOS BILIARES RAROS GENERADOS POR LA MICROBIOTA INTESTINAL

Nazaret Hortelano Hernández^{1,2}, Álvaro G. Temprano^{1,2}, Marta R. Romero^{1,2}, Lucía LLera¹, Rocío I.R. Macías^{1,2}, Kevin Delgado-Calvo¹, Rebeca P. Marijuan¹, María Reviejo^{1,2}, M.A. Serrano^{1,2}, María Rullán³, Jesús Urman³, Carmen Berasain⁴, Matías A. Ávila⁴, María J. Monte^{1,2} y José J.G. Marín^{1,2}

¹Grupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, IBSAL, Salamanca,

España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ⁴Laboratorio de Hepatología, Programa de Tumores Sólidos, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción y objetivos: Tras ser secretados a la bilis y llevar a cabo su papel digestivo en el intestino, los ácidos biliares (ABs) se reabsorben en el íleon y son transportados de nuevo al hígado, completando así su circulación enterohepática. Recientemente, se ha descrito que, durante su tránsito intestinal, se generan conjugados microbianos raros de ABs (CMABs). En este trabajo hemos dilucidado si los CMABs se comportan como moléculas colefílicas, de forma similar a los ABs principales, y si su presencia en el conjunto de ABs en la bilis puede estar relacionada con una alteración asociada a enfermedades hepatobiliares subyacentes.

Métodos: Se llevó a cabo la síntesis y caracterización química de tres especies moleculares de CMABs, obtenidas mediante un enlace amida entre el ácido cólico (CA) y diferentes aminoácidos, concretamente, tirosina (Tyr-CA), fenilalanina (Phe-CA) y leucina (Leu-CA). En muestras de bilis recogidas de pacientes sometidos a procesos quirúrgicos o endoscópicos se determinaron los niveles de CMABs mediante HPLC-MS/MS. La evaluación del comportamiento colefílico de los CMABs se llevó a cabo en modelos celulares y animales.

Resultados: Se detectaron pequeñas cantidades de CMABs (típicamente < 100 moléculas/millón de ABs totales) en la bilis de algunos (pero no todos) pacientes con diferentes patologías hepatobilio-pancreáticas: estenosis benigna (4/10), coledocolitiasis (8/25), adenocarcinoma ductal pancreático (27/55), colangiocarcinoma extrahepático (7/33), colangiocarcinoma intrahepático (7/10) y carcinoma hepatocelular (8/12). Se encontró una relación inversa de la concentración total de ABs con la abundancia de CMABs, pero no de esta con la edad de todos los pacientes o con la evolución clínica de los pacientes con cáncer. La inyección intravenosa a ratas de CMABs y ácido glicocólico (GCA) produjo una secreción en la bilis igualmente rápida y eficaz para todas las especies moleculares inyectadas. La adición de GCA y CMABs al lumen del íleon de rata aislado *in situ* y libre de microbiota también dio lugar a una eficaz absorción intestinal y posterior secreción a bilis de GCA y CMABs, con similar magnitud y desarrollo temporal. En ambos modelos ex-

perimentales, los CMABs aparecían en bilis sin sufrir una desconjugación significativa. La captación de CMABs estaba estimulada en células con expresión forzada y estable de transportadores humanos de ABs (NTCP, ASBT, OATP1B1 y OATP1B3), mientras que se reducía por incubación con inhibidores selectivos de estos transportadores.

Conclusiones: Los CMABs se comportan como compuestos colefilicos, es decir son captados y secretados a bilis por transportadores de ABs con una eficacia similar a la de los ABs primarios principales conjugados con taurina o glicina. La aparición de CMABs en la bilis de algunos pacientes no está relacionada con la disfunción hepatobiliar sino, probablemente, con cambios en la microbiota que favorecen la proliferación de especies capaces de generar CMABs.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

150. IMPACTO DE LOS FENOTIPOS NO CLÁSICOS DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP) EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA Y EN EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

Pinelopi Arvaniti^{1,2,3}, Helena Hernández-Évole^{1,2,3}, Magdalena Salcedo⁴, Ignasi Olivas^{1,2,3}, Nerea Catarina Quintáns⁵, Cristina Montón⁶, Margarita Sala⁷, Ares Villagrasa⁸, Mar Riveiro-Barciela⁸, Agustín Castiella⁹, Álvaro Díaz-González¹⁰, Indhira Pérez-Medrano¹¹, Carmen Álvarez-Navascués¹², Ana Arencibia¹³, Emily Larrea¹⁴, Rosa M. Morillas¹⁵, Javier Ampuero¹⁶, Sara Lorente Pérez¹⁷, Isabel Conde¹⁸, Alejandra Villamil¹⁹, Montserrat García-Retortillo²⁰, Pilar Griño²¹, Héctor Calduch²¹, Beatriz Mateos²², Judith Gómez²³, Miren García²⁴, Diana Horta²⁵, María Ríos Peset²⁶, Ismael El Hajra²⁷, Raquel Lamas²⁸, Natalia García²⁹, Paqui Cuenca³⁰, Silvia Goñi³¹, Isabel Aured³², Gabriel Mezzano³³, Inmaculada Castelló³⁴, Berta Lapeña³⁵, Carmen Vila³⁶, Raquel Ríos³⁷, Vanesa Bernal³⁸, Eva Fernández-Bonilla³⁸, Marlene Padilla¹, Pere Borràs²⁵, María del Barrio¹⁰, Javier Martínez-González²², Natalia Soboenko¹⁹, Eva María Zapata⁹, Lissa María Franco¹², María Valenzuela Quintero⁷, Sheila González⁶, Marina Berenguer¹⁸, Antonio Oliveira¹⁴, Álvaro Giménez⁴, Sergio Rodríguez-Tajes^{1,2,3} y María Carlota Londoño^{1,2,3}

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

²Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERED), Barcelona, España. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPs), Barcelona, España. ⁴Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. ⁵Aparato Digestivo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. ⁶Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de València, España. ⁷Aparato Digestivo, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. ⁸Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁹Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ¹⁰Departamento 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. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

¹⁵Departamento de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ¹⁶Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹⁷Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, España. ¹⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. ¹⁹Unidad de Autoinmunidad Hepática Sección de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ²⁰Sección de hepatología, Departamento de Gastroenterología, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari San Juan d'Alacant, Alicante, España. ²²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. ²³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁴Unidad de gestión clínica Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, España. ²⁶Aparato Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova de València, España. ²⁷Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. ²⁸Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Toledo, España. ²⁹Aparato Digestivo, Hospital de Manises, Valencia, España. ³⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ³¹Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ³²Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital San Jorge, Huesca, España. ³³Servicio de Gastroenterología, Hospital del Salvador-Universidad de Chile, Salvador, Chile. ³⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, España. ³⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Pedro, La Rioja, España. ³⁶Servicio Digestivo (Endumsalut), Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, España. ³⁷Aparato Digestivo, Hospital Universitario General de Villalba, España. ³⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miquel Servet, Zaragoza, España.

Introducción: Aunque la forma clásica de CBP tiene una progresión lenta y una respuesta favorable al tratamiento, otros fenotipos de la enfermedad caracterizados histológicamente por inflamación portal y/o ductopenia se asocian con un peor pronóstico.

Objetivos: 1) Catalogar los fenotipos no clásicos de la CBP según parámetros bioquímicos al diagnóstico, 2) identificar el impacto de los fenotipos no clásicos en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad y 3) estudiar los factores pronósticos específicos de cada fenotipo de CBP.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 505 pacientes con CBP tratados con fármacos de segunda línea (2L), bezafibrato y/o obeticolico, incluidos en el registro Col-Hai. Se excluyeron pacientes con variante CBP/hepatitis autoinmune. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos (G). G1: fosfatasa alcalina (FA) < 4 x límite superior de lo normal (LSN) y alanina aminotransferasa (ALT) < 2xLSN, G2: FA < 4xLSN y ALT ≥ 2xLSN y G3: FA ≥ 4xLSN. Se calculó la supervivencia libre de eventos de descompensación, muerte o trasplante hepático (SLE) y se estudiaron los factores asociados con el pronóstico en cada grupo.

Resultados: La mayoría de los pacientes (n = 444, 88%) eran mujeres, con una mediana de edad de 51 años (RIQ: 43-58). El 61% (n = 308) pertenecían al G1, el 33% (n = 163) al G2 y el 7% (n = 34) al G3. Al diagnóstico, los pacientes de los G2 y G3 presentaban una rigidez hepática más elevada (G1 5,8, G2 7,8 y G3 9,8; p < 0,001) y una mayor frecuencia de prurito (G1 28%, G2 46%, G3 42%; p < 0,001). En el último seguimiento, el porcentaje de pacientes con FA < 1xLSN (G1 48%, G2 20%, G3 20%, p < 0,001), < 1,5xLSN (G1 80%, G2 68%, G3 38%; p < 0,001) y < 1,67xLSN (G1 82%, G2 72%, G3 47%, p < 0,001) fue significativamente menor en pacientes del G2 y G3. Tras una mediana de seguimiento de 110 meses (RIQ: 65-174), los pacientes del G2 presentaron una menor SLE (p = 0,002 vs. G1). A

diferencia de los pacientes del G1, en pacientes del G2, la FA no se asoció de forma independiente con la SLE. En este subgrupo (G2), solo la AST (HR 1,047, $p < 0,001$ y HR 1,034, $p = 0,027$) y las plaquetas (HR 1,001, $p = 0,006$ y HR 1,001, $p < 0,001$) antes y después del inicio de la 2L se asociaron de forma independiente con la SLE. En el G3, los resultados son similares al G2, pero el bajo número de eventos impide realizar un análisis multivariado.

Conclusiones: Los fenotipos no clásicos de CBP tienen un peor pronóstico a largo plazo y una menor respuesta al tratamiento. En pacientes con CBP y transaminasas elevadas, la AST y las plaquetas son el principal factor asociado con el pronóstico. Se necesitan estudios para determinar el impacto de la normalización de la AST en el pronóstico de estos pacientes.

151. EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON HEPATITIS AUTOINMUNE SE ASOCIA CON UNA ALTA TASA DE RESPUESTA BIOQUÍMICA Y MEJORÍA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Mar Riveiro-Barciela^{1,2,3,4}, Lourdes Ruiz-Ortega^{1,2}, Diego Rincón⁵, Rosa Rota⁶, Indhira Pérez-Medrano⁷, Elena Gómez⁸, Javier Ampuero^{3,9}, Juan Carlos Ruiz-Cobo^{1,2}, Jesús M. González¹⁰, María-Carlota Londoño^{3,4,11} y Magdalena Salcedo^{3,5}

¹Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ²Universitat Autònoma de Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), España. ⁵Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. ⁶Liver Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet, España. ⁷Gastroenterology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ⁸Gastroenterology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁹Gastroenterology Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Institute of Biomedicine of Sevilla (IBIS); Department of Medicine, University of Sevilla, España. ¹⁰Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Salamanca, España. ¹¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción: La evidencia sobre seguridad y eficacia de los tratamientos de tercera línea para la hepatitis autoinmune (HAI) es escasa. Recientemente, se han publicado datos de la terapia biológica (rituximab e infliximab), pero el número de cirróticos incluidos era limitada, a pesar de que 1/2 niños y 1/3 adultos con HAI se diagnostican en fase de cirrosis. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto del tratamiento con rituximab en pacientes cirróticos con HAI.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó todos los pacientes del registro ColHai con HAI diagnosticada por biopsia (criterios simplificados ≥ 6), que recibieron tratamiento con rituximab en fase de cirrosis (histología, ecografía, elastografía y/o descompensación). Se definió respuesta bioquímica (RB) como AST y ALT normales y RB completa (RBC) si IgG también normal.

Resultados: Se incluyeron 20 adultos cirróticos procedentes de 8 hospitales: 15 (75%) mujeres, edad mediana 48 (IQR 23-61) años. Indicación para rituximab: 15 (85%) HAI refractaria, 3 (15%) intolerancia a terapias previas, 2 (10%) patología concomitante. 15 eran cirróticos al diagnóstico de la HAI, el 5 restante progresó por mal control de la HAI. La mediana desde el diagnóstico hasta rituximab fue 57,6 (15,4-158,1) meses. Al inicio de rituximab 2 (10%) estaban descompensados y el MELD fue 10 (7-13). 16 (80%) tenían signos de HTP, incluyendo 5 (25%) con varices esofágicas. Al inicio de rituxi-

mab solo 1 (5%) paciente estaba en RBC (indicación patología concomitante). Tras rituximab, 16 (80%) alcanzaron RBC. 6/16 presentaron *flare* tras el rituximab, en una mediana de 5,1 (1,8-11,5) meses tras RBC. Ningún paciente desarrollo ACLF como consecuencia del *flare*, si bien una paciente si presentó descompensación y requirió trasplante hepático. Los *flares* se controlaron con aumento de dosis de prednisona y 4 con nueva dosis de rituximab. 2 (10%) presentaron reacciones adversas, y 6 (30%) infecciones tras el tratamiento con rituximab y 2 (10%) tumores cutáneos. 1 (5%) paciente falleció como consecuencia del linfoma por el que recibió rituximab. Todos los pacientes recibieron dosis periódicas de rituximab (4 cada 6 meses y 15 ajustada a respuesta), salvo 1 que solo recibió pauta de inducción. La mediana de dosis fue de 2 (rango, 1-7). Rituximab se asoció a reducción de corticoterapia en 16 (80%) y suspensión de ≥ 1 inmunosupresor en 9 (45%) pacientes. La mediana de seguimiento (FU) tras rituximab fueron 19 (IQR 11-33) meses. Al último FU 13 (65%) seguían bajo rituximab, 16 (80%) estaban en RB y 11 (55%) en RBC. La comparación entre las variables prerrituximab y último FU, mostró mejoría de todos los parámetros, incluyendo mejoría significativa del MELD (10,8 vs. 8,5, $p = 0,034$).

Conclusiones: En pacientes con cirrosis autoinmune rituximab no solo es eficaz, con tasa de RBC del 80%, sino que se asocia a una mejoría en la función hepática. Los *flares* no se asociaron a ACLF, y se manejaron con nuevas dosis de rituximab y corticoides.

152. MUTATIONAL ANALYSIS OF BILE CELL-FREE DNA IN PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS: A PILOT STUDY

María Arechederra^{1,2,3}, Emil Bik⁴, Carla Rojo¹, Jasmin Elurbide^{1,3}, María Elizalde¹, Beata Kruk⁵, Maciej Krasnodębski⁴, Jan Pertkiewicz⁴, Sławomir Kozielec⁴, Michał Grąt⁴, Joanna Raszeja-Wyszomirska⁴, María Rullan^{2,6}, Gorka Alkorta⁷, Daniel Oyón⁸, Maite G. Fernández-Barrena^{1,2,3}, Lena S. Candels⁹, Andrzej Bialek¹⁰, Lukasz Krupa^{11,12}, Kai Markus Schneider^{13,14,15,16}, Jesús Urman^{2,6}, Pavel Strnad⁹, Christian Trautwein¹⁷, Piotr Milkiewicz^{2,18}, Marcin Krawczyk^{3,19}, Matías A. Ávila^{1,2,3} and Carmen Berasain^{1,3}

¹Hepatology Laboratory, Solid Tumors Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. ²IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain. ³National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain. ⁴Liver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Poland. ⁵Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Poland. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Navarra University Hospital, Pamplona, Spain. ⁷CIMA LAB Diagnostics, University of Navarra, Pamplona, Spain. ⁸Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁹Medical Clinic III, Gastroenterology, Metabolic Diseases and Intensive Care, University Hospital RWTH Aachen, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN RARE LIVER), Aachen, Germany. ¹⁰Department of Gastroenterology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland. ¹¹Department of Gastroenterology and Hepatology with Internal Disease Unit, Teaching Hospital No 1 in Rzeszów, Poland. ¹²Medical Department, University of Rzeszów, Rzeszów, Poland. ¹³Department of Medicine 1, University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität (TU), Dresden, Germany. ¹⁴Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD), Technische Universität (TU), Dresden, Germany. ¹⁵Else Kroener Fresenius Center for Digital Health, Medical Faculty Carl Gustav Carus, TUD Dresden University of Technology, Dresden, Germany. ¹⁶Department of Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Germany. ¹⁷Department of Toxicology, Leibniz Research Centre for Working

Environment and Human Factors (IfAdo), Dortmund, Germany.

¹⁸Translational Medicine Group, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland. ¹⁹Department of Gastroenterology, Hepatology and Transplant Medicine, Medical Faculty, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany.

Introduction: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic liver disease characterized by inflammation and fibrosis of the bile ducts conferring an increased risk of cholangiocarcinoma (CCA). However, detecting CCA early in PSC patients remains challenging due to limited sensitivity of conventional diagnostic methods, such as imaging or bile duct brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). In this study, we aim to evaluate the potential of bile cell-free DNA (cfDNA) mutational analysis, termed the Bilemut assay, as a tool for CCA detection in PSC patients.

Methods: A total of 63 PSC patients undergoing ERCP due to bile duct strictures were prospectively recruited. Bile samples were collected during ERCP, and cfDNA was extracted and analyzed using the OncoPrint™ Pan-Cancer Cell-Free assay. A control group of 20 healthy liver donors was included for comparison. Next generation sequencing for 52 genes was performed and samples with a mutant allele frequency (MAF) $\geq 0.1\%$ were considered Bilemut positive. Clinical data were analyzed to assess any correlation between mutational status and clinical characteristics or malignancy outcomes.

Results: cfDNA mutational analysis was successfully performed on all bile samples. Mutations were detected in 36.5% (23/63) of PSC patients, with the most frequently mutated genes being *KRAS* (65%), *GNAS* (30%), and *TP53* (17%). Comparatively, only 10% (2/20) of healthy donors showed a mutation, significantly lower than in PSC patients ($p = 0.0269$). The clinical characteristics of Bilemut-positive and Bilemut-negative patients were comparable, though there was a trend towards a lower prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) in the Bilemut-positive group. Among PSC patients diagnosed with CCA during follow-up, 75% were Bilemut-positive, suggesting an association between mutational status and malignancy risk.

Conclusions: Mutational analysis of cfDNA obtained from bile collected from PSC patients undergoing ERCP is feasible. The routine implementation of the Bilemut assay may help identifying patients needing closer surveillance and further imaging studies.

153. EFFECT OF ELAFIBRANOR ON PRURITUS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: SYMPTOM SEVERITY AND QUALITY OF LIFE MEASUREMENTS FROM THE PHASE III ELATIVE® TRIAL

Sergio Rodríguez Tajés¹, Andreas E. Kremer², Kris V. Kowdley³, Cynthia Levy⁴, Marlyn J. Mayo⁵, Jörn M. Schattenberg⁶, Nuno Antunes⁷, Elaine Böing⁷, Dimitar Tonev⁸, Nathan Touati⁸ and David Jones⁹

¹Liver Unit, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, Spain. ²Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Switzerland. ³Liver Institute Northwest, Seattle, WA, USA. ⁴Schiff Center for Liver Diseases, University of Miami, Miami, FL, USA. ⁵Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA. ⁶Department of Internal Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany. ⁷Ipsen, Cambridge, MA, USA. ⁸Ipsen, Boulogne-Billancourt, France. ⁹Institute of Cellular Medicine and NIHR Newcastle Biomedical Research Center, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom.

Introduction and objectives: Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare autoimmune cholestatic liver disease, in which pruritus is a commonly reported symptom that negatively impacts quality of life

(QoL). In the phase III ELATIVE® trial, elafibranor, a PPAR agonist exerting effects on both PPAR α and PPAR δ , significantly improved prognostic biomarkers of cholestasis in PBC. Here, the effect of elafibranor on the patient (pt)-reported pruritus measures 5-D Itch and PBC-40 Itch is reported.

Methods: The 5-D Itch and PBC-40 questionnaires were recorded at each study visit in ELATIVE® (NCT04526665), in which pts with PBC were randomised to elafibranor 80 mg or placebo. 5-D Itch has 5 domains, with scores for each ranging from 1 to 5, for a total of 5 (no pruritus) to 25 (most severe). PBC-40 has 6 domains, including a PBC-40 Itch domain consisting of 3 questions for a maximum score of 15 (most severe). Change from baseline (BL) to Week (Wk) 52 in 5-D Itch and PBC-40 Itch in pts with moderate-to-severe pruritus (BL PBC Worst Itch Numeric Rating Scale [PBC WI-NRS] $\geq 4/10$) is reported. Analyses of total scores used a mixed model for repeated measures with treatment, visits until Wk 52 and treatment by visit interaction as fixed factors and adjusted for BL scores and stratification factors; p values are nominal. Shifts in responses from BL to Wk 52 to specific individual 5-D Itch domains/questions and PBC-40 Itch questions were analysed post hoc and are descriptively presented.

Results: Of 161 randomised pts, 66 (41%) had moderate-to-severe pruritus at BL (elafibranor: 44; placebo: 22). Pts receiving elafibranor had greater reductions at Wk 52 in 5-D Itch total score vs. placebo (LS mean difference [95%CI]: -3.0 [-5.5, -0.5]; $p = 0.0199$). For the Duration domain, 14/24 (58%) pts receiving elafibranor had itching duration reduced from ≥ 6 hours/day to < 6 hours/day from BL to Wk 52 vs. 3/11 (27%) pts receiving placebo. In response to the sleep question of the Disability domain, 20/25 (80%) pts receiving elafibranor with at least frequently delayed sleep (score ≥ 3) improved to occasionally delayed sleep or no disturbance (score < 3) from BL to Wk 52 vs. 3/10 (30%) pts receiving placebo. Pts receiving elafibranor had greater, clinically meaningful, 2 reductions at Wk 52 in PBC-40 Itch total score vs. placebo (LS mean difference [95%CI]: -2.3 [-4.0, -0.7]; $p = 0.0070$). Similar reductions to those observed in 5-D Itch domains from BL to Wk 52 were seen in mean scores for the individual PBC-40 Itch questions with elafibranor vs. placebo.

Conclusions: In pts with PBC, elafibranor resulted in improvements in 5-D Itch and PBC-40 Itch, emphasizing its potential to reduce both the severity of pruritus and impact on QoL, and address an important unmet need.

154. UTILIDAD DEL CAP EN LA DETECCIÓN DE ESTEATOSIS (ES) DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI): RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN ESPAÑA

Ignasi Olivas Alberch¹, María del Barrio², Paula Esteban³, Pínelopi Arvaniti¹, Helena Hernández-Évole¹, Marlene Padilla¹, Mar Riveiro-Barciela³, Álvaro Díaz², Sergio Rodríguez Tajés^{1,4} y María Carlota Londoño^{1,5}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi y Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Departamento 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. ³Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España. ⁵Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España.

Introducción: El “controlled attenuation parameter (CAP)” permite detectar la presencia de ES en pacientes con HAI con una

elevada precisión. Sin embargo, no hay estudios que evalúen la utilidad del CAP en el seguimiento de pacientes con HAI.

Objetivos: 1) Evaluar la utilidad del CAP en la detección de ES durante el seguimiento de pacientes con HAI, 2) Estudiar los factores predictivos del desarrollo de ES, 3) Determinar el papel de los corticoides (CS) en la aparición de ES.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 293 pacientes con HAI confirmada por biopsia y al menos una determinación del CAP durante la realización de la elastografía hepática (EH). Se excluyeron pacientes con enfermedad hepática concomitante y variantes de la HAI. Se utilizó un punto de corte de CAP de 275 dB/m confirmar la presencia de ES. Se analizaron los factores predictivos de desarrollo de cirrosis y supervivencia libre de eventos (SLE) de descompensación, muerte o trasplante.

Resultados: La mayoría de los pacientes eran mujeres (n = 206, 70%) con una mediana de edad de 55 años (RIQ: 42-64). Al diagnóstico de la HAI, 64 pacientes (22%) tenían dislipemia, 33 (11%) diabetes (DM), y 27 (9%) obesidad. Sesenta pacientes (20%) tenían ES por biopsia o ecografía, 73% de estos cumplían criterios de ES hepática metabólica (MASLD). Los pacientes con ES tenían una mayor prevalencia de diabetes (23 vs. 9%, p = 0,004) y un IMC más elevado (30 vs. 25 kg/m², p < 0,001). Ni la ES, ni la DM al diagnóstico se asociaron con un mayor riesgo de cirrosis. De los 234 pacientes sin ES al diagnóstico, 31 (14%) desarrollaron ES (CAP ≥ 275) tras una mediana de seguimiento de 9 años (RIQ: 6-13). En la primera EH realizada tras una mediana de 24 meses (RIQ: 5-71), los pacientes que desarrollaron ES tenían un CAP más elevado (242 vs. 205 dB/m, p = 0,006) y una rigidez hepática similar (6 vs. 6,3 kPa, p = 0,555). Usando un modelo de regresión lineal con medidas repetidas se observó un aumento significativo del CAP durante el seguimiento en pacientes que desarrollaron ES ($F_{(1, 208)} = 58,44$, p < 0,001). El único factor asociado con el desarrollo de esteatosis fue el IMC al momento de la realización de la primera elastografía hepática, el cual fue significativamente más elevado en pacientes que desarrollaron esteatosis (28 vs. 24 kg/m², p = 0,023). No se encontró una correlación significativa entre el IMC y la dosis o duración de los corticoides. La dosis inicial y la duración del tratamiento con corticoides no se asociaron a un mayor riesgo de desarrollar ES. El desarrollo de ES durante el seguimiento no se asoció con una peor respuesta al tratamiento o un aumento en el riesgo de desarrollar cirrosis. El bajo número de eventos en esta cohorte impidió evaluar el papel de la esteatosis en la SLE.

Conclusiones: El CAP permite detectar la presencia de ES en pacientes con HAI. Ni la dosis ni la duración de los corticoides se asociaron al desarrollo de esteatosis durante el seguimiento.

155. IMPACT OF ELAFIBRANOR ON MARKERS OF DISEASE ACTIVITY AND PROGRESSION IN PATIENTS WITH ADVANCED PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

María-Carlota Londoño¹, Kris V. Kowdley², Christopher L. Bowlus³, Marlyn J. Mayo⁴, John M. Vierling⁵, Ira M. Jacobson⁶, Nuno Antunes⁷, Marwan Sleiman⁸, Nathan Touati⁸, Claudia O. Zein⁹ and Cynthia Levy¹⁰

¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, Spain. ²Liver Institute Northwest, Seattle, WA, USA. ³Division of Gastroenterology and Hepatology, UC Davis School of Medicine, Sacramento, CA, USA. ⁴Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA. ⁵Section of Gastroenterology and Hepatology, and Division of Abdominal Transplantation, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. ⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, NYU Langone Health, New York, NY, USA. ⁷Ipsen, Cambridge, MA, USA. ⁸Ipsen, Boulogne-Billancourt, Île-de-France, France. ⁹Ipsen, Cambridge, MA, USA. ¹⁰Schiff Center for Liver Diseases, University of Miami, Miami, FL, USA.

Introduction: In the phase III ELATIVE® trial (NCT04526665), elafibranor treatment resulted in significant biochemical response in patients with primary biliary cholangitis (PBC). Here, we evaluate treatment response stratified by baseline disease stage, focusing on advanced stage.

Methods: PBC disease stage was categorized as early or advanced based on liver stiffness measurement (LSM; < 10 or > 10 kPa), or histology (Nakanuma fibrosis score < 2 or ≥ 2, indicating absent/mild fibrosis or advanced fibrosis/cirrhosis) among patients who had a liver biopsy. Biochemical response at Week 52 was defined as alkaline phosphatase (ALP) < 1.67 times upper limit of normal, with a ≥ 15% reduction from baseline, and normal total bilirubin (TB), via the Cochran-Mantel-Haenszel method, imputing non-response for patients who experienced intercurrent events. Changes from baseline to Week 52 for ALP, TB, albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), and LSM were analyzed via mixed models for repeated measures according to baseline disease stage.

Results: Of the 161 patients enrolled in ELATIVE®, 54 had advanced stage PBC (elafibranor n = 35; placebo n = 19) and 107 had early stage (elafibranor n = 73; placebo n = 34). Mean baseline values of ALP, TB, ALT, AST, GGT, and LSM were higher in patients with advanced stage than in early stage for both treatment arms. Among patients with early stage PBC, biochemical response at Week 52 was achieved in 53.4% of patients receiving elafibranor and in 5.9% receiving placebo. Among those with advanced stage PBC, biochemical response occurred in 45.7% of patients receiving elafibranor and 0% receiving placebo. Advanced versus early risk difference was -0.016 (95% confidence interval [CI]: -0.216, 0.184); elafibranor versus placebo risk difference was 0.457 (95%CI: 0.230, 0.618) for advanced disease. Reductions in ALP, ALT, AST, and GGT levels were observed among those with advanced stage PBC receiving elafibranor, with TB, LSM, and ALB remaining relatively unchanged. In patients with advanced stage receiving placebo, ALP, ALT, and AST levels remained stable, while TB and LSM levels showed trends for an increase, and ALB for a decrease.

Conclusions: In ELATIVE®, elafibranor treatment provided a consistent treatment effect regardless of disease stage. In patients with advanced stage PBC, the improvement in surrogate liver biomarkers observed with elafibranor treatment suggest a positive impact on disease stabilization.

156. EFFICACY AND SAFETY OF ODEVIXIBAT IN A SUBGROUP OF ADULT PATIENTS WITH PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN THE PEDFIC 2 STUDY

Henkjan J. Verkade¹, Kathleen M. Loomes², Janis M. Stoll³, Tao Gu⁴, Alejandra Ramírez-Santiago⁵, Charly Courteval⁶ and Fatine Elaraki⁷

¹Pediatric Gastroenterology-Hepatology, University of Groningen, Beatrix Children's Hospital/University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands. ²Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA. ³Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA. ⁴Albireo Pharma, an Ipsen Company, Cambridge, MA, USA. ⁵Ipsen Pharma, Cambridge, MA, USA. ⁶Ipsen Pharma SAU, Barcelona, Spain. ⁷Ipsen Pharma, Boulogne, France.

Introduction and objectives: Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is a group of rare genetic liver diseases that present with a range of phenotypes. Although PFIC symptoms typically present in infancy, symptom onset may not occur until adulthood. The safety and efficacy of odevixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, were evaluated in patients with PFIC in the phase 3 PEDFIC 1 and PEDFIC 2 studies (NCT03566238; NCT03659916). To inves-

tigate treatment effects of odevixibat in adults with PFIC, we examined its efficacy and safety in an adult subgroup from PEDFIC 2.

Methods: PEDFIC 2 is an ongoing, 72-week, open-label extension study evaluating odevixibat 120 µg/kg once daily in patients of any age with any type of PFIC. This analysis spans from patients' first dose of odevixibat to a data cut-off of 31 July 2022. Patient-reported pruritus scores (range, 0-4; higher scores indicate worse symptoms), serum bile acid (sBA) levels, hepatic parameters (total bilirubin and alanine aminotransferase [ALT] levels), and treatment-emergent adverse events (TEAEs) were evaluated.

Results: Overall, 5 adult patients with PFIC (PFIC1, n = 3; PFIC2, n = 2) enrolled in PEDFIC 2 (mean [range] age, 23.3 [19.5-26.0] years; 40% female; mean [range] odevixibat exposure, 56.5 [24.0-90.4] weeks). At baseline, all patients had elevated sBAs and moderate-to-severe pruritus. At the data cut-off, 4 patients were ongoing in the study and 1 patient had discontinued the study due to withdrawal of consent. sBA levels ranged from 213-433 µmol/L at baseline and 11-446 µmol/L at last assessment; 4 of the 5 patients had reductions in sBA levels from baseline. Four patients had reductions in pruritus score from baseline to weeks 21-24; reductions in those 4 patients ranged from 0.2-2.5 points. Four patients who had elevated total bilirubin at baseline (range, 26-1,004 µmol/L) experienced reductions by last assessment (range, 14-568 µmol/L). Elevated baseline ALT was observed in 4 patients (range, 64-136 U/L); 4 patients had a reduction or minimal change by last assessment (range, 28-69 U/L). At least 1 TEAE was reported in 4 of the 5 patients (80%); most were mild to moderate in severity. Two patients experienced serious TEAEs: 1 patient reported streptococcal septic arthritis, and 1 patient with a history of pancreatitis reported acute pancreatitis. None of the TEAEs were considered drug related, and no patient discontinued due to TEAEs.

Conclusions: Most of the adult patients with PFIC enrolled in the ongoing PEDFIC 2 study appeared to experience clinical benefits with odevixibat, including reductions in sBAs, pruritus, and/or improvements in hepatic parameters. Most TEAEs with odevixibat in adults with PFIC were mild or moderate in severity, and none were considered to be drug related. These findings suggest that odevixibat treatment in adult patients with PFIC warrants further clinical investigation.

157. IMPROVEMENT IN LIPID PROFILES WITH ELAFIBRANOR TREATMENT IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS DURING THE PHASE III ELATIVE® TRIAL

Antonio Oliveira¹, Marlyn J. Mayo², Nuno Antunes³, Mark Pedersen², Dimitar Tonev⁴, Jianfen Shu³, Christopher L. Bowlus⁵, Kris V. Kowdley⁶, Claudia O. Zein⁷ and Cynthia Levy⁸

¹Hepatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA. ³Ipsen, Cambridge, MA, USA.

⁴Ipsen, Boulogne-Billancourt, France. ⁵Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California Davis School of Medicine, Sacramento, CA, USA. ⁶Liver Institute Northwest, Seattle, WA, USA. ⁷Ipsen, Cambridge, MA, USA. ⁸Schiff Center for Liver Diseases, University of Miami, FL, USA.

Introduction and objectives: Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare, cholestatic liver disease, commonly associated with comorbid dyslipidaemia, for which patients may receive lipid-modifying therapies. In the ELATIVE® phase III trial, elafibranor, a PPAR agonist exerting effects on both PPAR α and PPAR δ , demonstrated significant efficacy in improving biomarkers of cholestasis in PBC. This secondary analysis evaluated the effect of elafibranor on the lipid profiles of patients in ELATIVE®, which were divided into subgroups by concomitant lipid therapy.

Methods: In ELATIVE® (NCT04526665), patients with PBC with an inadequate response or intolerance to ursodeoxycholic acid were

randomised 2:1 to receive once-daily elafibranor 80 mg or placebo. Changes from baseline to Week 52 in lipids (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol [LDL-c], high-density lipoprotein cholesterol [HDL-c], very LDL-c [VLDL-c] and triglycerides) were assessed in patients who were receiving or were not receiving lipid-modifying therapy (statins, ezetimibe or evolocumab) for ≥ 30 days at start of study treatment. Analyses were performed using a mixed model for repeated measures, with adjustments for baseline values and study stratification factors.

Results: Of 161 randomised patients, 25 (15.5%) were receiving lipid-modifying therapy (elafibranor: n = 18; placebo: n = 7). In the group not receiving lipid therapy, greater improvements in lipids from baseline to Week 52 were observed in patients receiving elafibranor vs. placebo according to least-squares mean difference (95% confidence interval): total cholesterol (-11.30 [-23.95, 1.34] mg/dL; p = 0.079), LDL-c (-6.93 [-17.06, 3.20] mg/dL; p = 0.178), VLDL-c (-4.91 [-6.88, -2.93] mg/dL; p < 0.001), and triglycerides (-23.61 [-33.46, -13.76] mg/dL; p < 0.001). Smaller improvements in lipids were also observed in the group receiving lipid therapy; elafibranor vs. placebo (least-squares mean difference [95% confidence interval]): total cholesterol (-2.99 [-45.54, 39.56] mg/dL; p = 0.884), LDL-c (-8.80 [-40.96, 23.36] mg/dL; p = 0.574), VLDL-c (-4.45 [-10.68, 1.78] mg/dL; p = 0.150), and triglycerides (-22.59 [-53.67, 8.49] mg/dL; p = 0.144). HDL-c levels remained stable across both groups.

Conclusions: Elafibranor treatment in patients with PBC was associated with an overall improvement in lipid profiles compared with placebo, particularly among patients not receiving lipid-modifying therapy. These data suggest that elafibranor is not only an effective treatment for PBC (as per the primary ELATIVE® analysis), but also has an added benefit on lipid profiles. Ongoing analyses are evaluating lipid parameters in subgroups stratified according to other patient characteristics.

158. ¿POR QUÉ SE INFRADIAGNOSTICAN LAS ENFERMEDADES RARAS? IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA INFRADIAGNOSTICADA MEDIANTE UN PROCESO DE GESTIÓN CLÍNICA

Agustín Castiella Eguzkiza, María José Sánchez Iturri y Eva Zapata Morcillo

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

Introducción: Existe un claro interés por la colangitis biliar primaria (CBP). La existencia de pacientes mal detectados se ha demostrado en otras enfermedades hepáticas como la hepatitis C. El diagnóstico precoz de la CBP es fundamental, ya que el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) previene la progresión a cirrosis hepática y mejora la supervivencia. El objetivo de nuestro estudio es investigar este resultado en nuestra región y tratar adecuadamente a los pacientes recuperados.

Métodos: Análisis de bases de datos (inmunología, bioquímica y otros datos de sus historias clínicas), entre enero de 2019 y diciembre de 2021, de un hospital de referencia que abarca 700.000 pacientes. Se diagnosticó CBP si los anticuerpos antimitocondriales (AAM) eran > 1:80, la fosfatasa alcalina (FA) crónicamente elevada y la ausencia de otra enfermedad hepática. Se contactó con los pacientes identificados. Una vez confirmada la enfermedad, se ofreció e inició el tratamiento con AUDC si el paciente lo deseaba. El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital universitario.

Resultados: Se identificaron 306 pacientes en la base de datos, 14 de los cuales habían fallecido. De los 292 pacientes restantes, 221 habían sido diagnosticados de CBP y estaban en tratamiento. Cincuenta y un pacientes no cumplían los criterios actuales de

diagnóstico y tratamiento en su último análisis de sangre. Por último, encontramos 28 pacientes con un diagnóstico probable de CBP que podrían beneficiarse del tratamiento (9,6%) -datos presentados en AEEH 2023-. Contactamos con los 28 pacientes y 16 (57,14%) de ellos aceptaron acudir a nuestra consulta para un diagnóstico analítico, ecografía y FibroScan®. Todas eran mujeres (100%), con edades comprendidas entre 46 y 74 años (media 61,18, DE 9,19). Los resultados analíticos revelaron una media de fosfatasa alcalina de 144,25 (DE 71,03), una media de ALT de 28,12 (DE 19,10), una media de AST de 27,75 (DE 14,95) y una media de GGTP de 115,62 (DE 98,42). La bilirrubina media fue de 0,55 (DE 0,22). Todos los AAM fueron positivos. Los niveles de IgM estaban elevados en 9 pacientes. Se diagnosticaron otras enfermedades autoinmunes en 6 pacientes (2 psoriasis, 2 artritis reumatoide, 2 síndrome de Gougerot-Sjögren). Los resultados del FibroScan® mostraron un valor medio de 6,05 kPa (CAP 240,4). Se inició el tratamiento con UDCA en 14 pacientes. Dos pacientes rechazaron el tratamiento.

Conclusiones: En nuestra región, hasta un 9,6% de los pacientes con CBP están sin detectar, lo que dificulta su seguimiento y tratamiento. Es necesario realizar esfuerzos para identificar y localizar a estos pacientes no diagnosticados. El uso de bases de datos hospitalarias es una herramienta adecuada y nos permitió diagnosticar y tratar a 16 (57,14%) de los 28 pacientes detectados.

159. ELAFIBRANOR EFFICACY IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS ACCORDING TO DIFFERENT BIOCHEMICAL RESPONSE CRITERIA IN THE PHASE III ELATIVE® TRIAL

Antonio Oliveira¹, Mark Sonderup², C. Wendy Spearman², Vincenza Calvaruso³, Nuno Antunes⁴, Jianfen Shu⁴, Claudia O. Zein⁵ and Kris V. Kowdley⁶

¹Hepatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

²Division of Hepatology, Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. ³Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Health Promotion Sciences Maternal and Infantile Care, Internal Medicine and Medical Specialties, University of Palermo, Palermo, Italy. ⁴Ipsen, Cambridge, MA, USA. ⁵Ipsen, Cambridge, MA, USA. ⁶Liver Institute Northwest, Seattle, WA, USA.

Introduction and objectives: Elafibranor, aPPAR agonist exerting effects on both PPAR α and PPAR δ , is being investigated in primary biliary cholangitis (PBC). In the phase III ELATIVE® trial (NCT04526665), elafibranor efficacy was assessed in patients with PBC with inadequate response or intolerance to ursodeoxycholic acid. PBC is characterised by elevated alkaline phosphatase (ALP) levels. As the disease progresses, total bilirubin (TB) levels increase. ALP and TB have prognostic value and form the basis of several clinical biochemical response criteria. The primary endpoint (POISE trial endpoint criteria: ALP < 1,67 x upper limit of normal [ULN], ALP reduction $\geq$ 15% from baseline [BL] and TB at or below ULN) was met by a significantly greater proportion of patients receiving elafibranor vs. placebo (treatment benefit: 47.2%) at Week 52. Results from other binary biochemical response criteria, secondary outcomes in ELATIVE®, are presented here.

Methods: In the global, double-blind, placebo-controlled ELATIVE® trial, patients were randomised 2:1 to once-daily elafibranor 80 mg or placebo. Biochemical response rates at Week 52 were analysed using POISE and: Paris I (ALP < 3 x ULN, aspartate aminotransferase [AST] < 2 x ULN and TB < 1 mg/dL); Paris II (ALP < 1.5 x ULN, AST < 1.5 x ULN and normal TB); Barcelona (ALP normalisation or reduction > 40% from BL); Momah/Lindor (ALP < 1.67 x ULN and TB < 1 mg/dL); and complete biochemical response (normal ALP, TB, AST, alanine aminotransferase, albumin and international normalised ratio) criteria. Rotterdam criteria (normalisation of TB and/or albu-

min) were used but are not reported as few patients had abnormal BL TB or albumin (n = 6). Exact Cochran-Mantel-Haenszel tests stratified by the randomisation factors were performed to examine the treatment benefit of elafibranor vs. placebo.

Results: 161 patients received elafibranor (n = 108) or placebo (n = 53). Mean age was 57 (standard deviation: 9) years, and 96% of patients were female. BL ALP and TB levels were similar in each group. Responder rates consistently favoured elafibranor over placebo across Paris I (treatment benefit: 22.0%; odds ratio [OR]: 2.85; 95% confidence interval [CI]: 1.34-7.18; p = 0.0061); Paris II (treatment benefit: 37.5%; OR: 16.65; 95%CI: 4.59-91.76; p < 0.0001); Barcelona (treatment benefit: 54.7%; OR: infinity; 95%CI: 20.22-infinity; p < 0.0001); and Momah/Lindor (treatment benefit: 42.8%; OR: 15.42; 95%CI: 4.60-50.00; p < 0.0001) criteria. A complete biochemical response was observed in 10 patients (9.3%) receiving elafibranor; none receiving placebo (OR: infinity; 95%CI: 1.51-infinity; p = 0.0305).

