



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 41, Especial Congreso 1, Febrero 2018

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018



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

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

JUNTA DIRECTIVA DE LA AEEH

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

COMITÉ CIENTÍFICO DE LA AEEH

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

GASTROENTEROLOGIA Y HEPATOLOGIA

SUMARIO

Volumen 41, Especial Congreso 1, Febrero 2018

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

COMUNICACIONES PRESENTADAS EN EL CONGRESO

Comunicaciones orales

Sesión oral n.º 1
1

Sesión oral n.º 2
6

Sesión oral n.º 3
11

Sesión oral n.º 4
17

Sesión oral n.º 5
22

Sesión oral n.º 6
26

Pósteres

Básica
31

Carcinoma hepatocelular
42

Complicaciones de la cirrosis
55

Enfermedad hepática por depósito de grasa
68

Enfermedades colestásicas
77

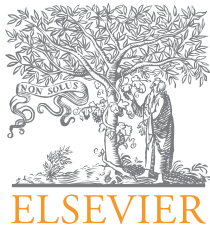
Hepatitis víricas
81

Miscelánea
104

Trasplante hepático
108

Índice de autores

111



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 1

Moderadoras: María Luz Martínez-Chantar y Elena Gómez

SÍNDROME DISMETABÓLICO CON SOBRECARGA FÉRRICA (SDSF)-DIOS- Y SU RELACIÓN CON LAS MUTACIONES EN EL GEN *HFE* Y CON LA ESTEATOSIS HEPÁTICAA. Castiella Eguzkiza^a, E. Zapata Morcillo^b, I. Urreta Barallobre^b, L. Zubiaurre Lizarralde^a, P. Otazua Mendizábal^c, J.M. Alustiza Echeverría^d, E. Salvador Pardo^d y J.I. Emparanza Knorr^b^aHospital de Mendara, Guipúzcoa. ^bHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^cHospital de Mondragón, Guipúzcoa. ^dOsatek Donostia, San Sebastián.

Introducción: El síndrome dismetabólico con sobrecarga férrica (SDSF)-Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS)- se caracteriza por producir hiperferritinemia (HF) con ligera elevación de la concentración hepática de hierro, junto con uno o más factores diagnósticos de síndrome metabólico (obesidad, HTA, dislipemia, y/o metabolismo anómalo de la glucosa) o IMC > 25 kg/m². Se asocia hasta en el 50% con NAFLD/NASH. El diagnóstico se realiza descartando las causas habituales de sobrecarga férrica hepática.

Objetivos: Estudiar los casos de SDSF (DIOS) en una cohorte de pacientes con hiperferritinemia enviados a 6 hospitales del País Vasco y determinar su relación con las mutaciones del gen *HFE* y con la esteatosis hepática.

Métodos: Estudio prospectivo de 312 pacientes consecutivos con HF (> 200 μ g/L mujeres; 300 μ g/L hombres) confirmada en dos determinaciones. Periodo: diciembre 2010-abril 2013. El SDSF-DIOS se diagnosticó cuando el paciente presentaba CHH > 36 μ mol/g por RM, uno o más factores de síndrome metabólico o IMC > 25 kg/m². Criterios de exclusión: mutación C282Y/C282Y, CHH > 80 μ mol/g - hemocromatosis fenotípica-, consumo alcohol > 40 g/día hombres/> 20 g/día mujeres, exclusión VHB-VHC. La CHH fue determinada por RM 1,5 Tesla (SIR method). Hemos realizado sistemáticamente la secuencia T1-weighted en fase y en fase opuesta para determinar la presencia de esteatosis hepática. Hemos estudiado las mutaciones en el gen *HFE* en todos los pacientes.

Resultados: 312 pacientes incluidos (272 hombres/40 mujeres). Edad media 55 (DE 13,5); ferritina media 729,6 (DE 449,6); saturación de transferrina media 40,8 (DE 15,8). 82 pacientes fueron diagnosticados de SDSF (DIOS). En este grupo, las mutaciones *HFE* fueron: H63D/H63D 19 (23,17%), C282Y/H63D 11 (13,41%), C282Y/wt 5 (6,10%), H63D/wt 21 (25,61%). Cuando comparamos los resultados con los de los pacientes de la población general en el País Vasco (H63D/H63D 7,76%; C282Y/H63D 3,45%), las diferencias resultaron estadísticamente significativas para las mutaciones H63D/H63D (p = 0,002) y C282Y/H63D (p = 0,009). En 286 pacientes se llevó a cabo un estudio RM para determinar presencia de EH: en 196 no se halló esteatosis; 90 tuvieron esteatosis (31,47%). En 71 pacientes con SDSF (DIOS), de los 82 del grupo, se llevó a cabo una RM para determinar EH: 13 pacientes presentaron EH (18,31%), 58 no (81,69%). De los 215 pacientes sin SDSF (DIOS) y con RM: 77 EH (35,81%), 138 no EH (64,19%). Cuando comparamos estos dos grupos, la EH fue estadísticamente más frecuente en el grupo sin SDSF (p = 0,006).

Conclusiones: Las mutaciones en el gen *HFE* H63D/H63D y C282Y/H63D se asocian con mayor frecuencia con los pacientes con SDSF (DIOS) que con los de la población general de nuestra región; la esteatosis hepática no es muy prevalente en los pacientes con SDSF y se asocia más frecuentemente con los pacientes sin criterios de SDSF (DIOS).

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL REGORAFENIB EN LA VIDA REAL EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. EXPERIENCIA MULTICÉNTRICA

M. Fraile López^a, M.T. Ferrer^b, A.M. Matilla^c, J.L. Lledó^d, B. Mínguez^e, A. Hernández Albújar^f, C. Perelló^g, J. Fernández Castroagudín^h, C. Rodríguez de Lopeⁱ, M.D. Espinosa Aguilar^j, S. Montoliu^k, M. Sala^l, M. Romero Gutiérrez^m, S. Pascualⁿ, J.J. Urquijo^ñ, D. Morales Arráez^o, M.J. Blanco Rodríguez^p y M. Varela^a^aSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^bServicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cServicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^dServicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^eServicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall

d'Hebron, Barcelona. ^fServicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. ^gSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^hSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁱServicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^jServicio de Digestivo, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ^kServicio de Digestivo, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona. ^lSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^mServicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo. ⁿSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ^oServicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ^pServicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ^qServicio de Digestivo, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz.

Introducción: Regorafenib (REGO) ha demostrado beneficio en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) con tolerancia a sorafenib (SOR) (Bruix et al. Lancet 2017). Por otro lado, los pacientes con efectos adversos dermatológicos > grado 2 en los primeros 60 días con SOR (DAE60) presentan mayor supervivencia (Reig et al. J Hepatol 2014). Además, la aparición de síndrome mano-pie (SMP) impacta de manera positiva en la supervivencia de los pacientes tratados con REGO (Merle et al. ILCA Congress 2017).

Objetivos: 1) Describir la aplicabilidad, efectos adversos (EA) y respuesta radiológica a 3 meses en pacientes tratados con REGO en vida real; 2) Averiguar si la aparición de DAE60 con SOR es predictora de la aparición de SMP con REGO.

Resultados: Se han registrado 65 pacientes (17 centros): en 58 REGO indicado tras SOR (grupo A); en 3 tras SOR y nivolumab (3ª línea) (grupo B); en 4 postrasplante (grupo C). Grupo A: aplicabilidad 82,76%; 7 no ha recibido REGO por progresión sintomática y 3 por falta de autorización. En los 48 restantes: edad mediana 64 años, 79,2% hombres, etiología (%): 27,1 alcohol, 45,8 VHC, 10,41 VHB, 8,3 hígado graso. Al diagnóstico todos estaban asintomáticos, 89,4% Child A, estadios BCLC O/A 39,6%, BCLC-B 39,6%, BCLC-C 20,8%. Tolerancia a SOR estimada mediante dosis final: 70,8% dosis plena (800 mg), 4,2% (600 mg), 25% (400 mg). Mediana de duración de REGO 3 meses (P25-P75 1-6). EA más frecuentes de REGO: astenia, anorexia y SMP, el 16% presentó descompensación de la cirrosis. Un 45,8% había presentado DAE60, que se asoció con mayor supervivencia desde el inicio de SOR sin alcanzar en esta serie significación estadística: media 42,9 (IC95% 30,4-55,5) vs 28 meses (IC95% 19,5-37,2), p = 0,052. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de DAE60 para predecir SMP con Rego fue 88,8%, 80%, 72,7% y 92,3% respectivamente. En los 28 casos con evaluación radiológica al mes 3 de REGO un 35,7% (n = 10) presentó ausencia de progresión respecto al último control con SOR, en que todos habían progresado. La supervivencia mediana desde el inicio de SOR (SOR + REGO) ha sido 15 meses (P25-P75 10-22) y desde el diagnóstico del carcinoma hepatocelular 28,4 meses (P25-P75 20-43). El único factor global asociado a mayor supervivencia ha sido la ausencia de síntomas al inicio del tratamiento con SOR: ECOG PS 0 (n = 54) mediana 21 meses, media 41,9 (IC95% 26,1-57,7) vs ECOG PS 1 (n = 4), media 6,7 meses (IC95% 0,0- 14,8), p = 0,026. Grupo B: aplicabilidad 33%, escaso nº de pacientes y escaso seguimiento para extraer conclusiones. Grupo C: en post- trasplante los EA más frecuentes son astenia, anorexia y diarrea. Ninguno ha presentado SMP.

Conclusiones: En vida real, REGO retrasa la progresión radiológica del CHC en más de un tercio de los pacientes. La ausencia de DAE60 con SOR predice en un 92,3% la ausencia de SMP con REGO, lo cual puede ser útil cuando dispongamos de nuevos tratamientos en 2ª línea.

CINÉTICA DEL RECuento DE POLIMORFONUCLEARES EN EL LÍQUIDO ASCÍTICO. PERITONITIS BACTERIANA PERSISTENTE

A. Amador, A. Cachero, E. Dueñas, L.C. de la Peña, F. Bas, S. Salord, C. Baliellas, X. Xiol y J. Castellote

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

Introducción: El concepto de peritonitis bacteriana persistente no está bien definido. Se ha definido como la presencia de ≥ 250 PMN/ γ L al segundo día o al quinto día de tratamiento. La disminución lenta del recuento de polimorfonucleares (PMN) en líquido ascítico se considera un signo de mal pronóstico a corto plazo en la peritonitis bacteriana espontánea (PBE).

Objetivos: 1. Estudiar la relación entre la cinética de los PMN en líquido ascítico a las 48h y la curación al 2º y 5º día con el pronóstico de la infección. 2. Definir de forma sistemática el concepto de PBE persistente.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 293 episodios de peritonitis bacteriana espontánea diagnosticados en el Hospital de Bellvitge entre 2010 y 2017. Se han recogido variables clínicas, analíticas, microbiológicas y el delta de PMN a las 48h (PMN48) y la curación a las 48 h y 5º día definida como ≤ 250 PMN/ γ L con cultivo negativo. Se ha realizado un análisis univariante y multivariante para determinar los factores predictivos de mortalidad y de curación al 5º día.

Resultados: El 12,7% de los episodios presentaron aumento de PMN a las 48h sobre la cifra basal, y el 20,4% de los episodios no estaban curados al 5º día. La mortalidad intrahospitalaria fue del 17,4%. El AUC-ROC del delta PMN48h fue de 0,598 para la mortalidad (p 0,074) y de 0,731 (p 0,000) para la curación al 5º día. En el análisis multivariante, el aumento PMN a las 48h sobre cifra basal (HR 10,91 [1,2-98,7]) y la ausencia de curación al 5º día (HR 4,84 [1,8-13,8]) fueron factores predictivos independientes de mortalidad intrahospitalaria, así como otros parámetros clásicos como el SIRS al ingreso (HR 3,58 [1,22-10,5]), la urea (HR 1,11 [1,03-1,17]), los leucocitos en sangre periférica (HR 1,07 [1,01-1,14]) y el índice de Child (HR 2,02 [1,44-2,83]). A su vez, la presencia de SIRS (21,9 vs 34,2%, p 0,03), peritonismo (19,2 vs 34,2%, p 0,024), el MELD (20,5 \pm 7,2 vs 23,2 \pm 8,4, p 0,032) y la hiponatremia (134,3 \pm 5,8 vs 131,9 \pm 6,6, p 0,01) se asociaron con la ausencia de curación al 5º día, así como las proteínas (11,5 \pm 7,5 vs 15,6 \pm 9,9, p 0,001) y LDH (1,3 \pm 0,7 vs 2,7 \pm 2,9, p 0,004) en líquido ascítico, sin hallarse diferencias en el cultivo de líquido ascítico, el origen gram negativo o la presencia de resistencia a cefalosporinas y/o quinolonas ni en el tratamiento empírico inadecuado entre ambos grupos.

Conclusiones: 1. El aumento de los leucocitos a las 48h y la ausencia de curación al 5º día se asocian de manera independiente con la mortalidad intrahospitalaria. 2. La paracentesis a las 48h está justificada dado su valor pronóstico. 3. La ausencia de curación al 5º día podría ser la definición más ajustada para PBE persistente.

CÉLULAS MADRE COMO NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y LA CIRROSIS

A. Fernández-Iglesias^{a,b}, G. Pietrosi^c, M. Pampaloni^d, O. Parolini^e, G. Vizzini^c, P.G. Conaldi^c, A. Luca^c, J. Bosch^{a,b} y J. Gracia-Sancho^{a,b}

^aLiver Vascular Biology Research Group-Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS. Barcelona. ^bCIBEREHD. ^cMediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies, IRCCS-ISMETT, Palermo, Italia. ^dRi.MED Foundation, IRCCS-ISMETT, Palermo, Italia. ^eCentro di Ricerca E. Menni, Fondazione Poliambulanza-Istituto Ospedaliero, Brescia, Italia.

Introducción: La cirrosis hepática, junto a sus complicaciones, continúa representando un grave problema de salud. La falta de tratamientos para promover la regresión de la enfermedad abre la posibilidad al uso de terapias regenerativas mediante trasplante de células madre. El principal objetivo de nuestro estudio fue caracterizar los efectos de células madre humanas en un modelo pre-clínico de cirrosis avanzada.

Métodos: Células madre mesenquimales (hMSCs) y epiteliales (hAECs) fueron aisladas de membranas amnióticas de placentas humanas mediante técnicas de digestión enzimática y de gradiente de separación. Ratas cirróticas (por inhalación crónica de CCl₄) recibieron 4x10⁶ de hMSCs, 4 x 10⁶ de hAECs, o vehículo (NaCl 0,9%) (i.p.; n = 10 por grupo). Tras 15 días, se evaluaron diferentes parámetros: a) anidamiento de hMSCs y de hAECs en el hígado mediante detección de componente de mitocondria humana; b) hemodinámica: presión media arterial (MAP), presión portal (PP), flujo venoso portal (PBF) y la resistencia vascular hepática (HVR); c) función microcirculatoria hepática como respuesta de la presión portal de perfusión a dosis crecientes de acetilcolina; d) fenotipo celular hepático (fibrosis, fenotipo de las células estrelladas hepáticas [HSC], fenotipo inflamatorio y endotelial).

Resultados: Se detectó positividad para mitocondria humana en los hígados de las ratas cirróticas tratadas con células madre, las cuales presentaron menor PP que las ratas vehículo (15,4 ± 0,7 mmHg Veh vs 12,8 ± 0,7 hMSCs (-17%)/12,3 ± 1,0 hAECs (-20%); p < 0,01 ambas), sin cambios significativos en el PBF, sugiriendo una mejora en la HVR. De forma similar, ambos grupos exhibieron una marcada mejora en la función microcirculatoria determinada como capacidad vasodilatadora (+166% hMSCs, p = 0,023/+109% hAECs, p = 0,083), sin cambios hemodinámicos sistémicos. El análisis bioquímico en plasma reveló una mejoría en el grupo tratado con hMSCs [bilirrubina -85% p = 0,03; albúmina +18% p = 0,04; AST -40% p = 0,08], sin cambios en el grupo hAECs. Los mecanismos subyacentes a la mejora microcirculatoria se asociaron principalmente a una marcada regresión en el fenotipo de las HSC, promoviendo su desactivación. hMSCs: -90% αSMA, -60% PDGFRβ, -77% TGFβ, -50% TIMP1, -68% col1a1 y -80% desmina. hAECs: -75% αSMA, -32% PDGFRβ, -30% TIMP2, -50% col1a1, sin cambios en desmina. No se observaron cambios en la fibrosis hepática, sin embargo el tratamiento con hMSCs conllevó mejoras en el fenotipo inflamatorio hepático [-65% MCP-1, -74% TNFα] y fenotipo endotelial [-80% CD31, -87% ET-1]. Todo p < 0,05.

Conclusiones: El presente estudio pre-clínico demuestra por primera vez la efectividad, y mecanismo de acción, del trasplante de células madre humanas para el tratamiento de la cirrosis avanzada e hipertensión portal. Los resultados aquí descritos abren la posibilidad de evaluar los posibles efectos beneficiosos de este tratamiento en pacientes con hepatopatía crónica.

DESARROLLO DE NUEVAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE DIANAS EPIGENÉTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL COLANGIOCARCINOMA

G. Álvarez-Sola^a, L. Colyn^a, M.U. Latasa^a, I. Uriarte^a, M. Bárcena-Varela^a, J. Urman^b, R. Urtasun^a, M.L. Martínez-Chantar^c, J.J. García-Marín^d, J.M. Bañales^e, B. Sangro^f, M.J. Iraburu^g, F. Prósper^h, J. Oyarzábalⁱ, C. Berasain^j, M.G. Fernández-Barrena^j y M.A. Ávila^j

^aPrograma de Hepatología, CIMA-Universidad de Navarra, CIBERehd, Pamplona. ^bServicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, IdiSNA, Pamplona. ^cCIC-Biogune, CIBERehd, Bilbao. ^dDepartamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, CIBERehd, Salamanca. ^eInstituto de Investigación BioDonostia, CIBERehd, Ikerbasque, San Sebastián. ^fDepartamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, IdISNA, CIBERehd, Pamplona. ^gDepartamento de

Bioquímica y Genética, Universidad de Navarra, Pamplona.

^hDepartamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, IdISNA, Pamplona. ⁱPrograma de Terapias Moleculares, CIMA-Universidad de Navarra, Pamplona. ^jPrograma de Hepatología, CIMA-Universidad de Navarra, IdISNA, CIBERehd, Pamplona.

Introducción: El colangiocarcinoma (CCA) es un tumor muy agresivo que se desarrolla a partir de las células del epitelio biliar. Frecuentemente el CCA se detecta en estadios avanzados o en localizaciones anatómicas que no permiten un abordaje quirúrgico. Los citotóxicos tradicionales son muy poco eficaces, y los fármacos dirigidos han mostrado una pobre respuesta en ensayos clínicos recientes. Por tanto, es necesario identificar nuevas dianas moleculares que permitan desarrollar terapias efectivas en el CCA. Las alteraciones epigenéticas son frecuentes en muchas neoplasias, incluyendo los tumores hepáticos como el hepatocarcinoma (HCC) y el CCA. Estas alteraciones incluyen la sobreexpresión de enzimas como las DNA metiltransferasas (DNMTs) y las histonas-metiltransferasas (HMTs). En este estudio evaluamos la DNMT1 y la HMT G9a. Ambas enzimas interaccionan física y funcionalmente promoviendo el silenciamiento de genes supresores de tumores y el crecimiento tumoral. Recientemente demostramos que su inhibición presenta un efecto antitumoral en neoplasias hematológicas y en el HCC.

Objetivos: Evaluar la expresión de la DNMT1 y la histona metiltransferasa G9a en muestras de tejido y líneas celulares de CCA humano y la eficacia antitumoral de su inhibición.

Métodos: La expresión de DNMT1 y G9a fue determinada mediante qPCR, inmunohistoquímica y western blot en tejidos y líneas celulares de CCA. La expresión de DNMT1 y G9a se inhibió mediante transfección con siRNAs específicos (siDNMT1 y siG9a) en células de CCA. DNMT1 y G9a se inhibieron farmacológicamente con CM-272 en células de CCA y en el modelo de xenoinjerto en ratones desnudos. CM-272 es la molécula cabeza de serie de un nuevo tipo de inhibidores epigenéticos duales de DNMT1 y G9a dotados de un nuevo mecanismo de acción no competitivo con la S-adenosilmetionina y que no se incorporan al DNA, desarrollados en nuestra institución.

Resultados: La expresión de DNMT1 y G9a se encontró significativamente aumentada en muestras de CCA humano. La inhibición de su expresión mediante siRNAs resultó en una inhibición del crecimiento de células de CCA que resultó aditivo al cotransfectar con siDNMT1 y siG9a. El tratamiento con CM-272 redujo los niveles de dimetilación global de la H3K9 y del DNA, y mostró un potente efecto antiproliferativo (GI50 < 1uM en 6 líneas de CCA). Además, CM-272 redujo drásticamente la capacidad formadora de colonias y potenció en efecto antitumoral del cisplatino y de un inhibidor del factor de supervivencia Mcl-1 en células de CCA. CM-272 también inhibió el crecimiento de xenoinjertos de células de CCA.

Conclusiones: DNMT1 y G9a se encuentran sobreexpresados en el CCA humano. Su inhibición genética demostró un efecto antiproliferativo en células de CCA. El inhibidor dual CM-272 presentó una gran eficacia antitumoral in vitro e in vivo. Estos datos, junto al excelente perfil farmacocinético y toxicológico ya conocido de esta molécula, apoyan su potencial antitumoral en el CCA.

EXCELENTE PRONÓSTICO A LARGO PLAZO EN PACIENTES CAUCÁSICOS HBEAG NEGATIVOS EN ZONA GRIS SIN TRATAMIENTO ANTIVIRAL

M. Bonacci, S. Lens, Z. Mariño, M.C. Londoño, S. Rodríguez-Tajes, M. García-López, A. Mas, S. Pérez del Pulgar, J.M. Sánchez-Tapias y X. Forn

Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: La zona gris (ZG) es un estado que incluye pacientes que no cumplen los criterios de portador inactivo [(PI) ADN-VHB < 2.000 IU/ml/ALT < 40 U/L] o hepatitis B crónica HBeAg-nega-

tivo [(CHB) ALT > 80 U/L, ADN-VHB > 2.000 UI/ml y fibrosis (≥ 2), o ALT > 80 U/L y ADN-VHB > 20.000 UI/ml].

Objetivos: Evaluar y comparar la historia natural de pacientes en ZG y PI en ausencia de tratamiento antiviral.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes HBeAg-negativos no cirróticos con ADN-VHB ≤ 20.000 UI/ml y ALT ≤ 80 U/L. Al inicio del estudio los pacientes se agruparon en: 1) PI; 2) ZG-1 (ADN-VHB < 2.000 UI/ml y ALT 40-80 U/L); 3), ZG-2 (ADN-VHB 2.000-20.000 IU/ml y ALT < 40 U/L), y ZG-3 (DNA-VHB 2.000-20.000 IU/ml ALT 40-80 U/L). Los resultados fueron analizados también según valores normales de ALT descritos por AASLD (19 U/L mujeres/30 U/L hombres).

Resultados: Se incluyeron 287 pacientes: 137 PI y 150 en ZG (60 ZG-1, 54 ZG-2 y 36 ZG-3). El 84% eran caucásicos. No hubo diferencias en las características basales entre grupos. Los scores APRI, FIB-4 y GPR descartaron fibrosis avanzada en todos los pacientes. En 185 (64%) pacientes con suero disponible se realizó el genotipado (GT) del VHB. La prevalencia de GT A, D, F, B/C y E/H fue del 48%, 36%, 6,5%, 6,5% y 3%, respectivamente, con similar distribución entre grupos. Tras una mediana de 8,2 (5-19) años de seguimiento, el 30% de PI presentó fluctuaciones de ALT > 40 U/L y el 6,6% de PI y el 28% de pacientes en ZG de ALT > 80 U/L. El 23% de PI presentó fluctuaciones de DNA-VHB > 2.000 UI/ml mientras que el 3% de PI y en el 40% de los ZG presentaron > 20.000 UI/ml. Al final del seguimiento, un 18% de PI y un 13% de ZG presentaron pérdida del HBsAg ($p = ns$), siendo todos los pacientes GT A/D. Además, 60/131 (45%) pacientes en ZG evolucionaron a PI. De hecho, el GT A se asoció a positivamente con la pérdida del HBsAg [HR = 2,6 (1,1-6); 0,01] mientras que los picos de DNA-VHB > 2.000 UI/ml se correlacionaron negativamente con la evolución a PI [HR = 0,31 (0,16-0,62); 0,01] y la pérdida del HBsAg [HR = 0,54 (0,4-0,8); 0,01]. La progresión a CHB se produjo solo en 18 (6,3%) pacientes en ZG y fue más frecuente en GT B/C (33%) comparado con GT A/D (8%). Los scores de fibrosis y la elastografía hepática descartaron la presencia de fibrosis avanzada en todos los grupos al final del estudio. Un paciente no cirrótico GT C desarrolló HCC. Pese a que una mayor proporción de pacientes (227/287) fueron clasificados como ZG al inicio según criterios diagnósticos AASLD, los resultados a largo plazo fueron igualmente favorables.

Conclusiones: Los pacientes caucásicos en ZG tienen un excelente pronóstico a largo plazo en ausencia de tratamiento, con una alta tasa de pérdida del HBsAg y baja progresión a CHB. Basado en

estos resultados, el tratamiento antiviral es innecesario en la mayoría de los HBeAg- en ZG, particularmente si el genotipo VHB es A/D. El genotipado del VHB es puede ayudar a predecir la evolución de pacientes.

DISEÑO Y COSTE-EFECTIVIDAD DE UNA POLÍTICA DE ELIMINACIÓN DEL VHC BASADA EN UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO ACTUALIZADO (COHORTE ETHON)

A. Cuadrado^a, C. Perelló^b, S. Llerena^a, M.D. Escudero^b, M. Gómez^b, Á. Estébanez^a, L. Puchades^c, M.A. Serra^c, L. Rodríguez^b, J. Cabezas^a, J.L. Calleja^b y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Santander.

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. ^cServicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia.

Introducción: La eliminación del VHC es una posibilidad real en un país con acceso universal a los DAAs. Para conseguirlo es imprescindible el cribado de la población general.

Objetivos: Diseño de una política de cribado poblacional no universal dirigida en función de los resultados obtenidos en el estudio ETHON.

Métodos: Estudio epidemiológico, poblacional y transversal efectuado entre julio 2015 y marzo 2017. Los participantes han sido seleccionados a través de una muestra aleatoria y representativa con estratificación en función del estatus socioeconómico, ámbito rural/urbano y edad. Se recogieron datos antropométricos, demográficos, analíticos y serológicos. Se efectuó un análisis de la eficacia de diferentes escenarios de cribado poblacional del VHC. Este análisis se efectuó en 3 etapas: Coste del proceso de selección, eficiencia del proceso de evaluación y coste-efectividad del programa de detección + tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 12.515 sujetos (edad media 50,35 años; 41% hombres) (tabla). Prevalencia de anti-VHC = 1,23%, 40 de los cuales fueron ARN-VHC detectable (0,32%). La prevalencia fue mayor en varones ($p < 0,001$), nivel educativo bajo ($p < 0,001$) y

Rango edad	n	Anti VHC (+)	Prevalencia anti-VHC	VHC PCR positivo	Prevalencia PCR positivo	Conoce la enfermedad	PCR(-) por tto. previo	PCR(-) aclarador espontáneo	Población española estimada 2017 INE	Población española estimada anti-VHC	Población española estimada PCR positiva
20-24	368	1	0,27	1	0,27	1	0	0	2.261.020	6.105	6.105
25-29	409	1	0,24	1	0,24	1	0	0	2.518.366	6.044	6.044
30-34	668	4	0,59	1	0,14	0	0	2	2.961.043	17.470	4.145
35-39	1.237	6	0,48	2	0,16	6	3	1	3.716.570	17.840	5.947
40-44	1.592	9	0,56	3	0,18	5	0	3	3.960.335	22.178	7.129
45-49	1.638	25	1,52	5	0,3	17	4	14	3.742.512	56.886	11.228
50-54	1.706	33	1,93	11	0,64	19	8	10	3.524.707	68.027	22.558
55-59	1.519	28	1,84	7	0,46	18	6	6	3.151.461	57.987	14.497
60-64	1.299	20	1,53	4	0,26	11	6	8	2.636.543	40.339	6.855
65-69	1.124	9	0,8	2	0,17	5	0	5	2.370.045	18.960	4.029
70-74	686	11	1,6	1	0,29	5	1	6	2.058.779	32.940	5.970
75-79	269	7	2,6	2	0,74	4	2	1	1.537.204	39.967	11.375
Totales	12.515	154	1,23	40	0,32	92	30	56	34.438.585	384.744	105.882
						59,1%	26%	49%			

con factores de riesgo de transmisión ($p < 0,001$). El 59% conocían la existencia de la infección. La prevalencia de viremia es máxima entre los 45 y 59 años (45-49: 0,30%; 50-54: 0,64%; 55-59: 0,46%), agrupando más del 50% de los casos. La estrategia de cribado del VHC y su posterior tratamiento presenta ratios coste-efectividad incrementales inferiores a 6000 euros en cualquier escenario. El

análisis por cohortes de edad demuestra que la estrategia de cribado es coste-efectiva en cualquier corte de edad, siendo especialmente efectiva entre los 45 y 49 años.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que una estrategia de cribado y tratamiento dirigido a los sujetos entre 45 y 60 años es altamente coste-efectividad.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 2

Moderadores: *Xavier Torras y Beatriz Mínguez*

EL CRUCE DE BILIRRUBINA Y PROTROMBINA MEJORA LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DEL CLIF-C ACLF SCORE EN PACIENTES CON ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE

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

UCI Hepática y Digestiva, Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: El fracaso hepático agudo-sobre-crónico (ACLF) asocia una alta mortalidad y recientemente se ha propuesto un modelo pronóstico específico (CLIF-C ACLF). Algunos pacientes con ACLF presentan valores de bilirrubina (mg/dL) superiores al índice de protrombina (%), lo que se postula como marcador de pronóstico ominoso aunque nunca se ha comprobado. El estudio actual evalúa el papel pronóstico del cruce bilirrubina/protrombina en una cohorte contemporánea de pacientes con ACLF.

Métodos: Se recogieron retrospectivamente pacientes ingresados en UCI (2008-16) con criterios de ACLF y se analizó la supervivencia libre de trasplante a 28 y 90 días. Se identificaron los pacientes que en algún momento presentaron valores de bilirrubina (mg/dL) superiores al índice de protrombina (%). Se recogieron los días desde el ingreso al evento cruce, día de decisión de limitación terapéutica y muerte. Se evaluó la predicción del modelo CLIF-C ACLF al tercer día, solo y asociado a la variable cruce. Se estudió la discriminación y calibración de los modelos (ROC y test Hosmer-Lemeshow) y la mejora del CLIF-C ACLF score al añadir la variable cruce mediante el test de Delong.

Resultados: Se incluyeron 366 pacientes con ACLF grados 1(25%), 2(41%) y 3(34%). Las etiologías de la cirrosis fueron alcohol (55%), VHC (29%), alcohol + virus (11%) y otros (5%) y las causas de ingreso fueron sepsis (35%), hemorragia (21%), encefalopatía (18%) y otros (26%). En 54 (15%) pacientes se observó el cruce de bilirrubina/protrombina, que asoció una alta mortalidad a los 28 y 90 días: 89% de (47 muertes, 1 trasplante) y 98% (51 muertes, 2 trasplantes). La mediana de tiempo desde el ingreso al cruce fueron 5,5 días (IQR

15), desde el cruce a la limitación terapéutica (en 33/54 pacientes) fueron 4 días (IQR 9,5) y desde el cruce a la muerte fueron 4,5 días (IQR 12). El score CLIF-C ACLF al tercer día pronosticó correctamente la mortalidad a 28 y 90 días: AUROC 0,831 (0,79-0,88) y 0,804 (0,76-0,85), respectivamente. El cruce de bilirrubina/protrombina se asoció a la mortalidad a los 28 y 90 días independientemente del CLIF-C ACLF score: OR 11,9 (4,5-31,5) y 35,6 (4,7-270), respectivamente. La adición de esta variable al CLIF-C ACLF mejoró significativamente sus predicciones a 28 y 90 días: AUROC 0,865 y 0,837 respectivamente (DeLong test $p < 0,05$). La calibración del score CLIF-C ACLF con o sin variable cruce fue buena a los 28 y 90 días (test H-L $p = ns$). En pacientes que presentaron el evento cruce, el CLIF-C ACLF score calculado en ese momento no mejoró el rendimiento del modelo. El MELD y Child-Pugh scores mostraron subóptimas predicciones de mortalidad (AUROC $< 0,7$).

Conclusiones: En pacientes con ACLF ingresados en UCI el cruce de valores de bilirrubina y protrombina se asoció a una alta tasa de mortalidad. Esta variable mejoró las predicciones del CLIF-C ACLF score y podría ser una herramienta útil para decidir la limitación del tratamiento médico estándar.

LA PRESENCIA DE HEPATITIS B CRÓNICA ES UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES HBEAG NEGATIVO

M. Riveiro-Barciela^{a,b}, C. Marcos-Fosch^a, F. Martínez-Valle^c, F. Bronte^d, O. Orozco^e, I. Sanz-Pérez^c, D. Torres^d, M.T. Salcedo^e, S. Petta^d, R. Esteban^{a,b} y M. Buti^{a,b}

^aServicio de Hepatología, Departamento de Medicina interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

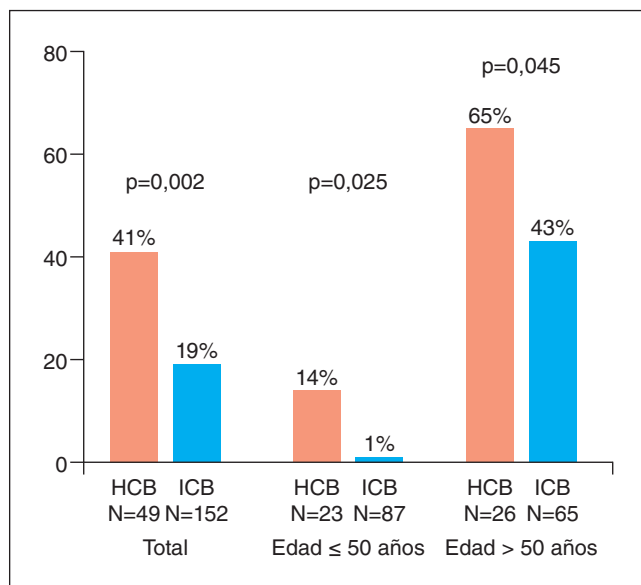
^cServicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dSezione di Gastroenterologia, DiBiMIS, Università di Palermo, Palermo, Italia. ^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: Algunas infecciones como el VHC se han asociado a un riesgo aumentado de arteriosclerosis, principalmente en sujetos con fibrosis avanzada. La infección crónica por

VHB se ha asociado a un mayor grosor íntima-media (GIM) que sujetos no infectados [Riveiro-Barciela M. EASL 2016]. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica (AS) y factores asociados en una cohorte amplia de sujetos HBeAg negativo.

Métodos: Estudio prospectivo colaborativo (Di.Bi.M.I.S., Palermo y H. Vall d'Hebron) con 201 pacientes HBeAg negativo sin tratamiento antiviral ni antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a las guías de EASL (49 hepatitis crónica B -HCB- y 152 infección crónica B -ICB-). Se evaluaron parámetros analíticos, antropométricos, elastografía hepática y ecodoppler carotídeo. La AS fue definida como un GIM incrementado ($\geq 1,2$ mm) y/o la presencia de placa de ateroma [Criterios de Mannheim].

Resultados: Un total de 49 (24,4%) pacientes presentaban AS. La prevalencia de AS fue mayor en los sujetos con HCB que ICB (42% vs 19%, $p = 0,002$). El impacto de HCB en la AS se mantuvo cuando los pacientes se estratificaron por edad (≤ 50 años: 14% vs 1%, $p = 0,025$; > 50 años: 65% vs 43%, $p = 0,045$). El análisis univariante mostró asociación entre AS y la exposición tabáquica, consumo de alcohol, hipertensión arterial, dislipemia, el estado de HCB y valores aumentados de GGT, Hb A1c y CAP. El análisis multivariado evidenció que la edad avanzada (OR 1,11, $p < 0,001$) y el estado de HCB (OR 4,1, $p = 0,004$) eran los factores independientes asociados a AS.



Conclusiones: En los pacientes con infección crónica por VHB HBeAg negativo la presencia de lesión hepática es un factor de riesgo independiente de arteriosclerosis subclínica. Estos resultados sugieren que la infección crónica por VHB, especialmente en fase de HCB, puede tener un papel como factor de riesgo cardiovascular.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR ASOCIADO A ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

S. Torrecilla^{a,b}, R. Pinyol^a, D. Sia^b, L. Wei-Qiang^{b,c}, H. Wang^d, A. Moeini^a, C. Montironi^a, L. Bassaganyas^a, C.P.M.S. de Oliveira^e, V.A. Alves^e, A. Lachenmayer^f, S. Roessler^g, B. Mínguez^h, P. Schirmacher^g, P.Boffetta^b, J.F. Dufour^f, S.N. Thung^b, A. Uzilov^d, F.J. Carrilho^e, Ch. Chang^b y J.M. Llovet^{a,b,i}

^aLaboratori de Recerca Translacional en Oncologia Hepàtica, BCLC, IDIBAPS, CIBERehd, Hospital Clinic, Barcelona Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. ^bMount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Department of Pathology, Recanati Miller Transplantation Institute), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. ^cDepartment of Anatomical Pathology, Singapore General Hospital, Singapur. ^dSema4, a Mount Sinai venture, Stamford, CT, EE. UU. ^eDepartment of Gastroenterology, University of São Paulo-School of Medicine, São Paulo, Brasil. ^fDepartment of Visceral Surgery and Medicine, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Suiza. ^gInstitute of Pathology, University Hospital, Heidelberg, Alemania. ^hLiver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut of Research (VHIR), CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. ⁱInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

Introducción: La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es un factor de riesgo emergente para el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC). No obstante, la patogénesis molecular de los tumores NASH-CHC está poco definida. El objetivo del presente estudio es caracterizar el perfil molecular de NASH-CHC.

Métodos: Un total de 279 muestras de pacientes NASH-CHC resecaados/trasplantados ($n = 105$) y de pacientes NASH ($n = 174$) fueron recogidas retrospectivamente en 6 centros. NASH fue diagnosticado histopatológicamente según el sistema de valoración establecido. La caracterización genómica se realizó en 158 muestras parafinadas con información clínica, incluyendo: análisis del transcriptoma ($n = 52$ NASH-CHC; $n = 103$ NASH), secuenciación de exomas ($n = 31$ NASH-CHC, incluyendo 17 casos previamente publicados) y SNP-array ($n = 44$ NASH-CHC).

Resultados: Los pacientes de la cohorte NASH-CHC presentaron una edad más avanzada que los de la cohorte NASH (media de edad 56 vs 65, $p < 0,001$) y una mayor prevalencia de género masculino (39% vs 76%, $p < 0,001$). Asimismo, los casos NASH-CHC presentaban mayor prevalencia de diabetes (49% vs 78%, $p = 0,001$), hipertensión (49% vs 81%, $p < 0,001$) y cirrosis (27% vs 75%, $p < 0,001$). El perfil de expresión de las muestras NASH mostró asociación con vías metabólicas en el grupo control (vs NASH-CHC, $p < 0,01$). Por el contrario, los tumores NASH-CHC mostraron activación de vías de señalización relacionadas con la transición epitelio-mesénquima ($p < 0,05$) y pro-inflamatorias (TNFA-NFKB, TGF β 1 y IL1, $p < 0,001$). El análisis no supervisado de los tumores NASH-CHC reveló la presencia de CHC de la subclase "proliferación" y "no proliferación" (~50% en cada caso). A nivel mutacional, los tumores NASH-CHC presentaron alteraciones en oncogenes ya descritos en CHC siendo CTNNB1 (32%), TP53 (19%), KEAP1 (6,5%) and SETD2 (6,5%) los genes más prevalentes, seguidos por ARID1A, ARID2, ATM, NFE2L2, JAK3 (3% de las muestras). Estos análisis también mostraron mutaciones ACVR2A - receptor de la familia TGF β - en un 13% de los NASH-CHC. El análisis de firmas mutacionales identificó 27 de las firmas previamente descritas en COSMIC (mediana: 4 firmas/tumor, rango de 1-8). Concretamente, firmas mutacionales descritas en cáncer de hígado (#5, #16, #24) se identificaron en un 30-50% de los pacientes, y firmas que hasta el momento no relacionadas con CHC (#8, #29), en ~20% de las muestras.

Conclusiones: NASH-CHC se caracteriza por la activación de vías pro-inflamatorias como TNFA-NFKB, TGF β y IL-1, sugiriendo un papel de estas vías en la carcinogénesis de este cáncer. Asimismo, el receptor ACVR2A relacionado con TGF β se ha identificado como el oncogén más frecuentemente mutado después de CTNNB1 y TP53. Se han identificado firmas mutacionales no relacionadas con CHC en un ~20% de los NASH-CHC analizados.

EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL IMPACTO DE LOS AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA TRAS 2 AÑOS DEL PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN ESPAÑA

J. Turnes^{a,b}, R. Domínguez-Hernández^c y M.Á. Casado^c

^aComplejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra.

^bInstituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

^cPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid.

Objetivos: Realizar un análisis coste-utilidad (ACU) del acceso de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) tras dos años desde la implementación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEACH), en España.

Métodos: El ACU se simuló mediante un modelo de Markov, comparando el tratamiento con los nuevos AAD (estrategia post-AAD) frente a los tratamientos previos (pre-AAD) tras dos años desde la aprobación del PEACH. La respuesta viral sostenida, características clínicas, número de pacientes tratados, transiciones entre estados, costes de tratamiento, manejo de la enfermedad, y utilidades de cada estrategia se basaron en la literatura y datos nacionales publicados. Aplicando una tasa de descuento anual del 3%, los resultados se expresaron como costes directos sanitarios (€, 2016), años de vida ajustados por calidad (AVAC) y eventos clínicos evitados. Se realizaron análisis de sensibilidad univariantes.

Resultados: La estrategia post-AAD se asoció con un aumento en AVACs (17,9 vs 14,4), mayores costes (28.935€ vs 22.947€) mostrando una relación coste-utilidad incremental (RCUI) de 1.709€/AVAC. Durante toda la vida del paciente, la estrategia post-AAD evitaría 13.791 (87%) casos de cirrosis descompensada, 8.573 (74%) de hepatocarcinoma, 1.761 (84%) trasplantes hepáticos y 14.659 (82%) muertes por causa hepática vs la estrategia pre-AAD. Los análisis de sensibilidad confirmaron los resultados.

Conclusiones: La implantación del PEACH en España (estrategia post-AAD) puede considerarse una opción eficiente para el tratamiento de la HCC, obteniendo un coste por AVAC inferior al umbral de eficiencia utilizado en España y una reducción significativa de eventos clínicos asociados a la enfermedad.

EFFECTO DE LA DIETA Y LA EXPRESIÓN DE ARMC/ARMCX EN EL DESARROLLO DE HEPATOCARCINOMA EN UN MODELO DE RATÓN KO

M. Higuera^a, Y. Manso^b, A. Gavalda^c, S. Mirra^b, M.T. Salcedo^d, M. Ventura-Cots^e, J.M. Balibrea^f, F. Villarroja^c, E. Soriano^b y B. Mínguez^{g,h}

^aEnfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona. ^bRegeneración y Neurodesarrollo, Biología Celular, Universitat de Barcelona. ^cFisiología del Tejido Adiposo, Bioquímica y Biología Molecular, Universitat de Barcelona.

^dAnatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^eMII Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall Hebron, Barcelona. ^fEndocrinología, Metabolismo y Cirugía Bariátrica, Hospital Universitari Vall Hebron, Barcelona.

^gEnfermedades Hepáticas, Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona. ^hCiberehd.

Introducción: La familia de genes ARMC/ARMCX está implicada en la regulación de la biología mitocondrial y se ha relacionado con la vía de señalización WNT/B-Catenin. Estos genes muestran cambios dinámicos en su expresión en función del ayuno en modelos animales experimentales. Un modelo de ratón ARMCX3-KD, muestra fenotipo obeso y esteatosis hepática. Casi un 30% de casos de hepatocarcinoma (HCC) están relacionados con esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Se desconocen los mecanismos moleculares subyacentes responsables de su desarrollo en estas circunstancias.

Nuestro objetivo es estudiar el rol de la dieta y los genes ARMC/ARMCX3 en el desarrollo de HCC en un modelo animal ARMCX3-KO, así como sus niveles de expresión en muestras humanas de HCC y NASH e investigar el potencial mecanismo funcional subyacente de estos genes en modelos in vitro.

Métodos: Se inyectaron ratones ARMCX3-KO con DEN a los 15 días del nacimiento y se mantuvieron bajo dieta control (CD), o dieta alta en calorías (HFD) durante 32 semanas. Tras la eutanasia, se contaron y midieron tumores en cada grupo experimental. Se analizó la expresión génica y proteica mediante qRT-PCR, WB e IHC en tejido fresco congelado de hígado de pacientes Control (LC, n = 19), NASH (n = 25), Cirróticos (Cirrh, n = 22) y HCC (HCC, n = 22) y se validaron los resultados en una cohorte más amplia de tejido parafinado de pacientes LC (n = 9), NASH (n = 16), Cirrh (n = 42) y HCC (n = 48). Se silenciaron los genes ARMCX3 y ARMC10 mediante siRNAs en líneas celulares de HCC y se realizaron ensayos de viabilidad, invasividad y clonalidad.

Resultados: Los ratones WT-HFD desarrollaron un mayor número de tumores que los WT-CD (20,92 ± 3,31 vs 1,83 ± 0,47, p < 0,001), mientras que los ARMCX3-KO-HFD desarrollaron un menor número de tumores que el grupo WT-HFD (8,44 ± 1,76 vs 20,92 ± 3,31, p < 0,001). Aunque la expresión de ARMCX3 no presentó diferencias significativas, un 35% de HCC y un 12,5% de NASH (2/16), sobreexpresan ARMCX3 y un 30% de HCC muestran una IHC positiva. La expresión ARMC10, fue superior en muestras de HCC (3,9 ± 0,59, p < 0,001) y NASH (4,19 ± 0,37, p < 0,05), que además mostró una correlación positiva con la sobreexpresión de CTNBN1, comparado con LC (0,90 ± 0,18) y Cirrh (2,44 ± 0,67). Un 23% de muestras de HCC mostraron positividad en la IHC. El silenciamiento de ARMC10/ARMCX3 mediante siRNAs en tres líneas celulares de HCC disminuyó la viabilidad celular en más de un 70%. Además el número de colonias formadas y la capacidad de invasión fueron significativamente inferiores en las células silenciadas con siRNAs anti ARMC10 y ARMCX3.

Conclusiones: En el modelo DEN-HCC, la dieta rica en grasas produjo más HCC y de mayor tamaño que la dieta estándar, de forma significativa en presencia de ARMCX3, sugiriendo un papel de ambos en el proceso de hepatocarcinogénesis. El silenciamiento de ARMCX3 en experimentos in vitro apoyan su implicación funcional.

FIBROSCAN COMO MÉTODO DE SCREENING PARA LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN LA POBLACIÓN GENERAL. ANÁLISIS DE COSTE-EFICACIA UTILIZANDO DATOS PROSPECTIVOS DE COHORTES INDEPENDIENTES DE EUROPA Y ASIA

M. Serra^a, I. Graupera^{b,c,d}, Ll. Caballería^{d,e}, N. Fabrellas^{c,d,f}, C. Expósito, R. Hernández^g, M.S. Thiele^h, D. Roulotⁱ, N. Guha^j, F. Lammert^k, V. Wong^l, L. Castéra^m, S. Darwish Muradⁿ, P. Torán^e, G. Pera^e y P. Ginés^{b,c,d,h}

^aCentre de Recerca en Economia i Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. ^bHospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

^cIDIBAPS. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^eUnitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Mataró. ^fEscola de Infermeria, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^gCAP La Marina, Institut Català de la Salut, Barcelona. ^hDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Odense Patient Data Exploratory Network (OPEN), Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. ⁱUnité d'Hépatologie, Hopital Avicenne, Francia. ^jNIHR Nottingham Digestive Diseases Biomedical Research Unit, University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido. ^kDepartment of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Alemania. ^lInstitute of Digestive Disease, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. ^mDepartment of Hepatology,

Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy; Université Paris VII, INSERM UMR 1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Paris, Francia. ^aDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Países Bajos. ^bUniversitat de Barcelona, Barcelona.

Introducción y objetivos: El aumento progresivo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) asociado a la epidemia global de obesidad y diabetes plantea un desafío a nuestro sistema actual de salud en términos de diagnóstico y manejo de estos pacientes. El objetivo de este estudio es analizar si un programa de screening utilizando la elastografía hepática (EH) como herramienta diagnóstica para detectar la presencia de fibrosis hepática significativa es coste-efectivo en poblaciones de riesgo.

Métodos: Se combinaron los datos de 7 estudios con poblaciones heterogéneas de 6 países (5 europeos y 1 asiático), a los que se les había realizado una EH como método de screening para detectar fibrosis hepática (n = 6.295 pacientes). Un subgrupo de pacientes (n = 295) tenía biopsia hepática. Se utilizaron varias técnicas de análisis de datos (árboles de inferencia condicional, regresión logística y modelos de selección de muestra de Heckman) para explorar la relación entre variables demográficas, comorbilidades, EH y fibrosis hepática diagnosticada mediante biopsia. Los resultados se utilizaron para ajustar los parámetros de un modelo de coste-efectividad publicado (2017) para desarrollar una estrategia de estratificación comunitaria basada en el riesgo en cada una de las 6 poblaciones.

Resultados: La población presentaba una edad media = 54,7 (12,2) años, IMC medio = 27 (4,9), valor de EH medio = 5,9 Kpa (5,0). Se investigó si el subgrupo de pacientes con biopsia tenía un sesgo de selección, el Heckman's inverse Mills ratio fue de -0,23, p = 0,343, descartándose el sesgo por selección. El valor de EH de 9,1 kPa fue el que proporcionó la mejor precisión discriminativa (DA) para los estadios de fibrosis \geq F2, AUC = 77,46% (IC95%: 0,71 a 0,83). Un total de 343 (5,45%) pacientes presentaron valores de EH por encima de 9,1Kpa. La ratio coste-efectividad incremental (RCEI) media de la estrategia de estratificación de riesgos osciló entre 4.034 € (IC95%: 4.531-2.853 €) por año de vida ajustado por calidad (AVAC) y 849 € (IC95%: 1.533-603 €) por AVAC, en función de la población destinataria.

Conclusiones: Los resultados sugieren que un programa de screening orientado a poblaciones con factores de riesgo para enfermedades hepáticas en el ámbito de atención primaria es una intervención coste-efectiva para los sistemas de salud. En comparación con datos del programa de cribado del carcinoma hepatocelular (CHC), nuestros hallazgos sugieren que una detección precoz de la fibrosis asociada con la EHGNA conlleva un aumento alrededor de 10 veces en eficiencia para contextos europeos y asiáticos.

SHUNT PORTOSISTÉMICO EXTRAHEPÁTICO CONGÉNITO (MALFORMACIÓN DE ABERNETHY): ESTUDIO INTERNACIONAL OBSERVACIONAL DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

A. Baiges Aznar^a, F. Turon Masferrer^a, M. Simon-Talero^b, S. Tasayco^b, J. Bueno^c, K. Zekrini^d, A. Plessier^d, S. Coenen^e, A. Majumdar^f, A. de Gottardi^g, A. Shukla^h, F.J. Carrilhoⁱ, L.S. Nacif^j, M. Primignani^j, F. Nevens^k, P. Witters^k, B. Procopet^l, F. Piscaglia^m, C. Álvarez-Navascuésⁿ, J. Martínezⁿ, L. Téllezⁿ, B. de Koning^o, V. Hernández-Gea^p, D. Patch, W. Laleman^q, H. Hartog^q, D. Valla^d, M. Pérez-LaFuente^r, J. Genesca^a y J.C. García-Pagán^a

^aHepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ^bLiver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona. ^cPediatric Surgery Department, Hospital Universitari Vall

d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^dService d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, Francia. ^eDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. ^fSheila Sherlock Liver Unit and UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and UCL, Londres, Reino Unido. ^gHepatology, Clinic of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital and Department of Clinical Research, University of Bern, Suiza. ^hDepartment of Gastroenterology, Seth G. S. Medical College & KEM Hospital, Mumbai, Maharashtra, India. ⁱDigestive Organ Transplantation Division, Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brasil. ^jFirst Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Cà Granda Maggiore Hospital Foundation, Milán, Italia. ^kDepartment of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Bélgica. ^lDepartment of Gastroenterology, 3rd Medical Clinic, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology O Fodor, Cluj-Napoca, Rumania. ^mUnit of Internal Medicine, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bolonia, Italia. ⁿAparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^oDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, University of Alcalá, Madrid. ^pDivision of Pediatric Gastroenterology, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Países Bajos. ^qHepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ^rDivision of HPB and Transplant Surgery, Department of Surgery, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. ^sInterventional Radiology Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: Los shunts portosistémicos congénitos extrahepáticos (CEPS, Malformación de Abernethy) son una malformación rara en la que el retorno venoso esplácnico no drena al hígado sino que se dirige directamente a la circulación sistémica. Hay 2 tipos de CEPS: Tipo I, ausencia completa de venas portales intrahepáticas, y Tipo II, en el que las venas intrahepáticas portales son permeables pero la mayoría del flujo portal se dirige al shunt portosistémico. El rango de manifestaciones clínicas del CEPS es amplio habiendo pacientes asintomáticos mientras otros desarrollan encefalopatía hepática (HE), hipertensión pulmonar (HTPa) o hepatocarcinoma (CHC). Se han descrito menos de 300 casos de CEPS siendo la mayoría casos aislados o series cortas. El objetivo de este estudio es caracterizar las manifestaciones clínicas y evolución a largo plazo de una cohorte de pacientes con CEPS.

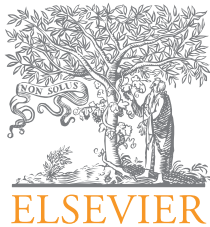
Métodos: Estudio multicéntrico internacional retrospectivo observacional. Los shunts portosistémicos intrahepáticos no han sido incluidos. Se han recogido datos demográficos, de imagen, analíticos y clínicos.

Resultados: Se incluyeron 48 pacientes con CEPS (58% mujeres) de los que el 62,5% eran Tipo I y 37,5% Tipo II. La edad mediana al diagnóstico fue de 21,5 ± 18 años (rango 0-66) y fueron seguidos hasta los 30,5 ± 17 años (rango 0-68). 23 pacientes (48%) presentaban alguna malformación congénita asociada, la mayoría cardíaca. 9 pacientes (19%) se mantuvieron asintomáticos sin EH, HTPa ni nódulos durante todo el seguimiento, con una edad mediana al final del seguimiento de 31 años (rango 0-67). 12 pacientes (25%) presentaron EH, con una probabilidad actuarial de presentar EH a los 5, 10 y 20 años del 3, 7 y 17%. 5 pacientes tenían EH crónica, 3 recurrente (> 1 episodio/año) y 4 esporádica. 9 pacientes desarrollaron EH antes de los 25 años (EH temprana) pero hubo un grupo de 3 pacientes que la desarrollaron después de los 50 años (EH tardía). El 75% de las EH tempranas eran CEPS Tipo I mientras que el 67% de las EH tardías eran tipo II. En 36 pacientes (75%) se identificaron nódulos hepáticos: 19,4% tenían un nódulo único, el 55,6%

tenían entre 2 y 10 nódulos y el 25% tenían más de 10 nódulos. 19 pacientes presentaban nódulos benignos (9 HNF, 7 NHR, 3 inespecíficos) mientras que 9 pacientes tenían adenoma y 8 CHC. Todos los pacientes CHC eran CEPS Tipo I ($p = 0,03$) y la mayoría (87,5%) eran hombres ($p = 0,01$). 6 pacientes presentaron disnea (edad mediana 13,5 años (rango 2-48), confirmándose posteriormente La evaluación cardiopulmonar de todos ellos confirmó la presencia de HTPa.

12 pacientes asintomáticos también fueron evaluados observando que 2 de ellos también tenían HTPa. La supervivencia libre de trasplante a los 20 y 40 años fue del 95 y 88% respectivamente (6 TOH, 3 muertes -una de ellas después del trasplante).

Conclusiones: Los pacientes con CEPS pueden desarrollar complicaciones graves que condicionan morbilidad importante y por tanto requieren seguimiento estrecho.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 3

Moderadores: Jesús Bañales e Isabel Graupera

EL HEPAMET SCORE ES SUPERIOR A NFS Y FIB-4 EN LA DETECCIÓN NO INVASIVA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON EHGNA

J. Ampuero^a, R. Aller^b, R. Gallego-Durán^a, J.M. Bañales^c, J. Crespo^d, E. Vilar-Gómez^e, S. Petta^f, C. García-Monzón^g, N. Mora-Cuadrado^h, M. Castellanos Fernández^e, A. Craxi^f, M.J. Pareja^h, R. Jiménez-Agüero^c, J. Caballeríaⁱ, M.T. Arias-Loste^d, D. Escudero-García^j, J. Gómez-Camarero^k, J.L. Calleja^l, D.A. de Luis Román^b, L. González Fabián^e, V. di Marco^f, Á. González-Rodríguez^g, M. Latorre^m, A. Albillosⁿ, V. Aguilar-Urbano^o, J. Salmerón^o, J.L. Olcoz-Goñi^p, P. Aspichueta^q, Á. Santos-Laso^c, O. lo Iacono^r, P. Iruzubieta^s, I. Graupera^t, M. García-Torres^l, E. Badía-Aranda^k, J. Abad^l, R. Francés^t, H. Pastor-Ramírez^z, E. del Pozo-Maroto^g, M. Diago^m, R. Martín-Mateos^o, S. Benlloch^u, C.M. Fernández-Rodríguez^v, J. García-Samaniego^w, P. Estévez^x, R.J. Andrade^y, J. Turnes^z y M. Romero-Gómez^z

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, CiberEHD, Sevilla. ^bHospital Clínico Universitario de Valladolid, Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Universidad de Valladolid. ^cInstituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Ikerbasque, CIBERehd, San Sebastián. ^dHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

^eInstituto Nacional de Gastroenterología, La Habana, Cuba. ^fDipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS) University of Palermo, Italia. ^gHospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. ^hHospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. ⁱHospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBPAs), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona. ^jHospital Clínico de Valencia. ^kHospital Universitario de Burgos. ^lHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^mHospital General Universitario de Valencia. ⁿHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^oAgencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella.

^pHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^qHospital Universitario de León. ^rInstituto de Investigación Sanitaria Biocruces; Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^sHospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^tHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^uCIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^vHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^wHospital Universitario Fundación de Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^xHospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^yComplejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^zUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^{aa}Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Objetivos: Desarrollar un método no invasivo de detección de fibrosis hepática avanzada superior a los existentes (NAFLD Fibrosis Score y FIB-4).

Métodos: Estudio multicéntrico internacional, transversal, en el que se incluyeron una cohorte de estimación procedente del registro español Hepamet (n = 768) y dos externas de validación (USA n = 281; Italia n = 288). La fibrosis hepática fue evaluada mediante la escala Metavir. El Hepamet Score se comparó con NFS y FIB-4 para fibrosis significativa (F2-4), avanzada (F3-4) y cirrosis en las tres cohortes. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valores predictivos, porcentaje de clasificación correcta y zona gris para los valores de corte preestablecidos.

Resultados: En la cohorte Hepamet, tras ajustar por ALT, IMC y triglicéridos, la edad [45-64 años OR 2,71 (IC95% 1,06-6,9) y ≥ 65 años OR 5,62 (IC95% 2,1-15,3)], sexo femenino [OR 2,28 (IC95% 1,26-4,13)], DM [OR 2,19 (IC95% 1,25-3,85)], HOMA ≥ 4 [OR 7,35 (IC95% 2,61-20,69)], albúmina ≤ 4 g/dL [OR 2,56 (IC95% 1,18-5,55)], plaquetas ≤ 150.000 [OR 10,1 (IC95% 4,1-24,8)] y AST [35-69 UI/mL OR 2,40 (IC95% 1,34-4,28) y ≥ 70 UI/mL OR 7,68 (IC95% 3,33-17,7)] se asociaban independientemente a fibrosis avanzada. Se estimó la precisión diagnóstica de la fórmula resultante (Hepamet Score) frente a NFS y FIB-4 para los distintos grados de fibrosis en la cohorte Hepamet (tabla). Posteriormente, el Hepamet Score fue validado para los distintos grados de fibrosis en las cohortes USA e Italia respectivamente: a) significativa 0,80 (IC95% 0,74-0,86) y

Fibrosis significativa										
Método	AUROC	Cut-off	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	Zona gris	Clasificación correcta
FIB-4	0,75 (IC95%	1,30	57%	79%	44%	87%	2,71	0,54	23,30%	65,75%
	0,70-0,79)	2,67	20%	98%	76%	81%	10	0,82		
NPS	0,72 (IC95%	-1,455	64%	61%	31%	86%	1,64	0,59	32,90%	53%
	0,67-0,76)	0,675	26%	92%	48%	82%	3	0,8		
Hepamet Score	0,78 (IC95%	12	58%	84%	51%	88%	3,62	0,5	11,30%	74,7%
	0,74-0,82)	24	41%	94%	66%	85%	6,83	0,63		
Fibrosis avanzada										
Método	AUROC	Cut-off	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	Zona gris	Clasificación correcta
FIB-4	0,78 (IC95%	1,30	68%	76%	29%	94%	2,83	0,42	23,30%	70,80%
	0,72-0,84)	2,67	33%	98%	67%	91%	16,5	0,68		
NPS	0,77 (IC95%	-1,455	76%	59%	21%	95%	1,85	0,41	32,90%	56%
	0,72-0,82)	0,675	35%	91%	35%	91%	3,89	0,71		
Hepamet Score	0,86 (IC95%	12	80%	83%	39%	97%	4,71	0,24	11,30%	79,2%
	0,82-0,90)	24	55%	92%	49%	94%	6,88	0,49		
Cirrosis hepática										
Método	AUROC	Cut-off	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-	Zona gris	Clasificación correcta
FIB-4	0,88 (IC95%	1,30	91%	73%	9%	100%	3,37	0,12	23,30%	72,10%
	0,80-0,96)	2,67	57%	96%	28%	99%	14,3	0,45		
NPS	0,84 (IC95%	-1,455	86%	6%	6%	99%	1,95	0,25	32,90%	56%
	0,75-0,92)	0,675	55%	89%	13%	98%	5	0,51		
Hepamet Score	0,92 (IC95%	12	96%	77%	11%	100%	4,17	0,05	11,30%	77%
	0,88-0,97)	24	74%	88%	16%	99%	6,17	0,3		

0,76 (IC95% 0,70-0,81); b) avanzada 0,86 (IC95% 0,80-0,91) y 0,83 (IC95% 0,77-0,88); c) cirrosis 0,92 (IC95% 0,87-0,97) y 0,82 (IC95% 0,75-0,89).

Conclusiones: El Hepamet Score representa una herramienta no invasiva superior a los métodos existentes para detección de fibrosis hepática significativa, avanzada y cirrosis. Esta mejoría radica en una mejor predicción, una mayor precisión diagnóstica, un mayor porcentaje de clasificación correcto y una menor zona gris.

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN ESPAÑA: UNA ENFERMEDAD DE PRESENTACIÓN CADA VEZ MENOS SINTOMÁTICA Y MÁS LEVE

A. Reig^a, L. Llovet^a, M. Romero-Gómez^b, F. Sáez-Royela^c, E. Fábrega^d, J. Salmerón^e, D. Horta^f, A. Castaño^g, A. Albillos^h, R.J. Andradeⁱ, M. Sala^j, J.A. Carrión^k, E. Gómez-Domínguez^l, N. Chahri^m, I. Condeⁿ, A. Gallego^o, M. Hernández-Conde^o, M. Diago^p, Grupo del Registro ColHai (Enfermedades autoinmunes y colestásicas)^q y A. Parés^r

^aHospital Clínic, Universidad de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona. ^bHospital Universitario Virgen del Rocío, CIBERehd,

Sevilla. ^cHospital Universitario de Burgos. ^dHospital Marqués de Valdecilla, Santander. ^eHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^fHospital Mútua Terrassa. ^gHospital Universitario Central de Asturias. ^hHospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁱHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^jHospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona. ^kHospital del Mar, IMIM, UAB, Barcelona. ^lHospital 12 de Octubre, Madrid. ^mHospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona. ⁿHospital La Fe, Valencia. ^oHospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^pHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ^qConsortio Hospital General, Valencia. ^rGrupo del Registro ColHai (Enfermedades autoinmunes y colestásicas). ^sUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona.

Introducción y objetivos: La colangitis biliar primaria (CBP) se presenta mayoritariamente en mujeres y generalmente se asocia a otros procesos autoinmunes. Existen pocos datos sobre las características de esta enfermedad en España por lo que el objetivo de este estudio ha sido evaluar la presentación y características clínicas, inmunológicas y bioquímicas en una serie amplia de pacientes distribuidos en diferentes áreas y si ésta se ha modificado a lo largo de los años.

	Periodo 06/1979 a 02/2000	Periodo 03/2000 a 02/2005	Periodo 03/2005 a 04/2012	Periodo 05/2012 a 07/2017	p
Pacientes	n = 377	n = 377	n = 376	n = 378	
Mujeres, %	93,9	92,9	92,5	87,3	0,007
Edad años (RIQ)	52 (43-60)	54 (45-63)	54 (47-65)	56 (47-66)	< 0,001
Comorbilidad AI, %	41,9	36,7	40,5	37,5	ns
Síntomas, %	40,7	36,4	27	23,5	< 0,001
Prurito, %	31,1	29,3	18,1	12,5	< 0,001
Astenia, %	34,1	21,3	22	16	< 0,001
Ictericia, %	3,5	3,5	4,3	0,9	< 0,001
Xantelasmas, %	1,8	1,5	0,8	0	< 0,001
Cirrosis, %	9,3	8,9	8,6	9,3	ns
AMA positivos, %	80,3	93,1	93,1	91	ns
ALT vlsn	1,89 (1,26-2,89)	1,49 (0,95-2,34)	1,40 (0,82-2,22)	1,29 (0,83-1,98)	0,012
GGT vlsn	3,50 (2,32-9,54)	4,39 (1,93-9,05)	3,64 (2,09-7,08)	4,03 (2,13-7,45)	ns
FA vlsn	2,25 (1,31-4,61)	1,47 (1,07-2,53)	1,49 (1,00-2,36)	1,44 (1,01-2,34)	< 0,001
Bilirrubina total mg/dl	0,70 (0,56-1,00)	0,60 (0,47-0,80)	0,53 (0,43-0,70)	0,55 (0,40-0,77)	ns
Plaquetas ui/mm ³	232 (183-274)	238 (205-286)	244 (202-301)	247 (198-289)	ns
Tratamiento AUDC, %	95	98,3	98,2	98,2	ns
Respuesta AUDC*, %	78,8	76	69,1	66,3	ns

RIQ: rango intercuartílico; AI: autoinmunes; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: gammaglutamiltransferasa; FA: fosfatasa alcalina; AIDC: ácido ursodeoxicólico; VLSN: veces el límite superior de la normalidad; *criterio de Barcelona.

Métodos: 1508 pacientes de 23 centros, diagnosticados entre junio de 1979 y julio de 2017. Según la fecha del diagnóstico se dividieron en cuatro períodos, incluyendo similar número de pacientes. Se analizaron las variables demográficas, síntomas y signos, bioquímica e inmunología y presencia de cirrosis, así como el tratamiento recibido y respuesta al mismo.

Resultados: La tabla resume los resultados según período. La prevalencia de varones (de 6% a 13%) y la edad (de 52 a 56 años) han aumentado significativamente, y ha disminuido el número de pacientes sintomáticos (de 40% a 23%), con menor prevalencia de prurito, astenia, ictericia y xantelasmas. La colestasis bioquímica e hipertransaminasemia también ha disminuido. Más del 96% de pacientes recibieron tratamiento específico con ácido ursodeoxicólico (AUDC), y el porcentaje de pacientes tratados a dosis adecuadas aumentó progresivamente. La prevalencia de anticuerpos antimitocondriales, comorbilidad autoinmunitaria y presentación con cirrosis fue similar en todos los períodos, así como la respuesta a AUDC según criterio Barcelona.

Conclusiones: La presentación de la colangitis biliar se ha modificado a lo largo de los años, diagnosticándose más frecuentemente en varones, en pacientes de mayor edad, más asintomáticos y con menor colestasis bioquímica. La respuesta subóptima al tratamiento sigue siendo importante a pesar de una presentación menos grave.

LOS BETABLOQUEANTES NO SELECTIVOS REDUCEN LA FUNCIÓN SISTÓLICA CARDIACA E INFLUYEN EN EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ASCITIS REFRACTARIA

L. Téllez^a, L. Ibáñez^b, C. Pérez del Villar^c, R. Yotti^c, E. Garrido^d, M. Rivera^e, E. Rodríguez-Santiago^d, J. Martínez^d, M.Á. Rodríguez-Gandía^d, F. Gea^d, J. Bermejo^c, R. Bañares^f y A. Albillos^d

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Universidad de Alcalá, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBEREHD, Madrid. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital General

Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, FIBHGM, CIBEREHD, Madrid. ^cServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, FIBHGM, Madrid. ^dServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, CIBEREHD, Madrid. ^eServicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid. ^fServicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, FIBHGM, Madrid.

Introducción: La disfunción sistólica, un componente de la “miocardiopatía cirrótica”, se caracteriza por una respuesta contráctil alterada frente al estrés que disminuye la capacidad del corazón para cumplir con las demandas de perfusión tisular. Podría implicar un peor pronóstico por el riesgo de insuficiencia renal y ser la base del posible efecto deletéreo de los betabloqueantes en pacientes con ascitis refractaria (AR). A diferencia de los métodos convencionales de ecocardiografía, dependientes de la pre y poscarga, las diferencias de presión intracardiaca estimadas por Doppler, como la diferencia de presión de eyección intraventricular (DPEIV), son muy sensibles para valorar la función sistólica independientemente de los cambios en la volemia.

Objetivos: Evaluar y comparar la función sistólica estimada por DPEIV en pacientes cirróticos con ascitis sensible a diuréticos (ASD) y refractaria (AR), basalmente y tras 4 semanas de tratamiento con betabloqueantes no selectivos (BB).

Métodos: Estudio multicéntrico, prospectivo y controlado en 25 pacientes con cirrosis y ascitis, 17 con AR y 8 con ASD. Se valoró: la función cardíaca (presiones pulmonares e índice cardíaco mediante catéter Swan-Ganz, ecocardiografía convencional, DPEIV y ECG); función renal (ecografía Doppler renal y análisis urinarios y sanguíneos) y gradiente de presión venosa hepática (GPVH), basalmente y tras 4 semanas de tratamiento con BB.

Resultados: (AR vs ASD, media ± DE): Child (8,8 ± 1,7 vs 9,2 ± 1,0, MELD (13,9 ± 3,3 vs 14,1 ± 3,1) y GVPH 22,6 ± 3,9 vs 23,6 ± 5,2 mmHg) fueron similares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en la dosis de BB recibida (60 ± 30 vs 80 ± 50 mg, NS). La fun-

ción sistólica estimada por DPEIV fue superior en ASD que en AR ($5,56 \pm 1,52$ vs $4,08 \pm 1,39$ mmHg, $p < 0,05$). Por contra, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el índice cardíaco fueron similares en ambos grupos ($66,9 \pm 4,93$ vs $67,9 \pm 3,86\%$, y $4,3 \pm 0,9$ vs $3,6 \pm 0,9$ l/min/m²). El beta-bloqueo causó una reducción similar en la frecuencia cardíaca, índice cardíaco, presión arterial media y GPVH en ambos grupos. El beta-bloqueo disminuyó significativamente la DPVEI en AR ($4,08 \pm 1,39$ vs $3,35 \pm 0,91$ mmHg, $p < 0,05$), hecho que no ocurrió en ASD ($5,56 \pm 1,53$ vs $5,24 \pm 2,18$ mmHg, NS). La reducción absoluta de la DPVEI (Δ DPVEI) se correlacionó ($p < 0,01$) directamente con el empeoramiento de la función renal estimada mediante cistatina C ($r = 0,69$) y creatinina ($r = 0,63$) en el grupo de AR y no el grupo de ASD. El Δ DPVEI tras BB fue similar en los pacientes con y sin respuesta hemodinámica (descenso GPVH $> 10\%$). El Δ DPVEI se correlacionó inversamente con la presión arterial media basal ($r = -0,43$, $p < 0,05$).

Conclusiones: La función sistólica estimada por índices robustos de ecocardiografía-Doppler está reducida en los pacientes con AR comparado con aquellos con ASD. El beta-bloqueo compromete la función sistólica a corto plazo, especialmente en los pacientes con menor presión arterial, y se asocia a un deterioro de la función renal.

LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE IGF COMO DIANA TERAPÉUTICA EN EL HEPATOBLASTOMA

S. Torrecilla^a, O. Kuchuk^{a,b}, N. Akers^{a,c}, D. Sia^a, M. Simon-Coma^{d,e}, J. Carrillo^{d,e}, I. Martínez-Quetglas^f, M. Gambato^a, L. Royo^{d,e}, S. Yoo^{c,g}, M.A. Buendía^h, M. Sala^{d,e,i}, J. Zhu^{c,g}, B. Losic^{a,c}, V. Mazzaferro^b, C. Armengol^{d,e} y J.M. Llovet^{a,f,i}

^aMount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Medicine, Department of Pathology, Recanati Miller Transplantation Institute), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

^bFondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milán, Italia.

^cIcahn Institute for Genomics and Multiscale Biology. EE. UU.

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

^eCIBERehd, Barcelona.

^fLiver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona-Clinic Liver Cancer, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ^gDepartment of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, EE. UU. ^hCentre Hepatobiliaire Paul Brousse, Villejuif, Francia. ⁱInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

Introducción: El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático más frecuente en pacientes pediátricos. La resección hepática y quimioterapia son las únicas opciones terapéuticas eficaces para este tumor. En la actualidad no hay terapias moleculares aceptadas. El objetivo de este estudio es identificar dianas terapéuticas críticas en la patogenia del HB y evaluar terapias contra las mismas.

Métodos: Tejido tumoral y tejido adyacente no-tumoral de 32 pacientes de HB fueron analizados a nivel de secuencia de ARN, número de copias génicas y alteraciones epigenéticas. Los niveles de expresión de los diferentes transcritos de IGF2 (derivados del promotor adulto P1 y fetal P3), de IGF1R y de H19 se cuantificaron mediante qRT-PCR. La eficacia terapéutica de xentuzumab, un anticuerpo monoclonal contra los ligandos IGF1/2, fue evaluado en líneas celulares derivadas de HB.

Resultados: El análisis transcriptómico de las muestras de HB mostró la desregulación de diversas vías de señalización entre las cuales destacan la ubiquitinación de proteínas, vías de respuesta inmunológica y la activación de la vía de IGF (FDR = 0,001). Mediante qRT-PCR se confirmó la sobreexpresión de IGF2 fetal (P3) (> 20

veces, 78%) y del receptor IGF1R (> 5 veces, 41%). Por el contrario, los niveles de expresión de IGF2 derivado de promotor adulto (P1) (96%) y de H19 (78%) se encontraban disminuidos (> 15 veces) en comparación con el tejido no tumoral. A nivel de alteraciones genómicas, en el 48% de los HBs se detectó una eliminación focal de 3,9Mb en la región 11q15- región que contiene los elementos de control epigenéticos de IGF2 y H19. Asimismo, se detectó también hipometilación del promotor fetal (P3) de IGF2 en 36% de los casos e hipermetilación del promotor adulto (P1) en 78% de los HB. Estos resultados sugieren la presencia de dos mecanismos que resultan en la activación de la vía de IGF2 en HB: 1) cambios epigenéticos que provocan la reactivación de sus promotores fetales y 2) la pérdida de heterocigosidad. Finalmente, se analizó el potencial terapéutico de xentuzumab en HepG2, una línea celular de HB que recapitula el perfil molecular de los tumores HB con activación de la vía IGF ya que presenta sobreexpresión de IGF2 fetal y IGF1R (> 55 veces). El bloqueo de IGF2 redujo significativamente la viabilidad celular (34%, $p = 0,01$) y el número de colonias (26%, $p < 0,0001$). El análisis a nivel proteico demostró que xentuzumab actúa inhibiendo la activación del receptor IGF1R sin interferir con la señalización del receptor de insulina.

Conclusiones: La vía de señalización de IGF se encuentra activada en el 78% de los tumores HB, como consecuencia de la sobreexpresión de IGF2 asociada a una metilación aberrante o a un desequilibrio alélico. El fármaco específico xentuzumab demostró tener un potente efecto anti-proliferativo in vitro. Los estudios in vivo para confirmar la eficacia anti-tumoral de xentuzumab están en curso.

NUEVOS BIOMARCADORES PROTEICOS EN VESÍCULAS EXTRACELULARES DE SUERO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (PSC) EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA (UC)

A. Lapitz^a, A. Arbelaz^a, M. Azkargorta^{b,c}, M. Krawczyk^{d,e}, Á. Santos-Laso^a, M.J. Perugorria^{a,c}, R. Jiménez-Agüero^a, A. Lacasta^a, C. Ibarra^f, A. Sánchez-Campos^f, E. González^g, F. Lammert^d, P. Milkiewicz^{h,i}, M. Marzoni^j, J.J.G. Marín^{c,k}, T.H. Karlsen^{k,l}, M. Chaparro^{c,m}, J.P. Gisbert^{c,m}, J.M. Falcón-Pérez^{c,n}, F. Elortza^{b,c}, L. Bujanda^{a,c} y J.M. Bañales^{a,c,n}

^aDepartamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián.

^bPlataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII Parque Tecnológico y Científico de Bizkaia, Derio. ^cInstituto Nacional para el Estudio del Hígado y Enfermedades

Gastrointestinales (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dDepartamento de Medicina II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Alemania.

^eLaboratorio de Enfermedades Metabólicas Hepáticas, Departamento de Cirugía General, Hepática y de Trasplante, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia. ^fHospital de Cruces, Bilbao. ^gLaboratorio de Exosomas, CIC bioGUNE,

CIBERehd, Derio. ^hGrupo de Medicina Traslacional, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Polonia. ⁱDepartamento de Gastroenterología, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. ^jGrupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca. ^kCentro de Investigación para la PSC, División de Medicina del Cáncer, Cirugía y Trasplante, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ^lInstituto de Investigación de Medicina Interna, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ^mDepartamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. ⁿIKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao.

Introducción: La colangitis esclerosante primaria (PSC) es una enfermedad biliar crónica de etiología desconocida que aumenta la predisposición a padecer colangiocarcinoma (CCA) (5-15%). Además, la PSC se asocia en gran medida (80%) con presencia concomitante de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), principalmente colitis ulcerosa (UC). Así, los pacientes con IBD tienen mayor riesgo de desarrollar PSC (2-8%) y CCA (1%). Actualmente, no existen biomarcadores no invasivos sensibles y específicos para la detección precoz de la PSC en pacientes con UC, los cuales pueden ser especialmente relevantes para la monitorización de la progresión de la enfermedad y para aplicar estrategias terapéuticas adecuadas. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que las vesículas extracelulares (EVs) de suero contienen biomarcadores proteicos para el diagnóstico diferencial de la PSC, CCA y carcinoma hepatocelular (HCC).

Objetivos: Investigar la presencia de biomarcadores proteicos sensibles y específicos en EVs de suero para el diagnóstico diferencial de PSC en pacientes con UC.

Métodos: Se aislaron EVs de suero de pacientes con PSC (n = 21), UC (n = 66) e individuos sanos (n = 62), utilizados como controles, mediante un protocolo bien establecido de ultracentrifugaciones y filtraciones seriadas. La caracterización de las EVs de suero se llevó a cabo a través de microscopía electrónica de transmisión (TEM), nanoparticle tracking analysis (NTA, Nanosight) e inmunoblot. El contenido proteico de estas vesículas fue determinado por medio de un análisis proteómico por espectrometría de masas.

Resultados: Las EVs de suero presentaron una morfología redondeada (TEM), un diámetro en torno a 180 nm (NTA) y marcadores proteicos de EVs tales como CD9, CD63 y CD81 (immunobot) acorde con las características de exosomas o microvesículas de pequeño tamaño. Los perfiles proteicos (por espectrometría de masas) de las EVs de suero revelaron 45 proteínas diferencialmente expresadas en UC vs control, 66 en PSC-UC vs control, y 62 en PSC-UC vs UC con valor diagnóstico (sensibilidad y especificidad; $p < 0,05$). En particular, proteínas como la aminopeptidasa N (AMPN), polimeric immunoglobulin receptor (PIGR), G-protein coupled receptor family C group 5 member C (GPC5C) and Pantetheinase (VNN1) están exclusivamente enriquecidas en pacientes con PSC-UC en comparación con pacientes con UC y controles sanos. Además, proteínas como complement factor I (CFAI), Ficolin-2 (FCN2) y Fibronectin (FNC) se encuentran en menor abundancia en pacientes con PSC-UC en comparación con UC y controles sanos.

Conclusiones: Los perfiles proteómicos presentes en las EVs de suero de pacientes con PSC-UC y UC presentan potencial valor como herramientas diagnósticas mínimamente invasivas.

EL PATRÓN DE PROGRESIÓN DETERMINA LA SUPERVIVENCIA POSTERIOR A LA PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON RADIOEMBOLIZACIÓN

C. Jordán^a, M. de la Torre-Aláez^a, A. Casadei-Gardini^b, J.I. Bilbao^c, M. Rodríguez-Fraile^d, L. Sancho^d, D. d'Avola^{a,e}, J.I. Herrero^{a,e}, M. Iñarrairaegui^{a,e}, J. Quiroga^{a,e} y B. Sangro^{a,e}

^aUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^bDepartment of Medical Oncology, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italia. ^cDepartamento de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^dDepartamento de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Pamplona.

Introducción: En pacientes con hepatocarcinoma (HCC) tratados con sorafenib, la supervivencia post-progresión (SPP) se ve influida por múltiples variables, incluido el patrón de progresión de la en-

fermedad. El objetivo de este estudio es valorar la influencia de los patrones de progresión en la SPP de pacientes con HCC tratados con radioembolización (RE).

Métodos: Se seleccionaron aquellos pacientes tratados con RE entre los años 1998 y 2015 que no fueran BCLC-A con un nódulo ≤ 5 cm, ni BCLC-C por enfermedad extrahepática ganglionar. Se clasificó a los pacientes en función del patrón de progresión en 4 grupos: crecimiento de lesiones tratadas (cLT), crecimiento de lesiones no tratadas (cLNT), nuevas lesiones intrahepáticas (nLIH) o nuevas lesiones extrahepáticas o invasión vascular (nLEH). Se calculó la supervivencia desde la radioembolización y la SPP usando el método Kaplan-Meier, comparándose mediante test de log-rank, y expresado como mediana e intervalo de confianza (IC95%). Para comprobar el valor predictivo independiente del patrón de progresión en la SPP, se construyó un modelo de Cox que incluyó otras variables con influencia en el pronóstico.

Resultados: De los 113 pacientes tratados con RE que cumplieron los criterios de inclusión, 77 tuvieron progresión de la enfermedad después de una mediana de seguimiento de 14 meses. Los patrones de progresión fueron cLT (n = 19), cLNT (n = 9), nLIH (n = 23) o nLEH (n = 26). La SG en toda la cohorte fue de 15,0 meses [11,35-18,65] y la PPS fue de 6,0 meses [2,79-9,20]. La SPP fue similar en pacientes con nLIH (5,0 meses [2,74-7,25]) o nLEH (4,0 meses [1,20-6,79]), $p = 0,42$. Del mismo modo, la SPP fue similar en aquellos pacientes que progresaron por cLT (9 meses [7,04-10,95]) o cLNT (15,0 meses [12,34-17,65]), $p = 0,74$. Los pacientes con crecimiento de lesiones hepáticas tratadas o no tratadas (cLH) tuvieron una SPP de 12 meses [7,10-16,89] que fue mayor que los 4 meses [2,20-5,79] la de los pacientes con lesiones nuevas intra o extra hepáticas (nL) ($p = 0,019$). Esta clasificación del patrón de progresión mantuvo un valor pronóstico independiente para SPP (HR: 2,96, IC95%: 1,6-5,47) en la regresión de COX ajustada por grado ALBI e índice neutrófilo-linfocito. El tiempo hasta progresión en el grupo de cLT (14,0 meses [6,97-21,03]) fue mayor que en el grupo con nLEH (5,0 meses [1,80-8,99]; $p = 0,018$) y el grupo con nLIH (4,0 meses [2,17-5,83], $p = 0,48$), mientras que fue más bajo para el grupo cLNT (2,0 meses [0-4,77]).

Conclusiones: En una cohorte de pacientes con HCC tratados con RE, la progresión en forma de nuevas lesiones intra o extrahepáticas fue un factor de pronóstico independiente de SPP.

EFICACIA DEL EVEROLIMUS EN LA PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA EN EL POSTRASPLANTE

A. Castaño^a, M.L. González-Diéguez^a, V. Cadahía^a, C. García Bernardo^b, C.A. Navascués^a, M. Varela^a, A. Mesa^c, C. García Pravia^d, I. González-Pinto^b y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Cirugía Hepatobiliar; ^cServicio de Radiología; ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El hepatocarcinoma (CHC) es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático y la recidiva post-trasplante empeora la supervivencia de los pacientes. Los inhibidores del mTORC1, además de su función inmunosupresora, actúan como supresores tumorales pero no está clara su eficacia en la prevención de la recidiva del CHC.

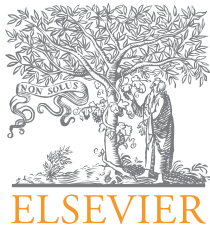
Objetivos: Evaluar la eficacia del uso de everolimus en la prevención de la recidiva pos-trasplante del hepatocarcinoma en aquellos pacientes de alto riesgo.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 454 pacientes que recibieron un primer trasplante hepático entre 2002 y 2017. Edad media $56,8 \pm 6,5$ años (28-67). El 87% fueron varones. Variables analizadas: Edad, sexo, indicación del trasplante, AFP basal, N° y tamaño nódulos en Rx, n° y tamaño nódulos del explante, invasión vascular (IV), recidiva tumoral y uso de everolimus.

Resultados: Se objetivó hepatocarcinoma en los explantes de 199 pacientes (43%). La indicación del trasplante fue el CHC en el 37% de los pacientes. En 10 pacientes el CHC fue incidental y en el 6% de los explantes no se confirmó ningún nódulo tumoral. El 94% (178/189) cumplían los criterios de Milán pre-trasplante. La AFP basal fue $56,9 \pm 196$ ng/ml (1,3-2084). El nº de nódulos detectados radiológicamente fue de $1,58 \pm 0,9$ (1-5) y el tamaño medio del nódulo mayor de $26,8 \pm 9,8$ mm (10-55). El nº de nódulos en los explantes fue de $2,1 \pm 2,06$ y el tamaño tumoral del nódulo mayor de $27,3 \pm 10,9$ mm (10-60). Un 24% presentaban un estadio tumoral > pT2 en el explante. Se objetivó invasión microvascular en 17 pacientes (8,5%). Se prescribió everólimus a 49 pacientes (24,6%). En el 60% (24/49) de ellos, por datos de “alto riesgo de

recidiva” (explante > Milan, satelitosis y/o invasión vascular). El 9% de los pacientes presentaron recidiva tumoral. Ésta se asoció a la presencia de invasión vascular y estadio > pT2 en el explante ($p = 0,04$ y $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en la probabilidad de recidiva del CHC al 1º, 3º y 5º año en los pacientes que recibieron everólimus por “alto riesgo de recidiva” y aquellos que no lo recibieron (0%, 5%, 12% vs 1%, 5%, 9%; $p = 0,9$) ni tampoco en la supervivencia (100%, 95%, 95% vs 97%, 90%, 81% $p = 0,08$).

Conclusiones: En nuestra serie de pacientes la recidiva del hepatocarcinoma fue del 9%. El uso de everólimus como profilaxis para evitar la recidiva del CHC no fue eficaz, aunque el nº de pacientes tratados fue pequeño.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 4

Moderadores: Marta Casado y Joaquín Cabezas

IMPACTO DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DIRECTOS EN LA SUPERVIVENCIA Y COMPOSICIÓN DE LA LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

G. Crespo^a, N. Trota^b, M.C. Londoño^a, E. Mauro^a, C. Baliellas^c, Ll. Castells^d, J. Castellote^e, J. Tort^b, X. Forn^s y M. Navasa^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bOrganització Catalana de Trasplantaments. ^cServicio de Hepatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ^dServicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ^eServicio de Hepatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

Objetivos: La disponibilidad de los antivirales directos (AD) ha cambiado de forma radical el pronóstico de los pacientes con hepatitis C, si bien su impacto en la composición de la lista de espera (LE) de trasplante hepático (TH) o en la supervivencia precoz tras el mismo apenas ha sido estudiado. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de los nuevos AD en las indicaciones de TH y en la supervivencia de los pacientes tras el TH.

Métodos: Se estudiaron todos los pacientes incluidos en la LE para un primer TH en Cataluña entre enero de 2008 y diciembre de 2016, utilizando la base de datos de la Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT). El periodo de tiempo fue dividido en dos subperiodos en función del tratamiento antiviral disponible: 2008-2013 (IFN) frente a 2014-2016 (AD). Los cambios en la etiología de la hepatopatía de base y en la indicación de trasplante, así como la supervivencia tras el mismo, se evaluaron de acuerdo al periodo de inclusión y trasplante, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 1483 pacientes admitidos en LE para TH en el periodo estudiado. Se observó un descenso estadísticamente significativo de las inclusiones en LE de pacientes antiVHC+, desde el 53% en el periodo 2008-2013 al 40% en 2014-2016 ($p < 0,0001$) (28% en 2016), particularmente las debidas a cirrosis descompensada. En cambio, objetivamos un incremento estadísticamente significativo de las inclusiones en LE por enfermedad hepática por hígado graso en el segundo periodo, del 4% al 8% ($p =$

0,002) (12% en 2016). No se observaron cambios estadísticamente significativos en las inclusiones por hepatopatía alcohólica ($p = 0,386$). La supervivencia a los 3 años del TH se incrementó significativamente en el segundo periodo en toda la cohorte (82% vs 91%, $p = 0,002$), gracias a una mejoría significativa de la supervivencia de los pacientes antiVHC+ (76% vs 91%, $p = 0,001$). En cambio, no observamos cambios en la supervivencia a los 3 años del trasplante en los pacientes antiVHC- (88% vs 91%, $p = 0,359$). En el análisis multivariado, el periodo 2014-2016 se asoció de manera independiente con la supervivencia post trasplante en toda la cohorte y en los pacientes antiVHC+.

Conclusiones: La disponibilidad de los nuevos AD se asocia a cambios significativos en la composición de la LE de TH y, de manera más importante, mejora significativamente la supervivencia de los pacientes.

EL TRATAMIENTO PROLONGADO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS DURANTE LA HEPATITIS B CRÓNICA HBEAG (-) RESTAURA LA RESPUESTA T-CD8 VHB ESPECÍFICA DE FORMA SIMILAR A LOS PORTADORES INACTIVOS

E. Moreno Cubero^a, R. Torres Sánchez del Arco^a, J. Peña Asensio^a, D. Subirá^a, M. Sánchez da Silva^a, E. Sanz de Villalobos^a, T. Parra Cid^a, A. Madejón^b, J. Miquel^a, A. Olveira^b, A. González-Praetorius^a, J. García-Samaniego^b y J.R. Larrubia^a

^aUnidad de Hepatología Translacional, Hospital Universitario de Guadalajara. ^bUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, Madrid.

Introducción y objetivos: La respuesta T-CD8 VHB específica está dañada durante la hepatitis B crónica (HBC). El tratamiento a largo plazo con análogos de nucleós(t)idos (AN) es capaz de controlar la replicación del VHB. Sin embargo, todavía no ha sido definida una regla para la discontinuación de dicho tratamiento en la HBC HBeAg (-), a excepción de la seroconversión del HBsAg. En este estudio, se comparó la respuesta T-CD8 VHB específica en pacientes con HBC y en pacientes con inmunidad natural (IN)/portadores inactivos (PI) del VHB o HBC tratados con AN con el objetivo de establecer una regla de parada segura antes de la seroconversión del HBsAg.

Métodos: Se reclutaron un total de 79 pacientes HLA-A2+ con infección por VHB genotipo D: 31 portadores inactivos HBeAg (-) (PI); 13 con inmunidad natural (IN); 18 presentaban HBeAg (-) en tratamiento con AN; y 17 con HBeAg (-). Se obtuvieron muestras de sangre de los pacientes a partir de las cuales se aislaron las CMSP, y se determinaron los niveles séricos de HBeAg. Los experimentos se efectuaron mediante citometría de flujo. Se visualizaron los linfocitos T-CD8 específicos contra el epitopo HBV-Core18-27 utilizando una co-tinción con pentámeros, anti-CD3 y anti-CD8. En los casos con células CD3+/CD8+/pentámero+, se analizó el fenotipo PD-1/CD127. Asimismo, se evaluó la producción de IFN-gamma y la movilización de CD107a en dicha subpoblación. También se examinó la capacidad de proliferación de las células CD3+/CD8+/pentámero+ tras 10 días de estimulación in-vitro específica.

Resultados: En la mayoría de pacientes con HBeAg (-) no se identificaron células CD3+/CD8+/pentámero+ ni proliferación tras la exposición específica in-vitro, mientras que en los grupos PI, HBeAg (-) tratados con AN y en el de IN, sí se observaron CD3+/CD8+/pentámero+ ex-vivo y con capacidad de expansión clonal ($p < 0,05$, $p < 0,01$). La frecuencia ex-vivo, la expresión de PD-1/CD127, la capacidad de expansión específica, la producción de IFN-gamma y la movilización de CD107a en células CD3+/CD8+/pentámero+ fueron similares entre los grupos PI y los HBeAg (-) tratados con AN ($p = ns$). En las células CD3+/CD8+/pentámero+ del grupo HBeAg (-) tratado con AN se observó una mejora en la movilización de CD107a y detectabilidad periférica después de 2,5 y 6,5 años de tratamiento antiviral respectivamente ($p < 0,05$). La movilización de CD107a en células CD3+/CD8+/pentámero+ después de la expansión se correlacionó positivamente con la duración del tratamiento con AN ($r = 0,821$; $p < 0,05$). El nivel de HBeAg fue similar en el grupo PI y en los HBeAg (-) tratados con AN y no se correlacionó con la capacidad efectora de las células T.

Conclusiones: El tratamiento con AN en pacientes con HBeAg (-) restablece la respuesta de las células T-CD8 VHB específicas a un nivel similar al PI. El tratamiento prolongado con AN mejora las habilidades efectoras de células-T que podrían tener relevancia en el control viral tras suspender el tratamiento.

EL INHIBIDOR DE LA HISTONA DEACETILASA BELINOSTAT AUMENTA LA EFICACIA ANTITUMORAL DE LOS INHIBIDORES DE CHECKPOINT INMUNOLÓGICOS EN UN MODELO MURINO DE HEPATOCARCINOMA

D. Llopiz^a, M. Ruiz^a, L. Villanueva^a, T. Iglesias^a, J.J. Lasarte^a, P. Pivette^b, V. Trochon-Joseph^b, B. Vasseur^b, G. Dixon^b, B. Sangro^{c,d} y P. Sarobe^a

^aCentro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona. ^bOnxeo, París, Francia. ^cUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra-IDISNA, Pamplona. ^dCIBEREHD.

Introducción y objetivos: La inmunoterapia utilizando inhibidores de "checkpoint" de linfocitos T se está probando extensamente en pacientes con hepatocarcinoma en distintos estadios tumorales, tanto en monoterapia como en diferentes combinaciones. Nivolumab, un anticuerpo anti-PD-1, ha sido aprobado recientemente en EEUU como terapia de segunda línea tras Sorafenib. Por otro lado, existen pruebas de que los fármacos moduladores de los mecanismos epigenéticos podrían mejorar la actividad de las estrategias inmunoterapéuticas. Por ello, nuestro objetivo fue estudiar la eficacia terapéutica de inhibidores de "checkpoint" (anti-CTLA-4 y anti-PD-1) en combinación con el inhibidor de histona deacetilasa Belinostat.

Métodos: Como modelo para analizar la eficacia terapéutica y aquellos parámetros asociados a la inmunidad antitumoral se utilizaron células de hepatocarcinoma de ratón Hepa129 implantadas subcutáneamente que, como ocurre con los tumores humanos, presentan un infiltrado rico en linfocitos T reguladores CTLA-4+ y linfocitos T efectores PD-1+. Los animales tratados con los tres fármacos en monoterapia o combinación y con un control de anticuerpos no inmunoestimulantes fueron seguidos para monitorizar crecimiento tumoral y supervivencia, o sacrificados a distintos días tras el tratamiento para obtención de muestras de tumor, bazo y sangre.

Resultados: El bloqueo de CTLA-4 y PD-1 produce un efecto antitumoral parcial en este modelo. Belinostat mejoró la actividad antitumoral de anti-CTLA-4 pero no la de anti-PD-1. Este efecto se asoció a una mayor producción de IFN-gamma por los linfocitos T antitumorales y un descenso en los niveles de linfocitos T reguladores. Además, la combinación Belinostat + anti-CTLA-4 indujo en el tumor un aumento temprano de la expresión de PD-L1 en las células mieloides y posteriormente de PD-1 en los linfocitos T infiltrantes, sugiriendo la conveniencia del bloqueo adicional de PD-1. Así, Belinostat en combinación con el bloqueo simultáneo de CTLA-4 y PD-1 indujo el rechazo completo de los tumores.

Conclusiones: Los hallazgos descritos proporcionan una base racional para el ensayo de la combinación de Belinostat con inhibidores de "checkpoint" inmunológicos con el fin de aumentar la eficacia terapéutica de estos últimos en pacientes con hepatocarcinoma.