Conclusions: Elafibranor provided a consistent and significantly greater biochemical response in patients with PBC compared with placebo after one year of treatment using several prognostic scoring systems.

Trasplante hepático “Básica”

160. TORQUE TENO VIRUS COMO BIOMARCADOR DEL ESTADO INMUNOLÓGICO Y RESPUESTA INMUNE ATENUADA A LA VACUNACIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Nicolás Ducasa¹, Paula Benencio¹, Margarita Anders², Bianca Mazzitelli¹, Lucía Bleichmar¹, Manuel Barbero³, Fernando Cairo³, Natalia Sobenko⁴, Patricia Etcheves⁵, Giampaolo Scarton⁵, Chiara Zecchin⁶, Manuel Mendizabal⁶, Florencia Quiroga¹, Mirna Biglione¹ y Ezequiel Mauro⁴

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, Universidad de Buenos Aires, Argentina. ²Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

³Unidad de Trasplante Hepático, Hospital El Cruce, Florencia Varela, Buenos Aires, Argentina. ⁴Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ⁵Bioars S.A. Buenos Aires, Argentina. ⁶Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Los receptores de trasplante hepático (RTH) tienen mayor riesgo a infecciones por SARS-CoV-2 y suelen presentar respuestas subóptimas a la vacunación. Nuestro objetivo fue caracterizar el estado inmunológico de los RTH, con un enfoque particular en el Torque Teno Virus (TTV) como biomarcador, y evaluar la respuesta humoral y celular tras la vacunación inicial (1ª y 2ª dosis) y la dosis de refuerzo (3ª dosis) contra el SARS-CoV-2, en comparación con controles sanos (CS).

Métodos: Estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó 122 RTH entre agosto de 2021 y marzo de 2022. La respuesta humoral se midió mediante anticuerpos anti-Spike (anti-S) y anticuerpos neutralizantes (anti-N), incluyendo variantes del SARS-CoV-2 Wuhan, Delta y Ómicron. La respuesta celular se evaluó con un ensayo ELISPOT para detectar células productoras de IFN- γ tras la estimulación con péptidos del SARS-CoV-2 de Wuhan y Ómicron. Además, se analizó la frecuencia de poblaciones de células T y B, y se cuantificó la carga viral del TTV por qPCR como potencial subrogante del estatus inmunológico.

Resultados: Tras la vacunación inicial y la dosis de refuerzo, los RTH mostraron menor proporción de anti-S frente a CS (57,4 vs. 81,5%, p = 0,019; 75 vs. 100%, p = 0,003, respectivamente). Los

niveles de anti-S fueron significativamente más bajos en RTH en comparación con los CS tras el esquema inicial y la dosis de refuerzo (62,60 UI/mL vs. 619,2 UI/mL, $p < 0,001$; y 406,6 UI/mL vs. 1.350 UI/mL, $p = 0,007$, respectivamente). Los anti-N también fueron significativamente más bajos en RTH. La respuesta celular por células productoras de IFN- γ fue menor en RTH tras la 3.ª dosis (Wuhan: 29,2 vs. 83,3%, $p = 0,017$; Ómicron: 39,6 vs. 83,3%, $p = 0,078$). Los RTH presentaron una relación CD4/CD8 alterada (2 vs. 2,8, $p = 0,02$), con menor porcentaje de células *naïve* CD4+ (59,40 vs. 71,05, $p = 0,003$) y CD8+ (20,75 vs. 42,45, $p = 0,01$), pero con mayor proporción de células CD4+ y CD8+ efectoras de memoria (16 vs. 4,96, $p < 0,001$; y 12,40 vs. 9,52, $p = 0,228$) y terminales (2,09 vs. 0,66, $p = 0,01$; 46,65 vs. 23,25, $p = 0,002$). La carga viral de TTV (log10 copias/mL) fue mayor en RTH (5,45 vs. 4,10, $p < 0,001$), en no respondedores tras el esquema inicial (5,94 vs. 4,90, $p < 0,001$), y tras la 3.ª dosis (6,26 vs. 5,30, $p = 0,005$). El análisis multivariado mostró que el uso de micofenolato [OR:0,16 (0,03-0,70), $p = 0,022$], y TTV [OR:0,17 (0,05-0,43), $p = 0,001$] fueron predictores independientes de la respuesta humoral a la 3.ª dosis en RTH.

Conclusiones: Los RTH presentan una respuesta humoral y celular significativamente reducida a la vacunación contra SARS-CoV-2. Nuestros resultados objetivan un estado de senescencia inmunológica en RTH, con menor capacidad de responder eficazmente a nuevos antígenos. Nuevos biomarcadores, como el TTV, pueden contribuir a caracterizar y monitorizar el estado inmunológico, permitiendo ajustar las estrategias de vacunación de manera individualizada.

161. EFFECTIVE *IN VIVO* TRANSPLANTATION OF REVASCULARIZED PORCINE LIVER SCAFFOLDS IN PIGS FOR EXTENDED FUNCTION OVER ONE MONTH

Sandra Melitón Barbancho^{1,2}, Iris Pla-Palacín¹, Jessica Valeria Chiliza Solórzano¹, Pablo Royo¹, Helen Almeida¹, Cristina Pastor^{3,4}, Marisa Bernad^{3,4}, Trinidad Serrano¹ and Pedro M. Baptista^{1,5,6}

¹Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas (CIBERehd), Madrid, Spain. ³Universidad de Zaragoza (UNIZAR), Zaragoza, Spain. ⁴Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza, Spain. ⁵Carlos III University of Madrid, Biomedical Engineering Department, Madrid, Spain. ⁶Fundación ARAID, Zaragoza, Spain.

Introduction and objectives: The clinical application of bioengineered livers offers a promising solution to the shortage of transplantable organs, yet challenges such as replicating organ-scale vascularization and sourcing suitable vascular cells persist. While microvasculature and large vessel networks have been achieved in small-scale *in vitro* models, establishing functional and patent vascular networks capable of sustaining organ perfusion and functionality post-transplantation remains a significant bottleneck in this approach. To tackle these issues in this study, we developed a revascularization strategy that mimics native vascular physiology, employing decellularized porcine liver scaffolds (pDLS) to assess *in vitro* and *in vivo* functionality over a 30-day post-transplantation period.

Methods: Essential cell types critical to vascular reconstruction and physiology—porcine endothelial (pUVEC), endothelial progenitors (pOECs), smooth muscle (pA-SMCs), and mesenchymal stromal cells (pBM-MSCs)—were isolated, characterized and prepared for injection into pDLS. This was followed by a 3-day protocol, using alternating tailored injection pressures and specific cell ratios according to vessel diameter and target vessel—portal vein (PV), superior vena cava (SVC), or hepatic artery (HA). Subsequent vascular development was promoted through strategic growth factor expo-

sure and gradual mechanical stimulation within a perfusion bioreactor. After a 14-day *in vitro* revascularization period, the bioengineered scaffolds were transplanted in a porcine auxiliary heterotopic model, allowing for continuous blood perfusion. Perfusion dynamics were monitored *in vivo* via flow probes and CT angiography, with subsequent histological analysis after sacrifice to assess vascular tree reconstruction, integration, cell viability and function.

Results: Microscopic analyses post-revascularization assessed the spatial organization and cellular integration within the bioengineered vascular network. Key markers of vascular function—including nitric oxide (NO) and prostacyclin (PGI₂) secretion, glucose and lactate metabolism, vessel contractility, and expression of genes linked to fluid shear stress—validated the functional viability of the bioengineered vessels. Histological examination at 32 days post-transplantation revealed well-organized perfused vascular structures within the hepatic parenchyma, facilitating comprehensive tissue-level histopathology.

Conclusions: This study marks a breakthrough in liver bioengineering, overcoming the challenge of revascularization. By integrating specific cell types under calibrated pressures within a controlled bioreactor and optimized maturation conditions, we generated a functional vascular network in pDLS. These engineered vessels showed robustness *in vitro* and sustained blood flow *in vivo*, highlighting their promise for future clinical applications in bioengineered organ transplants and regenerative medicine.

162. RECONSTRUCTION OF NATIVE BILIARY NETWORKS IN DECELLULARIZED RAT LIVER SCAFFOLDS WITH HUMAN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCYTE ORGANOID

Álvaro Blanes-Rodríguez¹, Sandra Melitón Barbancho¹, Marta Sáinz Viartola², Javier Martínez-García^{1,2} and Pedro M. Baptista^{1,3,4,5}

¹Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. ²Universidad de Zaragoza, Spain. ³Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, Spain. ⁴CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain. ⁵Fundación ARAID, Zaragoza, Spain.

Introduction and objectives: The development of functional bioengineered livers is essential to address the current critical shortage of donor organs for transplantation. One major challenge in liver bioengineering is establishing a cell source that can proliferate and differentiate into a functional biliary tree capable of bile transport and seamless integration with hepatic tissue. This study addresses this challenge by using human intrahepatic cholangiocyte organoids (ICOs), which can be expanded at scale and differentiated within a decellularized liver scaffold to form a mature, functional biliary network.

Methods: Human ICOs were derived from fresh or cryopreserved human hepatocytes and expanded in large-scale cultures using spinner flasks over a 14-day period. Organoids were then dissociated into single cells and injected into decellularized rat liver scaffolds via the bile duct (BD) using a syringe pump. To ensure cover across both large and small intrahepatic bile ducts, cells were introduced at alternating and specific high and low pressures. The scaffolds were maintained in a perfusion bioreactor for 7 days with continuous perfusion provided by a peristaltic pump and media changes every 2-3 days. Pressure levels were continuously monitored, and glucose and lactate levels were measured daily to assess metabolic activity. Following this maturation period *in vitro*, the decellularized scaffold was analyzed for hepatic marker and gene expression to evaluate the establishment of a functional biliary network.

Results: ICOs expanded in spinner flasks successfully attached to the decellularized adult rat liver scaffold. The scaffold's microen-

environment promoted the differentiation of ICOs into cholangiocyte-like cells, as shown by the loss of Ki67 expression, indicating reduced proliferation. Organoids injected at high pressure formed biliary-like structures across both large and small intrahepatic bile ducts while maintaining compartmental specificity, with no parenchymal invasion. This was confirmed by immunofluorescence of cholangiocyte-specific markers and upregulation of mature cholangiocyte genes, including CK19 and CK7.

Conclusiones: This study demonstrates that ICOs can effectively repopulate the biliary network of decellularized adult rat liver scaffolds, forming structured large and small intrahepatic bile ducts via a two-step injection process using alternating high and low pressures. These findings represent a significant advancement towards creating a functional biliary tree within bioengineered livers, paving the way for using decellularized scaffolds from larger animals in liver transplantation.

Trasplante hepático “Clínica”

163. EFECTO DEL GENOTIPO DE CYP3A5 DE DONANTE Y RECEPTOR EN LA FARMACOCINÉTICA DE TACROLIMUS TRAS EL TRASPLANTE DE HÍGADO

Ana Pascual-Dapena¹, Olga Millán², Pablo Ruiz¹, Gonzalo Crespo¹, Jessica Aspas³, Yiliam Fundora³, Olga Morató³, Nerea Sainz², Mercè Brunet² y Jordi Colmenero¹

¹Trasplante hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España.

²Sección de Farmacología y Toxicología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España. ³Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: Tacrolimus, el inmunosupresor principal en trasplante hepático (TH), se metaboliza en intestino e hígado principalmente a través del citocromo P450 3A5 (CYP3A5). Ser portador de una variante alélica *1 se asocia a mayor expresión y actividad de CYP3A5, lo que implica una metabolización eficiente (ME) de tacrolimus y mayores dosis necesarias para alcanzar niveles terapéuticos comparado con las variantes alélicas sin *1 (metabolización no eficiente, MNE). El objetivo del estudio fue evaluar, en práctica real, la influencia de las variantes alélicas de CYP3A5 *1 en donante y receptor sobre las dosis y la ratio concentración/dosis (C/D) de tacrolimus en una cohorte de TH.

Métodos: Se realizó el genotipado de CYP3A5 para identificar a los portadores del alelo *1 en parejas de donantes hepáticos y receptores de TH (1/2023-9/24). Se recogieron variables clínicas y analíticas pos-TH, dosis, niveles valle y la C/D de tacrolimus en los primeros niveles, día 7 posinicio, día 40, mes 3 y mes 6 pos-TH. Se han realizado estudios estadísticos mediante STATA.

Resultados: Se han analizado los datos de 48 parejas donantes y receptores de TH. Los receptores fueron mayoritariamente hombres (75%) con edad mediana de 58 años (IQR 54-65). Catorce (29%) receptores tenían genotipo ME y 34 (71%) MNE. Siete (15%) donantes eran portadores de genotipo ME y el resto MNE. En total, 30 (63%) fueron donante-receptor MNE y 18 (37%) ME. La dosis de inicio de tacrolimus fue similar entre genotipos ME y MNE (0,06 mg/kg). Las dosis/kg de tacrolimus a los 7 días, mes 3 y 6 fueron superiores en los TH con genotipo ME de donante o receptor comparado con los MNE (0,11 mg/kg/d vs. 0,08 mg/kg/d, $p = 0,07$). La C/D en los primeros niveles y a los 7 días fue inferior en los receptores portadores de genotipos ME comparado con los MNE (0,55 ± 0,27 vs. 1,19 ± 0,92 y 0,87 ± 0,35 vs. 1,15 ± 0,58; $p = 0,02$ y $p = 0,11$ respec-

tivamente). Los TH de donantes con genotipo ME se asociaron a menor C/D a los 3 y 6 meses comparado con los MNE (0,95 ± 0,50 vs. 1,3 ± 1,04 y 1,05 ± 0,46 vs. 1,9 ± 1,28; $p = 0,31$ y $p = 0,039$ respectivamente). Las 30 parejas de donante-receptor con genotipo MNE mantuvieron una C/D > 1 en todos los puntos temporales mientras que los TH con genotipo ME en donante y/o receptor mantuvieron la C/D < 1 en todos los puntos temporales (1,29 vs. 0,63 respectivamente; $p = 0,018$).

Conclusiones: La presencia de las variantes alélicas de CYP3A5*1 en donantes y/o receptores de TH se asocia a perfiles farmacocinéticos de tacrolimus diferentes. El genotipo CYP3A5*1 del receptor se asocia a la necesidad de mayores dosis y menor C/D de tacrolimus en el primer mes del TH. El genotipo CYP3A5*1 del donante se asocia a la necesidad de mayores dosis e inferior C/D de tacrolimus a partir del tercer mes del trasplante. Estos datos apoyan el uso de la farmacogenómica como una herramienta de individualización de la inmunosupresión en el TH, si bien es necesario ampliar el seguimiento y el número de pacientes de la cohorte.

164. IMPACTO PRONÓSTICO DE LA COLONIZACIÓN ENTÉRICA POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Marina Orti Cuerva^{1,2}, Miryam Barrera Romero^{1,2}, María Prieto de la Torre^{1,2}, Paloma Elma Alañón Martínez^{1,2}, Pilar Barrera Baena^{1,2,3}, Guadalupe Costán Rodero^{1,2,3}, Marta Guerrero Misas^{1,2,3}, Antonio Poyato González^{1,2,3}, José Luis Montero Álvarez^{1,2,3}, Manuel de la Mata^{1,2,3} y Manuel Luis Rodríguez Perálvarez^{1,2,3}

¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España. ³Centro de investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España.

Introducción: Los pacientes con cirrosis hepática descompensada son vulnerables a la colonización entérica por bacterias multirresistentes (BMR). Se desconoce si la colonización por BMR puede empeorar el pronóstico tras el trasplante hepático.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó una cohorte consecutiva de pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en un centro de referencia entre enero de 2019 y octubre de 2024. Se excluyeron pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, retrasplante, o trasplante de órgano combinado. Se obtuvo un hisopo rectal en todos los pacientes el mismo día del trasplante hepático para determinar la colonización por BMR. Se estudió el impacto de la colonización por BMR sobre el riesgo de infecciones, estancia hospitalaria, y mortalidad. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier y regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 272 pacientes sometidos a trasplante hepático en los que la prevalencia de colonización por BMR fue del 9,2% ($n = 25$). Los agentes microbiológicos más frecuentes fueron *E. coli* productora de BLEE ($n = 12$) y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa ($n = 6$). El sexo, el consumo de alcohol y tabaco, y la función hepática (MELD) no demostraron relación con el riesgo de colonización. Los pacientes colonizados por BMR habían recibido tratamiento antibiótico sistémico en los meses previos al trasplante con más frecuencia (48 vs. 27%; $p = 0,028$) y habían presentado más descompensaciones en forma de peritonitis bacteriana espontánea (20 vs. 4,5%; $p = 0,010$). Se observó mayor prevalencia de colonización por BMR en pacientes trasplantados por indicaciones especiales no tumorales, especialmente ascitis refractaria (56 vs. 28%; $p = 0,004$). Haber presentado dos o más ingresos hospitalarios en el año previo fue un factor de riesgo para la colonización por BMR (24 vs. 8,1%; $p = 0,021$). Tras el trasplante hepático, los pacientes colonizados por BMR presentaron mayor

riesgo de infecciones bacterianas durante el ingreso (36 vs. 15,4%; $p = 0,022$) y una mayor tendencia a reactivación de citomegalovirus (16 vs. 6,1%; $p = 0,083$). No hubo diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria (19,3 días en colonizados vs. 17,9 días en no colonizados; $p = 0,63$). La supervivencia a 1 y 5 años fue del 89,6% y del 80,7%, respectivamente, en pacientes no colonizados en comparación con 73,9% y 65,7%, respectivamente, en el grupo de pacientes colonizados ($p = 0,038$).

Conclusiones: La colonización entérica por BMR en pacientes sometidos a trasplante hepático aumenta el riesgo de infecciones durante el ingreso y la mortalidad. Se precisa minimizar la inmunosupresión e individualizar los protocolos de profilaxis antimicrobiana en estos pacientes.

165. EL PAPEL DEL TABAQUISMO EN EL DESARROLLO DE CÁNCER POSTRASPLANTE: PERSPECTIVAS DE UN ESTUDIO DE COHORTE DE DOS DÉCADAS

Carmen Alonso Martín¹, Natalia Marcos Carrasco², Elena Velasco Martínez², Carolina Almohalla Álvarez², Félix García Pajares² y Gloria Sánchez Antolín²

¹Complejo Asistencial de Salamanca, España. ²Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: Las neoplasias de novo postrasplante hepático (TOH) son una causa frecuente de morbilidad en receptores de trasplantes. El tabaquismo es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de neoplasias. Los pacientes trasplantados presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de novo pero la magnitud de este riesgo en comparación con los no fumadores no está clara. Este estudio tuvo como objetivo investigar el impacto del tabaquismo pretrasplante en el desarrollo tumoral en una cohorte de pacientes trasplantados hepáticos (TOH).

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva que incluyó 692 pacientes TOH en un hospital terciario español desde enero de 2002 hasta diciembre de 2022, analizando el consumo de tabaco y el desarrollo de neoplasias.

Resultados: 108 de los 692 pacientes (15,6%) desarrollaron neoplasias pos-TOH (86% hombres, edad promedio 60,06 años ($\pm 6,60$)), de los cuales 80 eran fumadores o exfumadores (74%) y 28 no fumadores ($p < 0,05$). Los cánceres más comunes fueron los de orofaringe y laringe ($n = 26$), seguidos de los de piel (22) (fig.). El riesgo de cáncer en fumadores fue del 18,39%, y en no fumadores del 10,89%

Cáncer	Sí	No	Total	Columna
Fumadores/Ex Fumadores	80	355	435	$p < 0,05$
No Fumadores	28	229	257	
Total	108	584	692	

Origen de la Neoplasia	No Fumadores	Fumadores o Ex Fumadores	p valor
Piel	11 (50%)	11 (50%)	0.0
Pulmón		19 (100%)	0.02
Orofaringe y laringe	2 (8%)	24 (92%)	0.06
Próstata	6 (32%)	13 (68%)	0.54
Tumores del tracto digestivo	5 (31%)	11 (69%)	0.64
Linfoma	3 (43%)	4 (57%)	0.43
Cáncer de vejiga		5 (100%)	0.47
Cérvix		1 (100%)	1.0

($p < 0,0118$). El 100% de los tumores de pulmón y vejiga afectaron a fumadores, al igual que el 92% de los tumores de orofaringe y laringe, y casi el 70% de los tumores del tracto digestivo (especialmente esófago y estómago). En 7 pacientes, se desarrollaron múltiples tumores (6 de ellos eran fumadores). El 62,86% de todos los pacientes eran fumadores. Las mujeres fumadoras fueron solo el 9,9% de los fumadores, pero el 46,3% de los no fumadores.

Conclusiones: En nuestra serie, el 15,6% de los pacientes desarrollaron una neoplasia en el seguimiento. Ser fumador confiere un riesgo significativo de desarrollo de neoplasia pos-TOH. Los tumores de orofaringe y laringe, pulmón y próstata fueron los más frecuentes en fumadores, y los de piel y linfomas en no fumadores.

166. LA ATEROMATOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA AUMENTA EL RIESGO DE ESTENOSIS BILIAR TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Paloma Elma Alañón-Martínez^{1,2}, Marina Orti-Cuerva^{1,2}, Ana Luque-López^{1,2}, José L. Montero^{1,2,3}, Marina Sánchez-Frías^{2,4}, Rubén Ciria^{2,5}, Pilar Barrera^{1,2,3}, Antonio Poyato^{1,2,3}, Manuel de la Mata^{1,2,3}, Javier Briceño^{2,5} y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez^{1,2,3}

¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España. ³Centro de investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ⁴Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁵Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Introducción: El uso de donantes más añosos y la mayor comorbilidad metabólica de los candidatos a trasplante hepático (TH) aumenta el riesgo de ateromatosis en la arteria hepática. Puesto que el epitelio biliar es especialmente sensible a la isquemia arterial, la ateromatosis de la arteria hepática podría incrementar el riesgo de estenosis biliares tras el TH.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a TH completo entre 2012 y 2023 en un solo centro donde de forma prospectiva se habían recogido muestras de la arteria hepática del donante y receptor durante el acto quirúrgico para identificar histológicamente la presencia de ateromatosis. Se estudiaron los factores de riesgo relacionados con la aparición de estenosis biliar mediante regresión de Cox uni- y multivariante, censurando la aparición del evento de interés a los 24 meses.

Resultados: Entre los 322 pacientes incluidos con un seguimiento mediano de 44 meses (IQR 17-72), 63 pacientes (19,6%) sufrieron alguna complicación de la vía biliar. La incidencia de estenosis biliares fue de 11,8% ($n = 38$) a los 12 meses y del 14,3% ($n = 46$) a los 24 meses. La edad y la indicación de TH no influyeron en el riesgo de complicaciones biliares ($p = 0,88$ y $p = 0,38$, respectivamente). Hubo una tendencia no significativa a mayor riesgo en pacientes varones (16,7 vs. 8,5%, $p = 0,057$). El perfil de riesgo cardiovascular fue similar en pacientes con o sin desarrollo de estenosis biliar en los primeros 24 meses: hipertensión arterial (34,8 vs. 33%, $p = 0,81$), diabetes mellitus (28,3 vs. 28,6%, $p = 0,96$), dislipemia (15,2 vs. 21,4%, $p = 0,34$). En el análisis histológico de la arteria hepática, la prevalencia de ateromatosis en el donante fue de 54% mientras que en el receptor fue del 5,6%. En 58,4% de los casos existió ateromatosis del donante y/o del receptor. El riesgo de estenosis biliar a 24 meses en pacientes con ateromatosis de la arteria hepática fue del 17,6% mientras que en pacientes sin ateromatosis fue de 9,7% ($p = 0,047$). En la regresión de Cox univariante, la ateromatosis en donante o receptor duplicó el riesgo de estenosis biliar en los primeros 24 meses ($HR = 2,082$ [IC95% 1,096-3,959; $p = 0,022$]). En el análisis multivariante la ateromatosis del donante o receptor

fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de estenosis biliar pos-TH (HR = 2,247 [IC95% 1,162-4,344; $p = 0,016$]) tras controlar por edad, sexo, indicación de trasplante (hepatocarcinoma), esteatosis del donante y comorbilidad cardiovascular.

Conclusiones: La presencia de ateromatosis en la arteria del donante o del receptor aumenta el riesgo de estenosis biliar tras el TH. En pacientes con ateromatosis de la arteria hepática, se podría considerar el uso de antiagregantes y/o la implantación de prótesis biliares degradables durante el acto quirúrgico para reducir el riesgo de complicaciones biliares.

167. HEPATOCARCINOMA Y TRASPLANTE HEPÁTICO (TOH): CORRELACIÓN ENTRE PRUEBAS DE IMAGEN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL HÍGADO EXPLANTADO

Natalia Marcos Carrasco, Pedro Enrile, Alicia Sanjosé Crespo, Samuel Fernández Prada, Elena Velasco Martínez, Jorge Ruiz Rodríguez, Isabel Ruiz Núñez, Carolina Almohalla Álvarez, Irene Peñas García, Félix García Pajares y Gloria Sánchez Antolín

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) supone el 35% de las indicaciones de TOH. Su diagnóstico se basa en datos radiológicos, que infraestiman el tamaño tumoral y junto con invasión vascular en el explante son factores de riesgo de recidiva.

Objetivos: Evaluar la correlación entre datos radiológicos y anatomopatológicos (AP) de los CHC trasplantados en nuestro centro, su influencia en la supervivencia y recidiva pos-TOH.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico. Se evaluaron pacientes trasplantados en 2010-2022 en el Hospital Universitario Río Hortega por CHC. Se compararon datos radiológicos con datos AP en el explante. Se analizó supervivencia y factores asociados.

Resultados: 147 pacientes incluidos, 85% varones, edad mediana 60 años. Etiologías más comunes fueron alcohol (52,4%), VHC (19%) o

ambas (15,6%). El 66% eran Child-Pugh A, MELD y GEMA 10 (8-13) de mediana. El 88,4% de los pacientes cumplían criterios de Milán en pruebas de imagen; el resto criterios expandidos. En pruebas de imagen presentaban 1 (51%), 2 (27%), 3 (14%), y el resto ≥ 4 nódulos. El tamaño mediana de los nódulos en imagen fue de 2,5 cm (1,8-3). En AP, 70,7% cumplían Milán, presentando el 46% un nódulo, 2 el 21%, 3 el 12,9%, y el resto ≥ 4 , teniendo un tamaño mediana de 2,5 cm (1,7-3,5). La correlación del número de nódulos en radiología y AP fue de 0,45 ($p < 0,001$) y de tamaño de 0,41 ($p < 0,001$). La supervivencia mediana fue 3.155 días, con un 42,2% de pacientes fallecidos a fin de seguimiento. No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad en función del nº de nódulos, ni Milán en imagen ni AP. Los factores de mal pronóstico en AP sí influyeron de forma estadísticamente significativa en la supervivencia ($p < 0,001$).

Conclusiones: La valoración radiológica pre-TOH en pacientes con CHC es clave para estadiaje y conseguir una supervivencia elevada pos-TOH. No obstante, la presencia de factores de mal pronóstico AP fueron los únicos asociados a la recidiva tumoral y la supervivencia pos-TOH.

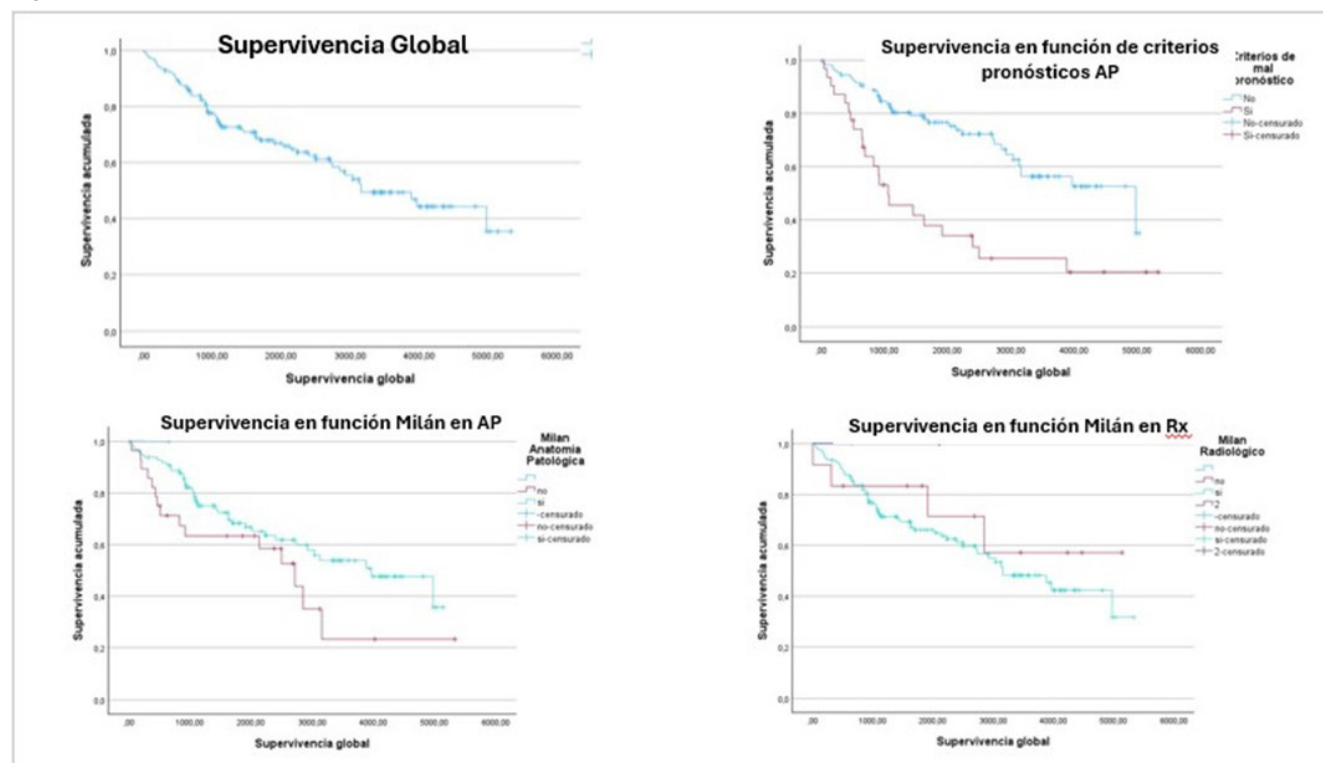
168. MASH, METALD Y ALD Y RESULTADOS POSTRASPLANTE HEPÁTICO

María Senosiain Labiano^{1,2}, Patricia Salvador Bengoechea^{1,2}, Eunáte Muga Ibarreche^{1,2}, Ander García San Miguel^{1,2}, Álex Bausela Sainz^{1,2}, José Ramón Fernández Ramos^{1,2}, Silvia Pérez Rodríguez², Sara Mambrilla Herrero^{1,2}, Arkaitz Perfecto Valero^{1,2}, Mikel Prieto Calvo^{1,2}, Ibone Palomares Etxeberria^{1,2}, Patricia Ruiz Ordorica^{1,2}, Mikel Gastaca Mateo^{1,2} y Francisco Javier Bustamante Schneider^{1,2}

¹Hospital Universitario Cruces, Vizcaya, España. ²Biobizkaia, Vizcaya, España.

Introducción: Recientemente se ha publicado un consenso internacional que modifica la nomenclatura de la enfermedad hepática

Figura P-167



por hígado grado introduciendo el concepto de MetALD cuando se asocia a consumo moderado de alcohol.

Objetivos: Evaluar la reclasificación etiológica de pacientes trasplantados hepáticos entre 2015 y 2021 y la repercusión de MASLD, MetALD y ALD (con y sin FRCV postrasplante) en los resultados del trasplante hepático en nuestro centro.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo. Se realiza estudio descriptivo y de supervivencia.

Resultados: Entre 2015 y el 2021 se realizaron en nuestro centro 532 trasplantes hepáticos. 27 pacientes no se han podido reclasificar por no estar adecuadamente registrada la ingesta OH. 267 se han excluido por ser multiviscerales o tener otras etiologías. Finalmente se evalúan 238 trasplantes con una mediana de seguimiento de 5,5 años (IQR 3,8-7,3). Solo 13,8% ALD no tienen ningún FRCV. 31,6% MASH tiene los 4 FRCV recogidos (IMC, DL, DM, HTA), frente a 19,4% MetALD y 4,8% ALD ($p < 0,001$). El 31,6% MASH eran mujeres, 3,2% MetALD y 17% ALD. La mediana de edad fue 66,4 años (IQR 58,7-67,6) en MASH, 64 (58,2-66,9) en MetALD y 60,2 (56,2-64,7) en ALD. Existen diferencias significativas ($p < 0,001$) pretrasplante hepático en tabaquismo; fumadores activos en ALD 31,9 frente a 15,8% (MASH) y 12,9% (MetALD), sobrepeso (96,8% MetALD, 78,9%, MASH y 74,3% ALD) y DM 31,3% en ALD, 54,9% en MetALD y 84,2% en MASH. No hay diferencias significativas en HTA, DL y antecedentes previos de neoplasia y patología cardiovascular. Respecto a los resultados postrasplante hepático no existen diferencias en patología cardiovascular y neoplasias postrasplante, retrasplante, *exitus* (17,6% ALD, 16,1% MetALD, 10,5% MASH) y curvas de supervivencia ($p 0,517$). En el grupo ALD la presencia o ausencia de FRCV tampoco se relaciona con los *exitus* (17,3 vs. 19,2%) ni en las curvas de supervivencia ($p 0,779$).

Reclasificación por nomenclatura actual					
		Enfermedad hepática metabólica 2024			Total
		MASH	MetALD	ALD	
Etiología previa	OH	0	17	167	184
	EHNA	10	1	0	11
	Otros	9	2	2	13
	OH + EHNA	0	11	19	30
Total		19	31	188	238

Conclusiones: En el estudio retrospectivo de una cohorte de 238 trasplantes hepáticos a lo largo de 6 años únicamente se reclasifican como MetALD 31. 86,2% de los ALD tienen por lo menos 1 FRCV. Con las limitaciones del tamaño muestral, no se identifican diferencias significativas en los resultados del trasplante entre MASH, MetALD y ALD.

169. TAVI EN CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UN CENTRO DE ALTO VOLUMEN TRASPLANTADOR

Marta Sánchez-Ric¹, Giulia Pagano¹, Ander Regueiro², Marc Giménez³, Annabel Blasi³, Pablo Ruiz¹, Jordi Colmenero¹ y Gonzalo Crespo¹

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

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

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

Introducción: El tratamiento percutáneo (*transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) de las valvulopatías aórticas severas es menos agresivo que la sustitución valvular quirúrgica (SVQ) y permite tratar pacientes de alto riesgo quirúrgico. En pacientes con

cirrosis candidatos a trasplante hepático (TH) con valvulopatías aórticas severas que contraindican el TH y en los que a su vez la SVQ se contraindica por la enfermedad hepática, el uso de TAVI podría tratar la valvulopatía y permitir el acceso al TH. Existen muy pocos datos del uso de esta técnica en esta población.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico en el que se revisaron todos los pacientes evaluados para TH entre julio de 2015 y diciembre de 2022 y se seleccionaron aquellos en los que se realizó TAVI como parte de la evaluación pre-TH. Se revisaron las características de los pacientes y del procedimiento, las complicaciones del mismo y el desenlace final de los pacientes.

Resultados: Entre 7/2015 y 12/2022 se realizaron en nuestro centro 900 evaluaciones de TH. Entre ellas, se detectaron valvulopatías aórticas severas con indicación de TAVI en 4 (0,4%) pacientes: 3 hombres y una mujer con edades comprendidas entre los 59 y los 69 años. Tres TAVI se indicaron por estenosis y 1 por insuficiencia posendocarditis. La indicación del TH era cirrosis descompensada en los 4 casos y en 2 de ellos se indicó trasplante hepatorenal. Los rangos de MELD-Na y plaquetas pre-TAVI fueron de 14-29 y 35.000-130.000/ μ l, respectivamente. En todos los pacientes se indicó un mes de AAS tras la TAVI. Dos pacientes presentaron sangrado digestivo (uno por gastropatía de la hipertensión portal y otro por pólipo gástrico) tras la TAVI, ambos casos se resolvieron sin secuelas si bien requirieron transfusión de hemoderivados. Los cuatro pacientes presentaron eventos arritmicos, en 3 de ellos autolimitados sin insuficiencia cardíaca asociada, y en uno persistente hasta su fallecimiento. En este caso la TAVI se indicó en situación de edema agudo de pulmón, falleciendo el paciente en lista de espera de TH 10 días tras la colocación de la TAVI. De los otros 3 pacientes, 2 llegaron al TH, que se realizó sin complicaciones perioperatorias 2 y 4 meses después de la colocación de la TAVI, y están asintomáticos y con TAVIs normofuncionantes tras un seguimiento de 2 y 6 años post-TH. En la otra paciente se contraindicó el TH a pesar de TAVI normofuncionante por hipertensión pulmonar secundaria.

Conclusiones: La necesidad de TAVI es poco frecuente en candidatos a TH en nuestro centro. La utilización de esta técnica puede permitir acceder al TH a candidatos con valvulopatía aórtica severa con excelentes resultados pos-TH, pero no está exenta de riesgos, particularmente si se coloca en situación de emergencia. Nuestros datos pueden servir de base para incrementar la casuística mediante un estudio multicéntrico.

170. IMPACTO DE LA REDEFINICIÓN DE MASLD EN LA PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

Ana Tirado Escuder¹, Ana Hurtado Soriano¹, Sonia Pascual², María Rodríguez², Cayetano Miralles², Iván Herrera² y Pablo Bellot^{1,2}

¹Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

²Unidad Hepática, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

Introducción: Recientemente, los criterios diagnósticos de la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) han sido modificados, adoptando la nomenclatura de enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD), la cual destaca la importancia de los factores de riesgo metabólico. No está claro si esta nueva definición impacta en la prevalencia de la enfermedad en pacientes con hepatopatía avanzada en lista de espera de trasplante hepático.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de MASLD según los criterios diagnósticos actuales en pacientes con hepatopatía avanzada sometidos a trasplante hepático y analizar sus características clínicas y evolución tras el trasplante.

Métodos: Estudio retrospectivo de 447 pacientes sometidos a trasplante hepático entre septiembre de 2012 y abril de 2024 en el HGUA Dr. Balmis de Alicante. Se compararon las prevalencias de

NAFLD y MASLD, así como características clínicas y resultados post-trasplante.

Resultados: De los 447 pacientes, 18 (4%) cumplían con los criterios de NAFLD y 20 (4,5%) con los de MASLD. De los 14 pacientes con diagnóstico previo de cirrosis criptogénica (3,1% del total), dos de ellos cumplían criterios de MASLD. El índice de concordancia (Kappa) entre ambos diagnósticos (NAFLD y MASLD) fue del 94,5%. Los pacientes con MASLD eran de mayor edad (64 ± 4 vs. 57 ± 9 años), tenían un mayor índice de masa corporal (IMC) ($33,3$ vs. $27,3$ kg/m²; $p < 0,05$) y presentaban más factores de riesgo metabólico ($2,2 \pm 1$ vs. $1,5 \pm 1,1$). No se observó un peor pronóstico en pacientes con MASLD en términos de mortalidad (20 vs. 23%; $p = 0,7$) ni en la prevalencia de eventos cardiovasculares graves (MACE) (0 vs. 7,5%; $p = 0,39$). Cuarenta y tres pacientes (8,7%) fueron diagnosticados con enfermedad hepática asociada a factores metabólicos y alco-

hol (MetALD). Los pacientes con MetALD presentaban un IMC más elevado (30 ± 4 vs. $27,6 \pm 4,5$ kg/m²) y una mayor prevalencia de hipertensión (53,6 vs. 30,9%; $p = 0,032$) y diabetes tipo 2 (35,1 vs. 20,3%; $p = 0,06$) respecto a los pacientes con enfermedad hepática alcohólica. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la disfunción hepática (MELD 14,21 vs. 16,5 $p = 0,246$), el pronóstico (mortalidad 18,9 vs. 22,4% $p = 0,649$) o la prevalencia de MACE postrasplante (3,4 vs. 7,9% $p = 0,396$). Sin embargo, aquellos pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular mostraron una mayor incidencia de MACE (72,2 vs. 27,8%; $p = 0,022$).

Conclusiones: La prevalencia de trasplantes hepáticos asociados a MASLD (4,5%) es baja y no ha cambiado significativamente respecto a las definiciones previas. La presencia de dos o más factores de riesgo cardiovascular se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves.



PÓSTERES VIRTUALES

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

Madrid, 26-28 de febrero de 2025

Cáncer de hígado “Básica”

V-1. ARL HYDROCARBON RECEPTOR AS A PROGNOSTIC MARKER IN LIVER REGENERATION AFTER ACUTE DAMAGE

Beatriz Marín Díaz^{1,2}, Francisco Javier González Rico^{1,2},
Ana Ordiales Talavera^{1,2}, Laura Ordóñez Mata^{1,2},
Jaime María Merino^{1,2} and Pedro María Fernández Salguero^{1,2}

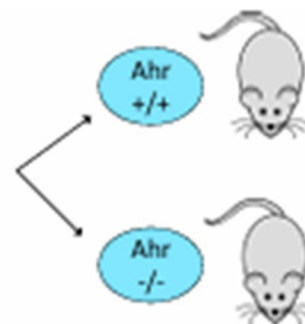
¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, Badajoz, Spain. ²Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE) Campus de Badajoz, Badajoz, Spain.

The Aryl hydrocarbon receptor (Ahr) is an important regulator of diverse cellular processes, with a well-known role in tumor progression and regeneration. Specifically in livers, AhR is necessary for the establishment of the polyploid phenotype inherent to hepatic differentiation through pathways that coordinately regulate proliferation, pluripotency, reprogramming against damage, and metabolism. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a liver aggressive tumor form with a high increase of incidence in the last decades. The current main treatment for this pathology is the surgical resection of the tumor, carrying an important loss of hepatic tissue in the process. The liver also has the ability to regenerate after acute liver damage due to drug overdose. For all these reasons, regeneration plays a very important role in the treatment of liver diseases. In this context Ahr could be key as a prognostic marker to evaluate the current regenerative capacity of the liver. In this work, we have used a single-dose treatment with diethylnitrosamine in mice to produce acute liver damage as a study model. Markers of DNA damage, cell proliferation and death have been analyzed. Our data show an increase in necrosis and DNA damage after treatment. Moreover, differences in proliferation rate and tissue recovery are observed between the two phenotypes, with Ahr -/- mice having a greater proliferative capacity both in basal conditions and after treatment. These results suggest that the presence or absence of Ahr could play a major role in the liver regeneration. Therefore, confirming Ahr as a prognosis marker to evaluate the liver regener-

ative capacity could impact on an increase of life span in HCC patients.