LA EXPOSICIÓN ACUMULADA A TACROLIMUS PROVOCA UN EMPEORAMIENTO PROGRESIVO DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO A PESAR DE LOS AJUSTES DE DOSIS RUTINARIOS

M. Guerrero Misas^{a,b}, M. Rodríguez-Perálvarez^a, L. de Luca^b, B. Gros^a, D. Thorburn^b, D. Patch^b, R. Fernández^a, P. Aguilar^a, J.L. Montero^a, J. O'Beirne^b, R. Ciria^a, M. de la Mata^a y E. Tsochatzis^b

^aDepartamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBEREhd, Córdoba. ^bUCL Institute for Liver and Digestive Health and Sheila Sherlock Liver Unit, Royal Free Hospital and UCL, Londres, Reino Unido.

Introducción: Los picos de exposición a tacrolimus suelen provocar disfunción renal tras el trasplante hepático (TH) y motivan la minimización del fármaco. El efecto de la exposición acumulada a tacrolimus en la evolución de la función renal no ha sido explorado previamente.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes con TH en dos centros europeos (2008-2013) que recibieron inmunosupresión basada en tacrolimus. Los pacientes que fallecieron en los primeros 90 días post-TH fueron excluidos. Se registraron todas las mediciones de niveles valle de tacrolimus realizadas en cada paciente en los primeros 6 meses post-TH. La exposición acumulada a tacrolimus se midió a través del área bajo la curva de niveles valle (AUC_{nv}), calculada mediante la ecuación de Wagner-Nelson. Los pacientes fueron estratificados en AUC_{nv} baja (percentil < 25%), intermedia (percentil 25%- 75%) o elevada (percentil > 75%). El AUC_{nv} a los 3 y 6 meses se correlacionó con el incremento de creatinina (Cr) en los mismos intervalos.

Resultados: Se incluyeron 456 pacientes (edad media 52,1 ± 10, 28,3% mujeres). Las etiologías más frecuentes de enfermedad hepática fueron la hepatitis crónica C (n = 164; 36%) y la cirrosis etílica (n = 151; 31,1%). La puntuación MELD pre- TH fue de 17,9 ± 7,2. La incidencia de disfunción renal post-TH (Cr > 1,5 mg/dL en al menos dos ocasiones separadas de un mes) fue de 24,8% a los 3 meses y de 27,6% a los 6 meses. Se precisó soporte renal artificial en el 8,8% de los casos. Tal y como era esperable por práctica clíni-

ca, los pacientes con disfunción renal recibieron AUCnv baja con más frecuencia, tanto a los 3 meses (46,9% vs 22,1%; $p < 0,001$), como a los 6 meses (41,3% vs 20,2%; $p < 0,001$). A pesar de ello, el AUCnv se correlacionó con un incremento (Δ) progresivo de Cr. A los 3 meses el Δ Cr fue 0,25 mg/dL para pacientes con AUCnv elevada, 0,17 mg/dL en pacientes con AUCnv intermedia y 0,10 mg/dL en pacientes con AUCnv baja ($p < 0,001$). A los 6 meses, el Δ Cr fue 0,29 mg/dL para pacientes con AUCnv elevado, 0,18 mg/dL en pacientes con AUCnv intermedio y 0,17 mg/dL en pacientes con AUCnv bajo ($p = 0,002$). Incluso en pacientes que no presentaron disfunción renal inicialmente, un AUCnv elevada supuso un deterioro más pronunciado de la función renal: Δ Cr 0,21 mg/dL vs 0,15 mg/dL a 3 meses y Δ Cr 0,24 mg/dL vs 0,14 mg/dL a 6 meses ($p = 0,002$ y $p = 0,006$ respectivamente).

Conclusiones: El AUCnv refleja la exposición acumulada a tacrolimus y se asocia con un incremento progresivo de creatinina sérica a pesar de los ajustes de dosis habituales. La minimización de tacrolimus debe ser utilizada de forma sistemática, incluso para pacientes con función renal inicialmente conservada.

MANEJO DE LOS BETABLOQUEANTES EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) E HIPERTENSIÓN PORTAL TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) QUE ALCANZAN LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS)

M. Abadía, M.L. Montes, D. Ponce, R. Fernández, J. Poza, E. Marín, M. Romero, T. Hernández, C. Froilán, J. Novo, A. García, P. Castillo, J. García-Samaniego, P. Mora y A. Olveira

Hospital La Paz, Madrid.

Introducción: Con los nuevos AAD es posible la curación de pacientes con cirrosis hepática por VHC e hipertensión portal, desconociendo en este momento la evolución de la enfermedad tras haber alcanzado la RVS. Dado que ni las guías Americana ni la Europea ni el consenso Bavono VI sobre la hipertensión portal hacen referencia al manejo de estos pacientes, evaluamos en este estudio el impacto de alcanzar la RVS con los AAD sobre la hipertensión portal, mediante la realización de un gradiente de presión venoso hepático (GPVH).

Métodos: Estudio prospectivo. Unicéntrico. Cohorte de pacientes con cirrosis hepática por VHC, con RVS tras terapia con AAD, con varices grandes betabloqueados. Se les midió el GPVH tras retirada del BB cinco días antes.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes. Las características clínicas y bioquímicas se muestran en la tabla. Se midió el GPVH en los 30 pacientes (100%). Se obtuvo GPVH ≥ 12 mmHg en el 60% (18/30) con mediana 16 mmHg (12-27). La mediana fue de 9 mmHg (4-10) en los de GPVH < 12 mmHg. Ninguna variable continua obtuvo significación estadística para un GPVH < 12 mmHg. Ningún paciente con un GPVH < 12 mmHg estaba en profilaxis secundaria ($p = 0,03$) de sangrado por varices. Si hubo diferencias significativas en el tipo de BB ($p = 0,02$), el 75% (9/12) de los pacientes con GPVH < 12 mmHg recibía propranolol y carvedilol el 72,2% (13/18) de los pacientes con GPVH ≥ 12 mmHg. De los pacientes con un GPVH < 12 mmHg (40% [12/30]), se retiró el tratamiento betabloqueante en el 84% (10/12). Tras un tiempo medio de seguimiento de 88 semanas (81-106) no se ha presentado ningún episodio de sangrado por varices.

Conclusiones: Después de un año tras la RVS con AAD, la presión portal disminuyó < 12 mmHg en un 40% de los pacientes con cirrosis hepática por VHC que se encontraban en profilaxis de sangrado por varices con BB. En este subgrupo de pacientes la retirada del tratamiento BB resultó segura a corto plazo.

Sexo (n varones; % varones)	17; 56,7%
Edad (años; mediana [rango])	66; 51-86
IMC (Kg/m ² ; mediana [rango])	27; 21-44,6
IMC ≥ 25 kg/m ² (n; %)	23; 76,7%
Parámetros hepáticos	
Rigidez hepática-ET KPA; mediana [rango])	27,3; 11-75
Child Pugh (mediana [rango])	6; 5-8
Child Pugh A (n; %)	22; 73,3%
Child Pugh B (n; %)	8; 26,7%
Child Pugh C (n; %)	0; 0%
MELD mediana (mediana [rango])	10; 7-14
Presencia de varices grandes (≥ 5 mm) (n; %)	30/30; 100%
Profilaxis con betabloqueantes	30; 100%
Profilaxis primaria (n; %)	26; 86,7%
Profilaxis secundaria (n; %)	4; 13,3%
Tipo de betabloqueante	
Propranolol (n; %)	14; 46,7%
Carvedilol (n; %)	16; 53,3%
Parámetros serológicos	
Plaquetas ($\times 10^3/\mu$ l; mediana [rango])	74,5; 34-191
Bilirrubina (mg/dl; mediana [rango])	1,2; 0,6-3,8
Albúmina (g/dl; mediana [rango])	3,9; 3,2-4,6
ALT (UI/l; mediana [rango])	21,5; 12,39
GPVH (mmHg; mediana [rango])	14; 4-27
HPCS (≥ 10 mmHg) (n; %)	24/30; 80%
GPVH (≥ 12 mmHg) (n; %)	18/30; 60%
Tiempo fin AAD-GPVH (semanas; mediana [rango])	
	67; 30-171
Retirada de tratamiento betabloqueante (n; %)	10/30; 33,3%
Eventos hemorrágicos tras retirada (n; %)	0; 0%
Mediana de seguimiento sin eventos hemorrágicos (semanas; mediana [rango])	
	88; 81-106

¿PUEDE SER ÚTIL EL ARN-VHB COMO MARCADOR SÉRICO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL? PREVALENCIA DEL ARN-VHB Y SU CORRELACIÓN CON OTROS MARCADORES SEROLÓGICOS

S. Sopena^{a,b}, C. Godoy^{b,c}, D. Tabernero^{a,b}, D. Deichsel^d, K. Rother^d, M. Riveiro-Barciela^{a,e}, F. van Bömmel^d, R. Esteban^{a,e}, F. Rodríguez-Frías^{a,b} y M. Buti^{a,e}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bUnidad de Patología Hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^cUnidad de Hepatología, Laboratorio de Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^dSección de Hepatología, Clínica de Gastroenterología y Reumatología, Hospital Universitario de Leipzig, Leipzig, Alemania. ^eUnidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: El ARN del virus de la hepatitis B (ARN-VHB) es un nuevo marcador sérico asociado a la replicación viral. En los pacientes HBeAg(+) que seroconvierten con tratamiento antiviral se observan cambios tempranos en sus niveles, pero la cinética a largo

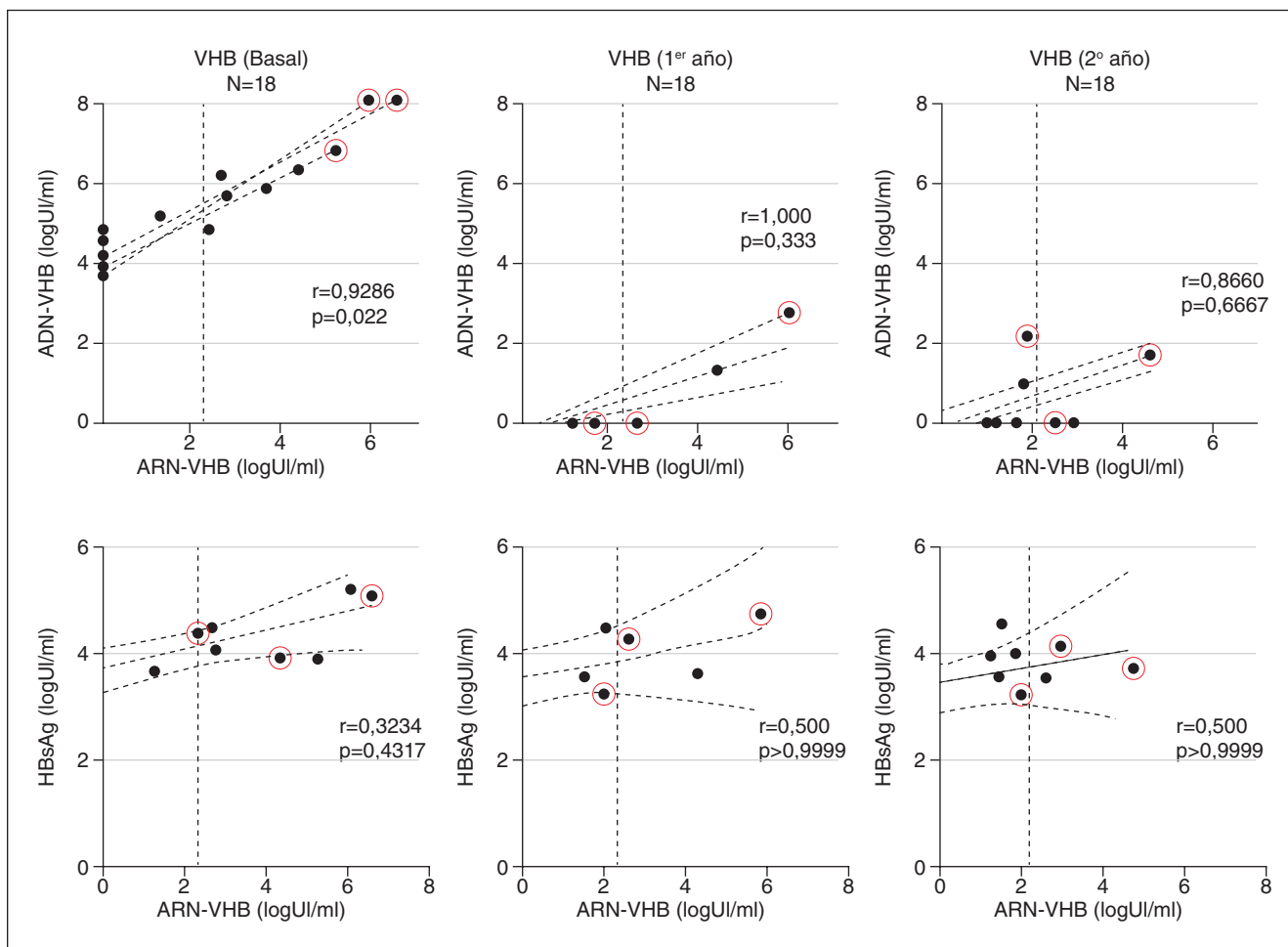


Figura. Correlación entre ARN-VHB y ADN-VHB (fila superior) y entre ARN-VHB y HBsAg (fila inferior) de las muestras basales, primer año y segundo año en tratamiento con Nas. La línea roja vertical discontinua marca el límite de detección del ARN-VHB: Los puntos rodeados por un círculo rojo corresponden a las muestras HBeAg(+). Se muestra la recta de regresión entre ARN y ADN-VHB o HBsAg y su intervalo de confianza al 95%. r =coeficiente de correlación, p = p -valor, calculados a partir de las muestras con valores de ARN-VHB por encima del límite de cuantificación.

plazo del ARN-VHB en pacientes con hepatitis crónica B (HCB) no se ha estudiado.

Objetivos: Evaluar la prevalencia del ARN-VHB en suero en pacientes con HCB en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (NA) y correlacionarlo con ADN-VHB y HBsAg cuantitativo.

Métodos: Se estudiaron 54 muestras de suero de 18 pacientes con hepatitis crónica o cirrosis hepática por VHB, 15 HBeAg(-), 3 HBeAg(+), en tratamiento con NAs y negativos para VHC, VHD y VIH. Basalmente, al año y a los dos años de tratamiento se determinaron los niveles de ARN-VHB [RT-real time PCR cuantitativa (qPCR) con primers RACE, límite de detección 160 UI/mL], ADN-VHB y HBsAg (qPCR, COBAS 6800; quimioluminiscencia, COBAS 8000; límite cuantificación 20 UI/mL).

Resultados: Basalmente se detectaron niveles de ARN-VHB > 160 UI/mL en 9/18 (50%) casos, mostrando una buena correlación con los niveles ADN-VHB ($r = 0,9286$, $p = 0,022$) en contraste con los de HBsAg ($r = 0,3234$, $p = 0,4317$) (fig.). Durante el tratamiento, 15/18 (83,3%) muestras mostraron niveles de ARN-VHB < 160 UI/mL, tanto en el primer año de tratamiento como en el segundo (fig.). Algunas muestras con ADN-VHB indetectable presentaron ARN-VHB detectable: 1 muestra HBeAg(+) (5,5%) el primer año y 2 (11,1%; 1 HBeAg(+)) el segundo.

Conclusiones: Basalmente existe una buena correlación entre ARN y ADN. Los niveles de ARN-VHB tienden a disminuir durante el tratamiento con NA, aunque en pacientes mayoritariamente HBeAg(+) pueden persistir después de la supresión del ADN-VHB. El bajo porcentaje de muestras con ARN-VHB detectable durante el tratamiento dificulta el estudio de su correlación con otros marcadores.

Estudio financiado por la Beca de Aprendizaje de nuevas tecnologías de la AEEH.

EFICACIA Y DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS C CRÓNICA CON AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. COMPARACIÓN DE RESULTADOS ENTRE LA POBLACIÓN PENITENCIARIA Y LA POBLACIÓN GENERAL

M. Forné^{a,b}, M. Vergara^{b,c}, M. Roget^d, A. Marco^{e,f}, M. Cervantes^g, R. Planella^h, M. Miquel^{b,c}, J. Ortiz^d, M. Rosinach^{a,b}, M. Navarroⁱ, C. Gallego^j, M. Casas^e, B. Dalmau^{b,c}, J. Sánchez-Delgado^{b,c} y M. Salaⁱ

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Mútua Terrassa, Barcelona. ^bCIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid. ^cUnidad de

Hepatología, Departamento de Digestivo, Hospital Universitario Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. ^aUnidad de Hepatología, Consorcio Sanitario de Terrassa, Barcelona. ^eServicios Médicos Penitenciarios, Servicio Catalán de la Salud. ^fCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ^gUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. ^hServicio Médico del Centro Penitenciario de Ponent, Barcelona. ⁱUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí I3PT, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. ^jServicio Médico del Centro Penitenciario Quatre Camins, Barcelona.

Introducción y objetivos: La prevalencia de la hepatitis C crónica (HCC) en los reclusos en nuestro país es del 10-12%, muy superior a la de la población general, siendo la transmisión y la reinfección un grave problema de salud pública. En Cataluña, el tratamiento de la HCC se realiza a través del Servicio Catalán de la Salud, mediante equipos de atención primaria penitenciaria, lo que permite un buen acceso al tratamiento con agentes virales de acción directa (AAD). El objetivo de nuestro estudio fue comparar la efectividad y las tasas de abandono de las terapias libres de interferón en reclusos y en la población general.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD), en vida real, en las 10 cárceles de Cataluña y en tres hospitales públicos de un área de la provincia de Barcelona entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de abril de 2016. Se

analizó la respuesta viral sostenida (RVS) y las tasas de discontinuación a través de análisis por intención de tratar (ITT) y análisis por intención de tratar modificado (mITT), excluyendo, en el último, las discontinuaciones o pérdida de seguimiento por excarcelación. Para determinar las variables asociadas con la efectividad después de la interrupción del tratamiento, se realizaron análisis bivariados y multivariados mediante regresión logística.

Resultados: Fueron incluidos de forma consecutiva 1.050 pacientes (188 reclusos y 862 no reclusos). Los reclusos eran más jóvenes (45,6% vs 59,9%, $p < 0,001$), y en este grupo había más hombres (OR: 8,71), más usuarios de drogas (OR: 9,81), más infección por VIH (OR: 3,35) y predominaban los genotipos 1a y 3 (OR: 1,67). La cirrosis estaba presente en el 36,2% de los reclusos vs 41,8% de los no reclusos ($p = 0,16$). Los trastornos mentales graves eran similares en los dos grupos (11,7% en reclusos vs 13%; $p = 0,30$), pero el uso de drogas psicotrópicas fue más frecuente en los reclusos (OR: 2,31). Por ITT la RVS fue de 93,6% en los internos vs 96,5% en los no presos ($p = 0,08$) y por mITT de 95,1% vs 96,5% ($p = 0,37$). La tasa de discontinuación del tratamiento fue superior en los internos (3,8% vs 1,2%; $p = 0,002$). Entre los reclusos, el 42,8% de las interrupciones se debieron a la excarcelación. Las tasas de fracaso virológico fueron similares (3,8% frente a 3% en los no internos, $p = 0,57$).

Conclusiones: La eficacia de los tratamientos con AAD es similar en ambas poblaciones. Sin embargo, entre los internos la tasa de discontinuación fue superior debido a la excarcelación imprevista. Una mejor coordinación entre los sistemas intra y extrapenitenciarios ayudaría a asegurar la continuidad terapéutica.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 5

Moderadores: José Manuel González-Navajas y Ángeles Castro

PREDICTORES CLÍNICOS Y VIROLÓGICOS DE RESPUESTA TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS B HBeAg NEGATIVO

S. Lens^a, M. García-López^a, Z. Mariño^a, M. Bonacci^a, S. Rodríguez-Tajes^a, E. Perpiñán^a, F. Rodríguez-Frías^b, B. Testoni^c, G. Koutsoudakis^a, M. Buti^b, F. Zoulim^c, S. Pérez de Pulgar^a y X. Forns^a^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bMedicina Interna, Sección de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, CIBERehd. ^cINSERM, U1052, Cancer Research Center of Lyon (CRCL), University of Lyon, Lyon, Francia.

Introducción: En las recientes guías clínicas europeas se contempla la posibilidad de suspender el tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (NUC) en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativos (HBeAg-) con carga viral indetectable. Sin embargo, todavía no se han definido las variables asociadas a la respuesta tras la interrupción de los NUC en esta población.

Objetivos: Investigar de forma prospectiva los factores epidemiológicos, virológicos y clínicos asociados a la interrupción exitosa del tratamiento con NUC en pacientes con hepatitis B HBeAg-.

Métodos: Pacientes HBeAg- no cirróticos con carga viral indetectable durante más de 3 años bajo tratamiento con NUC. Se realizó una biopsia hepática en el momento de la inclusión para descartar la presencia de fibrosis avanzada y analizar el ADN del VHB total intrahepático (iHBV-DNA) y el cccDNA. Tras la interrupción de los NUC se monitorizó la función hepática y la evolución de los marcadores virales en suero (carga viral, qHBsAg, HBcrAg).

Resultados: Hasta el momento se han incluido 20 pacientes, la mayoría (85%) hombres con mediana de edad de 52 años. La duración media de la terapia con NUC fue de 9 años; 16 (80%) recibieron tenofovir. El valor mediano (IQR) de los niveles basales de qHBsAg fue 1439 UI/ml (558-3379) y se correlacionó significativamente con los niveles de iHBV-DNA ($\rho = 0,7$; $p < 0,01$) y HBcrAg ($\rho = 0,5$; $p < 0,05$) pero no con los niveles de cccDNA. Tras una mediana de segui-

miento de 43 semanas, 16 pacientes (80%) permanecieron sin tratamiento antiviral y 5 (25%) presentaron pérdida del HBsAg., Un 40% y 50% de los pacientes presentaron picos de ALT (> 3 UNL) y de carga viral (> 20.000 UI/mL), respectivamente, durante el seguimiento. Los pacientes con pérdida del HBsAg presentaron niveles basales significativamente más bajos de qHBsAg (63 vs 2122 UI/ml, $p < 0,01$) y de iHBV-DNA (0,04 vs 0,98 copias/célula, $p < 0,01$). No hubo eventos adversos relacionados con la interrupción de la terapia.

Conclusiones: La interrupción del tratamiento antiviral es factible en una gran proporción de pacientes caucásicos HBeAg- bajo terapia con NUC. El mejor marcador predictivo de pérdida del HBsAg sería el valor basal de qHBsAg en asociación con la presencia de niveles bajos de iHBV-DNA (pero no de cccDNA).

EL RECEPTOR ANTIINFLAMATORIO TREM2 PROTEGE FRENTE AL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR COLESTASIS EN UN MODELO MURINO

I. Labiano^a, A. Esparza-Baquer^a, O. Sharif^{b,c}, P. Milkiewicz^d, M. Milkiewicz^e, M. Marzoni^f, E. Hijona^a, R. Jiménez-Agüero^a, D.A. Mann^g, L. Bujanda^{a,h}, J.M. Bañales^{a,h,i} y M.J. Perugorria^{a,h,i}^aDepartamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), San Sebastián. ^bDepartment of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Austria. ^cResearch Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. ^dLiver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery of the Medical University of Warsaw, Warsaw, Polonia. ^eDepartment of Medical Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia. ^fDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. ^gInstitute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, William Leech Building, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ^hCentro de Investigación Biomédica en Red, CIBERehd, San Sebastián. ⁱIKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao.

Introducción: La colestasis es una característica común de diversas enfermedades, incluyendo la colangitis esclerosante primaria (PSC) y la colangitis biliar primaria (PBC). La colestasis provoca

inflamación hepática y daño en las células epiteliales del hígado, lo cual activa a las células no-parenquimales del hígado [i.e. células de Kupffer (KCs) y células estelares (HSC)] promoviendo procesos de regeneración tisular que en último término pueden desembocar en reacción ductular y fibrosis biliar. La alteración del flujo biliar provoca alteraciones en la barrera epitelial del intestino, favoreciendo la translocación de componentes bacterianos al hígado a través de la vena porta. En el hígado, estos componentes bacterianos son reconocidos por los receptores tipo toll (TLRs) que se expresan en KCs y HSCs promoviendo la inflamación y la progresión de los procesos de regeneración tisular. Recientemente, se ha identificado al TREM2 como un receptor anti-inflamatorio capaz de inhibir la señalización celular mediada por los TLRs, pero su función en el hígado es desconocida. Objetivo: evaluar el papel del receptor TREM2 en la colestasis.

Métodos: La expresión de TREM2 se analizó por qPCR en tejido hepático de pacientes PSC, PBC y controles sanos. Ratones salvajes (WT) y deficientes en Trem2 (Trem2^{-/-}) se sometieron a la operación de ligadura del conducto biliar (BDL) o “sham” y se sacrificaron a los 7 días de la intervención. KCs de ratones WT y Trem2^{-/-} fueron aisladas y tratadas con lipopolisacárido (LPS) para el posterior análisis de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias.

Resultados: Los niveles de mRNA de TREM2 se encontraron aumentados en el hígado de pacientes PSC y PBC en comparación con hígado sano, así como en el hígado de ratones WT tras BDL. Los animales Trem2^{-/-} sometidos a BDL mostraron un aumento de daño hepático en comparación con los ratones WT, con mayor aumento de necrosis hepatocitaria e infiltración de células inmunes. Estos resultados se vieron acompañados de un aumento en los niveles de expresión génica de marcadores biliares (CK19, CK7) y proliferativos (Kí67, PCNA) en células de los conductos biliares, indicando que los animales Trem2^{-/-} sufren mayor reacción ductular que los ratones WT en respuesta a BDL. La tinción de Rojo Sirio, así como los niveles de expresión génica de Col1a1 y α SMA, revelaron un aumento de fibrosis hepática en los ratones Trem2^{-/-} en comparación con los ratones WT tras BDL. Además, la expresión génica de citoquinas pro-inflamatorias (IL6, TNF α) y quemoquinas (Cxcl1, MCP1) se encontró aumentada en el hígado de ratones Trem2^{-/-} en comparación con ratones WT tras BDL. KCs aisladas de ratones Trem2^{-/-} y tratadas con LPS mostraron un aumento en los niveles de expresión génica de marcadores pro-inflamatorios (IL6, TNF α , Cxcl1) en comparación a los detectados en KCs derivadas de ratones WT.

Conclusiones: TREM2 es un inhibidor de la inflamación mediada por TLRs, protegiendo al hígado frente a la colestasis.

ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA ABSTINENCIA ALCOHÓLICA EN EL RIESGO DE DESARROLLAR CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLICA (CHA)

A. Castaño, A. Gómez-Outomuro, M. Torner, M. Fraile, C. Álvarez-Navascués, M. Varela, V. Cadahía, L. González-Diéguez y M. Rodríguez

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

Introducción: La curación de la infección por VHC y la inhibición de la replicación del VHB con antivirales reducen el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis VHC y VHB respectivamente. La abstinencia es el único tratamiento en la CHA y se desconoce si la misma reduce el riesgo de desarrollar CHC.

Objetivos: Conocer si la abstinencia reduce el riesgo de desarrollar CHC en una serie de pacientes con CHA.

Métodos: 602 pacientes con CHA, Child A/B, incluidos en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz de CHC y seguidos prospectivamente con controles semestrales. La abstinencia fue

definida como la ausencia de cualquier consumo de alcohol a partir de la inclusión. El diagnóstico de cirrosis y CHC se basó en criterios universalmente aceptados. El 83% de los pacientes eran varones, con edad media de 55 ± 8 años, el 83% había presentado complicaciones previas de la cirrosis, 75% Child A y 79% con varices. Se analizaron 13 variables clínico-analíticas recogidas en la inclusión junto con la abstinencia durante el seguimiento. Para el análisis estadístico se utilizaron los métodos habituales.

Resultados: Durante un seguimiento medio de 77 ± 59 meses, 298 (49%) se mantuvieron abstinentes y 93 (15,4%) desarrollaron CHC, con una incidencia media anual (IMA) de 2,4% y una probabilidad acumulada del 23% a los 10 años y del 45% a los 20 años. No se observaron diferencias en la probabilidad de desarrollar CHC entre pacientes abstinentes (IMA: 2,42%) y no abstinentes (IMA: 2,39%) ($p = 0,88$). En el análisis univariado, las variables asociadas con el riesgo de desarrollar CHC fueron: sexo masculino ($p = 0,007$), edad > 55 años ($p = 0,001$), recuento de plaquetas (PLQ) < $145 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0,003$), IMC 25-30 ($p = 0,002$) y AST > 45 UI/l ($p = 0,019$). Las variables que se asociaron con el riesgo de desarrollar CHC en el análisis multivariado fueron: sexo masculino (OR: 2,526; IC95%: 1,261-5,059; $p = 0,009$), la edad > 55 años (OR: 2,159; IC95%: 1,390-3,354; $p = 0,001$) y PLQ < $145 \times 10^3/\text{mm}^3$ (OR: 1,949; IC95%: 1,115-3,408; $p = 0,019$). Tras el ajuste con estas variables, la abstinencia no se relacionó con el riesgo de desarrollar CHC (OR: 0,961; IC95%: 0,618-1,494; $p = 0,86$). En el subgrupo de pacientes abstinentes, el riesgo de desarrollar CHC se asoció de forma independiente con la edad > 55 años ($p = 0,038$), PLQ < $145 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0,022$) y con el antecedente de complicaciones de la cirrosis ($p = 0,048$). En pacientes no abstinentes el riesgo se asoció de forma independiente con sexo masculino ($p = 0,032$), edad > 55 años ($p = 0,005$) y PLQ < $145 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0,025$).

Conclusiones: La abstinencia eólica en pacientes con CHA Child A/B no se asocia con una reducción en el riesgo de desarrollar CHC. Los factores asociados con el mismo son el sexo, la edad y un mayor grado de disfunción hepática y son similares tanto en pacientes abstinentes como no abstinentes. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de un diagnóstico precoz de la enfermedad así como del desarrollo de fármacos con capacidad de prevención del cáncer.

IMPACTO A LARGO PLAZO DE LA CURACIÓN DEL VHC CON REGÍMENES ORALES EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

S. Lens^a, E. Alvarado-Tapias^b, Z. Mariño^a, J. Martínez^c, M.C. Londoño^a, E. Llop^d, J.I. Fortea^e, L. Ibáñez^e, R. Bañares^f, Á. Puente^e, A. Albillos^c, J.L. Calleja^d, X. Torras^b, A. Baiges^a, V. Hernández-Gea^a, J. Bosch^a, C. Villanueva^b, X. Forns^a y J.C. García-Pagán^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bServicio de Gastroenterología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, CIBEREHD, Barcelona.

^cGastroenterología y Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, CIBEREHD, Madrid. ^dServicio de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro,

Majadahonda, Madrid. ^eServicio de Enfermedades Digestivas, Marqués de Valdecilla University Hospital, IDIVAL, Santander.

^fServicio de Hepatología, Hospital Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid.

Introducción: Datos previos de nuestro grupo mostraron que la hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS, GPP ≥ 10 mmHg) persiste en el 78% de los pacientes con HPCS basal tras 24 semanas de la respuesta virológica sostenida (RVS). Estos pacientes continúan en riesgo de descompensación, sin embargo, no disponemos de datos hemodinámicos a largo plazo.

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico de pacientes con cirrosis por VHC y HPCS que obtuvieron RVS tras tratamiento con antivirales orales. Los pacientes con HPCS 24 semanas tras finalizar el tratamiento se sometieron a una nueva evaluación hemodinámica a las 96 semanas (RVS24 y RVS96, respectivamente).

Resultados: Se incluyeron 226 pacientes cirróticos con HPCS pretratamiento (basal, BL), 176 aún tenían HPCS en RVS24 (Lens et al. Gastroent 2017); presentamos resultados preliminares de 56 de estos pacientes con datos de RVS96. La mayoría de los pacientes (77%) eran CTP-A; 48 (86%) tenían varices esofágicas (VE, 39% grandes) y 19 (34%) descompensación hepática previa (DC). El BL-GPP fue de $17,3 \pm 4,3$ mmHg. En global, el GPP bajó $-2 \pm 3,2$ mmHg en RVS24 y $-4,3 \pm 3,6$ mmHg en RVS96 (ambos, $p < 0,01$). Se observó una disminución clínicamente relevante ($\geq 20\%$ del GPP basal) en 18 (32%) pacientes en RVS24 y en 35 (62%) en RVS96, aunque 43 (76%) pacientes en RVS96 todavía tenían HPCS. La persistencia acumulada de HPCS fue del 76% en RVS24 y del 59% en RVS96. Además, un 10% de los pacientes presentaron un aumento del GPP entre RVS24 y RVS96. En los 43 pacientes con datos de elastografía pareados (ET), se objetivó una reducción significativa progresiva: BL-ET 31 ± 16 kPa, $-5,7 \pm 12$ kPa en RVS24 y $-8,6 \pm 13$ kPa en RVS96 (ambos $p < 0,01$). Es importante destacar que seis de 10 pacientes con ET $< 13,6$ kPa en RVS96 todavía tenían HPCS. Todos los pacientes previamente DC permanecieron compensados excepto 3 pacientes. Dos pacientes presentaron DC de novo. Además, 1 paciente desarrolló VE y en 4 pacientes las VE aumentaron de tamaño, todos ellos en presencia de HPCS.

Conclusiones: La RVS tras regímenes antivirales orales se asocia a una reducción de la presión portal en pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) al inicio del tratamiento. Sin embargo, en hasta el 59% de los pacientes puede persistir la HPCS incluso a largo plazo, lo que indica riesgo de descompensación y desarrollo/progresión de VE. Además, los puntos de corte actuales de ET no son útiles para descartar HPCS tras RVS.

IMPACTO DEL EJERCICIO CON Y SIN DIETA EN LA REGRESIÓN DE LA CIRROSIS EXPERIMENTAL EN RATAS TRAS LA DETENCIÓN DEL AGENTE ETIOLÓGICO HEPATOTÓXICO

E. Lafoz, M. Vilaseca, H. García-Calderó, D. Mani Tripathi, M. Ruart, J. Gracia-Sancho, V. Hernández-Gea y J.C. García-Pagán

Laboratorio de Hemodinámica Hepática de Barcelona, IDIBAPS, Hospital Clínic, CIBEREHD, Universitat de Barcelona.

Introducción y objetivos: 8 semanas de cese del agente etiológico solo resulta en una regresión incompleta de la fibrosis hepática y la hipertensión portal en 2 modelos preclínicos de cirrosis avanzada. Durante la regresión, los dos modelos de rata experimentaron un deterioro significativo de varios parámetros metabólicos. Cambios en el estilo de vida, basados en la realización de ejercicio y dieta, facilitan la homeostasis metabólica y ejercen un potente efecto antiinflamatorio. El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto de una pauta de ejercicio con/sin restricción calórica en la regresión de la cirrosis.

Métodos: La cirrosis fue inducida en ratas (TAA o CCl4) hasta la aparición de ascitis. Se paró la administración del agente etiológico y la ratas se clasificaron aleatoriamente en diferentes grupos: a) ratas cirróticas estudiadas inmediatamente sin regresión (TAA y CCl4; $n = 10$); b) ratas con 8 semanas de regresión sedentaria (TAA y CCl4; $n = 10$); c) ratas con 8 semanas de regresión + ejercicio (cinta a 25 cm/seg, 1h/día, 5 veces/sem; TAA8w+E y CCl48w+E; $n = 10$); d) ratas con 8 semanas de regresión + ejercicio + 70% de restricción calórica (TAA; $n = 10$). Se evaluaron el peso corporal, la tolerancia a la glucosa, la grasa abdominal (GA), la presión portal (PP), la presión arterial media (PAM), el flujo sanguíneo portal (FP),

la funcionalidad microvascular, la fibrosis hepática (Sirius Red) y el fenotipo de la célula hepática estrellada (CHE) (α SMA, colágeno).

Resultados: Las ratas en regresión sedentaria presentaron mayor peso, GA y peor tolerancia a la glucosa que las ratas cirróticas sin regresión. Como era esperado, las ratas ejercitadas mostraron menor peso, GA y mejor tolerancia a la glucosa (TAA8w+E: -6%, -30%, -30% y CCl48w+E: -10%, -41%, -67%) en comparación con las ratas en regresión sedentaria. A pesar de ello, las ratas ejercitadas tuvieron una PP mayor (TAA8w+E: +10%; CCl48w+E: +15%), más fibrosis hepática (TAA8w+E: +62%, CCl48w+E: +32%) y mayor expresión de marcadores de activación de la CHE (α -SMA y colágeno) que las ratas cirróticas en regresión sedentaria. No se observaron cambios en la PAM, FP o la funcionalidad microvascular. En las ratas cirróticas que junto al ejercicio realizaron restricción calórica se mejoraron aún más los parámetros metabólicos y se evitaron los efectos deletéreos del ejercicio: no se produjo aumento en la PP, la fibrosis hepática ni en la expresión de α SMA respecto a las ratas cirróticas en regresión sedentaria.

Conclusiones: El ejercicio, no solo no aumenta la regresión al suspender el agente etiológico, sino que deteriora la hemodinámica hepática, la fibrosis hepática y el fenotipo de la CHE. Una dieta hipocalórica, junto con el ejercicio, evita estos efectos deletéreos del ejercicio sugiriendo el potencial efecto beneficioso de la restricción calórica de forma aislada en la regresión de la cirrosis.

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN COMO MÉTODO DE CRIBADO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA EN POBLACIÓN APARENTEMENTE SANA. RESULTADOS A PARTIR DE LA COHORTE ETHON

E. Llop^{a,b,c}, P. Iruzubietta^{d,e}, C. Perelló^{a,b,c}, J. Cabezas^{d,e}, M.D. Escudero^f, M. González^{d,e}, M. Hernández Conde^{a,b,c}, L. Puchades^f, M.T. Arias-Loste^{d,e}, M.A. Serra^f, J. Crespo^{d,e} y J.L. Calleja^{a,b,c}

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHIM, Madrid.

^bCIBERHD. ^cFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. ^eFacultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. ^fServicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA.

Introducción: La elastografía de transición (ET) es de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hepáticas crónicas. El objetivo de este estudio ha sido evaluar el uso de la ET en población aparentemente sana y determinar los factores asociados a la presencia de fibrosis significativa (FS) y fibrosis avanzada (FA).

Métodos: Estudio anidado de la cohorte ETHON (Estudio poblacional de enfermedades Hepáticas NacONal), multicéntrico (Santander, Madrid, Valencia), epidemiológico, transversal de base poblacional efectuado entre 2015-2017. Los participantes han sido seleccionados a través de una muestra aleatoria y representativa mediante muestreo por conglomerados bietápicos con estratificación en función del estatus socioeconómico, ámbito rural/urbano y edad siendo representativo de la población general. El mismo día de la ET se realizó un cuestionario de epidemiológico, extracción analítica y medición de datos antropométricos.

Resultados: Se incluyeron 12.519 sujetos, en 1.079 (8,6%) no se obtuvieron resultados fiables de ET. Se analizaron los datos de 11.440 sujetos. El 53,8% de los sujetos con edad de 50-79 años, 58,1% mujeres. El 16,3% presentaron criterios estrictos de síndrome metabólico (SM) (NCEP ATP-III), 1,3% con Ac antiVHC +, 0,8% AgVHBs +, 7,3% referían un consumo perjudicial de alcohol. El 7,4% presentaron fibrosis FS ($ET > 7 \leq 12,6$ KPa) y el 1,6% presentaron FA ($ET > 12,6$ KPa). El 66,1% de los pacientes con FS y el 41,1% de los

pacientes con FA presentaron transaminasas y enzimas de colestasis normales. En 48,8% de los sujetos con FS presentaron valores de CAP sugestivos de esteatosis severa ($S2 > 280$ db/m) OR 2,2 (1,7-2,8) ($p < 0,001$) y el 60% de los sujetos con FA presentaron valores de CAP sugestivos de esteatosis grave ($S2 > 280$ db/m) OR 3,3 (1,9-5,7) ($p < 0,001$). En el análisis multivariado los factores que se relacionaron de forma independiente con la presencia de FS fueron: la edad OR 1,5 (1,3-1,7) ($p = 0 < 0,001$), el sexo masculino OR 1,7 (1,5-2,0) ($p < 0,001$), el SM OR 1,8 (1,5-2,1) ($p < 0,001$), anti-VHC + OR 1,9 (1,1-3,0) ($p = 0,02$) y AgVHBs+ OR 2,5 (1,4-4,4) ($p = 0,002$). En el caso de la FA la edad OR 1,5 (1,3-1,7) ($p < 0,001$), el sexo masculino OR 1,7 (1,5-1,9) ($p < 0,001$) y el SM OR 1,8 (1,5-2,1) ($p < 0,001$) se relacionaron de forma independiente con su presencia.

Conclusiones: Un porcentaje elevado de población aparentemente sana presenta datos elastográficos de FS, los predictores independientes de su presencia son la edad, el sexo masculino, el SM, los Ac antiVH+C y el AgVHBs+. Por otra parte, un porcentaje no despreciable de la población aparentemente sana presenta FA. La edad, el sexo masculino y el SM son los factores independientes de su presencia. La elastografía de transición es una herramienta útil para realizar cribado de enfermedad hepática crónica en población sana que presente estos factores, incluso en pacientes con pruebas de función hepática normales.

QUIMIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. LA ESTRATEGIA A INTERVALOS FIJOS PERMITE EVITAR UN 10% DE PROCEDIMIENTOS Y UNA SUPERVIVENCIA ÓPTIMA CON TRANSICIÓN A TRATAMIENTO SISTÉMICO EN UN 80% DE LOS PACIENTES

M. Sanduzzi-Zamparelli^a, M. Burrel^b, A. Darnell^c, V. Sapena^a, M. Barrufet^b, A. Sotomayor^b, N. Llarch^a, G. Iserte^a, Á. Díaz-González^a, E. Belmonte^d, A. Forner^a, J. Rimola^c, C. Ayuso^c, M. Reig^a y J. Bruix^a

^aBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bBCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic de Barcelona. ^cBCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona. ^dBCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento recomendado para los pacientes con carcinoma hepa-

tocelular (CHC) en estadio BCLC-B o BCLC 0/A sin opción a otros tratamientos. Tras una respuesta objetiva inicial, el tratamiento se puede repetir a demanda en función de evolución tumoral o a intervalos fijos. Lo más común es aplicar TACE en los meses 0, 2 y luego cada 6 meses, pero se desconoce si la repetición a los 2 meses es beneficiosa/necesaria/factible o si puede evitarse en caso de observarse respuesta completa en la evaluación por imagen después del 1er tratamiento. Igualmente, no está establecido si el intervalo de 6 meses es adecuado o si una proporción excesiva de pacientes no pueden ser tratados por exceder entonces los criterios de tratamiento.

Objetivos: Evaluar si la detección de respuesta completa tras una 1ªTACE puede predecir la ausencia de vascularización tumoral y, hacer innecesaria la 2ªTACE a los 2 meses; si la 1ª TACE induce lesión arterial que impide un 2º tratamiento; la proporción de pacientes en que la exploración a intervalo fijo demuestra progresión tumoral intratable; la validación de la supervivencia global (SG).

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 106 pacientes (HCV 51,89%, Child-Pugh-A 92,45% y BCLC-A/B 43,4/56,6%) entre 01/2014 y 03/2017. Todos ellos con función hepática conservada y PS-0, a los que se les realizó una tomografía torácico-abdominal (TC), valoración clínica/analítica. Se le programaron a todos los pacientes 3 TACE (0/2/6 meses) que se realizaron de acuerdo a los hallazgos radiológicos y/o angiográficos observados durante el seguimiento. La valoración clínica/radiológica post-TACE se realizó a 1, 4 y 7 meses, tomando como referencia la fecha de la 1ra TACE.

Resultados: La mediana de seguimiento fue 19,3 meses. 7 pacientes se trasplantaron y 39 pacientes presentaron progresión intratable [20,8% en estadio BCLC-B (n = 22), 10,3% en BCLC-C (n = 11) y 5,6% en BCLC-D (n = 6)]. 2 pacientes presentaron un absceso hepático (1 falleció a los 35 meses por progresión del CHC). 96 pacientes (90,6%) recibieron al menos 1 TACE. Los motivos más frecuentes por los que no se realizó la 1ª, 2ª y 3ª TACE pese a realizarse la arteriografía fueron: enfermedad intratable (6/10) en la 1ª arteriografía y ausencia de lesiones tratables en la 2ª [85,3% (n = 13/16)] y 3ª [73,7%, (n = 14/19)]. Durante el seguimiento 21 pacientes fallecieron y la mediana de SG al momento de iniciar otra opción y/o trasplante hepático fue 44 meses (42,6 meses sin otra opción). 35 de los 44 pacientes (80%) que suspendieron TACE pasaron a un tratamiento con sorafenib.

Conclusiones: Un 10% de pacientes alcanzan respuesta completa con una sola sesión TACE, por lo que no es necesario un segundo procedimiento. La evaluación y tratamiento a intervalos preestablecidos permite que el 80% de los pacientes con progresión intratable se beneficie de tratamiento sistémico. La supervivencia mediana aplicando esta estrategia supera los 40 meses.



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 6

Moderadores: Santiago Tomé y Mercedes Iñarrairaegui

PREVALENCE OF HEPATITIS E MARKERS IN SPANISH PATIENTS WITH SUSPECTED DRUG-INDUCED LIVER INJURY

M. Robles-Díaz^a, R. Sanjuán-Jiménez^{a,b}, J. Sanabria-Cabrera^{a,b}, A. González-Jiménez^a, A. Ortega-Alonso^a, M. Jiménez-Pérez^c, I. Medina-Cáliz^a, A. Cueto-Sánchez^a, M.I. Lucena^{a,b}, C. Stephens^a y R.J. Andrade^a

^aUGC Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^bUICEC IBIMA, Plataforma SCReN, ECAI Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, IBIMA, Málaga. ^cUGC Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga.

Introduction: Due to the lack of specific biomarkers the diagnosis of idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) relies on exclusion of alternative causes, such as viral hepatitis. Testing for viral hepatitis A, B and C infection is routinely performed in clinical practice, yet hepatitis E (HEV) is not systematically ruled out. This could lead to HEV infections being misdiagnosed as DILI in patients on drug treatments prior to symptom initiation. We aimed to determine the evidence of recent and past HEV infection in suspected DILI patients reported to the Spanish DILI Registry and in healthy controls.

Methods: Serum of 251 suspected DILI patients with liver profile elevations reported to the Spanish DILI Registry were tested for immunoglobulin (Ig)G and IgM against HEV using enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA (Wantai). Samples testing positive for anti-HEV-IgM were further analysed using an anti-HEV IgM immunoblot test (Mikrogen) and anti-HEV-antigen (Ag) ELISA (Wantai). The 129 controls with normal liver profiles were tested for HEV-IgG only. All samples were tested in duplicates.

Results: Of the 251 suspected DILI cases (prior to inclusion in the Spanish DILI Registry) 69 were diagnosed as non-DILI cases due to presence of alternative hepatic causes. HEV IgG antibodies were

detected in 58 (31.9%) of the 182 suspected DILI patients, 15 (21.7%) of the 69 non-DILI patients and 48 (37.2%) of the 129 controls. Of the 182 DILI cases and 69 non-DILI cases, 87 and 48, respectively, had serum samples collected within 6 months (< 6 m) from symptom initiation and were tested for presence of anti-HEV-IgM. 6 (6.9%) of these 87 DILI patient samples and 2 (4.2%) of the 48 non-DILI patient samples tested positive for anti-HEV-IgM. 2 (2.3%) of the < 6 m DILI samples also tested positive for anti-HEV-Ag (one also positive for HEV RNA). The anti-HEV IgM positive cases had less compatible temporal sequences, were exposed to drugs with low hepatotoxicity potential and/or had very high aminotransferases.

Conclusions: A HEV seroprevalence IgG ranging from 22% to 37% and 7% evidence of acute HEV infection in the suspected DILI patients in the Spanish cohort, can be an important confounding factor for the diagnosis of idiosyncratic DILI. HEV workup as a cause of exclusion should be considered in DILI causality scales.

Funding: FEDER PI15/01440, CS PI-0274-2016, CIBERehd-ISCIII, SCReN-ISCIII.

LA MICROBIOTA INTESTINAL ESTÁ PROFUNDAMENTE ALTERADA EN EL ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF) EVALUADA MEDIANTE METAGENÓMICA CUANTITATIVA. RELACIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

C. Solà^{a,b,c,d}, M. Llopis^{a,b,c,d}, E. Solà^{a,b,c,d}, K. da Silva^e, S. Guilly^e, E. Le-Chatelier^e, P. Huelin^{a,b,c,d}, R. Moreira^{a,b,c,d}, M. Carol^{a,b,c,d}, G. de Prada^{a,b,c,d}, S. Ehrlich^e, I. Graupera^{a,b,c,d}, E. Pose^{a,b,c,d}, N. Fabrellas^{a,b,d,f}, J. Doré^e, D. Ehrlich^e y P. Ginès^{a,b,c,d}

^aHospital Clínic de Barcelona. ^bDIBAPS. ^cUniversitat de Barcelona. ^dCIBERehd. ^eINRA (Institute National de la Recherche Agronomique), Unité MetaGenoPolis (MGP), Centre de Recherche de Jouy-en Josas, Francia. ^fEscola d'Infermeria, Universitat de Barcelona.

Introducción: Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal están asociadas a múltiples enfermedades crónicas. Estudios previos han demostrado que existe una disminución de la riqueza de la microbiota intestinal en pacientes con cirrosis hepática con respecto a sujetos sanos. El ACLF es la forma clínica más grave de la cirrosis y frecuentemente está asociada a infecciones

que provienen de la flora endógena. No existe información de la microbiota intestinal en el ACLF utilizando metagenómica cuantitativa.