METODOLOGÍA:

Ratones BALB/C
tratados con DEN
100mg/Kg



Cáncer de hígado “Clínica”

V-2. ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS GENES DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL EN HEPATOCARCINOMA Y SU POSIBLE CORRELACIÓN CON HIF1A

Jennifer Martínez-Geijo¹, Tania Payo-Serafin¹,
Carolina Méndez-Blanco¹, Inés Martínez-Herráez¹,
Beatriz San-Miguel¹, Andrés García-Palomo^{1,2},
Juan J. Ortiz de Urbina^{1,3} y José L. Mauriz¹

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), Hospital de León, España.

Introducción: El cáncer de hígado primario representa uno de los tipos de cáncer con mayor mortalidad mundial, siendo el hepatocarcinoma (HCC) la forma más agresiva y prevalente. La hipoxia es una característica recurrente en los tumores sólidos como el

HCC, estando asociada con una proliferación agresiva, la selección de clones invasivos, la resistencia a la quimioterapia y un mal pronóstico. La respuesta celular frente a la hipoxia está esencialmente mediada por el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) que presenta un impacto directo en la angiogénesis, el metabolismo anaeróbico, la supervivencia celular, la invasión y la metástasis.

Objetivos: Identificar genes de expresión diferencial (DEGs) en muestras de HCC humano y procesos tumorales asociados, así como su posible correlación con *HIF1A* y con la supervivencia de los pacientes con HCC.

Métodos: Se realizó un cribado de conjuntos de datos con perfiles de expresión génica de muestras de tejido tumoral vs. no tumoral de pacientes diagnosticados con HCC, extraídos de la base de datos GEO (*Gene Expression Omnibus*) del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). Para la identificación de los DEGs se aplicó la herramienta GEO2R sobre los conjuntos de datos seleccionados por cumplir los criterios de elegibilidad predefinidos. Se consultó la base de datos GeneCards para la obtención de genes asociados con procesos oncológicos, y determinar así la posible implicación funcional de los DEGs en la biología tumoral mediante un diagrama de Venn. Finalmente, se evaluó la correlación de los DEGs con *HIF1A* utilizando TNMplot, y se examinó su correlación con la supervivencia global (OS) de los pacientes con HCC mediante Kaplan-Meier *plotter* para obtener una comprensión de la influencia de estos genes en el pronóstico de la enfermedad.

Resultados: Tras el cribado, se seleccionaron tres perfiles de expresión génica para el análisis. Los resultados mostraron que 37 de los DEG identificados en muestras de HCC estaban asociados con procesos apoptóticos, 10 con la angiogénesis, 69 con la proliferación celular, 44 con la invasión tumoral, 21 con la metástasis, 160 con el metabolismo energético y 38 con la evasión del sistema inmune. La correlación con *HIF1A* se confirmó especialmente en los DEG relacionados con los tres últimos procesos. Finalmente, el análisis de OS mediante Kaplan-Meier demostró que la sobreexpresión de los 10 DEG que presentaban una mayor correlación con *HIF1A* estaba asociada con un peor pronóstico en pacientes con HCC, evidenciando su respectiva relación positiva o negativa con *HIF1A*.

Conclusiones: Se ha demostrado la importancia funcional de HIF-1 α en procesos clave como la angiogénesis, el metabolismo energético y la evasión de la respuesta inmune, dada su notable correlación con los DEG en muestras tumorales y no tumorales de pacientes con HCC. Estos hallazgos podrían resultar fundamentales para el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a mejorar el tratamiento del HCC.

V-3. RELEVANCIA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANZADO EN TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA

Marta Fortuny^{1,2,3}, Leonardo Gomes da Fonseca⁴, Manon Allaire⁵, Rocío Sánchez⁶, Jean-Charles Nault^{7,8}, Massimo Lavarone^{9,10,11}, Sofia Ridolfo^{10,11}, Sonia Pascual¹², Raquel Jimeno¹³, Mariona Calvo¹⁴, Raimon Rifà¹⁵, Marco Sanduzzi-Zamparelli^{1,2,3}, Natalia Jiménez-Esquivel¹⁶, Sarah Mouri⁵, Mercedes Iñarrairaegui⁶, Josepmaria Argemí^{6,17,18,19}, Tania Hernández²⁰, José Enrique Lorenzo²¹, María Teresa Ferrer²², Susana Coll²³, Ángela Lamarca²⁴, Juan Ignacio Marín²⁵, Enric Reverter¹⁶, Ana María López²⁶, Alberto Lue²⁷, María Varela²⁸, Ana María Matilla²⁹, Javier Fernández^{16,30} y María Reig^{1,2,3,30}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), España. ²Liver Oncology Unit, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ⁴Oncología Médica, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Universidade de Sao Paulo, Brasil. ⁵Service

d'hépatogastroentérologie, Unité d'hépatologie générale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, Francia. ⁶Liver Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁷Liver unit, Avicenne hospital, APHP Bobigny, Francia. ⁸Cordeliers research center, Sorbonne Université, Inserm, Université de Paris, team "Functional Genomics of Solid Tumors", Equipe labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer, Labex Oncolimmunology, Paris, Francia. ⁹Division of Gastroenterology and Hepatology, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia. ¹⁰CRC "A, M, and A, Migliavacca" Center for Liver Disease, Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Italia. ¹¹University of Milan, Italia. ¹²Liver Unit, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, Alicante, España. ¹³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ¹⁴Oncología Médica/Medical Oncology Department, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, IDIBELL, L'Hospitalet, España. ¹⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, España. ¹⁶Liver ICU, Liver Unit, Hospital Clínic; IDIBAPS, Barcelona, España. ¹⁷Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdisNA), Pamplona, España. ¹⁸CIMA, Unidad de Hepatología y Centro de Cáncer Clínica Universidad de Navarra, España. ¹⁹Department of Gastroenterology Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh. Pittsburgh PA, USA. ²⁰Department of Gastroenterology, Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ²¹Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²²Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²³Hospital del Mar Research Institute, Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²⁴Department of Oncology-OncoHealth Institute-Instituto de Investigaciones Sanitarias FJD, Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, España. ²⁵Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, España. ²⁶Oncología Médica, Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ²⁸Liver Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, IUOPA, ISPA, FINBA, Oviedo, España. ²⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ³⁰University of Barcelona, España.

Introducción: La inmunoterapia basada en inhibidores de *check-point* (ICP) ha revolucionado el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC). Históricamente, los pacientes con CHC avanzado no ingresaban en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) debido al mal pronóstico percibido. Con el uso creciente de ICP y la mejora en la supervivencia de estos pacientes, las UCI tienen un papel fundamental en el manejo de efectos adversos graves y la evolución de los pacientes con CHC avanzado.

Objetivos: Caracterizar a los pacientes con CHC avanzado en tratamiento con combinaciones de ICP que ingresan en la UCI. Asimismo, describir el manejo y tratamiento en la UCI, el reinicio de tratamiento o tratamientos secuenciales tras el alta y la supervivencia a corto y medio plazo.

Métodos: Se evaluaron pacientes tratados con combinaciones basadas en ICP en 20 centros hospitalarios a nivel internacional entre noviembre de 2012 y abril de 2024. En aquellos pacientes que ingresaron en la UCI se registraron datos demográficos, tratamiento basado en ICP recibido, motivo de ingreso en UCI, necesidad de soporte orgánico, supervivencia a los 28 días, 3 y 6 meses, así como tratamiento oncológico tras el alta.

Resultados: Evaluamos 1.065 pacientes y 47 (4,4%) ingresaron en UCI. La mayoría eran hombres (76,6%) con cirrosis (93,6%) y el 59,7% recibieron a combinaciones de ICP como primera línea. Los principales motivos del ingreso en la UCI fueron los efectos adversos inmunomediados (AEIM) en el 46,8% y la hemorragia por varices en el 29,8%. La mediana de días hasta el ingreso en la UCI fue 115

[38-202] y 51 [31-137] en los AEIM. La mitad de los pacientes requirieron soporte orgánico, con una puntuación SOFA mediana de 4 (2-8). El 66% de los pacientes sobrevivieron 28 días tras el alta, con tasas de supervivencia a los 3 y 6 meses del 83% y del 69%. El 61,3% de los pacientes que fueron dados de alta de UCI, reiniciaron al menos uno de los fármacos o recibieron tratamiento secuencial para el CHC.

Conclusiones: En nuestra cohorte, el 4,4% de los pacientes que recibieron combinaciones de ICP ingresaron en UCI, principalmente debido a AEIM. A pesar de la gravedad, el 66% fueron dados de alta y la mitad de los pacientes posteriormente recibieron tratamiento para el CHC. Estos datos ponen de manifiesto el papel fundamental de la UCI en el manejo de los pacientes con CHC avanzado tratados con ICP, enfatizando la necesidad de identificar factores de buen pronóstico.

V-4. ALBI SCORE COMO PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA TRATADOS MEDIANTE RADIOEMBOLIZACIÓN

Ignacio López Bueno, Álvaro Suárez Toribio, Filomeno Martínez Sendín, Fátima Torres Gómez y María Teresa Ferrer Ríos

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

Objetivos: Evaluar los factores predictivos de supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma (HC) sometidos a radioembolización transarterial (TARE). Analizar la eficacia y perfil de seguridad de esta técnica.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo y unicéntrico de pacientes con HC sometidos a TARE entre febrero de 2016 y mayo de 2024. Se analizaron características demográficas, relacionadas con la hepatopatía, supervivencia global (SG), factores predictivos de supervivencia y los efectos adversos (EA) asociados al procedimiento.

Resultados: 50 pacientes, media de edad 67 (rango intercuartílico (IQR) 60-77) años; 82% hombres. La etiología principal de la hepatopatía fue el alcohol (56%). Un 54% eran hipertensos y el 46% tenían diabetes mellitus (DM). El 84% presentaba una hepatopatía crónica avanzada (44% presentaban varices esofágicas). Un 86% tenía un Child-Pugh (CP) A. En cuanto al ALBI score, un 68% tenía un

grado 1 y los restantes un grado 2. Al diagnóstico, el HC era unilobar en el 76% de pacientes, siendo el estadio BCLC-B en el 60% y el 84% presentaba una alfafetoproteína < 400 ng/mL. En el 70% se realizó el tratamiento con intención curativa, consiguiendo una respuesta completa en el 37%. La SG estimada fue de 94 semanas (IC95% 72-115). En función de las variables, ALBI score alcanzó significación estadística ($p = 0,007$; mediana 99 semanas en ALBI 1 (IC95% 80-118) y 43 semanas en ALBI 2 (IC95% 7-79); (fig.). CP A frente a CP B se acercó a la significación estadística ($p = 0,052$), así como presentar DM ($p = 0,064$). Tras una mediana de seguimiento de 60 (IQR 30-92) semanas, se ha producido *exitus* en el 48% de pacientes. Todos los EA registrados fueron de carácter leve y no requirieron manejo hospitalario.

Conclusiones: La función hepática medida mediante ALBI score es, en nuestra serie, un factor predictor de supervivencia en pacientes con HC tratados con TARE. La TARE es una técnica eficaz y segura como tratamiento del HC en pacientes seleccionados.

V-5. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA: IMPACTO DE LA PANDEMIA POR SARS-COV-2 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

Natalia Marcos Carrasco¹, Isabel Cañibano Liqueste², Pedro Enrile¹, Alicia Sanjosé Crespo¹, Samuel Fernández Prada¹, Jorge Ruiz Rodríguez¹, Elena Velasco Martínez¹, Carolina Almohalla Álvarez¹, Félix García Pajares¹ y Gloria Sánchez Antolín¹

¹Hospital Universitario Río Hortega, España. ²Universidad de Valladolid, España.

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) es la 3.ª causa de muerte por cáncer. El cribado en pacientes cirróticos ha demostrado su eficacia en la detección precoz. La pandemia COVID condicionó una dificultad en el acceso de los pacientes al sistema sanitario, pero desconocemos su repercusión respecto al estadio diagnóstico. Objetivo: conocer si la pandemia COVID condicionó un retraso en el estadio al diagnóstico del CHC.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, incluyendo pacientes diagnosticados de CHC *de novo* entre 2018-2023. Se definió periodo prepandemia como 2018-2020 y pospandemia como 2021-2023. Se compararon los principales eventos entre los periodos y se evaluaron las características asociadas.

Resultados: Se incluyeron 167 pacientes, 63% hombres, edad mediana 66 años, 141 cirróticos (84,4%). Las etiología más común fue OH (50,4%) y VHC (19%). Hubo mayor tendencia a diagnósticos precoces en cirróticos, estadísticamente significativa ($p < 0,002$). El tamaño tumoral medio en pacientes cirróticos vs. no cirróticos fue de 5,09 cm $\pm$ 3,87 DE frente a 8,94 cm $\pm$ 4,75 DE ($p < 0,001$). La mayoría de pacientes presentaban < 3 nódulos (84,4%). Los pacientes con AFP > 400 presentaban estadios más avanzados y mayor tamaño ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre el estadio diagnóstico ni el tamaño tumoral en los pacientes diagnosticados en los dos periodos. La mortalidad fue del 47,9%, con una supervivencia media de 1.262,8 días. No hubo diferencias significativas en cuanto a supervivencia según el diagnóstico pre o postpandemia ($p = 0,27$). Se identificaron 92 recidivas, con un tiempo libre de recurrencia menor en el grupo prepandemia (703 vs. 760 $p = 0,02$).

Conclusiones: Según nuestros resultados, no se ha percibido un impacto negativo de la pandemia en cuanto al diagnóstico de CHC, presentando los diagnosticados tras 2021 mayor tiempo libre de recidiva. De ahí la importancia de adecuar y mantener el cribado en estos pacientes para mejorar su calidad de vida y supervivencia.

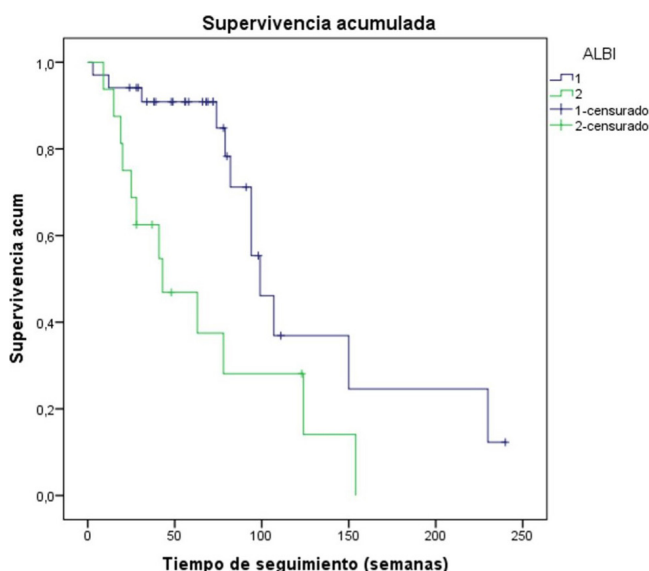
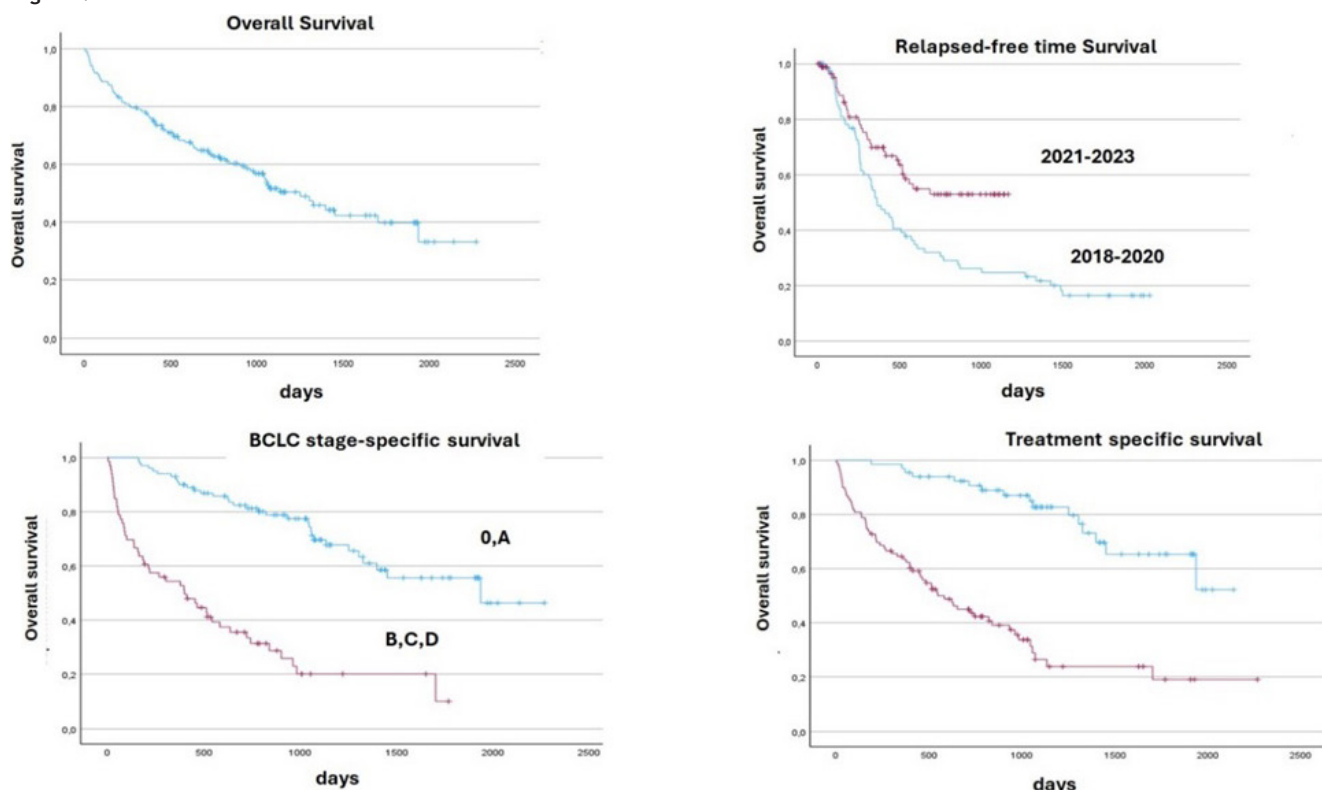


Figura V-5



V-6. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE ATEZOLIZUMAB Y BEVACIZUMAB EN PRIMERA LÍNEA O POSTERIORES EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA NO RESECABLE

Filomeno Martínez Sendín, Fátima Torres Gómez, Álvaro Suárez Toribio, Manuel Cabanillas Casafranca y María Teresa Ferrer Ríos

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

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de atezolizumab y bevacizumab (A/B) en pacientes con hepatocarcinoma irresecable, analizando el tiempo libre de progresión (TLP), la supervivencia global (SG) y la incidencia de efectos adversos (EA).

Métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico y observacional de 36 pacientes consecutivos tratados con A/B entre 15/06/2022-05/11/2024. Se analizaron datos demográficos, clínicos, de respuesta y de seguridad mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21. Cuatro de ellos habían recibido tratamiento sistémico con inhibidores de la tirosina-kinasa (ITK) previamente.

Resultados: La mediana de ciclos recibidos fue de 7,5 (1-25). 18 pacientes recibieron tratamiento durante 12 meses, siendo la mediana de TLP estimado 6 meses (IC95% 0-17,9) y la SG estimada 23 meses (IC95% 0-46,4). De ellos, 61,1% presentó progresión tumoral, y 55,6% continuaban vivos. Entre los datos analizados, una alfafetoproteína (AFP) mayor de 400 fue indicador de menor supervivencia ($p = 0,003$) y la presencia de diabetes mellitus (DM), factor protector ($p = 0,003$). Los EA que requirieron modificación del tratamiento ocurrieron en el 41,7% de los pacientes, precisando la suspensión definitiva en el 25%. Los 4 pacientes que habían recibido terapia sistémica previa continuaban vivos, con un seguimiento entre 26-48 meses.

Conclusiones: La combinación de A/B mostró un perfil de eficacia similar al ensayo de registro (Imbrave-150) y los estudios de vida real publicados, a pesar de que nuestros datos de respuesta objetiva son inferiores a los comunicados en otros estudios. La AFP

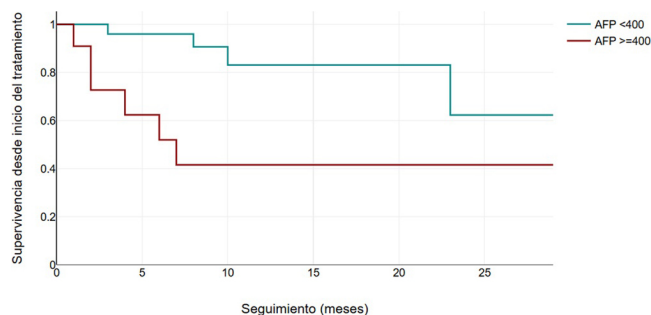


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia desde inicio de tratamiento inmunoterápico en pacientes con hepatocarcinoma irresecable, categorizando los pacientes según los niveles de AFP al inicio del tratamiento usando un punto de corte de 400 ng/mL.

y la presencia de DM son marcadores de mal y buen pronóstico, respectivamente, con significación estadística. El uso de A/B en segunda línea aumenta la SG en pacientes previamente tratados con ITK. Los EA obligan en algunos casos a la modificación o suspensión del tratamiento. Destacamos dos casos de hemorragia por varices, que ocurrieron en los primeros ciclos (1 y 4).

V-7. EXPERIENCIA INICIAL EN EL TRATAMIENTO DE HEPATOCARCINOMA CON INMUNOTERAPIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

Alia Martín Izquierdo, Sandra Borrego Rivas, Diana Boada Ortega, Verónica Patiño Delgadillo, Carolina Broco Fernández, Noemi Hernández Hernández, Julia Díez Martín, María Fernández Moreno, Raísa Quiñones Castro, Rubén Díez Rodríguez, Laura Rodríguez Martín, Laura Alcoba Vega, Begoña Álvarez Cuenllas, Diego López Suárez, Pilar González Pérez y Francisco Jorquera Plaza

Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario más frecuente. Durante los últimos años han aparecido novedades importantes en el tratamiento sistémico para los estadios avanzados, posicionándose la inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* como tratamiento de primera línea.

Objetivos: Analizar las características epidemiológicas y la evolución de los pacientes con CHC avanzado tratados con inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* en un hospital de tercer nivel sin trasplante hepático.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se realizó una búsqueda en el sistema informático de historia electrónica, seleccionándose los pacientes diagnosticados de CHC con tratamiento sistémico con inmunoterapia atendidos en la consulta de hepatología del Complejo Asistencial Universitario de León entre marzo de 2022 y octubre de 2024.

Resultados: Se reclutaron un total de 18 casos. 17 (94,4%) eran varones, la edad media al diagnóstico del CHC 67,22 años (DE8,48). El 77,8% (16/18) padecían cirrosis, cuya etiología más común fue el alcohol (55,6%). Al momento del diagnóstico un 27,8% (5/18) tenía un consumo activo de alcohol, el 55,6% de los pacientes tenía dos o más factores de riesgo cardiovascular y un 44,4% antecedentes de patología cardiovascular de origen isquémico. Se observó 1 paciente (5,6%) con enfermedad autoinmune de base. El 38,9% (7) estaban en programa de cribado. Con respecto a las características basales del tumor en el 44,5% se identificaban 4 o más nódulos, en el 16,7% afectación extrahepática y en el 44,4% trombosis portal tumoral. El 44,4% de los enfermos tenía varices esofágicas, todos ellos con betabloqueantes. 3 (16,7%) habían presentado un episodio de descompensación edematoscítica. El 66,7% había recibido uno o más tratamientos previos para el CHC. En 13 pacientes (72,2%) se inició atezolizumab-bevacizumab y en 5 (27,8%) durvalumab-tremelimumab. El número de dosis totales medio fue de 11,39 (DE 11,7), con una media de 8,22 (DE 8,18) meses de tratamiento activo. En el momento de la revisión de datos 7 pacientes habían fallecido (38,9%) con una media de supervivencia de 12,6 (DE 9,4) meses. 5 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad y 2 por efectos adversos. Durante el tratamiento 1 paciente presentó un episodio de sangrado por varices, 1 hepatitis inmunomediada, 2 colitis inmunomediada (11,1%), 7 afectación tiroidea (38,9%), 6 (33,3%) trombosis de nueva aparición y 6 proteinuria. Ninguno desarrolló HTA *de novo*. Se suspendió el fármaco por efectos adversos en 5 pacientes (27,8%).

Conclusiones: En la práctica clínica real de nuestros pacientes tratados con inmunoterapia se observa una media de supervivencia de aproximadamente 1 año. En un tercio de los pacientes los efectos adversos condicionan la suspensión del fármaco. Finalmente, se trata de un estudio con una N pequeña, se continúan analizando datos para realizar un análisis estratificado por grupos.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁴Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. ⁵Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España.

⁶CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁷Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ⁸Laboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

Introducción y objetivos: La encefalopatía hepática mínima (EHM) está presente en alrededor del 40% de los pacientes cirróticos, los cuales presentan alteraciones cognitivas y motoras solo detectables mediante pruebas psicométricas. Estas alteraciones pueden agravarse derivando en encefalopatía hepática clínica (EH), pudiendo llevar al coma y la muerte. Sin embargo, los mecanismos que la originan no se comprenden completamente, y no existen tratamientos específicos. La insuficiencia hepática provoca hiperamonemia e inflamación periférica que, al transmitirse al cerebro, causan neuroinflamación, alterando la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica, lo que resulta en deterioro cognitivo y motor. No se conoce bien como las alteraciones periféricas se transmiten al cerebro para inducir neuroinflamación. Las vesículas extracelulares (EV) parecen jugar un papel crucial en este proceso, transmitiendo efectos patológicos de la sangre al cerebro en modelos animales de EHM. Se desconoce si las EV de plasma de pacientes con EHM contribuyen a la inducción de sus alteraciones neurológicas. En este estudio aislamos EVs de plasma de pacientes cirróticos sin o con EHM y de sujetos control y estudiamos si la inyección a ratas de estas EV induce alteraciones cognitivas y motoras y analizamos los mecanismos implicados.

Métodos: Mediante el PHES (*Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*), se clasificó a los pacientes cirróticos en con y sin EHM. Se incluyó también un grupo de sujetos control sanos. Se aislaron las EV de plasma sanguíneo por cromatografía de exclusión molecular. Se inyectaron las EV intravenosamente a ratas macho y se analizó la función cognitiva y motora con distintos test de comportamiento, así como diferentes marcadores de neuroinflamación en cerebelo e hipocampo. También se analizó si las EV inducen neuroinflamación cuando se añaden *ex vivo* a cortes frescos de cerebelo o hipocampo de ratas.

Resultados: Las EV de pacientes cirróticos con EHM, pero no las de cirróticos sin EHM o de sujetos control, inducen neuroinflamación, con activación de microglía y astrocitos en hipocampo y cerebelo de ratas control. Las ratas inyectadas con EV de pacientes con EHM muestran deterioro cognitivo en el test de reconocimiento de objetos y una tendencia a una peor coordinación motora en el *Motorater*.

Conclusiones: Las EV de pacientes con EHM parecen contribuir a la inducción de neuroinflamación en hipocampo y cerebelo y de las alteraciones cognitivas y motoras presentes en dichos pacientes.

Financiación: Generalitat Valenciana (CIPROM2021/082; CIA-CIF/2022/444) ISCIII (PI23/00062) co-fundado FEDER. Ministerio Universidades, Margarita Salas (MS21-120).

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

V-8. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DE PLASMA DE PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA INDUCEN DETERIORO COGNITIVO CUANDO SE INYECTAN EN RATAS

Adrià López-Gramaje^{1,2}, Yaiza M. Arenas^{1,2}, Juan José Gallego^{1,2}, Franc Casanova-Ferrer², María Oliver-Ferrándiz², Amparo Urios², Desamparados Escudero-García^{3,4}, Salvador Benlloch^{5,6}, Marina Berenguer⁷, Vicente Felipe⁸ y Carmina Montoliu^{1,2}

¹Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España.

²Fundación Investigación Hospital Clínico, Instituto de Investigación Sanitaria, INCLIVA, Laboratorio de Deterioro Neurológico, Valencia, España. ³Servicio de Medicina Digestiva,

V-9. LA RESPUESTA INMUNITARIA DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES *IN VITRO* FRENTE A *ESCHERICHIA COLI* NO DEPENDE DE LA MULTIRRESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Berta Cuyàs¹, Elisabet Cantó², Elisabet Sánchez-Ardid¹, Elisenda Miró³, Edilmar Alvarado-Tapias¹, Eva Román¹, María Poca¹, Ferrán Navarro³, Maria Àngels Escorsell¹, Silvia Vidal² y Germán Soriano¹

¹Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

²Departamento de Enfermedades Inflamatorias, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

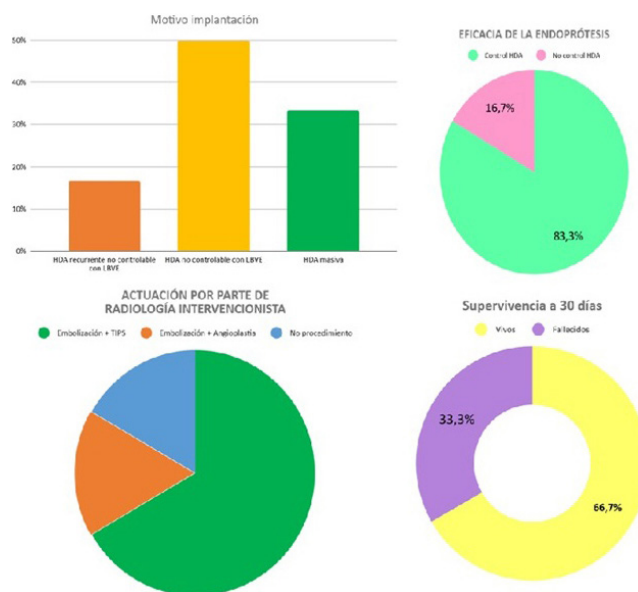
Introducción: Los organismos multirresistentes a antibióticos (MDRO) representan una grave amenaza sanitaria a nivel mundial. Las infecciones por MDRO se asocian con un pronóstico desfavorable, aunque los mecanismos subyacentes no se conocen completamente y podrían incluir variaciones en la respuesta inmunitaria. Los pacientes con cirrosis presentan un sistema inmunitario comprometido y un mayor riesgo de infecciones bacterianas. En este estudio, evaluamos si la respuesta inmunitaria de donantes sanos frente a *Escherichia coli* multirresistentes, aisladas de pacientes con cirrosis, difiere de la respuesta a cepas de *E. coli* sensibles a antibióticos.

Métodos: Se obtuvo el extracto proteico de superficie y el extracto nuclear de cepas de *E. coli* multirresistentes ($n = 6$) y sensibles ($n = 6$), aisladas de bacteriemias y peritonitis bacterianas espontáneas en pacientes con cirrosis. Con los extractos, estimulamos *in vitro* células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos ($n = 8$) y, tras 48 horas de cultivo, cuantificamos varios mediadores solubles de la respuesta inmunitaria (IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-12p70, MCP-1, IL-8, IL-6, MIP-1 α y MIP-1 β) en el sobrenadante mediante Luminex o ELISA. Los resultados se normalizaron con una ratio respecto a la producción de los mediadores por una cepa de *E. coli* de referencia (ATCC® 25922) y se analizaron con test de Mann-Whitney y modelos de regresión lineal multivariable.

Resultados: Los mediadores de mayor producción fueron IL-1 β en extracto de superficie (ratio de $2,15 \pm 2,87$ en multirresistentes vs. $2,47 \pm 2,56$ en sensibles, $p = 0,54$) e IL-10 y MCP-1 en extracto nuclear (ratio de $1,24 \pm 2,38$ vs. $2,46 \pm 4,07$ respectivamente, $p = 0,19$, y $1,71 \pm 1,84$ vs. $1,29 \pm 1,56$, $p = 0,33$). No observamos diferencias estadísticamente significativas en la producción de ninguno de los mediadores entre las cepas multirresistentes y las sensibles. En cambio, sí se detectaron diferencias en la producción de los mediadores entre los diferentes donantes sanos, excepto en IFN- γ e IL-6 en extracto de superficie y MCP-1 en extracto nuclear, en los que la producción fue similar entre donantes.

Conclusiones: Las cepas de *E. coli* multirresistentes produjeron *in vitro* un perfil de mediadores inmunitarios similar al de las cepas sensibles. Sin embargo, las diferencias en la producción de los mediadores se asociaron a una significativa variabilidad entre donantes. El peor pronóstico vinculado a las infecciones por *E. coli* multirresistentes no parecería estar relacionado con una respuesta inmunológica diferente respecto a las cepas sensibles.

Resultados: El motivo más frecuente de colocación de la prótesis fue la HDA recurrente no tratable con ligadura (50%), seguido de la HDA masiva (33,3%) y la HDA no controlable con ligadura (16,7%). La eficacia para el control del sangrado inicial tras la liberación de la prótesis fue del 83,33%. La media de días desde la implantación de la prótesis hasta su retirada fue de 5 días. En el 80% se procedió a la implantación de TIPS con un intervalo de 78 horas de media desde la colocación de la prótesis hasta la implantación del TIPS. Actualmente, presentamos una supervivencia del 66,7% a los 30 días de los pacientes incluidos en el estudio, siendo la supervivencia a los 6 meses del 100% para este conjunto de pacientes.



Conclusiones: El uso de la prótesis esofágica autoexpandible se ha evaluado como una alternativa eficaz y segura en casos de sangrado variceal refractario a tratamiento endoscópico, con una alta tasa de éxito en la colocación, control inmediato del sangrado y una reducción significativa de la mortalidad relacionada con el mismo.

V-10. PRÓTESIS ESOFÁGICA CUBIERTA AUTOEXPANDIBLE EN EL MANEJO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA AGUDA VARICOSA. EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

Celia Gutiérrez Holanda¹, Raúl Gijón Villanova¹
y Fernando Berdugo Hurtado²

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

²Hospital Santa Ana, Motril, España.

Introducción: La hemorragia digestiva alta como complicación de la hipertensión portal representa una emergencia médica grave y potencialmente mortal. La prótesis esofágica cubierta autoexpandible es un recurso indicado para el tratamiento urgente y temporal del sangrado por varices esofágicas no abordable mediante ligadura con bandas, refractario o masivo.

Métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes con hemorragia digestiva por varices esofágicas que requirieron colocación de prótesis esofágica autoexpandible en nuestro centro entre 2021 y 2024. Se incluyeron 6 pacientes de entre 40 y 85 años. Entre las causas del sangrado, encontramos la hipertensión portal secundaria a cirrosis de etiología mixta por alcohol y metabólica (16,7%), por alcohol y VHC (33,3%), autoinmune (33,3%) y un caso de hipertensión portal prehepática secundaria a trombosis venosa portal no cirrótica (16,7%).

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

V-11. HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA TRAS LIGADURA ENDOSCÓPICA DE VARICES ESOFÁGICAS: INCIDENCIA Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA HEMORRAGIA

Marina Orti Cuerva^{1,2}, José Manuel Ojuel Martínez^{1,2},
María Esteban Ruiz^{1,2}, Manuel Luis Rodríguez Perálvarez^{1,2},
Ángel González Galilea^{1,2}, Antonio José Hervás Molina^{1,2}
y Juan Jurado García^{1,2}

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

Introducción: La hemorragia digestiva alta tras la ligadura esoscópica de varices con bandas elásticas (HDA pos-LBE) es una complicación grave. En este estudio se busca evaluar la incidencia de esta en los primeros 30 días pos-LEB y analizar factores de riesgo relacionados con la misma.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó una cohorte consecutiva de pacientes adultos con diagnóstico de cirro-

sis hepática tratados mediante LEB entre marzo de 2014 y octubre de 2024 en el Hospital Reina Sofía (Córdoba). Se recogieron variables demográficas (edad y sexo), clínicas (etiología de la cirrosis, estadio funcional, tratamiento con antitrombóticos, anticoagulantes y beta-bloqueantes, presencia de trombosis portal, esplenica o mesentérica, diagnóstico de hepatocarcinoma (CHC), transfusión de hematies o plasma previo al procedimiento), analíticas (plaquetas, bilirrubina, creatinina, INR) y endoscópicas (carácter de la LBE -urgente o programada-, tipo de varices, número de bandas y método hemostático utilizado en la hemorragia).

Resultados: El estudio incluyó 325 sesiones de LEB (215 urgentes -66,2%- y 110 -33,8%- programadas) realizadas en 180 pacientes. La edad media fue de 61,9 años ($\pm 10,66$) con predominio de género masculino (80%, $n = 260$). El estadio funcional más frecuente previo al procedimiento fue el Child-Pugh-Turcotte (CPT) B (47,4%) seguido del CPT A (41,2%) y la media de la puntuación MELD fue de 12,67 puntos ($\pm 5,22$). El 12,3% ($n = 40$) presentaban CHC y 12 de ellos estaban tratados con sorafenib. La trombosis portal se identificó en 78 pacientes (24%). El 52,9% de los pacientes presentaba ascitis en el momento de la LEB y el 20% insuficiencia renal. Previo al procedimiento, el 24,9% de los pacientes estaban con tratamiento antiagregante o anticoagulante y un 35,1% no tenían terapia con beta-bloqueantes. Tras la LEB se contabilizaron 15 episodios de HDA pos-LBE (4,6%) que aparecieron a los 7,95 días ($\pm 4,03$) tras el procedimiento y que se trataron principalmente con nueva sesión de LEB (13,3%), esclerosis (13,3%) o polvo hemostático (20%). Seis pacientes (42,9%) fallecieron como consecuencia inmediata de la hemorragia. En nuestra serie solo el género masculino ($p = 0,047$) se asoció a un aumento del riesgo de HDA pos-LBE no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la función hepática, la presencia de CHC, la trombosis portal ni el momento de la LEB (urgente o programado).

Conclusiones: La HDA pos-LBE es una complicación infrecuente, pero con elevado riesgo de mortalidad. Aunque los resultados de nuestro estudio no nos permiten llegar a conclusiones firmes sobre los factores de riesgo asociados a esta condición, si proporcionan una base sólida para futuras investigaciones en este campo.

V-12. LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA POS-TIPS ES FRECUENTE Y CONDICIONA UN PEOR PRONÓSTICO

Clàudia Valls¹, Elisabeth Sant¹, Federico Cáceres¹, Eva Román¹, Berta Cuyàs¹, Anna Brujats¹, Javier Fajardo¹, Rubén Guerrero², Edilmar Alvarado-Tapias¹, Àngels Escorcell¹, Germán Soriano¹ y María Poca¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción: La colocación del TIPS es un procedimiento ampliamente utilizado. Sin embargo, esta intervención presenta complicaciones como la encefalopatía hepática (EH) que afectan el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos: Evaluar las características de los pacientes a los que se les implanta un TIPS en la práctica clínica habitual y las complicaciones que presentan, haciendo hincapié en la EH.

Métodos: Estudio observacional descriptivo en el que se han analizado los pacientes a los que se les implantó un TIPS entre 2016 y 2023 en un hospital terciario. Se han evaluado las características basales, la evolución, la incidencia de EH y la mortalidad.

Resultados: Durante este periodo se implantó un TIPS a 59 pacientes. Un 84,7% eran hombres, con una edad media de 61,6 años (rango 33-82), el 66% tenían una hepatopatía relacionada con el alcohol, MELD $12,6 \pm 4,5$ y Pugh $7,7 \pm 1,4$. Un 81,4% tenían ascitis, siendo refractaria en el 38,3%, y un 20,3% habían tenido EH, siendo

recurrente en el 16,7%. La indicación del TIPS fue por ascitis en el 28,8% y por hemorragia en el 66,1%. Las principales complicaciones post-TIPS fueron: hepatitis isquémica en el 22%, insuficiencia cardíaca congestiva en el 10,2% y EH en 29 pacientes (49,2%), de los cuales 21 pacientes (72,4%) la presentaron durante el primer mes. En el 37,3% persistió la ascitis y en el 13,6% presentaron hemorragia por hipertensión portal pos-TIPS. Durante un seguimiento de 18 meses (IQR 7,9-36,8), 26 pacientes (44,1%) fallecieron y un paciente (1,7%) fue trasplantado. Los pacientes que presentaron EH pos-TIPS tenían una edad más avanzada, mayor comorbilidad y una mayor mortalidad en comparación con los que no presentaron EH. En cambio, no hubo diferencias entre los fármacos recibidos previamente, la presencia de EH previa ni la indicación del TIPS. Estos resultados se reproducen si analizamos los pacientes estratificados por grupos de edad. Los pacientes que murieron, en comparación con los supervivientes, presentaron EH pos-TIPS de forma más frecuente, signos sugestivos de hepatopatía más avanzada y un mayor porcentaje de disminución del GPSH.

Conclusiones: La complicación más frecuente posimplantación de un TIPS es la encefalopatía hepática. Los pacientes que tienen EH pos-TIPS son de mayor edad, presentan mayor comorbilidad y mayor mortalidad. Sería necesario identificar los factores predictivos de EH pos-TIPS para poder optimizar el tratamiento y minimizar la incidencia de encefalopatía hepática.

V-13. SEGURIDAD DE LAS PARACENTESIS DE GRAN VOLUMEN EN PACIENTES CON ASCITIS REFRACTARIA REALIZADAS POR ESPECIALISTAS DE DIGESTIVO (RESULTADOS PRELIMINARES)

María del Carmen García Gavilán¹, Ana Milagros Hernández Pérez¹, Estela Soria López¹, Amparo Roa Colomo¹, Roque Miguel Gálvez Fernández¹, Francisco Rivas Ruiz² y José Miguel Rosales Zabal¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España. ²Unidad de Investigación, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España.

Objetivos: Evaluar la seguridad de las paracentesis terapéuticas (PT). Secundariamente, el impacto del volumen en el desarrollo de complicaciones, la seguridad de administrar altas dosis de albúmina y la necesidad de analítica previa al procedimiento.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó las PT realizadas a cirróticos con ascitis refractaria/intratable entre 2019-2020. Se excluyeron aquellos con cáncer y paracentesis diagnóstica. Se clasificaron en gran volumen si se extraían 5-9 litros y muy gran volumen > 10 litros. Se recogieron las características basales y de función hepática, volumen y tipo de líquido, gramos de albúmina administrados, analítica del día de la paracentesis y posterior, coagulación realizada < 7 días antes de la paracentesis. Complicaciones menores: hemoperitoneo autolimitado, celulitis, fístula, mareo/síncope y calambres. Complicaciones mayores: hemoperitoneo con terapéutica, perforación o ingreso debido a la PT.