Objetivos: Investigar las alteraciones de la microbiota intestinal en una serie amplia de pacientes con cirrosis abarcando todo el espectro de la enfermedad, desde cirrosis compensada (C), a descompensación aguda (AD) sin ACLF y ACLF.

Métodos: Se recogieron de forma prospectiva muestras fecales de 200 pacientes con cirrosis: 35 C, 89 AD y 76 ACLF. La extracción de ADN se realizó mediante el sistema de secuenciación de Ion Proton para la caracterización metagenómica de la composición microbiana. Los genes microbianos se agruparon en clústeres, expresados como especies metagenómicas (MGS), en base a sus perfiles de abundancia.

Resultados: Globalmente, existió una pérdida muy significativa de la riqueza de genes que se correlacionó con los estadios de la enfermedad. La riqueza de genes fue particularmente baja en pacientes con ACLF, independientemente de si el ACLF estaba presente en la admisión al hospital o si se desarrolló durante la hospitalización. La reducción de la riqueza de genes en el ACLF no se relacionó, aparentemente, con el tratamiento antibiótico. Doscientos diecinueve de 1158 MGS se diferenciaron de forma significativa en al menos uno de los estadios de la enfermedad. De forma interesante, 44 MGS fueron significativamente diferentes entre AD y ACLF. El número de fallo de órganos, el MELD y el Child-Pugh se correlacionaron positivamente con 3 MGS, básicamente del género *Enterococcus*. Inesperadamente, la gravedad de la enfermedad y el fallo de órgano se correlacionaron con el ADN humano detectado en las muestras fecales.

Conclusiones: La cirrosis está caracterizada por una marcada alteración en la microbiota intestinal que se correlaciona con el estadio de la enfermedad. La riqueza de genes está claramente disminuida en los pacientes con ACLF. El género *Enterococcus* se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, particularmente con el ACLF. El significado de la presencia de ADN *homo sapiens* en las muestras fecales es incierto, pero podría corresponder a un marcador de inflamación intestinal asociado a la gravedad de la enfermedad, dado que estos hallazgos se han descrito en la enfermedad inflamatoria intestinal.

EL CARCINOMA HEPATOCELULAR NO DEBUTA DE FORMA DIFERENTE TRAS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTOS BASADOS EN INTERFERÓN. RESULTADOS DEL REGISTRO-HCC

C. Rodríguez de Lope^a, M. T. Ferrer^b, M. Sala^c, S. Pascual^d, A.M. Matilla^e, I. Ortiz^f, P. Rendon^g, B. Figueruela^h, J. Fuentesⁱ, D.E. Morales^j, A. Gallego^k, A. Lue^l, B. Mínguez^m, M. Rogetⁿ, F. Menéndez^o, C. González Muñoz^p, F. Pons Renedo^q, M. Forné^a, C. Fernández Marcos^r, J.M. Rosales^s, J.L. Lledó^t, C. Muñoz Codoceo^u, S. Montoliu^v, G. Pacheco del Río^w, J.M. Castellví^x, G.J. Santamaría^y, T. Hernández Alsina^z, I. Elizalde¹, M.J. Devesa², A. Ortega Alonso³, G. de la Red⁴, A. González Ramírez⁵, I. Castello⁶, L. Cortes⁷ y M. Varela Calvo⁸

^aHospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.

^bHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cHospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. ^dHospital General Universitario de Alicante, CIBERehd, Alicante. ^eHospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^fHospital Dr. Peset, Valencia. ^gHospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ^hHospital de Valme, Sevilla. ⁱHospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^jHospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ^kHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^lHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^mHospital

Universitari Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ⁿConsorci Sanitari de Terrassa, Barcelona. ^oHospital Universitario de Basurto, Vizcaya. ^pHospital General Universitario de Valencia. ^qHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^rHospital Universitario Mútua de Terrassa, Barcelona. ^sHospital Universitario de Burgos. ^tHospital Costa del Sol, Málaga. ^uHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^vHospital 12 de Octubre, Madrid. ^wHospital Universitario Joan XXIII, Tarragona. ^xHospital Universitario La Ribera, Valencia. ^yHospital de Mataró, Barcelona. ^zHospital Universitario Puerto Real, Cádiz. ¹Hospital San Pedro, La Rioja. ²Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ³Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁴Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁵Hospital Esperit Sant, Barcelona. ⁶Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. ⁷Hospital Francesc de Borja, Valencia. ⁸Hospital San Jorge, Huesca. ⁹Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: Los antivirales de acción directa (AAD) han supuesto una revolución en el tratamiento de la hepatitis C (VHC), con tasas de respuesta viral sostenida (RVS) > 90%. Publicaciones recientes sugieren que la incidencia del CHC tras AAD podría ser más elevada y agresiva debido a alteración de la vigilancia inmunológica antitumoral.

Objetivos: Analizar si los pacientes VHC diagnosticados de CHC presentan diferencias al diagnóstico según el tratamiento antiviral recibido.

Métodos: Se usó el Registro-HCC de AEEH/CIBERehd, base prospectiva de datos clínicos de pacientes con tumor primario hepático en España.

Resultados: Entre 1/3/2016 y 31/10/2017, 35 centros registraron 843 tumores primarios hepáticos: CHC 809 (96%), 377 VHC, de los cuales se obtuvo información sobre el tratamiento antiviral previo en 263: 125 nunca habían recibido tratamiento antiviral y 138 habían recibido al menos un tratamiento antiviral (27 basado en IFN; 111 AAD). El último tratamiento antiviral se había iniciado una mediana de 338 días (rango 12-3.640) antes del diagnóstico del CHC. Entre los pacientes que habían recibido tratamiento antiviral hubo 1) mayor tasa de RVS (80,4% vs 3,2%, $p < 0,001$); 2) estadios más precoces (BCLC 0-A 68,6% vs 48,8%; $p < 0,001$); 3) recibieron más tratamiento radical [resección, ablación, trasplante] (61,4% vs 32,2%; $p < 0,001$); 4) tuvieron mayor albúmina sérica (4 vs 3,6 g/dl; $p < 0,001$); 5) menor INR (1,11 vs 1,18; $p = 0,028$); y 6) fueron más frecuentemente diagnosticados en cribado (80% vs 37,2%; $p < 0,001$). Entre los pacientes diagnosticados en cribado, los que habían recibido tratamiento antiviral fueron más jóvenes (60,1 vs 74,7 años, $p = 0,003$); más frecuentemente en estadios iniciales (BCLC 0-A 79,2% vs 52,4%, $p < 0,001$); y recibieron más tratamientos radicales (71,6% vs 33,3%, $p < 0,001$). Los motivos por los que los pacientes en cribado no habían recibido tratamiento antiviral fueron: comorbilidad/edad 11,9%; en evaluación de tratamiento 9,5%; RNA-VHC negativo espontáneo 2,4%; rechazo del paciente 2,4%; seguimiento irregular 2,4%; desconocido 69%. Comparando los pacientes según el último tratamiento recibido (IFN vs AAD), los tratados con IFN presentaron un nódulo principal mayor (34 mm vs 25 mm, $p = 0,04$); mayor diseminación extrahepática (23,1% vs 8,1%, $p = 0,028$); y AFP más elevada (16,4 vs 7,6 ng/ml, $p = 0,022$). Estas diferencias desaparecían al analizar sólo los pacientes en cribado.

Conclusiones: Los pacientes que han recibido algún tratamiento antiviral se diagnostican en estadios más iniciales debido, en parte, a una mayor adherencia a programas de cribado. Los pacientes cuyo último tratamiento antiviral había sido AAD se diagnosticaron con tamaños más pequeños, menor extensión extrahepática y menor AFP que los que habían sido tratados con IFN. No obstante al analizar sólo los que están en cribado, estas diferencias desaparecen. El cribado es fundamental para la detección de CHC en pacientes con cirrosis incluso tras tratamiento antiviral exitoso.

EFECTO DE LOS β -BLOQUEANTES SOBRE LA HEMODINAMIA SISTÉMICA EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y SUPERVIVENCIA

E. Alvarado-Tapias^{a,b}, M. García-Guix^a, B. Cuyàs^a, A. Ardèvol^a, R. Montañés^a, M. Murzi^a, S. Bazaga^a, G. Iborra^a, O. Pavel^a, M. Concepción^a, M. Poca^{a,b}, X. Torras^{a,b}, C. Guarner^{a,b}, C. Aracil^c y C. Villanueva^{a,b}

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas (CIBEREHD). ^cHospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Introducción: Se ha planteado la posibilidad de que los β -bloqueantes no cardioselectivos (BBNS) puedan ser nocivos en la cirrosis descompensada. En esta fase evolutiva resulta esencial mantener la presión arterial media y el gasto cardíaco, ya que el descenso de estos parámetros puede empeorar la supervivencia. Se ha sugerido que el efecto de los BBNS sobre estos parámetros hemodinámicos podría ser perjudicial en la cirrosis descompensada. El objetivo de este estudio fue evaluar si el efecto de los BBNS sobre la hemodinámica sistémica de la cirrosis avanzada puede influir en la supervivencia.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis y varices de alto riesgo sin hemorragia previa, derivados para el inicio de profilaxis primaria desde enero 2005 hasta 2016. Se realizó una hemodinámica hepática y sistémica basal y un 2º estudio hemodinámico de 1 a 3 meses después de iniciar tratamiento con BBNS (propranolol o carvedilol).

Resultados: De los 403 pacientes evaluados, se incluyeron 190 con cirrosis descompensada, con Child-Pugh basal de 8 (IQR, 7-9) y una edad de 61 años (IQR, 53-68). Durante un seguimiento medio 36 meses (IQR, 16-62), 27 pacientes (14%) presentaron hemorragia varicosa, 31 (16%) síndrome hepatorenal, 38 (20%) PBE, 31 (15%) desarrollaron HCC, 18 (9%) fueron trasplantados y 73 (38%) murieron. Respecto a los pacientes supervivientes, aquellos que fallecieron eran mayores (64 ± 10 vs 59 ± 9 años, $p = 0,001$), con menor albúmina (30 ± 4 vs 32 ± 5 G/L, $p = 0,007$) y mayor Child-Pugh ($8,1 \pm 1,5$ vs $7,1 \pm 1,5$, $p = 0,01$). Los parámetros hemodinámicos basales fueron similares en ambos grupos, excepto HVPG fue mayor en los que murieron ($20,6 \pm 4$ vs $18,9 \pm 4$, $p = 0,03$). En el control hemodinámico, 1-3 meses de tratamiento con BBNS, los pacientes que murieron presentaron un gasto cardíaco más bajo ($GC 5,7 \pm 1,5$ vs $6,6 \pm 1,5$ L/min, $p = 0,01$) con mayor disminución respecto al basal (19 ± 13 vs $14 \pm 17\%$, $p = 0,05$) y presión arterial media más baja (76 ± 9 vs 85 ± 15 mmHg, $p = 0,01$). Mediante el análisis de regresión de Cox, la edad, Child-Pugh, el HVPG basales y el GC a 1-3 meses fueron predictores independientes de mortalidad. La probabilidad de fallecer fue mayor en pacientes con $GC < 5$ L/min a 1-3 meses que en aquellos con $GC \geq 5$ (19% vs 5% 1º año y 42% vs 15% 3º año, $p < 0,001$).

Conclusiones: Entre los pacientes con cirrosis descompensada tratados con BBNS, aquellos que fallecen presentan, además de peor función hepática y presión portal basal; menor gasto cardíaco bajo el tratamiento con BBNS y menor presión arterial que aquellos que sobreviven. Nuestros resultados sugieren que la monitorización del GC bajo tratamiento con BBNS puede ser útil para ajustar el fármaco.

MEJORA DE MARCADORES HEMODINÁMICOS Y DE FUNCIÓN HEPÁTICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE *B. PSEUDOCATENULATUM* CECT7765 EN EL MODELO DE LIGADURA BILIAR EN RATAS

I. Gómez-Hurtado^{a,b}, P. Zapater^{a,b,c}, K. Portune^d, P. Piñero^{a,b}, O. Juanola^{a,b}, A. Fernández-Iglesias^e, J.M. González-Navajas^{a,b}, J. Gracia-Sancho^e, Y. Sanz^d y R. Francés^{a,b,c}

^aCIBEREhd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bInstituto ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. ^cUniversidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. ^dGrupo de Ecofisiología Bacteriana, IATA-CSIC, Valencia. ^eLaboratorio de Hemodinámica Hepática, IDIBAPS-CIBEREhd, Barcelona.

Introducción: Los cambios en la composición de la microbiota intestinal tienen un papel importante en la progresión de las complicaciones de la cirrosis. *B. pseudocatenulatum* CECT7765 contribuye a reducir la traslocación de antígenos bacterianos en la cirrosis experimental.

Objetivos: Evaluar los efectos en la función vascular inducidos por los cambios en la microbiota tras la administración de una cepa de bifidobacteria en la cirrosis experimental.

Métodos: Se realizó la ligadura del conducto biliar (BDL) en ratas, y un subgrupo de animales recibieron *B. pseudocatenulatum* CECT7765 (10⁹ UFC/día/ig) la semana previa a la laparotomía. Se evaluaron parámetros hemodinámicos por tecnología Doppler, marcadores bioquímicos y la composición microbiana del íleon en todos los animales mediante Illumina.

Resultados: Se incluyeron ratas control ($n = 6$), BDL ($n = 8$) y BDL ($n = 6$) tratadas con bifidobacteria. El área de la vena porta, el flujo portal y el índice de congestión, así como los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina, disminuyeron significativamente en ratas BDL tratadas vs no tratadas con bifidobacteria (tabla).

	SHAM operated rats (n = 6)	BDL rats (n = 8)	BDL + CECT7765 rats (n = 6)	Kruskal-Wallis
	Median (P ₂₅ -P ₇₅)	Median (P ₂₅ -P ₇₅)	Median (P ₂₅ -P ₇₅)	
Velocity (mm/sec)	38,0 (37,0-42,0)	25,0 (25,0-30,0) ¹	34,0 (32,0-35,0)	0,005
Portal vein area (mm ²)	0,95 (0,87-0,99)	2,06 (1,79-2,30) ¹	1,49 (1,33-1,55) ^{1,2}	0,003
Diameter (mm)	1,1 (1,05-1,12)	1,62 (1,51-1,71) ¹	1,38 (1,3-1,41) ^{1,2}	0,003
Portal flow (ml/sec)	37,11 (36,11-38,97)	61,84 (44,77-62,63)	47,59 (43,66-52,73) ¹	0,045
Congestion Index	0,02 (0,02-0,03)	0,07 (0,07-0,08) ¹	0,05 (0,04-0,05) ^{1,2}	0,003
ALP (U/l)	49,0 (30,0-64,0)	271,5 (198,5-283,5)	68,0 (63,0-75,0) ²	0,010
ALT (U/l)	45,0 (45,0-52,0)	26,0 (25,0-32,0) ¹	25,0 (18,0-32,0) ¹	0,017
Urea /mg/dl)	14,0 (12,0-15,0)	7,65 (,30-11,50)	14,0 (13,0-15,0)	0,044
Albumin (g/dl)	4,35 (4,05-4,75)	1,0 (0,90-2,40) ¹	3,50 (2,40-4,30)	0,021
Total protein (g/dl)	6,0 (5,90-6,70)	4,3 (3,50-5,70) ¹	5,80 (5,70-6,20)	0,023
Total bilirrubin (mg/dl)	0,40 (0,30-0,50)	12,0 (11,0-12,0) ¹	3,40 (2,50-5,60) ²	0,002

¹p < 0,016 compared with Sham operated rats; ²p < 0,016 compared with BDL rats; BDL: bile duct ligation; CECT7765: Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanin-aminotransferase.

Además, el porcentaje de fibrosis evaluado mediante Sirius Red mostró una reducción significativa en los animales BDL tratados vs no tratados con la bifidobacteria ($9,66 \pm 0,96$ vs $1,33 \pm 0,31$, $p = 0,001$). *B. pseudocatenulatum* CECT7765 modificó el contenido intestinal de las ratas con BDL principalmente en los phylum Firmicutes y Bacteroides. El aumento en Clostridiales y Bacteroidales se asoció con un aumento en el área de la vena porta y del flujo portal, mientras que la reducción en el phylum Proteobacteria se asoció con un menor índice de congestión.

Conclusiones: Las alteraciones hemodinámicas, el daño hepático y el grado de fibrosis inducidos por BDL en ratas son reducidos parcialmente tras la administración de *B. pseudocatenulatum* CECT7765. Estos cambios pueden deberse a la modificación de la microbiota intestinal inducida por la bifidobacteria.

CAMBIOS EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA MEDIDA POR CAP-FIBROSCAN EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

P. Linares Torres^a, R. Quiñones Castro^a, N. Reyes Campos^a, C. Villar Lucas^a, G. Molina Arriero^a, R. Pérez Fernández^a, L. Vaquero Ayala^a, B. Álvarez Cuenllas^a y F. Jorquera Plaza^{a,b,c}

^aServicio de Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. ^bBIOMED. ^cCIBERehd.

Introducción: Es bien conocida la relación entre el virus de la hepatitis C (VHC) y el desarrollo de esteatosis hepática (EH), debido a diferentes mecanismos que incluyen un efecto citopático directo, interacción en el recambio hepático de triglicéridos, etc. Asimismo la EH junto al VHC contribuyen a la progresión de la fibrosis hepática. En la actualidad el CAP (parámetro de atenuación controlada) permite la cuantificación de la EH de modo no invasivo en el mismo momento de la realización del fibroscan.

Objetivos: Analizar qué sucede con la EH medida por CAP tras el tratamiento de la hepatitis C con AAD y su relación con variables antropométricas, perfil lipídico, virales, elastometría y tipo de tratamiento empleado.

Métodos: Estudio retrospectivo desde enero/2015 a marzo/2017 de los casos tratados con AAD en los que se realizó una determinación basal y a las 24 semanas pos-tratamiento de CAP-fibroscan.

Resultados: Se recogieron 364 pacientes (40% mujeres), edad media 57 años (20 a 88), 53% naïve, 26% HTA, 12,4% DM-2, 12,8% displipemia y 28,2% cirrosis, que alcanzaron la respuesta viral sostenida. El genotipo predominante fue 1b (48,6%) y el 3 fue 11,6%. El fibroscan basal medio fue de 12,4 Kpa y el post-tratamiento de 9,19 Kpa ($p < 0,05$). El CAP basal medio fue de $239,16 \pm 50$ y el CAP medio pos-tratamiento de $246,27 \pm 56$ db/m ($p < 0,05$). El 38,66% de los pacientes tenían esteatosis basal moderada (S2)-grave (S3) ($CAP \geq 248$ db/m) y este porcentaje aumentó a 44,63% pos-tratamiento ($p = 0,004$). Se comprobó una relación directa entre la cuantificación basal de la EH y el grado de fibrosis ($p < 0,05$): F0 (216,5 db/m), F1 (222,1 db/m), F2 (239,2 db/m), F3 254 db/m) y F4 (247 db/m). El 20% de los pacientes con fibrosis F < 2 tenían esteatosis grado S2-S3 vs 42,23% de los pacientes F ≥ 2 , ($p = 0,003$). Lo mismo ocurría en el CAP pos-tratamiento (17,9% en F < 2 vs 52% en F ≥ 2 , $p = 0,009$). El 66,7% de los pacientes con genotipo 3 tenían EH basal S2-S3 vs 34,5% del resto de genotipos, $p = 0,023$ y esta diferencia disminuía pos-tratamiento (55,9% vs 43,5%). En el análisis multifactorial, el incremento del CAP basal se relacionó de forma significativa con el aumento de peso, > carga viral, genotipo 3, > HOMA, índice aterogénico (HDL/colesterol), riesgo coronario (HDL/LDL) y grado de fibrosis hepática. No se encontró asociación con edad, sexo, tipo tratamiento empleado y otras comorbilidades.

Conclusiones: El 40% de los pacientes con hepatitis C de nues-

tra serie tenía una esteatosis moderada-grave medida por CAP, que era más evidente en los pacientes con genotipo 3, alta carga viral y mayor grado de fibrosis. La curación de la hepatitis C se asocia a un incremento de la esteatosis, que se relaciona de forma directa con cambios en el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, la ganancia de peso y el incremento del riesgo aterogénico y coronario.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL: RESULTADOS DE LA COHORTE HEPA-C

J.J. Urquijo^a, J. Crespo^{b,c,d}, M. Diago^{a,e}, I. Fernández^f, Z. Mariño^{g,h,i}, R. Morillas^j, M. Hernández Conde^k, C. Baliellas^l, J. de la Vega^m, I. Carmonaⁿ, X. Torras^{i,n}, J. Salmerón^o, E. Badia^p, R. Souto^q, J.M. Moreno^r, J.M. Pascasio^s, J. Moreno^t, S. Blanco^u, J.A. Carrión^v, M.D. Antón^w, M. Fernández^x y J. Turnes^q

^aConsortio Hospital General Universitario de Valencia. ^bHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cIDIVAL. ^dFacultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. ^eFacultad de Medicina, Universidad de Valencia. ^fHospital Universitario 12 Octubre, Madrid. ^gServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. ^hIDIBAPS. ⁱCIBERehd. ^jHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^kHospital Puerta de Hierro, Majadahonda. ^lHospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet. ^mHospital San Agustín, Avilés. ⁿHospital Virgen Macarena, Sevilla. ^oHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^pHospital San Cecilio, Granada. ^qHospital Universitario de Burgos. ^rComplejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. ^sComplejo Hospital Universitario de Albacete. ^tHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^uHospital General de Segovia. ^vHospital de Basurto. ^wHospital del Mar, Barcelona. ^xHospital Dr. Peset, Valencia. ^yHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

Introducción: Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) es un régimen pangenotípico que ha demostrado una eficacia y seguridad excelentes en pacientes con hepatitis crónica por virus C (VHC) en los estudios de registro, pero no disponemos de datos de práctica real debido a su reciente aprobación en España en abril 2017.

Objetivos: Conocer la eficacia y seguridad de la combinación SOF/VEL en práctica clínica real.

Métodos: Estudio observacional, ambispectivo, multicéntrico que incluye 171 pacientes con hepatitis crónica por VHC con o sin tratamiento previo, cuyo tratamiento con SOF/VEL se inició entre abril y septiembre del 2017. Se analizaron variables demográficas (edad, sexo, raza), clínicas (comorbilidades, grado de fibrosis), tratamientos previos, genotipo (GT), uso o no de ribavirina y duración de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 171 pacientes, la mayoría GT 2 ($n = 42$, 24,6%) y GT 3 ($n = 119$, 69,6%) debido a las condiciones de aprobación en España. Un 3,5% fueron GT1 y un 2,3% GT4. La mediana de carga viral fue de 1.670.000 UI/mL (rango 1.200- 48.336.668). Dos pacientes presentaban coinfección por VIH, y otros 2 casos coinfección por VHB. El 59% fueron hombres, con una edad media de 52,6 años (rango 19-85), caucásicos (75,4%), diabéticos 12,9%, con antecedentes de drogadicción en 22,8% y naïves ($n = 131$, 76,6%). El grado de fibrosis basal medio evaluado mediante fibroscan fue de 11,6 Kpa (rango 2,6-75), un 44,1% eran F0-F1, 15,5% F2, 17,4% F3 y 23% F4. Del total de la cohorte 43 pacientes presentaban cirrosis, con un MELD medio basal de 8,2 (rango 6-14) y antecedentes de descompensación clínica en tres casos. En 40 casos (23,4%) los pacientes habían recibido un tratamiento previo con interferón o peginterferón ($n = 30$), simeprevir/sofosbuvir ($n = 1$), sofosbuvir/

daclatasvir (n = 5), sofosbuvir/ledipasvir (n = 2) y sofosbuvir/ribavirina (n = 2). La respuesta al tratamiento previo fue recidiva en 18, respuesta parcial o nula en 16 e interrupción precoz por efectos adversos en 6. En 12 casos (7%) se añadió ribavirina al tratamiento con SOF/VEL. Hasta el momento solo 5 pacientes han llegado a semana 12 postratamiento. En el congreso se mostrarán los resul-

tados de respuesta viral sostenida y seguridad de toda la cohorte.

Conclusiones: Los pacientes tratados con SOF/VEL en nuestro medio son principalmente GTs 2 y 3, naïves y con una elevada proporción de pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis. Se presentarán los resultados de RVS12 de la cohorte durante el congreso.



PÓSTERES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Básica

1. CLASIFICACIÓN MOLECULAR E INTEGRATIVA DEL HEPATOBLASTOMA

J. Carrillo-Reixach^{a,b}, M. Simon-Coma^{a,b}, N. Akers^{c,d}, L. Royo^a, M. Arnal^e, D. Sia^{d,f}, L. Nonell^e, M. Mallo^g, O. Kuchuk^d, M. Gambato^d, M. Sala^{b,h}, M.R. Sarrías^{b,i}, S. Cairo^j, M.A. Buendía^k, B. Losic^{c,d}, SEHOP-GEETHI Group Network^l, J.M. Llovet^{d,f,m} y C. Armengol^{a,b}

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

^bCIBERehd, Barcelona. ^cIcahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, EE. UU. ^dMount Sinai Liver Cancer Program (Divisions of Liver Diseases, Department of Medicine, Department of Pathology, Recanati Miller Transplantation Institute), Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. ^eMicroarray Analysis Service, Institute of Medical Research (IMIM), Barcelona. ^fLiver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona-Clinic Liver Cancer, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona.

^gAffymetrix Microarrays Platform and MDS Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC), ICO-University Hospital Germans Trias i Pujol (HUGTiP), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona. ^hGastroenterology Department, HUGTiP, Badalona. ⁱInnate Immunity Response Group, IGTP, Badalona. ^jXenTech, Evry, Francia. ^kCentre Hepatobiliaire Paul Brousse, Villejuif, Francia. ^lGrupo Español para el Estudio de los Tumores Hepáticos Infantiles (GEETHI) de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) y colaboradores. ^mInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

Introducción: El hepatoblastoma (HB) es un tumor poco frecuente (1-2 casos/10⁶ niños al año). A pesar de que el tratamiento combinado de quimioterapia y cirugía permite la curación de la mayoría de casos, un 20% de los pacientes no sobrevive a la enfermedad. A nivel molecular, se sabe que la vía Wnt/ β -catenina juega un papel clave al estar constitutivamente activa en un 70% de los casos y que existen dos subclases moleculares, C1 y C2, aso-

ciadas al pronóstico de estos pacientes (Cairo-Armengol, Cancer Cell, 2008).

Objetivos: Profundizar en el conocimiento del HB e identificar nuevos “molecular drivers” y dianas terapéuticas mediante un estudio genómico, epigenómico y transcriptómico de alta resolución.

Métodos: Se analizaron un total de 84 muestras de 33 pacientes incluyendo tejido no tumoral, 3 recidivas, 13 xenografts (PDX), 4 líneas celulares y 3 hígados fetales humanos mediante CytoSCAN HD, HTA 2.0 y 850K arrays (Affymetrix y Illumina). El análisis bioinformático se realizó con el Chromosome Analysis Suite, Transcriptome Analysis Console y con MEAL/R software.

Resultados: El estudio genómico permitió identificar 3 subclases pronósticas de HB según la variación en el número de copias (CNV): “stable”, “gain-enriched” y “loss-enriched” (25%, 34,4% y 40,6% de casos, respectivamente; Log rank, $p = 0,010$). De los 1930 genes desregulados en HB vs no tumor ($FC \pm 2$, $FDR \leq 0,001$), se identificaron 46 genes altamente sobreexpresados (rango FC promedio: 2,6-173) localizados en una pequeña región de 330 Kb, previamente descrita como oncogénica en hígado. Al clasificar los tumores en función de los niveles de expresión de los genes de esta región, 330 Kbhig y 330 Kblow (65,5% y 34,5% casos, FC promedio = 31,6 y 3,3, respectivamente), se observó que la subclase 330 Kbhig presentaba un enriquecimiento de marcadores de células progenitoras hepáticas (EpCAM, DLK1 y AFP) y niveles elevados de una quinasa relacionada con la biosíntesis de fosfolípidos ($p = 3,99 \cdot 10^{-7}$) respecto a la subclase 330 Kblow. Dicha clasificación no se asoció con la clasificación previa C1/C2 pero sí con la activación de la vía Wnt/ β -catenina y con variables clínicas como invasión vascular y la multifocalidad (Fisher test, $p < 0,015$). Pacientes con tumores 330 Kbhig presentaron también un peor pronóstico (log-rank test = 0,007). La hipometilación de CpGs de la región 330 Kb en tumores 330 Kbhig sugiere que los cambios epigenéticos serían los causantes de la sobreexpresión génica. La inhibición de la quinasa relacionada con la biosíntesis de fosfolípidos en un modelo de PDX 330 Kbhig mostró una parada del crecimiento tumoral respecto a los ratones tratados con placebo (t-test, $p = 0,028$) que se asoció a la disminución de la expresión de genes de la región de 330 Kb y stem cell markers.

Conclusiones: La integración de datos transcriptómicos y genómicos nos ha permitido definir una clasificación genómica con impacto pronóstico, un nuevo molecular driver y una nueva diana terapéutica del HB.

2. PAPEL DE LA MCJ (METHYLATION-CONTROLLED J-PROTEIN), REPRESOR ENDÓGENO DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA

P. Iruzubieta Coz^{a,b}, L. Barbier-Torres^b, D. Taibo^b, T. Cardoso^b, D. Fernández-Ramos^b, N. Navasa^c, M. Varela-Rey^b, V. Gutiérrez de Juan^b, P. Fernández-Tussy^b, I. Zubieta^b, J. Simón^b, D. Mestre^d, B. Gómez-Santos^d, X. Buqué^d, M. López-Hoyos^e, J. Crespo^a, P. Aspichueta^d, J.M. Mato^b, J. Anguita^c, M. Rincón^f y M.L. Martínez-Chantar^b

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Santander.

^bUnidad de Metabolómica, CIC bioGUNE, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Derio. ^cUnidad de Proteómica, CIC bioGUNE, Derio.

^dDepartamento de Fisiología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Instituto de Investigación BioCruces, Bilbao. ^eServicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander. ^fDepartment of Medicine, University of Vermont College of Medicine, Burlington, EE. UU.

Introducción: La disfunción mitocondrial contribuye a la patogénesis de las enfermedades colestásicas, y es que los ácidos biliares son citotóxicos, capaces de emulsionar membranas lipídicas como la mitocondrial, provocando una sobreproducción de ROS y muerte del hepatocito. MCJ es una proteína mitocondrial que actúa inhibiendo la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), por lo que su deficiencia podría mitigar el estrés oxidativo causado por la colestasis.

Objetivos: Estudiar el efecto de la inhibición de la CRM por MCJ en la toxicidad hepática por ácidos biliares.

Métodos: La ligadura del conducto biliar (LCB) en ratones WT y MCJ-KO se empleó como modelo animal de colestasis. La afectación hepática se valoró por histología. La expresión de proteínas y genes fue medida por Western blot y qPCR. En los estudios in vitro se aislaron hepatocitos primarios que fueron tratados con ácido desoxicólico (DCA) y se silenció MCJ mediante la transfección de ShMCJ, valorando la apoptosis por la actividad de la caspasa3. Con la tinción CellROX[®], MitoSOX[®] y MitoTraker[®] se midió la producción de ROS total, superóxido, y la cantidad de mitocondrias activas respectivamente. Mediante citometría de flujo se analizó el potencial de membrana mitocondrial, y se midieron los niveles de ATP por luminiscencia. En biopsias hepáticas de pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) se analizaron los niveles de MCJ por inmunohistoquímica. Finalmente, realizamos un ELISA para la detección en suero de Ac Anti-MCJ.

Resultados: Los niveles de MCJ hepático se encuentran aumentados en las muestras humanas de CBP y en los ratones WT con LCB. In vivo observamos una mayor supervivencia de los ratones MCJ-KO tras la LCB comparados con WT, y un menor infiltrado inflamatorio hepático a las 48 horas de la LCB. Tanto in vivo como in vitro, los MCJ-KO presentan una menor activación de JNK, quinasa que promueve el daño y apoptosis. De hecho, encontramos una menor apoptosis tras añadir DCA en los hepatocitos MCJ-KO y ShMCJ. Esta menor apoptosis se debe a la menor despolarización de membrana mitocondrial, menor producción de ROS y mayor producción de ATP que apreciamos en los hepatocitos MCJ-KO tras el tratamiento con DCA. Además, estos hepatocitos MCJ-KO mostraron una mayor expresión de genes relacionados con el transporte de ácidos biliares (MDR2 y FXR), y una menor expresión de genes inflamatorios (IL1b y TNF). Por último, vimos una asociación entre la presencia de Ac anti-MCJ en suero con las formas más avanzadas de la CBP.

Conclusiones: La pérdida de MCJ protege a los hepatocitos frente a la activación de JNK, la formación de ROS, la despolarización de la membrana mitocondrial, y la depleción de ATP consecuencia de la toxicidad por ácidos biliares, lo que conduce a una menor muerte hepatocitaria. Nuestros resultados identifican a MCJ como una potencial diana terapéutica para mitigar el daño en las enfermedades colestásicas, así como un posible biomarcador de enfermedad avanzada.

3. LA INHIBICIÓN DEL PTTG1 REDUCE DRÁSTICAMENTE LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y LA FIBROSIS HEPÁTICA EN RATAS CON CIRROSIS INDUCIDA POR CCL4

S. Carvajal^a, V. Reichenbach^a, D. Oró^a, S. Marfà^a, G. Fernández-Varo^{a,b}, S. Lamas^c y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

^bDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona.

^cLaboratorio Mixto Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)-Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid.

Introducción: Pituitary Tumor Transforming Gene (PTTG1) codifica para una proteína implicada en proliferación celular, migración y apoptosis. PTTG1 se sobreexpresa en carcinoma hepatocelular, promoviendo la progresión tumoral y metástasis, sin embargo se conoce muy poco acerca de su papel en estadios pre-neoplásicos. Estudios recientes sugieren que PTTG1 podría estar implicado en el desarrollo de la fibrosis hepática.

Objetivos: Evaluar si la inhibición de PTTG1 frena el proceso fibroproliferativo y mejora el estado hemodinámico en el modelo de rata con fibrosis hepática por inhalación de CCl4. **Métodos:** 12 ratas Wistar fueron inducidas a fibrosis hepática mediante inhalación de CCl4 durante 14 semanas. Las ratas se distribuyeron al azar en dos grupos que fueron tratados con siRNA contra PTTG1 o con siRNA scramble (0,25 mg/kg) por vía intravenosa desde la semana 9 a la 13. 6 ratas sanas fueron utilizadas como grupo control. Al finalizar el estudio se midió la presión arterial media (MAP) y la presión portal (PP), y se recogieron muestras de suero y tejido hepático. A continuación se cuantificó el grado de fibrosis hepática mediante Sirius Red y se evaluaron los parámetros bioquímicos de daño hepático en suero. Finalmente se analizó la expresión de PTTG1 y de múltiples genes relacionados con fibrosis en tejido hepático mediante Real-Time.

Resultados: La expresión de PTTG1 en hígado aumentó marcadamente en las ratas con fibrosis hepática tratadas con siRNA scramble, mientras que en las ratas tratadas con siRNA contra PTTG1 los niveles de PTTG1 fueron similares a los observados en las ratas sanas, demostrándose así la eficacia del tratamiento. La inhibición de PTTG1 redujo drásticamente la formación de fibra en el hígado, pasando de un 10,0% en las ratas tratadas con el siRNA scramble a un 4,3% en las tratadas con el siRNA contra PTTG1. Esto se asoció con una mejora significativa de la función hemodinámica, reflejada por una disminución de la PP en las ratas en las que se inhibió PTTG1 (10,4 mmHg frente a 7,3 mmHg). La inhibición de PTTG1 provocó también una gran reducción en la expresión de genes clave relacionados con la fibrosis hepática como MMP2 y PDGFRβ1. Destacablemente, encontramos una relación altamente significativa entre la expresión hepática de PTTG1 y la expresión de DLK1 ($r = 0,96$), una proteína fundamental en el desarrollo de la fibrosis hepática al promover la activación de las células hepáticas estrelladas y cuya expresión se asocia a PTTG1. La expresión hepática de PTTG1 también se asoció a la expresión de αSMA, Col1a2, Col3a1, TIMP1 y TIMP2 ($r = 0,64$, $r = 0,87$, $r = 0,71$, $r = 0,65$, $r = 0,9$) y a los

niveles séricos de AST, GGT y bilirrubina total ($r = 0,77$, $r = 0,63$, $r = 0,73$).

Conclusiones: Los resultados indican que PTTG1 juega un papel fundamental en el proceso fibroproliferativo hepático en un modelo animal de rata con daño hepático crónico, revelándolo como una nueva diana para la prevención y el tratamiento de la fibrosis hepática.

4. EL ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO EN HÍGADOS DE PACIENTES Y MODELOS MURINOS DE CIRROSIS IDENTIFICA VÍAS MOLECULARES COMPARTIDAS EN LA REGRESIÓN DE LA CIRROSIS COMO POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS PARA POTENCIAR LA REGRESIÓN

E. Lafoz, M. Vilaseca, H. García-Calderó, M. Vila-Casadesús, D. Mani Tripathi, M. Ruat, J. Lozano, J. Gracia-Sancho, V. Hernández-Gea y J.C. García-Pagán

Laboratorio de Hemodinámica Hepática de Barcelona, IDIBAPS-Hospital Clínic-Universitat de Barcelona, CIBEREHD, Barcelona.

Introducción y objetivos: En pacientes con enfermedad hepática crónica, el tratamiento etiológico mejora parcialmente la fibrosis hepática y la hipertensión portal. Este patrón se ve replicado en modelos preclínicos de cirrosis avanzada (TAA y CCl4) tras 8 semanas de cese del agente etiológico. El objetivo del estudio fue describir vías moleculares compartidas involucradas en la regresión de la cirrosis para identificar nuevas dianas para potenciarla.

Métodos: Se realizó un microarray en hígados de: 1) pacientes cirróticos 2) pacientes control sanos 3) ratas cirróticas por TAA o CCl4 4) ratas cirróticas tras 8 semanas de cese de TAA o CCl4 (regresión de TAA o CCl4) y 5) ratas control sanas. Las muestras de RNA se hibridaron en GeneChips (Affimetrix). Los genes expresados diferencialmente en la cirrosis humana y de rata fueron analizados en relación a sus respectivos controles (análisis de enriquecimiento en listas de genes: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes y reactome). Se identificaron las vías moleculares enriquecidas compartidas en humanos y en los dos modelos experimentales de cirrosis y se seleccionaron aquellas vías que no normalizaron durante la regresión de la cirrosis en ninguno de los modelos experimentales.

Resultados: 6.885 genes estaban sobreexpresados en los pacientes con cirrosis y 1052 en los dos modelos experimentales. El análisis de enriquecimiento reveló 10 vías compartidas enriquecidas en humano y en rata: matriz extracelular (organización de la matriz, formación de las fibras elásticas), sistema inmune (señalización mediante citoquinas en el sistema inmune, señalización por interleucinas, linaje de células hematopoyéticas), biología del desarrollo, contracción muscular (contracción del músculo estriado, miocardiopatía dilatada), cáncer (vías en el cáncer) y cardiomiopatía hipertrófica. De las anteriores, solo 2 (linaje de células hematopoyéticas y contracción del músculo estriado) se normalizaron durante la regresión mientras las otras 8 se mantuvieron sobreexpresadas. Por otro lado, 7.734 genes estaban infraexpresados en pacientes con cirrosis y 628 en ambos modelos de rata. El análisis de enriquecimiento reveló 5 vías compartidas enriquecidas: metabolismo (vías metabólicas, metabolismo de lípidos y lipoproteínas, oxidaciones biológicas, metabolismo lipídico peroxisomal) y transporte y catabolismo (peroxisoma). Tres de estas vías (metabolismo de lípidos y lipoproteínas, metabolismo de lípidos peroxisomales y peroxisoma no se normalizaron durante la regresión).

Conclusiones: El presente estudio identifica vías moleculares que están alteradas de forma compartida en hígados cirróticos humanos y de rata y que persisten alteradas durante la regresión de la cirrosis. La caracterización de estas vías y la identificación de aquellas que pueden ser moduladas farmacológicamente podría revelar estrategias terapéuticas innovadoras y translacionales para potenciar la regresión de la cirrosis.

5. LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL A LA HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE SE CARACTERIZA POR EL DESCENSO EN LA ACTIVIDAD EN LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA DIFERENCIACIÓN DEL HEPATOCITO

J. Cabezas^{a,b}, J.M. Argemí^{c,d}, V.L. Massey^e, J.J. Lozano^f, M. Ventura-Cots^c, M. Ujué Latasa^g, C. Fondevila^{h,i}, P. Starkel^j, L. Dubuquoy^k, A. Louvet^l, G. Odena^l, J. Altamirano^m, J. Caballeríaⁿ, P. Mathurin^k, P. Sancho-Bru^{l,n}, C. Berasain^{g,i}, M.A. Ávila^{g,i} y R. Bataller^{c,l}

^aHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

^bInstituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander. ^cPittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, EE. UU. ^dLiver Unit, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. ^eBowles Center for Alcohol Studies, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EE. UU. ^fBioinformatic Platform, CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), Barcelona.

^gCIMA-Universidad de Navarra, Pamplona. ^hLiver Transplant Unit, Hospital Clínic, Barcelona. ⁱCIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), Barcelona. ^jCliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica.

^kLille Inflammation Research International Center-U995 (LIRIC), Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Lille, Francia. ^lDivision of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EE. UU. ^mVall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona. ⁿLiver Unit, Hospital Clínic, Barcelona.

^oInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

Introducción: La enfermedad hepática por alcohol (EHA) es la principal causa de cirrosis y de ingreso hospitalario por enfermedad hepática. El desarrollo de terapias dirigidas se ve dificultado por el escaso conocimiento de los mecanismos implicados. Se desconoce por qué ciertos pacientes desarrollan formas graves, como la hepatitis alcohólica -HA-, caracterizada por insuficiencia hepatocitaria. Aunque los mecanismos de esta disfunción son desconocidos, cambios en la actividad de determinados factores de transcripción podrían jugar un papel en la progresión a fases avanzadas. Con esta hipótesis, realizamos un análisis funcional a partir de la secuenciación de RNA de tejido hepático de pacientes en diferentes estadios de enfermedad hepática alcohólica frente a hígado sano y con cirrosis no alcohólica.

Métodos: Se obtuvieron biopsias hepáticas de pacientes con EHA en diferentes fases de progresión: esteatohepatitis alcohólica compensada ($n = 12$), HA no severa ($n = 11$), HA severa -respondedores a esteroides ($n = 9$) y no respondedores ($n = 9$) - y explantes de pacientes trasplantados por HA grave no respondedora ($n = 11$); así como pacientes con cirrosis por VHC ($n = 10$) e hígado sano ($n = 10$). Se realizó la secuenciación de RNA total (RNAseq). Se emplearon en el análisis bioinformático: clustering no condicionado (Bioconductor), gene ontology analysis (GSEA) y predicción de reguladores (Ingenuity Pathway Analysis y Opossum).

Resultados: El clustering mostró un patrón transcriptómico específico a través de los fenotipos de EHA. En la progresión de la EHA se observó la inhibición de vías biosintéticas del hepatocito, metabolismo de drogas, diferenciación del hepatocito y la activación de la proliferación celular, depósito de matriz extracelular, inflamación e hipoxia. La mortalidad en HA se asoció a la inhibición de la respuesta celular a la hipoxia e inflamación. El análisis de predicción de reguladores mostró una profunda reprogramación de factores de transcripción. Los cambios en el transcriptoma a lo largo de la progresión de la EHA se caracterizaron por una marcada inhibición de factores de transcripción nuclear implicados en la diferenciación del hepatocito (HNF4A, HNF1A y FOXA1). Por el contrario, factores implicados en el daño celular e inflamación

(NFATC2, STAT1 y NFKB1) se encontraban activados. Estas herramientas bioinformáticas también mostraron la implicación de la vía de señalización EGFR en la progresión de la EHA. Estudios in vitro con hepatocitos demostraron el efecto inhibitorio de EGFR en la expresión de HNF4A y su estabilidad.

Conclusiones: La progresión a formas graves de EHA, como la hepatitis alcohólica, se caracteriza por el descenso en la actividad de factores de transcripción implicados en la diferenciación del hepatocito. Estos resultados sugieren que terapias dirigidas a factores de transcripción que preserven la función hepatocitaria supondrían una nueva estrategia terapéutica en estos pacientes.

6. LA DEFICIENCIA DEL GEN *DHX15* EN RATONES PROVOCA ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y DISMINUYE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS LA HEPATECTOMÍA PARCIAL

J. Ribera^a, B. Córdoba^a, I. Portolés^a, E. Fernández^a, B. González de la Presa^a, W. Jiménez^{a,b} y M. Morales-Ruiz^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona.

Introducción: Akt es una proteína quinasa que ejerce su función a través de la fosforilación de proteínas implicadas en multitud de procesos celulares y cuya importancia en la regeneración hepática ya hemos demostrado previamente. Una de estas proteínas diana es *DHX15*, una helicasa de RNA. En este contexto, el objetivo de este trabajo fue el de caracterizar la función de *DHX15* en procesos regenerativos y metabólicos regulados por Akt.

Métodos: Generamos un ratón deficiente para el gen *DHX15* mediante edición genómica microinyectando TALEN RNA en ovocitos pronucleados. La regeneración hepática se analizó en el modelo de hepatectomía parcial de 2/3 (PHx) (n = 8). El silenciamiento de *DHX15* en células endoteliales hepáticas se realizó a través de shRNA por infección lentivírica (Dharmacon) (n = 6). El análisis del proteoma se llevó a cabo mediante espectrometría de masas (Orbitrap) y posterior cuantificación mediante Label-Free (n = 5). El análisis del transcriptoma se llevó a cabo mediante RNAseq (HiSeq, Illumina) (n = 5). Los niveles de glucógeno hepático se determinaron mediante reacción enzimática acoplada a colorimetría (Sigma).

Resultados: La deficiencia de *DHX15* en homocigosis presentó un fenotipo letal en embriones. Sin embargo, los ratones heterocigotos para *DHX15* (*DHX15*^{+/-}) fueron viables sin ninguna anomalía fenotípica aparente. La PHx se practicó en ratones *DHX15*^{+/-} y *DHX15*^{+/+}. A día 2, los ratones *DHX15*^{+/-} mostraron una disminución significativa del número de células positivas para Ki67 en el hígado remanente después de la PHx, en comparación con los ratones salvajes (32,3 ± 2,2 vs 40,5 ± 0,9% células positivas, respectivamente; p < 0,05). A día 7, los ratones heterocigotos mostraron una disminución significativa del 10% en el índice de regeneración hepática (peso hígado remanente/peso corporal) en comparación con los ratones salvajes (p < 0,05), además de una disminución de la supervivencia a partir del tercer día (disminución del 25%), sugiriendo una afectación no parenquimática de la proliferación celular. El análisis del transcriptoma y el proteoma en células endoteliales hepáticas de ratón con la expresión silenciada condicionalmente de *DHX15* (células LEnd-si*DHX15*) (silenciamiento del 75%) reveló una expresión diferencial de enzimas participantes en la vía de la glucólisis/gluconeogénesis. Las células LEnd-si*DHX15* mostraron, a su vez, menor producción de ATP en comparación con células con *DHX15* funcional (417,7 ± 31,37 vs 524,2 ± 20,40 nM ATP, respectivamente; p < 0,05). En este contexto, los ratones *DHX15*^{+/-} presentaron una disminución en el contenido de glucógeno hepático dos días después de la PHx, en comparación con los

ratones salvajes (15,8 ± 2,0 vs 33,9 ± 8,1 µg de glucógeno, respectivamente; p < 0,05).

Conclusiones: La deficiencia del gen *DHX15* es letal en homocigosis a nivel embrionario. La deficiencia parcial de *DHX15* está asociada a una regeneración hepática deficiente y a alteraciones endoteliales en el metabolismo energético y de la glucosa.

7. LA APARICIÓN DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CIRRÓTICOS ESTÁ ASOCIADA CON LA EXPANSIÓN Y ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T CD4+CD28-, TH22 Y TFH, Y LINFOCITOS B

A. Mangas Losada^a, R. Gracia García^b, P. Izquierdo Altarejos^a, A. Urios^{a,b}, D. Escudero García^c, J. Tosca^d, R. Giner Duran^e, M.A. Serra^c, C. Montoliu^a y V. Felipo^b

^aFundación Investigación Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia. ^bLaboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia. ^cUnidad de Digestivo, Hospital Clínico de Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia. ^dUnidad de Digestivo, Hospital Clínico de Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. ^eServicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

Introducción y objetivos: Los pacientes con cirrosis hepática pueden sufrir encefalopatía hepática mínima (EHM), con déficit de atención, enlentecimiento psicomotor, deterioro cognitivo leve y alteraciones de la coordinación motora que deterioran la calidad de vida y reducen la esperanza de vida. La inflamación periférica actúa de manera sinérgica con la hiperamonemia para inducir alteraciones neurológicas en pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima (EHM). Este estudio partía de la hipótesis, basada en resultados anteriores del grupo, de que en pacientes cirróticos la aparición de EHM estaría asociada a cambios cualitativos específicos en la inflamación periférica y en el inmunofenotipo. El objetivo de este trabajo fue caracterizar los cambios en la inflamación periférica asociada a la aparición de EHM.