Resultados: 281 PT incluidas, 131 de muy gran volumen de 22 pacientes (61 años de mediana, 59,1% varones). El 72,7% de causa alcohólica, mediana de Child-Pugh de 8, MELD-Na 17. Se drenó una mediana de 9 litros, 92,8% de aspecto claro y se administró una mediana de 100 g de albúmina. El 18,1% tuvo complicaciones menores y el 3,9% mayores. No hubo relación con el volumen drenado ($p = 0,55$ y $p = 0,25$ para complicaciones menores y mayores respectivamente) ni con los gramos de albúmina administrados ($p = 0,06$ y $p = 0,28$ respectivamente). Tuvieron una mediana de 145.000 plaquetas/ μ l (49,8% plaquetopenia). 46 con coagulación realizada < 7 días antes, con mediana de INR de 1,36 y tiempo de protombina de 16,5 s (73,9% y 81% alterados respectivamente). Ni el INR, tiempo de protombina alterado ni plaquetopenia, se relacionaron con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

	Total	Gran volumen (5-9 litros)	Muy gran volumen (> 10 litros)	Valor de p
Complicaciones menores (n,%)	51 (18,1%)	27 (19,6%)	21 (16%)	0,55
Calambres musculares	40 (14,2%)	22 (15,9%)	16 (12,2%)	0,48
Hemoperitoneo autolimitado	6 (2,1%)	3 (2,2%)	2 (1,5%)	1,00
Fístula	4 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,5%)	1,00
Celulitis punto de punción	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1,00
Mareo/síncope	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0,48
Complicaciones mayores (n,%)	11 (3,9%)	8 (5,8%)	3 (2,3%)	0,25
Fracaso renal agudo	6 (2,1%)	4 (2,9%)	2 (1,5%)	0,68
Peritonitis bacteriana espontánea	2 (0,7%)	1 (0,7%)	1 (0,8%)	1,00
Encefalopatía hepática	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1,00
Hemorragia digestiva alta	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1,00
Ingreso por otra causa	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1,00
Insuficiencia cardíaca	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Hemoperitoneo con terapéutica	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Perforación	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Mortalidad	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Tabla 1. Descriptivo de las complicaciones ocurridas y comparativa entre el grupo con paracentesis de gran volumen (5-9 litros drenados) y paracentesis de muy gran volumen (>10 litros drenados).

Conclusiones: La PT de gran volumen realizadas por digestivos constituye una técnica segura independientemente del volumen drenado, perfil de coagulación o recuento plaquetario.

V-14. OUTCOMES AND PROGNOSIS OF ACUTE VARICEAL BLEEDING IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Guofeng Liu^{1,2}, Xiaozhe Wang¹ and Xuefeng Luo¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China.

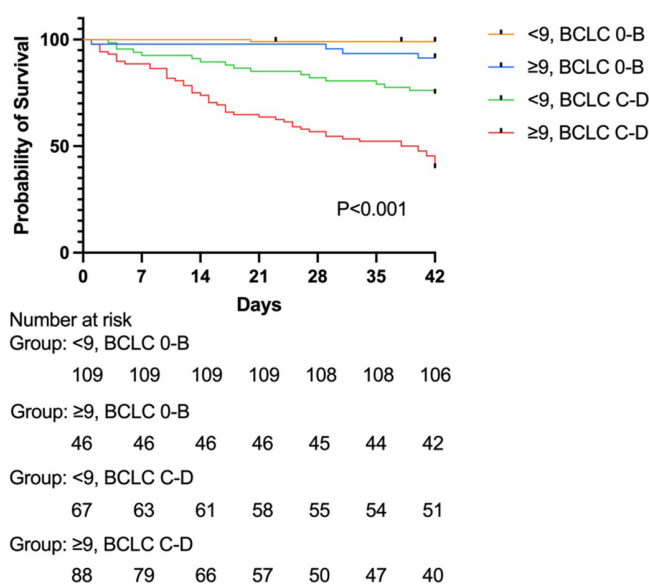
²Laboratorio de Biología Vascular Hepática, IDIBAPS-Hospital Clinic Barcelona, CIBEREHD, Barcelona, Spain.

Introduction and objectives: The treatment outcomes and risk factors for the prognosis of acute variceal bleeding (AVB) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients remain unclear. The present study aimed at evaluating the clinical outcomes and prognosis of AVB in cirrhotic patients with HCC.

Methods: A retrospective analysis of cirrhotic patients with HCC and AVB admitted to the West China Hospital from January 2016 to December 2022 were considered. Cirrhotic patients with AVB without HCC were matched based on age, sex, and Child-Pugh class during the same period. Six-week mortality, one-year mortality, and five-day treatment failure were recorded.

Results: A total of 620 patients were enrolled in the analysis. The rates of 5-day treatment failure and 6-week mortality in the whole cohort were 18.7% and 16.6%, respectively. Patients with HCC had a higher rate of 6-week and 1-year mortality than those without HCC (6-week: 24.2 vs. 9.0%, $p < 0.001$; 1-year: 46.6 vs. 17.5%, $p < 0.001$). The rate of 5-day treatment failure was similar between the two groups, although a trend was observed towards HCC group (21.0 vs. 16.5%, $p = 0.149$). Among AVB patients with HCC, the multivariate analysis revealed the Child-Pugh score (HR, 1.239, 95%CI, 1.121-1.370; $p < 0.001$) and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage (C-D vs. 0-B) (HR, 14.409; 95%CI, 5.758-36.055; $p < 0.001$) were independently associated with 6-week mortality. Moreover, the rate of 6-week mortality was 60.2% in patients who had a high Child-Pugh score (≥ 9) and advanced BCLC stage (C-D), much higher than in those with low Child-Pugh score (< 9) and earlier BCLC stage (0-B) ($p < 0.001$) (fig.).

Conclusions: Among patients with cirrhosis and AVB, patients with HCC had significantly worse outcomes than those without. The



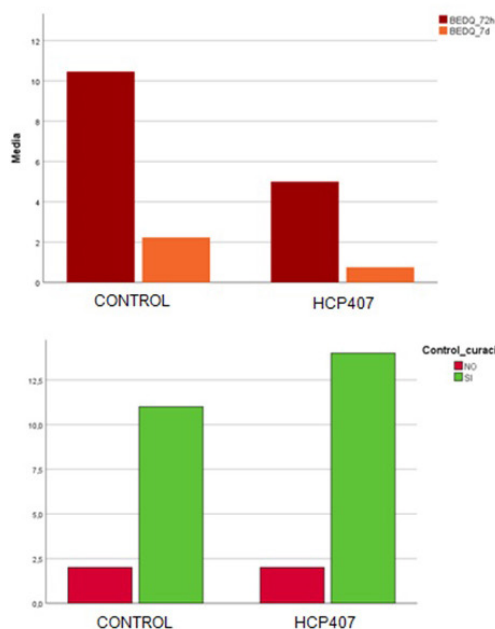
severity of liver disease and the stage of HCC are the main determinants of mortality in HCC patients.

V-15. USO DE LA COMBINACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO, SULFATO DE CONDROITINA Y POLOXÁMERO 407 COMO COMPLEMENTO AL TRATAMIENTO DE VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES SOMETIDOS A LIGADURA ENDOSCÓPICA ELECTIVA

Alejandro Fernández-Simón, Joan Sampons, Claudia García Sola, Álex Bofill y Andrés Cárdenas

Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La ligadura con bandas elásticas (LBE) es el tratamiento endoscópico de primera línea para la erradicación de varices esofágicas (VVEE) debido a su eficacia y seguridad. Sin embargo, presenta frecuentemente como efectos adversos disfagia y dolor torácico. Existe un producto sanitario compuesto de ácido hialurónico, sulfato de condroitina y poloxámero 407 (HCP407) que está comercializado para el tratamiento del reflujo gastroesofági-



co. Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de este producto sanitario para el tratamiento de la disfgia y el dolor torácico producidos por la LBE, así como evaluar el efecto que tiene en la resolución de las escaras pos-LBE.

Métodos: Se incluyen de manera prospectiva todos los pacientes sometidos a LBE en el Hospital Clínic de Barcelona desde octubre de 2021 a mayo de 2024. Se aleatorizan los pacientes en dos grupos, un grupo recibe tratamiento con HCP407 tras la LBE y el grupo control que no recibe ningún tratamiento. Se recogen datos clínicos de disfgia mediante el cuestionario BEDQ a los días 3 y 7 pos-procedimiento y se analizan los datos de la endoscopia basal y la de control (a las 3-4 semanas).

Resultados: De los 31 pacientes inicialmente incluidos y aleatorizados, 29 fueron finalmente analizados. La mayoría de ellos eran varones (82,8%), con edad media de 63,3 años, siendo la cirrosis enólica la principal causa de VVEE. El grupo tratado con HCP407 presentó menos disfgia (media de la puntuación total en el cuestionario BEDQ) tanto al día 3 (5 vs. 10,46) como el día 7 (0,75 vs. 2,23), resultados estadísticamente no significativos. No se observaron diferencias significativas en la tasa de resolución de las escaras post-LBE.

Conclusiones: El uso de HCP407 tras la LBE podría beneficiar a los pacientes al reducir la incidencia y la intensidad de la disfgia y dolor torácicos secundarios. Sin embargo, es necesaria una muestra de mayor tamaño para poder detectar diferencias significativas.

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

V-16. IMPACTO DEL DAÑO RENAL AGUDO EN HEPATOTOXICIDAD IDIOSINCRÁSICA: ANÁLISIS DE CASOS EN DOS REGISTROS PROSPECTIVOS

José María Pinazo-Bandera^{1,2}, Hao Niu^{2,3}, Juan Pedro Toro Ortiz¹, Inmaculada Medina Cáliz³, Ana Dacil-Marrero³, Judith Sanabria-Cabrera^{2,3}, Enrique del Campo Herrera¹, Aida Ortega-Alonso^{1,2}, Mercedes Robles-Díaz^{2,3}, Nelia Hernández⁴, Fernando Bessone⁵, M. Isabel Lucena^{2,3}, Miren García Cortés^{1,2}, Ismael Álvarez Álvarez^{2,3} y Raúl J. Andrade^{1,2}

		Media cuestionario BEDQ	
		72 horas	7 días
Grupo	HCP407	5	0.75
	CONTROL	10.46	2.23
U de Mann-Whitney		p=0.101	p=0.351

		Curación mucosa (%)	
		Sí	No
Grupo	HCP407	14 (87.5%)	2 (12.5%)
	CONTROL	11 (84.6%)	2 (15.4%)
Prueba exacta de Fisher		p=0.617	

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, 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 Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. ³Unidad de Gestión Clínica de 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. ⁴Hospital Clínicas, Montevideo, Uruguay. ⁵Hospital Centenario, Rosario National University, Rosario, Argentina.

Introducción: El daño renal agudo es un evento con importante repercusión clínica en determinadas enfermedades hepáticas. La insuficiencia renal aguda (AKI, *acute kidney injury*) en el seno del daño hepático por fármacos (DILI) idiosincrásico no ha sido específicamente estudiado hasta la fecha. El objetivo principal del estudio fue evaluar la gravedad y tasa de *exitus*/trasplante hepático en los casos de DILI con daño renal agudo concomitante en el momento del diagnóstico de DILI (DILI-AKI).

Métodos: Se llevó a cabo un análisis exhaustivo de los casos de DILI del registro español y Latinoamericano de hepatotoxicidad. Se compararon los casos de DILI-AKI con aquellos sin daño renal agudo. Para definir AKI se han utilizado los criterios KDIGO 2012. Los pacientes sin información sobre creatinina en analíticas previas, reconocimiento o seguimiento del DILI fueron excluidos. Para la gravedad de los casos DILI se siguieron los criterios de Aithal *et al.* de 2011.

Resultados: De un total de 929 casos de DILI, 12,5% cumplieron criterios de daño renal agudo. El agente farmacológico más frecuentemente relacionado con AKI fue amoxicilina-clavulánico (19%). Los casos de DILI-AKI se caracterizaron por una edad significativamente mayor, por aparecer más frecuentemente en varones, con índice de masa corporal mayor y más prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial. En los casos de DILI-AKI hubo mayor proporción de daño colestático. El porcentaje de *exitus* por causa extrahepática durante el seguimiento en DILI-AKI fue significativamente mayor (3,4 vs. 0,9%, p 0,039) que en el grupo de DILI sin AKI. Todos los datos están disponibles en la tabla.

Conclusiones: La insuficiencia renal no es infrecuente en los pacientes con DILI idiosincrásico y se asocia con edad más avanzada,

	DILI con fallo renal agudo (DILI-AKI) (n=117)	DILI sin fallo renal agudo (n=812)	Valor-p
Edad (años), media±DE (rango)	63±17 (20-91)	52±18 (11-90)	<0.001
Sexo femenino, n (%)	39 (33)	438 (54)	<0.001
Body mass index (kg/m ²), media±DE	27±5.0	26±4.3	0.021
Diabetes mellitus, n (%)	26 (22)	83 (10)	<0.001
Dislipemia, n (%)	148 (18)	5 (11)	0.213
Hipertensión arterial, n (%)	41 (43)	155 (23)	<0.001
Historia de alergia farmacológica, n (%)	10 (12)	62 (9.9)	0.616
Patrón de daño hepático, n (%)			0.014
Hepatocelular	55 (48)	463 (61)	
Colestático	37 (32)	160 (21)	
Mixto	22 (19)	136 (18)	
<i>Características del episodio DILI</i>			
Ictericia, n (%)	86 (75)	541 (67)	0.080
Hospitalización, n (%)	66 (61)	428 (56)	0.272
Características de hipersensibilidad*, n (%)	60 (58)	356 (55)	0.589
Fiebre, n (%)	20 (18)	94 (12)	0.088
Rash, n (%)	14 (13)	76 (9.8)	0.300
Eosinofilia periférica, n (%)	32 (29)	185 (24)	0.216
Linfopenia, n (%)	29 (26)	126 (17)	0.021
Artralgia, n (%)	6 (6.7)	29 (4.9)	0.447
Autoanticuerpos positivos, n (%)	16 (16)	137 (20)	0.460
Dosis total diaria farmacológica (mg), mediana (RIQ)	250 (50-788)	500 (100-1,875)	0.006
Duración del tratamiento (d), mediana (RIQ)	27 (8-61)	25 (9-65)	0.951
Latencia (d), mediana (RIQ)	22 (8-56)	22 (8-61)	0.555
<i>Parámetros de laboratorio en el momento del daño (x LSN), mediana (RIQ)</i>			
Bilirrubina total (BT)	5.0 (1.8-12)	5.1 (1.2-10)	0.272
Aspartato aminotransferasa (AST)	4.4 (2.1-13)	6.4 (3.0-19)	0.011
Alanina aminotransferasa (ALT)	8.0 (3.4-17)	9.7 (4.9-23)	0.031
Fosfatasa alcalina (FA)	2.1 (1.0-3.1)	1.7 (1.1-2.7)	0.142
International Normalized Ratio (INR), mediana (IQR)	1.1 (1.0-1.5)	1.1 (1.0-1.2)	0.702
Plaquetas (x10 ³ /μL), media±DE	222±78	237±86	0.088
Severidad, n (%)			0.365
Leve	27 (24)	244 (31)	
Moderado	72 (63)	471 (59)	
Severo	10 (8.8)	50 (6.3)	
Fatal/transplante hepático	5 (4.4)	30 (3.8)	
Fallecimiento por causa hepática, n (%)	4 (3.4)	16 (2.0)	0.303
Trasplante hepático, n (%)	1 (0.9)	14 (1.7)	0.708
Fallecimiento debido a otras causas [‡] , n (%)	4 (3.4)	7 (0.9)	0.039
Tiempo de resolución (d), mediana (RIQ)	97 (55-162)	86 (48-178)	0.866

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DE: desviación estándar; DILI, drug-induced liver injury; FA, fosfatasa alcalina; INR, international normalized ratio; LSN, límite superior de la normalidad. RIQ, rango intercuartílico.

* Si presenta, al menos, uno de los siguientes: fiebre, rash, eosinofilia sérica, linfopenia, o artralgia.

[‡] During time of follow-up.

sexo masculino y diabetes e hipertensión, así como a un mayor riesgo de mortalidad no hepática. En consecuencia, los pacientes con DILI y disfunción renal aguda deben tener un seguimiento más estricto.

V-17. PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE LA AFECTACIÓN HEPATOBILIAR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Carla de Sárraga¹, Andrea Peña¹, Mercedes Vergara^{1,2}, Mireia Miquel^{1,2}, Meritxell Casas^{1,2}, Cristina Solé^{1,2}, José Ferrusquía^{1,2}, Valentí Puig¹, Alba Lira¹, Javier Pomares³, Concepción Montón³, Clàudia Torras¹, Isabel Laucirica¹, Judith Cortada¹, Mar Salas¹, Sebastián Romero¹, Juan Pablo Méndez¹, Laura Llovet¹ y Jordi Sánchez-Delgado^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red (ciberEHD), España. ³Servicio Pneumología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España.

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta al gen CFTR y tiene afectaciones multiorgánicas, incluyendo las hepatobiliares. Se han propues-

to diversas definiciones (tabla 1) para evaluar la afectación hepática. La clasificación de Koh definía la *Cystic Fibrosis Liver Disease* (CFLD). En 2024 se han publicado nuevas definiciones, que clasifican a los pacientes en *Cystic Fibrosis Hepatobiliary Involvement* (CFHBI) y *Advanced CFLD* (aCFLD).

Objetivos: Evaluar y caracterizar la prevalencia de la afectación hepatobiliar y comparar las distintas definiciones.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de una cohorte de pacientes adultos con FQ en nuestro centro. Se analizan datos demográficos, radiológicos, analíticos, escalas de riesgo (FIB-4, APRI, Forns, LiverRiskScore) y elastografía para evaluar la prevalencia de la afectación hepatobiliar.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes con una edad media de 33 años (53% hombres). El 92% presentaba una mutación típica de FQ (DF508/DF508 o DF508/otra). Veintitrés (69%) habían iniciado tratamiento con moduladores, de los cuales 5 (15%) lo suspendieron debido a efectos secundarios gastrointestinales o hipertransaminasemia. En cuanto a la afectación hepática, un 22,2% presentaba alteración analítica persistente, predominantemente con elevación de AST y FA. En la ecografía, un 11,1% presentaba colelitiasis, 13,8% un patrón homogéneo hiperecogénico y 2,7% un patrón nodular. El valor medio de elastografía fue 4,4 kPa (RIC 1,7 kPa), y los valores de FIB-4, APRI, Forns y Liver Risk Score fueron de 0,52 (RIC 0,71), 0,22 (RIC 0,155), 1,73 (RIC 2,38) y 4,75 (RIC 1,27), respectivamente. Según las definiciones, un 8,3% cumplían los criterios de Koh, un 36,1% cumplían los criterios de CFHBI y un 5,5%

cumplían los criterios de aCFLD. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los datos analíticos ni en la elastografía entre los pacientes con y sin CFHBI. Sin embargo, en los pacientes con criterios de Koh y aCFLD se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en la elastografía (aCFLD 15 kPa (RIC 6,3) vs. 4,4 kPa (RIC 1,7); Koh 8,7 kPa (RIC 7,05) vs. 4,4 kPa (RIC 1,62)), en APRI (aCFLD 1,94 (RIC 1,54) vs. 0,21 (RIC 0,12); Koh 0,41 (RIC 1,54) vs. 0,21 (RIC 0,09)) y en LRS (aCFLD 11,5 (RIC 2,02) vs. 4,7 (RIC 1,1); Koh 9,48 (RIC 3,86) vs. 4,63 (RIC 1,04)).

Conclusiones: La prevalencia de CFHBI en nuestra cohorte es del 36%, similar a la reportada en la literatura. Las clasificaciones de Koh y de aCFLD identifican a los pacientes con afectación hepática avanzada. La CFHBI podría detectar a pacientes con afectación incipiente que podrían beneficiarse de un seguimiento estrecho. Los índices APRI, LRS y la elastografía identifican la afectación hepática avanzada en pacientes con FQ.

V-18. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON SALES DE ZINC EN PRIMERA LÍNEA PARA LA ENFERMEDAD DE WILSON EN ESPAÑA: RESULTADOS DEL REGISTRO WILSON AEEH

Anna Pocurull¹, Luis García-Villarreal², Anna Miralpeix¹, Marina Berenguer³, Antonio Oliveira⁴, José Ramón Fernández⁵, María Pilar Huarte⁶, María Lázaro⁷, José María Moreno⁸, Helena Masnou⁹, Diego Burgos¹⁰, María Luisa González¹¹, Paula Iruzubieta¹², José María Pinazo¹³, Manuel Hernández-Guerra¹⁴, Manuel Delgado¹⁵, Paula Fernández-Álvarez¹⁶, Carlos Valdivia¹⁷, Concepción González de Frutos¹⁸, Sonia Blanco¹⁹, Alba Cachero²⁰, Gemma Carrión²¹, Antonio Díaz²², Tania Hernaez²³, María Julia Morillas²⁴, Sara Lorente²⁵, Carolina Muñoz²⁶, Javier Ampuero²⁷ y Zoe Mariño¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España. ²Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España. ³Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁵Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España. ⁶Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ⁷Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. ⁸Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. ⁹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹⁰Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹¹Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ¹³Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ¹⁴Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. ¹⁵Hospital Universitario de A Coruña, España. ¹⁶Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ¹⁷Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ¹⁸Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁹Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España. ²⁰Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. ²¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ²²Hospital Universitario del Sureste, Madrid, España. ²³Hospital Universitario San Pedro, Logroño, España. ²⁴Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. ²⁵Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ²⁶Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ²⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: Las sales de Zinc (Zn) son un tratamiento aceptado para la enfermedad de Wilson (EW). Hay escasa experiencia con el Zn como tratamiento de primera línea, y estudios que sugieren peor evolución a largo plazo (Weiss, 2011). Las guías actuales (EASL 2012, AASLD 2022) recomiendan usar quelantes en primera línea para pacientes sintomáticos, limitando el uso de Zn a casos asintomáticos. Sin embargo, el uso de Zn en España está muy extendido. Nuestro objetivo fue analizar las características de pacientes con EW tratados con Zn como primera línea y su evolución en el tiempo.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes del Registro-Wilson AEEH que recibieron monoterapia con Zn tras el diagnóstico. Se evaluaron características clínicas y demográficas basales, así como cambios en el tratamiento y evolución hepática.

Resultados: De los pacientes actualmente en el registro, 109 (21%) recibieron Zn como tratamiento de primera línea (59% varones, 68% casos índice, 46% en edad pediátrica). Solo 43 (41%) pacientes con EW fueron clasificados como asintomáticos y tendrían indicación teórica de Zn. Entre los sintomáticos ($n = 66$), el 90% tenían presentación hepática (11% aguda, 89% crónica) y el 2% tenía cirrosis al diagnóstico. En los primeros 6 meses de tratamiento con Zn (94% acetato, 6% sulfato), existieron efectos adversos en 29 (27%), principalmente molestias digestivas (83%), alteración de las transaminasas (14%) y problemas cutáneos (3%). Se cambió el tratamiento en 16 (55%), la dosis en 6 (21%) y no se realizaron modificaciones en el resto. Tras un seguimiento mediano de 10 (6-16) años, 73 (67%) pacientes continuaban con Zn, mientras que en 36 (33%) se cambió el tratamiento (78% d-penicilamina, 20% trientina, 2% trasplante). La principal razón reportada para cambio fue falta de respuesta (59%), seguida de eventos adversos (36%) y protocolo (5%). Los que mantuvieron Zn versus con los que cambiaron eran más frecuentemente asintomáticos al diagnóstico (51 vs. 21%, $p = 0,01$), tenían ALT más bajas (64 vs. 130, $p = 0,02$), y de los que disponían de FibroScan® inicial ($n = 19$), tendencia a presentar valores más bajos (6,3 KPa vs. 9,3 KPa, $p = 0,66$). Al final del seguimiento de los pacientes que mantuvieron Zn, no se observaron diferencias significativas en la gravedad de la enfermedad hepática evaluada por FibroScan® o ALT, aunque se registraron 3 nuevos casos de cirrosis.

Conclusiones: En esta cohorte española, el 21% de los pacientes recibieron Zn como tratamiento inicial, siendo un 41% de ellos sintomáticos. Un tercio requirieron cambio de tratamiento precoz por efectos adversos. A largo plazo, un porcentaje significativo de pacientes requirió cambio a quelante, mayoritariamente por falta de respuesta. Los pacientes que mantuvieron Zn presentaron formas clínicas aparentemente más leves, aunque estos datos deben interpretarse con cautela dada la naturaleza del registro.

V-19. INCIDENCIA Y CAUSAS DE DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS: ESTUDIO PROSPECTIVO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Anna Pocurull¹, Elia Canga¹, Luis González-de Paz^{2,3}, Joaquín Sáez-Penataro^{4,5}, María Calvo-Orteu⁴, Mireia Sans-Corrales^{2,3}, Carlos Gómez^{2,3}, Sabela Lens¹, Antoni Sisó-Almirall^{2,3} y Xavier Forn¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS y CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España. ²Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerre (CAPSBE), España. ³Grupo transversal de investigación en Atención Primaria, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ⁴Servicio de Farmacología Clínica, Programa de Farmacovigilancia, Hospital Clínic, Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. ⁵Programa de Farmacovigilancia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España.

Introducción: Hay pocos estudios que analicen el daño hepático inducido por medicamentos (DILI, sus siglas en inglés) en el ámbito de la atención primaria.

Objetivos: Analizar la incidencia de DILI, los medicamentos desencadenantes, así como la evolución de los pacientes en tres centros de atención primaria (CAPSBE) de Barcelona.

Métodos: Estudio prospectivo realizado en 3 centros de atención primaria (área de referencia de 101.406 habitantes) entre agosto de 2022 hasta julio de 2024. Se generó un sistema automatizado de alertas en el laboratorio que se activaba cuando un paciente cum-

plía alguno de los criterios siguientes requisitos definidores de DILI: 1) ALT > 200 UI/L, 2) FA > 232 UI/L, o 3) ALT > 120 UI/L y Br > 2,4 mg/dL.

Resultados: Se detectaron 140 alertas: 56 (40%) por ALT > 200 UI/L, 78 (56%) por FA > 232 UI/L y 6 (4%) por el criterio combinado. De los 140 pacientes con una alerta en 20 (14%) se llegó al diagnóstico de DILI, representando una incidencia estimada de 9 casos por 100.000 habitantes/año (IC95% 3,9-14,2). Los principales medicamentos implicados fueron los analgésicos (8) [metamizol ($\times$ 3), ibuprofeno, diclofenaco, dexketoprofeno, naproxeno-diclofenaco y metamizol], hipolipemiantes (4) [atorvastatina ($\times$ 3) y levadura de arroz rojo], suplementos proteicos (3), anticonceptivos orales, agonista receptor 51P (ponesimod), antineoplásicos (cabazitaxel), antibióticos (amoxicilina-clavulánico) y productos de herboristería (*Ashwagandha*). La identificación del fármaco causal supone un reto dado que el 40% estaban polimedicados con 5 o más fármacos. En pacientes con ALT > 200 UI/L los diagnósticos más frecuentes fueron DILI (25%) y mononucleosis infecciosa/viriasis (24%), similar a lo observado en pacientes con un patrón mixto (17% de DILI). Por el contrario, el diagnóstico de DILI fue excepcional (4%) en pacientes con patrón de colestasis (FA > 232 UI/L), siendo las causas más probables de elevación de FA las neoplasias (21%), MASLD (14%) e insuficiencia cardíaca (12%). Ningún paciente precisó ingreso hospitalario y todos los casos se resolvieron con la retirada de la medicación sospechosa.

Conclusiones: La incidencia poblacional de DILI es baja (~ 9 casos/100.000 hab/año) pero en el ámbito de la atención primaria debe ser un diagnóstico de sospecha en pacientes con elevaciones significativas de transaminasas (ALT > 3-5 valor normal). Los analgésicos, estatinas y suplementos dietéticos son la principal causa.

V-20. EL RETO DE LA ADHERENCIA EN LA ENFERMEDAD DE WILSON

Anna Miralpeix^{1,2,3}, Montserrat Rodríguez⁴, Núria Fabrellas^{2,3,5}, Mercè Torra^{2,6}, Anna Pocurull^{1,2}, Xavier Forn^{1,2,5,7} y Zoe Mariño^{1,2,5,7,8}

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

²Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer, Barcelona, España. ³Facultat d'Infermeria, Escola de Doctorat, Universitat de Barcelona, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Clínic Barcelona, España. ⁵CIBERehd, España. ⁶Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁷Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España. ⁸ERN-RARE Liver, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno genético poco frecuente que produce la acumulación de cobre en el organismo, pudiendo causar alteraciones hepáticas y neurológicas entre otras. A pesar de disponer de fármacos efectivos, que deben tomarse indefinidamente, algunos estudios ponen de manifiesto una baja adherencia en un elevado porcentaje de pacientes y la relacionan con una peor evolución clínica.

Objetivos: Evaluar la adherencia al tratamiento de la EW en los pacientes de nuestro entorno.

Métodos: Estudio prospectivo y unicéntrico, incluye pacientes con EW en seguimiento en la Consulta Externa de Hepatología del Hospital Clínic que accedieron a participar mediante la firma del consentimiento informado. Se realizaron visitas enfermeras para evaluar la adherencia autorreportada o subjetiva (cuestionario ARMS-e) y hacer una intervención educativa individualizada según resultados. También se obtuvieron datos objetivos de adherencia de los registros de dispensaciones del Servicio de Farmacia. Se define como "baja adherencia" una puntuación de ARMS-e $\geq$ 16 o una recogida de medicación < 80%.

Resultados: Inclusión de 50 pacientes con EW: 52% mujeres, edad mediana 38 (RIQ 29-47) años, 19 (RIQ 13-28) años de mediana desde el diagnóstico y 70% fenotipo hepático. El 50% de los pacientes recibe tratamiento con quelantes y el 50% con zinc, con una duración mediana del tratamiento de 12 (RIQ 2-20) años. Según el cuestionario ARMS-e, 21 pacientes (42%) reportan una baja adherencia relacionada sobre todo con la toma de la medicación; la recogida del tratamiento no constituye un problema mayoritario. No hay diferencias estadísticamente significativas según el tipo o la duración del tratamiento, el fenotipo de la enfermedad ni el nivel de estudios. La baja adherencia se asocia con niveles más altos de ALT ($p = 0,015$) y de cobre intercambiable ($p = 0,058$), sugiriendo un peor control. Según la valoración objetiva de adherencia por dispensaciones de farmacia, 14 pacientes (31%) tienen baja adherencia. No se detecta concordancia entre las dos evaluaciones (adherencia ARMS-e vs. adherencia farmacia, $p = 0,197$).

Conclusiones: Al menos un tercio de los pacientes con EW presentan baja adherencia y peor control metabólico en nuestro entorno. No se detecta concordancia entre las dos evaluaciones prospectivas de adherencia, sugiriendo limitaciones en estas estrategias. Los resultados apoyan la necesidad de incorporar medidas educativas, que hemos implementado en la consulta enfermera.

V-21. UTILIDAD DE NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS (COBRE INTERCAMBIABLE Y COBRE INTERCAMBIABLE RELATIVO) EN CASOS CON DUDOSO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE WILSON

Sonia García García¹, Clàudia García-Solà², Víctor Picornell-Zurdo³, Rocío Andreu Escrivá⁴, María Simó Castelló⁴, Mercè Torra^{3,5}, Zoe Mariño^{2,3} y Marina Berenguer^{6,7}

¹Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ²Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, ERN-RARE Liver, Barcelona, España. ³Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, España. ⁴Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ⁵Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, España. ⁶Unidad Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, IISLaFe, CIBERehd, Valencia, España. ⁷Universitat de Valencia, Departament de Medicina, Valencia, España.

Introducción: El diagnóstico de la enfermedad de Wilson (EW) a menudo se ve obstaculizado por la ausencia de una prueba confirmatoria definitiva. La triada clásica (disminución de ceruloplasmina, aumento de cobre en orina y niveles elevados de cobre intrahepático) puede estar ausente. Recientemente nuevas técnicas como la medición del cobre intercambiable (CuEXC) y su ratio respecto al total (REC, %), han demostrado alta sensibilidad/especificidad, permitiendo diferenciar la EW de otras hepatopatías y distinguirla de los portadores heterocigotos. Niveles de REC > 18,5% tienen una sensibilidad/especificidad cercanas al 100% para la EW de debut. El uso de REC en pacientes bajo tratamiento a largo plazo es controvertido, dado el efecto del tratamiento sobre sus niveles, aunque raramente se observan resultados muy bajos en pacientes con EW. Se describe el uso de CuEXC/REC en 7 casos con diagnóstico previo de EW en los que se retira de forma controlada el tratamiento.

Métodos: Descripción clínico-analítica basal y tras retirada de tratamiento anticobre de 7 pacientes con diagnóstico de EW pero dudas sobre el mismo por genética negativa (o mutación en heterocigosis), con ausencia de respuesta bioquímica completa tras tratamiento de largo tiempo, metabolismo del cobre no concordante con el tratamiento y posibles diagnósticos alternativos.

Resultados: Se presentan en las tablas 1 a 3.

Conclusiones: La integración de técnicas como el REC para el diagnóstico y el CuEXC para el seguimiento de la EW mejora la

	DATOS CLÍNICOS GENERALES				DATOS ENF. WILSON												
	Fecha nacimiento	Edad al diagnóstico	Sexo (M/F)	Otros antecedentes/Comorbilidades	Fecha diagnóstico Wilson	Anillo de Kayser (Si/No)	Score Leipzig	Genética (mutaciones)	Tratamiento al diagnóstico	Tratamiento seguimiento (hasta suspensión)	Tiempo total de tratamiento (años)	Fecha fin de tratamiento	Evolución clínica post-retirada tratamiento	Comorbilidades en el momento de retirada (Sobrepeso/DM/OH)			
Caso 1	12.08.1982	23	M	Obesidad	2005	No	3	K1437K (mutación significado incierto ATP7B, en heterocigosis)	Zinc (fórmula magistral)	Zinc (acetato)	17	21.09.2022	Estabilidad clínica	Obesidad grado 3 (IMC 41.95 Kg/m2)			MASH
Caso 2	28.10.1973	40	M	Dislipemia	2003	No	3	G869R en heterocigosis	DPA	Zinc (sulfato)	19	09.02.2022	Dispepsia + pirosis en primeros meses, luego estabilidad clínica	No			No hepatopatía
Caso 3	12.07.1994	18	M	Celiacía, obesidad	2012	No	4	No mutaciones	DPA	DPA	9	05.05.2021	Estabilidad clínica	Obesidad grado 1 (IMC 31.4 Kg/m2)			¿MASH? (en biopsia 02/2020 hay leve)
Caso 4	28.02.1982	17	M	Sobrepeso, dislipemia	1999	No	4-ene	H1069Q en heterocigosis	DPA	DPA	22	20.04.2021	Estabilidad clínica	Sobrepeso (IMC 27-29 Kg/m2)			¿MASH? (en ecografía 09/2022 hay esteatosis)
Caso 5	18.02.1978	18	M	Obesidad	1996	No	4	No mutaciones	DPA	Zinc (acetato)	23	14.11.2019	Mejoría progresiva de enzimas hepáticas tras pérdida de peso	Sobrepeso (IMC 29 Kg/m2)			MASH
Caso 6	13.12.1964	35	M	Obesidad, hipertensión arterial y dislipemia	2000	No	3	No mutaciones	DPA (retirado por toxicidad) y posteriormente trientina	Zinc (acetato)	22	07.02.2022	Estabilidad clínica: Enzimas hepáticas sin cambios significativos tras tratamiento de factores metabólicos	Sobrepeso (IMC 29 Kg/m2), HTA y DL bien controladas			MASH
Caso 7	01.03.1961	36	M		1997	No	4	Negativo	Zinc (sulfato) + DPA	Zinc (sulfato) + DPA	20	15.07.2017	Estabilidad clínica: Metabolismo del cobre y transaminasas normales	No			No hepatopatía

	DATOS HISTOLÓGICOS				DATOS ANALÍTICOS													
	Biopsia al diagnóstico		Diagnóstico						Tras retirar tratamiento									
	Cu intrahepático (microg/g)	Resto descripción	Fecha A/S	Ceruloplasmina (g/L)	Cupruria (µg/24h)	AST/ALT (U/L)	Bil T (mg/dL)	TP (%)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	Fecha A/S	Ceruloplasmina (g/L)	Cupruria (µg/24h)	CuEx (µg/dL)	REC (%)	AST/ALT (U/L)	Bil T (mg/dL)	TP (%)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)
Caso 1	No evaluado	Parénquima hepático con expansión fibrosa de espacios porta, sin formación de puentes ni signos de cirrosis. Severa esteatosis macrovesicular con escasa inflamación lobulillar	12.12.2005		963	48/114	0.8		245	12.12.2022	0.22	60	5	6.3	26/43	0.6		300
Caso 2	310	Biopsia normal	21.02.2005		407	28/47	0.5		291	02.05.2022	0.23	63	5.8	6.2	32/47	0.4		209
Caso 3	275	Discreto infiltrado crónico linfocitario portal. Agregados inflamatorios mixtos lobulillares	14.12.2012	0.21	900	33/68	0.5	80	293	12.07.2021	0.23	21			25/50	0.5	96.9	366
Caso 4	187	No disponible	29.12.2000	0.18	684	36/76	0.6		357	17.05.2021	0.26	58			33/49	0.4	100	288
Caso 5	600. Segunda biopsia en 2018: 18.5	Mínimos cambios inflamatorios y de infiltración grasa. Segunda biopsia en 2018: Esteatosis macro vesicular grado 3	1996	0.13	200	26/70	1.18	83	198	18.02.2020	0.22	4.9			29/53	0.9	100	297000
Caso 6	781	Esteatohepatitis de escasa cuantía	2000	0.24	200	48/64	1.01	85	157	8.10.2022	0.22	0	Enero 2022: 4.6	Enero 2022: 5.2	66/73	1	94	218
Caso 7	1312	Sin hallazgos significativos	1997	0.15	128	36/67	1.26	100	279	20.04.2021	0.21	13			22/30	1.41	100	260

	DATOS ANALÍTICOS																	
	Meses después de retirada									Último control								
	Fecha A/S	Ceruloplasmina (g/L)	Cupruria (µg/24h)	CuEx (µg/dL)	REC (%)	AST/ALT (U/L)	Bil T (mg/dL)	TP (%)	Plaquetas (x10^9/L)	Fecha A/S	Ceruloplasmina (g/L)	Cupruria (µg/24h)	CuEx (µg/dL)	REC (%)	AST/ALT (U/L)	Bil T (mg/dL)	TP (%)	Plaquetas (x10^9/L)
Caso 1	27.03.2023	0.20	44	4.6	6.0	25/41	1.1	100	240	23.10.2023	0.19	32	6.4	8.0	28/47	1.0		212
Caso 2	12.09.2022	0.21	44	4.6	5.2	25/33	0.6	97.2	198	17.04.2023	0.24	28	5.4	6.1	24/24	0.3		178
Caso 3	29.11.2021	0.26	24			48/41	0.4	98.4	376	20.06.2022	0.27	36	4.8	4.2	28/49	0.4	83.6	368
Caso 4	27.09.2021	0.25	68			37/57	1.0	98.4	307	07.02.2022	0.25	74	5.6	5.3	41/62	0.6	95.8	311
Caso 5	19.09.2022	0.23	9.4	3.2	3.3	29/55	1.2	99	278	13.11.2024					27/50	0.96	99	268
Caso 6	31.05.2023	0.25	0			87/131	0.9	100	210	22.10.2023	0.23	0	5	5.5	47/68	0.9	100	209
Caso 7	4.04.2023	0.17	0	4	6.1	28/30	0.8	100%	259	15.07.2024	0.17	0	5	8.6	24/18	0.9	100	239

**DPA: D-Penicilamina, IMC: Índice de Masa Corporal, Bil T: Bilirrubina Total, TP: Tiempo de Protrombina, MASH: Esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica

precisión diagnóstica y la monitorización del tratamiento. Su mayor accesibilidad podría optimizar el pronóstico y corregir diagnósticos previos erróneos no sustentados por estudios genéticos actualizados.

Hepatitis virales “Básica”

V-22. UN MÉTODO SENCILLO Y EFICAZ PARA LA RECAPTACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO INCOMPLETO DE HEPATITIS C

Alberto Vázquez-Blanquino¹, Ana Fuentes^{1,2,3},
Marta Illescas López¹, Lucía Pérez Rodríguez¹,
Lucía Chaves Blanco¹ y Federico García^{1,2,3}

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, España.

³Centro 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 “oportunistas” de pacientes perdidos en el sistema.

Métodos: Estudio piloto, prospectivo, para evaluar una estrategia de rescate “oportunistas” 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 Ac-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 período 22 de mayo de 2023 a 31 de octubre de 2024. En este periodo se han localizado 2398 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% (2159/2398) se evidenció RVS y, adicionalmente, no se identificaron factores de riesgo para reinfección. En los 239 pacientes restantes, en 234 se reflejó una carga viral de VHC (5 de ellos no fue posible por volumen insuficiente), obteniendo 74 positivos (3,1% del total y 31% de los analizados), de los cuales 71% fueron hombres, y la mediana de edad fue de 59 (54-65) años. En el 62% el motivo de ampliación de la carga viral fue por no presentar respuesta viral sostenida, y no haber estado en seguimiento clínico. En el 38% restante fue por no presentar una carga viral que reflejase si eran pacientes virémicos o no. Los servicios peticionarios se correspondieron a Atención Primaria (65%), Atención Hospitalaria (19%) y Servicio de Urgencia (16%). De estos 74 pacientes, todos ellos se han notificado al médico peticionario y al responsable clínico para valoración de tratamiento. Cincuenta y cinco de ellos (76%) han sido citados. Treinta y cinco (64%) han iniciado tratamiento antiviral, 9 han rechazado tratamiento por tratarse de personas con edad avanzada y diferentes comorbilidades y 11 no acuden a cita, los cuales se volverán a citar.

V-23. EXPERIENCIA CON BULEVERTIDE EN UN CENTRO CON ALTA PREVALENCIA DE VHD

Luis Abad Martínez, María Cambralla Martínez, Ana Forés Bosch, Antonio Palau Canós, Anna Figuerola Soria, María Leonor Molina Fernández-Murga, Manuel Cabacino Ibáñez y Ramón Dosdá Domingo

Hospital General Universitario de Castellón, España.

Introducción: El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus defectivo, es decir, necesita de la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) para poder completar su ciclo vital. Es una causa rara de hepatitis, tanto en su forma aguda como crónica. Su distribución geográfica no es uniforme, siendo endémico de la cuenca del mediterráneo. Hasta que bulevetide fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), no existía ningún fármaco con indicación para la infección crónica por VHD. Su uso está autorizado en nuestro país en pacientes con enfermedad hepática activa no descompensada y presencia en suero de VHD con ARN detectable.

Objetivos: El objetivo de esta revisión es describir la experiencia con bulevetide en un centro con alta prevalencia de VHD.

Métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo, considerando inicialmente todos los pacientes seropositivos para el VHD de nuestra población (n = 18). Tras excluir aquellos no candidatos a tratamiento, o que lo hubieran rechazado, la muestra ha sido de n = 4. Los parámetros que se han medido para evaluar la respuesta al tratamiento han sido bioquímicos (GPT), serológicos (ARN VHD) y elastográficos (rigidez hepática medida en KPa mediante FibroScan®), siendo valorados tanto al inicio, como a los 6 meses de tratamiento. Se debe destacar que uno de los pacientes, en el momento de la revisión, tan solo cumplía 3 meses de tratamiento (sujeto n.º 4).

Resultados: En relación a las características demográficas, el 50% han sido hombres y el resto mujeres, siendo la edad media de 51 años. Al inicio del tratamiento se obtuvieron los siguientes valores: El 75% de los pacientes presentaban elevación de GPT. El grado de fibrosis fue 25% F2, 50% F3 y 25% F4. La carga viral medida en copias/mL fue superior a 1.000 en todos los individuos. En cuanto al control a los 6 meses, se logró la normalización bioquímica en el 100% de los pacientes. La carga viral fue indetectable en los pacientes con control a los 6 meses, habiendo logrado una reducción de > 50% a los 3 meses en el sujeto n.º 4. Por último, el 75% de los pacientes se mantuvieron en el mismo grado de fibrosis hepática, con escasas variaciones de $\pm 0,5$ KPa, a excepción del sujeto n.º 4, quien empeoró de F3 a F4 tras una subida de 1,9 KPa.

Conclusiones: Nuestro centro, hospital de referencia de la Provincia de Castellón, cuenta con la particularidad de presentar una alta prevalencia de VHD en su población en comparación con el resto del estado. Esto se debe al fenómeno de inmigración que, en las últimas décadas, ha traído individuos de Europa del Este, donde la prevalencia de VHD es superior a la que presenta España. De esta manera, el 72% de los pacientes seropositivos de nuestra área son de dicho origen. Finalmente, en nuestra muestra, al igual que en los estudios que condujeron a la autorización de bulevetide, se ha observado una mejoría de los parámetros de citolisis y una disminución de la carga viral del VHD con este fármaco.

V-24. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS/NUCLEÓSIDOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Marta Santa Cruz Carrera, Maite González Aldama, Pablo Ruiz Eguiluz, Laura Buendía Carcedo, Laura Deiss Pascual, Ainara Merino Zubizarreta, Sonia Blanco Sampascual, Fernando Menéndez Blázquez, Nahia Ispizua Madariaga, Leire Irusta Olano, Miguel Alejandro Jiménez Pérez, Andrea Pérez Aperribay, Paula Rodríguez Gutiérrez, Carlos Rodríguez Miguel, Maialen Goirigolzarri del Hoyo, Pilar Cabezudo Gil y Ángel José Calderón García

Hospital Universitario de Basurto, Vizcaya, España.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis B es un problema de salud pública que tiene un tratamiento eficaz (los análogos de nucleótidos/nucleósidos).

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis B (VHB) remitidos a una consulta específica creada en el marco de un proyecto de investigación. Se incluyen todos los pacientes en seguimiento en dicha consulta tratados, entre febrero de 2016 y agosto de 2024. Se excluyen las coinfecciones por el virus de la hepatitis D y las profilaxis de reactivación.

Resultados: Se incluyen 102 pacientes. El 67,6% eran varones, con una edad media de 49 años. El 66,6% provenían de áreas distintas a Europa occidental (4,9% Europa del Este, 4,9% Norte de África, 17,6% África Subsahariana, 38,2% Asia y 1% Sudamérica). La indicación de tratamiento más frecuente fue la elevación de transaminasas (49%). Otras indicaciones fueron valor de FibroScan $\geq 9,4$ KPa con ADN-VHB > 2.000 UI/ml (8,8%), biopsia hepática $\geq G2$ o $\geq$

S2 con ADN-VHB > 2.000 UI/ml (11,8%), paciente inmunotolerante mayor de 30 años (2,9%), cirrosis hepática con ADN-VHB detectable (11,8%), cirrosis descompensada (1%), HCC (1,7%), antecedente familiar de HCC (3,9%) y por último, a destacar por ser una indicación de reciente implementación no recogida en las guías habituales (AEH, EASL), paciente asiático o de África Subsahariana mayor de 30 años con ADN-VHB detectable (8,8%). En relación con la respuesta al tratamiento, 9 de 23 pacientes HBeAg(+) (39,1%) presentaron seroconversión del HBeAg y 1 de los 102 pacientes (1%) presentó negativización del HBsAg. En cuanto a la respuesta virológica, 79 de los 102 pacientes (77,5%) presentaron carga viral indetectable al final del periodo de seguimiento, aunque solo un 4,8% se identificaron como ausencia de respuesta real al tratamiento.

Conclusiones: Los pacientes provenientes de áreas de alta prevalencia de la hepatitis B (Europa del Este, África Subsahariana y Asia) ocupan un alto porcentaje de pacientes con infección crónica en tratamiento (60,7%). Esto sugiere la necesidad de realizar cribado de la infección VHB en dichas poblaciones. En nuestro centro se ha implementado recientemente la nueva indicación de tratamiento propuesta por la Sociedad China de Hepatología (mayor de 30 años con ADN-VHB detectable), en población asiática y de África Subsahariana.

Hepatitis virales “Clínica”

V-25. PROYECTO DE IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS ASISTENCIALES MULTIDISCIPLINARES ENTRE ATENCIÓN PRIMARIA, DROGODEPENDENCIAS Y HEPATOLOGÍA PARA MEJORAR LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C (HCC) PERDIDOS EN EL SISTEMA SANITARIO

Carla Folguera^{1,2}, Joel López^{1,2}, Judit Borrull³, Cristina Gutiérrez^{2,4}, Assumpció Sendra⁵, Patricia Méndez⁵, Adrià Rodríguez^{1,2}, Vicnoris de la Cruz^{1,2}, Lucía Moyano^{1,2}, Jordi Daniel³ y Joan Carles Quer^{1,2}

¹Aparell Digestiu, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. ²Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Barcelona, España. ³Atenció Primària-ICS Tarragona, España. ⁴Laboratori Territorial Anàlisis Clíniques-ICS Tarragona, España. ⁵Unitat de Drogodependències-CAS Tarragona, España.

Introducción: Las estrategias clásicas de recuperación de pacientes con HCC basadas en la recopilación de casos perdidos en el sistema, con llamadas a los pacientes desde las unidades de Hepatología consiguen recuperar, tratar y curar un porcentaje bajo de casos. En nuestro servicio hemos realizado un proyecto multidisciplinar que contempla la implementación de estrategias de recuperación de pacientes con enfermedades hepáticas perdidos en el sistema, diseñando un plan de recuperación de pacientes HCC perdidos en nuestra área de referencia, basado en la colaboración de distintos dispositivos sanitarios, con el objetivo de mejorar la tasa de recuperación de casos. Han colaborado profesionales de Atención Primaria, profesionales del centro de adicciones (CAS Tarragona), laboratorio de Análisis Clínicos y personal de Hepatología.

Métodos: En coordinación con la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona (HJ23), los 12 Equipos de Atención Primaria (EAP) y CAS-Tarragona de nuestra área de referencia, y mediante los datos de nuestro Laboratorio Territorial de Análisis Clínicos del ICS-Camp de Tarragona, se contactó telefónicamente con los casos detectados de enero de 2010 a diciembre de 2020. Casos con AcVHC+ sin determinación de RNA-VHC (casos ocultos) y casos con RNA-VHC+ no estudiados (casos perdidos). Los casos a recuperar fueron distribuidos entre EAP y contactados por los médicos de familia. Si aceptaban, el médico de familia solicita-

ba la analítica y citaba al paciente con la gestora de casos. En pacientes con seguimiento habitual en el CAS, la recuperación se realizó en el mismo CAS.

Resultados: Se han identificado un total de 1.712 resultados positivos para anti-VHC, de los cuales 88 fueron candidatos a recuperar (52 pacientes sin carga viral realizada y 36 con RNA positivo conocido). Se contactó con 73 pacientes (83%), de los cuales 62 (70%) aceptaron la recuperación y se les realizó analítica y visita, de estos, 52 (59%) fueron tributarios de tratamiento, consiguiendo tratar a 48 pacientes (55%), alcanzando la respuesta viral sostenida en todos los casos. Hemos logrado tratar a un 66% de los pacientes contactados y un 92% de los casos tributarios de tratamiento, con una tasa de curación del 100%.

Conclusiones: La recuperación de pacientes con VHC perdidos del sistema es una estrategia útil que presenta beneficios para el propio paciente y al mismo tiempo permite acercarse al objetivo de eliminación del VHC. La estrategia de recuperación multidisciplinar, implicando a los profesionales de proximidad de los casos a recuperar, mejora los resultados previos aportados. Las estrategias de recuperación de casos no pueden ser totalmente automatizadas. Es importante clasificar adecuadamente los casos en origen para decidir la mejor forma de acceder. Pensamos que estas estrategias deben planificarse muy bien y aplicarlas metódicamente aunque se alarguen en el tiempo, si queremos mejorar su eficiencia.

V-26. PROGRAMA MULTIDISCIPLINAR PARA EL CRIBADO Y TRATAMIENTO *IN SITU* DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES CON TRASTORNO MENTAL GRAVE (TMG) ATENDIDOS EN LOS CENTROS DE SALUD MENTAL (CSM): ESTUDIO MENTAL-C

Nuria Cañete Hidalgo¹, Cristóbal Díez-Aja López², Teresa Salvador Barbarroja², Herminia Manteca Bordes³, José Ignacio Castro Rodríguez⁴, Antonio Sergio Murcia Juárez⁴, Elena Colominas González⁵, Esther Garrido Pedregal¹, Diego Lázaro Agudo¹ y Montserrat García Retortillo¹

¹Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²CSM Sant Martí Nord, INAD, Barcelona, España. ³CSM La Mina, INAD, Barcelona, España. ⁴CSM Sant Martí Sud, INAD, Barcelona, España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España.

Introducción: La prevalencia de la hepatitis C en población con trastorno mental grave (TMG) es mayor que en la población general según datos de estudios realizados en otros países. Datos recientes de nuestro país, por el contrario, indican una prevalencia similar a la de la población general.

Objetivos: 1. Realizar cribado oportunista del VHC, VHB y VIH des de los CSM a los pacientes con TMG. Analizar la prevalencia de infección por el VHC. 2. Creación de un circuito coordinado desde la unidad de Hepatología de referencia para el tratamiento de la hepatitis C en los CSM y establecer la eficacia del mismo.

Métodos: Estudio de intervención no aleatorizado y unicéntrico. Los profesionales de cada uno de los tres CSM de nuestra zona ofrecieron cribado del VHC, VHB y VIH a todos los pacientes con TMG según criterios de DSM-V. Se utilizaba la analítica de control por su patología psiquiátrica para añadir las serologías del VHC, VHB y VIH. Desde Hepatología se establecían reuniones telemáticas con los CSM donde se decidía el tratamiento a realizar y se coordinaba el envío de la medicación. Cada CSM administraba la medicación y evaluaba la adherencia y la respuesta al tratamiento.

Resultados: Doseientos treinta y tres de 236 pacientes (98,7%) aceptaron el cribado. Siete pacientes fueron anti-C+ (3%) y 5 ARN-VHC+ (2,1%). Dos pacientes tratados eran casos perdidos que pudieron ser tratados por el programa. Los cinco con infección por VHC recibieron tratamiento con adherencia y RVS del 100%. El HBsAg resultó positivo en 2/233 pacientes (0,8%) y no se detectó ningún paciente con VIH+.

Conclusiones: La prevalencia de infección por el VHC en pacientes con TMG es más elevada que en la población general y justifica el cribado sistemático. El cribado oportunista desde los CSM tiene una alta aceptabilidad. La coordinación entre unidades especializadas de Hepatología y los CSM permite una atención de calidad centrada en el paciente.

V-27. PROYECTO VHC-UCAS: CIRCUITO ASISTENCIAL PARA EL CONTROL DE LAS REINFECCIONES DEL VHC ADAPTADO A LAS PWUD DE MALLORCA

Andrea Herranz Mochales¹, Joaquín Serrano², María Escudero³, María Gómez⁴, Andreu Sansó⁵, María Antonia Maestre⁶, Eduardo Moutinho⁷, Francisco Fernández⁸, Francisca Artigues⁹, Pablo Fraile^{1,10}, María D. Macià^{1,10}, Mercedes García Gasalla^{1,9} y Àngels Vilella³

¹Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears, Palma, España.

²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma, España.

³Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma, España.

⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España.

⁵Servicio de Gastroenterología, Hospital de Manacor, España.

⁶Servicio de Farmacia, Hospital de Manacor, España.

⁷Servicio de Gastroenterología, Hospital Comarcal d'Inca, España.

⁸Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal d'Inca, España.

⁹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España.

¹⁰Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma, España.

Introducción: En el periodo 2021-2023, se llevó a cabo en las Islas Baleares un proyecto para descentralizar y simplificar el cuidado del virus de la hepatitis C (VHC) adaptado a las personas usuarias de drogas (PWUD), denominado *Hepatitis C Free Balears*. El cribado *in situ* y la telemedicina resultaron útiles para facilitar el diagnóstico y el tratamiento y seguimiento del VHC entre esta población vulnerable. La continuidad de las prácticas de consumo en esta población es un factor de alto riesgo de reinfección del VHC. Por ello, se ha iniciado un nuevo proyecto (VHC-UCAs) con el mismo método de trabajo, centrado en el diagnóstico y tratamiento de la reinfección por el VHC en usuarios de alto riesgo.

Métodos: Desde junio del 2024, se ha implementado este nuevo proyecto en todas (n = 8) las unidades de conductas adictivas (UCAs) de Mallorca, dirigido a personas tratadas y curadas previamente del VHC, en tratamiento sustitutivo de opiáceos (TSO) y/o en consumo activo de drogas por vía endovenosa o nasal. Mediante el uso del dispositivo de gota seca (DBS), se determinan la viremia del VHC (ARN-VHC) y anticuerpos anti-VIH y HBsAg. Si hay infección activa, se prescribe el tratamiento telemáticamente y se entrega desde las UCAs. El control para valorar la respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas se realiza también con DBS en las UCAs, así como el control de reinfección cada 6 meses. A los pacientes cribados en el proyecto anterior con resultado negativo, y a los nuevos usuarios sin/con diagnóstico previo en los que no consta tratamiento, se les realiza una prueba rápida de anticuerpos anti-VHC (Abbott®) con confirmación de viremia por DBS.

Resultados: Se han reclutado 128 participantes tratados y curados previamente del VHC, de los cuales 18 (14%) fueron ARN-VHC detectable (+). De estos participantes reinfectados (n = 18), 9 (50%) reportaron consumo de drogas por vía endovenosa o nasal y 15 (83%) estaban en TSO. La edad media era 44,7 años [DE: 9,84], 13 (72%) eran hombres, nacidos en España (100%) y 5 (28%) tenían coinfección VIH. El 67% (n = 12) ha iniciado tratamiento y el 28% (n = 5) lo ha finalizado. Sin resultados de RVS disponibles todavía. También se han cribado 145 participantes sin diagnóstico o sin tratamiento previo; 13 de ellos (9%) fueron ARN-VHC+, de los cuales 4 (31%) fueron casos nuevos y 9 (69%) tenían diagnóstico previo. De

estos ARN-VHC+ (n = 13), 10 (77%) han iniciado el tratamiento y 4 (31%) lo ha finalizado.

Conclusiones: En nuestra población diana, la prevalencia de reinfección es incluso superior a la prevalencia de infección en usuarios no cribados previamente. A pesar de la implementación de circuitos simplificados y descentralizados, siguen existiendo casos de pacientes diagnosticados sin tratar. Se debe continuar en la mejora de la asistencia a esta población vulnerable, y el proyecto VHC-UCAs facilita el acceso a las pruebas diagnósticas, la vinculación a atención especializada y el tratamiento del VHC.

V-28. UTILIDAD DE UNA ANTIGUA REGLA DE AUTOMATIZACIÓN MICROBIOLÓGICA DE SEROLOGÍAS VIRALES EN LAS HIPERTRANSAMINASEMIAS EN RANGO DE HEPATITIS COMO OPORTUNIDAD PARA LA MICROELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C

José Miguel Rosales Zabal¹, Fernando Fernández Sánchez², José Javier Arenas Villafranca³, Roque Miguel Gálvez Fernández¹, Amparo Roa Colomo¹ y María del Carmen García Gavilán¹

¹Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España. ²Laboratorio de Microbiología, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España. ³Área de Farmacia, Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella, España.

Introducción: Nuestro centro dispone desde hace más de 12 años de un sistema automático de realización de serologías virales que se activa cuando la alanina aminotransferasa (ALT) es ≥ 400 U/L.

Objetivos: Establecer la validez como herramienta de microeliminación del VHC de una antigua regla de automatización serológica de laboratorio en hipertransaminasemias en rango de hepatitis.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de todas las muestras remitidas al laboratorio de Microbiología de nuestro centro entre el 1-01-2018 y el 30-06-2023 con ALT ≥ 400 U/L en las que el sistema determina automáticamente la serología de hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC). Analizamos procedencia de las muestras, edad y género de los pacientes, resultados serológicos de las diferentes hepatitis virales y en las de VHC la determinación de carga viral y si fueron evaluados para tratamiento antiviral utilizándolo como herramienta de microeliminación.

Resultados: Análisis de 869 muestras, 697 tras descartar repetidas. 358 varones (51,4%), 339 mujeres (48,6%). Edad: 55 años (1-95). ALT mediana 541 U/L (401-9.791). Procedencia de las muestras: hospitalización 371 (53,2%), Atención Primaria 215 (30,8%), consultas externas 81 (11,6%), otros centros 18 (2,6%) y hospital de día 12 (1,7%). Se realizaron 686 serologías VHA (98,4%), 9 (1,3%) positivas, 696 VHB (99,8%), 12 (1,7%) positivas, 693 VHC (99,4%), 33 (4,8%) positivas, determinando carga viral en 14 serologías VHC, 12 detectables (85,7%). La mayoría de las serologías en las que no se determinó la carga viral, era porque ya se contaba con carga previa. De 18 candidatos a tratamiento antiviral, 11 (61,1%) lo han recibido, 3 (16,6%) están pendientes, otros 3 han perdido seguimiento y 1 (5,5%) lo ha rechazado. El 30,3% de los pacientes con infección activa VHC estaban infectados por el virus VIH (tabla).

Conclusiones: Es posible aprovechar herramientas previas disponibles para acercar la microeliminación VHC a nuestros centros.

V-29. EFICACIA DE LAS ALERTAS AUTOMÁTICAS EMITIDAS DESDE MICROBIOLOGÍA A LAS UNIDADES DE HEPATOLOGÍA PARA LA VINCULACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Nuria Cañete Hidalgo^{1,2}, Esther Garrido Pedregal^{1,2}, José Muñoz Molinero³, Susanna Coll Estrada^{1,2}, José A. Carrión Rodríguez^{1,2}, Lidia Canillas Alavés^{1,2}, Diego Rojo Lázaro¹, Marc Puigvehí Badosa^{1,2}, Diego Lázaro Agudo^{1,2}, Rosa Fernández Rodríguez¹, Eduardo Padilla León³ y Montserrat García Retortillo^{1,2}

Tabla V-28

		VHA	VHB	VHC
Serologías realizadas		686 (98,4%)	696 (99,8%)	693 (99,4%)
<i>Resultado positivo</i>		9 (1,3%)	12 (1,7%)	33 (4,8%)
<i>Resultado negativo</i>		677 (98,7%)	684 (98,3%)	660 (95,2%)
Muestras positivas	Edad mediana (años)	37 (9-51)	54,5 (34-82)	53 (23-87)
	Género	Mujeres 6 (66,7%)	Hombres 9 (75%)	Hombres 27 (87,1%)
	Procedencia	Hospitalización 5 (55,5%) 4 (80%) Digestivo 1 (20%) Pediatría A. Primaria 4 (44,4%)	Hospitalización 4 (33,3%) 3 (75%) Digestivo 1 (25%) Hematología C. Externas 4 (33,3%) 2 (50%) Digestivo 2 (50%) Hematología A. Primaria 4 (33,3%)	Hospitalización 12 (36,4%) 7 (58,3%) Digestivo 2 (16,7%) M. Interna 1 (8,3%) Cardio 1 (8,3%) Anestesia 1 (8,3%) UCI
				C. externas 11 (33,3%) 7 (63,6%) M. Interna 4 (36,4%) Digestivo
				A. Primaria 8 (24,2%)
Otros centros 2 (6,1%)				
Determinaciones carga viral		6 (50%)	14 (42,4%)	
<i>Positivas</i>			12 (85,7%)	
<i>Negativas</i>			2 (14,3%)	
Mediana ADN/ARN (UI/mL)		29900 (2310-3700000)	683000 (208000-9860000)	
Coinfección VIH			10 (30,3%)	
Serologías positivas sin RNA			19 (57,6%)	
<i>Infección activa conocida</i>			8 (44,4%)	
<i>RVS previa</i>			7 (38,9%)	
<i>RNA previo reciente negativo</i>			1 (5,6%)	
<i>D1P aún no establecido</i>			3 (15,8%)	
Candidatos a terapia antiviral			18 (58,1%)	
Reciben tratamiento antiviral			11 (61,1%)	
<i>Alcanzan RVS</i>			10 (91%)	
<i>RVS desconocida</i>			1 (9%)	
Pérdida de seguimiento sin tratar			3 (16,6%)	
Pendientes de tratamiento			3 (16,6%)	
Rechazo de tratamiento			1 (5,5%)	

Tabla 1. Análisis detallado de las muestras serológicas por resultado viral.

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. ²Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España. ³Laboratori de Referència de Catalunya, España.

Introducción: Las alertas automáticas emitidas desde los laboratorios de Microbiología y dirigidas a los médicos solicitantes al detectar un ARN-VHC positivo se han generalizado en los últimos años. Dichas alertas pretenden disminuir el número de pacientes que, a pesar de estar diagnosticados, no se vinculan al tratamiento. Su eficacia ha sido poco estudiada y los escasos datos de los que disponemos han mostrado un impacto modesto (56%) (Morales-Arrea et al. Am J Gastroenterol 2020).

Objetivos: Analizar la eficacia de las alertas automáticas por ARN-VHC positivo emitidas desde el laboratorio de Microbiología cuando se envían directamente a Hepatología para la vinculación al tratamiento de la hepatitis C.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico en el que se incluyen todas las alertas automáticas emitidas desde Microbiología a la Sección de Hepatología de nuestro centro. La gestora de casos de Hepatología contactaba con el paciente e informaba de las citas. En una única visita, se realizaba anamnesis, exploración física, elastografía hepática, analítica e inicio del tratamiento antiviral. Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y factores o situaciones de riesgo de contagio de hepatitis C.

Resultados: Desde el 18/04/2023 al 30/09/2024 se emitieron 87 alertas. La mayoría correspondían a hombres (82,8%) con una mediana de edad de 46 años (rango: 24-96) y extranjeros (57,5%).

Cuarenta y cuatro casos (50,6%) eran infecciones no conocidas y, entre los casos conocidos, 20/43 (46,5%) nunca habían sido derivados para tratamiento. Treinta y siete (42,5%) no contaban con hogar estable. Cuarenta y un pacientes (47%) referían antecedentes de consumo de drogas y 25 (28,7%) reconocían relaciones sexuales de riesgo. Diez casos (11,5%) se descartaron para tratamiento por edad avanzada o comorbilidades y 8 ya se visitaban en Digestivo de otros centros. Finalmente, se logró vincular a 58/69 (84%). Once casos (15,9%) se consideraron ilocalizables. El sinhogarismo fue el único factor que se relacionó de forma independiente con la no vinculación al tratamiento ($p = 0,018$, OR: 14,5).

Conclusiones: Las alertas automáticas por ARN-VHC positivo emitidas desde Microbiología a las Unidades de Hepatología identifican pacientes perdidos en el sistema, a menudo con un perfil vulnerable, y permiten vincular el 84% de los casos tratables. La eficacia de las alertas es mucho menor en la población sin hogar, donde se hace necesario introducir estrategias específicas para este colectivo.

V-30. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE HEPATITIS DELTA EN EL ÁREA DE SALUD DE BURGOS

Jorge Hernández Bernad, Carlos Pachón Martínez, Aida Puebla Maestu, Cristina Fernández Marcos, Ester Badia Aranda, Visitación Gozalo, Ruth Sáez de la Maleta, Raquel Vinuesa Campo y Judith Gómez Camarero

Hospital Universitario de Burgos, España.

Introducción: La OMS ha marcado el objetivo de eliminación de las hepatitis virales para 2030, incluida la hepatitis delta (VHD). En España, la prevalencia de hepatitis B es del 8-10%; la prevalencia de hepatitis delta es desconocida.

Objetivos: Estudiar la prevalencia de infección por VHD en los pacientes con hepatitis B de Burgos. Como objetivos secundarios se evaluó la proporción de pacientes cribados para el VHD, los factores asociados con el cribado y las características de los pacientes con infección por el VHD.

Métodos: Mediante revisión de las bases de datos de Microbiología, se identificaron todos los pacientes HBsAg+ (01/01/2016-31/12/2023) y todas las serologías del VHD. Se recogieron variables demográficas y microbiológicas. Las variables cuantitativas se expresan mediante media y desviación estándar, las cualitativas en porcentaje. Se utilizaron los test t de Student y chi cuadrado para comparar variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Se consideró significativo el valor de $p < 0,05$.

Resultados: En el periodo del estudio se identificaron 539 sujetos HBsAg+. La edad media fue 51 ± 15 años, 352 (65,3%) fueron varones, 305 (56,5%) eran españoles. En total, se determinaron Ac anti-VHD al 46,9% pacientes; 6,7% resultaron positivos. De los pacientes en seguimiento activo ($N = 277$, 43,5%), 257 (92,8%) eran seguidos en Hepatología y 206 (74,4%) tenían determinación de anti-VHD. Los pacientes cribados fueron significativamente más jóvenes (52,5 vs. 57,3 años; $p = 0,015$), más frecuentemente extranjeros (83,6 vs. 68,3%; $p = 0,005$) y seguidos en Hepatología (76,3 vs. 50%; $p = 0,015$). No hubo diferencias en cuanto al sexo (75,3 vs. 73,9%; $p = ns$). Los pacientes con Ac anti-VHD ($N = 20$) tenían una edad media de 48,4 años, el 90% eran varones, el 60% extranjeros. Solo a 10 se les realizó PCR VHD y 2 fueron positivos. La única diferencia significativa frente a los mono infectados fue el mayor porcentaje de hombres (90 vs. 10%; $p = 0,017$).

Conclusiones: La prevalencia de anti-VHD fue del 6,7% y de infección activa del 0,7%. Globalmente $< 50\%$ de la cohorte fue cribada para el VHD; este porcentaje aumenta en los pacientes en seguimiento actual. La probabilidad de cribado fue mayor en jóvenes, extranjeros y seguidos por hepatólogos. Los pacientes anti-VHD fueron similares al resto de la cohorte, salvo en su género.

V-31. RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL TRATAMIENTO DESCENTRALIZADO DE LA HEPATITIS C EN HUELVA EN COORDINACIÓN CON ATENCIÓN PRIMARIA

Gema Romero Herrera¹, Ana Bejarano García¹, Francisco Franco Álvarez de Luna², María Dolores Santos Rubio³, Ana Torres Domínguez¹, Loreto Domínguez Senín³ y Antonio Ortega Carpio⁴

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. ²Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España. ⁴Director Gerente Distrito Sanitario Huelva-Costa y Condado-Campiña, España.

Objetivos: 1. Formación y actualización a médicos de Atención Primaria (“gestores de casos”) sobre la hepatitis C. 2. Establecimiento de un modelo de actuación integrado para pacientes con hepatitis C en Atención Primaria bajo la telementoría de hepatólogos.

Métodos: Los criterios establecidos para llevar a cabo el tratamiento en Atención Primaria en el proyecto son: pacientes *naïve* sin fibrosis avanzada estimada por FIB-4 (F0-F1-F2) y ausencia de coinfección VHB/VIH. Detectado el paciente, el “médico gestor de casos” emite una teleconsulta bajo el código “Proyecto VHC” que incluye la Hoja de Recogida de Datos (fig.), evaluada por Hepatología. El hepatólogo emite respuesta con las recomendaciones de tratamiento, generando la prescripción del fármaco a Farmacia

Hospitalaria y aportando los datos para el envío de la medicación al Centro de Salud correspondiente. En Primaria se realiza el seguimiento del tratamiento y el alta y/o derivación a Hepatología según los resultados de curación.

Resultados: Se han generado 23 teleconsultas de pacientes RNA-VHC positivos entre enero-septiembre 2024. Ocho de ellos tratados en Primaria y 13 en Hospitalaria con similares características basales. El porcentaje de vinculación al tratamiento en primaria ha sido del 75% y del 92,3% en hospitalaria. El tiempo medio desde la teleconsulta hasta el inicio del tratamiento ha sido menor en Atención Primaria.

	Atención Hospitalaria N=13	Atención Primaria N=8
Sexo (% V)	69,2%	75%
Edad media (años)	56	57
Comorbilidades, % (N)	38,5% (5)	37,5% (3)
Fibrosis estimada (Elastografía, FIB-4)		
- F0-F1-F2	46,2% (6)	100% (8)
- F3-F4	53,8% (7)	0% (0)
Pretratados, % (N)	38,5% (5)	0% (0)
Vinculación al tratamiento % (N)	92,3% (12)	75% (8)
Tiempo medio de inicio tratamiento (días)	24	19

Conclusiones: La incorporación de Atención Primaria a los equipos multidisciplinares involucrados en la eliminación del VHC permite disponer proveedores de tratamiento evitando la atención en cascada. La externalización del tratamiento es posible tras el establecimiento de un circuito bien diseñado de dispensación que comunique las Farmacias Hospitalarias con los Centros de Salud. Es probable que con este circuito podamos acortar los tiempos entre el diagnóstico y el tratamiento y disminuir los costes al evitar derivaciones interniveles.

V-32. DESCRIPCIÓN Y GESTIÓN DE UN BROTE DE HEPATITIS A EN EL ÁREA ESTE DE VALLADOLID

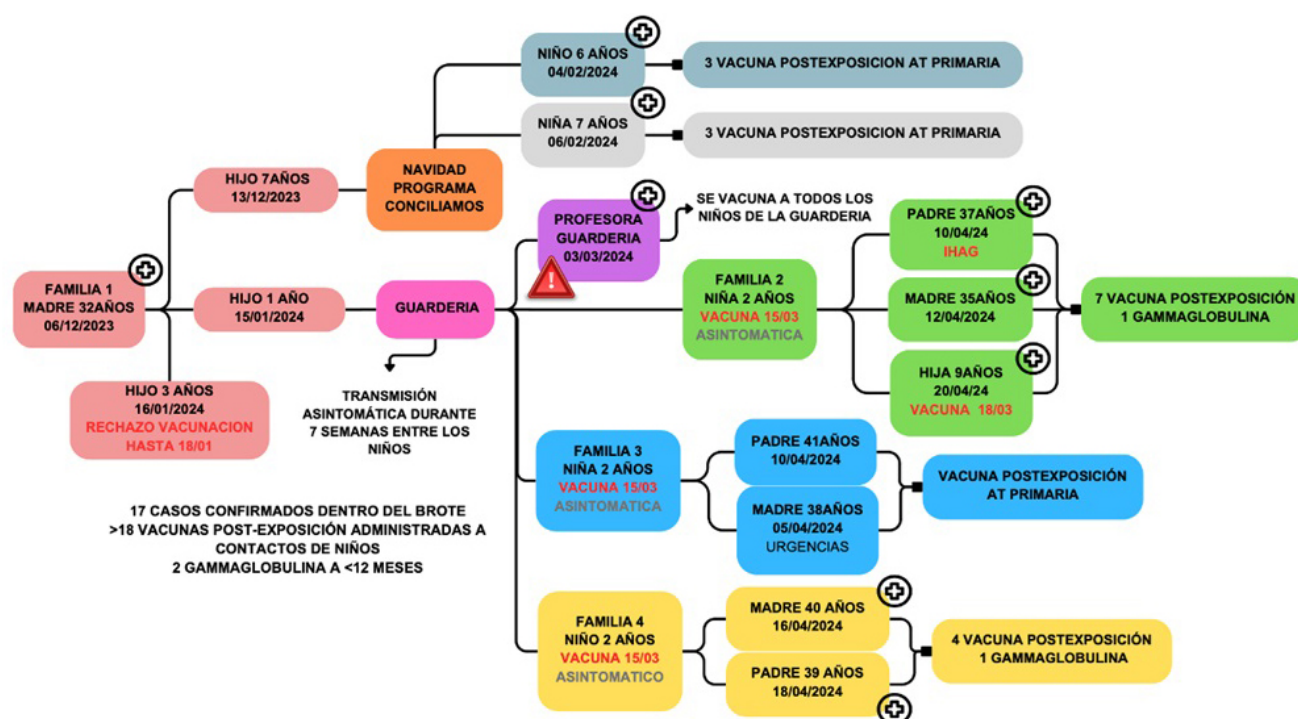
Olga Ortega Lobete¹, Laura Sánchez Delgado¹, Daniel Leonardo Sánchez Carmona², Carmen Bocos Asenjo¹, Sandra Utrilla Utrilla¹, Sandra Izquierdo Santervas¹, Carlos Maroto Martín¹, Leticia Martínez Campos¹, María Antonella Rizzo Rodríguez¹, Lourdes Ruiz Rebollo¹, Sara Lorenzo Pelayo¹ y José Javier Castrodeza Sanz²

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Introducción: La infección por el VHA varía desde formas asintomáticas o leves hasta cuadros graves y el fallo hepático. Se transmite vía fecal-oral o contacto con infectados. Es potencialmente prevenible mediante medidas de higiene y saneamiento, educación y vacunación de población susceptible. En países desarrollados los brotes son poco frecuentes pero tienen una relevancia importante debido a la susceptibilidad de la población.

Métodos: Estudio de casos notificados de hepatitis A relacionados con un brote entre noviembre 2023-abril 2024. Los casos declarados se han identificado mediante vigilancia epidemiológica, confirmación diagnóstica con pruebas serológicas y se han obtenido datos a través de la historia clínica. Se describe la gestión del brote y los ingresos derivados.

Resultados: Se han notificado un total de 17 casos en el brote. El caso índice es una paciente que ingresó el 10/12/2023. Al mes se



Caso	Sexo	Edad	Inicio	Zona básica salud	Profilaxis Post-exposición	Ingreso	INR	ALT	AST	Bi	FA	GGT	LDH	EH	UCI
1	Mujer	33	6/12/2024	San Isidro/pajarillos		4 días	1.55	2549	2786	4.7	265	710	1278	NO	NO
2	Varón	7	6/2/2024	San Isidro/pajarillos		3 días	1.22	1701	2151	4.26	328	298	441	NO	NO
3	Varón	6	4/2/2024	San Isidro/Pajarillos		3 días	0.96	1441	863	5.5		72		NO	NO
4	Mujer	52	3/3/2024	Barrio España		3 días	1.12	1889	1501	3.11	209	160	563	NO	NO
7	Varón	37	10/04/2024	San Isidro/Pajarillos		>15días	3.47 Factor V 32%	7239	5849	7.89	221	580	2759	SI	SI
6	Mujer	34	12/04/2024	San Isidro/Pajarillos		2 días	1.67	2350	1873	9.4	492	206	890	NO	NO
8	Mujer	9	19/04/2024	San Isidro/Pajarillos	Vacuna 18/04/24	4 días	1.71	922	1148	3.35	336		529	NO	NO
9	Mujer	40	15/04/2023	Renedo		1 día	1.5	5954	3283	11.2	291	134	2143	NO	NO
10	Varón	39	19/04/2023	Renedo	Vacuna 14/04/24	2 días	1.34	10000	11864	8.72	366	223	7155	NO	NO

*Amarillo y verde miembros de misma familia. En negrita paciente con IHAG.

Tabla1: descripción de ingresos hospitalarios en HUCV. Un paciente con datos de insuficiencia hepática aguda grave fue trasladado a HURH (centro trasplantador de referencia).

contagian sus 3 hijos y 2 semanas más tarde se notifican 2 casos nuevos en niños que coincidieron ellos. En marzo ingresa una trabajadora de una guardería. Durante abril se produce un incremento de casos relacionados ante lo que Medicina Preventiva adopta las siguientes medidas: Aislamiento de casos; Encuestas epidemiológicas; Censo de contactos; Análisis a convivientes; Vacunación po-sexposición; Gammaglobulina antiVHA.

Conclusiones: La distribución geográfica del VHA es heterogénea y condiciona el riesgo de contagio. Los casos de infección en España tras un repunte hasta 2018 han sufrido un posterior descenso. Analizar las características epidemiológicas de los brotes de VHA en nuestro medio sirve mejorar las herramientas de prevención, detección precoz y el control efectivo de los mismos. Se debe considerar la profilaxis de hepatitis A en circunstancias de riesgo tanto pre como posexposición. Se pretende enfatizar en la importancia de las infecciones de declaración obligatoria y su vigilancia

epidemiológica. En este caso se trata de un brote potencialmente prevenible y controlable con la vacunación.

V-33. PROYECTO RELINK-C: BÚSQUEDA ACTIVA DE PACIENTE VHC POSITIVOS NO TRATADOS PERDIDOS EN EL SISTEMA DEL HOSPITAL LLUIS ALCANYÍS DE XÀTIVA

E. Rodríguez Marcos¹, M.J. García Corbalán¹, A. Royo Vallés², E. Aguirre Díaz³ y M.A. Pastor Plasencia¹

¹Servicio de Digestivo, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España.

²Enfermería, Servicio de Digestivo, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, España.

Introducción: Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la eliminación del virus de la hepa-

titis C (VHC) antes de 2030, es crucial implementar estrategias efectivas. Una de estas estrategias consiste en la búsqueda activa de pacientes perdidos en el sistema (PPS) para ofrecerles tratamiento antiviral dentro del proyecto ReLink-C, aprovechando la alta eficacia (casi 100%) de los nuevos antivirales de acción directa (AAD).

Objetivos: Localizar y tratar a los PPS con infección por VHC dentro del proyecto ReLink-C.

Métodos: El estudio se realizó en el servicio de Digestivo del Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, con una población de referencia de 140.233 habitantes. El laboratorio de microbiología del hospital revisó los análisis tanto de hospitalizados como de pacientes ambulatorios, recopilando un total de 1210 serologías positivas para VHC entre enero de 2010 y diciembre de 2020. Se intentó contactar a los pacientes seleccionados mediante llamadas telefónicas en múltiples ocasiones, invitándolos a la consulta en Hepatología para evaluar el tratamiento con AAD.

Resultados: Tras excluir a los pacientes fallecidos (375), aquellos pertenecientes a otros hospitales (28) y los que presentaban una carga viral negativa (662), se seleccionaron 145 pacientes para revisar su historia clínica. Luego de excluir a los pacientes con patologías graves (25) o con carga viral negativa tras el diagnóstico (42), se contactó a 78 pacientes, logrando localizar a 63 (43% de los candidatos). Hay que destacar que se lograron rescatar 3 pacientes a través de Atención Primaria. De estos, 9 rechazaron el tratamiento y 8 no acudieron a la cita. Un total de 46 pacientes se presentaron a la consulta, de los cuales 11 tenían carga viral negativa y fueron dados de alta. Entre los 35 pacientes con carga viral detectable, 31 recibieron tratamiento y lograron una respuesta viral sostenida, 2 rechazaron el tratamiento y 2 fallecieron antes de iniciarlo. El 16% de los pacientes tratados ya presentaban cirrosis hepática.

Conclusiones: La estrategia ReLink-C permitió recuperar a 31 pacientes (2,56% de los PPS con anticuerpos positivos para VHC) no tratados previamente, logrando una respuesta viral sostenida del 100%. De estos, 5 ya presentaban cirrosis hepática al momento del tratamiento. La intervención fue exitosa en rescatar al 49% de los pacientes localizados, demostrando el impacto positivo de este tipo de estrategias en la eliminación del VHC.

V-34. RE-LINK DELTA: BÚSQUEDA DE PACIENTES CON HEPATITIS DELTA NO DIAGNOSTICADOS

Montse García-Retortillo¹, Xavier Torras², Esther Garrido¹, Xavier Forns³, José Muñoz⁴, Elisenda Miró Cardona⁵, Juan Carlos Hurtado⁶ y Sabela Lens³

¹Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España. ²Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona, España. ³Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España. ⁴Laboratorio de referencia de Cataluña, España. ⁵Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁶Servicio Microbiología y Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: La hepatitis Delta (VHD) incrementa significativamente el riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular. A pesar de su impacto clínico, el cribado para VHD en pacientes con infección crónica por HBV sigue siendo insuficiente. Nuestro objetivo fue analizar la tasa de cribado de la hepatitis Delta en pacientes VHB antes de la implementación del test reflejo de VHD, recuperar los casos en los que el diagnóstico estaba incompleto bien por la ausencia de serología VHD o de viremia (ARN VHD) y finalmente establecer un circuito de vinculación a la atención especializada y al tratamiento para aquellos casos perdidos en el sistema.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con serología HBsAg positiva entre 2019-2023 pertenecientes a tres unidades de Hepatología. Se identificaron cuántos de estos pacientes contaban con serología para VHD, y de los positivos, a cuántos se les había solicitado el ARN VHD.

Resultados: Se revisaron 2.688 pacientes con serología HBsAg positiva. El 93,6% de los pacientes habían sido correctamente evaluados. La prevalencia de anti-VHD fue 3,3% (de los cuales, un 35% presentaban ARN VHD+). No obstante, se detectaron 83 casos (3%) de pacientes sin evaluación VHD y 18 casos (0,66%) con serología anti-VHD+ sin evaluación de la viremia. Hasta la fecha se ha logrado contactar con el 50% de los casos perdidos para completar la evaluación VHD, vincular a la consulta de Hepatología y evaluar la indicación de tratamiento antiviral.

Conclusiones: En unidades de Hepatología especializadas la tasa de cribado de VHD en pacientes VHB es elevada (> 93% en ausencia de test reflejo), indicando una buena praxis en el manejo de la enfermedad. No obstante, se han identificado algunos casos con evaluación incompleta. Estos datos indican la necesidad de optimizar protocolos de cribado y utilizar herramientas automáticas para asegurar un diagnóstico completo y oportuno de la infección activa por VHD.