Métodos: Para evaluar esta posibilidad hemos caracterizado los cambios en los sistemas inmunes innato y adaptativo en pacientes cirróticos con y sin EHM, gracias a la colaboración de 187 pacientes con cirrosis hepática del Hospital Clínico y del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia y 98 voluntarios sanos. Analizamos el inmunofenotipo mediante citometría de flujo y el perfil de citocinas en pacientes cirróticos sin o con EHM y controles sanos. Se analizaron las siguientes poblaciones: a) monocitos: clásicos (CD14⁺⁺CD16⁻), intermedios (CD14⁺⁺CD16⁺) y no-clásicos (CD14⁺CD16⁺⁺); b) linfocitos T CD4⁺CD28⁻ pro-inflamatorios y T CD4⁺ de memoria vs naïve; c) activación de linfocitos T y B mediante el marcador de activación temprana CD69 y de niveles de IgG en suero; d) diferenciación de linfocitos T CD4⁺ a diferentes subtipos: Th1, Th2, Th17, Th22, iTreg o Tfh. Perfil de citocinas medidas en suero: IL-6, IL-10, TNFα, CCL20, CXCL13, IL-15, CX3CR1, TGFβ, IL-21, IL-17, IL-12, IL-18, IL-1β e IL-22.

Resultados: Las principales alteraciones asociadas específicamente a la EHM son: 1) aumento de activación de todos los subtipos de linfocitos T CD4⁺, con aumento de la expresión de CD69; 2) aumento en la cantidad de linfocitos T CD4⁺CD28⁻ asociados con aumento de los niveles de CX3CL1 y de IL-15; un aumento de la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ a Th foliculares y Th22 y un aumento de la activación de linfocitos B y de los niveles de IgG sérica.

Conclusiones: Este estudio ha identificado algunas alteraciones específicas del sistema inmunológico asociadas a la aparición de la EHM. Estos resultados indican que cambios inmunológicos específicos serían los que dispararían la aparición de las alteraciones neurológicas en pacientes con cirrosis hepática. El análisis de estos

cambios podría permitir un diagnóstico más temprano de la EHM en pacientes cirróticos, acercando al diagnóstico en estadios iniciales de las alteraciones de estos enfermos, con el fin de prevenir o retrasar su avance y mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes.

Financiación: SAF2014-51851-R; PROMETEOII/2014/033; FISPI15/00035 ISCIII co-funded by FEDER.

8. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS MECANISMOS DE MUERTE CELULAR INDUCIDOS POR SORAFENIB EN EL HEPATOCARCINOMA: ESTUDIOS IN VITRO E IN VIVO

M.Á. Rodríguez-Hernández^a, R. González^a, Á.J. de la Rosa^a, P. Gallego^b, L. Contreras^{a,c}, R. Ordóñez^{d,e}, E. Navarro-Villarán^a, M. Rodríguez-Arribas^{f,g}, J. González-Gallego^{d,e}, J.M. Álamo-Martínez^{a,e,h}, L.M. Marín-Gómez^{a,h}, J.A. del Campo^{b,e}, J.L. Quilesⁱ, J.M. Fuentes^{f,g}, J. de la Cruz^{a,c}, J.L. Mauriz^{d,e}, F.J. Padillo^{a,e,h} y J. Muntané^{a,e,h}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla. ^cDepartamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla. ^dInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^fDepartamento de Bioquímica, Biología Molecular y Genética, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres. ^gCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). ^hDepartamento de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen del Rocío/IBiS/CSIC/Universidad de Sevilla. ⁱInstituto de Nutrición y Tecnología Alimentaria José Mataix Verdú, Universidad de Granada.

Introducción: Sorafenib es la única terapia molecular aceptada para el tratamiento del hepatocarcinoma (HCC) avanzado.

Objetivos: El presente estudio evaluó el papel de la regulación del estrés del retículo endoplásmico (ER), JNK, Akt, y AMPK en la inducción de autofagia y apoptosis por sorafenib.

Métodos: Se realizó un estudio cinético de inducción de autofagia y apoptosis por sorafenib en células de HCC. Se valoraron diversos parámetros relacionados con la inducción de estrés del ER y diversas rutas de señalización celular implicadas en los procesos de supervivencia y muerte celular. Asimismo, se valoró la participación de la autofagia y apoptosis en la actividad antitumoral de sorafenib en un modelo de xenoinjerto de células de HCC en ratones inmunodeprimidos.

Resultados: Sorafenib (10-100 μ M) indujo de forma temprana un estrés del ER caracterizado por un incremento de la expresión de Ser51P-eIF2 α /eIF2 α , CHOP, IRE1 α y sXBP1, y un descenso de ATF6, que se asoció temporalmente con un incremento de los cocientes Thr183P-JNK/JNK, Thr172P-AMP α , Thr308P-Akt/Akt y Thr32P-Foxo3a/Foxo3a, así como un descenso en el cociente Ser2481P-mTOR/mTOR y traducción de proteínas (3-12h). Este patrón de señalización se relacionó con un incremento de los marcadores de autofagia (Beclin-1, LC3II/LC3I y p62), y descenso de la expresión proteica de Mcl-1 y Bcl-2. El progresivo incremento temporal de la expresión de CHOP, y reducción de los cocientes Thr308P-Akt/Akt y Ser473P-Akt/Akt se asoció con una reducción del flujo autofágico e incremento de la expresión de Bim y actividad caspasa-3 (24h). Diferentes estrategias experimentales demostraron que la inducción de la autofagia por incremento del estrés del ER juega un papel en la supervivencia celular en células HepG2 tratadas con sorafenib. Los ensayos con siRNA, y los destinados a determinar las interacciones de Beclin-1 con proteínas de la familia de Bcl-2 muestran que Bim se relaciona con la transición de autofagia a apoptosis. Los estudios in vivo muestran que sorafenib incrementa

los marcadores de autofagia y apoptosis, y reduce el tamaño, proliferación, angiogénesis y fibrosis en tumores derivados del implante subcutáneo de células de HCC en ratones inmunodeprimidos.

Conclusiones: La inducción de estrés del ER por sorafenib es el mecanismo que subyace a la inducción secuencial de autofagia y apoptosis en HepG2. La inducción temprana del estrés del ER y de la señalización dependiente de JNK y AMPK por sorafenib se relacionaron con el proceso autofágico (3-12h). La acción sostenida del fármaco indujo un aumento progresivo del estrés del ER mediado por PERK-CHOP y un incremento de Bim, promoviendo la transición a la muerte celular por apoptosis. Asimismo, el incremento progresivo de Bim se asoció a la actividad de Foxo3a, resultante entre otras señales celulares, del balance existente entre la actividad de Akt y AMPK en HepG2.

9. LA ACTIVACIÓN DIRECTA DEL INFLAMASOMA NLRP3 EN CÉLULAS ESTELARES HEPÁTICAS PROMUEVE EL DESARROLLO DE FIBROSIS

M.E. Inzaugarat^a, M.D. McGeough^b, T.M. Holtmann^a, M. Frissen^a, L.J. Geisler^a, C.D. Johnson^b, H.M. Hoffman^b, A.E. Feldstein^a, C. Trautwein^a y A. Wree^{a,b}

^aDepartamento de Medicina Interna III, Hospital Universitario RWTH Aachen, Alemania. ^bDepartamento de Pediatría, Universidad de California San Diego, La Jolla, California, EE. UU.

Introducción: En los últimos años se ha demostrado que la activación del inflammasoma Nlrp3 está involucrada en el desarrollo de fibrosis hepática; sin embargo, los mecanismos exactos implicados en este proceso aún no han sido dilucidados. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la inducción directa del inflammasoma Nlrp3 en la activación de las células estelares hepáticas y su contribución al desarrollo de fibrosis.

Métodos: Se obtuvieron células estelares hepáticas (CEH) a partir de hígado de ratones wild-type (WT) y de ratones deficientes en Nlrp3 (NLRP3^{-/-}). Las células fueron incubadas con lipopolisacárido (LPS) (1 μ g/ml, 3 hs) seguido de ATP (5 mM, 1h). Además, se utilizaron CEH proveniente de ratones portadores de una mutación puntual en el gen Nlrp3 (NLRP3L351P) y la enzima Cre recombinasa bajo el promotor de tamoxifeno, posibilitando su sobreactivación in vitro con 4-hidroxitamoxifeno (4-OH) y estimulación adicional con LPS. Se realizaron además experimentos in vivo, se inyectó LPS (2,5 mg/kg, 6h) en ratones de 8 semanas de edad portadores de la mutación puntual NLRP3L351P junto con la enzima cre recombinasa bajo el promotor lecitina retinol aciltransferasa (LRAT) permitiendo la expresión del inflammasoma sólo en células estelares.

Resultados: Las CEH WT mostraron mayor expresión génica de Nlrp3 y pro-IL-1b después de la estimulación con LPS y LPS+ATP. Se observó un aumento en la expresión de la forma madura de IL-1b en CEH WT, determinada por ELISA e inmunofluorescencia, y un incremento en la actividad de caspasa-1 evaluado por citometría de flujo (CF). Se observó que el LPS indujo la activación del inflammasoma mediante un aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno, mientras que la incubación subsecuente con ATP, produjo un incremento en la actividad de catepsina B. La activación del inflammasoma se acompañó de un incremento en la expresión génica y proteica de marcadores de fibrosis como α -actina de músculo liso (α SMA), factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), colágeno tipo I y vimentina luego de la estimulación con LPS o LPS+ATP evaluado mediante qPCR, inmunofluorescencia y CF. Estos cambios no se observaron cuando las CEH NLRP3^{-/-} fueron incubadas con LPS o LPS+ATP. Luego de la incubación con 4-OH, las CEH NLRP3L351P mostraron un aumento en la expresión génica y proteica de los marcadores de fibrosis determinados por qPCR, inmunofluorescencia y CF, efecto exacerbado posterior a la estimula-

ción adicional con LPS. Los ratones LRAT NLRP3L351P inyectados con LPS mostraron un incremento en los marcadores de fibrosis evaluados por qPCR, western blot e inmunofluorescencia. No se observó ningún cambio en el porcentaje de células F4/80+.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran un papel central del inflammasoma Nlrp3 en la activación directa de las células estelares hepáticas y el desarrollo de fibrosis. Esto expande el conocimiento de la fibrosis hepática y podría usarse como un nuevo blanco terapéutico.

10. NUEVO MODELO PRECLÍNICO DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA QUE MIMETIZA LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD HUMANA

R. Maeso-Díaz^a, C. Peralta^{b,c}, J. Bosch^{a,c} y J. Gracia-Sancho^{a,c}

^aLiver Vascular Biology Research Group-Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS, Barcelona. ^bIDIBAPS, Barcelona. ^cCIBEREHD.

Introducción: La esteatohepatitis no-alcohólica (NASH) es la forma severa de enfermedad de hígado graso que puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. La incidencia de esta enfermedad ha incrementado de manera notable en los últimos años, siendo necesario desarrollar modelos animales que mimeticen las principales características de la enfermedad humana. De hecho, a día de hoy no disponemos de un adecuado modelo pre-clínico de NASH en rata, siendo una limitación para la investigación de su fisiopatología y la correcta realización de algunas técnicas como estudios hemodinámicos y aislamientos de células hepáticas. Considerando estos antecedentes, nuestro principal objetivo fue desarrollar un modelo de NASH en rata que cumpliera las características que definen la enfermedad: 1-esteatosis y síndrome metabólico, 2- inflamación hepática, 3- fibrosis hepática, y 4- hipertensión portal significativa.

Métodos: Ratas Wistar macho fueron sometidas a un protocolo de daño hepático múltiple (modelo llamado Barcelona Nash [BarNa]) que incluyó la combinación de 6 semanas de inhalación de CCl4 + fenobarbital, seguido de 4 semanas de dieta rica en grasa y colesterol, y fue comparado a ratas control de edad equivalente (n = 8 ratas por grupo). La enfermedad de NASH se definió por la presencia de las 4 características más relevantes de la enfermedad humana: esteatosis y síndrome metabólico, inflamación, fibrosis hepática, e hipertensión portal.

Resultados: En comparación con los animales control, las ratas que siguieron el protocolo BarNa exhibieron los principales síntomas de NASH (todas las comparaciones p < 0,05): 1- Esteatosis y síndrome metabólico (+50% en peso y grasa corporal; +26% en peso hepático relativo; > 70% de los hepatocitos contenían gotas lipídicas; +117% en el factor de transcripción involucrado en la lipogénesis-PPARG; un NAS-score de 8,00; y una marcada disfuncionalidad en el test de tolerancia a glucosa). Inflamación hepática (+230% en la inflamación lobular; +15% en la infiltración de macrófagos; +78% en el marcador de peroxidación lipídica MDA). Fibrosis hepática (+75% en la expresión de Colágeno I; +450% en la deposición de Colágeno mediante la tinción de Sirius Red). Hipertensión portal significativa y disfunción microvascular hepática (+25% en la presión portal [12,1 ± 0,8 vs 9,1 ± 0,5 mmHg] sin cambios en el flujo sanguíneo portal, sugiriendo un marcado aumento de la resistencia vascular hepática [13,1 ± 2,6 vs 6,1 ± 0,7 mmHg·min·mL⁻¹·g], acompañado de un -41% de vasodilatación en respuesta a acetilcolina).

Conclusiones: El presente estudio define un nuevo modelo pre-clínico de NASH, que mimetiza las principales características de la enfermedad humana. Por ello, proponemos el modelo BarNa como una adecuada herramienta para el estudio de la fisiopatología de NASH y el desarrollo de nuevas terapias.

11. LA MELATONINA REGULA LAS ALTERACIONES DE LOS GENES CLOCK EN UN MODELO ANIMAL DE HEPATOCARCINOMA

D.I. Sánchez Paniagua, I. Crespo Gómez, B. González Fernández, B. San Miguel de Vega, J. González Gallego y M.J. Tuñón González

CIBEREHD, Instituto de Biomedicina, Universidad de León.

Introducción: La alteración de los ritmos circadianos y los genes Clock encargados de regularlos, se relaciona con multitud de situaciones patológicas entre las que se encuentra el cáncer. Se ha indicado que la modulación de los genes Clock puede ser una diana terapéutica en el hepatocarcinoma (HC). Numerosos estudios han puesto de manifiesto que la melatonina tiene potencial antineoplásico, antiproliferativo y antiangiogénico en diversos modelos de cáncer, por lo que el objetivo del estudio fue valorar el papel de la melatonina en la regulación de los genes Clock en un modelo de HC inducido en ratones mediante la administración del carcinógeno dietilnitrosamina (DEN).

Métodos: Se emplearon ratones ICR machos de 6 semanas de edad a los que se administró DEN una vez a la semana (35 mg/Kg ip) durante 8 semanas. La melatonina (5 o 10 mg/Kg, ip) se administró diariamente desde la semana 4 hasta la semana 10, 20, 30 y 40. Los animales se incluyeron en 20 grupos (4-8 ratones). Los animales del grupo Control y Control+Mel, recibieron diariamente vehículo y melatonina (10 mg/kg), respectivamente; los del grupo HC recibieron DEN; los de los grupos HC+Mel5 y HC+Mel10, recibieron DEN y melatonina (5 y 10 mg/kg, respectivamente). La expresión de diferentes marcadores de proliferación y de genes Clock se determinó en muestras hepáticas mediante Western blot, qRT-PCR y/o inmunohistoquímica.

Resultados: Entre los genes involucrados en la regulación de los ritmos circadianos destacan CLOCK, BMAL1, PER, CRY, CK1 ϵ , REV-ERB, y ROR α que actúan mediante dos asas de activación/represión transcripcional. En el modelo animal de HC, la expresión de CLOCK y BMAL1 se incrementó mientras que la de sus genes supresores PER1, PER2, PER3 y CRY1 así como la de CK1 ϵ , quinasa implicada en la degradación de PER/CRY, se redujeron de forma significativa. La melatonina previno dichas alteraciones de manera dependiente de la dosis. Los receptores nucleares REV-ERB y ROR α son reguladores de los anteriores ya que reprimen o activan, respectivamente, la expresión de BMAL1. De hecho, la administración de DEN redujo la expresión de REV-ERB α y β e incrementó la de ROR α mientras que la administración de melatonina revertió estas alteraciones. La administración del carcinógeno indujo un incremento significativo en la expresión de los marcadores de respuesta angiogénica (VEGF, VEGFR) y de proliferación/ciclo celular (PCNA y ciclina D1) que fue más marcado en los últimos periodos del estudio y que se redujo tras el tratamiento con melatonina.

Conclusiones: La melatonina regula los principales genes Clock alterados desde las fases iniciales de la administración de DEN, lo que podría contribuir a la disminución en la progresión del HC. El conocimiento de los efectos reguladores de la melatonina en este modelo podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas.

Financiado por la AECC y la Fundación Cepa González.

12. LAS CÉLULAS DE LA REACCIÓN DUCTULAR PROMUEVEN LA ANGIOGÉNESIS MEDIANTE LA VÍA SLIT2/ROBO1 EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

M. Coll^a, E. García-Pras^{a,b}, B. Aguilar^a, J. Gallego^{a,b}, D. Blaya^a, J. Vallverdú^a, L. Perea^a, I. Graupera^a, E. Pose^a, J.J. Lozano^b, R. Bataller^c, P. Ginés^{b,d}, P. Sancho-Bru^{a,b} y M. Fernández^{a,b}

^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red en el Área

Telemática de Enfermedades Hepáticas (CIBERehd). ^cPittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, EE. UU. ^dLiver Unit, Hospital Clínic, Faculty of Medicine, University of Barcelona.

Introducción y objetivos: La reacción ductular (RD), comprendida por colangiotos reactivos y células progenitoras (LPCs), se expande en respuesta a la pérdida de la capacidad replicativa de los hepatocitos en la enfermedad hepática alcohólica (ALD) y es una característica clave de la hepatitis alcohólica (AH). Las funciones biológicas de la RD han sido poco estudiadas. La proteína secretora Slit2 y su receptor Robo1 se conoce por regular el crecimiento celular, la migración y la vascularización. El objetivo de este estudio fue investigar el papel potencial de la DR en la regulación de la angiogénesis en las enfermedades hepáticas crónicas y si este proceso de reparación está mediado por la vía de señalización Slit2-Robo1.

Métodos: La expresión génica de SLIT2, ROBO1 y los marcadores de las LPCs se evaluó por qPCR en biopsias hepáticas de pacientes con HA (n = 30) e individuos sanos (n = 6). Se examinó la correlación de los marcadores de LPCs y de angiogénesis y la expresión de SLIT2 y ROBO1 en el transcriptoma de pacientes con HA (n = 29) y con ALD (n = 12). La expresión génica y proteica de Slit2 fue evaluada en un modelo de ratón de expansión de LPC (dieta DDC). La angiogénesis fue examinada en ratones Robo1+/-Robo2+/- tratados con DDC. La neovascularización se determinó mediante la cuantificación del área ocupada por las células CD31+ y analizando la expresión del factor von Willebrand en el hígado de los ratones. La capacidad de las LPCs para inducir vasculogénesis se investigó en células endoteliales humanas (HUVEC) incubadas con medio condicionado (24h) de organoides de LPCs generados a partir de hígados cirróticos.

Resultados: La expresión hepática de SLIT2 y ROBO1 fue significativamente mayor en pacientes con HA en comparación con los controles sanos. El análisis transcriptómico de la progresión de la ALD reveló que los marcadores de angiogénesis correlacionaban de manera positiva con la expansión de la DR. Además, los marcadores de las LPCs presentaban una marcada correlación positiva con la expresión de SLIT2 y ROBO1. La asociación de la RD con Slit2 y Robo1 se confirmó mediante qPCR en biopsias de pacientes con HA e individuos sanos. Además, se observó que SLIT2 se expresaba tanto a nivel génico como proteico en células de la DR aisladas de ratones tratados con DDC. Los ratones ROBO1/2-/+ tratados con dieta DDC mostraron una reducción en la densidad de la neovascularización intrahepática en la zona peri-portal mientras que no se observó ningún efecto en la expansión de la DR. El medio condicionado obtenido de organoides de LPC derivados de pacientes cirróticos promovió la formación de túbulos en células endoteliales.

13. EFFICACY OF STATINS FOR THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) WITH MILD PORTAL HYPERTENSION

M. Bravo^{a,b}, I. Raurell^{a,b}, T. García-Lezana^b, M. Torres-Arauz^b, S. Augustin^{a,b}, J. Genescà^{a,b} y M. Martell^{a,b}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid. ^bLiver Diseases Laboratory, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Introduction and objectives: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases in developed countries. Caused by liver fat deposition, it promotes inflammation and cell damage and may progress to cirrhosis. Statins are known for their lipid-lowering ability as well as for exerting pleiotropic effects that could prevent liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Our objective was to prove the efficacy of

statins simvastatin and atorvastatin in an experimental model of NAFLD with mild portal hypertension without fibrosis.

Methods: Sprague-Dawley rats were fed with high fat diet combined with a glucose-fructose beverage (HFGFD), or control diet combined with water (CD). After 8 weeks, HFGFD animals were treated during 2 weeks with simvastatin (sim) (10 mg·kg⁻¹·day⁻¹), atorvastatin (ato) (10 mg·kg⁻¹·day⁻¹) or vehicle, maintaining the original diet. After treatments, hemodynamic parameters were registered and blood and tissue samples collected. Histological analysis of the liver samples and biochemical determinations in serum were performed.

Results: HFGFD animals developed obesity, showing a 20.27% of weight gain difference compared to CD rats. HFGFD also induced steatosis, ballooning and NASH (defined as NAFLD activity score ≥ 3) in a higher proportion of individuals when compared to controls (13.3% NASH in CD vs 87.5% in HFGFD), but without fibrosis. Moreover, HFGFD animals showed a significant portal pressure increase compared with CD rats (10.47 \pm 0.37 mmHg vs 8.30 \pm 0.22 mmHg; p < 0.001) without changes in systemic hemodynamics. Biochemical analysis revealed a significant rise of alanine aminotransferase (ALT) (p = 0.043 vs CD) and triglycerides (TG; p = 0.002 vs CD) in HFGFD animals. Statin treatments had only mild side effects demonstrated by an increase in serum levels of creatine kinase (muscular toxicity) in some treated animals (7.7% of rats treated with sim and 12.5% of rats treated with ato), but absence of increases in serum levels of ALT in treated animals (hepatic toxicity). Moreover, atorvastatin treatment significantly reduced ALT levels (p = 0.009) compared to vehicle, despite maintaining the high fat diet, while TG levels were also significantly lower in both treated groups (sim, p = 0.01; ato p = 0.024). More importantly, HFGFD animals treated with both statins showed a significant portal pressure reduction (sim: 9.29 \pm 0.25 mmHg, p < 0.01; ato: 8.85 \pm 0.30, p < 0.001) compared with HFGFD treated with vehicle, as well as NASH reversion, revealed by a decrease of steatosis, ballooning and inflammation in the histological analysis (NAS score ≥ 3 in 50% and 57% of treated individuals with sim and ato, respectively).

Conclusions: This study indicates that statins are effective drugs in reducing both portal hypertension and the histological alteration shown by a rat NASH model.

14. LAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO PROTEGEN DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y RESTABLECEN LA ACTIVIDAD DE MÚLTIPLES QUINASAS EN CÉLULAS HUMANAS DE HEPATOCARCINOMA CELULAR

M. Perramon^a, S. Carvajal^a, G. Casals^a, D. Oró^a, J. Ribera^a, E. Casals^b, P. Casado-Izquierdo^c, G. Fernández-Varo^{a,d}, P. Cutillas^c, V. Puntès^{b,e} y W. Jiménez^{a,d}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona. ^bInstitut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2), Bellaterra. ^cBarts Cancer Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido. ^dDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona. ^eInstitut Català de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Barcelona.

Introducción y objetivos: Las nanopartículas de óxido de cerio (CeO₂NPs) poseen poderosas propiedades antioxidantes, una cualidad muy útil para eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas en situaciones de estrés oxidativo, como las enfermedades hepáticas. En el presente estudio, evaluamos si el tratamiento con CeO₂NPs es capaz de prevenir o atenuar el daño oxidativo en la línea celular hepática humana HepG2. Los principales objetivos del

estudio son dilucidar si las CeO₂NPs muestran efectos beneficiosos en las células hepáticas humanas e investigar los mecanismos básicos implicados en este fenómeno.

Métodos: El efecto de las CeO₂NPs en la viabilidad celular y en la eliminación de ROS en células HepG2 tratadas con H₂O₂ o LPS se determinó usando la técnica MTS y el ensayo de diacetato de dicloro-dihidro-fluoresceína, respectivamente. También se analizó la expresión diferencial de genes proinflamatorios y/o relacionados con el estrés oxidativo mediante PCR en tiempo real y un array de expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo. Finalmente, se realizó un análisis fosfoproteómico con la finalidad de elucidar qué quinasas están implicadas en las vías de señalización moduladas por las CeO₂NPs.

Resultados: Las CeO₂NPs no modificaron la viabilidad de las células HepG2 en condiciones basales, pero evitaron la muerte celular inducida por H₂O₂ y LPS. Además, las CeO₂NPs previnieron la sobreexpresión de genes con actividad oxidada inducidos por el H₂O₂, incluyendo MPO y PTGS1. Esto también se observó al analizar iNOS. Asimismo, el H₂O₂ indujo un aumento significativo en la fosforilación, que fue parcial o totalmente revertido después de la exposición a CeO₂NPs en 39 de un total de 3254 péptidos identificados y cuantificados. Estos péptidos se relacionaron con la proliferación celular, la respuesta al estrés, la señalización del citoesqueleto y la regulación de la transcripción génica. Además, un análisis de enriquecimiento de sustrato quinasa reveló que las CeO₂NPs actuaron modulando las vías de señalización MAP/ERK, AKT, CK2A1 y PRKCA.

Conclusiones: Las CeO₂NPs protegen a los hepatocitos humanos del estrés oxidativo exógeno y endógeno mediante la reducción de la generación de ROS y de la respuesta inflamatoria que regulan las vías de señalización MAP/ERK, AKT, CK2A1 y PRKCA.

15. LA MELATONINA REGULA LA ALTERACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS MEDIANTE LA INHIBICIÓN DEL RECEPTOR NUCLEAR REV-ERB α EN MODELOS *IN VIVO* E *IN VITRO* DE FIBROSIS HEPÁTICA

B. González Fernández, D. Sánchez Paniagua, I. Crespo Gómez, B. San Miguel de Vega, J. González Gallego y M.J. Tuñón González CIBEREHD, Instituto de Biomedicina, Universidad de León.

Introducción: Estudios recientes sugieren una estrecha relación entre la alteración de los ritmos circadianos y la fibrosis hepática. El receptor nuclear Rev-erb α es un factor de transcripción que desempeña un papel fundamental en la regulación del ritmo circadiano y diversos procesos metabólicos. El objetivo de este estudio fue determinar el papel de la melatonina, cuyo efecto antifibrótico ha sido demostrado en estudios previos, en la regulación de genes clock en un modelo animal de fibrosis hepática y determinar si este papel antifibrótico se desarrolla a través de la regulación de Rev-erb α , modulando de este modo los ritmos circadianos.

Métodos: La fibrosis hepática fue inducida en ratones C57BL/6J macho, mediante la administración i.p. de CCl₄ dos veces por semana durante 4 y 6 semanas. La mitad de los animales fueron tratados con melatonina (5 y 10 mg/Kg i.p.) diariamente, a partir de la segunda semana de administración del CCl₄. Tras el sacrificio a las 4 y 6 semanas, se determinaron las expresiones de diferentes marcadores mediante PCR-RT, Western blot y/o inmunohistoquímica. Con el objetivo de determinar si el efecto antifibrótico de la melatonina se produce a través de la modulación de la expresión de Rev-erb α , se utilizó el inhibidor específico SR9009 en células estrelladas humanas de la línea LX2. Las células activadas con TGF- β recibieron el SR9009 (10 μ M durante 24h), y tras 2 horas, fueron tratadas con melatonina (100 y 500 μ M). Se valoró la expresión de los diferentes marcadores mediante PCR-RT, Western blot y/o inmunofluorescencia.

Resultados: Uno de los factores de transcripción circadianos más relevantes es el complejo formado por CLOCK-BMAL1 que promueve el incremento de la expresión de PER2 y CRY1. Por otro lado, el receptor nuclear Rev-erb α regula de manera negativa la vía, reduciendo la expresión de estos marcadores. La administración del CCl₄ provocó una disminución de la expresión de los marcadores circadianos CLOCK, BMAL1, PER2 y CRY1 tanto a las 4 como a las 6 semanas de la exposición, junto con un aumento en la expresión de Rev-erb α . Estos niveles se regularon con la administración de ambas dosis de melatonina. Para determinar si el efecto antifibrótico de la melatonina se desarrollaba a través de la regulación de la expresión de Rev-erb α , se administró SR9009 en células LX2. La reducción significativa en la expresión del receptor nuclear se acompañó de un aumento significativo de la expresión del resto de marcadores circadianos CLOCK, BMAL1, PER2 y CRY1, un efecto similar al observado en los grupos tratados con melatonina.

Conclusiones: La melatonina modula los ritmos circadianos en un modelo *in vivo* de fibrosis hepática, al igual que en células hepáticas estrelladas humanas. Esta modulación podría estar mediada a través de la inhibición del receptor nuclear, Rev-erb α .

Financiado por la AECC y la Fundación Cepa González.

16. EL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA INDUCE LA RECUPERACIÓN DE LA RATIO FOSFATIDILCOLINA/TRIGLICÉRIDO Y MEJORA LA REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS HEPATECTOMÍA PARCIAL EN RATONES DEFICIENTES EN OSTEOPONTINA

M. Núñez-García^a, B. Gómez-Santos^a, D. Sáenz de Urturi^a, D. Mestre^{a,b}, F. González-Romero^a, W. Syn^{c,d,e}, O. Fresnedo^a y P. Aspichueta^{a,b}

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, Leioa. ^bBioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. ^cRegeneration and Repair, Institute of Hepatology, Foundation for Liver Research, Londres, Reino Unido. ^dDivision of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of South Carolina, Charleston, Carolina del Sur, EE. UU. ^eSection of Gastroenterology, Ralph H Johnson Veteran Affairs Medical Center, Charleston, Carolina del Sur, EE. UU.

Introducción: En la regeneración hepática se produce una modulación de vías metabólicas que proporcionan, entre otros, los lípidos necesarios para la recuperación de la masa tisular. Así, la fosfatidilcolina (PC) es esencial para la generación de nuevas membranas celulares y el triglicérido (TG), cuyo acúmulo induce una esteatosis transitoria, resulta una fuente energética indispensable en la regeneración. Osteopontina (OPN) desempeña un papel central en enfermedades en las que la reparación y regeneración están activas. Recientemente hemos demostrado que OPN regula el metabolismo hepático de PC y la síntesis de novo de ácidos grasos (AG). Sin embargo, se desconoce si esta modulación metabólica podría alterar la regeneración hepática en modelos deficientes en OPN.

Objetivos: Investigar si la reprogramación metabólica en los animales deficientes en OPN altera la regeneración hepática tras hepatectomía parcial (HP).

Métodos: Se emplearon ratones hembra deficientes en OPN (OPN-KO) de 12 semanas de edad a las que se practicó una HP del 70% y fueron sacrificadas 24, 48 y 72h después de la resección. Un grupo de ratones OPN-KO recibió atorvastatina intragástrica (100 mg/kg) durante 2 semanas en días alternos y 24 h después de la última dosis se realizó la HP. Se analizaron parámetros séricos y se realizó un estudio lipídómico de extractos de homogenado hepático. Además, se midió la oxidación mitocondrial de AGs y se cuanti-

ficó la expresión génica de proteínas implicadas en el transporte de AGs y ciclo celular.

Resultados: Los niveles séricos de OPN en ratones salvajes aumentan 24 h post-HP y permanecen elevados 48 y 72h después. La falta de OPN provoca una remodelación en el contenido de glicolípidos hepáticos, en concreto en especies de PC y TG en el hígado quiescente, diferencias que desaparecen 24h post-HP y se van recuperando 48h después. Se observó que la mayoría de las especies de TG incrementadas en hígados quiescentes de ratones OPN-KO contienen AGs de origen exógeno (18:2). Sin embargo, las especies disminuidas de PC contienen AGs de origen endógeno. Estos cambios en el contenido hepático lipídico de ratones OPN-KO están acompañados de una mayor actividad hidrolítica lisosomal, que se mantiene constante 24h post-HP a diferencia de los ratones salvajes en los que aumenta. A su vez, la deficiencia en OPN resulta en el incremento en la beta-oxidación y una menor pérdida de peso corporal 24 h post-HP. Estos cambios metabólicos no están asociados a cambios en la regeneración hepática de animales deficientes en OPN. Sin embargo, la administración de atorvastatina restaura el ratio PC/TG y provoca una iniciación temprana de la regeneración en ratones OPN-KO.

Conclusiones: La ausencia en OPN provoca una remodelación metabólica que proporcionan los lípidos necesarios para la adecuada regeneración. La inhibición de la síntesis de colesterol en animales deficientes en OPN restaura el equilibrio entre el contenido hepático en PC y TG mejorando la regeneración.

17. EL DAÑO HEPÁTICO CRÓNICO CAUSA UNA REDUCCIÓN EN EL NÚMERO Y EN LA ACTIVIDAD DE LOS MACRÓFAGOS RESIDENTES DEL HÍGADO

E. Pose^{a,b,c,d}, M. Coll^{a,b,c,d}, B. Surewaard^e, Z. Zeng^e, D. Blaya^{a,b,c,d}, L. Perea^{a,b,c,d}, B. Aguilar^{a,b,c,d}, J. Vallverdú^{a,b,c,d}, I. Graupera^{a,b,c,d}, P. Sancho^{a,b,c,d}, P. Kubes^e y P. Ginés^{a,b,c,d}

^aLiver Unit, Hospital Clínic de Barcelona. ^bIDIBAPS, Barcelona. ^cUniversitat de Barcelona. ^dCIBERehD. ^eThe Calvin, Phoebe & Joan Snyder Institute for Chronic Diseases, University of Calgary, Calgary, Canadá.

Introducción: Los pacientes con cirrosis hepática descompensada presentan un alto riesgo de infecciones, que son la principal causa de muerte en esta población. Los macrófagos residentes del hígado o células de Kupffer (Kupffer cells, KCs) juegan un papel esencial en el sistema inmune debido a su alta capacidad para eliminar bacterias de la circulación. Aunque se ha descrito que la función inmunitaria del hígado está dañada en la cirrosis y contribuye al riesgo de infecciones, existe una falta de información sobre la población de KCs y la función en la cirrosis hepática. El objetivo del presente estudio es evaluar el número y la función de los macrófagos hepáticos en pacientes con cirrosis e investigar su papel en la predisposición a las infecciones.

Métodos: Las KCs fueron cuantificadas por área CD68+ en biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis compensada (n = 22) y descompensada (n = 19), y comparadas con un grupo de pacientes con insuficiencia hepática aguda (n = 9) y un grupo control (n = 9). Las KCs fueron aisladas de explantes de pacientes con cirrosis sometidos a trasplante y de un grupo control y posteriormente estimuladas con lipopolisacárido in vitro. Su respuesta fue analizada mediante la evaluación de la expresión de citoquinas proinflamatorias. La función de las KCs in vivo fue estudiada en un modelo de daño hepático crónico en ratón (dieta DDC por 1 semana) infectado con bacterias que sobreexpresaban GFP (SAMR, 5×10^7 UFCs, i.v.). La capacidad de captura bacteriana se determinó mediante microscopía intravital spinning-disc. La diseminación bacteriana a órganos

extrahepáticos se evaluó cuantificando las UFCs de SAMR a 30 minutos. La supervivencia fue evaluada a 90 horas.

Resultados: Las biopsias de pacientes con cirrosis presentan una reducción del área ocupada por KCs respecto a la de pacientes con insuficiencia hepática aguda y de controles ($p < 0,01$). Las KCs aisladas de pacientes con cirrosis mostraron una respuesta disminuida al estímulo inflamatorio in vitro en comparación con las de los controles. La capacidad de secuestro bacteriano por KCs se encuentra reducida en animales con daño hepático crónico comparada con los controles ($p < 0,05$ a 1, 5, 10 y 15 minutos). También se observó un aumento de la diseminación bacteriana y de la bacteriemia, así como una reducción de la supervivencia de los ratones tratados con DDC en comparación con el grupo control ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis hepática presentan una reducción de los macrófagos residentes en el hígado y esta población celular presenta una respuesta deficiente al estímulo inflamatorio. Las KCs de ratones sometidos a daño hepático crónico presentan una reducción en la capacidad de capturar bacterias de la circulación, lo que lleva a una mayor susceptibilidad a las infecciones. Por lo tanto, aumentar el número y promover la capacidad fagocítica de las KCs podría ser una buena estrategia para reducir el riesgo de infecciones en pacientes con cirrosis hepática.

18. EL BLOQUEO FARMACOLÓGICO DE LA PARP-1 PROTEGE A HEPATOCITOS HUMANOS DE LA MUERTE CELULAR INDUCIDA POR PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

S.M. Martín-Guerrero^{a,b}, J.A. Muñoz-Gómez^{b,c}, M.C. Carrasco^a, M.Á. Cuadros^a, J. Salmerón^{b,c}, J. Navascués^a y D. Martín-Oliva^{a,b}

^aDepartamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada. ^bInstituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibsGranada), Granada. ^cHospital Universitario San Cecilio, Granada.

Introducción: La proteína Poli-ADP-ribosa polimerasa 1 (PARP-1) es una proteína nuclear que interviene en la señalización y el reclutamiento de proteínas para la reparación del ADN, o en la inducción de procesos de muerte celular, mediante el consumo del coenzima NAD+. Cuando se producen daños en el ADN, PARP-1 puede verse activada e inducir la muerte celular generando un proceso degenerativo. Uno de los factores desencadenantes del daño en el ADN y, por tanto, activador de PARP-1, es la presencia de las denominadas especies reactivas de oxígeno (ROS). El hígado es un órgano que juega un papel decisivo en la detoxificación, lo que hace que esté sujeto a altos niveles de ROS. La presencia de ROS juega un papel importante en la iniciación y progresión de distintas enfermedades hepáticas. En este estudio se quiso poner de manifiesto si la exposición única a altas dosis de ROS en hepatocitos humanos, era capaz de inducir una degeneración mediada por PARP-1 y si la inhibición de PARP-1 podría evitar dicha degeneración.

Métodos: Hepatocitos humanos embrionarios (WRL68) fueron sometidos a dosis únicas de peróxido de hidrógeno como agente productor de ROS. Se analizó la viabilidad celular, los procesos de muerte celular y la actividad de PARP-1. Asimismo, se estudió la distribución y morfología mitocondrial tras el tratamiento. De forma paralela, se repitieron los ensayos usando inhibidores farmacológicos de PARP-1 (PJ34 y AG14361).

Resultados: El tratamiento de los hepatocitos humanos con peróxido de hidrógeno causó un descenso acusado en la viabilidad celular, correlacionándose dicho descenso con un incremento en la cantidad de ROS generado y con la subsecuente activación de PARP-1. Asimismo, cuando se estudió la distribución y morfología mitocondrial, se apreció una severa reducción en el tamaño mitocondrial, pérdida de las crestas mitocondriales, así como una marcada

redistribución perinuclear. Todos estos fenómenos fueron asociados con procesos de fragmentación mitocondrial y con una depleción en los niveles de ATP celulares. Estos resultados indican una posible disfunción mitocondrial que sería la causante de la muerte de los hepatocitos. La utilización de inhibidores farmacológicos de la enzima de PARP-1 redujo considerablemente la muerte celular en la línea celular WRL68, restaurando la morfología y distribución mitocondrial, así como los niveles de ATP.

Conclusiones: La inhibición farmacológica de la enzima PARP-1 protege a los hepatocitos de la muerte celular inducida ante situaciones de estrés oxidativo gracias a la preservación de la función mitocondrial. Por tanto, el uso de estos inhibidores podría ser una nueva herramienta para combatir aquellas alteraciones hepáticas que muestran una clara disfunción mitocondrial desencadenada por el estrés oxidativo.

Financiación: Ministerio de Economía y Competitividad (BFU2010-19981), CEI BioTic Granada (BS9-2015) y Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (FPU14/02219).

19. EZH2 CONTRIBUYE A LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS ESTRELLADAS MEDIADA POR TGF BETA Y A LA FIBROSIS IN VIVO

R. Martín Mateos^{a,b}, T. de Assuncao^b, N. Jalan-Sakrikar^b, U. Yaqub^b, J.P. Arab^b, V. Verma^b, A. Mathison^b, G. Lomberg^b, R. Huebert^b, R. Urrutia^b, A. Albillos^a y V. Shah^b

^aHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^bMayo Clinic, EE. UU.

Introducción: La activación de las células estrelladas (CE) es un proceso clave en la fisiopatología de la fibrosis hepática. Esta activación es controlada en parte por mecanismos epigenéticos que regulan la transcripción de genes clave en el proceso. TGF beta es una de las principales citoquinas profibróticas. EZH2 es una enzima metil transferasa de histonas (MTH) responsable de la trimetilación de la histona 3 en la lisina 27 (H3K27me3). Esta modificación epigenética promueve la compactación de la cromatina, y en consecuencia, inhibe la transcripción génica. El objetivo de nuestro estudio es investigar el papel de EZH2 en la vía de señalización de TGF beta y en la fibrosis hepática.

Métodos: Se llevó a cabo una secuenciación completa del RNA (RNAseq) en CE tratadas con TGF beta y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFBB), con el fin de identificar a los principales moduladores epigenéticos específicos de la activación dependiente de TGF beta. Una vez seleccionado EZH2, se realizaron estudios in vitro para analizar el efecto tanto de la inhibición como de la sobreexpresión de EZH2 en CE. Finalmente, en modelos animales de fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl4) y ligadura de colédoco, se analizaron las consecuencias de la inhibición farmacológica de EZH2.

Resultados: El análisis de la RNAseq mostró que EZH2 es la MTH con mayor aumento de la transcripción tras el tratamiento con TGF beta (tanto a las 2 como a las 48 horas). Este efecto resultó ser el contrario tras la estimulación con PDGFBB. In vitro, la inhibición de EZH2 en CE humanas tratadas con TGFbeta y un inhibidor de EZH2 (GSK-503), disminuyó significativamente los niveles de mRNA y la expresión de fibronectina, α SMA y colágeno 1 α 1. Este efecto fue paralelo a la disminución significativa de H3K27me3 en las células tratadas con GSK-503. La transfección de un RNA de interferencia para EZH2 (EZH2 siRNA) produjo el mismo efecto, disminuyendo los niveles de mRNA y la expresión de fibronectina y α SMA. Por otra parte, la utilización de un adenovirus para sobreexpresar EZH2 dio como resultado un incremento significativo del mRNA y la expresión de fibronectina. Los ratones C57BL6 con fibrosis inducida por CCl4 durante 4 semanas o sometidos a ligadura de colédoco, mos-

traron una disminución significativa del mRNA y la expresión de α SMA y colágeno, así como del depósito de colágeno tisular cuantificado con las tinciones de Sirius red y tricrómico de Masson y el análisis bioquímico con hidroxiprolina.

Conclusiones: EZH2 está involucrado en los mecanismos de activación de las CE dependientes de TGF beta. La inhibición de EZH2 disminuye la activación de las CE mediada por TGF beta in vitro y la fibrosis in vivo. Por ello, EZH2 podría constituir una posible diana terapéutica para futuros tratamientos antifibróticos.

20. EFECTO DE LA MELATONINA EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA Y LA MITOFAGIA EN UN MODELO ANIMAL DE FALLO HEPÁTICO AGUDO

I. Crespo^{a,b}, B. González Fernández^a, D.I. Sánchez^a, B. San Miguel^a, M. Álvarez^c, J. González-Gallego^{a,b} y M.J. Tuñón^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. ^cDepartamento de Sanidad Animal, Universidad de León.

Introducción: El virus de la enfermedad hemorrágica del conejo (RHDV), produce en los conejos un daño hepático agudo que por los hallazgos histológicos y clínicos es considerado un adecuado modelo animal de fallo hepático fulminante humano de etiología vírica. Resultados previos de nuestro grupo en el modelo animal han puesto de manifiesto la importancia de la autofagia, la inflamación, el estrés de retículo endoplasmático y la apoptosis en la patogenia de la enfermedad, así como los efectos protectores de la melatonina (MLT) en los citados mecanismos. Cada vez más estudios consideran que la mitocondria es un orgánulo fundamental en la inducción de la respuesta inmune innata, por lo que el objetivo de este estudio ha sido profundizar en los efectos de la melatonina sobre la respuesta inmune innata y el papel que juega la mitofagia en la infección por el RHDV.

Métodos: Se infectaron 24 conejos macho Nueva Zelanda con 2×10^4 unidades hemoaglutinantes del RHDV; de ellos, 12 se trataron con melatonina (20 mg/kg,ip), en el momento de la infección (tiempo 0) y a las 12 y 24 horas de la misma. Los animales se sacrificaron a las 18, 24 y 30 horas postinfección (hpi). Como grupo control se utilizaron 4 conejos a los que se administró el vehículo. Se determinó la expresión de genes involucrados en la respuesta inmune innata tales como receptores de tipo Toll (TLR3-TLR4), gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I), proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), factor regulador de Interferon 3 (IRF3), receptor Toll/IL1 (TRIF), IFN, Granzyma, Perforina y el receptor de Natural Killer (NKG2D) y los genes relacionados con la mitofagia PINK, FUNDC y BNIP3; además, se estudió la presencia de autofagosomas con mitocondrias mediante microscopía electrónica de transmisión (MET).

Resultados: En los conejos infectados se produce un incremento significativo en la expresión de TLR3, TLR4, RIG-I, MAVS, IRF3, TRIF, IFN, Granzyma y Perforina desde las 18 hpi con respecto a los animales del grupo control. La administración de melatonina previene estos cambios de forma significativa. Además, a las 24hpi se observa un incremento en la expresión de NKG2D que es aminorado en los animales tratados con melatonina. La activación de MAVS es suficiente para inducir la señalización autofágica que media la renovación de mitocondrias dañadas. El incremento en la expresión de los genes relacionados con la mitofagia PINK, FUNDC y BNIP3 comienza asimismo a las 18hpi y alcanza la máxima expresión a las 30hpi. El estudio mediante MET permitió constatar la presencia de autofagosomas con mitocondrias en los animales infectados con el RHDV, y disminuyeron de forma significativa tras la administración de melatonina.

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican que en los animales infectados con el RHDV, la administración de melatonina re-

duce la degradación mitocondrial y disminuye la respuesta inmune innata lo que corrobora sus efectos protectores en el fallo hepático agudo.

21. EFECTO IN VITRO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON β -HIDROXI- β -METILBUTIRATO (HMB) EN MIOTUBOS CULTIVADOS CON AMONIO

S. Espina Cadena^{a,b}, M.P. García Sobrevela^{b,c}, A. Sanz París^{c,d}, V. Bernal Monterde^a, J. Fuentes Olmo^a, E. Fernández Bonilla^a y J.M. Arbonés Mainar^{b,c}

^aAparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^bAdipocyte and Fat Biology Laboratory (AdipoFat), Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón. ^cUnidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza. ^dEndocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción y objetivos: La malnutrición en la cirrosis hepática se caracteriza por sarcopenia asociada o no a adipopenia. Entre las estrategias para revertirla está la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), aunque una reciente revisión mostró beneficio en la encefalopatía hepática pero no encontró efecto sobre la mortalidad, calidad de vida ni parámetros nutricionales. El HMB, metabolito de la l-leucina, es efectivo en la prevención de sarcopenia y sus efectos sobre la intolerancia glucídica y la reducción de la inflamación lo hacen un candidato ideal para la suplementación en la cirrosis. Los objetivos son: determinar los efectos de la suplementación oral con HMB en pacientes con cirrosis hepática determinar los efectos de la suplementación in vitro con HMB estudiar la farmacocinética de la suplementación oral con HMB.

Métodos: La primera parte es un ensayo clínico realizado en 60 individuos con cirrosis hepática, en fase de reclutamiento. La segunda parte se ha realizado in vitro en mioblastos murinos (C2C12): los mioblastos se cultivaron en un medio de proliferación celular (Dulbecco's Modified Eagle's Medium-DMEM- con 20% suero bovino fetal) hasta la confluencia, seguidos de 10 días de diferenciación (DMEM con 2% suero de caballo). Los miotubos diferenciados se expusieron a diferentes concentraciones de amonio (NH₄) (0-5-10-25-50-100 mM) durante 24 horas para evaluar la viabilidad celular (tinción de Janus-Green) y determinar los niveles de mRNA de diferentes genes relacionados con la funcionalidad del miotubo, la síntesis proteica y la utilización de sustratos. Los miotubos se expusieron a diferentes concentraciones de HMB (0-100-500 μ M) y se reevaluaron los niveles de mRNA tras la exposición. La tercera parte es un estudio farmacocinético en fase de reclutamiento, por lo que se realizó un estudio preliminar en 5 voluntarios sanos. La cuantificación de HMB en plasma se realizó antes y en diferentes momentos (1-5,5h) tras la ingesta.