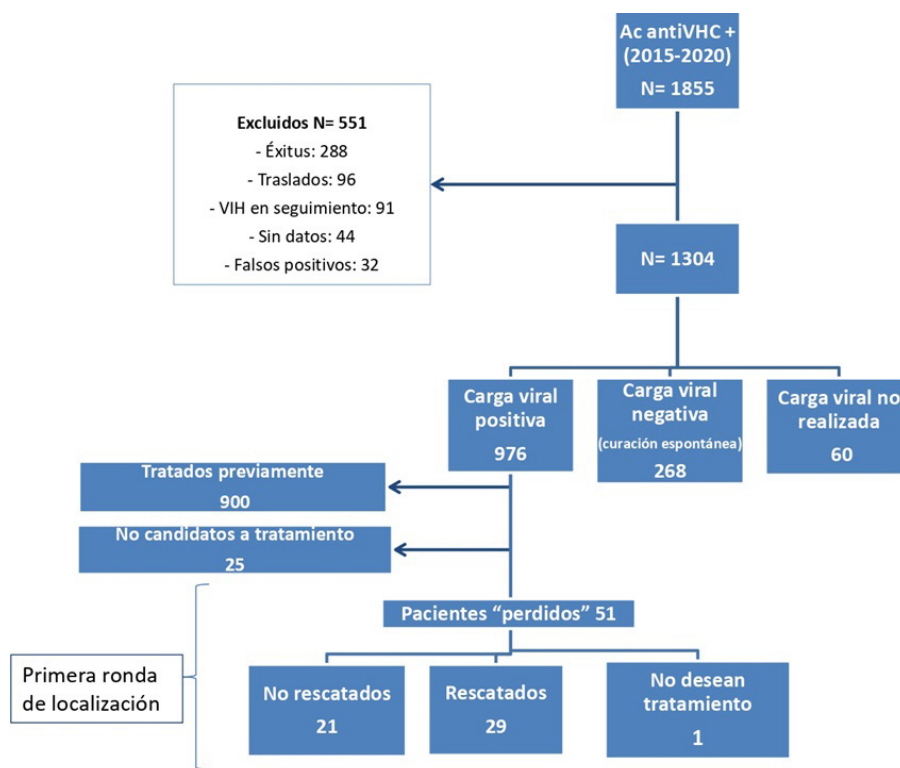
V-35. RESCATE DE PACIENTES PERDIDOS CON HEPATITIS CRÓNICA C COMO UNA DE LAS ESTRATEGIAS DE MICROELIMINACIÓN DESARROLLADA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE MÁLAGA

Juan Pedro Toro-Ortiz^{1,2}, José María Pinazo-Bandera^{1,2}, Jesús Santa Bárbara Ruiz³, Lorena Vázquez Morente¹, Diego Ruiz González¹, Amparo Pastor Bentabol¹, Aida Ortega-Alonso^{1,2}, Ramiro Alcántara Benítez¹, Isabel Viciano Ramos⁴, Elena Sánchez Yáñez⁵, Raúl J. Andrade Bellido^{1,2} y Miren García Cortés^{1,2}

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, 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. ³Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ⁴Unidad de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, España. ⁵Unidad de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Objetivos: La OMS aspira a eliminar las hepatitis víricas como problema de salud para 2030. En España, entre 2015 y 2020, 146.668 pacientes con VHC fueron tratados con antivirales de acción directa, logrando una respuesta viral sostenida superior al 95%. No obstante, según el segundo estudio de seroprevalencia del VHC de 2019, aún quedan 76.457 pacientes sin tratar, el 70,6% con infección activa documentada. La Guía de Cribado de 2020 del Ministerio de Sanidad recomienda localizar y tratar a pacientes con serología positiva (anti-VHC) sin diagnóstico confirmado. El proyecto ReLink-C busca identificar y vincular a estos pacientes al sistema sanitario.

Métodos: Estudio de pacientes con hepatitis C perdidos y rescatados del sistema de información de microbiología. Se analizaron serologías anti-VHC positivas con o sin carga viral de VHC desde el 5 de enero de 2015 hasta el 30 de diciembre de 2020 de la base de datos de microbiología y se cruzaron con los prevenientes de tratamientos antivirales administrados en la farmacia hospitalaria del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. De forma prospectiva, se intentó contactar con los pacientes sin datos de carga viral para su realización y con los casos con infección activa



Ac antiVHC: anticuerpos anti-virus de la hepatitis C

para su rescate. Los pacientes rescatados subsidiarios de tratamiento se valoraron y trataron en una consulta de Hepatología en acto único.

Resultados: Se presentan en la figura.

Conclusiones: El proyecto ReLinK-C ha demostrado ser efectivo para la microeliminación del VHC, rescatando y tratando al 57% de los pacientes perdidos en nuestro centro. Este enfoque subraya la importancia de la búsqueda activa y la vinculación al tratamiento especializado, alineándose con los objetivos de la OMS y las recomendaciones del Ministerio de Sanidad. Los resultados refuerzan la necesidad de continuar optimizando los procesos de identificación y tratamiento para cerrar las brechas en la atención del VHC.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

V-36. EVALUACIÓN DE ESTEATOSIS Y FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE BIOPSIA Y ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA PRE-INTERVENCIÓN DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

Noemi Hernández Hernández¹, Julia Díez Martín¹, Carolina Broco Fernández¹, Verónica Patiño Delgadillo¹, María Fernández Moreno¹, Diana Boada Ortega¹, Alia Martín Izquierdo¹, Sandra Borrego Rivas¹, Raisa Quiñones Castro¹, Begoña Álvarez Cuenllas¹, Laura Rodríguez Martín^{1,1}, Laura Alcoba Vega¹, Elena González Arnaiz², María Dolores Ballesteros Pomar³, Francisco Jorquera Plaza¹ y Rubén Díez Rodríguez¹

¹Servicio de Aparato digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición,

Complejo Asistencial Universitario de León, España. ³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: La enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) es una causa emergente de hepatopatía crónica en nuestro medio. La cirugía bariátrica, ha permitido alcanzar objetivos de pérdida de peso y de control glucémico en determinados pacientes obesos con complicaciones clínicas, despertando el interés sobre la utilidad de estos procedimientos como tratamiento en los pacientes con MAFLD. El *gold standard* para diagnosticar el MAFLD y la fibrosis hepática sigue siendo la biopsia hepática. Sin embargo, dada la variabilidad interobservador y el carácter intervencionista, es cada vez más necesario el uso de índices y técnicas no invasivas para su diagnóstico y estadificación. Presentamos un estudio retrospectivo, descriptivo con el objetivo de evaluar la presencia y el grado de esteatosis y fibrosis hepática mediante el uso de técnicas no invasivas (FibroScan®) y mediante la biopsia hepática en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

Métodos: Se analiza los datos recogidos de pacientes intervenidos de cirugía bariátrica en los que, se realizan FibroScan® y biopsia hepática intraoperatoria en el Hospital de León entre 2024 y 2022. Se evaluó la presencia y grado de esteatosis y fibrosis hepática mediante FibroScan® y la biopsia hepática descritas siguiendo el índice NAS.

Resultados: Se recogieron datos de 25 pacientes, 36% de ellos hombres y 64% mujeres. La media de edad fue $46,6 \pm 10$ años. Comorbilidad metabólica: casi la mitad de los pacientes padecen HTA (44%) y trastorno del metabolismo lipídico (hipertrigliceridemia en un 24% e hipercolesterolemia en un 20%). El 28% de los pacientes estaban diagnosticados de DM tipo II ya establecida. El perímetro de cintura medio fue de $141,70 \pm 16$ cm. El 80% presentó esteatosis en la biopsia hepática, siendo en su mayoría (en el 52%) una esteatosis leve. Se observó balonización en un 40% y datos de inflama-

ción lobulillar en el 44% de los casos. En la biopsia de solo un paciente (4%) se aprecia fibrosis significativa ($F \geq 2$). Mediante el uso de la elastografía hepática se describe que aproximadamente la mitad de los pacientes (48%) presentan datos de fibrosis con una mediana ≥ 8 kPa, 6 de ellos (24%) con fibrosis significativa (mediana ≥ 15 kPa). En el 80% de los casos se observa un elevado de grado de esteatosis hepática (CAP > 280). Como criterio de calidad, solo el 44% de las pruebas realizadas presentaron un IQR $< 20\%$.

Conclusiones: Nuestra serie muestra que, en este perfil de pacientes, existe una sobrestimación de la elastografía hepática frente a la biopsia en cuanto a la esteatosis y, sobre todo, de la fibrosis hepática. Sin embargo, estos datos hemos de interpretarlos con cautela debido a que se trata de una serie pequeña y que las mediciones del FibroScan®, aunque fueron tomadas con la sonda adecuada, presentaron una validez limitada. Por tanto, serían necesarios más estudios para concretar la utilidad del FibroScan® en pacientes con obesidad mórbida.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

V-37. PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y HÁBITO ENÓLICO EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA COMPENSADA QUE ACUDEN A REALIZAR ECOGRAFÍA DE CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA

Sandra Borrego Rivas, Alia Martín Izquierdo, Verónica Patiño Delgadillo, Carolina Broco Fernández, Noemi Hernández Hernández, Julia Díez Martín, Diana Boada Ortega, María Fernández Moreno, Sandra Díez Ruíz, Laura Alcoba Vega, Raísa Quiñones Castro, Rubén Díez Rodríguez y Francisco Jorquera Plaza

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

Introducción: La cirrosis hepática es una patología con múltiples etiologías, siendo las más frecuentes el enolismo y la enfermedad hepática asociada a depósito de grasa (MASLD). Son dos situaciones que con mucha frecuencia se mantienen presentes tras el diagnóstico, sean o no el factor etiológico principal. Se realizó un estudio para analizar la prevalencia de síndrome metabólico (SM) y de consumo de alcohol en pacientes que acuden a realizar una ecografía de cribado de hepatocarcinoma (HCC), independientemente de su etiología.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo prospectivo. Los criterios de inclusión fueron pacientes con cirrosis compensada en el último año, con edades entre 18 y 80 años, que acudieran a realizar ecografía de cribado de HCC entre noviembre de 2023 hasta julio de 2024 al servicio de Aparato Digestivo del Hospital de León. Los criterios de exclusión fueron infecciones activas o HCC no tratados, tumores activos, inclusión en lista de trasplante, cirugía mayor reciente, enfermedad inflamatoria intestinal, sobrecarga hídrica de causa nefro o cardiológica o antecedentes de cirugía bariátrica. Se analizaron variables demográficas, analíticas y clínicas.

Resultados: Se recogieron un total de 310 pacientes, de los cuales el 75% (233) fueron varones, con una edad media de 60 años. En cuanto a la etiología de la cirrosis, lo más frecuente fue el consumo de alcohol (56% 173 pacientes), seguido de etiología metabólica (35,5%, 110) y del virus de la hepatitis C (VHC) (12%, 37). En 87 pacientes, el 28%, la causa era mixta. El 38,4% (119) tenían datos de hipertensión portal. El 97% (300) resultaron grado A de la clasificación de Child-Pugh. El 28,4% (88) eran fumadores y el 50% (155)

exfumadores. En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares, el 40% (125) padecía diabetes mellitus tipo 2, el 48% (148) hipertensión arterial, 40% (126) dislipemia, 26% (80) hipertrigliceridemia y 56% (173) perímetro abdominal aumentado. 120 pacientes (39%) tenían un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m². Cumplían criterios de SM 39% (120), siendo el 38,6% (90) varones. De aquellos diagnosticados de SM, el 49% (59) tenían hepatopatía de etiología enólica, el 27,5% (33) metabólica y 5% (6) VHC, lo que supone el 34, 65 y 26% de SM dentro de cada una de las etiologías. El 18,7% (58) mantenía un hábito enólico activo con una media de 4 unidades de bebida estándar al día. El 93% (54) eran varones, el 76% (44) tenían hepatopatía de etiología enólica, el 10% (6) metabólica y el 8,6% (5) VHC. El 45% (26) de aquellos con consumo de alcohol cumplían criterios de SM.

Conclusiones: En la población con hepatopatía crónica compensada que acuden a realizar ecografía de cribado de HCC, independientemente de su etiología, el 39% padecen síndrome metabólico y el 18,7% presentaban hábito enólico.

V-38. ADVANCED LIVER FIBROSIS IMPAIRS CARDIORESPIRATORY FITNESS IN PATIENTS WITH METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

Miguel Sogbe¹, Breianna Hummer², Jonathan G. Stine^{2,3,4,5}, Blanca Lizaola-Mayo⁶, Daniel E. Forman⁷ and Andrés Duarte-Rojo⁸

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

²Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Medicine, The Pennsylvania State University-Milton S, Hershey Medical Center, PA, USA. ³Department of Public Health Sciences, The Pennsylvania State University-Milton S, Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA. ⁴Cancer Institute, The Pennsylvania State University-Milton S, Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA. ⁵Liver Center, The Pennsylvania State University-Milton S, Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA. ⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine Mayo Clinic, Phoenix, Arizona, USA. ⁷Department of Medicine, Divisions of Cardiology and Geriatrics, University of Pittsburgh, and the Pittsburgh Geriatrics, Research, Education and Clinical Center (GRECC), VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, PA, USA. ⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA.

Introduction: MASLD is a leading reason for liver transplant wait-listing. The relationship between cardiorespiratory fitness (CRF) and liver fibrosis in patients with MASLD remains unclear. This study aims to provide further evidence supporting the relationship between liver fibrosis and CRF.

Methods: Subjects with MASLD at various stages of fibrosis, including those with cirrhosis awaiting liver transplantation from three U.S. transplant centers, underwent cardiopulmonary exercise testing (CPX). Participants were grouped by fibrosis stage (F0-F1, F2-F3, and F4) and compared across CPX parameters, including VO2peak, respiratory exchange ratio (RER), ventilatory efficiency (VE/VCO2), double product (DP), and chronotropic incompetence (CI). Fibrosis stages F0 to F3 were assessed via liver biopsy, while patients with cirrhosis were classified as F4. Multivariable models were constructed to evaluate factors associated with these CPX parameters.

Results: Sixty-one subjects underwent CPX testing across three centers. Subjects with F4 had lower VO2peak (11.8 mL/kg/min) compared to F0-F1 (22.2 mL/kg/min) and F2-F3 (22.9 mL/kg/min), $p < 0.001$. Subjects with F4 had higher RER (median 1.25) compared to F0-F1 (1.08) and F2-F3 (1.05), $p = 0.001$. Similarly, F4 subjects exhibited higher VE/VCO2 (median 36.5) compared to F0-F1 (31) and F2-F3 (30), $p < 0.001$. Additionally, F4 subjects had lower DP

Characteristics*	All n = 61	Patients with F0-F1 N=22 (36.1%)	Patients with F2-F3 N=17 (27.9%)	Patients with F4 N=22 (36.1)	p value
HR rest, bpm	81 (73-91)	86 (79-95)	88 (74-101)	75 (68-82)	0.003
HR at VO2peak, bpm	146 (131-168)	164 (148-172)	159 (144-173)	114 (101-133)	<0.001
Chronotropic incompetence	30 (49.2)	7 (38.9)	4 (25.0%)	19 (90.5)	<0.001
RR rest, rpm	18 (13-21)	18 (13-21)	18 (14-22)	17 (13-21)	0.613
RR at VO2peak, rpm	33 (30-39)	37 (32-43)	32 (28-37)	34 (30-41)	0.153
MAP rest	89 (84-98)	93 (86-98)	92 (87-99)	86 (79-95)	0.152
MAP at VO2peak	102 (91-116)	99 (93-116)	96 (87-116)	106 (92-117)	0.541
Double Product	23690 (17654- 27959)	25460 (23853- 30329)	25372 (19857- 30322)	17696 (14170- 25454)	0.002
RER at VO2peak	1.09 (1.03-1.18)	1.08 (1.04-1.14)	1.05 (1.02-1.10)	1.25 (1.10-1.31)	0.001
VO2peak (mL/kg/min)	20.10 (14.00- 23.80)	22.20 (18.70- 24.80)	22.90 (20.35- 25.40)	11.80 (10.50- 15.45)	<0.001
Mean VO2peak as % of predicted value ± SD	72.84±20.89	82.91±18.31	83.52±11.09	54±16.91	<0.001
Predicted VO2peak <60% (%)	14 (22.95)	2 (9.09)	0 (0)	12 (54.54)	<0.001
VE/CO2 at VO2peak	32.01 (30.00- 36.53)	31 (30.00-33.50)	30.00 (27.50- 32.00)	36.53 (32.18- 44.67)	<0.001

*Median (IQR), mean (SD), or n (%).

values (median 17.696) compared to F0-F1 (25.460) and F2-F3 (25.372), and higher prevalence of CI (90%) compared to F0-F1 (39%) and F2-F3 (25%), both $p = < 0.001$. Multivariable modeling confirmed advanced fibrosis ($F > 3$) as an independent predictor of low CRF.

Conclusions: In MASLD patients, advanced liver fibrosis, particularly cirrhosis, is associated with reduced CRF and poorer hemodynamic performance during CPX. Prioritizing exercise training for those in earlier stages (F3) may prevent fitness decline, which could hinder physical training and liver transplantation candidacy.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

V-39. RIESGO DE DESARROLLO DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP) EN PACIENTES AMA POSITIVOS

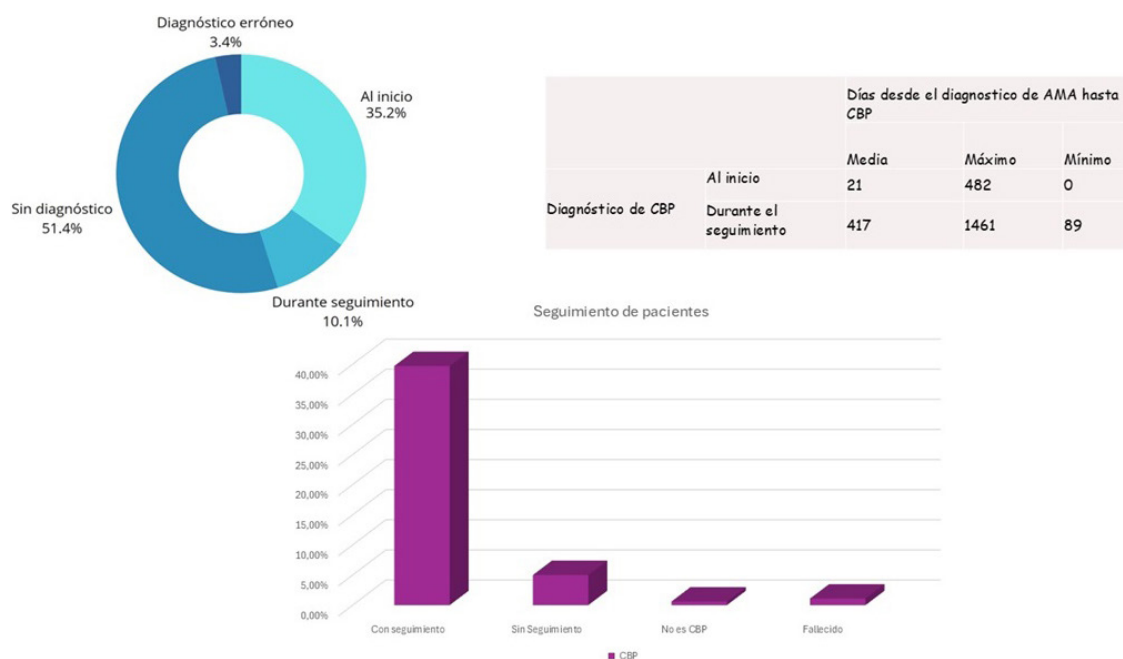
María Antonella Rizzo Rodríguez¹, Laura Sánchez Delgado², Sandra Izquierdo Santervas², Olga Ortega Lobete², Carmen Bocos Asenjo², Sandra Utrilla Utrilla², Carlos Maroto Martín², Leticia Martínez Campos² y Sara Lorenzo Pelayo²

¹Hospital Río Carrión, Palencia, España. ²Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Introducción: Los anticuerpos antimitocondriales (AMA) forman parte de los criterios diagnósticos de CBP. La prevalencia de AMA en la población sana es baja, se ha demostrado que puede preceder el desarrollo de CBP. Sin embargo, los estudios disponibles en cuanto a este riesgo son muy dispares.

Métodos: Estudio retrospectivo, se incluyen todos los pacientes AMA positivos entre 2018 y 2024 en el área este de Valladolid. El objetivo primario es determinar el riesgo de desarrollo de CBP en pacientes con hallazgo incidental de AMA. El objetivo secundario es rescatar pacientes con criterios diagnósticos de CBP perdidos. Se analizan las variables demográficas, analítica en el momento de la detección de AMA.

Resultados: Se incluye un total de 179 pacientes AMA positivos, de las cuales un 82,1% (N: 147) fueron mujeres, con una mediana de edad de 58 años. 60 pacientes (33,5%) tenían enfermedades autoinmunes, siendo el hipotiroidismo el más frecuente. 83 pacientes (46%) tenían criterios de CBP y fueron diagnosticados al inicio o durante su seguimiento subsecuente. 18 pacientes (10%) se diagnosticaron de CBP durante su seguimiento en consultas, con una media de 416 días. 96 pacientes (53,6%) a pesar de tener AMA positivos no fueron diagnosticados de CBP al no tener criterios de CBP, 6 pacientes fueron diagnosticados erróneamente. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de CBP y los valores de Fosfatasa alcalina, GGT, IgM y GOT. El 90% de los pacientes con CBP se encuentra con tratamiento, de los cuales un 77,8% está con AUDC en monoterapia. Un total de 9 pacientes con CBP diagnosticada perdieron el seguimiento en consultas.



Conclusiones: El riesgo de desarrollo de CBP en pacientes sanos AMA positivo no es desdeñable. Este resumen apoya la recomendación de la EASL de seguimiento anual en el contexto de hallazgo incidental debido al riesgo de desarrollo de CBP. Se deben implementar programas de seguimiento para rescatar a estos pacientes.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

V-40. DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AUTOINMUNE: IMPACTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA ASOCIADA A DISFUNCIÓN METABÓLICA (MASLD) EN LA FIBROSIS HEPÁTICA Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Laura Cudero Quintana¹, Yolanda Rodríguez Gil², María Aragües Floristán¹, Marta Nabal Mirat¹, Mónica Barreales Valbuena¹, María Amo Peláez¹, Berta de las Heras Paez de la Cadena¹, Marisa Manzano Alonso¹, Ana Martín Algíbez¹, Inmaculada Fernández Vázquez¹ y Elena Gómez Domínguez¹

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción: La prevalencia del hígado graso por disfunción metabólica (MASLD) está en aumento, coexistiendo con frecuencia con enfermedades hepáticas como la hepatitis autoinmune (HAI), lo que puede acelerar la progresión de la enfermedad. Conocer las características de estos pacientes es crucial para optimizar su manejo.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de esteatosis simple y esteatohepatitis (NASH) en pacientes con HAI y analizar las diferencias en las características basales y la severidad de la afectación hepática.

Métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de HAI y biopsia hepática entre 2018 y

2023, divididos en tres grupos en función de la presencia de NASH o esteatosis simple en la biopsia: HAI-NASH, HAI-Esteatosis y HAI aislada. Para el análisis estadístico se utilizaron test no paramétricos (Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney para variables continuas y prueba exacta de Fisher para variables categóricas). Se consideró significación estadística $p < 0,1$.

Resultados: Se incluyeron 116 pacientes con HAI, de los cuales el 27,6% tenía NASH y el 11,2% esteatosis simple. No hubo diferencias en la edad media (51 ± 12 años HAI-NASH, 60 ± 14 HAI-Esteatosis, 52 ± 14 HAI-Aislada; $p = 0,17$) ni en el sexo (más del 75% mujeres en cada grupo; $p = 0,94$). Más del 40% presentó enfermedades autoinmunes concomitantes ($p = 0,34$). El índice de masa corporal fue mayor en HAI-Esteatosis ($32,92 \pm 6$ vs. $31,52 \pm 6,7$ HAI-NASH vs. $26,63 \pm 5,6$ HAI-Aislada; $p = 0,00019$). HAI-NASH mostró mayor dislipemia (90,3 vs. 76,9% HAI-Esteatosis vs. 38% HAI-Aislada; $p = 0,014$) y diabetes (43,8 vs. 23,1% HAI-Esteatosis vs. 8% HAI-Aislada; $p = 0,00006$). No hubo diferencias significativas en anticuerpos antinucleares ($p = 0,81$), antimitocondriales ($p = 0,45$) o HLA de HAI ($p = 0,29$). Los grupos HAI-NASH y HAI-Esteatosis presentaron más hallazgos ecográficos de esteatosis (69% y 61,5%, respectivamente) y hepatopatía avanzada (24,1% y 38,5%) frente a HAI-Aislada (13,4% y 13%; $p = 0,0004$). Los valores medios de kiloPascals en FibroScan fueron mayores en HAI-NASH ($13,8 \pm 9,2$ vs. $11,3 \pm 8$ HAI-Esteatosis vs. $9,17 \pm 6,1$ HAI-Aislada; $p = 0,33$). La fibrosis significativa fue más prevalente en HAI-NASH (37,5 vs. 30,9% HAI-Aislada vs. 15,4% HAI-Esteatosis; $p = 0,35$). HAI-NASH presentó mayor hipertensión portal significativa (18,8 vs. 7,7% HAI-Esteatosis vs. 5,6% HAI-Aislada; $p = 0,09$) y mayor ascitis (9,4 vs. 7,7 vs. 5,6%; $p = 0,65$). HAI-NASH y HAI-Esteatosis mostraron más varices (6,2% y 7,7%, respectivamente, vs. 2,8% HAI-Aislada; $p = 0,48$) y gastropatía por hipertensión portal (6,2% y 7,7 vs. 0%; $p = 0,07$). No hubo diferencias en encefalopatía hepática ($p = 1$).

Conclusiones: La coexistencia de NASH y HAI se asocia a mayor fibrosis hepática, alteraciones estructurales en ecografía e hipertensión portal significativa en comparación con HAI aislada. Los pacientes con HAI y esteatosis simple también presentan más hipertensión portal significativa, aunque en menor grado.

V-41. ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES Y MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: ANÁLISIS DE UNA COHORTE DE PACIENTES

Michelle Casanova Cabral, Marta Morán Ortiz de Solórzano, Rocío Calvo Hernández, Andrés Castañeda Agredo, Álvaro Yagüe Parada, Marta Álvarez García, Lola Otegui Martínez-Peñuela y Benjamín Polo Lorduy

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción: La CBP es una enfermedad autoinmune crónica que daña los conductos biliares intrahepáticos, con ac. antimitocondriales (AMAs) en el 95% de los casos. En los AMA-negativos, los anti-sp100 y anti-gp210 pueden ayudar al diagnóstico. La mayoría son asintomáticos y se detectan incidentalmente por la elevación de FA.

Métodos: Se incluyeron sujetos > 18 años con AMAs(+) entre septiembre 2021-2023 en el HUFJD. Se recogieron variables demográficas y valores de bilirrubina (Bb), FA y GGT para determinar si tenían criterios de CBP y en los que no, se reevaluó la bioquímica al año.

Resultados: Se detectaron 157 casos con AMAs(+): 138 mujeres (87,9%) y 19 hombres (12,1%), 26 con anti-sp100 (16,6%) y 21 con anti-gp210 (13,5%) positivos. De ellos, 80 (51%) tenían criterios de CBP con niveles significativamente superiores de FA ($p < 0,00002$) y de GGT ($p < 0,0001$) en comparación con los que no los cumplían y tan solo 2 (2,5%) no tenían seguimiento ni tratamiento por este motivo. En los casos sin criterios de CBP no se observaron cambios significativos en los valores de Bb (0,86 vs. 0,67 ml/dl, $p = 0,44$), FA (104 vs. 102 UI/l, $p = 0,90$) ni GGT (63,6 vs. 50,4 UI/l, $p = 0,22$) al año y solo 2 (3,3%) pacientes desarrollaron CBP en este período. La presencia de otros anticuerpos no se asoció con un mayor riesgo de desarrollar CBP (sp100 OR = 0,96 y gp210 OR = 0,69).

Tabla 1. Valores medios basales

	Con criterios diagnósticos de CBP	Sin criterios diagnósticos de CBP	TOTAL
Hombres	9 (11.2%)	10 (13%)	19 (12.1%)
Mujeres	71 (88.8%)	67 (87%)	138 (87.9%)
Edad (años)	63	59	61
Anti-sp100+	13 (16.3%)	13 (16.8%)	26 (16.6%)
Anti-gp210+	9 (11.3%)	12 (15.6%)	21 (13.5%)
Bilirrubina (mg/dl)	0.55	0.86	0.70
Fosfatasa alcalina (UI/l)	178.3	104	142.1
GGT (UI/l)	140.8	63.6	102.71

Conclusiones: Los resultados coinciden con la alta prevalencia de CBP en mujeres y reafirman que FA y GGT son marcadores sensibles para el diagnóstico y seguimiento. En comparación con otros estudios, un menor porcentaje de pacientes con CBP no recibían seguimiento (2,5% frente al 14%), lo cual puede deberse a tiempos de espera reducidos y el acceso a los resultados a través de la plataforma digital del hospital que favorece que los pacientes se involucren más en su propio seguimiento. Aunque la progresión a CBP en sujetos con AMAs(+) sin criterios diagnósticos es baja, estos hallazgos subrayan la importancia de un seguimiento a largo plazo.

Trasplante hepático “Clínica”

V-42. PROGRAMA INTEGRAL DE PREHABILITACIÓN Y REHABILITACIÓN EN TRASPLANTE HEPÁTICO. RESULTADOS PRELIMINARES

Jesús Rivera Esteban¹, Víctor Valverde¹, Laura Benítez², Ana Duca², Ana Arias³, María Traperó¹, Natalia Fernández-Puga⁴, Enrique Fraga¹ y José Luis Calleja¹

¹Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ²Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ³Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ⁴Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

Introducción: La sarcopenia y fragilidad son condiciones crecientes en candidatos a TH y se asocian a una mayor morbilidad. Los programas de pre y rehabilitación permitirían optimizar al paciente para el TH y potenciar su recuperación.

Métodos: Candidatos en lista de espera (LE) del Hospital Puerta de Hierro (agosto/23 - octubre/24) evaluados mediante BIA y *handgrip* en LE, al alta y tras el TH y que recibieron una intervención nutricional y de ejercicio físico. Se definió sarcopenia como un *handgrip* < 27 kg en varones y < 16 kg en mujeres y/o un valor < 0,6 en un nomograma que incluye sexo, IMC y ángulo de fase (AF). Un LFI > 4,5 y 3,2-4,5 definió fragilidad y prefragilidad. Se usó Wilcoxon y McNemar para analizar la evolución antropométrica, de sarcopenia y fragilidad.

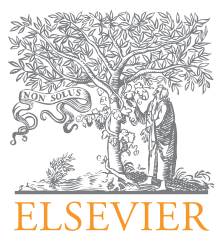
Variables basales	N=27
Edad, años	59.6 ±7.07
Mujeres, n (%)	9 (33.3)
Hipertensión, n (%)	10 (37.0)
DM2, n (%)	9 (33.3)
Distipemia, n (%)	7 (25.9)
MELD score	15 (11-18)
IMC, kg/m ²	27.1 (24.4-31.4)
Obesidad (≥ 30.0 kg/m ²)	3 (12.5)
Bajo peso (< 20.0 kg/m ²)	3 (12.5)
Ángulo de fase, °	3.2 (2.5-3.9)
Porcentaje de grasa	34.8 (30.1-38.5)
Masa grasa, kg	27.1 (20.0-35.5)
Masa muscular, kg	48.6 (38.1-59.3)
Handgrip, kg*	23.8 (16.3-32.4)
Sarcopenia*	11 (45.8)
Liver Frailty Score†	3.9 (3.4-4.4)
Fragilidad (LFI>4.5)†	9 (37.5)
Tiempo en lista, días	46 (26-139)

*n=24; †n=16

Resultados: De los 27 candidatos, un 37,5% presentó fragilidad y el 45,8% sarcopenia a su inclusión, sin observarse diferencias en los parámetros antropométricos durante su estancia en LE. La estancia en UCI y hospitalización de los 16 trasplantados fue de 6 (4-12) y 26 (19-53) días. La sarcopenia o fragilidad no se asoció con el tiempo en UCI, las complicaciones del injerto o infecciones. Al alta se evidenció un empeoramiento significativo de masa muscular, AF y *handgrip* (p 0,005, p 0,037 y p 0,003), elevándose la tasa de sarcopenia al 85,7%. A los 3 meses se constató una pérdida de masa y%

de grasa respecto al alta (p 0,011 y p 0,003), así como una mejoría no estadísticamente significativa en el *handgrip* y la m. muscular. Ningún paciente se consideró frágil al tercer mes (60% prefrágiles), frente al 71,5% al alta.

Conclusiones: La sarcopenia y la fragilidad empeoran drásticamente en el TH inmediato. Los programas de rehabilitación pueden mejorar la composición corporal y atenuar la fragilidad. Se precisan intervenciones más precoces, duraderas, y un mayor tamaño muestral para evaluar el impacto de la prehabilitación hepática.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ÍNDICE DE AUTORES

- Aabakken, Lars, 32
 Abad Calvo, María Pilar, 41
 Abad Guerra, Javier, 78, 110
 Abad Martínez, Luis, 151
 Abad-Jordà, Laia, 13
 Abad, José Luis, 20
 Abadía Barnó, Marta, 53
 Abadía, Marta, 118
 Abou-Alfa, Ghassan K., 54, 57, 59
 Abralles, Juan G., 71
 Abruzzese, Giselle Adriana, 108
 Acera, Mario, 7
 Acín-Pérez, Rebeca, 103
 Acín, Víctor, 67
 Acosta, Silvia, 14
 Adams, Leon A., 71
 Adan-Villaescusa, Elena, 47
 Adriana Abruzzese, Giselle, 107
 Affò, Silvia, 43, 45
 Afonso, Marta B., 45
 Agirre, Ignacio, 54
 Aguilar Amorós, Anna, 109
 Aguilar-Corominas, Laia, 97
 Aguilera Sancho-Tello, Victoria, 68
 Aguilera, Antonio, 20
 Aguilera, Victoria, 14, 78, 105
 Aguilera, Virginia, 76
 Aguirre Díaz, E., 156
 Agulleiro Beraza, Idoia, 68, 79
 Ahumada Jiménez, Adriana, 80
 Al-Adra, David P., 106
 Alañón Martínez, Paloma Elma, 133, 134
 Alay, Ania, 43
 Alberich-Bayarri, Ángel, 105
 Alberola Romano, Ana, 20, 86, 92
 Albertos, Sonia, 58
 Albillos Martínez, Agustín, 68, 82
 Albillos, Agustín, 3, 6, 13, 59, 64, 66
 Alcántara Benítez, Ramiro, 157
 Alcoba Vega, Laura, 94, 141, 158, 159
 Aldea, Marta, 94
 Alfaro-Cervelló, Clara, 105, 111
 Alfaro-Jimenez, Kendall, 32, 42
 Alfaro, Clara, 119
 Alfaro, Kendall, 43
 Alfonso, Raquel, 119
 Alforcea, Sheila, 77
 Algarate Cajo, Sonia, 20
 Ali, Sajid, 55
 Alignani, Diego, 18
 Alkhouri, Naim, 116
 Alkorta, Gorka, 127
 Allaire, Manon, 139
 Allegretti, Andrew S., 69
 Aller de la Fuente, Rocío, 24, 119
 Aller, Rocío, 4, 15, 112
 Almeida, Helen, 132
 Almena Sereno, Juan Antonio, 53
 Almendros, Isaac, 101
 Almodòvar, Xènia, 97
 Almohalla Álvarez, Carolina, 81, 96, 134, 135, 140
 Almohalla, Carolina, 27
 Alonso Brugal, María, 115
 Alonso Castellano, Pablo, 9, 84
 Alonso Fernández, Roberto, 20
 Alonso López, Sonia, 25, 80
 Alonso Martín, Carmen, 94, 134
 Alonso-Peña, Marta, 10, 100, 108, 112
 Alonso, Anna, 34
 Alonso, Cristina, 82
 Alvarado Tapias, Edilmar, 6, 14, 67, 68, 98, 142, 144
 Alvarado, Edilmar, 13, 16, 22, 34, 77
 Alvarado, Rubén, 58
 Álvarez Álvarez, Ismael, 85, 146
 Álvarez Casasempere, Sonia, 53
 Álvarez Cuenllas, Begoña, 141, 158
 Álvarez García, Marta, 162
 Álvarez Navascués, Carmen, 56
 Álvarez Sastre, Pilar, 20
 Álvarez-Alvarez, Ismael, 82
 Álvarez-Cancelo, Ana, 10, 108, 112
 Álvarez-Mon, Melchor, 64, 66
 Álvarez-Navascués, Carmen, 7, 16, 70, 90, 121, 126
 Álvarez, Alberto, 3
 Álvarez, Beatriz, 84
 Álvarez, Juan, 76
 Álvarez, Laura, 42
 Álvarez, Patricia, 109
 Alventosa Mateu, Carlos, 73
 Alves, Lílil, 36
 Amador Navarrete, Alberto, 68
 Amengual, Josep, 43
 Amiama Roig, Clara, 8, 53
 Amiama, Clara, 118
 Amine Zaouali, Mohamed, 21
 Amo Peláez, María, 161
 Amor Costa, Carmen, 53
 Ampuero Herrojo, Javier, 24, 119
 Ampuero, Javier, 4, 7, 9, 19, 47, 62, 76, 84, 96, 101, 104, 112, 118, 126, 127, 148,
 Anders, Margarita, 131
 Andersen, Jesper B., 42, 68
 Andrade Bellido, Raúl J., 85, 157
 Andrade, Raúl, 4, 112
 Andrade, Raúl J., 82, 146
 Andrés-Rozas, María, 13, 66, 106
 Andreu Escrivá, Rocío, 149
 Ángel-Gomis, Enrique, 27, 67
 Ángel, Enrique, 66
 Angeli, Paolo, 69
 Anstee, Quentin M., 116
 Antón Iborra, Mireia, 15
 Antón Rodríguez, Ángela, 116
 Antón, Ester, 41
 Antunes, Nuno, 128, 129-131,
 Aoudjehane, Lynda, 43
 Apodaka-Biguri, Maider, 32, 4, 43
 Apostolova, Nadezda, 9
 Aracil, Carles, 77
 Aragües Floristán, María, 161
 Arai, Yasuaki, 55, 61
 Aranzamendi Zaldumbide, Maitane, 20
 Arcay, Ricardo, 20
 Archambeaud, Isabelle, 54
 Ardaiz, Nuria, 98
 Ardèvol, Alba, 14
 Arechederra, María, 18, 47, 98, 127
 Arenas Villafranca, José Javier, 153
 Arenas, Yaiza M., 142
 Arencibia Almena, Ana, 2
 Arencibia, Ana, 7, 9, 84, 126
 Argemí, Josep Maria, 1, 52, 98, 47, 100, 139
 Arias Loste, María Teresa, 10, 108, 112, 116, 118
 Arias, Ana, 27, 162
 Arias, Sara, 10, 108, 112
 Ariño, Silvia, 97
 Aristu-Zabalza, Peio, 63, 66, 106
 Armengol, Carolina, 5, 41
 Arco, María, 20
 Arosio, Paolo, 105
 Arroyo López, Víctor, 15
 Arroyo, Juan A., 35, 36
 Arroyo, Víctor, 24, 119
 Arslanow, Anita, 117
 Artaza, Tomás, 14
 Arteaga-Jordá, Carmen, 40
 Arteaga-Pillasagua, Ingrid, 30
 Artigues, Francisca, 153
 Arvaniti, Pinelopi, 7, 12, 126, 128
 Asencio Aznar, Alberto, 89
 Asensio, Maitane, 49, 50
 Aspas, Jessica, 13, 133
 Aspichueta, Patricia, 32, 42, 43, 103, 112
 AAsran, Sumeet K., 79
 Aured, Isabel, 7, 126
 Aurrekoetxea, Igor, 32, 42, 43
 Avellon, Anna, 94
 Ávila Zaragoza, Matias, 27
 Ávila, Matias A., 18, 42, 45, 47, 50, 98, 100, 125, 127

- Avitabile, Emma, 117
 Ayats, Josefina, 92
 Azkargorta, Mikel, 32, 43, 45
 Azkona, María, 18
 Babi, Bohdan, 20
 Badia Aranda, Ester, 14, 154
 Baiges Aznar, Anna, 68
 Baiges, Anna, 3, 6, 39, 72, 73, 83
 Balaji, Kavitha, 55
 Balakrishnan, Ramakrishna, 69
 Balaseviciute, Ugne, 24
 Balcar, Lorenz, 16, 19, 83
 Ballester Ferré, María Pilar, 119
 Ballester, María Pilar, 19, 105
 Ballesteros Pomar, María Dolores, 158
 Banales Asurmendi, Jesús María, 44
 Banales, Jesús M., 32, 42, 54
 Bansal, Meena B., 116
 Bañales, Jesus M., 31, 42, 45, 49, 50, 112
 Bañares Cañizares, Rafael, 80
 Bañares, Juan, 71
 Bañares, Rafael, 4, 99, 24, 102, 119
 Baños Jaime, Blanca, 51
 Baptista, Pedro M., 97, 132
 Barbero, Manuel, 131
 Barbero, Roberto C., 98
 Barquero-Pérez, Óscar, 58
 Barradas, Josep Maria, 77
 Barranco, María Manuela, 41
 Barreales Valbuena, Mónica, 122, 161
 Barreales, Mónica, 14
 Barrenechea-Barrenechea, Jon Ander, 106, 108
 Barrera Baena, Pilar, 133
 Barrera Romero, Miryam, 133
 Barrera, Pilar, 134
 Bartoli, Berta, 9, 63, 84
 Bassegoda, Octavi, 18, 70
 Batallas, Daniela, 78
 Battaller, Ramón, 14, 97, 100, 109, 117
 Battistella, Sara, 7, 90
 Batto, Victoria, 67
 Bausela Sainz, Álex, 135
 Bayo, Juan, 52
 Becerril Carral, Berta, 20
 Bejarano García, Ana, 155
 Belcher, Justin, 69
 Beléndez, Cristina, 41
 Bella Cueto, Rosa María, 41
 Bellet, Meritxell, 25
 Bellido Muñoz, Francisco, 111
 Bellot, Pablo, 115, 136
 Bellvis, Francesc Xavier, 109
 Belmonte, Ernesto, 73
 Beltrán Cifuentes, Inocencio, 20
 Ben Abdennebi, Hassen, 21
 Ben Jeddou, Ikram, 21
 Benach, Joan, 109
 Benavides, Cristina, 9
 Benedicto, Ana M., 9
 Benencio, Paula, 131
 Benítez Zafra, Federica, 88
 Benítez, Esther, 83
 Benítez, Laura, 162
 Benlloch, Salvador, 4, 78, 105, 112, 142
 Berasain, Carmen, 18, 47, 98, 125, 127
 Beraza, Naiara, 97
 Berdugo Hurtado, Fernando, 143
 Berenguer, Marina, 7, 9, 78, 84, 126, 142, 148, 149
 Berlana, Ángela, 21
 Berná, Genoveva, 15
 Bernad, Marisa, 132
 Bernal Bandres, Guillen, 118
 Bernal Monterde, Vanesa, 68, 74
 Bernal, Vanesa, 2, 4, 14, 112, 126
 Bernat Pablo, Silvia, 74
 Berraondo, Pedro, 98
 Bertran Rodríguez, Esther, 50
 Bessone, Fernando, 146
 Beteta López, Alicia, 20
 Biagini, Lucia, 22
 Bialek, Andrzej, 127
 Biglione, Mirna, 131
 Bik, Emil, 127
 Bilbao, Itxarone, 27, 57
 Bittner, Alexander M., 49
 Blanco Fernández, Gerardo, 49
 Blanco Sampascual, Sonia, 2, 151
 Blanco, Rocío, 74
 Blanco, Sonia, 9, 84, 148
 Blanes-Rodríguez, Álvaro, 97, 132
 Blas Señalada, José Joaquín, 20
 Blas-García, Ana, 9
 Blasco, Miriam, 20
 Blasi, Annabel, 72, 136
 Blázquez de Castro, Ana M., 94, 95, 114
 Bleichmar, Lucía, 131
 Bluro, Ignacio, 74
 Boada Ortega, Diana, 141, 158, 159
 Boaru, Diego, 66
 Bocos Asenjo, Carmen, 155, 160
 Bofill, Álex, 145
 Böing, Elaine, 128
 Boix, Loreto, 1
 Boix, Paula, 27, 66, 67
 Bolaños, Juan Pedro, 103
 Borda, Daniel, 6
 Borrás, Pere, 7, 126
 Borrego Rivas, Sandra, 141, 158, 159
 Borrull, Judit, 152
 Bouattour, Mohamed, 55, 57, 61
 Boulter, Luke, 42
 Bowlus, Christopher L., 123, 124, 129, 130
 Boyer-Díaz, Zoe, 106
 Braconi, Chiara, 42, 49
 Breder, Valeriy, 57
 Breder, Valeriy V., 55, 61
 Briceño, Javier, 134
 Briz, Oscar, 49, 50
 Broco Fernández, Carolina, 141, 158, 159
 Brooks, Andrew J., 105
 Brooks, James, 30
 Broquetas, Teresa, 8, 18, 71
 Bruguera, Pol, 117
 Bruix, Jordi, 1
 Brujats, Anna, 34, 67, 77, 98, 144
 Brunet, Mercè, 133
 Bucella, Daniela, 45
 Buendía Carcedo, Laura, 151
 Buendía, Marc, 7
 Bueno Sacristán, Diego, 50
 Bujanda Fernández de Piñola, Luis, 44
 Bujanda, Luis, 31, 32, 42, 49, 54
 Bujons, Jordi, 20
 Buño Soto, Antonio, 53
 Buqué, Xabier, 32, 42, 43, 103
 Burdío, Fernando, 76
 Bureau, Christophe, 3
 Burges, Anita G., 105
 Burgos, Diego, 9, 148
 Burillo, Claudia, 91
 Bustamante Schneider, Francisco Javier, 135
 Bustamante Schneider, Javier, 2
 Bustamante, Javier, 27
 Bustos, Rebeca, 20
 Buti, María, 15, 23, 37, 38, 86, 87, 91-93, 95
 Cabacino Ibáñez, Manuel, 151
 Caballería, Joan, 14
 Caballería, Llorenç, 30
 Caballero Camino, Francisco Javier, 44
 Caballero Marcos, Aránzazu, 2
 Caballero-Camino, Francisco J., 49
 Cabanillas Casafranca, Manuel, 141
 Cabezas González, Joaquín, 116
 Cabezas, Joaquín, 14
 Cabezas, Teresa, 86
 Cabezudo Gil, Pilar, 151
 Cáceres, Federico, 14, 144
 Cachero, Alba, 9, 84, 148
 Cacho-Pujol, Julia, 65, 68
 Cadahia, Valle, 27, 56, 70, 90
 Cairo, Fernando, 131
 Calatayud-Samper, Laura, 92
 Calderón Fernández-Salguero, Ana, 53
 Calderón García, Ángel José, 151
 Calduch, Héctor, 7, 126
 Calleja Panero, José Luis, 78, 110
 Calleja, José Luis, 3, 4, 13, 108, 112, 162
 Calvaruso, Vincenza, 131
 Calvisi, Diego F., 42, 43, 45
 Calvo Antón, Beatriz, 96
 Calvo Escribano, María Ángeles Carlota, 41
 Calvo Hernández, Rocío, 121, 122, 162
 Calvo Sánchez, Marta, 94
 Calvo-Orteu, María, 148
 Calvo-Sánchez, Henar, 29, 58
 Calvo, Mariona, 43, 139
 Calzadilla Bertot, Luis, 71
 Camacho, Patricia, 2
 Cámara, Margarita, 20
 Cambor-Murube, Marina, 88
 Cambralla Martínez, María, 151
 Campos-Varela, Isabel, 28, 109
 Campos, José, 70
 Campos, Marta, 13
 Camps Ramón, Gracián, 87
 Camps-Fajol, Montse, 98
 Camps, Montserrat, 67
 Canals, Tània, 36
 Candels, Lena S., 127
 Canga, Elia, 35, 40, 148
 Canillas Alavés, Lidia, 153
 Canillas, Lidia, 76
 Cano, Susana, 53
 Cantallops-Vilà, Paula, 45
 Cantó, Elisabet, 22, 98, 142
 Cantos-Cortés, Ana, 43
 Cañete Hidalgo, Nuria, 152, 153
 Cañete, Nuria, 14
 Cañibano Lique, Isabel, 140
 Caparrós, Esther, 27, 66, 67
 Capilla Lozano, María, 119
 Carbonell-Asins, Juan Antonio, 19
 Cárcamo-Giráldez, Carmen I., 45
 Cárdenas, Andrés, 74, 145
 Cardoso Delgado, Teresa, 45
 Carles Quer, Joan, 152
 Carmona Soria, Isabel, 111
 Carnicero, Carmen, 24, 119
 Caro, Antonia, 76
 Carol, Marta, 65, 117
 Carolina Bayas Pastor, Diana, 77
 Carpino, Guido, 45
 Carracedo, Arkaitz, 45
 Carracedo, Raquel, 20
 Carramiñana, Sonia, 109
 Carreras Torres, Robert, 96
 Carrillo Fernández, Paloma, 24, 118, 119
 Carrión Rodríguez, José A., 153
 Carrión, Gemma, 9, 84, 148

- Carrión, José A., 8, 18, 71, 76
 Carrión, Laura, 1
 Carroll, Susheela, 124
 Casals-Pascual, Climent, 1
 Casals, Climent, 6, 52
 Casani, Laura, 67
 Casanova Cabral, Michelle, 162
 Casanova Cabral, Michelle Cristina, 121, 122
 Casanova Ferrer, Franc, 119, 142
 Casanovas, Núria, 80
 Casas, Meritxell, 16, 77, 80, 147
 Casas, Paz, 86
 Cascales, Eva, 20
 Castaldo, Francesca, 80
 Castaneda, Andrea, 5, 41
 Castañeda Agredo, Andrés, 162
 Castañeda Agredo, Andrés Felipe, 121, 122
 Castaño-García, Andrés, 1
 Castaño, Andrés, 56, 70, 90
 Castell-Monsalve, Javier, 102
 Castell, Javier, 15
 Castelló Miralles, Inmaculada, 73
 Castello-Urbe, Borja, 47
 Castelló, Inmaculada, 2, 7, 126
 Castellote Alonso, José, 68
 Castellote, José, 92
 Castells, Lluís, 28, 109
 Castet, Florian, 48
 Castiella Eguzkiza, Agustín, 130
 Castiella Gustiza, Agustín, 2
 Castiella, Agustín, 7, 126
 Castillero, Estibaliz, 43
 Castillo Grau, Pilar, 53
 Castillo Molina, Laura, 2
 Castillo, Elisa, 64, 66
 Castillo, Joaquín, 65
 Castro Hernández, Beatriz, 20
 Castro Rodríguez, José Ignacio, 152
 Castro, José Luis, 74
 Castro, Karen, 79
 Castro, María José, 101
 Castro, Tiago, 31
 Castrodeza Sanz, José Javier, 155
 Catalá, Myriam, 58
 Catarina Quintáns, Nerea, 126
 Caunedo Álvarez, Ángel, 111
 Cayón, Lorena, 10, 108, 112
 Celada-Sendino, Miriam, 14
 Cembrero Fuciños, David, 95, 114
 Cepero, Claudia, 63
 Cerpa Arencibia, Alberto, 53
 Cervera, Marta, 30, 65, 117
 Céspedes, Carlos, 28
 Cevallos, Karla, 20
 Chacón-Valera, Carla, 30
 Chalasani, Naga P., 116
 Chan, Stephen L., 54, 55, 57, 59, 61
 Chavarria, Irene, 20
 Chaves Blanco, Lucía, 86, 150
 Chiliza Solórzano, Jessica Valeria, 132
 Chiradoni Thungappa, Satheesh, 61
 Chiu, Chang-Fang, 55, 60, 61
 Cicuéndez, Beatriz, 103
 Cierco-Garrido, M. Carmen, 39
 Cierco, Carmen, 34
 Ciria, Rubén, 134
 Clemente Sánchez, Ana, 14, 80
 Clos, Ariadna, 63
 Closa, Concepción, 6
 Cobo, Juan Carlos, 86
 Cobos, Jorge, 59
 Cobreros, Marina, 68
 Codina, Joana, 39, 73
 Coelho do Val, Beatriz, 54
 Colecchia, Antonio, 71
 Coll Estrada, Susanna, 153
 Coll, Mar, 65, 97
 Coll, Susana, 139
 Collazos, Cristina, 35, 40
 Colmenero, Jordi, 109, 133, 136
 Colomé, Dolors, 3
 Colominas González, Elena, 76, 152
 Conde Martín, Félix, 111
 Conde Miel, Isabel, 2
 Conde, Isabel, 7, 78, 126
 Conter, Carolina, 45, 51, 52, 100, 108
 Cordero Ruíz, Patricia, 111
 Corrales-Guerrero, Laura, 51
 Cortada, Judith, 80, 147
 Cortés, Luis, 27
 Cortese, María Francesca, 15, 86, 87, 93
 Cortizo, Sandra, 20
 Cossio Mora, Fernando Pedro, 44
 Cossio, Fernando P., 49
 Costán Roderó, Guadalupe, 133
 Costas, Ana, 6
 Coulouarn, Cédric, 43
 Courteval, Charly, 129
 Crespo García, Javier, 116
 Crespo, Ana, 105
 Crespo, Gonzalo, 109, 133, 136
 Crespo, Javier, 4, 10, 68, 100, 108, 112
 Crespo, María, 32, 103
 Crittenden, Daria B., 123, 124
 Cryslar, Oxana, 57
 Cuadrado Lavín, Antonio, 116
 Cuadros Martínez, Marta, 53
 Cubero, Francisco Javier, 4, 32, 45, 99, 102, 107
 Cubero, Javier, 119
 Cudero Quintana, Laura, 161
 Cuenca, Francisca, 7, 9, 84
 Cuenca, Paqui, 126
 Cuyàs, Berta, 13, 22, 77, 142, 144
 D'Avola, Delia, 13, 40
 Da Fonseca, Leonardo, 60
 Dacil-Marrero, Ana, 146
 Dajti, Elton, 83
 Dalfo, Artur, 91
 Daniel, Jordi, 152
 Daria B. Crittenden, 124
 Darnell, Anna, 3, 6, 73, 83
 Dave, Vimal, 61
 Davies, Kyle, 42
 Dayyani, Farshid, 55, 59, 61
 De Armas Conde, Noelia, 49
 De Diego, Eva, 91
 De Dios, Olaya, 64
 De la Cruz Espinal, Vicnoris, 63
 De la Cruz-Ojeda, Patricia, 53
 De la Cruz, Fernando, 100
 De la Cruz, Gema, 2
 De la Cruz, Vicnoris, 152
 De la Iglesia Salgado, Alberto, 20
 De la Iglesia, Alberto, 86
 De la Mata, Manuel, 133, 134
 De la Oliva, Víctor, 91
 De la Peña-Ramírez, Carlos, 74
 De la Peña, Itziar, 118
 De la Pinta Alonso, Carolina, 59
 De la Poza, Gema, 13
 De la Torre, María Prieto, 133
 De las Heras Paez de la Cadena, Berta, 161
 De Prada, Gloria, 34
 De Salazar González, Adolfo, 92
 De Salazar, Adolfo, 20, 86
 De Sancho, David, 49
 De Sárraga, Carla, 80, 147
 De Vicente Ortega, Alicia, 85
 Decaens, Thomas, 55, 60, 61
 Deiss Pascual, Laura, 151
 del Amor Espín, María Jesús, 20
 del Barrio, María, 7, 108, 126, 128
 del Campo Herrera, Enrique, 146
 del Campo, Rosa, 64
 del Castillo-Cruz, Alejandro, 65, 68
 del Fresno, Elena, 104
 del Hoyo, Rafael, 27
 del Río-Álvarez, Álvaro, 41
 del Río, Carlos L., 98
 Delgado Álvarez, María Pilar, 94
 Delgado Sánchez, Elisabet, 89
 Delgado-Calvo, Kevin, 125
 Delgado, Carolina, 23
 Delgado, Igotz, 32, 42
 Delgado, Manuel, 2, 9, 84, 148
 Delgado, Teresa C., 52
 Deniz, Gara, 34
 Deutsch, Urban, 105
 di Zeo-Sánchez, Daniel E., 82
 Diago Madrid, Moisés, 73
 Diago, Moisés, 4, 112
 Díaz Hurtado, Vanessa, 58
 Díaz-Flores, Felicitas, 88
 Díaz-González, Álvaro, 2, 7, 126
 Díaz-Moreno, Irene, 51
 Díaz, Alba, 7
 Díaz, Álvaro, 128
 Díaz, Antonio, 84, 148
 Díez Herrero, Diego, 89
 Díez Martín, Julia, 141, 158, 159
 Díez Rodríguez, Rubén, 37, 141, 158, 159
 Díez Ruíz, Sandra, 159
 Díez-Aja López, Cristóbal, 152
 Doménech, Gema, 1
 Domínguez Castaño, Ana María, 20
 Domínguez Senín, Loreto, 155
 Donate Ortega, Jesús, 82
 Donate, Jesús, 6
 Donato, M. Teresa, 83
 Dooley, Steven, 43
 Dopazo-Blázquez, Joaquín, 53
 Dopazo, Cristina, 57
 Dopazo, Joaquín, 91
 Dosdá Domingo, Ramón, 151
 Douglas, Maya-Miles, 9
 Duarte-Rojo, Andrés, 75, 79, 159
 Duca, Ana, 162
 Ducasa, Nicolàs, 131
 Duráñez Lázaro, Rosa, 96
 Durbán, Lucía, 78
 Echavarría Rodríguez, Víctor, 116
 Echavarría, Víctor, 14
 Efeyan, Alejo, 107
 Efferth, Thomas, 50
 Egiá-Mendikute, Leire, 106
 Eguileor Giné, Álvaro, 45
 Eiros Bouza, José María, 96
 El Hajra, Ismael, 2, 7, 126
 El Maimouni, Cautar, 18, 71
 Elaraki, Fatine, 129
 Eleta-Lopez, Aitziber, 49
 Elizalde, María, 18, 127
 Elkrief, Laure, 83
 Elorduy Otazua, Luis, 20
 Elortza, Felix, 32, 43, 45
 Elurbide, Jasmin, 47, 127
 Encijo, Raquel, 29
 Engelhardt, Britta, 105
 Enrich Randé, Emma, 15

- Enrile, Pedro, 135, 140
 Enríquez, José Antonio, 103
 Erdozain Sosa, José Carlos, 53
 Erinjeri, Joseph P., 55, 61
 Escorcell, Àngels, 22, 67, 77, 98, 144
 Escorsell, Maria Àngels, 142
 Escudero-García, Desamparados, 78, 105, 111, 119, 142
 Escudero, Blanca, 15
 Escudero, Desamparados, 4, 112
 Escudero, María, 153
 Escudero, María Desamparados, 19
 Escuin Sanmartín, María, 118
 Espina Fernández, María Pilar, 88
 Espinosa Escudero, Ricardo, 50
 Espinosa-Sotelo, Rut, 43
 Esplugues, Juan V., 9
 Esteban Ibarz, Paula, 25
 Esteban Ruiz, María, 143
 Esteban-Fabro, Roger, 24
 Esteban-Medina, Alberto, 53, 91
 Esteban, Luis M., 27
 Esteban, Paula, 128
 Esteban, Rafael, 95
 Esteve-Codina, Anna, 43
 Esther-Urizar, María, 32
 Etcheves, Patricia, 131
 Fábrega Jiménez, Laura, 118
 Fábrega, Laura, 119
 Fabregat Romero, Isabel, 50
 Fabregat, Isabel, 43, 52
 Fabrellas, Núria, 30, 37, 38, 65, 117, 149
 Fábrias, Gemma, 20
 Faccio, Adilson, 57
 Fajardo, Javier, 34, 67, 77, 98, 144
 Falces, Iker, 20
 Falcón-Pérez, Juan M., 98
 Falgà, M. Àngels, 39
 Falgà, M. Àngels, 73
 Fariñas, Isabel, 108
 Fatela-Cantillo, Daniel, 62
 Felber, Marco, 64
 Felipe, Vicente, 78, 142
 Feliu, Anna, 37, 38
 Feliú, Jaime, 88
 Fernández Álvarez, Paula, 111
 Fernández Bermejo, Miguel, 2
 Fernández Camins, Berta, 36
 Fernández de Ara, Marta, 42
 Fernández Fernández, María, 50
 Fernández Fondevila, Marcos, 107
 Fernández Iglesias, Anabel, 119
 Fernández Liranzazu, Isabel, 15, 24, 102, 119
 Fernández Marcos, Cristina, 154
 Fernández Martos, Rubén, 53
 Fernández Moreno, María, 141, 158, 159
 Fernández Prada, Samuel, 81, 96, 135, 140
 Fernández Ramos, José Ramón, 135
 Fernández Rodríguez, Rosa, 153
 Fernández Rojo, Manuel Alejandro, 105
 Fernández Salguero, Pedro, 49
 Fernández Salguero, Pedro María, 138
 Fernández Sánchez, Fernando, 86, 153
 Fernández Soro, Alejandro, 73
 Fernández Vázquez, Inmaculada, 122, 161
 Fernández Veleto, Sonia, 50
 Fernández-Álvarez, Paula, 9, 84, 148
 Fernández-Barrena, Maite G., 18, 42, 47, 98, 127
 Fernández-Bonilla, Eva, 7, 126
 Fernández-Carrillo, Carlos, 14
 Fernández-Checa, José, 65
 Fernández-Fernández, María, 65, 68
 Fernández-Iglesias, Anabel, 3, 13, 63, 66, 106
 Fernández-Lizaranzu, Isabel, 96
 Fernández-López, Raúl, 100
 Fernández-Patón, Matías, 105, 111
 Fernández-Puertas, Idoia, 32, 42, 43
 Fernández-Puga, Natalia, 110, 162
 Fernández-Ramírez, Víctor J., 46, 104
 Fernández-Rivas, Gema, 92
 Fernández-Rodríguez, Conrado, 2, 4, 58, 112
 Fernández-Sanz, Mario, 97
 Fernández-Simón, Alejandro, 145
 Fernández-Yunquera, Ainhoa, 2
 Fernández, Alberto, 29
 Fernández, Berta, 35
 Fernández, Conrado, 14
 Fernández, Fernando, 20
 Fernández, Francisco, 153
 Fernández, Isabel, 101
 Fernández, Javier, 70, 74, 139
 Fernández, José Ramón, 9, 84, 148
 Fernández, Miguel Ángel, 15
 Fernández, Pablo, 20
 Ferrández, Antonio, 105, 111
 Ferré, Malena, 67
 Ferreira-Mendes, Beatriz, 34
 Ferreira, Lino, 66
 Ferrer Bradley, Isabel, 115
 Ferrer Ríos, María Teresa, 140, 141
 Ferrer-Lorente, Raquel, 97
 Ferrer, Joana, 43
 Ferrer, María Teresa, 139
 Ferrer, Teresa, 47, 62
 Ferrero-Gregori, Andreu, 22, 77
 Ferri Niguez, Josefa Belén, 41
 Ferrusquía Acosta, José Alberto, 68
 Ferrusquía-Acosta, José, 6, 16, 83
 Ferrusquía, José, 147
 Ferrusquía, José Alberto, 77, 80
 Figuerola Soria, Anna, 151
 Filliol, Aveline A., 99
 Fiorillo, Alessandra, 119
 Flores Pardo, Emilio, 89
 Fodor, Andreea, 83
 Foguera Mora, Carla, 63
 Folgueda, Cintia, 103
 Folguera, Carla, 152
 Folseraas, Trine, 32
 Fondevila, Marcos F., 99, 108
 Fontanellas, Antonio, 98
 Forés Bosch, Ana, 151
 Forman, Daniel E., 159
 Forns, Xavier, 7, 8, 25, 35, 40, 90, 94, 148, 149, 157
 Fortea Ormaechea, José Ignacio, 68, 116
 Fortea, José Ignacio, 13, 71, 74
 Fortes, Puri, 52
 Fortuny, Marta, 1, 139
 Fouassier, Laura, 43
 Fraga, Enrique, 162
 Fraile Ribot, Pablo, 20
 Fraile, Pablo, 153
 Francés, Rubén, 27, 64, 66, 67, 112
 Francisco-Recuero, Irene, 88
 Francisco, Vitor, 66
 Franco Álvarez de Luna, Francisco, 20, 155
 Franco, Lissa, 56, 70, 90, 121
 Freyre, Carolina, 20, 86
 Friedman, Scott L., 99
 Frisancho, Luis Enrique, 14
 Frutos, María Dolores, 4
 Fuentes, Ana, 20, 86, 150
 Fuentes Bailón, Diana, 16
 Fuertes Yebra, Esther, 101
 Fundora, Yiliam, 3, 7, 13, 133
 Funuyet Salas, Jesús, 15
 Furuse, Junji, 57
 Fuste, Noel P., 43
 Fuster-Martínez, Isabel, 9
 Gadano, Adrián, 74
 Gahete, Manuel D., 5, 46, 104
 Gajownik, Urzula, 27
 Galán, Juan Carlos, 20
 Galle, Peter R., 60
 Gallego Durán, Rocío, 47
 Gallego Roig, Juan José, 119
 Gallego-Durán, Rocío, 4, 24, 62, 96, 104, 112, 118, 119
 Gallego-Ferrer, Gloria, 83
 Gallego, Juan José, 78, 142
 Gallego, Silvia, 63
 Galli, Andrea, 124
 Gálvez Fernández, Roque Miguel, 144, 153
 Gambino, Carmine, 69
 Gamundi, Mireia, 83
 Gane, Edward, 60
 Garcés, Mercedes, 34
 García Corbalán, M.J., 156
 García Cortés, Miren, 25, 85, 146, 157
 García Criado, Ángeles, 3
 García Criado, M. Angeles, 73
 García de Andoin Barandiaran, Nagore, 41
 García Fernández-Barrena, Maite, 31
 García Fernández, Vanesa, 24, 119
 García Galera, Ana, 53
 García García, Federico, 92
 García García, Sonia, 68, 149
 García Gasalla, Mercedes, 153
 García Gavilán, María del Carmen, 144, 153
 García Gimeno, Natalia, 115
 García Linares, Lourdes, 53
 García Mateo, Sandra, 118
 García Mateo, Sergio, 118
 García Monzón, Carmelo, 101
 García Pagán, Joan Carles, 3
 García Pagán, Juan Carlos, 39, 68, 73
 García Pajares, Félix, 96, 134, 135, 140
 García Retortillo, Montserrat, 2, 152, 153
 García Rioja, Javier, 15
 García San Miguel, Ander, 135
 García Sánchez, Araceli, 53
 García Sola, Claudia, 145
 García Valero, Maite, 20
 García-Calonge, Marta, 16, 70, 83, 121
 García-Cortés, Miren, 82
 García-Criado, Ángeles, 1
 García-de Cruz, Susana, 20
 García-Fernández de Barrena, Maite, 27
 García-Fernández, Sara, 102, 107
 García-Fernández, Vanessa, 101, 96, 102, 118

- García-Fructuoso, Isabel, 25
 García-López, Mireia, 7
 García-Lorente, Elena, 83
 García-Monzón, Carmelo, 104
 García-Osuna, Álvaro, 22
 García-Pagán, Joan Carles, 6, 83
 García-Pagán, Juan Carlos, 72
 García-Palomo, Andrés, 47, 138
 García-Pras, Ester, 7
 García-Retortillo, Montse, 157
 García-Retortillo, Montserrat, 7, 126
 García-Ruiz, Carmen, 65
 García-Samaniego Rey, Francisco Javier, 53
 García-Samaniego, Javier, 8, 88, 23
 García-Sánchez, Araceli, 88
 García-Solà, Clàudia, 149
 García-Vicién, Gemma, 45
 García-Villarreal, Luis, 9, 84, 148
 García, Araceli, 118
 García, Aurora, 86
 García, Federico, 20, 86, 150
 García, Héctor, 6, 67
 García, María Carmen, 9, 84
 García, Miguel, 59
 García, Miren, 7, 126
 García, Natalia, 7, 126
 García, Nuria, 34
 García, Saioa, 45
 García, Sonia, 14
 García, Vanessa, 47, 62
 Garcinuño Pérez, Sonsoles, 20, 94
 Gargallo Puyuelo, Carla J., 118
 Garraus, Moira, 41
 Garreta, Jordi, 77
 Garrido Pedregal, Esther, 152, 153
 Garrido, Esther, 157
 Garrido, Marta, 41
 Gastaca Mateo, Mikel, 135
 Gastaldo, María José, 111
 Gato Zambrano, Sheila, 24, 101, 102, 119
 Gato, Sheila, 47, 62, 96, 118
 Gayat, Cyprien, 83
 Gayoso Gayo, Rafael, 53
 Geijo Martínez, F., 114
 Geijo Martínez, Fernando, 95
 Gely, Cristina, 98
 Genescà, Joan, 13, 18, 71, 102
 Genua, Idoia, 35, 36
 Genz, Bweritz, 105
 Gibaja, Verónica, 47
 Gibert-Ramos, Albert, 63, 66
 Gijón Villanova, Raúl, 143
 Gil Gómez, Antonio, 24
 Gil-Bello, Damián, 16, 83
 Gil-Gómez, Antonio, 47, 62, 96, 101, 118
 Gil-Pitarch, Clàudia, 45, 52, 108
 Giménez, Álvaro, 7, 126
 Giménez, Marc, 136
 Gimeno Ramón, Esther, 36
 Ginès, Pere, 18, 30, 65, 69, 97, 117
 Gioia, Stefania, 83
 Giráldez Gallego, Álvaro, 16, 68, 79
 Giráldez, Álvaro, 23
 Gispert Ametller, Maria Àngels, 96
 Giudicelli, Héloïse, 16, 83
 Giunta, Diego, 74
 Gobert, Geoffrey N., 105
 Goikoetxea-Usandizaga, Naroa, 45, 51, 52, 100, 106-108
 Goirigolzarri del Hoyo, Maialen, 151
 Gomar, Celia, 98
 Gomes da Fonseca, Leonardo, 139
 Gómez Arbones, Xavier, 77
 Gómez Camarero, Judith, 2, 94, 154
 Gómez Collado, Ana María, 53
 Gómez Cuesta, S., 114
 Gómez Cuesta, Sara, 95
 Gómez Domínguez, Elena, 2, 122, 161
 Gómez Medina, Concepción, 119
 Gómez Rubio, Mariano, 2, 13
 Gómez-Camarero, Judith, 4, 112
 Gómez-Hurtado, Isabel, 27, 66, 67
 Gómez-Jauregui, Paul, 32, 42, 43
 Gómez-Santos, Beatriz, 32, 42, 103
 Gómez, Ana, 6
 Gómez, Carlos, 148
 Gómez, Carmen, 20
 Gómez, César, 20
 Gómez, Elena, 127
 Gómez, José, 58
 Gómez, Judith, 7, 9, 84, 126
 Gómez, María, 153
 Gomollón García, Fernando, 118
 González Abalde, Juan, 14
 González Alayon, Carlos, 68
 González Aldama, Maite, 151
 González Alonso, María Rosario, 82
 González Amezcua, Aitor, 1
 González Arnaiz, Elena, 158
 González de Frutos, Concepción, 148
 González de Paz, María José, 37
 González Díaz, Irene, 53
 González Diéguez, Luisa, 2
 González Galilea, Ángel, 143
 González García, Hermenegildo, 41
 González Guirado, Agustina, 121, 122
 González Pascual, Andrea, 116
 González Pérez, Pilar, 141
 González Rayo, Andrea, 53
 González Rico, Francisco Javier, 49, 138
 González Rodríguez, Águeda, 21, 101
 González Santiago, J.M., 114
 González Santiago, Jesús M., 2, 95
 González Santiago, Jesús Manuel, 94
 González-Alayón, Carlos, 83
 González-Aseguinolaza, Gloria, 87
 González-de Paz, Luis, 148
 González-Diéguez, Luisa, 70, 90, 121
 González-Diéguez, M. Luisa, 56
 González-Diéguez, María Luisa, 9, 84
 González-Recio, Irene, 45, 51, 100, 106, 108
 González-Rodríguez, Águeda, 104
 González-Romero, Francisco, 32, 42, 43
 González-Sánchez, Ester, 43
 González-Sánchez, Helena, 90, 121
 González, Águeda, 112
 González, Jesús M., 127
 González, María Luisa, 148
 González, Sheila, 7, 126
 González, Víctor M., 51
 Goñi, Silvia, 7, 126
 Gordon, Stuart C., 123
 Gozalo, Visitación, 154
 Gracia Sancho, Jordi, 3, 13, 14, 63, 66, 106, 119
 Gradinaru, Andreea, 42
 Graham, Anne-Renee, 98
 Granda, Elena, 56
 Granel-Domingo, Núria, 39
 Grąt, Michał, 127
 Gratacós-Ginès, Jordi, 14, 30, 65, 97, 100, 109, 117
 Grau-López, Lara, 109
 Graupera, Isabel, 18, 30, 65, 71, 117
 Gregori, Josep, 87
 Grgurević, Ivica, 71
 Griffin, Rebecca, 55
 Grimsrud, Marit, 32
 Griño García-Pardo, María del Pilar, 89
 Griño, Pilar, 7, 126
 Gris-Oliver, Albert, 24, 30
 Grzyb, Krzysztof, 32
 Gu, Tao, 129
 Guardeno, Raquel, 63
 Gude, María José, 20
 Guerra-Ruiz, Armando Raúl, 100
 Guerra, Laura, 41
 Guerra, Pietro, 51, 52
 Guerrero García, Antonio, 82
 Guerrero Misas, Marta, 133
 Guerrero, Antonio, 1, 13, 59
 Guerrero, Marta, 27
 Guerrero, Rubén, 144
 Guiberteau Sánchez, Ana, 53
 Guillamon Thiery, Àlex, 97, 100
 Guillamón, Laura, 80
 Guillaumet, Eva, 80
 Guillén Botella, Elena, 115
 Guillén, Gabriela, 41
 Guimaraes, Amanda R., 44, 49
 Guinart-Cuadra, Albert, 67, 98
 Guiton, Celia, 43
 Guixé-Muntet, Sergi, 3, 13, 63, 106
 Gulamhusein, Aliya, 123
 Gupta, Charu, 54, 59
 Gut, Marta, 43
 Gutiérrez Domingo, Álvaro, 111
 Gutiérrez García, Carlos, 116
 Gutiérrez Holanda, Celia, 143
 Gutiérrez-Acevedo, María Nelly, 74
 Gutiérrez-Uzquiza, Álvaro, 18
 Gutiérrez-Zamora, Marina, 109
 Gutiérrez, Alejandro H., 4, 102, 107
 Gutiérrez, Cristina, 152
 Gutiérrez, Elide, 54
 Gutiérrez, María Luisa, 2, 13, 58
 Guzmán Martínez, Javier, 89
 Guzmán, Marianela, 109
 Hackshaw, Allan, 31
 Hadid, Manel, 67
 Hadid, Manel C., 27, 66
 Hammer, Helen, 50
 Haro Pérez, A.M., 114
 Haro Pérez, Ana M., 95
 Hasse, Jeanette M., 79
 He, Aiwu-Ruth, 60
 Heikenwälder, Mathias, 24
 Henderson, Carl, 101
 Heo, Jeong, 55, 61
 Hermán-Sánchez, Natalia, 5, 104
 Herms, Queral, 8, 30, 117
 Hernáez, Tania, 9, 30, 84, 139, 148
 Hernández Bernad, Jorge, 154
 Hernández García, Miguel Ángel, 101
 Hernández Gea, Virginia, 68, 73

- Hernández Hernández, Noemi, 141, 158, 159
Hernández Pérez, Ana Milagros, 144
Hernández-Conde, Marta, 23, 78, 110
Hernández-Évole, Helena, 7, 12, 126, 128
Hernández-Gea, Virginia, 3, 6, 39, 72, 83
Hernández-Guerra, Manuel, 4, 9, 68, 84, 88, 112, 148
Hernández, María, 9, 84
Hernández, Miguel, 23
Hernández, Nelía, 146
Herraez, Elisa, 49, 50
Herranz Mochales, Andrea, 153
Herranz, José María, 100
Herrera, José Luis, 13
Herrera, Iván, 115, 136
Herrero, Ignacio, 27
Herrero, María José, 15
Hervás Molina, Antonio José, 143
Hervás, Alicia, 6
Hezode, Christophe, 124
Hidalgo Romero, Álvaro, 122
Hidalgo, Emma, 34
Hidalgo, Vanesa, 78
Higuera, Mónica, 48, 57, 87
Hijazo-Pechero, Sara, 43
Hirschfield, Gideon M., 124
Hoang-Le, Diem, 105
Horne, Thaissa, 53
Horta, Diana, 2, 7, 14, 126
Hortelano Hernández, Nazaret, 125
Hov, Johannes R., 32
Hoyas, Elena, 8
Hreiki, Joseph, 60
Huarte, Maite, 52
Huarte, María Pilar, 9, 84, 148
Huelin Álvarez, Patricia, 77
Huelin, Patricia, 92
Hummer, Breianna, 159
Hurtado Soriano, Ana, 115, 136
Hurtado, Juan Carlos, 35, 94, 157
Ibáñez-Samaniego, Luis, 4, 24, 112, 119
Iborra, Asunción, 86
Iborra, María Asunción, 20
Idalia Rojo, Marina, 35, 36
Iglesias-Ara, Ainhua, 42
Iglesias, Ainhua, 32
Ikonomopoulou, Maria P., 105
Illescas López, Marta, 92, 150
Ilyas, Sumera I., 43
Inaba, Yoshitaka, 61
Iñarraiaegui, Mercedes, 1, 139
Irigaray-Miramón, Ainara, 47
Irusta Olano, Leire, 151
Iruzubieta Coz, Paula, 116
Iruzubieta, Paula, 9, 10, 68, 84, 100, 108, 112, 148
Isaza, Stephanía C., 104
Iserte, Gemma, 1
Ispizua Madariaga, Nahia, 151
Iturbe-Rey, Santiago, 31
Izquierdo Santervas, Sandra, 155, 160
Izquierdo-Lahuerta, Adriana, 106
Izquierdo-Martínez, Alberto, 62
Izquierdo-Sánchez, Laura, 31, 32, 42, 49, 54
Jacobson, Ira M., 129
Jacques, David, 69
Jalan, Rajiv, 19
Jara, Lorena, 58
Jara, Pablo, 25
Jeng, Long-Bin, 57
Jiménez Blasco, Daniel, 103
Jiménez Cobo, María, 53
Jiménez Esquivel, Natalia, 68
Jiménez Pérez, Miguel Alejandro, 151
Jiménez San Segundo, Isabel, 94
Jiménez-Agüero, Raul, 42, 54
Jiménez-Esquivel, Natalia, 65, 70, 72, 109, 139
Jiménez-González, Carolina, 10, 100, 108, 112
Jiménez-Masip, Alba, 18, 71, 119
Jiménez-Pastor, Ana, 105
Jimeno, Raquel, 139
Jinat, Kenza, 77
Jones, Alun, 105
Jones, David, 128
Jones, David E.J., 124
Jorquera Plaza, Francisco, 37, 141, 158, 159
Jorquera, Francisco, 4, 112
Jover Díaz, Francisco Mariano, 89
Juanola, Adrià, 30, 65, 69, 117
Juanola, Oriol, 27, 64, 66, 67
Jurado García, Juan, 143
Kadioglu, Onat, 50
Karachiwala, Hatim, 60
Karemani, Marsela, 45
Karlsen, Tom Hemming, 32
Kate Kelley, Robin, 54
Kather, Jakob Nikolas, 30
Kaur, Naujot, 22, 76, 77
Kee, Kwong-Ming, 61
Kelley, Robin Kate, 57, 59
Kernanet, Lambert, 83
Koc, Özgür M., 16, 83
Koo Kang, Yoon, 57
Kowdley, Kris V., 124, 128-131
Kozielec, Stawomir, 127
Krasnodębski, Maciej, 127
Krawczyk, Marcin, 127
Kremer, Andreas E., 123, 124, 128
Kruk, Beata, 127
Krupa, Lukasz, 127
Kudo, Masatoshi, 54, 55, 57, 60, 61
L. Miclea, Razan, 16
La Casta, Adelaida, 42, 54
Labriola, Dominic, 116
Lafarga, Miguel, 52
Laghi, Luca, 22
Laguno, Montse, 94
Laia Martí Vicedo, Alexa, 111
Lamarca, Ángela, 45, 139
Lamas Álvarez, Sara, 13
Lamas, Raquel, 7, 126
Lampichler, Katharina, 16, 83
Lanchiondo-Ortega, Sofía, 51
Landa-Magdalena, Ana, 54
Lapeña, Berta, 7, 126
Lapeña, María, 119
Lapitz, Ainhua, 31, 32, 42, 45, 54
Laquente, Berta, 43
Lara Romero, Carmen, 15, 91, 102
Lara, Magdalena, 20
Larrea, Emily, 7, 53, 118, 126
Larrubia, Juan-R., 29
Larrubia, Juan-Ramón, 58
Larrue, Hélène, 3
Lasa Elozegi, Irune, 31
Latasa, M. Ujue, 98
Latorres Sánchez, Mercedes, 73
Lau, George, 57
Lauricira, Isabel, 80, 147
Lavarone, Massimo, 139
Lawitz, Eric, 124
Lawitz, Eric J., 123
Laxe, Sara, 6
Lázaro Agudo, Diego, 152, 153
Lázaro, María, 9, 84, 148
Lee-Law, Pui Y., 42
Lee, MinJae, 31
Leiva-Vega, Luis, 103
Lencioni, Riccardo, 55, 61
Lendínez Ramírez, Miguel Ángel, 41
Lens, Sabela, 7, 8, 23, 35, 40, 87, 90, 94, 148, 157
León, Leticia, 6
Leonel, Thais, 7, 87, 90
Lequoy, Marie, 43
Lerate Alba, Marta, 20
Levy, Cynthia, 124 128-130
Liébana, Carmen, 20
Liendo, Paloma, 20
Lillo Díez, Jorge, 81
Lillo, Miguel, 41
Lin, Shi-Ming, 61
Lira, Alba, 147
Liu, Guofeng, 145
Lizaola-Mayo, Blanca, 159
Lizaranzu, Isabel, 118
Lizarraga Purri, Javier, 115
Llaneras, Jordi, 95
Llarch, Neus, 1
Llavador, Gemma, 41
Lledó, José Luis, 1, 13, 59
Llera, Lucía, 125
Llerena Santiago, Susana, 116
Llerena, Susana, 23
Llagoña, Anna, 117
Llinares Riestra, María Esther, 41
Llop Herrera, Elba, 68, 78
Llop, Elba, 3, 16, 74, 83, 110
Llorens, Marina, 91
Llorente Barrio, Mónica, 94
Llorente, Ana, 109
Llovet, Josep M., 24 30, 31
Llovet, Laura, 147
Lluch García, Paloma, 119
Lluch, Paloma, 111
Lo Iacono, Oreste, 4, 112
Lobo Antuña, Victoria, 73
Locatelli, Maëlle, 7, 90
Londoño, María Carlota, 2 7 12 126-129
Loomes, Kathleen M., 129
López Azcano, Ana, 6
López Bermudo, Lucía, 15, 24, 119
López Buenadicha, Adolfo, 59
López Bueno, Ignacio, 140
López de Goikoetxea, María José, 20
López de la Cruz, Julia, 118
López Garrigos, Maite, 89
López Gómez, Marta, 78, 110
López Gramaje, Adrià, 119
López Ibor, Blanca, 41
López Jardiel, Joel, 63
López Miranda, Elena, 25
López Núñez, Carmen, 96
López Santamaría, Manuel, 41
López Suárez, Diego, 141
López-Adalid, Rubén, 1, 52
López-Benages, Eva, 34
López-Cánovas, Juan Luis, 5, 46, 104
López-Gramaje, Adrià, 142
López-Lazcano, Ana, 109, 117
López-López, Aitana, 107
López-López, Ana, 88
López-Pascual, Amaya, 47, 98
López-Pelayo, Hugo, 109, 117
López, Ana María, 139
López, Ángeles, 2
López, Carme, 23, 63, 92
López, David, 3
López, Joel, 152
López, Juan Antonio, 103
López, Mónica, 3
López, Ricardo, 41
López, Rocío, 29
Lopez, Xabier, 49
Lordoño, María Carlota, 123
Lorente Pérez, Sara, 126