Resultados: En el estudio de viabilidad celular, se objetivó que concentraciones de 10 mM o superiores eran letales para los miotubos. Los miotubos cultivados con 5 mM NH₄ presentaban una disminución del nivel de mRNA de genes relacionados con la funcionalidad del miotubo, en concreto, se objetivó un descenso del mRNA del gen GLUT4 (glucose transporter type 4) y del gen CK (creatine kinase). Los miotubos cultivados con 5 mM NH₄ y 500 μ M HMB durante 24 horas mostraron incremento del mRNA de los genes anteriormente estudiados (GLUT4 y CK). El estudio farmacocinético preliminar mostró una concentración plasmática máxima de HMB de 60 μ M a las 2h de la ingesta.

Conclusiones: La exposición a amonio disminuye los niveles de mRNA de genes relacionados con el metabolismo del miotubo. La exposición a HMB parece reparar la funcionalidad del miotubo. La suplementación oral con HMB obtuvo un pico plasmático de 60 μ M a las 2h de la ingesta.

22. EL ANTIRRETROVIRAL RILPIVIRINA FAVORECE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA EN MODELOS *IN VIVO* DE FIBROSIS Y CIRROSIS A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE STAT3

A. Martí Rodrigo^a, Á.B. Moragrega^a, P. Martí Rodrigo^a, D. Castelli^a, N. Apostolova^{a,b}, J.V. Esplugues^{a,b,c} y A. Blas García^{a,b}

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat de València. ^bCIBERehd, Valencia. ^cFISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Introducción: Los estadios finales de la enfermedad hepática crónica (fibrosis y cirrosis) suponen un gran problema de salud pública por su elevada incidencia y la ausencia de tratamientos eficaces para combatirlas. Rilpivirina (RPV) es un antirretroviral ampliamente utilizado en la terapia anti-VIH, cuyo poder protector en fases tempranas de esta enfermedad ha sido previamente descrito por nuestro grupo. La expresión diferencial de los factores transductores de señal y activadores de la transcripción 1 y 3 (STAT1 y STAT3) desempeña un papel muy importante en la fisiopatología hepática. Ambos factores ejercen efectos antagónicos entre sí y la sobreexpresión de uno determina la inactivación del otro. Por lo general, se asume que la sobreexpresión parenquimal de STAT1 activa vías inflamatorias y de exacerbación del daño hepático mientras que la sobreexpresión de STAT3 media rutas regenerativas. En cambio, a nivel mesenquimal, STAT3 promueve activación de células estrelladas mientras que STAT1 promueve su inactivación. El equilibrio STAT3/STAT1 se encuentra estrictamente regulado a través de las proteínas supresoras de la señalización de citocinas 1 y 3 (SOCS1 y SOCS3).

Objetivos: Estudiar la capacidad de RPV para modular el desarrollo y progresión de la fibrosis y la cirrosis hepática, prestando especial atención al balance STAT3/STAT1 en dicho efecto.

Métodos: Se utilizaron dos modelos de toxicidad hepática crónica inducida por CCL4 (administrado durante 4 y 6 semanas respectivamente) para determinar la capacidad de RPV para modular la progresión de la fibrosis hepática (administrada 4 semanas) y, también, para determinar su potencial terapéutico sobre una fibrosis ya establecida (administrada las 2 últimas semanas en el modelo de 6 semanas). Se utilizaron técnicas histológicas (IHC y Sirius-Red), bioquímicas (serologías, MPO) y moleculares (qPCR y Western-Blot) para determinar el grado de progresión de la enfermedad entre los grupos control y los tratados con RPV y para describir la posible implicación de STAT3/STAT1.

Resultados: RPV fue capaz de reducir la progresión de la fibrosis hepática tras su administración durante 4 semanas y, además, fue capaz de revertir la progresión a cirrosis al ser administrada sobre animales que ya presentaban una fibrosis establecida. El efecto más significativo se observó en este último modelo (6 semanas), en el que RPV indujo intenso proceso de regeneración parenquimal a través de la activación de STAT3.

Conclusiones: RPV muestra un gran potencial terapéutico no solo en la prevención sino también en el tratamiento de la fibrosis hepática ya establecida. Estudios adicionales serían convenientes para determinar la relevancia clínica que este efecto, así como la regulación de las rutas implicadas en él, pudiera tener en el desarrollo de terapias para la enfermedad hepática crónica.

23. EL ANTIRRETROVIRAL RILPIVIRINA REDUCE EL DAÑO HEPÁTICO EN UN MODELO NUTRICIONAL DE EHNA A TRAVÉS DE LA RESINCRONIZACIÓN DEL RELOJ CIRCADIANO HEPÁTICO

A. Blas García^{a,b}, A. Martí Rodrigo^a, Á.B. Moragrega^a, P. Martí Rodrigo^a, D. Castelli^a, N. Apostolova^{a,b} y J.V. Esplugues Mota^{a,b,c}

^aDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. ^bCIBERehd, Valencia. ^cFISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Introducción: El reloj circadiano de los mamíferos regula las fases de sueño y vigilia y la homeostasis sistémica en periodos de 24 horas. Este sistema hipotalámico se calibra diariamente a través de relojes periféricos presentes en distintos órganos efectores, entre los que destaca el hígado. El reloj circadiano hepático controla todos los procesos relacionados con la bioenergética y el metabolismo y se encuentra estrechamente regulado a través de diversos receptores nucleares (ARNTL, Cry2) y factores de transcripción (Per2, RORc...). La actividad normal de este reloj se ve alterada en patologías crónicas y, a su vez, su desregulación predispone a estas, por lo que se establece una retroalimentación positiva que favorece el empeoramiento de la función hepática. Durante el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha descrito una desregulación del reloj hepático en un proceso en el que intervienen, además de los componentes anteriormente citados, el receptor activador de la proliferación de peroxisomas gama (PPAR γ) y la proteína de unión al elemento regulador del esteroide 1c (SREBP-1c). Rilpivirina (RPV) es un antirretroviral ampliamente utilizado en la terapia anti-VIH cuyo potencial protector en la EHGNA ha sido previamente descrito por nuestro grupo.

Objetivos: Determinar si el efecto hepatoprotector de RPV sobre la EHGNA podría estar mediado por la resincronización del reloj circadiano hepático.

Métodos: Se indujo EHGNA en ratones C57BL/6 a través de un modelo crónico de dieta rica en grasa y se administró diariamente RPV a dosis clínicamente relevantes. A través de técnicas de biología molecular e histología se analizaron los principales marcadores de inflamación hepática, infiltración grasa y fibrogénesis. Además, se realizó un análisis transcriptómico comparativo entre los grupos de dieta grasa y se procedió al análisis bioinformático de los resultados obtenidos.

Resultados: Se observó un claro efecto antiadipogénico, antiinflamatorio y antifibrogénico en respuesta al tratamiento con RPV en los grupos alimentados con dieta grasa, además de un aumento en la expresión proteica de PPAR γ y una disminución de la expresión de SREBP-1c. Respecto al análisis transcriptómico, se obtuvo un aumento significativo de la expresión de genes claves implicados en el control del reloj circadiano hepático (especialmente ARNTL, Per2 y ROR) en respuesta a RPV que fue posteriormente confirmada mediante RT-PCR.

Conclusiones: Los resultados obtenidos apuntan a que RPV podría estar ejerciendo un papel positivo en el recalibrado del reloj circadiano hepático, contribuyendo así a la mejora del cuadro clínico de la EHGNA en nuestro modelo experimental. Estos datos, aunque preliminares, abren la puerta a un posible uso de RPV como tratamiento de fases iniciales de la enfermedad hepática crónica.

24. 4 EN 1: AISLAMIENTO DE LOS PRINCIPALES TIPOS CELULARES HEPÁTICOS DE UN MISMO HÍGADO SIN SELECCIÓN POR ANTICUERPOS

M. Ortega-Ribera^a, A. Fernández-Iglesias^{a,b} y J. Gracia-Sancho^{a,b}

^aLiver Vascular Biology Research Group-Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab-IDIBAPS, Barcelona. ^bCIBEREHD.

Introducción: El uso de células hepáticas recién aisladas de modelos pre-clínicos es de gran interés para el estudio de la biología celular y molecular hepática así como para el desarrollo de nuevas terapias para las enfermedades del hígado. Los métodos actuales de aislamiento se basan en la selección celular mediante anticuerpos que reconocen receptores de membrana supuestamente específicos; sin embargo estos protocolos conllevan dos importantes limitaciones, especialmente en modelos de enfermedad: 1) la unión

al receptor podría desencadenar señalización intracelular, desvirtuando el carácter "naive" de la célula aislada, y 2) podría seleccionarse una subpoblación celular en particular, obviando otras con fenotipo ligeramente diferente. Con estos antecedentes, nos propusimos desarrollar un protocolo que permitiera obtener las cuatro estirpes celulares principales del hígado (hepatocitos, células endoteliales sinusoidales [LSEC], macrófagos hepáticos [HM π] y células estrelladas [HSC]) sin selección mediante anticuerpos.

Métodos: Hígados procedentes de ratas Wistar macho controles (CT) y cirróticas por CCl₄ (CH) (n = 4 por grupo) fueron perfundidos, digeridos con colagenasa A y disgregados mecánicamente hasta obtener una suspensión multicelular. Los hepatocitos fueron purificados mediante centrifugación a bajas revoluciones (50 g). Las células restantes se sometieron a una centrifugación diferencial de Iodixanol (11,5% y 17%; 1.400 g) obteniendo una fracción pura de HSC y otra fracción de LSEC y HM π . La adhesión diferencial de LSEC a sustrato permitió obtener cultivos altamente enriquecidos.

Resultados: Rendimiento (células por gramo de tejido hepático): Hepatocitos (2,4 \pm 1,1 \times 10⁷ en CT y 8,6 \pm 3,1 \times 10⁶ en CH), LSEC (3,2 \pm 0,4 \times 10⁶ en CT y 3,6 \pm 0,03 \times 10⁶ en CH), HM π (1,3 \pm 0,04 \times 10⁶ en CT y 1,5 \pm 0,1 \times 10⁶ en CH) y HSC (2,1 \pm 0,02 \times 10⁵ en CT y 1,3 \pm 0,5 \times 10⁶ en CH). Pureza y funcionalidad: Hepatocitos 95 \pm 1% pureza (positividad a albúmina); capacidad de síntesis y liberación al medio de proteínas (urea 0,19 mg/dL \times h y albúmina 0,23 mg/L \times h). LSEC 98 \pm 0,3% pureza (marcador ReCa-1); capacidad endocítica para LDL-acetilado y presencia de fenestras. HM π 96 \pm 1% pureza (CD68); activación en respuesta a LPS (iNOS: \times 46, MCP-1: \times 3). HSC 96 \pm 2% pureza (desmina); activación en respuesta a cultivo en plástico (aSMA proteica: +231% a pase 3 y +748% a pase 6).

Conclusiones: El presente protocolo permite la obtención de las principales células hepáticas primarias de rata control y cirrótica, altamente puras y funcionales, sin la utilización de anticuerpos. Proponemos que el aislamiento de todos los tipos celulares de un mismo individuo contribuirá tanto a la reducción en el número de animales destinados a experimentación, como a reproducir más fielmente el ambiente multicelular en modelos de co-cultivo.

Carcinoma hepatocelular

25. EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS

S. Pascual^{a,b}, J. Irurzun^c, P. Zapater^{b,d}, M. Rodríguez^a, J.M. Bernabé^c, P. Bellot^a, F. Carnicer^a y J.M. Palazón^a

^aUnidad Hepática, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante. ^bCIBERehd. ^cServicio de Radiología, Hospital General Universitario de Alicante. ^dServicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la primera causa de muerte en los pacientes con cirrosis hepática (CH). En las últimas décadas se han producido notables avances en las técnicas diagnósticas y el tratamiento de estos pacientes, pero no se conoce el impacto que haya podido tener en la supervivencia.

Objetivos: Evaluar las características y la supervivencia de la cohorte de pacientes de nuestra base de datos, diagnosticados de CHC entre enero-1997 y diciembre-2014.

Métodos: Se incluyeron 896 pacientes con CHC y se dividieron en 3 grupos: 1997-2002 n = 164, 2003-2008 n = 296, 2009-2014 n = 436. Se recogieron datos demográficos, clínicos y las características del tumor. Los resultados se expresan en mediana o media, según correspondiera, para variables cuantitativas y valores absolutos o por-

centajes para variables cualitativas. Las diferencias entre grupos se analizaron usando el test de chi cuadrado para variables categóricas y la t de Student o el test de Anova para las cuantitativas. El objetivo primario fue la supervivencia global de cada grupo, definida como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la CH o el CHC y el fallecimiento del paciente, pérdida o fin de seguimiento (mayo 2017). Se usó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia. Como estadístico de contraste se usó el análisis log-rank. El análisis multivariante se realizó mediante el modelo de regresión de Cox. Una $p < 0,05$ se consideró significativa.

Resultados: 78% hombres, edad media 66 años (DE 11,55), CHILD A 48%, B 33%, C 18%, BCLC A 44%, B 31%, C 13% y D 12%, 54% diagnosticados en programa de vigilancia (PV), 55% uninodulares, 45% multinodulares, mediana de AFP 15 UI/mL (p25 4,7, p75 181), sin diferencias entre los tres periodos de tiempo. La etiología de la CH fue: 30% alcohol y 48% VHC en el 1er periodo vs 38% alcohol y 30% VHC en el último ($p = 0,0001$). El Performance Status (PS) fue 0-1 en 62% de los pacientes en el 1er periodo vs 74% en el último ($p = 0,005$). 59% recibieron tratamiento en el 1er periodo vs 72% en el último ($p = 0,001$). La mediana de supervivencia global fue de 17 meses, con una leve mejoría a lo largo del tiempo: 16 meses en el 1er periodo-19 meses en el último ($p = 0,01$). La mediana de supervivencia desde el dx de la CH fue de 65 meses en el 1er periodo y 99 meses en el último ($p = 0,000$). En el análisis univariante, el grado de CHILD, las características del CHC, BCLC, dx en PV, tratamiento y periodo de dx, se asociaron con la supervivencia ($p < 0,05$). El análisis multivariante identificó el dx en PV, dx en el último periodo, grado de CHILD, estadio de BCLC y tratamiento curativo como variables asociadas de manera independiente con la supervivencia ($p = 0,000$).

Conclusiones: En los últimos años la supervivencia global de los pacientes con CHC y CH ha mejorado. Los pacientes del último periodo son ligeramente diferentes, con mejor PS, menor porcentaje de pacientes con VHC y una mayor proporción de pacientes tratados.

26. EL POLIMORFISMO -1486C/T DE TLR9 ESTÁ ASOCIADO CON EL RIESGO DE RECIDIVA DE HEPATOCARCINOMA POSTRASPLANTE

S. de la Fuente Moral^a, M.J. Citores Sánchez^b, J.L. Lucena de la Poza^c, P. Muñoz Martín^b y V. Cuervas-Mons^d

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^bLaboratorio de Medicina Interna, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro, Madrid. ^cUnidad de Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General y A. Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^dUnidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Introducción: La inmunidad natural está estrechamente relacionada con la inmunovigilancia tumoral. Resultados preliminares de nuestro grupo sugirieron que los polimorfismos genéticos del receptor Toll-like 9 (TLR9) podrían estar relacionados con peores resultados tras el trasplante hepático en pacientes con cirrosis VHC y/o alcohólica que reciben un trasplante por hepatocarcinoma (HCC). El objetivo de este estudio fue determinar si los polimorfismos de TLR9 influyen en el riesgo de recidiva de HCC tras el trasplante hepático, independientemente de la etiología de la cirrosis.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes trasplantados en nuestro centro entre 1988 y 2015, en los que se confirmó la presencia de HCC en el explante. Se analizó la presencia de invasión vascular en el explante, y se reclasificó el HCC de

acuerdo con los criterios de Milán tras el estudio histológico. Los polimorfismos -1237C > T y -1486C > T de TLR9 se analizaron por PCR a tiempo real y el análisis de las curvas de fusión. Se compararon los datos demográficos, clínicos, morfológicos y las distribuciones genotípicas de los polimorfismos de TLR9 entre los pacientes con recidiva de HCC y aquellos libres de recidiva con una supervivencia de al menos 4 años.

Resultados: Se evidenció el diagnóstico de HCC en 163 explantes, y la recurrencia del HCC fue evaluable en 158 de los 163 pacientes. La tasa de recidiva de HCC fue del 12,7% ($n = 20$), tras una mediana de tiempo de 35 meses. La invasión vascular (OR 15, IC95% 3,3-68,7, $p < 0,0001$), superar los criterios de Milán por multicentricidad (OR 6,2; IC95% 2,5-15,8; $p < 0,0001$), niveles de alfa-feto-proteína mayores de 200 mg/dl (OR 9,4; IC95% 2,6-34,4 $< 0,0001$), y ser portador del alelo C (CC+CT) en el polimorfismo -1486C/T de TLR9 (OR 1,5; IC95% 1,2-1,9; $p = 0,03$) fueron factores de riesgo de recidiva de HCC postrasplante. El polimorfismo TLR9 -1486C/T no se encontró relacionado con ninguno de los otros factores de riesgo de recidiva del HCC postrasplante.

Conclusiones: El polimorfismo genético -1486C/T de TLR9 podría identificar a los pacientes con alto riesgo de recurrencia de HCC tras el trasplante hepático.

27. LAS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE CERIO (CeO₂NPS) SON IGUAL DE EFECTIVAS QUE EL SORAFENIB INCREMENTANDO LA SUPERVIVENCIA EN RATAS CON CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

G. Fernández-Varo^{a,b}, D. Oró^a, S. Carvajal^a, L. Boix^c, E. Casals^d, M. Perramón^a, L. Oller^a, G. Casals^a, M. Morales-Ruiz^{a,b}, J. Bruix^c, V. Puntès^{d,e} y W. Jiménez^{a,b}

^aServicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

^bDepartamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona. ^cBCLC Group, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona. ^dInstitut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2), Bellaterra. ^eVall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Institut Català de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona.

Introducción y objetivos: Sorafenib es el único compuesto que ha mostrado eficacia incrementando la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (CHC) en primera línea. Sin embargo, la aparición de resistencia y progresión tumoral ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevas terapias más eficaces. Recientemente reportamos que la administración de nanopartículas de CeO₂ (CeO₂NPs) a ratas tratadas con CCl₄ protege frente al daño hepático crónico (Oró et al, J Hepatol 2016) y que en ratas con CHC disminuye la proliferación de los hepatocitos y aumenta significativamente la supervivencia. Objetivo: Investigar la eficacia terapéutica de las CeO₂NPs en un modelo experimental de CHC.

Métodos: El estudio incluyó 48 ratas Wistar inducidas a CHC mediante una administración intraperitoneal semanal de dietil-nitrosamina (DEN, 50 mg/kg) durante 16 semanas. En el primer protocolo se analizó la distribución tisular de las CeO₂NPs mediante espectrofotometría de masas. Los animales recibieron dos dosis intravenosas semanales de CeO₂NPs (0,1 mg/kg, $n = 10$) en las semanas 16 y 17. Posteriormente fueron distribuidos y sacrificados secuencialmente después de 3 días, 2 semanas y 3 semanas. En el segundo protocolo se evaluó la apoptosis celular hepática y los cambios de expresión de proteínas implicadas en la progresión tu-

moral. Las ratas se asignaron aleatoriamente en dos grupos recibiendo dos dosis intravenosas semanales de CeO₂NPs (0,1 mg/kg, n = 10) o vehículo (0,8 mM TMAOH, n = 10) en las semanas 16 y 17. Los animales fueron sacrificados en la semana 18 y se obtuvieron biopsias hepáticas. En el tercer protocolo 18 ratas con CHC recibieron aleatoriamente CeO₂NPs o vehículo por vía intravenosa o una administración intragástrica de sorafenib (10 mg/kg) diaria durante 14 días y se comparó su efecto sobre la supervivencia.

Resultados: El análisis tisular mostró que el hígado y el bazo son las principales dianas de las CeO₂NPs en ratas tratadas con DEN, detectándose cerio en los 3 periodos analizados. El tratamiento con CeO₂NPs indujo un aumento de la apoptosis celular, como demostró el mayor número de núcleos positivos mediante ensayo TUNEL y el incremento de la expresión proteica de la caspasa-3 activada. Se observaron descensos en los niveles de fosforilación de GSK-3 α y de ERK1/2 en las ratas tratadas con CeO₂NPs respecto a los animales que recibieron vehículo. Ello se asoció a un incremento similar en la supervivencia global de los animales tratados con CeO₂NPs y de los que recibieron sorafenib.

Conclusiones: La actividad de las CeO₂NPs provoca cambios en mecanismos celulares implicados en la progresión tumoral. CeO₂NPs y sorafenib tienen una efectividad similar incrementando la supervivencia en ratas con CHC, lo que sugiere que las CeO₂NPs podrían tener utilidad terapéutica en pacientes con CHC.

Agradecimientos: Trabajo financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (SAF15-64126-R).

28. EL RECEPTOR ANTIINFLAMATORIO TREM2 FRENA LA GENERACIÓN DE HCC EN RATONES A TRAVÉS DE LA INHIBICIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO Y LA RESPUESTA PROLIFERATIVA EN HEPATOCITOS

A. Esparza-Baquer^a, I. Labiano^a, O. Sharif^{b,c}, F. Oakley^d, E. Hijona^a, R. Jiménez-Aguero^a, S. Knapp^{b,c}, D.A. Mann^d, L. Bujanda^{a,e}, J.M. Bañales^{a,e,f} y M.J. Perugorria^{a,e,f}

^aDepartamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), San Sebastián. ^bDepartment of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Austria. ^cResearch Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. ^dInstitute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, William Leech Building, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red, CIBERehd, San Sebastián. ^fIKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor primario hepático más prevalente y la tercera causa más común de muerte relacionada con cáncer. Se trata de un tumor altamente quimiorresistente y con mal pronóstico. La presencia de daño hepático crónico, la inflamación y la regeneración hepática son claves en el desarrollo del HCC. La señalización de receptores tipo toll (TLRs) en células no-parenquimales del hígado acelera la hepatocarcinogénesis a través de la activación de respuestas inflamatorias. Por tanto, la regulación de las señales pro-inflamatorias emerge como una prometedora estrategia terapéutica para el HCC. Recientemente, se ha descrito el receptor TREM2 como un receptor anti-inflamatorio capaz de inhibir la señalización celular derivada de TLRs en varios tejidos. No obstante, el papel de este receptor en el hígado y en concreto en el HCC permanecen desconocidos.

Métodos: La expresión génica de TREM2 se analizó en tejido de pacientes con HCC en comparación a tejido hepático sano como control. Para estudiar el papel del receptor en la hepatocarcinogénesis, ratones WT y Trem2^{-/-} de 15 días de edad se trataron con el hepatocarcinógeno DEN a 30 mg/kg y se sacrificaron a las 30 o 40

semanas. Con el fin de analizar el papel del receptor TREM2 en la regeneración hepática se realizó un modelo de hepatectomía parcial (HPx: 70%) así como un modelo de daño hepático agudo basado en la administración de DEN (100 mg/kg) en ratones adultos. También se realizó un modelo de DEN (30 semanas) en combinación con dieta antioxidante basada en el compuesto butylated hydroxyanisole (BHA). Se obtuvieron muestras de sangre y de hígado para el posterior análisis de marcadores bioquímicos, histológicos y moleculares.

Resultados: La expresión génica de TREM2 se encontró aumentada en tumores de HCC humano en comparación con hígados sanos, así como en el modelo murino de HCC y en el hígado de los ratones tras HPx en comparación con hígados control. Los ratones Trem2^{-/-} presentaron un mayor número tumores en el hígado en respuesta al DEN en comparación con ratones WT. Este hecho se vio acompañado de un aumento de expresión de marcadores de daño (γ H2AX) y proliferación hepatocitaria (PCNA), así como de un descenso en los niveles del gen anti-tumoral farnesoid X receptor (Fxr). Los ratones Trem2^{-/-} mostraron un mayor daño hepático en respuesta al DEN en fases agudas. A nivel de regeneración hepática tras HPx, los ratones Trem2^{-/-} presentaron mayor proliferación hepatocitaria que los WT, tal y como indicó la tinción de PCNA y la incorporación de BrDU, así como un aumento de la expresión génica de marcadores pro-inflamatorios. Interessantemente, los resultados observados en el modelo animal de HCC, fueron revertidos mediante una dieta rica en antioxidantes.

Conclusiones: TREM2 inhibe la proliferación y generación de tumores de HCC en ratones a través de la inhibición de la inflamación hepática. TREM2 se presenta como una nueva diana terapéutica para el HCC.

29. SENSIBILIZACIÓN DEL COLANGIOCARCINOMA A LA QUIMIOTERAPIA POR REPRESIÓN DE LAS BOMBAS EXPORTADORAS DE FÁRMACOS ABC3 Y ABCG2 INDUCIDA POR LA SOBREEXPRESIÓN DE SOX17

E. Lozano^{a,b}, M. Asensio^a, Ó. Briz^{a,b}, L. Pérez-Silva^a, E. Herráez^{a,b}, M.R. Romero^{a,b}, M.J. Pérez^{a,b}, R. Al-Abdulla^a, M. Alonso-Peña^a, A. Peleteiro-Vigil^a, F. Jiménez^{a,c}, M.J. Monte^{a,b}, L. Bujanda^{b,d}, J.M. Bañales^{b,d} y J.J.G. Marín^{a,b}

^aHepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca. ^bCentro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ^dDepartamento de Hepatología y Gastroenterología, Instituto de Investigación Biomédica Biodonostia, Universidad del País Vasco, Hospital Universitario de San Sebastián.

Introducción: Una importante limitación en el tratamiento del colangiocarcinoma (CCA) es su escasa respuesta a la quimioterapia disponible, debido a eficaces mecanismos de quimiorresistencia (MOCs), entre los que juega un papel clave la reducción del nivel de fármacos antitumorales en el interior de las células cancerosas, debido a bombas exportadoras de la superfamilia ABC. SOX17 es un factor de transcripción que inhibe la ruta Wnt/ β -catenina, cuya expresión está reducida en CCA. Su restauración desencadena un efecto de supresión tumoral.

Objetivos: Investigar si la imposición exógena de sobre-expresión de SOX17 en CCA puede tener un efecto beneficioso al potenciar la sensibilidad a la quimioterapia.

Métodos: Se desarrollaron vectores virales portadores de la ORF de SOX17 para transducir células de CCA. Mediante el test MTT, se evaluó el efecto citostático de fármacos antitumorales en células de CCA controles o transducidas con SOX17. La expresión de un centenar de genes de MOCs se determinó utilizando "Taqlman Low

Density Arrays” (TLDA) y RT-qPCR; los resultados se confirmaron por WB e IF. La capacidad exportadora de ABCC3 y ABCG2 se determinó por citometría de flujo utilizando sustratos/inhibidores específicos. La actividad de sus promotores se evaluó fusionando las secuencias promotoras de ABCC3 y ABCG2 con la ORF del gen de luciferasa (Luc2) utilizado como reportero. El efecto de la sobre-expresión de SOX17 sobre la actividad antitumoral del 5-FU se determinó en ratones inmunodeprimidos (nu/nu) con tumores de CCA desarrollados subcutáneamente.

Resultados: La sobre-expresión de SOX17 en células de CCA aumentó selectivamente el efecto citostático de SN-38, 5-FU y mitoxantrona, pero no de gemcitabina ni cisplatino. Este efecto sensibilizante fue dependiente de los niveles de expresión de SOX17. El análisis de expresión de genes MOCs indicó que la sobre-expresión de SOX17 modulaba la expresión de genes que codifican para proteínas ABC. Se encontró una reducción de la expresión y actividad de ABCC3 y ABCG2 en células de CCA con sobre-expresión de SOX17, debida a una disminución de la actividad promotora de ambos genes ABC, causada directa o indirectamente por SOX17, por la unión de este factor de transcripción a la zona promotora de los genes ABC, o a través de la modulación de la ruta Wnt/ β -catenina, respectivamente. La disminución de la actividad exportadora de estas bombas ABC favorecería un incremento de la concentración intracelular de los fármacos antitumorales sustratos de las mismas. La especificidad de sustratos de ABCG2 y ABCC3 concordaba con el efecto quimiosensibilizante selectivo de SOX17. Los estudios en ratones confirmaron la potenciación del efecto antitumoral del 5-FU mediado por SOX17.

Conclusiones: Además del efecto de supresión tumoral, la sobre-expresión de SOX17 induce un efecto quimiosensibilizante selectivo de las células de CCA a los fármacos que son sustratos de las bombas exportadoras ABCC3 y ABCG2.

30. INDICADORES DE INFLAMACIÓN Y ALBI SCORE PARA EVALUAR EL RIESGO DE HCC EN ENFERMOS TRATADOS CON DIRECTLY ACTING ANTIVIRALS (DAA)

A. Casadei Gardini^a y F.G. Foschi^b

^aIRST-IRCCS, Italia. ^bASL Romagna, Italia.

Introducción: Recientemente, los estudios han mostrado una inesperada alta tasa de recurrencia de HCC del 27-29% entre los pacientes tratados con resección o ablación, que recibieron terapia con DAA, pero estos resultados no se reprodujeron en otros análisis. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de recurrencia y ocurrencia de HCC en pacientes tratados con DAA para hepatitis crónica C.

Métodos: En este estudio de cohorte retrospectivo, analizamos los datos de todos los pacientes consecutivos con cirrosis que se inscribieron prospectivamente para el tratamiento con DAA. Analizamos el nivel basal de NLR, SII, PLR, ALRI y ALBI. **Resultados:** Para pacientes sin antecedentes de HCC anterior (645 pacientes), analizamos las características clínicas y el riesgo de desarrollo de HCC. En base al análisis univariado, aumento de AST ($p = 0,036$, HR: 1,01, IC95%: 1,00-1,01), aumento de bilirrubina ($p = 0,035$, HR: 1,46, IC95%: 1,03-2,08), disminución de albúmina ($p = 0,004$, HR: 0,34, IC95%: 0,17-0,71), aumento de la puntuación de ALRI ($p = 0,002$, HR: 1,01, IC95%: 1,0-1,01) disminución de las plaquetas ($p = 0,007$, HR: 0,99, IC95%: 0,98-1,00) y el aumento de la calificación ALBI ($p = 0,001$, HR: 2,99, IC95%: 1,45-6,15) se asociaron significativamente con el desarrollo de HCC. En el análisis multivariante, dos variables resultaron asociadas de forma independiente con el desarrollo de HCC: aumento del grado de ALBI ($p = 0,038$; HR: 2,35; IC95%: 1,05 a 5,25) y disminución de plaquetas ($p = 0,048$; HR: 0,99; IC95%: 0,98-1,0). Para pacientes con antecedentes de HCC anterior (105 pacientes), analizamos las características clínicas y el

riesgo de recurrencia de HCC. Según el análisis univariado, el aumento de ALRI ($p = 0,037$ HR: 1,00; IC95%: 1,01-1,20;) se asoció significativamente con la recurrencia del HCC. Evaluamos los parámetros clínicos entre el tratamiento basal y el final del tratamiento. Mostramos que el tratamiento determina un aumento estadísticamente significativo de neutrófilos (pacientes sin HCC previo: $3,17 \pm 1,47$; pacientes con HCC previo $2,72 \pm 1,21$) y disminución de linfocitos (pacientes sin HCC previo: $1,47 \pm 0,79$; pacientes con HCC previo $1,25 \pm 0,67$), el diferente fue estadísticamente significativo.

Conclusiones: El bajo costo, la fácil determinación y la reproducibilidad de un hemograma completo hacen que ALBI grade, las plaquetas y ALRI index sean una herramienta prometedora para evaluar a los pacientes con alto riesgo de carcinoma hepatocelular después del tratamiento con DAA.

31. FACTORES IMPLICADOS EN EL RIESGO DE DESARROLLAR CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC. IMPLICACIONES DE LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA (RVS)

A. Castaño, A. Gómez-Outomuro, M. Torner, M. Fraile, C. Álvarez-Navascués, V. Cadahía, L. González-Diéguez, M. Varela y M. Rodríguez

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

Introducción: Uno de los objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica C es la reducción en el riesgo de desarrollar CHC. Con los nuevos AAD se obtienen unas altas tasas de RVS en pacientes con cirrosis hepática.

Objetivos: Analizar los factores implicados en el desarrollo de CHC en una serie de pacientes con cirrosis VHC y determinar si la RVS reduce el riesgo.

Métodos: 699 pacientes con cirrosis VHC, estadio A o B de Child incluidos en un programa de vigilancia para el diagnóstico precoz del CHC basado en controles analíticos y ecográficos semestrales. Los pacientes que durante el seguimiento alcanzaron RVS fueron considerados virémicos hasta ese momento, censurados en ese punto e incluidos nuevamente como pacientes con RVS, actualizando las variables clínicas y demográficas. La mayoría fueron varones (72%), con una edad media de 53 ± 9 años, 89% Child A, 22% con descompensaciones previas, 60% con varices y 34,6% con RVS (53 a IFN y 189 a AAD). Para el análisis estadístico se utilizaron los métodos habituales.

Resultados: Durante un seguimiento medio de 44 ± 50 meses, 98 pacientes desarrollaron CHC, con una incidencia media anual (IMA) del 3,7% y una probabilidad acumulativa a 5 y 10 años del 17% y 33% respectivamente. La probabilidad de desarrollar CHC fue significativamente inferior en pacientes con RVS que en aquellos sin RVS (IMA: 1,7% vs 4,3%; $p = 0,013$). El seguimiento de los pacientes con RVS fue inferior al de aquellos sin RVS (26 ± 32 vs 54 ± 55 meses; $p < 0,001$). Además de la RVS, en el análisis univariado las siguientes variables se asociaron con el riesgo de desarrollar CHC: sexo masculino ($p = 0,051$), edad > 55 años ($p < 0,001$), descompensaciones previas ($p = 0,001$), ausencia de VIH ($p = 0,015$), consumo de alcohol ($p = 0,050$), estadio B de Child ($p < 0,001$), presencia de varices ($p < 0,001$), recuento de PLQ $< 115 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p < 0,001$), AFP > 5 ng/ml ($p = 0,003$) y AST $> \text{LSN}$ ($p = 0,006$). Por el contrario, no hubo asociación con GTO-3 ($p = 0,45$), diabetes ($p = 0,97$), ALT $> \text{LSN}$ ($p = 0,42$) o GGT $> \text{LSN}$ ($p = 0,55$). En el análisis multivariado, las variables que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de CHC fueron: sexo masculino (OR: 2,587; IC95%: 1,555-4,304; $p < 0,001$), edad > 55 (OR: 3,040; IC95%: 1,935-4,777; $p < 0,001$), descompensaciones previas (OR: 1,680; IC95%: 1,009-2,796; $p = 0,046$), estadio B de Child (OR: 2,263; IC95%: 1,252-4,091; $p = 0,007$), pre-

sencia de varices (OR: 2,010; IC95%: 1,193-3,385; $p = 0,009$), PLQ < $115 \times 10^3/\text{mm}^3$ (OR: 1,609; IC95%: 1,012-2,557; $p = 0,044$) y AFP > 5 ng/ml (OR: 1,750; IC95%: 1,111-2,755; $p = 0,016$).

Conclusiones: Los factores clásicos, sexo, edad, enfermedad avanzada y niveles de AFP, siguen siendo los principales condicionantes en el desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis por VHC. En esta serie de pacientes, la RVS, lograda fundamentalmente con AAD, no se ha asociado de forma independiente con una disminución del riesgo, aunque es necesario un mayor seguimiento de los pacientes con RVS para definir su papel.

32. EVALUACIÓN PROSPECTIVA DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA RM CON ÁCIDO GADOXÉTICO PARA EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE CHC EN NÓDULOS DE NUEVA APARICIÓN < 2 CM EN PACIENTES CIRRÓTICOS

A. Forner^{a,b}, C. Ayuso^{b,c}, A. Darnell^{b,c}, J. Rimola^{b,c}, Á. García-Criado^{b,c}, L. Bianchi^{b,c}, R. Vilana^{b,c}, M. Reig^{a,b} y J. Bruix^{a,b}

^aUnidad de Oncología Hepática (BCLC Group), Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas (CIBEREHD). ^cUnidad de Oncología Hepática (BCLC Group), Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona.

Objetivos: Evaluar el rendimiento de la RM con ácido gadoxético (AG-RM) para el diagnóstico no invasivo de carcinoma hepatocelular (CHC) en nódulos < 2 cm detectados por ecografía de cribado.

Métodos: Entre julio 2012 y octubre 2015 se incluyeron consecutivamente 62 pacientes cirróticos Child-Pugh A-B con nódulos solitarios de nueva aparición de 1-2 cm detectados por ecografía de cribado. Tras obtener consentimiento informado, se realizó una RM con contraste extracelular (EC-RM) seguido de una AG-RM en menos de 1 mes de intervalo. Dos radiólogos independientes ciegos a los datos clínicos y al diagnóstico final revisaron las exploraciones y rellenaron un CRF electrónico con una descripción detallada del patrón radiológico en las diferentes secuencias. Se asignó el diagnóstico de CHC si la lesión mostraba captación homogénea en fase arterial seguido de lavado en fase portal y/o hipointensidad en la fase hepatobiliar (HBP). El diagnóstico de CHC se basó en los criterios no invasivos mediante la EC-RM o mediante biopsia si el patrón radiológico no fue específico. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro.

Resultados: El diagnóstico final fue: CHC ($n = 41$), colangiocarcinoma intrahepático (CCI) ($n = 2$), metástasis colorrectal ($n = 1$) y lesiones benignas ($n = 18$). Las lesiones categorizadas como benignas fueron seguidas durante un tiempo medio de 683 días (IC95%: 455-821 días) para asegurar el diagnóstico de benignidad. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la AG-RM para el diagnóstico de CHC fueron 56,1% [IC95%: 39,7-71,5], 90,5% [IC95%: 69,6-98,8], 92,0% [IC95%: 74-99] y 51,4 [IC95%: 34,4-68,1], respectivamente, mientras que la sensibilidad de la EC-RM fue 63,4% [IC95%: 46,9-77,9]. Los falsos positivos de la AG-RM fueron los dos CCI. El patrón más específico fue la captación homogénea en fase arterial seguido de lavado en fase portal (95,2% [IC95%: 77,3-99,1], pero se vio penalizada por una baja sensibilidad (41,5% [IC95%: 27,8-56,6]). La prevalencia baja de CHC hipointensos en HBP (26 de 41 CHC, 63,4%), la proporción relevante de pacientes (37%) con exploraciones catalogadas como subóptimas (por artefactos por movimiento del paciente o fase arterial inadecuada), y la captación subóptima del ácido gadoxético por parte del parénquima hepático justifican la baja sensibilidad de la AG-RM para el diagnóstico de CHC. Por último, el acuerdo inter-observador entre los dos lectores de la AG-RM para el diagnóstico de CHC

de acuerdo a la definición por protocolo fue de 0,789 [IC95% 0,629-0,949].

Conclusiones: La AG-RM no es superior a la EC-RM para el diagnóstico no invasivo de CHC en nódulos < 2 cm en pacientes cirróticos.

33. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES SÉRICOS DE COLANGIOCARCINOMA, HEPATOCARCINOMA Y COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA MEDIANTE ANÁLISIS METABOLÓMICO

J.M. Bañales^{a,b,c}, M. Iñarrairaegui^{a,d}, A. Arbelaz^b, P. Milkiewicz^e, J. Muntané^{a,f}, A. Lacasta^b, L. Muñoz-Bellvis^g, L.M. González^g, E. Arretxe^h, C. Alonso^h, L. Bujanda^{a,b}, J.J.G. Marín^{a,i}, B. Sangro^{a,d} y R.I.R. Macías^{a,i}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bDepartamento de Hepatología y Gastroenterología, Instituto de Investigación Biomédica Biodonostia Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Hospital Universitario de San Sebastián. ^cIKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao. ^dUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra-IDISNA, Pamplona. ^eUnidad de Medicina Interna y Hepática, Departamento de Cirugía General Hepática y Trasplante, Universidad de Varsovia, Polonia. ^fDepartamento de Cirugía General Virgen del Rocío, Hospital Universitario/IBiS/CSIC/Universidad de Sevilla. ^gServicio de Cirugía Gastrointestinal, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca. ^hOWL Metabolomics, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio. ⁱLaboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Universidad de Salamanca, IBSAL, Salamanca.

Introducción: El diagnóstico diferencial entre el colangiocarcinoma intrahepático (iCCA) y el carcinoma hepatocelular (HCC) resulta complicado utilizando los métodos no invasivos disponibles en la actualidad (imagen y/o marcadores tumorales no específicos en suero). Por otra parte, aunque la presencia de colangitis esclerosante primaria (PSC) es un factor de riesgo para el desarrollo de CCA, no existen biomarcadores no invasivos sensibles y específicos que permitan predecir su pronóstico, así como el diagnóstico precoz de la lesión maligna. En los últimos años, el campo de las ciencias ómicas ha permitido avanzar en la búsqueda de biomarcadores no invasivos para distintas enfermedades. Este estudio tiene como objetivo la determinación de los perfiles metabolómicos en suero de pacientes con iCCA y HCC (con diagnóstico confirmado por anatomía patológica), así como PSC y sujetos sanos, y la búsqueda de biomarcadores diagnósticos diferenciales.

Métodos: A partir de muestras de suero de pacientes con iCCA, HCC, PSC y sujetos sanos ($n = 20$ por grupo) se obtuvieron extractos en cloroformo/metanol y metanol que fueron analizados mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) para la determinación de aminoácidos y distintos tipos de lípidos (glicerolípidos, fosfolípidos, ácidos biliares, etc.).

Resultados: Se identificaron un total de 438 metabolitos en las muestras de suero y se encontraron cambios significativos en los niveles de metabolitos pertenecientes a varias familias en todas las comparaciones. Un total de 151 metabolitos presentaron concentraciones séricas significativamente alteradas en PSC vs controles. De ellos, 50 metabolitos eran significativamente diferentes en iCCA vs PSC, mayoritariamente fosfatidilcolinas y lisofosfatidilcolinas, destacando PC (34:3), PC (18:2/0:0) y PE (16:1/0:0) ($p < 0,0001$), con una sensibilidad del 100%, 70% y 90%, respectivamente y una especificidad del 80%, 95% y 95%, respectivamente. El análisis de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic curve) dio unos

valores de área bajo la curva (AUC) de 0,97; 0,878 y 0,948. Los niveles de 148 metabolitos se encontraron alterados en pacientes con HCC vs controles y 16 de ellos eran también significativamente diferentes en HCC vs iCCA, principalmente aminoácidos, esfingomielinas, di- y triglicéridos. Un total de 52 metabolitos presentaban concentraciones séricas significativamente alteradas en pacientes con iCCA vs controles y, de ellas, las de los aminoácidos glicina, ácido aspártico, ácido glutámico y fenilalanina permitían discriminar pacientes con HCC vs iCCA ($p < 0,01$), con una sensibilidad del 90%, 65%, 55% y 85%, respectivamente, una especificidad del 65%, 100%, 95% y 75%, respectivamente y un AUC de 0,82; 0,828; 0,673 y 0,802, respectivamente.

Conclusiones: Se han identificado perfiles metabólicos en suero que pueden ayudar al diagnóstico diferencial no invasivo de pacientes con PSC vs iCCA, y de iCCA vs HCC.

34. IMPACTO DEL REGORAFENIB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA E IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES HUÉRFANOS DE TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA

M. Sanduzzi-Zamparelli^a, V. Sapena^a, Á. Díaz-González^a, A. Darnell^b, N. Llarch^a, E. Belmonte^c, L. Boix^a, G. Iserte^a, A. Forner^a, J. Corominas^a, L. Gomes da Fonseca^a, C. Ayuso^b, M. Reig^a y J. Bruix^a

^aBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bBCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. ^cBCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

Introducción: El regorafenib se ha incorporado al tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) en base a los resultados del estudio RESORCE, que demostró un impacto significativo en supervivencia (SV) en pacientes tolerantes a sorafenib (400 mg/día) y que presentaron progresión tumoral. No existen datos de tratamiento con regorafenib en contexto clínico convencional, ni se conoce el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse del mismo, o de aquellos que quedan huérfanos de tratamiento eficaz.

Objetivos: Conocer la aplicabilidad y tolerancia de regorafenib en la práctica clínica y valorar la proporción de pacientes que se pueden beneficiar de esta opción.

Métodos: Analizamos una base prospectiva de pacientes con CHC en tratamiento con sorafenib para definir la aplicabilidad. Adicionalmente, analizamos los pacientes que recibieron regorafenib: [Rama regorafenib de RESORCE (n = 5) y los 14 pacientes tratados con regorafenib como uso compasivo en los cuales se indicó por progresión de nuevas lesiones extra-hepáticas y/o 2 progresiones intra-hepáticas consecutivas]. Todos los pacientes iniciaron con la dosis de 160 mg/día. El seguimiento clínico/analítico se realizó a los 7 días de tratamiento y posteriormente cada 4 semanas. Se mantuvo tratamiento hasta progresión sintomática, toxicidad o decisión del paciente.

Resultados: De los 299 pacientes tratados con sorafenib, 80 estaban vivos en el momento que nuestro centro dispuso de regorafenib, 21/80 continuaban en sorafenib y los 59 restantes lo suspendieron definitivamente (41 por toxicidad, 17 por progresión y 1 por decisión propia). El 23,7% de los pacientes que habían suspendido sorafenib iniciaron regorafenib y 14/17 pacientes (82,35%) que presentaron progresión a sorafenib iniciaron regorafenib. El 85% de todos los pacientes que iniciaron regorafenib eran BCLC-C, y el patrón de progresión a sorafenib que condicionó el inicio de regorafenib fue: 15% BCLCp-B (n = 3), 35% BCLCp-C1 (n = 7) y 50% BCLCp-C2 (n = 10). La mediana de seguimiento en los pacientes de RESORCE y práctica clínica fue 19,9 y 5,6 meses, respectivamente. Durante el seguimiento 11/20 pacientes fallecieron en un rango de tiempo que varió de 3 a 32 meses. La mediana de días a 1ª modificación de dosis fue

13,8 y los motivos que condicionaron dicha modificación: fatiga (n = 4), reacciones cutáneas (n = 4) y diarrea (n = 3). 8/14 pacientes que iniciaron regorafenib suspendieron definitivamente el tratamiento, 7 de ellos por progresión sintomática.

Conclusiones: A partir de la disponibilidad de regorafenib, el número de pacientes tratados es aun limitado pero los datos de tolerancia y supervivencia reproducen los de RESORCE a pesar de corresponder a estadio avanzado (50% BCLCp-C2). La disponibilidad de regorafenib motivará que más de la mitad de los pacientes que inicien sorafenib serán candidatos a regorafenib, aunque una proporción relevante de pacientes seguirá huérfana de tratamiento eficaz.

35. IDENTIFICACIÓN DEL LNCRNA H19 COMO BIOMARCADOR EN EL CONTEXTO DEL HEPATOCARCINOMA

Á. Rojas^{a,b}, A. Gil-Gómez^{a,b}, R. González^c, R. Gallego-Durán^{a,b}, R. Muñoz^{a,b}, M. García Valdecasas^b, M.C. Rico^{a,b}, Y. Sánchez-Torrijos^{a,b}, T. Ferrer^{a,b}, F.J. Padillo^{c,d}, J. Ampuero^{a,b}, J. Muntané^{c,d} y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aUGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ^cDepartamento de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen del Rocío/IBiS/CSIC/Universidad de Sevilla. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

Introducción: Los avances en el estudio del transcriptoma han permitido identificar numerosos ARN no codificantes (ARNnc) implicados en el proceso de carcinogénesis.

Objetivos: (i) Estudiar el perfil epigenético de ARNnc (long non-coding RNA (lncRNA)) en tejido hepático de de pacientes cirróticos, en presencia o no de hepatocarcinoma (CHC) (ii) Determinar los niveles de expresión del lncRNA H19 a nivel circulante en una cohorte de cirróticos vs pacientes con CHC con o sin tratamiento curativo (iii) Aislar y caracterizar células madres tumorales (CMT) hepáticas in vitro y analizar su perfil epigenético.

Métodos: (i) Se incluyeron 14 pacientes cirróticos sometidos a trasplante, de los cuales 7/14 (50%) tenían CHC. El 85% (12/14) hombres, edad media $54,9 \pm 4,9$ años. El ARN total del tejido hepático fue aislado usando el kit mirVana™. La expresión de los lncRNA se determinó con el array RT2 lncRNA PCR Array Cancer (Qiagen N.V) mediante pool de pacientes (cirróticos vs CHC). Los hallazgos se validaron individualmente por qRT-PCR. Para el estudio de los lncRNA a nivel circulante, se incluyeron 18 pacientes, el 89% (16/18) hombres, edad media $59,1 \pm 5,3$ años. El 44% (8/18) eran cirróticos, el 27,8% (5/18) presentaban CHC estadio BCLC-A y 5 pacientes (27,8%) habían sido intervenidos mediante ablación. Se aisló el ARN total de plasma usando Trizol y los niveles de expresión del lncRNA H19 fueron analizados (iii) A nivel in vitro, se aislaron las células positivas para los marcadores EpCAM y CD133 (Facs Aria Fusion BD) de la línea celular Huh7.5. El ARN fue extraído con Trizol y mediante qRT-PCR se evaluaron los niveles de expresión de factores de transcripción específicos del linaje de CMT así como del lncRNA H19.

Resultados: Los niveles de expresión de H19 se encontraron incrementados a nivel hepático en los pacientes con CHC vs cirróticos ($p = 0,009$), y se correlacionaron positivamente con los niveles de AFP ($r = 0,77$; $n = 14$, $p = 0,001$). A nivel circulante, los niveles de expresión de H19 estaban aumentados en la cohorte CHC vs cirróticos (fold-change $1,79 \pm 0,57$; $p = 0,09$), observándose un descenso significativo en los pacientes tras la ablación comparados con los CHC (fold-change $0,28 \pm 0,31$; $p = 0,007$). A nivel in vitro, la línea celular EpCAM+CD133+ presentó niveles de expresión aumentados

de factores de transcripción implicados en la proliferación, autorrenovación y diferenciación celular, como Nanog (fold-change 2,66 ± 0,38; $p < 0,0001$), SOX2 (fold-change 3,52 ± 0,62; $p = 0,063$) y Oct4 (fold-change 1,94 ± 0,17; $p < 0,01$). Además, H19 se encontró incrementado en las CMTs (fold-change 2,18 ± 0,32, $p = 0,003$).

Conclusiones: Los niveles de expresión de H19 se encuentran incrementados a nivel hepático y circulante en los pacientes con CHC, así como en una línea con fenotipo de CMT. El tratamiento erradicador del CHC normalizó los niveles de expresión de este lncRNA, por lo que es un interesante biomarcador que abordar en el contexto del CHC.

Agradecimientos: Proyecto P116/01842.

36. EL PERFIL DE PROTEÍNAS BCL-2 EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR (HCC) SE ALTERA EN LA RESISTENCIA A SORAFENIB, SENSIBILIZANDO A MIMÉTICOS DE BH3 EN TERAPIA EXPERIMENTAL

A. Tutusaus^a, M. Stefanovic^b, B. Cucarull^a, L. Boix^c, M. Reig^c, J. Bruix^c y A. Morales^{b,c}

^aIIBB-CSIC/IDIBAPS, Barcelona. ^bInstituto Catalán de Oncología (ICO)/IDIBAPS, Barcelona. ^cBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, CIBEREHD, IDIBAPS, Barcelona.

Introducción: El inhibidor multiquinasa sorafenib tiene una eficacia limitada en el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado (HCC) y la resistencia a sorafenib favorece a su fracaso clínico. El daño mitocondrial inducido por sorafenib es conocido, aunque la participación del sistema BCL-2 en la toxicidad de sorafenib y la terapia de HCC ha sido poco estudiado. Los cambios en las proteínas BCL-2 alteran la efectividad de BH3-miméticos, inhibidores de proteínas BCL-2 específicas, para destruir las células cancerosas.

Métodos: Se trataron líneas celulares de hepatoma sensibles o con resistencia a sorafenib (HepG2 y Hep3B) con sorafenib y BH3-miméticos (inhibidor ABT-263: BCL-2/BCL-XL e inhibidor ABT-199: BCL-2). Western blots y qPCR se realizaron. La funcionalidad mitocondrial, la activación de caspasas y la inducción de apoptosis se analizaron en células de hepatoma tratadas con sorafenib. El crecimiento del tumor se determinó en xenoinjertos de ratones después de la inyección subcutánea de células HepG2 y se trató con sorafenib y ABT-263.

Resultados: Las células Hep3B resistentes a sorafenib exhibieron regulación al alza de BCL-2 y Noxa y reducción de MCL-1, mientras que la línea HepG2 resistente a sorafenib mostró cambios similares con reducción del ratio BCL-2/MCL-1. Debido al desequilibrio intracelular entre los miembros de la familia BCL-2 los miméticos de BH3 podrían inducir la muerte celular dependiente de mitocondria. ABT-263 mostró mayor toxicidad en células sorafenib-resistentes que las células Hep3B sensibles a sorafenib. El co-tratamiento con ABT-263 revirtió la resistencia a sorafenib en ambas líneas celulares de hepatoma, mientras que ABT-199, inhibidor de BCL-2 específico, fue mucho menos eficaz, subrayando la importancia de la inhibición simultánea de BCL-2/BCL-XL. Además, los tumores HepG2 resistentes a sorafenib subcutáneos exhibieron una regulación al alza de BCL-2 y Noxa que indica la relevancia in vivo de este mecanismo. La coadministración de ABT-263 y sorafenib potenció los efectos del sorafenib, disminuyendo el crecimiento de tumores HepG2 resistentes en ratones atímicos. En muestras clínicas, se observa en mRNA tumoral de pacientes con HCC un incremento significativo de los niveles de BCL-2 y del ratio BCL-2/MCL-1.

Conclusiones: Cambios en los niveles de proteínas de la familia de BCL-2, en particular del ratio BCL-2/MCL-1, son indicativos de resistencia a sorafenib, que puede ser rescatada experimentalmen-

te mediante el uso de miméticos de BH3 como ABT-263. El perfil de BCL-2/MCL-1, alterado en tumores de pacientes con HCC, y posiblemente de otras proteínas de la familia, podría predecir la eficacia de sorafenib y sugerir su combinación con miméticos de BH3 como alternativa terapéutica.

37. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS PARA ESTABLECER LOS EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS COMO PREDICTORES DE BUEN PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB

Á. Díaz-González^a, M. Sanduzzi-Zamparelli^a, V. Sapena^b, F. Torres^c, N. Llarch^a, G. Iserte^a, A. Forner^a, L. da Fonseca^a, J. Ríos^d, J. Bruix^a y M. Reig^a

^aBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREhd, Barcelona. ^bMedical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona. ^cMedical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Barcelona. ^dBiostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.

Introducción y objetivos: Sorafenib es el tratamiento de elección en primera línea de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) pero, dado que actualmente se disponen de nuevas opciones terapéuticas tanto en primera como segunda línea, es fundamental conocer si el desarrollo de efectos adversos (AE) relacionados con el tratamiento puede condicionar un mejor pronóstico. Por tal motivo, es fundamental evaluar minuciosamente la necesidad de suspensión de tratamiento relacionada con estos AE, debido a que la posible percepción de deterioro en la calidad de vida y/o progresión tumoral no relevante puede condicionar suspensiones innecesarias. Los efectos adversos dermatológicos (EAD) se han propuesto como un marcador de buen pronóstico en pacientes tratados con sorafenib. El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis es explorar el impacto de EAD en pacientes con CHC tratados con sorafenib en monoterapia para definir si el desarrollo de EAD tempranos se asocia a un mejor pronóstico.

Métodos: Este estudio se realizó siguiendo las guías 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses' (PRISMA). Dos autores se encargaron de la búsqueda sistemática y un tercero resolvió discrepancias. Los EAD se definieron como la presencia de cualquier tipo de síntoma cutáneo coherente con el perfil de efectos secundarios de sorafenib y con una relación temporal razonable.

Resultados: 313 estudios fueron identificados hasta julio/2017. 10 artículos cumplían los criterios de inclusión y fueron incluidos. Se incluyeron 926 pacientes (82,5% Child-Pugh A, 84% BCLC-C, y 30% ECOG-0). Dos estudios eran prospectivos, 7 retrospectivos y en 1 no se especificaba. Sólo 2 estudios se centraban en EAD. 45% de los pacientes desarrollaron reacción mano-pie y 24% 'otros EAD'. La presencia de EAD se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia global respecto a los pacientes sin EAD. El Hazard Ratio estimado fue 0,49 (IC95% 0,41-0,58) y no se observó heterogeneidad en el análisis ($p = 0,307$; $I^2 = 14,8\%$).

Conclusiones: Este meta-análisis demuestra la asociación positiva entre el desarrollo de EAD y un mejor pronóstico en pacientes con CHC tratados con sorafenib. Esta asociación establece la necesidad de investigar el mecanismo fisiopatológico subyacente de los EAD y evaluar cómo puede utilizarse para definir el mecanismo que lleva a presentar una progresión tumoral con menor agresividad. Además, el desarrollo de EAD no debería ser visto como una desventaja respecto a otros fármacos con una incidencia menor de AE, sino más como un factor pronóstico a tener en cuenta al momento de decidir el riesgo/beneficio de las diferentes alternativas terapéuticas para pacientes con CHC.

38. LOS LINFOCITOS T CITOTÓXICOS (TC) Y T REGULADORES (TREG) PREDICEN EL DESARROLLO DE EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB

J. Corominas Argente del Castillo, V. Sapena, Á. Díaz, M. Sanduzzi-Zamparelli, E. Samper, C. Millán, J. Bruix, M. Reig y L. Boix

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

Introducción: Sorafenib es el tratamiento estándar para pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado debido a su impacto en la supervivencia. No obstante, más del 90% de los pacientes desarrollan efectos adversos (EA) durante el tratamiento, siendo los más comunes los efectos adversos dermatológicos (EAD). En el 37% de los casos éstos aparecen en los 60 primeros días (EAD60) y están asociados a un aumento de la supervivencia, pero no se dispone de marcadores que permitan predecir qué pacientes tendrán más probabilidades de desarrollarlos.

Objetivos: Correlacionar la presencia de poblaciones linfocitarias en pacientes con CHC al inicio de tratamiento con sorafenib con la aparición de EA a 60 días.

Métodos: Incluimos prospectivamente 30 pacientes que iniciaron tratamiento con sorafenib (800 mg/día) y aceptaron participar en el estudio de poblaciones linfocitarias. El control clínico y analítico se realizó mensualmente y en todos los puntos de reducción o suspensión del tratamiento. Éste se mantuvo hasta progresión sintomática, inicio de estudios de segunda línea o decisión del paciente. La clasificación y cuantificación de las poblaciones linfocitarias se realizó mediante citometría de flujo por determinación de marcadores específicos: Linfocitos T (CD3+CD56-), TH (CD3+CD56-CD4+), TC (CD3+CD56-CD8+), TREG (CD3+CD56-CD4+CD25+), linfocitos B (CD19+), Natural Killer (NK, CD56+), NK T (CD56+CD3+) y NK B (CD56+CD3-); además de la identificación de otras subpoblaciones no caracterizadas. El análisis estadístico utilizó el programa SAS 9,4 generando un modelo evolutivo a 60 días y un modelo a punto basal.

Resultados: El 66,7% de los pacientes eran BCLC-C, el 93,3% mostraban un Performance Status (PS) de 0 y 93,3% función hepática conservada (Child-Pugh A). Veintiún pacientes presentaron, al menos, una modificación de dosis por EA en los 60 primeros días, de los cuales 8 fueron por EAD. Estratificando los pacientes por las clasificaciones de Child-Pugh y BCLC, un número elevado de linfocitos TC o número bajo de linfocitos TREG en muestras basales, se asociaron a desarrollo de EAD60 (Hazard Ratio para test de tendencia en terciles: 2,66, $p = 0,0192$ y HR: 0,44, $p = 0,0455$, respectivamente). En cambio, el aumento de linfocitos TREG o CD56+CD3+CD4+ en cualquier punto de los primeros 60 días se asoció al empeoramiento del PS (HR por incremento de una unidad: 1,17, $p = 0,0243$ y HR: 1,08, $p = 0,0426$ respectivamente).

Conclusiones: El recuento elevado de linfocitos TC o recuento bajo de linfocitos TREG al inicio de sorafenib predice el riesgo de desarrollo de EAD durante los primeros 60 días del tratamiento. Nuestros resultados sugieren que la inflamación juega un papel en el desarrollo de EAD. Además, caracterizamos una nueva población celular (CD56+CD3+CD4+) cuyo aumento en los 60 primeros días de tratamiento, se asocia al empeoramiento del PS.

39. LA HIPERBILIRRUBINEMIA ES UN PARÁMETRO FALAZ PARA DETECTAR TOXICIDAD HEPÁTICA EN PACIENTES CON CHC TRATADOS CON SORAFENIB Y PUEDE LLEVAR A LA INTERRUPCIÓN INADECUADA DEL TRATAMIENTO

Á. Díaz-González^a, V. Sapena^a, M. Sanduzzi-Zamparelli^a, F. Torres^b, N. Llarch^a, G. Iserte^a, A. Forner^a, L. Gomes da Fonseca^a, J. Ríos^c, J. Bruix^a y M. Reig^a

^aBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona. ^bMedical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona. ^cBiostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.

Introducción: La detección de un aumento de 2 puntos en Child-Pugh (CP) o ictericia puede condicionar una interrupción precoz del fármaco en pacientes tratados con sorafenib en ausencia de progresión. No obstante, el 96% del metabolismo de sorafenib es por vía CYP3A4 y glucuronización-UGT1A9. Por ello, aumento de bilirrubina puede ser un fenómeno no indicativo de disfunción hepática.

Objetivos: Conocer el porcentaje de pacientes tratados con sorafenib que modifican precozmente el CP o la bilirrubina total (BT). Adicionalmente, caracterizar el perfil de estos pacientes y comparar su evolución con la de los que no presentan dicho evento o aquellos en los que el incremento se produce a expensas de bilirrubina indirecta (BI).

Métodos: Valoramos una base prospectiva de pacientes con CHC (CP A/B7 y PS0/1) tratados con sorafenib. Definimos aumento precoz de bilirrubina total al cambio de al menos un grado de BT (según la clasificación de CTCAE) con respecto al basal dentro de los primeros 60 días. Consideramos que el aumento fue condicionado por BI, si el ratio BD/BI es < 1 .

Resultados: Entre 2008-2017, 299 pacientes iniciaron tratamiento con sorafenib (54,2% BCLC-C, 88,6% ECOG-PS0 y 83,6% CPA). La mediana de tratamiento y supervivencia mediana (SV) de la cohorte fue 6,48 y 13,31 meses, respectivamente. Treinta de los 187 pacientes que iniciaron tratamiento con BT normal presentaron aumento precoz de BT (16%), y veinticuatro de los 112 pacientes que comenzaron con valores de BT superiores a los normales presentaron aumento precoz de BT (21,42%). 12 pacientes modificaron su CP precozmente, 3 de ellos con aumento de BI. Sin embargo, 2 de estos pacientes presentaron asimismo ascitis y encefalopatía. Por lo cual, solo 1 paciente cambió CP por aumento de BI. La mediana de tratamiento de los 10 pacientes que presentaron un aumento precoz (≥ 2 grados) en la BT fue de 5,4 meses (IQR 1,94-10,91). Sin embargo, en los 4 pacientes en que dicho aumento fue originado a expensas de BI, la mediana de tratamiento y SV fue de 9,06 meses (IQR 4,95-20,99) y 10,08 meses (IC95; 4,95-23,19), respectivamente. De los 289 pacientes que no presentaron aumento precoz (≥ 2 grados), el tiempo de tratamiento y SV fue de 6,5 meses (IQR 3,42-14,4) y 13,5 meses (IC95; 11,83-15,35), respectivamente. Pese a que solo 4 pacientes presentaron aumento de BT por BI, la mediana de tratamiento y SV de estos pacientes no fue estadísticamente significativa comparada a la de los 289 pacientes sin alteración precoz de la BT.

Conclusiones: Alrededor del 20% de los pacientes que inician sorafenib presentan un aumento precoz de la BT. Sin embargo, dicho aumento se da mayoritariamente por incremento de la bilirrubina indirecta (4/10 pacientes 40%) y no impacta negativamente en la supervivencia de los pacientes. Según estos datos, el aumento aislado de la bilirrubina total no debe interpretarse como signo de insuficiencia hepática en pacientes tratados con sorafenib.

40. RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPORAL EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

C. de la Pinta Alonso, E. Fernández Lizarbe, M. Martín Martín, C. Vallejo Ocaña, M. Martín Sánchez y S. Sancho García

Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La radioterapia estereotáxica corporal o radioterapia estereotáxica ablativa (Stereotactic Body Radiotherapy

(SBRT)) es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con hepatocarcinoma que no pueden optar a otros tratamientos locales, sin embargo, sigue sin considerarse un tratamiento estándar en estos pacientes. Esta revisión sistemática de acuerdo a las normas PRISMA pretende analizar este tratamiento y su eficacia en pacientes con hepatocarcinoma.

Métodos: Se ha realizado una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed y MEDLINE entre 2006 y 2017 mediante la selección de estudios de lengua inglesa analizando el control local, la supervivencia y las complicaciones de pacientes tratados con SBRT hepática. Se han excluido los trabajos en los que estos datos no estaban analizados o eran insuficientes. Se incluyeron estudios de SBRT en hepatocarcinoma con estadios Child-Pugh A o B, de hasta 6cm, de cualquier localización incluyendo las proximidades a vasos sanguíneos, vía biliar o cúpula diafragmática, y un seguimiento mediano mínimo de 12 meses.

Resultados: Se analizaron 168 estudios, de los que 24 cumplieron todos los criterios de inclusión. Un total de 1443 pacientes con hepatocarcinoma Child-Pugh A o B con 1626 lesiones. 7 estudios fueron de diseño prospectivo fases I y II y 17 retrospectivos. Los dosis de prescripción oscilaron entre 24-60 Gy en 3-10 sesiones. El control local y supervivencia global fueron de entre el 69 y el 100%. 6 estudios analizaron datos con un seguimiento mayor a 2 años siendo el control local del 67 al 95% y la supervivencia global de entre el 53 y el 70%. De todos los pacientes analizados 109 presentaban invasión portal. Las complicaciones derivadas del tratamiento se clasificaron según la escala de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) en la mayoría de los estudios y fueron el empeoramiento de la clase funcional hepática, úlceras o perforación gastrointestinal. El 5,6% de los pacientes presentaron toxicidades agudas y/o crónicas mayores o iguales que grado 2, un paciente desarrollo toxicidad grado 5 y falleció por la misma.

Conclusiones: Los resultados de esta revisión sistemática demuestran eficacia de la SBRT en el tratamiento del hepatocarcinoma con bajo perfil de efectos secundarios. Esta modalidad de tratamiento debería considerarse una opción en el tratamiento local en los pacientes que no tienen otras opciones siendo sus resultados prometedores.

41. ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO FONLIVER: PREVALENCIA Y FACTORES PREDICTIVOS DE NÓDULOS HEPÁTICOS Y HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON CIRUGÍA DE FONTAN

E. Rodríguez de Santiago^a, L. Téllez Villajos^b, E. Garrido-Lestache^c, E. Garrido Gómez^a, M. Álvarez^d, A. Baiges^e, M. Torres^a, V. la Mura^f, A. Olavarria^g, L. Aguilera Castro, R. Romera^h, I. Sánchez^c, F. Gea Rodríguez^a, J.C. García-Pagán^e, M.J. del Cerro^a y A. Albillos Martínez^a

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid. ^bServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, CIBERehd, Madrid. ^cServicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid. ^dServicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^eLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ^fServicio de Medicina Interna, Hospital San Donato, Universidad de Milán, Milán, Italia. ^gServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La cirugía de Fontan (CF) se utiliza como tratamiento paliativo en cardiopatías congénitas con ventrículo único funcionante. La consecuencia es una hipertensión venosa sistémica mantenida, que a largo plazo causa daño hepático, cuya historia natural es poco conocida.

Objetivos: Caracterizar los nódulos hepáticos y los factores predictores de su presencia.

Métodos: Estudio multicéntrico, observacional, transversal, prospectivo. Muestreo consecutivo de pacientes con CF evaluados mediante analítica, Fibroscan[®], ecografía abdominal, RMN o TC si marcapasos/DAI y pruebas cardiológicas. Variable principal: Presencia de nódulos en el TC/RMN. Periodo: 1/01/2015-1/11/2017.

Resultados: Se incluyeron 65 pacientes, 39 varones (60%). La edad media fue 27 años (DE: 8,1). En 48 se realizó RMN/TC. Un 39% (IC95%: 27,6-50,6%) de los sujetos presentaron uno o más nódulos en la ecografía y un 58% (IC95%:42-69) en la RMN/TC (tabla). La ecografía no detectó lesiones focales en 8/27 pacientes con nódulos en la RMN/TC (sensibilidad = 70%, IC95%: 51-84). La ecografía detectó 10 nódulos en 6 pacientes que no se objetivaron en RMN/TC, todos ellos subcentimétricos. En el estudio dinámico 64 de 70 (91%, IC95%: 82-96) nódulos eran hipervasculares, 7 (10%) además lavaban en fase venosa/tardía. En dos pacientes con estos nódulos y AFP elevada (339 y 272 ng/ml), la histología demostró hepatocarcinoma. En el análisis univariante la enteropatía (p = 0,05), el aumento de GGT > 90 UI (p = 0,03) y la variante bicavopulmonar (p =

Características de los nódulos

Ecografía abdominal (65 pacientes)	RMN/TAC (48 pacientes)
Pacientes con nódulos: 25 (38,5%)	Pacientes con nódulos: 27 (57,5%)
Análisis del subgrupo de pacientes con nódulos	Análisis del subgrupo de pacientes con nódulos
Nº total de nódulos: 65	Nº total de nódulos: 70
Nº de nódulos por paciente (mediana, rango): 2 (1-10)	Nº de nódulos por paciente (mediana, rango): 2 (1-9)
Diámetro mayor (mediana, rango): 0,8 (0,4-4,5) cm	Diámetro mayor (mediana, rango): 1,1 (0,4-4,3) cm
Localización periférica: 46 (76,9%)	Localización periférica: 52 (74,3%)
Localización por segmentos:	Localización por segmentos:
VI: 23 (35,4%)	VII: 18 (25,7%)
VII: 16 (24,6%)	VI: 15 (21,4%)
V: 10 (15,4%)	VIII: 11 (15,7%)
Otro: 16 (24,6%)	II: 10 (14,3%)
Ecogenicidad:	Otro: 16 (22,8%)
Hiperecoicos: 57 (87,7%)	LiRADS:
Isoecoicos: 5 (7,7%)	2: 7 (10%)
Hipoecoicos: 3 (4,6%)	3: 34 (48,5%)
Hepatocarcinoma visible: 3/3 (100%)	4: 8 (11,4%)
	5: 5 (7%)
	No clasificables: 16 (22,85%)
	Hipervasculares en fase arterial: 64 (91,4%)
	Lavado en fase venosa: 7 (10%). 4 nódulos en 2 pacientes fueron compatibles con hepatocarcinoma

0,035) se asociaron con la presencia de nódulos en RMN/TC. En el multivariante una GGT > 90 (OR: 4,86) y la variante bicavopulmonar (OR: 5,66) se mantuvieron como predictores.

Conclusiones: Los nódulos hepáticos tras la CF son frecuentes, hiperecogénicos, hipervasculares y de predominio periférico. Su aparición se asocia a un aumento de la GGT y a la técnica bicavopulmonar. Algunos progresan a hepatocarcinoma, por lo que se recomienda la evaluación periódica mediante pruebas de imagen.

42. ¿AUMENTA LA TASA DE HEPATOCARCINOMA EL USO DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA?

M. Cimavilla^a, J. Tejedor^a, C. Almohalla^a, L. Pérez-Citores^b, I. García^b, C. Fernández^c, M. Calvo^d, C. Bailador^e, S. Rodríguez^e, F. Jiménez^f, M.I. Martín^f, B. Álvarez^g, P. Linares^g y G. Sánchez-Antolín^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^bAparato Digestivo, Complejo Asistencial de Palencia. ^cAparato Digestivo, Complejo Asistencial de Burgos. ^dAparato Digestivo, Complejo Asistencial de Segovia. ^eAparato Digestivo, Complejo Asistencial de Zamora. ^fAparato Digestivo, Complejo Asistencial de Salamanca. ^gAparato Digestivo, Complejo Asistencial de León.

Introducción y objetivos: Los tratamientos antivirales de acción directa (AAD) contra el virus de la hepatitis C (VHC) actuales son muy efectivos, con respuestas de más del 90% en los pacientes tratados, y han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de esta enfermedad. A su vez, los efectos secundarios de los nuevos tratamientos son escasos, permitiendo el tratamiento de pacientes incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo, recientemente se ha planteado si podría aumentar la incidencia de nuevos hepatocarcinomas (HCC) en los pacientes tratados o la agresividad de estos tumores. El objetivo del estudio fue evaluar la aparición y el estadio al diagnóstico de HCC en pacientes VHC tratados con AAD.

Métodos: Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo de pacientes tratados en 7 hospitales de Castilla y León, entre el 02/01/2015 y el 30/01/2017.

Resultados: Se evaluaron 1.126 pacientes tratados con AAD, media de seguimiento de 540 días (DE 175). La edad media fue de 56,1 años (DE 13,35). El estadio de fibrosis medido por Fibroscan o biopsia hepática en la población fue F1: 6,2%, F2: 28,2%, F3 21,2%, F4: 44,4%. La mayoría de los pacientes era genotipo 1. 96,43% alcanzaron respuesta viral sostenida. Durante el seguimiento posttratamiento, se diagnosticó HCC en un 3,29% (37 pacientes) de los pacientes con una mediana de seguimiento de 180 días (IQR 290,5) en el momento del diagnóstico. La edad media fue de 58,6 años (DE 14,5) y el 72,9% eran varones. El estadio de fibrosis de los pacientes con HCC fue F2: 2,7%, F3 13,51%, F4 83,79%. Se alcanzó respuesta viral sostenida en el 86,5%, más baja que en la población total ($p < 0,05$). 21 pacientes (55,56%) no tenían historia previa de HCC, aunque uno de ellos presentaba una lesión indeterminada. Los estadios del HCC al diagnóstico fueron BCLC 0:3,23%, BCLC A en 51,61%, BCLC B 9,68%, BCLC C 29,03%, BCLC D 6,45%. En todos los pacientes que presentaban un HCC con respuesta parcial previo al tratamiento, el estadio del HCC tras AAD fue BCLC A. El valor de alfafetoproteína al diagnóstico de HCC fue de 191,3 ng/ml (DE 549).

Conclusiones: En nuestra experiencia conjunta, no se observa un aumento en la incidencia de aparición de HCC, aunque se observa la aparición de HCC avanzados durante el seguimiento. La mayoría de los pacientes con HCC tras AAD fueron cirróticos, pero destacan algunos pacientes con fibrosis leve-moderada. Se precisan más seguimiento y más estudios para clarificar esta importante cuestión.

43. PAPEL DE LA PARP-1 EN EL HEPATOCARCINOMA. RELACIÓN CON LAS CANCER STEM CELLS Y RESISTENCIA A FÁRMACOS

S.M. Martín-Guerrero^{a,b}, D. Martín-Oliva^{a,b}, J. Salmerón^{b,c} y J.A. Muñoz-Gómez^{b,c}

^aDepartamento de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada. ^bInstituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibsGranada), Granada. ^cHospital Universitario San Cecilio, Granada.

Introducción: El hepatocarcinoma (HCC) es el tumor de hígado primario más frecuente, representando un 85-90% de estas enfermedades y cuya incidencia se ha visto incrementada en los últimos años. El hepatocarcinoma muestra una baja respuesta al tratamiento con agentes quimioterápicos, siendo el trasplante hepático o la extirpación los únicos tratamientos efectivos. La enzima poli-ADP-ribosa polimerasa 1 (PARP-1) es una proteína nuclear involucrada en la respuesta frente a daño en el ADN y en la progresión de algunos tipos de tumores (tumores de mama y ovárico). Se ha visto que la inhibición de PARP-1 incrementa los efectos citotóxicos de la radiación y de algunos agentes quimioterápicos, favoreciendo la muerte de las células tumorales. En los últimos años, PARP-1 ha tomado un papel relevante en el tratamiento de tumores. En este estudio, se quiso estudiar el papel de PARP-1 en varias líneas celulares de hepatocarcinoma.

Métodos: Para este estudio se emplearon 4 líneas celulares humanas, 3 líneas celulares de hepatocarcinoma (Hep3B, HepG2 y PLC-PRF-5) y una línea celular no tumoral (WRL68). Se analizó la expresión de PARP-1 en cada una de las líneas y su resistencia a fármacos citotóxicos (doxorubicina). Asimismo, se analizó la cantidad de células precursoras de tumores (CSCs) en base a su actividad aldehído deshidrogenasa (ALDH). Finalmente, se midió la expresión de PARP-1 en las células CSCs.

Resultados: La proteína PARP-1 se encuentra sobre-expresada en las líneas de hepatocarcinoma en comparación con la línea no tumoral (Hep3B: $2,63 \pm 0,18$ vs WRL68: $1,00 \pm 0,06$; $p < 0,05$; HepG2: $2,36 \pm 0,58$ vs WRL68: $1,00 \pm 0,06$; $p < 0,03$; PLC-PRF-5: $2,23 \pm 0,59$ vs WRL68: $1,00 \pm 0,06$; $p < 0,04$). Asimismo, se ha visto una correlación entre la resistencia al efecto de la doxorubicina y la expresión de PARP-1, observándose que aquellas líneas con mayor nivel de PARP-1 (Hep3B y HepG2) muestran mayor resistencia a la doxorubicina. A continuación, se evaluó si había una relación entre la expresión de PARP-1, la resistencia a fármacos y la cantidad de CSCs presentes en las poblaciones. Se observó que las líneas con mayor nivel de proteína PARP-1 presentaban mayor actividad ALDH, es decir, mayor porcentaje de CSCs (Hep3B 84,4%, HepG2 55% and PLC-PRF-5 33,2%). Finalmente, se analizó la expresión de PARP-1 en las CSCs para cada una de las líneas y se observó que Hep3B presentaba no sólo mayor porcentaje de CSCs sino además mayor expresión de PARP-1 en dichas CSCs ($9,3 \pm 0,55$), mientras que PLC-PRF-5 son las que menor expresión presentaron ($2,53 \pm 0,83$).

Conclusiones: PARP-1 está sobre-expresada en las líneas tumorales de hepatocarcinoma. La resistencia al efecto antitumoral de ciertos fármacos puede ser debida a una sobre-expresión de esta enzima. Su inhibición química es un abordaje interesante para potenciar el efecto de dichos antitumorales sobre el tumor y especialmente en la población progenitora de CSCs.

Financiación: MECD (FPU14/02219).

44. EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR EL CARCINÓGENO DEN POTENCIA LA ACTIVACIÓN DEL INFLAMASOMA AIM2 EN LAS CÉLULAS DE KUPFFER

C. Martínez-Cardona^{a,b,c}, B. Lozano-Ruiz^{a,b}, G. Peiró^{b,d}, P. Piñero^b, O. Juanola^{b,e}, I. Gómez-Hurtado^{a,b}, P. Giménez^a, P. Zapater^{a,b,c}, J. Such^{e,f}, R. Francés^{a,b,e} y J.M. González-Navajas^{a,b}

^aCIBERehd-Hospital General de Alicante. ^bInstituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)-FISABIO. ^cDepartamento de Farmacología, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Alicante. ^eDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche. ^fCleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, EAU.

Introduction: Inflammation is crucial in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC). The inflammasome is an inflammatory complex involved in different liver diseases, but its role in HCC is not defined. We previously showed that the receptor absent in melanoma 2 (AIM2), which recognizes dsDNA and can activate the inflammasome, promotes DEN-induced HCC in mice. Our aim was to further investigate the cellular and molecular mechanisms that are responsible for this effect.

Objectives: (a) Determine the liver cell type that responds to AIM2 activation. (b) Investigate the inflammasome-dependent or -independent mechanisms whereby AIM2 activation in these cells may contribute to HCC.

Methods: C57BL/6 wild type (WT) and AIM2-deficient (Aim2^{-/-}) mice were used. For some experiments, 6-9 weeks old male mice were treated with DEN and sacrificed 48 hours later. Hepatocytes (Hep) and Kupffer cells (KC) were isolated by liver perfusion, collagenase digestion and differential centrifugation. For AIM2 activation, cells were stimulated with LPS followed by transfection of poly(dA:dT) (dsDNA) to the cytosol. Serum ALT, histologic evaluation, qRT-PCR, ELISA, LDH activity, and immunoblots were used to quantify liver damage, inflammasome activation, viability, and gene/protein expression.

Results: Acute hepatocyte and tissue damage (ALT, Histology) was decreased in Aim2^{-/-} mice 48h after DEN injection. Aim2^{-/-} mice also displayed reduced expression of inflammatory cytokines (IL-1b, CCL2) and proliferative markers (Ki67, MCM2, PCNA) in the liver. DEN administration induced caspase-1 cleavage and maturation of IL1b precursors (both events indicative of inflammasome activation) in the liver of WT mice, but not in Aim2^{-/-} mice, showing that reduced liver damage in Aim2^{-/-} mice is accompanied by lower inflammasome activation. Moreover, DEN treatment raised the concentration of dsDNA in serum, providing a possible mechanism for AIM2 activation during DEN carcinogenesis. AIM2, Casp-1, and IL1b expression (mRNA and protein) was high in KC, but almost absent in Hep. In vitro stimulation of AIM2 induced a robust production of mature IL1b by KC, which was further increased when mice were previously treated with DEN indicating that genotoxic damage potentiates AIM2 activation in KC. Last, we investigated whether AIM2 regulates viability or apoptosis in liver cells. After DEN treatment, no consistent differences were detected between WT and Aim2^{-/-} Hep or KC in the activation of AKT or ERK1/2 pathway, apoptotic proteins (Bax), cytotoxicity (LDH), or pyroptosis marker (Gasdermin D).

Conclusions: The pro-tumorigenic effect of AIM2 may be mediated by inflammasome activation in KC and downstream production of inflammatory cytokines and proliferative responses, but not through regulation of cell viability or apoptosis. Therefore, targeting AIM2 might be beneficial to treat inflammation-dependent HCC.

45. LA INHIBICIÓN DE LOS FACTORES HIF-1 α Y HIF-2 α POR EL TRATAMIENTO CON MELATONINA INCREMENTA LA SENSIBILIDAD AL SORAFENIB EN CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA HUMANO EN HIPOXIA

C. Méndez-Blanco^{a,b}, F. Fondevila^{a,b}, N. Prieto-Domínguez^{a,b}, S. Carbajo-Pescador^a, P. Fernández-Palanca^{a,b}, J.L. Mauriz^{a,b} y J. González-Gallego^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: El microambiente hipóxico es uno de los principales responsables de la resistencia adquirida al tratamiento con sorafenib en hepatocarcinoma (HCC) avanzado. La respuesta adaptativa más común en células resistentes es la activación de los factores inducibles por hipoxia HIF-1 α y HIF-2 α , reguladores a nivel transcripcional de múltiples genes implicados en supervivencia tumoral y mitofagia. La melatonina ha demostrado propiedades oncostáticas, proapoptóticas, antiangiogénicas y antimetastásicas en células de HCC.

Objetivos: Evaluar la capacidad de la melatonina para potenciar la sensibilidad al sorafenib, centrándonos en el estudio de HIF-1 α y HIF-2 α y sus principales dianas involucradas en supervivencia tumoral y en la mitofagia inducida por hipoxia.

Métodos: La línea de HCC humano Hep3B fue tratada con CoCl₂ (100 μ M) como hipoximimético, sorafenib (5 μ M) y melatonina (2 mM). Se evaluó el efecto del silenciamiento génico de HIF-1 α y BNIP3 sobre la viabilidad celular mediante ensayo MTT y se analizó la expresión de las proteínas implicadas en la respuesta a hipoxia, mitofagia y apoptosis por Western blot.

Resultados: El tratamiento combinado de melatonina y sorafenib disminuyó significativamente la expresión de HIF-1 α y HIF-2 α inducida por hipoxia, así como la de sus dianas implicadas en proliferación (EGFR, C-Myc, ciclina D1), angiogénesis (VEGF), metástasis (MMP9) y mitofagia (BNIP3, NIX). El silenciamiento de HIF-1 α indujo como respuesta compensatoria un incremento en la expresión HIF-2 α , que se vio contrarrestado tras el cotratamiento. La ausencia de BNIP3 se tradujo en una reducción significativa de la viabilidad celular y un incremento de la apoptosis (Bax y PARP), lo que sugiere un papel citoprotector de la mitofagia en las células Hep3B.

Conclusiones: La melatonina es capaz de reforzar los efectos antitumorales del sorafenib inhibiendo HIF-1 α y HIF-2 α y potenciando la muerte celular en detrimento de la mitofagia, convirtiéndose así en un potencial coadyuvante de interés en el tratamiento quimioterapéutico del HCC.

46. INCIDENCIA DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CIRRÓTICOS PORTADORES DE TIPS

J.M. García Ortiz^a, Á. Giráldez Gallego^a, V. Nacarino Mejías^b, J.M. Sousa Martín^a, M.T. Ferrer Ríos^a, J. Ampuero Herrojo^a y J.M. Pascasio Acevedo^a

^aUGC de Aparato Digestivo; ^bServicio de Radiodiagnóstico, Unidad de Radiología Vasculare e Intervencionista, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La frecuencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes portadores de TIPS se ha sospechado que pudiera ser superior a la esperada, por motivos aún no establecidos.

Objetivos: Conocer la incidencia acumulada de CHC en el seguimiento a largo plazo de pacientes cirróticos sometidos a TIPS.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes con cirrosis, sin CHC ni trasplante hepático (TH) previo, sometidos a TIPS durante un periodo de siete años consecutivos. El seguimiento consistió en cribado convencional mediante ecografía con periodicidad al menos semestral hasta el momento del exitus, TH, diagnóstico de CHC o fecha de censura.

Resultados: La muestra incluyó 88 pacientes (71,6% varones) con edad media de 55,0 \pm 10,7 años. La etiología de la cirrosis fue el alcohol (37,5%), el VHC (37,5%), la EHNA (8%), el VHB (5,7%) u otras (11,3%). La mediana de MELD fue de 12 (RIC 10-16,8) puntos. Las indicaciones más frecuentes para el TIPS fueron el rescate en casos de fracaso en el control de la hemorragia varicosa aguda (33%) y de la profilaxis secundaria (36,4%), y la ascitis (13,6%) o el hidrotórax hepático (6,8%) refractario o recurrente; en 34 pacientes (38,6%) existía una trombosis portal -presente o repermeabilizada- y un

4,5% (4/88) de los casos presentaba infección por VIH. Tras un seguimiento medio de $24,1 \pm 20,1$ meses, 23 pacientes fallecieron (26,1%) y 16 fueron trasplantados (18,2%); 42/88 pacientes (47,7%) permanecían vivos y sin CHC a la fecha de censura y sólo hubo dos pérdidas de seguimiento (2,3%), por incumplimiento del programa de cribado. En 9/88 (10,2%) pacientes se produjo un diagnóstico de novo de CHC. Ninguna variable de las estudiadas se asoció de forma estadísticamente significativa con la aparición de CHC, en el análisis univariante. No obstante, la edad de los pacientes que desarrollaron CHC fue mayor ($59,6 \pm 8,0$ vs $54,5 \pm 10,9$ años; $p = 0,184$) y lo mismo sucedió para el tiempo de seguimiento ($33,3 \pm 21,6$ vs $23,1 \pm 19,8$ meses; $p = 0,148$) en el grupo que desarrolló CHC. La posibilidad de permanecer libre de CHC post-TIPS (Kaplan-Meier) a los 6 y 12 meses de seguimiento fue del 98,7 y 97,1%, respectivamente. A los 2, 3 y 4 años de seguimiento, el porcentaje de pacientes libres de CHC se redujo a 95,2, 92,6 y 88,6%, respectivamente.

Conclusiones: En nuestra muestra de cirróticos con hipertensión portal severa, sometidos a TIPS por las indicaciones habituales, el cribado de CHC fue muy riguroso ($n = 86$; 97,7%). La tasa de incidencia acumulada de CHC post-TIPS fue de 2,9% al año, 4,8% a los dos años, 7,4% a los tres años y 11,4% a los cuatro años. El CHC de novo es un problema que se hace más relevante conforme va aumentando la supervivencia libre de TH en pacientes post-TIPS.

47. LA SULFATASA-2 ANTAGONIZA LA AUTOFAGIA INDUCIDA POR LA INANICIÓN EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Y. Fang^a, P. Romecín Durán^{a,b}, S. Wang^a, E.J. Tolosa^a, C.D. Moser^a, S. Han^a, C. Hu^a, D. Yang^a, G. Chen^a, R. Chaitteerakij^a, Y. Chen^a, A. Miamen^a, P. Kumar^a, M.E. Fernández-Zapico^a y L.R. Roberts^a

^aClinica Mayo. ^bUniversidad de Murcia.

Introducción: La eliminación enzimática del 6-O-sulfato de los proteoglicanos heparán-sulfato por la sulfatasa-2 (SULF2) modula la actividad de los factores de crecimiento que se unen a la heparina, incluyendo WNT, FGF y TGFβta conocidas vías oncogénicas que promueven el carcinoma hepatocelular (CHC). Estudios recientes han demostrado que la autofagia, es un proceso celular esencial que implica el inicio y la progresión del CHC y puede ser modulada por los factores de crecimiento antes mencionados. Sin embargo, aún no conocemos reportes sobre el papel del SULF2 en la regulación de la autofagia. Aquí demostramos un nuevo rol de SULF2 en la autofagia, inducida por inanición a través de la modulación de la vía de señalización de crecimiento del fosfoinositida 3-quinasa/proteína quinasa B/diana de rapamicina en células de mamífero (PI3K/AKT/mTOR).

Métodos: Se indujo autofagia utilizando medio de inanición sin suero. Las células SULF2-negativas, Hep3B, se transfectaron con construcciones de expresión de SULF2 y las células SULF2-positivas, Huh7, se transfectaron con un ARN de horquillado corto dirigidos a SULF2. Los niveles de p62, proteína de cadena ligera 3B asociada a microtúbulos (LC3B) y la activación de la vía AKT/mTOR se evaluaron mediante inmunotransferencia e inmunofluorescencia. El efecto celular de la autofagia regulada por SULF2 bajo inanición, se examinó mediante el ensayo de formación de colonias en agar blando.

Resultados: La autofagia fue inhibida por la sobreexpresión de SULF2 en células Hep3B y se potencia en SULF2- knockdown en células Huh7. SULF2 inhibió la acumulación de LC3B-II, rescató los niveles de p62 y promovió la formación de colonias en células cultivadas bajo condiciones de inanición. La transfección de SULF2 en células Hep3B aumentó fosfo-AKT, fosfo-mTOR, seguido de los factores mTOR p-ULK1, p-P70S6K y p-4E-BP1. SULF2-knockdown en células Huh7 disminuyó los niveles de estos factores. El inhibidor

de PI3K, LY294002 y el inhibidor de mTOR, rapamicina bloquean el efecto inhibidor de SULF2 sobre la autofagia.

Conclusiones: Todos estos hallazgos apoyan el rol de SULF2 en la regulación de la autofagia en células de CHC a través de la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR y sugieren a SULF2 como un nuevo objetivo terapéutico para esta enfermedad.

48. ANÁLISIS DE BIG DATA PERMITEN IDENTIFICAR RNA LARGOS NO CODIFICANTES QUE SON DIANAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA

J.P. Unfried^a, V. Segura^a, G. Serrano^a, B. Suárez^a, V. Ferretti^a, P. Sangro^c, C. Prior^a, L. Boix^b, J. Bruix^b, B. Sangro^c y P. Fortes^a

^aCIMA/UNAV/IDISNA, Pamplona; ^bIDIBAPS/CIBEREHD, Barcelona.

^cCUN/IDISNA/CIBEREHD, Pamplona.

El hepatocarcinoma (HCC) es un tumor prevalente con elevada mortalidad y para el que no existen fármacos curativos. Para buscar nuevas dianas terapéuticas, hemos evaluado el transcriptoma codificante y no codificante de todas las muestras de secuenciación masiva (RNA-Seq) del proyecto TCGA, que agrupa información de más de 10.000 pacientes con 34 tumores distintos, incluido el HCC. A estos datos, se les han sumado los datos transcriptómicos de más de 10.000 muestras de 53 tejidos humanos. Aplicando estrategias de inteligencia artificial a estos datos, hemos identificado genes codificantes y no codificantes de expresión preferencial y diferencial que permiten colocar al HCC en el espacio que le corresponde en comparación con los demás tumores y con los tejidos principales del cuerpo humano. Los análisis de genes deregulados en tumores indican que los genes codificantes tienen una mayor promiscuidad tumoral que los no codificantes. Los genes no codificantes son más específicos de tejido y su expresión se altera de una forma más específica de tumor, sugiriendo que como dianas terapéuticas podrían generar fármacos con menos efectos secundarios. Identificamos 7321 lncRNAs deregulados en al menos uno de los 13 tipos de tumores estudiados. En HCC, encontramos 1128 lncRNAs deregulados de los que 138 son específicos de HCC. La predicción bioinformática de su función indica que están relacionados positivamente con proliferación y movilidad celular y negativamente con activación de la respuesta inmune. Se seleccionaron 10 candidatos con potencial oncogénico y, utilizando dos cohortes de pacientes independientes, se comprobó que se sobreexpresan en la mayoría de los pacientes con HCC comparado con tejido peritumoral. Varios de ellos se expresan a niveles muy bajos en hígado sano. Cuando se inhibe la expresión de 4 de ellos con drogas antisentido en células de HCC se observa una parada drástica de la proliferación celular. Pesamos que estos candidatos pueden jugar un papel clave en la proliferación y movilización celular y que, por ello, pueden usarse como dianas terapéuticas. Nuestros estudios sugieren que los análisis de "big data" pueden acelerar el proceso de búsqueda de nuevas dianas y la traslación a una medicina personalizada para el tratamiento del HCC y otras enfermedades.

49. CARACTERIZACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES EN EL HEPATOCARCINOMA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE MRNA DE CÉLULAS INDIVIDUALES

D. d'Avola^{a,b}, C. Villacorta-Martin^a, S.N. Martins-Filho^{a,c}, A. Craig^a, I. Labgaa^{a,d}, J. von Felden^{a,e}, A. Kimaada^f, A. Bonaccorso^g, P. Tabrizian^g, B.M. Hartmann^h, R. Sebra^{f,i}, M. Schwartz^g y A. Villanueva^{a,j}

^aDivision of Liver Diseases, Department of Medicine, Liver Cancer Program, Tisch Cancer Institute, Graduate School of

Biomedical Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. ^bUnidad de Hepatología y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^cDepartamento de Patología, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil. ^dDepartment of Visceral Surgery, Lausanne University Hospital CHUV, Suiza. ^eDepartment of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemania. ^fDepartment of Genetics and Genomic Sciences; ^gDepartment of Surgery; ^hDepartment of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU. ⁱSema4, a Mount Sinai Venture, Stamford CT. ^jDivision of Hematology and Medical Oncology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Introducción: El desarrollo de biomarcadores usando técnicas de biopsia líquida ha revolucionado la oncología. Entre ellas, la cuantificación de células tumorales circulantes (CTC) se ha relacionado con el pronóstico en varios tipos de cáncer, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC). La mayoría de los estudios emplearon un pequeño número de marcadores (e.g., EPCAM, pan-CK, GPC3, etc.) y no incluyeron análisis pormenorizado de las alteraciones genómicas presentes en las CTC. El objetivo de este estudio es desarrollar un método para analizar el transcriptoma de las CTC usando secuenciación de mRNA alta densidad en células individuales (scRNA-seq).

Métodos: En este estudio piloto incluimos 6 pacientes con CHC y 1 individuo control sin cáncer. El protocolo incluye 3 pasos secuenciales: 1) extracción de 8 ml de sangre en heparina y depleción de células de la serie blanca mediante gradiente de inmunodensidad (Rosette depletion kit, Stem Cells y Ficoll Paque Plus, GE Healthcare); 2) las células obtenidas son separadas en 2 alícuotas y la primera es sometida a citometría de flujo por imagen (Imagestream, Amnis®) para determinar la presencia probable de CTC. Estas se definen como células con morfología compatible, negativas para CD45 y positivas para al menos uno de los siguientes marcadores: ASGPR1, EPCAM, panCK, GPC3. 3) Si hay evidencia de CTCs, la segunda alícuota se utiliza para scRNAseq mediante 10X Chromium Genomics, que permite analizar un total de 10.000 células usando identificadores moleculares únicos. El análisis de datos incluyó métodos de detección de 'outliers', Principal Component Analysis (PCA), clustering no lineal y expresión diferencial.

Resultados: La mayoría de los pacientes incluidos tenían CHC avanzado (3/6) y en 4/6 se identificaron CTC potenciales en Imagestream. En dos de ellos se realizó scRNAseq. No identificamos CTC en el paciente control. El análisis mediante scRNAseq permitió secuenciar el transcriptoma de 7.381 y 3.560 células en los pacientes 1 y 2, respectivamente. Tanto el PCA como la expresión diferencial confirmaron la presencia de 2 células de clara estirpe hepatocitaria (i.e., sobreexpresión de ADH, HFE, TTR, FABP11, GSTA1, APOH, FGB, APOA2, ALB, ORM1) en la sangre del paciente 1 y una en el paciente 2. Asimismo, las 3 CTC identificadas sobre-expresaban genes típicamente alterados en muestras tisulares de CHC (e.g., HULC, SPP1, SPINK1). Los perfiles de expresión de las CTC en el paciente 1 revelaron diferencias significativas entre ellos, como la sobreexpresión del oncogen IGF2, lo que sugiere la capacidad de esta tecnología para monitorizar heterogeneidad molecular a nivel de CTC.

Conclusiones: El uso de scRNAseq permite la identificación y caracterización genómica de CTC en pacientes con CHC. El análisis de perfiles de expresión sugiere heterogeneidad genómica en CTC y confirma la capacidad de esta tecnología para el desarrollo de nuevos biomarcadores.

Agradecimientos: beca de ampliación de estudios AEEH.

50. HACIA UN ENFOQUE PERSONALIZADO DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR. EL VALOR DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE ANGIOTENSINÓGENO M235T

M. Reig^a, L. Boix^b, F. Torres^{c,d}, A. Darnell^e, Á. Díaz-González^a, N. Llarch^f, E. Belomonte^e, V. Sapena^a, López-Oliva^g, J. Ríos^h, M. Sanduzzi-Zamparelli^a, J. Corominasⁱ, A. Forner^a, J. Rimola^j, C. Ayuso^j y J. Bruix^a

^aBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREhd, Universidad de Barcelona. ^bBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic, CIBEREhd, Barcelona. ^cMedical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona. ^dBiostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. ^eBCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic de Barcelona. ^fBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREhd, Barcelona. ^gBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. ^hMedical Statistics Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clínic & Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona. ⁱBCLC Group, Liver Unit, Hospital Clínic, FCRB, Barcelona. ^jBCLC Group, Radiology Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREhd, Universidad de Barcelona.

Introducción: Hasta la fecha no disponemos de biomarcadores que permitan estratificar a los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) tratados con sorafenib y así predecir su evolución. En el año 2013 demostramos que el desarrollo temprano de efectos adversos dermatológicos (EAD-tempranos) se asocia a una progresión tumoral más lenta y a una mejor supervivencia. Por lo cual, identificar biomarcadores que predigan el desarrollo de EAD-tempranos podría ser esencial para definir la población en que el tratamiento tiene un mayor impacto sobre la supervivencia.

Objetivos: Evaluar el perfil genético y características basales de los pacientes tratados con sorafenib para poder predecir el desarrollo de EAD-tempranos y evaluar potenciales parámetros que puedan predecir supervivencia a largo plazo.

Métodos: Incluimos prospectivamente todos los pacientes que iniciaron sorafenib en BCLC y aceptaron participar en el estudio de determinaciones farmacocinética/farmacogenética. Todos los pacientes iniciaron sorafenib con la dosis recomendada de 800 mg/día. El control clínico y analítico se realizó mensualmente y la valoración radiológica a semana 4 de inicio de tratamiento, y posteriormente cada 8 semanas. Se evaluaron polimorfismos genéticos de UGT1A8, CYP3A5, CYP3A4, UGT1A9, MRP2, IL23R, IL17, FOXP3, VEGF, AGT, PLA2G12A, IL-8, AT1R, ANGPT2, TNF- α , GNB3, IL-6 gens. El tratamiento se mantuvo hasta progresión sintomática, inicio de estudios de segunda línea o decisión del paciente.

Resultados: Este estudio incluye 82 pacientes con una mediana de 18,6 meses de seguimiento. Sesenta y ocho pacientes (83%) fallecieron, treinta y dos (39%) presentaron EAD-tempranos, trece (15,9%) mostraron eventos gastrointestinales y diez (12%) sufrieron deterioro del performance status. Otros eventos fueron registrados en < 10 pacientes. El polimorfismo genético de angiotensinógeno -AGT M235T- fue el único que se asoció al desarrollo temprano de EAD AA [prevalencia: 32%] categoría de referencia, HR (IC95%) fue para AG [41%]: 0,34 (0,15-0,8) y para GG [27%]: 0,97 (0,41-2,31); p = 0,0335.

Conclusiones: Estos datos demuestran que la evaluación del polimorfismo AGT M235T podría ser fundamental para evolucionar a un tratamiento más preciso e individualizado de los pacientes con carcinoma hepatocelular al momento de decidir entre los tratamientos que demostraron mejoría en la supervivencia de esta población.

Complicaciones de la cirrosis

51. DETERMINANTES GENÉTICOS DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS: ANÁLISIS DE GENES CANDIDATOS

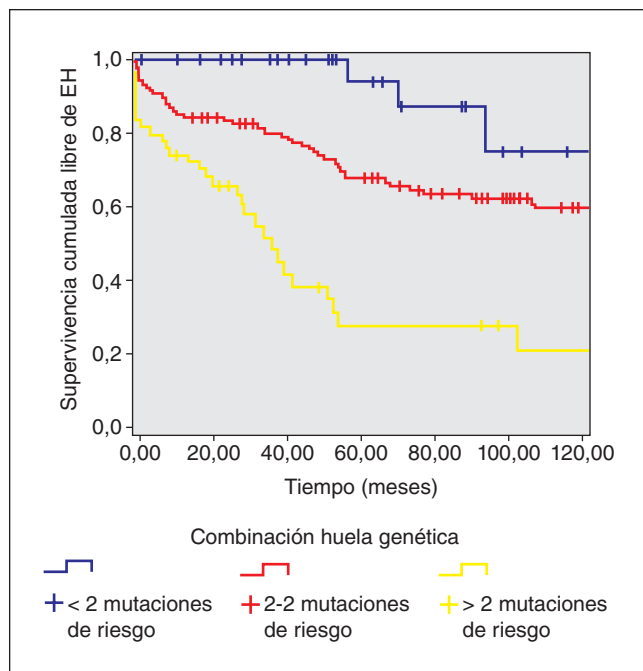
A. Gil-Gómez^a, J. Ampuero^{a,b}, Á. Rojas^a, R. Muñoz^a, R. Gallego-Durán^a, R. Millán^a, M.C. Rico^a, B. Fombuena^a, J.R. García-Lozano^c y M. Romero-Gómez^a

^aSeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CiberEHD, Sevilla. ^bUnidad Intercentro de Enfermedades Digestivas de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío-Virgen Macarena, Sevilla. ^cDepartamento de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBiS, CSIC, US), Sevilla.

Objetivos: Determinar el impacto de factores genéticos en la aparición de encefalopatía hepática (EH) en pacientes con cirrosis.

Métodos: Se incluyeron 294 pacientes con cirrosis hepática seguidos durante 4,7 ± 3,6 años hasta el desarrollo de EH. Seleccionamos 62 SNPs en genes candidatos implicados en la fisiopatología de EH, desde la inflamación, hiperamoniemia, integridad de la barrera intestinal, estrés oxidativo. Las muestras se genotiparon utilizando placas customizadas de OpenArray. Asimismo, se analizó un haplotipo formado por 4 SNPs en el gen GLS y se determinó la longitud de un microsatélite (largo > 14 GCA repeticiones) en el promotor del mismo gen (región 5' UTR) identificados en estudio previo (Romero-Gómez et al. Ann Int Med 2010).

Resultados: La tabla muestra las características basales de los pacientes y los análisis univariado y multivariado de factores asociados con el desarrollo de EH. Las mutaciones en GLS, así como variantes en los genes FUT2, TLR9, SLC1A3 y SLC1A5, que codifican para proteínas implicadas en la integridad de la barrera intestinal mediante interacciones microbio- hospedador, la respuesta pro-inflamatoria desencadenada por patógenos y en el transporte de glutamina, respectivamente, se encontraron asociadas al desarrollo de EH. La combinación de estos genotipos permitió estimar la supervivencia libre de EH a 10 años (log rank 38,71; p = 0,000) (fig.).



Variable	Cohorte global (n = 294)	No-EH (n = 198)	EH (n = 96)	Univariado	Multivariado
Sexo; hombres	71,1% (209/294)	70,7% (140/198)	71,9% (69/96)	0,919	
Edad ± DE (años)	57,8 ± 9,8	57,0 ± 9,6	59,4 ± 10,1	0,044	
Child-Pugh score (A vs B/C)	66%/34%	74%/26%	50%/50%	0,000	HR 1,102 (1,034-1,174); p = 0,003
MELD score	10,8 ± 3,9	10,3 ± 3,3	12,6 ± 4,4	0,000	
Etiología cirrosis				0,178	
Alcohol	51,0%	53,0% (105/198)	46,9% (45/96)		
VHC	31,6%	29,3% (58/198)	36,5% (35/96)		
VHB	6,5%	8,1% (16/198)	3,1% (3/96)		
Otras	10,9%	9,6% (19/198)	13,5% (13/96)		
EH previa	19,4% (57/294)	13,6% (27/198)	31,3% (30/96)	0,000	HR 1,958 (1,139-3,366); p = 0,015
Descompensaciones					
0	51,4% (152/294)				
1	17,9% (53/294)				
≥ 2	30,7% (89/294)				
EH mínima					
PHES (< -4)	27,2%	26,5%	31,3%	0,109	
CFF (< 39 Hz)	39,3%	36,8%	45,9%	0,008	
Albumina ± DE (g/dl)	3,85 ± 0,69	3,99 ± 0,67	3,55 ± 0,68	0,000	HR 0,999 (0,998-0,999); p = 0,000
Bilirrubina ± DE (mg/dl)	1,71 ± 1,5	1,51 ± 1,35	2,18 ± 1,65	0,001	
Creatinina ± DE (mg/dl)	0,91 ± 0,26	0,89 ± 0,21	0,96 ± 0,35	0,121	
Plaquetas ± DE (× 10 ⁹ /l)	122,6 ± 54,4	130,9 ± 74,6	104,6 ± 59,7	0,004	
AST ± DE (IU/l)	53,1 ± 40,8	49,81 ± 39,13	60,07 ± 43,68	0,062	
ALT ± DE (IU/l)	44,7 ± 38,5	45,07 ± 39,93	44,16 ± 35,58	0,861	
Sodio ± DE (mmol/l)	139,1 ± 4,0	139,8 ± 3,3	137,7 ± 5,0	0,000	HR 0,886 (0,839-0,935); p = 0,000
Amonio basal	76,53 ± 44,27	70,24 ± 40,46	87,34 ± 48,51	0,003	
rs601338 (AG/AA vs GG)	63,9%	vs 80,0%	vs 20,0%	0,014	HR 1,356 (1,010-1,858); p = 0,043
rs5743836 (GA/GG vs AA)	58,8%	vs 72,3%	vs 27,7%	0,019	HR 1,499 (1,178-1,96); p = 0,001
rs2562582 (CT/CC vs TT)	58,8%	vs 71,2%	vs 28,8%	0,005	HR 1,555 (1,126-1,984); p = 0,000
rs313853 (CT/CC vs TT)	63,3%	vs 74,4%	vs 25,4%	0,013	HR 1,462 (1,137-1,876); p = 0,003
Mutaciones GLS (TACC)	67,4% (132/198)	82,8% (78/96)		0,003	HR 1,809 (0,987-3,313); p = 0,055
Muerte	26,2% (77/294)	19,2% (38/198)	40,6% (39/96)	0,000	
Trasplante	14,3% (42/294)	10,6% (21/198)	21,9% (21/96)	0,000	

El análisis multivariado utilizando regresión de Cox mostró que el MELD, los niveles de sodio, episodios previos de EH, las mutaciones en GLS y los genotipos de: FUT2-rs601338, SLC1A3-rs2562582, TLR9-rs5743836 y SLC1A5-rs313853 se asociaron independientemente al desarrollo de EH.

Conclusiones: La presencia de genotipos desfavorables en variantes de riesgo podría explicar las diferencias en la aparición de EH. Esta huella genética podría implementarse en la práctica clínica para la toma de decisiones en el manejo del paciente cirrótico.

52. LA HIPERPOTASEMIA ES UN FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS CON DESCOMPENSACIÓN AGUDA (DA) E INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA CRÓNICA (ACLF). UN ANÁLISIS DEL ESTUDIO CANONIC

G. Mezzano^a, A. Cárdenas^{a,b}, F. Aguilar^c, M. Pavesi^c, C. Solé^a, E. Sola^a, L. Napoleone^a, I. Graupera^a, A. Juanola^a, M. Carol^a, G. de Prada^a, N. Fabrellas^a, J. Martínez^d, F. Saliba^e, T. Welzel^f, V. Arroyo^c y P. Ginés^{a,b}

^aLiver Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona. ^bInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer y Centro de Investigaciones en Red Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona. ^cEASL CLIF Consortium, European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, EF CLIF, Barcelona. ^dDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid. ^eAP-HP Hôpital Paul Brousse Centre Hépatobiliaire, University Paris-Sud, Villejuif, Francia. ^fDepartment of Medicine 1, JW Goethe University Hospital, Frankfurt am Main, Alemania.

Introducción y objetivos: La hiperpotasemia es un factor de riesgo de mortalidad en la insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus. El objetivo de este estudio fue investigar si la hiperpotasemia es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis y descompensación aguda (DA) con y sin ACLF.

Métodos: Se realizó un análisis de la base de datos del Chronic Liver Failure Consortium (CANONIC) en 1.314 pacientes ingresados en 29 centros europeos con DA con y sin ACLF asociado (294 y 1.020 respectivamente). La hiperpotasemia se definió como potasio sérico por encima de 5,0 mEq/l. Para el análisis, se incluyeron todos los pacientes con al menos una medición válida de potasio sérico al ingreso y durante la hospitalización.

Resultados: De los 1.314 pacientes ingresados con DA, 294 presentaron ACLF al ingreso. La prevalencia de hiperpotasemia en toda la cohorte fue del 11,7% (potasio sérico medio de 5,47 mEq/l.) La prevalencia de hiperpotasemia fue significativamente mayor en los pacientes con ACLF que en aquellos con DA (22,4% y 8,6%, respectivamente, $p < 0,001$). La presencia de hiperpotasemia se asoció con un mayor riesgo de mortalidad de 90, 180 y 360 días con un hazard ratio (HR) mayor que en la DA (10 frente a 2,3 a 90 días $p < 0,001$, 8,9 frente a 3,1 a 180 días, $p < 0,001$ y 5,8 frente a 3,8 a 360 días, $p < 0,001$). En el análisis multivariado, el desarrollo de hiperpotasemia durante el ingreso se asoció de forma independiente con la mortalidad a los 90 días [HR 2,4 (1,7-3,4)]. Para evaluar el valor pronóstico en toda la cohorte, comparamos las curvas ROC del puntaje MELD con y sin hiperpotasemia durante el ingreso lo cual demostró un aumento del área debajo de curva (AUC) del puntaje MELD de 0,74 a 0,76 $p < 0,001$. Este modelo MELD-K representó una mayor precisión diagnóstica para predecir la mortalidad a 90 días en toda la cohorte.

Conclusiones: La presencia de hiperpotasemia es un factor predictivo independiente de supervivencia en pacientes con cirrosis con DA y ACLF. La adición de hiperpotasemia a la puntuación de MELD mejora la precisión diagnóstica para predecir la mortalidad a los 90 días en pacientes con DA y ACLF.

53. CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA-SÍNDROME HEPATORENAL (AKI-SHR) EN LA CIRROSIS. PAPEL RELEVANTE DE LA IL-6, TNF- α Y VCAM

C. Solé^{a,b,c,d}, E. Solà^{a,b,c,d}, M. Morales^{b,c,d,e}, P. Huelin^{a,b,c,d}, M. Carol^{a,b,c,d}, R. Moreira^{a,b,c,d}, I. Graupera^{a,b,c,d}, E. Pose^{a,b,c,d}, X. Ariza^{a,b,c,d}, G. de Prada^{a,b,c,d}, N. Fabrellas^{a,b,d,f}, W. Jiménez^{b,c,d,e} y P. Ginés^{a,b,c,d}

^aLiver Unit, Hospital Clinic de Barcelona. ^bIDIBAPS. ^cUniversitat de Barcelona. ^dCIBERehd. ^eDepartment of Biochemistry and Molecular Genetics, Hospital Clínic de Barcelona. ^fEscola d'Infermeria-Universitat de Barcelona.

Introducción: Existe evidencia que indica que la progresión del estadio de cirrosis, de compensada a descompensada, se caracteriza por una marcada respuesta inflamatoria probablemente relacionada con la liberación de productos bacterianos. El AKI-SHR representa el estadio final del espectro de las anomalías fisiopatológicas de la cirrosis, pero no hay datos confirmatorios de la existencia de esta inflamación en el AKI-SHR ni de su posible relación con el pronóstico.

Objetivos: Caracterizar la respuesta inflamatoria en pacientes con cirrosis y AKI-SHR, y establecer su relación con el pronóstico. Se han incluido como grupos comparativos pacientes con cirrosis sin AKI y pacientes con AKI-prerenal por depleción de volumen.

Métodos: Ciento setenta y ocho pacientes ingresados en el hospital por una descompensación de la cirrosis han sido estudiados: 57 sin AKI, 63 con AKI-prerenal y 58 con AKI-SHR. La respuesta inflamatoria sistémica se ha estimado con la determinación de los niveles plasmáticos de 18 citocinas mediante un sistema multiplex.

Resultados: Globalmente, los niveles de fractalquina, IL-8, IL-6, MIP-1 α , TNF- α y VCAM fueron significativamente diferentes entre los 3 grupos de pacientes. Los pacientes con AKI-SHR tuvieron niveles superiores de IL-8, IL-6, y TNF- α y niveles inferiores de fractalquina y MIP-1 α ; los niveles de G-CSF fueron más elevados en el grupo AKI-SHR en comparación al grupo AKI-prerenal. Los niveles de IL-6 y TNF- α fueron particularmente elevados en el grupo AKI-SHR con respecto al grupo de AKI-prerenal (IL-6: 45 (19-104) vs 14 (3-46) pg/mL; TNF- α : 47 (35-61) vs 30 (18-73) pg/mL ($p < 0,003$ para ambos). Los niveles de citocinas no se relacionaron con la gravedad del AKI-SHR ya que los pacientes con criterios de SHR tipo 1 presentaron niveles similares a los pacientes que no cumplían estos criterios. En el grupo AKI-SHR, los niveles de citocinas no se relacionó con la presencia de infecciones, exceptuando IL-6 y IL-1RA, que estaban más elevadas en los pacientes infectados. De los 58 pacientes con AKI-SHR, 31 (53%) resolvieron el AKI-SHR y 21 sobrevivieron 3 meses sin trasplante hepático. VCAM fue la única citocina asociada de forma independiente a la falta de resolución del AKI-SHR y a la mortalidad libre de trasplante.

Conclusiones: El AKI-SHR se caracteriza por una marcada respuesta inflamatoria sistémica con niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias, particularmente IL-6 y TNF- α . El estado inflamatorio parece más intenso en el grupo de AKI-SHR en comparación al grupo AKI-prerenal. La asociación entre los niveles elevados de VCAM y la falta de resolución del AKI-SHR y la mortalidad, sugiere que la disfunción endotelial tiene un papel en el pronóstico del AKI-SHR.

54. UTILIDAD DE LA MEDIDA DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOMETRÍA EN LA PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE COMPLICACIONES EN PACIENTES CON CIRROSIS ALCOHÓLICA

A. Gómez-Outomuro, B. Redondo, M. Fraile, A. Castaño, M. Torner, L. González-Diéguez, V. Cadahía, M. Varela, P. Alonso, C. Álvarez-Navascués y M. Rodríguez

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

Introducción: La medida de la rigidez hepática mediante FibroScan® (FS) ha demostrado utilidad para predecir el riesgo de desarrollar complicaciones en pacientes con cirrosis hepática de etiología vírica, pero se desconoce su rendimiento en pacientes con cirrosis alcohólica (CHA).

Objetivos: Conocer la capacidad del FS para predecir el desarrollo de complicaciones en pacientes con CHA.

Métodos: Se incluyeron 276 pacientes con CHA, sin carcinoma hepatocelular (CHC) y sin descompensación en el momento de la inclusión, a los que se realizó una medida válida de FS y se recogieron variables clínico-demográficas. La mayoría eran varones (82%), con una edad media de 56,5 ± 8,4 años. El 93% se encontraba en estadio Child A, el 80% tenía varices esofágicas y más de la mitad (63,4%) había tenido al menos un episodio previo de descompensación de la cirrosis hepática. Los pacientes fueron seguidos de forma prospectiva con controles clínicos, analíticos y ecográficos semestrales, recogiendo la aparición de complicaciones de la hipertensión portal y de CHC. Para el análisis estadístico se utilizaron los métodos habituales.

Resultados: Durante un seguimiento medio de 29,2 ± 17,3 meses tras la inclusión, 73 pacientes desarrollaron una complicación (29 ascitis, 17 hemorragia por varices, 14 encefalopatía y 13 CHC) con una probabilidad acumulada a los 4 años del 37,2%. El rendimiento diagnóstico del FS para predecir el desarrollo de complicaciones mostró un área bajo la curva de 0,675 (0,607-0,743). Un valor de FS de 25 kPa permitió diferenciar dos grupos con distinto riesgo de desarrollar complicaciones: ≤ 25: con una incidencia media anual de 4,5% y una probabilidad acumulativa a 2 años del 11,6%; > 25: con una incidencia media anual de 15,3% y una probabilidad acumulativa a 2 años del 27,8%; p < 0,001. Otras variables que se asociaron en el análisis univariado con el riesgo de desarrollar complicaciones fueron: sexo masculino (p = 0,04), presencia de varices (p = 0,040), recuento de plaquetas < 130/mm³ (p = 0,003), estadio B de Child (p < 0,001), AST > LSN (p = 0,040) y GGT > LSN (p = 0,053). Por el contrario, no hubo relación entre edad (p = 0,94), antecedente de descompensación (p = 0,20) o niveles de ALT (p = 0,50) con el desarrollo de complicaciones. En el análisis multivariado, las variables asociadas de forma independiente con el desarrollo de complicaciones fueron: sexo masculino (OR: 2,307; IC95%: 1,045-5,096; p = 0,039), estadio B de Child (OR: 2,918; IC95%: 1,426-5,971; p = 0,003) y FS > 25 kPa (OR: 2,725; IC95%: 1,415,5,248; p = 0,003).

Conclusiones: La medida de la rigidez hepática mediante FibroScan® es útil en la predicción del riesgo de desarrollar complicaciones en pacientes con cirrosis hepática alcohólica. Un valor de 25 kPa permite diferenciar dos grupos de pacientes con distinto riesgo de desarrollarlas. En pacientes con cirrosis alcohólica compensada, el antecedente de haber tenido descompensación previa no parece influir en el desarrollo de nuevas complicaciones.

55. IMPACTO DEL CLOSTRIDIUM DIFFICILE RIBOTIPO 027 EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

A. Fernández Yunquera^a, L. Diéguez Montes^b, L. Carrión Martín^b, C. Villaseca Gómez^b, M. Valerio^c, A. Conthe Alonso^b, L. Ibáñez-Samaniego^a, R. García Martínez^a y R. Bañares Cañizares^{a,d,e}

^aUnidad de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^bHospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^cServicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^dCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^eFacultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Introducción: La infección por Clostridium difficile (CD) juega un papel importante en la morbi-mortalidad de los pacientes hos-

pitalizados, especialmente cuando el ribotipo 027 está implicado. Se desconoce el impacto de la infección por CD y por el ribotipo 027 (CD027) en la cirrosis. El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la infección por CD, especialmente CD027 en una cohorte recogida durante un brote epidémico de CD027 en un hospital terciario.

Métodos: Se analizaron los ingresos de pacientes con cirrosis agudamente descompensada entre noviembre-2014 y enero-2016 (brote epidémico de CD027) y se recogieron todos los episodios de CD027 del centro. Se caracterizó la historia de descompensación, exposición a tratamiento antibiótico y a IBPs, el tratamiento con norfloxacino o rifaximina, el contacto hospitalario, la gravedad de la cirrosis y su etiología. Se analizó la evolución de los pacientes durante el ingreso incluyendo la duración de la estancia hospitalaria y mortalidad. Los pacientes con CD027 recibieron tratamiento precoz intensificado con vancomicina. Se analizaron los factores predictivos de desarrollo de CD y mortalidad mediante un modelo de regresión logística y de Cox respectivamente.

Resultados: Durante el brote epidémico el 18,5% de los CD027 se diagnosticaron en pacientes cirróticos siendo la enfermedad más frecuente asociada al diagnóstico. 173 pacientes ingresaron con descompensación de la cirrosis disponiendo de datos completos en 121 casos. La proporción de pacientes con CD y CD027 fue de 24% (IC95% 16,7-32,6) y 14% (IC95% 8,36-21,48). No hubo diferencias en la proporción de gravedad ni en la mortalidad intrahospitalaria en función del ribotipo (casos moderados-graves: CD027 26,7% no CD027 36,4%; p = 0,61; muerte intrahospitalaria: CD027 17,6% no CD027 8,3%; p = 0,62). La diabetes, la toma de antibióticos en las seis semanas previas, el uso de rifaximina o norfloxacino, el ingreso en los 3 meses previos y el grado de Child B o C se asociaron a CD en el análisis univariante. En el análisis multivariante el Child (OR 11,9), el uso de rifaximina/norfloxacino (OR 3,72) y la toma de antibióticos en las seis semanas previas (OR 22,33) se asociaron de forma independiente a CD. Las mismas variables se asociaron a la infección por CD027. No se encontró asociación entre la presencia de infección por CD o CD027 y la mortalidad hospitalaria sin embargo la estancia hospitalaria fue superior en los pacientes con CD [56,39 (17,40) vs 17,10 (11,34), p < 0,001], sobre todo en los CD027 [76,64 (27,70) vs 17,99 (9,86), p < 0,001]. Únicamente la puntuación CLIF-iAD (HR 1,05), el sexo femenino (HR 2,28) y la presencia de diabetes (HR 1,78) se asociaron de forma independiente a la supervivencia.

Conclusiones: A pesar de que la cirrosis es un factor de riesgo para el desarrollo de infección CD027, ésta no se asocia a un incremento en la gravedad de la infección CD ni a la mortalidad en presencia de tratamiento precoz intensificado.

56. ALTA PREVALENCIA DE VARICES ESOFAGOGÁSTRICAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA ASOCIADA A LA CIRUGÍA DE FONTAN: ESTUDIO PILOTO PROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO. PROYECTO FONLIVER

L. Téllez Villajos^a, E. Rodríguez de Santiago^a, E. Garrido-Lestache^b, M. Álvarez^b, E. Garrido Gómez^a, A. Olavarria Delgado^c, R. Romera Sánchez^c, L. Aguilera Castro^a, M. Torres^a, A. Baiges^d, V. la Mura^e, I. Sánchez^b, J.C. García Pagán^d, M.J. del Cerro^b y A. Albillos Martínez^a

^aServicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, IRYCIS, Madrid. ^bServicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^cServicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^dLaboratorio de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. ^eServicio de Medicina Interna, Hospital San Donato, Universidad de Milán, Italia.

Introducción: La cirugía de Fontan (CF) se utiliza como tratamiento paliativo en cardiopatías congénitas con ventrículo único funcional, con el fin de que la sangre del retorno venoso sistémico alcance directamente la arteria pulmonar. La consecuencia es una hipertensión venosa sistémica mantenida, que a largo plazo causa daño hepático, cuya historia natural es poco conocida. El objetivo de este estudio fue caracterizar las varices esofagogástricas y los factores predictores de su presencia.

Métodos: Estudio multicéntrico, observacional, transversal, prospectivo y analítico. Inclusión consecutiva de pacientes con > 5 años tras CF que fueron evaluados mediante analítica, ecografía abdominal, Fibroscan® hepático y gastroscopia. Período de inclusión: 01/01/2015-01/11/2017. Se definió variz de riesgo hemorrágico a aquella con puntos rojos o que no aplanara con la insuflación.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes, 11 de ellos mujeres (35%). La edad media fue de 29 años (DE 7,9), la edad media desde la CF fue de 21 años (DE 6,5). La cardiopatía congénita más frecuente fue la atresia tricuspídea (11, 35%), seguida de la atresia pulmonar (9,29%). La prevalencia de varices esofágicas fue del 51% (16/31; IC95%: 35-68%), un 12% (4/31; IC95%: 5-28%) con signos de riesgo hemorrágico y un paciente presentó una hemorragia variceal. La localización más frecuente de las varices fue los dos tercios distales del esófago (9/16, 56%), en dos pacientes (12,5%) afectaban aisladamente al tercio superior; no se objetivaron varices gástricas. En el análisis univariante una cifra de plaquetas < 125.000/mm³ (p = 0,09) y un valor en el Fibroscan® > 30 Kpa (p = 0,06) mostraron una tendencia estadísticamente no significativa con la presencia de varices esofágicas. El hallazgo incidental más frecuente fue la gastritis confirmada por histología (14/31, 45%), seguido de la úlcera péptica (3/31, 9,7%). Inicialmente, la sedación fue llevada a cabo por endoscopistas, registrándose complicaciones en 2 de 6 gastroscopias (hipoxia (SatO₂ < 85%) e hipotensión (TAS < 80)). Posteriormente, los procedimientos se realizaron bajo sedación con anestesia (68%, 21/31) o sin sedación, registrándose un caso de hipoxemia.

Conclusiones: Las varices esofágicas son frecuentes tras la CF y suelen afectar a los dos tercios distales del esófago. La trombopenia y valores elevados de Fibroscan® se postulan como predictores de su presencia. Un pequeño porcentaje mostró datos de riesgo hemorrágico, no obstante, la hemorragia variceal es una complicación posible tras la CF.

57. LA FALTA DE MEJORÍA DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA TRAS LA CURACIÓN DEL VHC EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA SE ASOCIA AL DESARROLLO DE COMPLICACIONES

M. Pons^a, J.I. Esteban^{a,b}, V. Vargas^{a,b}, M. Buti^{a,b}, R. Esteban^{a,b}, M. Riveiro-Barciela^{a,b}, B. Mínguez^{a,b}, S. Augustin^{a,b} y J. Genescà^{a,b}

^aServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción y objetivos: En los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD) secundaria a infección por virus de la hepatitis C (VHC) el pronóstico mejora al conseguir una respuesta viral sostenida (RVS) tras el tratamiento, aunque en algunos pacientes el riesgo de descompensación y de hepatocarcinoma persiste. Los objetivos del presente estudio fueron identificar qué factores se asociaban a una mejoría significativa de la rigidez hepática al año y cuáles al riesgo de descompensación o hepatocarcinoma en pacientes con cACLD curados tras antivirales orales.

Métodos: Se incluyeron un total de 290 pacientes curados tras tratamiento con antivirales orales para el VHC. Todos ellos tenían una elastografía (Fibroscan) basal ≥ 10 kPa, Child Pugh clase A y no habían presentado descompensación previa. Se realizó una elastografía, analítica y ecografía al año de finalizar el tratamiento y se registró la aparición de complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática. Se definió una mejoría significativa de la rigidez hepática como una disminución de $\geq 20\%$ con respecto al valor basal.

Resultados: Durante el seguimiento, 7 pacientes rechazaron continuar el estudio y en 2 pacientes la elastografía al año no fue válida. En el total de los 281 pacientes evaluados al año se observó una disminución significativa de la elastografía hepática (basal 19,3 kPa (DE 10,5) -seguimiento 13,7 kPa (DE 9,7 kPa); p < 0,001) con una mediana de descenso de la rigidez hepática respecto al valor basal del 35,8%. Al año, un 47% de los pacientes presentaron valores de elastografía < 10 kPa. En total, 202 pacientes (71,9%) presentaron una mejoría significativa (disminución $\geq 20\%$) de la elastografía. Los factores que se asociaron a la mejoría de la elastografía al año fueron los niveles basales de albúmina (OR 2,1; IC95%: 1,0-4,4; p = 0,043) y un MELD = 6 (OR = 2,0; IC95%: 1,1-3,9; p = 0,004). Los pacientes fueron seguidos una media de 20,6 meses, durante los cuales 6 pacientes desarrollaron hepatocarcinoma de novo (2,1%) y un paciente una hemorragia por varices. En el análisis multivariado, sólo la falta de mejoría de elastografía $\geq 20\%$ durante el seguimiento (OR 14,3; IC95%: 1,6-121,3; p = 0,016) se asoció al riesgo de presentar complicaciones. La probabilidad acumulada de presentar una complicación a los 2 años de seguimiento fue del 9,12% en los que no mejoraron la rigidez hepática frente al 0,5% en los que sí lo hicieron (p = 0,002).

Conclusiones: En pacientes con cACLD curados del VHC se produce una mejoría significativa de la rigidez hepática durante el primer año postratamiento en la mayoría de los pacientes. Los pacientes sin mejoría significativa de la rigidez hepática tienen más riesgo de desarrollar complicaciones en el seguimiento.

58. PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS EN PACIENTES CON CIRROSIS E INVESTIGACIÓN DE LOS FACTORES ASOCIADOS. ¿PUEDE AYUDARNOS LA HERRAMIENTA FRAX EN EL CRIBADO DIAGNÓSTICO?

J. Profitós^a, A. Lira^b, M. Arévalo^c, C. Mármol^b, M. Miquel^{b,d}, M. Casas^b, M. Vergara^{b,d}, B. Dalmau^b, E. Berlanga^e, L. del Río^f, O. Valero^g, T. Volta^h, M. Larrosa^e, E. Casado^e y J. Sánchez-Delgado^{b,d}

^aServicio de Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa (CST), Terrassa. ^bServicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. ^cServicio de Reumatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. ^dCIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid. ^eServicio de Análisis Clínicos, UDIAT, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell. ^fCentro de Tecnología Diagnóstica (CETIR Grup Mèdic), Terrassa. ^gServei d'Estadística Aplicada, Universitat Autònoma de Barcelona. ^hServicio de Aparato Digestivo, Hospital García Orcoyen, Estella.

Introducción: Las fracturas osteoporóticas son una complicación grave en los pacientes con cirrosis, suponiendo una alta morbimortalidad y un elevado coste sociosanitario. Hay pocos estudios que evalúen la prevalencia de osteoporosis y fracturas en pacientes con cirrosis de etiología diferente a la cirrosis biliar primaria (CBP), y tampoco guías que recomienden su cribado.

Objetivos: Valorar la prevalencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad en pacientes con cirrosis (exceptuando CBP) en nuestro medio así como los factores de riesgo asociados. Analizar si la he-

herramienta FRAX® puede ser útil en el cribado diagnóstico de estos pacientes.

Métodos: De noviembre 2015 a septiembre 2017 se incluyeron de forma aleatorizada pacientes cirróticos > 40 años (exceptuando CBP; cualquier estadio de Child), en el ámbito de consultas externas u hospitalización. Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos y se realizó una densitometría ósea (GE, LunarProdigy) para el diagnóstico de osteoporosis (T-score $\leq -2,5$) y una morfometría vertebral para el diagnóstico de fractura vertebral. También se midió el riesgo absoluto de fractura a 10 años mediante FRAX® (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country = 4>). Se realizó una estadística descriptiva de las principales variables, así como un análisis uni y multivariante para valorar los factores predictivos de presencia de osteoporosis y/o de fracturas por fragilidad.

Resultados: Se incluyeron 92 pacientes (71% varones y 29% mujeres). Edad 63 ± 11 años. La etiología de la cirrosis fue: alcohólica (52%), VHC (27%) y alcohol + VHC (9%). Estadio: Child A (80,4%), B (17,4%) y C (2,2%). Un 39% habían presentado descompensación previa. Los niveles medios de 25-hidroxivitamina D fueron $18,5 \pm 9,8$ ng/mL (68,9% pacientes con valores < 20); y de PTH $51,8 \pm 23,0$ pg/mL. 16 pacientes (17%) presentaban osteoporosis, 54 pacientes (59%) osteopenia y 22 (24%) una DMO normal. 8 pacientes (9%) habían presentado alguna fractura por fragilidad (en 6 casos vertebral). El riesgo absoluto de fractura (vertebra, húmero, fémur o radio) a 10 años según FRAX® sin considerar la DMO fue $5,7 \pm 4,5\%$ e incluyendo la DMO $4,7 \pm 4,9\%$. La edad y el sexo femenino, se asociaron con la presencia de osteoporosis, y un IMC > 30 resultó ser un factor protector. Una DMO en el rango de osteoporosis fue el único factor asociado con fractura. Un FRAX para fractura mayor sin DMO > 6,6% en esta población tiene: sensibilidad 69%, especificidad 85% y VP 93% para el diagnóstico de osteoporosis. Indicar una DMO únicamente a los pacientes con FRAX > 6,6% ahorraría un 76% de estas exploraciones.

Conclusiones: La prevalencia de osteoporosis y fracturas en pacientes con cirrosis (incluso en estadios leves) es alta, sobre todo en mujeres y en pacientes de edad más avanzada, por lo que debería valorarse un estudio de fragilidad en estos pacientes. La herramienta FRAX® puede ayudarnos a seleccionar a los pacientes con cirrosis tributarios de densitometría ósea.

59. LA BATERÍA PHES NO DETECTA A TODOS LOS PACIENTES CIRRÓTICOS CON DÉFICITS NEUROLÓGICOS TEMPRANOS, LOS CUALES DIFIEREN ENTRE DISTINTOS PACIENTES

C. Giménez-Garzó^a, P. Izquierdo Altarejos^b, R. García-García^a, A. Urios^b, A. Mangas-Losada^b, J.J. Garcés^c, D. Escudero-García^d, J. Tosca^d, R. Giner-Durán^e, M.Á. Serra^d, E. Soria^c, V. Felipo^a y C. Montoliu^b

^aLaboratorio de Neurobiología, Centro de Investigación Principe Felipe, Valencia. ^bFundación para la Investigación del Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia. ^cIDAL, Intelligent Data Analysis Laboratory, Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Valencia. ^dUnidad de Digestivo, Hospital Clínico de Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia. ^eServicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

Introducción y objetivos: La batería PHES (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) es el “gold standard” para diagnosticar la encefalopatía hepática mínima (EHM). Algunos estudios sugieren que una parte de los pacientes clasificados como “sin” EHM según el PHES presentan déficits neurológicos, y que las alteraciones neurológicas no son homogéneas en todos los pacientes cirróticos. Los objetivos de este trabajo fueron determinar si: 1) una proporción

significativa de pacientes cirróticos mostraba déficits neurológicos no detectados por el PHES; 2) la población de pacientes cirróticos con alteraciones neurológicas leves era homogénea o se podía clasificar en subgrupos según los déficits presentados.

Métodos: Los controles (n = 52) y los pacientes cirróticos “sin” (n = 56) y “con” EHM (n = 41) según el PHES realizaron test psicométricos para determinar la atención, concentración, velocidad de procesamiento mental, memoria de trabajo y coordinación bimanual y visuo-motora. La heterogeneidad de las alteraciones neurológicas se evaluó mediante análisis de clustering jerárquico.

Resultados: El 42% de los cirróticos fueron clasificados como “con” EHM por el PHES. Un 40% de los pacientes “sin” EHM presentaron alteraciones en dos test psicométricos. El 54, 51, 51 y 43% presentaron déficits en los test de claves oral, d2, coordinación bimanual y visuo-motora, respectivamente. Las alteraciones neurológicas tempranas diferían entre distintos pacientes. El análisis de clustering jerárquico mostró que los pacientes “sin” EHM en función del PHES podían ser clasificados en subgrupos según los test en los que fallaban. En algunos pacientes, los déficits de coordinación motora aparecían antes que los déficits cognitivos, mientras que en otros pacientes aparecían antes déficits de atención y concentración.

Conclusiones: El PHES carece de la sensibilidad suficiente para detectar las alteraciones neurológicas tempranas en una proporción relevante de los pacientes cirróticos. Los test de claves oral, d2, coordinación bimanual y visuo-motora presentan mayor sensibilidad. Los datos obtenidos tienen implicaciones relevantes en clínica. Los pacientes clasificados como “sin” EHM según el PHES pertenecientes a los clusters 3 y 4 del presente estudio presentan un mayor riesgo de sufrir complicaciones clínicas, incluyendo EH clínica. En estos pacientes se debería realizar también un seguimiento clínico.

Grant: FISPI15/00035 ISCIII; SAF2014-51851-R; PROMETEOII/ 2014/ 033 co-funded FEDER.

60. CAMBIOS HEMODINÁMICOS A TRAVÉS DE LOS DIFERENTES ESTADIOS DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA Y SU INFLUENCIA EN EL PRONÓSTICO

M. García-Guix^a, E. Alvarado-Tapias^{a,b}, A. Ardèvol^a, R. Montañés^a, B. Cuyàs^a, M. Poca^{a,b}, X. Torras^{a,b}, C. Guarner^{a,b}, C. Aracil^c y C. Villanueva^{a,b}

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red en el Área Temática de Enfermedades Hepáticas. ^cHospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Introducción: En la cirrosis descompensada se pueden diferenciar distintos estadios, como hemorragia sin otras descompensaciones, hemorragia con otras descompensaciones o ascitis sin descompensación hemorrágica. No ha sido clarificado hasta qué punto pueden variar las alteraciones hemodinámicas hepáticas y sistémicas, entre estos diferentes estadios, lo que puede tener potencial implicación clínica. El objetivo de este estudio fue analizar los cambios hemodinámicos sistémicos y hepáticos a través de los diferentes estadios de la cirrosis descompensada.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes ingresados por hemorragia varicosa desde enero 2007. Todos recibieron profilaxis secundaria con BBNS y ligadura. Se realizó una hemodinámica basal pre-tratamiento. Se compararon los datos hemodinámicos entre los pacientes descompensados con solo hemorragia (HDs) vs aquellos que además presentaban otras descompensaciones (HDod), se registró la presión arterial media (PAM), índice cardíaco (IC), gasto cardíaco (GC), resistencia vascular sistémica (RvS) y el GPVH. También se evaluó una cohorte coetánea de pacientes con ascitis derivados para profilaxis primaria por presentar varices sin

hemorragia previa (AsS) que se comparó con los grupos con descompensación hemorrágica previa.

Resultados: Se incluyeron 231 pacientes con hemorragia varicosa, 70 de ellos sin ninguna otra descompensación. Los pacientes con HDs tenían mejores indicativos de función hepática que aquellos con HDod. Los pacientes con HDs tenían una mayor supervivencia que aquellos con HDod, (90% vs 55% a 3 años, $p < 0,001$, log-rank). Los pacientes con HDs, presentaban menos circulación hiperdinámica que aquellos con HDod, con menor GC ($7,2 \pm 2,3$ vs $8,0 \pm 2,6$ L/min, $p = 0,05$) y mayor RvS (990 ± 368 vs 872 ± 309 , $p = 0,01$) y tenían un menor GPVH ($17,6 \pm 4$ vs $21,0 \pm 4$ mmHg, $p < 0,001$). Los parámetros indicativos de hiperdinámica (PAM, GC, RvS) fueron similares entre los pacientes con HDs y la cohorte de pacientes con AsS, mientras que el GPVH fue menor en pacientes con HDs ($17,6 \pm 4$ vs $19,4 \pm 5$, $p = 0,03$). La probabilidad de supervivencia fue mejor en pacientes con HDs vs AsS (90% vs 73% a 3 años $p = 0,3$). Los pacientes con HDod estaban más hiperdinámicos que aquellos con AsS, con menor PAM ($p = 0,03$) y RvsS ($p = 0,09$) y mayor GC ($p = 0,154$) y tenían mayor GPVH ($21,1 \pm 5$ vs $19,4 \pm 5$, $p = 0,01$). La probabilidad de supervivencia fue mayor en pacientes con AsS vs HDod (73% vs 55% a 3 a, $p < 0,001$).

Conclusiones: Tanto la circulación hiperdinámica como la presión portal y el pronóstico empeora en pacientes hemorragia variceal asociada a otras descompensaciones respecto a aquellos que solo presentan hemorragia. Los pacientes que ascitis sin hemorragia presentan una situación intermedia.

61. UTILIDAD DE LA ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL SHEAR-WAVE (2D-SWE) FRENTE A LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) EN LA VALORACIÓN NO INVASIVA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

M. Abadía, M.L. Montes, D. Ponce, R. Fernández, J. Poza, E. Marín, M. Romero, T. Hernández, C. Froilán, J. Novo, A. García, P. Castillo, J. García-Samaniego, P. Mora y A. Oliveira

Hospital La Paz, Madrid.

Introducción: La medición del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es la prueba de referencia en la valoración de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), pero se trata de una exploración invasiva que requiere de centros y personal especializados. La elastografía de transición (ET) se ha demostrado útil en la valoración no invasiva de la HPCS. Recientemente, se están implementando técnicas elastométricas incorporadas a equipos de ecografía, lo que supone la suma de información de ambas exploraciones. En este estudio, comparamos la utilidad de la 2D-SWE y la ET en la valoración de HPCS en pacientes con cirrosis hepática por virus C (VHC) tras respuesta virológica sostenida (RVS).

Métodos: Estudio prospectivo, unicéntrico. Cohorte de paciente con cirrosis hepática VHC y RVS tras tratamiento con antivirales de acción directa. Basalmente, se encontraban en tratamiento beta-bloqueante (BB) como profilaxis de hemorragia digestiva por varices esofágicas grandes. Se realizó medición de GPVH para determinar el riesgo residual de sangrado tras RVS y eventualmente suspender los BB. En el mismo día del GPVH se realizó elastometría 2D-SWE (Aplio 500®; Toshiba; Japón; técnica "one shot"; área 3×3 cm; 5-7 mediciones; ROI < 5 cm) y ET (Fibroscan®; Echoscans; Francia) para medición de las rigideces hepática (RH) y esplénica (RE). El tratamiento BB se suspendió 5 días antes.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes [56% varones, 66 años (mediana), Child Pugh A/B 73,3%/26,7%, 76% con IMC ≥ 25 kg/m², 1 esplenectomizado, mediana MELD 10 (7-14), ET mediana basal 27,3 kPa (11-75)]. GPVH < 10 mmHg en 6/30 (20%) y < 12 mmHg en 12/30 (40%). Aplicabilidad 2D-SWE hígado/bazo 100%/100%, aplicabilidad ET hígado/bazo 90%/89%. Para un GPVH < 10 mmHg, el AUROC fue 0,88 (RH-2D-SWE; IC95%: 0,86-0,89), 0,84 (RH-ET; IC95%: 0,82-

0,86), 0,54 (RE-2D-SWE; IC95%: 0,48-0,6), 0,46 (RE-ET; IC95%: 0,4-0,52). Mediante RH-2D-SWE, el punto óptimo de corte fue 20,3 kPa (S 80%, E 67%, VPP 91%, VPN 45%, Exact 77%). Un valor por encima de 21,9kPa confirmó HPCS (E 100%). Aplicando dichos criterios podrían haberse evitado el 73% (22/30) de los GPVH. Mediante RH-ET, el punto óptimo de corte fue de 20,6 Kpa (S 69%, E 84%, VPP 84%, VPN 42%, Exact 72%). Un valor por encima de 23,1 kPa confirmó HPCS (E 100%). Para un GPVH < 12 , el AUROC fue 0,68 (RH-2D-SWE; IC95%: 0,63-0,73), 0,72 (RH-ET; IC95%: 0,67-0,76), 0,66 (RE-2D-SWE; IC95%: 0,61-0,71), 0,66 (RE-ET; IC95%: 0,61-0,71). Mediante RH-2D-SWE, el punto óptimo de corte fue 21,2 kPa (S 78%, E 50%, VPP 70% VPN 60% Exact 67%). Un valor por encima de 27,1 kPa confirma un GPVH ≥ 12 mmHg (E92%). Punto óptimo corte RH-ET 20,3 kPa (S 82%, E 55%, VPP 73% VPN 67% Exact 71%).

Conclusiones: La medición de la RH mediante 2D-SWE y ET presenta buena correlación con el GPVH en la determinación de HPCS en pacientes con cirrosis VHC tras RVS Existe peor correlación en ambas técnicas para un GPVH ≥ 12 mmHg. La medición de la RE ofrece peores resultados.

62. RELACIÓN ENTRE GRASA VISCERAL Y TROMBOSIS DE LA VENA PORTA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

M. Hernández-Conde, E. Llop Herrera, M. López-Gómez, C. Perelló, C. Fernández Carrillo, J. Abad, J.L. Martínez Porras, N. Fernández Puga, M. Magaz y J.L. Calleja Panero

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

Introducción: Se ha demostrado que el aumento del perímetro abdominal (PA) es importante en la asociación entre obesidad y trombosis venosa. Por lo tanto, la obesidad central, debido a la acumulación de grasa visceral (GV), es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa. Además, se ha demostrado que podría ser el primer factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa portal (TVP) no cirrótica.

Objetivos: Determinar si el PA y la GV podrían ser factores de riesgo en el desarrollo de TVP en pacientes con cirrosis hepática (CH).

Métodos: Durante 2016 y 2017, se incluyeron prospectivamente pacientes ambulatorios con CH. Se excluyeron los pacientes con consumo activo de alcohol, hepatitis virales activas y aquellos con hepatocarcinoma fuera de Criterios de Milan. Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación antropométrica completa, extracción de muestra sanguínea y bioimpedanciometría (BIA) (TANITA DC430PMA).

Resultados: Se incluyeron 170 pacientes (hombres 69,4%, edad media 62 años (DE 9,8)). La etiología más frecuente de CH fue VHC (50,6%), seguido del alcohol (31,6%). Child-Pugh A/B/C 75,5%/18,6%/6% y MELD medio 10,3 (DE 3,5). 79 pacientes (46,5%) presentaron descompensación previa de su hepatopatía y 59 pacientes (34,7%) tenían varices grandes. El diámetro medio de bazo medido mediante ecografía abdominal fue 135,2 mm (DE 25,1). El índice de masa corporal (IMC) medio fue 28,8 Kg/m² (DE 4,4). El 20,5% de los pacientes eran normopeso, el 38,6% tenían sobrepeso y el 41% eran obesos. El perímetro medio abdominal fue 103,7 mm (DE 13,5), presentando aumento del PA (≥ 102 mm en hombres y ≥ 88 mm en mujeres) 116 pacientes (68,2%). 14 pacientes (8,2%) presentaban TVP en el momento de la inclusión. TVP fue más frecuente en hombres (92,9 vs 67,5%; $p = 0,048$), pacientes con descompensación hepática previa (78,6 vs 43,5%; $p = 0,01$) y con varices esofágicas grandes (64,3 vs 32,1%; $p = 0,015$). El PA y la GV fueron mayores en pacientes con TVP (113,6 vs 102,9 mm, $p = 0,011$ y 17,4 vs 14,2, $p = 0