- Lorente, Sara, 2, 7, 9, 23, 148
 Lorenzo Pelayo, Sara, 155, 160
 Lorenzo Vidal, Belén, 94, 96
 Lorenzo, Belén, 20
 Lorenzo, José Enrique, 139
 Lorite, Mikael, 41
 Loucera, Carlos, 91
 Lozano Domínguez, María Carmen, 20
 Lozano Maya, Mar, 13
 Lozano-de la Haba, Samanta, 46
 Lucena González, María Isabel, 85
 Lucena Valera, Ana Isabel, 91
 Lucena, M. Isabel, 82, 146
 Lüdde, Tom, 30
 Lue, Alberto, 139
 Lujambio, Amaia, 18, 43
 Luo, Xuefeng, 16, 83, 145
 Luque-López, Ana, 134
 Luque, Raúl M., 46, 104
 Luzón-García, María del Pilar, 20
 Luzón, Pilar, 86
 Macarulla, Teresa, 45, 48
 Macià, María D., 153
 Macías, Rocio I.R., 42, 45, 50, 125
 Madejón, Antonio, 88
 Maderuelo, Esther, 16
 Madubashetha, Hasanka, 6
 Maestre, María Antonia, 153
 Magaz Martínez, Marta, 68
 Magro Macías, N., 114
 Magro Macías, Noelia, 95
 Makowsky, Mallory, 54, 57, 59, 61
 Mambrilla Herrero, Sara, 135
 Mancebo, Antonio, 13
 Mandorfer, Mattias, 19
 Manichanh, Chaysavanh, 22
 Manrique González, Esther, 20
 Manteca Bordes, Herminia, 152
 Manuel Díaz, Juan, 74
 Manuel Pericàs, Juan, 116
 Manuel Zamora Olaya, Javier, 104
 Manzano Alonso, Marisa, 161
 Manzano, Francisco, 68
 Marcelo, M^a Belén, 35
 Marciano, Sebastián, 74
 Marco Marqués, Andrea, 115
 Marco, Andrés, 92
 Marcos Carrasco, Natalia, 81, 96, 134, 135, 140
 Marcos-Gragera, Rafael, 63
 María Franco, Lissa, 7, 126
 Marijuan, Rebeca P., 125
 Marín Díaz, Beatriz, 49, 138
 Marín Serrano, Eva, 53
 Marín, Eva, 118
 Marín, José J.G., 42, 45, 49, 50, 125
 Marín, Juan Ignacio, 139
 Mariño, Zoe, 9, 84, 148, 149
 Markaide, Enara, 42
 Maroto Arce, Nuria, 115
 Maroto Martín, Carlos, 155, 160
 Márquez, Laura, 1
 Marsal Beltran, Anna, 50
 Marta Garrote, 3
 Martell, María, 102
 Martí Carretero, Aina, 109
 Martí-Aguado, David, 14, 105, 111
 Marti-Bonmatí, Luis, 105, 111
 Martín Algíbez, Ana, 161
 Martín Bermudo, Fran, 24, 119
 Martín Izquierdo, Alia, 141, 158, 159
 Martín Mateos, Rosa, 59, 112
 Martín Mateos, Rosa María, 82
 Martín Palma, Elena, 51
 Martín-Mateos, Rosa, 14
 Martín-Mur, Beatriz, 43
 Martín-Sanz, Jacobo, 121
 Martín, César, 45, 52
 Martín, Franz, 15
 Martín, Jacobo, 70
 Martín, Julen, 54
 Martín, Laura, 35
 Martín, Margarita, 59
 Martín, Miguel, 25
 Martín, Rosa, 27
 Martín, Yasmina, 20
 Martínez Alonso, Begoña, 37
 Martínez Amesti, Ana, 49
 Martínez Andrés, Alba, 34
 Martínez Campos, Leticia, 155, 160
 Martínez Cerezo, Francisco J., 36
 Martínez Chantar, María Luz, 50, 52, 107
 Martínez Cuevas, Cristina, 81
 Martínez Domínguez, Samuel J., 118
 Martínez Garmendia, Agustina, 74
 Martínez González, Javier, 2, 82
 Martínez Herreros, Ángela, 2
 Martínez Lorca, Alberto, 59
 Martínez Porras, José Luis, 110
 Martínez Sendín, Filomeno, 79, 140, 141
 Martínez Valverde, Ángela, 104
 Martínez-Alcocer, Ana, 13
 Martínez-Álvarez, Alicia, 97
 Martínez-Arranz, Ibon, 82
 Martínez-Botas, Javier, 20
 Martínez-Chantar, M. Luz, 51
 Martínez-Chantar, M^a Luz, 100
 Martínez-Chantar, María L., 42, 45
 Martínez-Chantar, María Luz, 51, 106, 108
 Martínez-Cruz, Luis Alfonso, 45, 100
 Martínez-García, Javier, 97, 132
 Martínez-Geijo, Jennifer, 47, 138
 Martínez-Gómez, María, 102
 Martínez-González, Javier, 7, 126
 Martínez-Herráez, Inés, 47, 138
 Martínez-López, Sebastián, 27, 66, 67
 Martínez-Naves, Eduardo, 99
 Martínez-Sánchez, Celia, 65, 97
 Martínez, Olga, 25
 Martini, Paolo G.V., 98
 Martins Pinto Da Costa, António Miguel, 78
 Masi, Gianluca, 54
 Masnou Ridaura, Helena, 68
 Masnou, Helena, 9, 84, 148
 Mateos, Beatriz, 7, 25, 126
 Mateos, María Elena, 41
 Mateos, Rosa Martín, 4
 Matheu, Ander, 108
 Matilla Peña, Ana, 80
 Matilla, Ana, 1, 13
 Matilla, Ana María, 139
 Mauricio, Dídac, 35, 36
 Mauriz, José L., 47, 138
 Mauro, Ezequiel, 30, 31, 74, 131
 Maus, Mate, 52
 Maya Miles, Douglas, 24, 47, 62, 106, 112, 118, 119
 Maya, Douglas, 96
 Mayo, Marlyn J., 124, 128-130
 Mayolas Mateu, Francesca, 36
 Mayolas, Francesca, 35
 Mayor Delgado, Patricia, 53
 Mazariegos, Marina S., 102, 107
 Mazzaferro, Vincenzo, 61
 Mazzitelli, Bianca, 131
 McCoy, Carrie L., 59
 McWherter, Charles A., 123, 124
 Medina Cáliz, Inmaculada, 82, 85, 146
 Medina-Gómez, Gema, 106
 Medina-Méndez, Juan Manuel, 100
 Melitón Barbancho, Sandra, 97, 132
 Méndez-Blanco, Carolina, 47, 138
 Méndez-Lucas, Andrés, 43
 Méndez, Juan Pablo, 147
 Méndez, Patricia, 152
 Mendizabal, Isabel, 45
 Mendizabal, Manuel, 131
 Menéndez Blázquez, Fernando, 151
 Mengucci, Carlo, 22
 Mercado-Gómez, María, 45
 Mereu, Elisabetta, 7, 97
 Merino Fernández, Jaime, 49
 Merino Zubizarreta, Ainara, 151
 Merino-Murgui, Víctor, 111
 Merino, César, 43
 Merino, Jaime María, 138
 Merino, Xavier, 48, 57
 Merlos Rodrigo, Miguel A., 45, 51
 Mesonero, Blanca, 56
 Mesquita, Mariana, 32
 Mesropian, Agavni, 30
 Meyer, Tim, 31
 Mezzano, Gabriel, 7, 65, 126
 Milkiewicz, Piotr, 127
 Millán, Olga, 133
 Millán, Raquel, 15, 76, 91, 96, 101
 Mínguez, Beatriz, 1, 13, 48, 57, 87
 Miñana, José M., 77
 Miquel Plaza, Joaquín, 2, 29
 Miquel, Joaquín, 58
 Miquel, Mireia, 8, 16, 77, 80, 147
 Miqueleiz Zapatero, Ana, 20
 Miralles, Cayetano, 115, 136
 Miralpeix, Anna, 148, 149
 Miranda, Alejandro, 64, 66
 Miranda, Teresa, 49
 Miró Cardona, Elisenda, 157
 Miró, Elisenda, 142
 Moldes, Luz, 20
 Moles Fernández, Anna, 50
 Moles, Anna, 65, 68
 Molina Alavez, Alejandro, 61
 Molina Fernández-Murga, María Leonor, 151
 Molina, Esther, 9, 27, 84
 Molina, María Lourdes, 20
 Monge Romero, María Isabel, 53
 Mongort, Cristina, 105
 Monllor, Teresa, 77
 Montalvo-Romeral, Valle, 103
 Monte, María J., 125
 Montero Álvarez, José Luis, 133
 Montero-Vallejo, Rocío, 118
 Montero, José L., 134
 Montesinos, María, 48
 Montiel Quezel-Guerraz, Natalia, 20
 Montironi, Carla, 30
 Montoliu Félix, Carmina, 119
 Montoliu Llopis, Silvia, 63
 Montoliu, Carmina, 19, 78, 142
 Montoliu, Silvia, 9
 Montón, Concepción, 147
 Montón, Cristina, 2, 7, 9, 105, 111, 126
 Mora Escrig, María, 115
 Mora, Alfonso, 32, 103
 Morales-Espino, Eduardo, 74

- Morales-Ruiz, Manuel, 65
 Morán Ortiz de Solórzano, Marta, 121, 122, 162
 Morán-Blanco, Laura, 4
 Morant Domínguez, Andrea, 68
 Morató, Olga, 133
 Moreno, José María, 9, 13, 84, 148
 Moreno, Víctor, 45
 Morer, Carla, 109
 Moreta Rodríguez, Miryam, 94
 Moreta, María José, 30, 65, 69, 117
 Morgan, Claire, 55, 61
 Morillas, María Julia, 84, 148
 Morillas, Rosa, 2
 Morillas, Rosa M., 7, 126
 Morillas, Rosa María, 4, 92, 112
 Morillo Sáenz de Santamaría, Elena, 89
 Mormeneo-Bayo, Saray, 92
 Morton, Jennifer P., 42
 Mosca, Laura, 51
 Mouri, Sarah, 139
 Moutinho, Eduardo, 153
 Moyano, Lucía, 63, 152
 Muga Ibarreche, Eunete, 135
 Muño-Domínguez, Daniel, 121
 Mulet, María, 22
 Muntané, Jordi, 53
 Muñoz Criado, S., 114
 Muñoz Criado, Santiago, 95
 Muñoz Hernández, Rocío, 24, 47, 102, 119
 Muñoz Martínez, Sergio, 71
 Muñoz Molinero, José, 153
 Muñoz-Hernández, Rocío, 62, 96, 101, 118
 Muñoz-Martínez, Sergio, 18
 Muñoz, Carolina, 9, 148
 Muñoz, Javier, 43
 Muñoz, José, 157
 Muñoz, Leticia, 64, 66
 Muñoz, Lucía, 62
 Muñoz, Rubén, 27
 Muñoz, Sergio, 13, 24, 119
 Murcia Juárez, Antonio Sergio, 152
 Murti, Abhishek, 107
 Nabal Mirat, Marta, 161
 Nacarino Mejías, Verónica, 79
 Nadal, Ruth, 30, 65, 117
 Nardelli, Silvia, 83
 Narváez Rodríguez, Isidoro, 53
 Nault, Jean-Charles, 139
 Navarrete-Pérez, Irene, 105
 Navarro-Villarán, Elena, 53
 Navarro, Ferrán, 142
 Nawaratna, Sujeevi S.K., 105
 Negro, Alejandra, 54, 57, 59
 Nevens, Frederik, 124
 Nevzorova, Yulia A., 4, 99, 102, 107
 Nguyen, Quang T., 61
 Nicoara-Farcu, Oana, 3
 Nieto-Santiago, Rafael Jesús, 46
 Nieva-Zuluaga, Ane, 32, 42, 43
 Niu, Hao, 82, 85, 146
 Nogueiras, Rubén, 52, 99, 103, 107, 108
 Nomdedeu, Meritxell, 3
 Nouredin, Mazen, 116
 Núñez, María Luz, 20
 Núñez, Susana, 65
 Nuño Vazquez-Garza, Javier, 59
 O'Rourke, Colm J., 42
 Ocete, Dolores, 20
 Odero, María del Valle, 86
 Odriozola-Gimeno, Mikel, 49
 Ogata, Tatsuya, 60
 Ojeda Gómez, Asunción, 68
 Ojeda, Asunción, 3, 39, 73
 Ojuel Martínez, José Manuel, 143
 Olague Micheltorena, Cristina, 87
 Olaizola Rebé, Irene, 44
 Olaizola, Irene, 31 42 45 49 54
 Olavarria, Andreina, 6, 59
 Oliva, Pol, 63
 Olivas Alberch, Ignasi, 128
 Olivas, Ignasi, 7, 12, 126
 Olivas, Pol, 39
 Oliver-Ferrándiz, María, 142
 Oliver, Paula, 63
 Olveira Martín, Antonio, 53
 Olveira, Antonio, 4, 7, 9, 84, 112, 118, 126, 130, 131, 148
 Olvido Lomas Pérez, Raquel, 68
 Oña Diez, Lourdes, 82
 Oña, Lourdes, 6, 59
 Ordiales Talavera, Ana, 49, 138
 Ordóñez Mata, Laura, 49, 138
 Ordóñez, Patricia, 20
 Ortega Carpio, Antonio, 155
 Ortega Lobete, Olga, 94, 155, 160
 Ortega Quevedo, Vanesa Lucía, 2
 Ortega-Alonso, Aida, 146, 157
 Ortega, Lluïsa, 117
 Ortega, Miguel A., 64, 66
 Orti Cuerva, Marina, 133, 134, 143
 Ortiz de Urbina, Juan J., 47, 138
 Ortiz-Palma, Ane, 32, 43
 Ortiz, J., 2
 Ortiz, María Àngels, 22
 Orts Salvador, Lara, 39
 Orts, Lara, 3, 6, 12, 73
 Osuna-Gómez, Rubén, 98
 Otegui Martínez-Peñuela, Lola, 162
 Otero, Aaron, 18
 Otero, Alejandra, 27
 Otón, Elena, 27
 Ouyang, Tianqi, 69
 Oyón, Daniel, 127
 Pachón Martínez, Carlos, 154
 Pacín Ruiz, Beatriz, 86, 87
 Padilla León, Eduardo, 153
 Padilla-Lopez, Marlene, 12
 Padilla, Marlene, 126, 128
 Pagano, Giulia, 109, 136
 Palacio, Ester, 28
 Palau Canós, Antonio, 151
 Palazón, Asís, 106
 Pallares, Ester, 91
 Palmer, Tiffany, 98
 Palom, Adriana, 15, 23, 37, 38, 86, 91-93, 95
 Palomares Etxeberria, Ibone, 135
 Palomera, Ana, 59
 Pamplona Portero, Javier, 96
 Parada Blázquez, Mariano José, 16
 Pardo Balteiro, Albert, 63
 Pardo, Albert, 71
 Pardo, Carlos, 109
 Park, Joong-Won, 60, 61
 Parks, Sophia C., 102
 Parras-Martínez, Ester, 53
 Parsons, Kerry, 61
 Pascual Abad, Inés, 68
 Pascual-Dapena, Ana, 133
 Pascual-López, Irene, 77
 Pascual, Sonia, 13, 27, 115, 136, 139
 Paskow, Michael J., 54, 57, 59
 Pastó, Raül, 63
 Pastor Bentabol, Amparo, 157
 Pastor de los Toyos, Noelia, 44
 Pastor Plasencia, M.A., 156
 Pastor, Cristina, 132
 Pastor, Óscar, 20, 64
 Pastor, Tania, 54
 Patiño Delgadillo, Verónica, 141, 158, 159
 Patón Arenas, Roberto, 2
 Paul Seraphin, Tobias, 30
 Paule, Lorena, 64, 66
 Paulsen, Vemund, 32
 Pavel, Oana Maria, 36
 Payá-Milans, Miriam, 53
 Payeras Otero, Isabel, 80
 Payeras, Isabel, 24, 119
 Payo-Serafin, Tania, 47, 138
 Pearen, Michael, 105
 Pedersen, Mark, 130
 Pélach Pueyo, Anna, 68
 Pelegrina, Amalia, 76
 Peleteiro Vigil, Ana, 50
 Pena, María José, 20, 86
 Peña-Asensio, Julia, 29
 Peña-Sanfélix, Patricia, 45, 51, 100, 106, 108
 Peña, Andrea, 80, 147
 Peñas García, Irene, 135
 Pera, Guillem, 30
 Perales, Celia, 88
 Pereira, Sheila, 27
 Perelló, Christie, 1, 13
 Pérez Alonso, Vanesa, 41
 Pérez Aperribay, Andrea, 151
 Pérez Campuzano, Valeria, 68
 Perez Chust, Elisabeth, 36
 Pérez Chust, Elisabeth T., 35
 Pérez del Pulgar, Sofía, 90
 Pérez Garreta, Javier, 15, 86
 Pérez Garvín, Luis Alberto, 80
 Pérez González, Ana, 110
 Pérez González, Fabiola, 88
 Pérez González, Xenia, 37
 Pérez Martínez, Antonio, 41
 Pérez Medrano, Indhira, 2
 Pérez Rodríguez, Lucía, 92, 150
 Pérez Rodríguez, Silvia, 135
 Pérez Silva, Laura, 50
 Pérez-Campuzano, Valeria, 3, 6, 73, 39
 Pérez-del Campo, Dúnia, 92
 Pérez-del-Pulgar, Sofía, 7, 87
 Pérez-Girbes, Alexandre, 105
 Pérez-González, Ana, 78
 Pérez-Guasch, Martina, 30, 34, 65, 117
 Pérez-Medrano, Indhira, 7, 126, 127
 Pérez-Moreno, María Mar Olga, 92
 Pérez-Rojas, Judith, 105
 Pérez, Ana Belén, 20
 Pérez, Martina, 97
 Pérez, Mónica, 23
 Perfecto Valero, Arkaitz, 135
 Pericàs Pulido, Juan Manuel, 109
 Pericàs, Juan M., 18, 71, 102
 Pericàs, Juan Manuel, 4, 24, 112, 116, 119
 Peris García, Jorge Juan, 89
 Peron, Jean-Marie, 61
 Pertkiewicz, Jan, 127
 Perugorria, M. Jesús, 31
 Perugorria, María J., 42, 49
 Perugorria, María J., 49
 Perugorria, María Jesús, 32
 Piano, Salvatore, 69
 Picart Puertas, Emma, 96
 Picornell-Zurdo, Víctor, 149
 Pieretti, Joana, 53
 Pinazo Bandera, José M., 25
 Pinazo Bandera, José María, 82, 85, 146, 157
 Pinazo, José, 14
 Pinazo, José María, 9, 84, 148
 Pinter, Matthias, 60
 Pintor-Chocano, Aránzazu, 103

- Pinyol, Roser, 24, 30
 Pinzón Uribe, Lucía, 88
 Piqué-Gili, Marta, 24
 Piqueras Pérez, Rafael
 Enrique, 88
 Piqueras, Belén, 13
 Pistorio, Valeria, 65, 68
 Pizarro, Gonzalo, 60
 Pla-Palacín, Iris, 132
 Planas, Silvia, 41
 Planella de Rubinat,
 Montserrat, 77
 Plata-Gómez, Ana Belén,
 107
 Poca, María, 4, 22, 35, 36,
 67, 76, 77, 98, 112, 142,
 144
 Pocurull, Anna, 7, 8, 23, 35,
 40, 90, 94, 148, 149
 Poli, Maura, 105
 Polo Lorduy, Benjamín, 121,
 122, 162
 Polo-Cuadro, Cristina, 74
 Pomares, Javier, 147
 Ponce-Alonso, Manuel, 64
 Pons-Cabrera, María Teresa,
 109
 Pons-Tarin, Marc, 22
 Pons, Gabriel, 43
 Pons, María Teresa, 117
 Pons, Mònica, 9, 71, 84
 Ponte, Belén, 69
 Pose, Elisa, 14, 30, 65, 97,
 100, 117, 109
 Pötz, Oliver, 50
 Poyato González, Antonio,
 133
 Poyato, Antonio, 134
 Poyatos García, Paloma, 119
 Poyatos, Paloma, 19
 Poza Cordon, Joaquín, 53
 Poza, Joaquín, 118
 Pozo-Relaño, María Isabel,
 46, 104
 Prieto Calvo, Mikel, 135
 Prieto Elordui, Janire, 2
 Prieto, María, 14
 Procopet, Bogdan, 3, 83
 Proehl, Sarah, 123
 Puebla Maestu, Aida, 154
 Puente Sánchez, Ángela M.,
 68
 Puente, Ángela, 13
 Puerta, Antonio, 20
 Puglia, Víctor, 105
 Pugliese, Nicola, 83
 Puig, Valenti, 147
 Puigdemont, Montse, 63
 Puigvehí Badosa, Marc, 153
 Qin, Shukui, 55, 60, 61
 Quer, Joan Carles, 63
 Queralt i Moles, Francesc
 Xavier, 96
 Quintans Pinaza, Nerea
 Catarina, 2
 Quintans, Nerea Catarina, 7
 Quiñones Castro, Risa,
 141, 158, 159
 Quiñones, Marta, 14, 58
 Quiroga, Florencia, 131
 Quiroga, Sergi, 28
 Rabinovitz, Mordechai, 124
 Rae, Colin, 42
 Rahbari, Mohammad, 24
 Ramírez Arellano,
 Encarnación, 20
 Ramírez de Arellano,
 Encarnación, 86
 Ramírez Quesada, Wagner
 E., 73
 Ramírez Verdyguer, Miguel,
 13
 Ramírez-Santiago,
 Alejandra, 129
 Ramírez, Gema, 41
 Ramírez, Wagner, 39
 Ramm, Grant A., 105
 Ramondi, Iván, 52
 Ramos-Molina, Bruno, 4
 Ramos, Emilio, 43
 Ran, Di, 54, 57, 59
 Rando Segura, Ariadna, 15,
 86, 87, 92, 93, 95
 Rando, Ariadna, 87, 91
 Raposo, Leticia, 39
 Raszeja-Wyszomirska,
 Joanna, 127
 Ratou, Pierre-Emmanuel, 83
 Raúl Guerra, Armando, 116
 Raurell, Imma, 102
 Ravaioli, Federico, 83
 Ravichandra, Aashreya, 43,
 45
 Redín García, Amaya, 40
 Regueiro, Ander, 136
 Reiberger, Thomas, 19, 71,
 83
 Reig, María, 1, 13, 54, 139
 Reims, Henrik Mikael, 32
 Reina, Gabriel, 20
 Reissmann, Regina, 105
 Rejano Gordillo, Claudia M.,
 51, 52, 100, 108
 Ren, Zhenggang, 55, 61
 Requejo, Isabel, 39
 Retta, Ignacio, 70
 Reverter, Enric, 40, 70, 72,
 139
 Reverter, Joan Carles, 3
 Reviejo, María, 125
 Revuelto Artigas, Tamara,
 77
 Rey, Esther, 21, 101, 104
 Riaño, Ioana, 42
 Ribas, Andrés, 80
 Ribelles, Nuria, 25
 Ribera, Jordi, 65
 Ribes, Carmen, 116
 Ribó, Marc, 37, 38
 Rico, M^a Carmen, 118
 Rico, María del Carmen, 76,
 96
 Rico, Mary, 101
 Ridolfo, Sofia, 139
 Rifà, Raimon, 139
 Rill, Aina, 97
 Rimassa, Lorenza, 57, 59
 Rimola, Jordi, 1
 Rincón Rodríguez, Diego, 80
 Rincón, Diego, 127
 Rinella, Mary, 116
 Ríos León, Raquel, 2
 Ríos Peset, María, 2, 7, 126
 Ríos, María-Pilar, 78
 Ríos, Raquel, 7, 126
 Rivas Hernández, Gonzalo,
 20
 Rivas Rivas, Coral, 118
 Rivas Ruiz, Francisco, 144
 Rivas-Díaz, Pablo, 78
 Riveiro Barciela, Mar, 2, 7,
 12, 15, 25, 37, 38, 86, 87,
 93, 95, 126-128
 Riveiro, Mar, 23
 Rivera Esteban, Jesús, 78,
 110, 162
 Rivera, Jesús, 14, 84
 Rivero, Montserrat, 118
 Rivilla de la Cruz, Iván, 44
 Rivilla, Iván, 49
 Rizzo Rodríguez, María
 Antonella, 155, 160
 Roa Colomo, Amparo, 144,
 153
 Robinson, Jevon, 69
 Robles Díaz, Mercedes, 82,
 85, 146
 Rodríguez, Vega, 27
 Rodríguez, Cecilia M.P., 45
 Rodríguez, Pedro M., 31, 32,
 42, 45, 49, 54
 Rodríguez, Pedro Miguel, 44
 Rodríguez Castellano, Adrià,
 63
 Rodríguez Fernández,
 Francisco Luis, 37
 Rodríguez Gandía, Miguel, 59
 Rodríguez Gandía, Miguel
 Ángel, 82
 Rodríguez Gil, Yolanda, 161
 Rodríguez Gutiérrez, Paula,
 151
 Rodríguez Marcos, E., 156
 Rodríguez Martín, Laura,
 141, 158
 Rodríguez Miguel, Carlos,
 151
 Rodríguez Peña, M. Mar, 50
 Rodríguez Perálvarez,
 Manuel Luis, 133, 143
 Rodríguez Tajés, Sergio, 2,
 128
 Rodríguez Téllez, Manuel,
 111
 Rodríguez-Agudo, Rubén, 45
 Rodríguez-Fernández, Ana,
 20
 Rodríguez-Frías, Francisco,
 87, 93, 95
 Rodríguez-Iruretagoyena,
 Begoña, 106
 Rodríguez-Perálvarez,
 Manuel, 46, 104
 Rodríguez-Perálvarez,
 Manuel L., 134
 Rodríguez-Tajes, Sergio, 7,
 8, 12, 126
 Rodríguez, Adrià, 71, 92,
 152
 Rodríguez, Alejandra, 118
 Rodríguez, Elena, 103
 Rodríguez, Manuel, 8, 14,
 56, 70, 90, 121, 23
 Rodríguez, María, 115, 136
 Rodríguez, Mercedes, 8, 90
 Rodríguez, Montserrat, 149
 Roget, M., 2
 Roig, Cristina, 34
 Rojas Álvarez-Ossorio,
 Ángela, 24, 119
 Rojas, Ángela, 47, 62, 96,
 101, 118
 Rojo Adalid, Elena, 115
 Rojo Alba, Susana, 20
 Rojo Lázaro, Diego, 153
 Rojo, Carla, 18, 127
 Rojo, Diego, 18
 Romaguera, Aina, 63
 Román García, Pablo, 79
 Román, Eva, 22, 34, 67, 76,
 77, 98, 142, 144
 Román, Pablo, 83
 Romanos Nanclares, Álvaro,
 25
 Romera, Rut, 59
 Romero Castro, Rafael, 111
 Romero Gómez, Manuel, 24,
 102
 Romero Gutiérrez, Marta,
 68
 Romero Herrera, Gema, 155
 Romero Portales, Miriam, 53
 Romero Vico, Judit, 37, 38,
 93, 95
 Romero-Gómez, Manuel, 4,
 9, 15, 19, 47, 62, 91, 96,
 101, 104, 112, 118, 119
 Romero-Gutiérrez, Marta, 9,
 13, 84
 Romero-Vico, Judit, 91
 Romero, Marta R., 45, 125
 Romero, Miriam, 118
 Romero, Sebastián, 147
 Ronot, Maxime, 83
 Ros-Tárraga, Patricia, 83
 Ros, Oliva, 39
 Rosales Zabal, José Miguel,
 144, 153
 Rosales, José Miguel, 4, 112
 Rosón, Nuria, 28
 Rossi, Giacomo, 22
 Rota, Rosa, 127
 Rovira-Llopis, Susana, 9
 Royo Sanz, José Carlos, 97
 Royo Vallés, A., 156
 Royo, Laura, 41
 Royo, Pablo, 132
 Royuela, Ana, 110
 Rubín, Ángel, 27
 Rubio-García, Elisa, 1
 Rubio, Ana Belén, 97, 117
 Rudilla, Francesc, 15
 Ruiz Blázquez, Paloma, 65,
 68
 Ruiz Cobo, Juan Carlos, 93,
 95
 Ruiz de Gauna, Mikel, 32,
 42, 43
 Ruiz Eguiluz, Pablo, 151
 Ruiz Fernández, Gloria, 53
 Ruiz González, Diego, 157
 Ruiz Núñez, Isabel, 81, 96,
 135
 Ruiz Ordorica, Patricia, 135

- Ruiz Ortega, Lourdes, 93, 95
 Ruiz Rebollo, Lourdes, 155
 Ruiz Reinoso, Andrés, 88
 Ruiz Rodríguez, Jorge, 96, 135, 140
 Ruiz-Cobo, Juan Carlos, 15, 37, 38, 91, 127
 Ruiz-Ortega, Lourdes, 127
 Ruiz, Carlos, 35
 Ruiz, Gloria, 118
 Ruiz, Pablo, 27, 133, 136
 Rullán, María, 125, 127
 Ruz-Zafra, Pilar, 14
 Sábado, Constantino, 41
 Sabi, Guadalupe, 103
 Sabio, Guadalupe, 32
 Sabroso, Sergio, 27
 Sacristán, Silvia, 20
 Sáenz de Miera, Inés, 63
 Saenz de Urturi, Diego, 103
 Sáez de la Maleta, Ruth, 154
 Sáez-Palma, María, 7, 87, 90
 Sáez-Peñataro, Joaquín, 148
 Saez, Ruth, 20
 Saggiomo, Silvia L., 105
 Sainz Ramírez, Natalia, 43
 Sainz Viartola, Marta, 132
 Sainz-Ramírez, Natalia, 32, 42
 Sainz, Nerea, 133
 Sala, Margarita, 7, 63, 126
 Salas, Azucena, 7
 Salas, Mar, 80, 147
 Salazar, Darly, 92
 Salcedo Plaza, Magdalena, 2, 80
 Salcedo, Magdalena, 7, 25, 27, 126, 127
 Salcedo, María Teresa, 57
 Salinas, José Antonio, 41
 Salis, Aina, 76
 Salla Llinas, Margarita, 2
 Salmerón Pelado, Laura, 50
 Saltini, Dario, 16, 83
 Salvador Barbarroja, Teresa, 152
 Salvador Bengoechea, Patricia, 135
 Salvador, Alicia, 78
 Sampedro, Antonio, 20
 Sampons, Joan, 145
 San Martín, Diego, 83
 San-Miguel, Beatriz, 47, 138
 Sanabria-Cabrera, Judith, 82, 146
 Sanahuja, Josep, 72
 Sánchez Antolín, Gloria, 81, 96, 134, 135, 140
 Sánchez Azofra, María, 53
 Sánchez Benito, María del Rosario, 20
 Sánchez Carmona, Daniel Leonardo, 155
 Sánchez Delgado, Jordi, 68
 Sánchez Delgado, Laura, 94, 155, 160
 Sánchez Frias, Marina Esther, 41
 Sánchez Galino, Montserrat, 36
 Sánchez Iturri, María José, 130
 Sánchez Lorenzo, Ainhoa, 16, 83
 Sánchez Serrano, José, 119
 Sánchez Yáñez, Elena, 157
 Sánchez-Ardid, Elisabet, 142
 Sánchez-Delgado, Jordi, 16, 80, 147
 Sánchez-Frías, Marina, 134
 Sánchez-Gavilán, Ester, 37, 38
 Sánchez-González, Estela, 83
 Sánchez-Martín, Alba, 105, 111
 Sánchez-Pacheco, Aurora, 88
 Sánchez-Ric, Marta, 136
 Sánchez-Romero, Natalia, 97
 Sánchez-Torrijos, Yolanda, 76
 Sánchez-Yebra, Waldo, 20
 Sánchez, Elisabet, 22
 Sánchez, Jordi, 77
 Sánchez, José, 19
 Sánchez, Juan, 76
 Sánchez, Marta Mónica, 6
 Sánchez, Raquel, 66
 Sánchez, Rocío, 139
 Sancho García, Sonsoles, 59
 Sancho-Bru, Pau, 41, 45, 97
 Sancho, Leire, 118
 Sandoval Torrientes, Marta, 20
 Sanduzzi-Zamparelli, Marco, 1, 139
 Sanfeliu-Redondo, David, 66
 Sangro del Alcázar, Paloma, 40, 52
 Sangro, Bruno, 13, 47, 52, 54, 55, 57, 59-61
 Sanjosé Crespo, Alicia, 135, 140
 Sans-Corrales, Mireia, 148
 Sansó, Andreu, 153
 Sant, Elisabeth, 144
 Santa Bárbara Ruiz, Jesús, 157
 Santa Cruz Carrera, Marta, 151
 Santamaría, Eva, 47, 98
 Santiago Sánchez, Jesús Manuel, 115
 Santo, Florinda A., 61
 Santoro, Armando, 60
 Santos Rubio, María Dolores, 155
 Santos Toyos, Covadonga, 37
 Santos, María, 91
 Sanvisens, Arantza, 63
 Sanz de Pedro, María, 53
 Sanz-García, Carlos, 102, 107
 Sanzo-Machuca, Ángela, 7
 Sasía García, María, 80
 Sastre Luengo, M. Lourdes, 96
 Savluk, Lorena, 74
 Scarton, Giampaolo, 131
 Schattenberg, Jörn M., 128
 Scheiner, Bernhard, 16, 83
 Scheiter, Alexander, 43
 Schenker, Michael, 60
 Schepis, Filippo, 16, 83
 Schneider, Kai Markus, 127
 Schultz, Joshua R., 98
 Schwabe, Robert F., 99
 Sellés-Sánchez, Alicia, 92
 Selva Talón, Daniel, 16
 Selva, Daniel, 83
 Selvi, Marta, 109
 Sena, Elena, 109
 Sendino, María, 43
 Sendra, Assumpció, 152
 Sendra, Carmen, 76
 Senosiain Labiano, María, 135
 Sererols-Viñas, Laura, 43, 45
 Serra Cusidó, M., 102
 Serra, Isabel, 63, 71
 Serra, Miguel Ángel, 108
 Serrano Aulló, Trinidad, 2
 Serrano García, Antonio, 37
 Serrano Olmedo, María Gema, 53
 Serrano-Jiménez, María, 104
 Serrano-Maciá, Marina, 45, 108
 Serrano, Joaquín, 153
 Serrano, M. José, 39
 Serrano, M.A., 125
 Serrano, M^a Trinidad, 27
 Serrano, Manuel, 52
 Serrano, Teresa, 43
 Serrano, Trinidad, 132
 Serres Gómez, Mariana, 53
 Shalaby, Sarah, 3, 39, 68, 73
 Shawcross, Debbie L., 19
 Shen, Yi, 16
 Shu, Jianfen, 130, 131
 Sigüenza, Rebeca, 15, 24, 119
 Simó Castelló, María, 149
 Simón Marco, Miguel Ángel, 118
 Simón Talero, Macarena, 28, 68
 Singal, Amit G., 31
 Sirlin, Claude B., 105
 Sisó-Almirall, Antoni, 148
 Sleiman, Marwan, 129
 Sobenko, Natalia, 131
 Soboenko, Natalia, 7, 126
 Sogbe, Miguel, 13, 75, 79, 159
 Solà, Elsa, 65
 Solano, Fernando, 9
 Solé, Cristina, 16, 77, 80, 147
 Soler, Alexandre, 73
 Soler, Zaida, 22
 Soley, Albert, 36
 Solís, Pablo, 14
 Soderup, Mark, 131
 Sordo, David, 10, 112
 Soria López, Estela, 144
 Soria, Anna, 4, 18, 30, 65, 71, 112, 117
 Soriano-Varela, Agnès, 48, 57
 Soriano, Agnès, 87
 Soriano, Germán, 6, 22, 35, 36, 67, 76, 77, 98, 142, 144
 Spearman, C. Wendy, 131
 Spina, Juan Carlos, 74
 Springer, Fabian, 24
 Squecco, Denise, 16
 Stefkova Radilova, Annabel, 41
 Stephens, Camilla, 82
 Stine, Jonathan G., 159
 Stoll, Janis M., 129
 Strnad, Pavel, 127
 Suárez Toribio, Álvaro, 140, 141
 Suárez-Saro Fernández, Ana, 122
 Suárez, Emilio, 8
 Sutil, Mario, 80
 Suttichaimongkol, Tanita, 55
 Szafranska, Justyna, 67
 Tabernero Caellas, David, 15
 Tabernero, David, 86, 87, 92, 93
 Tai, David-Wai-Meng, 60
 Tajada Alegre, Pilar, 94
 Tam, Vincent C., 54
 Tarrés, Silvia, 63
 Taub, Rebecca, 116
 Tavío Hernández, Eduardo, 82
 Teixeira, José, 88
 Tejedor-Tejada, Javier, 14
 Téllez Villajos, Luis, 68, 82
 Téllez, Luis, 3, 6, 13, 59
 Temprano, Álvaro G., 125
 Ten-Esteve, Amadeo, 105
 Tena-Garitaonaindia, Mireia, 31
 Terol Chaufer, Isabel, 68
 Thabut, Dominique, 16
 Thomsen, Karen L., 19
 Tian, Tian, 48
 Tian, Tian V., 43, 45
 Timón, Sergio, 88
 Timor-López, Enrique, 83
 Tirado Escuder, Ana, 115, 136
 Toapanta, David, 70
 Tolosa, Laia, 83
 Tomás-Loba, Antonia, 103
 Tomé, Santiago, 14
 Tonev, Dimitar, 128, 130
 Tonina, Emilio, 3
 Torán-Montserrat, Pere, 30
 Toro Ortiz, Juan Pedro, 146, 157
 Torra, Mercè, 149
 Torralba, Miguel, 29, 58
 Torras, Clàudia, 80, 147
 Torras, Xavier, 157
 Torregrosa Lloret, María, 89
 Torrens, Maria, 48, 57, 87
 Torrente Sánchez, Jorge, 2
 Torres Domínguez, Ana, 155

- Torres Gómez, Fátima, 16, 79, 83, 140, 141
 Torres, Bárbara, 41
 Torres, Fátima, 23, 76
 Torres, Ferran, 1
 Torres, Sonia, 3
 Torrijos García, Paula, 53
 Tosca, Joan, 9
 Totman, Jennifer, 47
 Touati, Nathan, 128, 129
 Tous Romero, María, 111
 Tovar, Sulay, 108
 Trabal, Joan, 6
 Trallero, Jan, 63
 Tranah, Thomas H., 19
 Trapero Marugán, María, 2
 Trapero, María, 162
 Trautwein, Christian, 127
 Trigo, Matilde, 20
 Trivedi, Palak, 123
 Trujillo, Pablo, 41
 Tugores, Antonio, 9, 84
 Tumas, Natalia, 109
 Turco, Laura, 83
 Turnes, Juan, 4, 112
 Turón Masferrer, Fanny, 68
 Turón, Fanny, 3, 6, 12, 39, 72, 73
 Turrión García, R., 114
 Turrión García, Rocío, 95
 Úbeda, María, 109
 Úbeda, María Asunción, 91
 Uceda-Andrés, Elena, 16
 Ucle González, Verónica, 53
 Ujue Latasa, María, 47
 Urbano, José, 59
 Urgell, Eulàlia, 22
 Uriarte, Iker, 47, 98
 Urios Lluch, Amparo, 119
 Urios, Amparo, 78, 142
 Uriz Monaut, José Javier, 41
 Urman, Jesús, 125, 127
 Urman, Jesús M., 98
 Urquijo Ponce, Juan José, 73
 Utrilla Utrilla, Sandra, 155, 160
 Val, Beatriz, 31, 32
 Valbuena-Goiricelaya, Emiliana, 47
 Valdés Vázquez, Elva, 94
 Valdivia, Carlos, 9, 84, 148
 Valenti, Luca, 52
 Valenzuela Quintero, María, 7, 126
 Valenzuela, María, 14, 63
 Valer López-Fando, Paz, 13
 Vales Aranguren, África, 87
 Valle, Mireia, 109
 Vallejo Senra, Nicolau, 2
 Vallette, Marie, 44
 Valls, Clàudia, 144
 Valls, Imma, 91
 Valsan, Arun, 83
 Valverde, Víctor, 162
 Van Dao, Tu, 57
 van Treeck, Marko, 30
 Vaquero, Javier, 4, 24, 43, 99, 102
 Varela Silva, Andrés Luis, 121, 122
 Varela, María, 1 13 56 57 70 90 121 139
 Vargas Accarino, Elena, 28, 37, 38, 86, 87, 91, 93, 95
 Vargas, Víctor, 28
 Vasura, Adam, 124
 Vaz-Romero, Ignacio, 12
 Vázquez Blanquiño, Alberto, 20
 Vázquez del Olmo, Tania, 67
 Vázquez Morente, Lorena, 157
 Vázquez-Blanquiño, Alberto, 150
 Vázquez-Rodríguez, Sergio, 14
 Vázquez, Jesús, 103
 Vega Suárez, A., 114
 Vega Suárez, Ángel, 95
 Vega-Cano, Kreina Sharela, 25
 Vega, Sara, 22
 Velasco Martínez, Elena, 81, 96, 134, 135, 140
 Velasco-Beltrán, Paloma, 106
 Vélez, Marina, 117
 Veluvolu, Anil, 61
 Vendrell Ortega, Joan, 50
 Vendrell, Roser, 94
 Ventura Cots, Meritxell, 14, 102, 109
 Venu, Arathi, 83
 Vergara, Mercedes, 16, 71, 77, 80, 147
 Verges Aleix, Laia, 77
 Verkade, Henkjan J., 129
 Vesterhus, Mette, 32
 Vicianá Ramos, Isabel, 157
 Vicianá, Isabel, 20
 Víctor, Víctor M., 9
 Vidal González, Judith, 68
 Vidal-Acuña, María Reyes, 20
 Vidal-Sánchez, Júlia, 72
 Vidal-Vila, Anna, 63
 Vidal, Marta, 16
 Vidal, Sílvia, 22, 98, 142
 Vierling, John M., 123, 124, 129
 Vila-Escoda, Anna, 30
 Vila, Carmen, 7, 126
 Vilchez-Gómez, Juan Francisco, 99
 Vilella, Àngels, 153
 Vilella, Anna, 94
 Villacastin Ruiz, María Elena, 81
 Villagarcía Cano, Miriam, 96
 Villagrasa, Ares, 2, 7, 12, 14, 109, 126
 Villamil, Alejandra, 7, 123, 124, 126
 Villanueva-Bádenas, Estela, 83
 Villanueva-Cañas, José Luis, 1
 Villanueva-Paz, Marina, 82
 Villanueva, Cándid, 67, 98
 Villar Lucas, C., 114
 Villar Lucas, Carmen, 14, 95
 Villarino, Irene, 58
 Villaverde, Joana, 92
 Villela, José Eduardo, 70, 121
 Vinaixa, Carmen, 78
 Vinuesa Campo, Raquel, 154
 Vitale, Giovanni, 83
 Vives Moreno, Jordi, 68
 Vizcarra, Pamela, 39, 73
 Wagner, Mathilde, 16, 83
 Wang, Bruce, 107
 Wang, Qinggang, 60
 Wang, Xiaoze, 145
 Wasef León, Fawaz, 76
 Wiest, Reiner, 64
 Wu, Chengjian, 16, 83
 Wu, Hanghang, 45, 99
 Xu, Aibing, 61
 Yagüe Parada, Álvaro, 121, 122, 162
 Yan, Lunan, 61
 Yang, Ke, 124
 Yáñez Bartolomé, Mariana, 43, 45, 48
 Yau, Thomas, 60
 Ye, Hui, 99
 Yewale, Rowan, 69
 Yoon, Jung-Hwan, 55
 Younes, Ziad, 124
 Zagorska, Anna, 3
 Zamora, Esther, 25
 Zampato, Claudio, 45
 Zanatto, Laura, 41
 Zapata Morcillo, Eva, 130
 Zapata Pavas, Leidy Estefanía, 107
 Zapata-Pavas, Estefanía, 45
 Zapata-Pavas, L. Estefanía, 51 100, 106
 Zapata-Pavas, Leidy Estefanía, 51, 52, 108
 Zapata, Eva María, 7, 126
 Zapatero, Juliana, 70
 Zarauza Soto, Yolanda, 53
 Zecchin, Chiara, 131
 Zein, Claudia O., 129-131
 Zeitlhofer, Marcus, 31
 Zeller, Georg, 24
 Zhuo, Shuqiong, 123
 Zhuravleva, Ekaterina, 68
 Žigutytė, Laura, 30
 Zubiaga, Ana, 32
 Zubiaga, Ana M., 42
 Zucman-Rossi, Jessica, 24

Revista patrocinada por:

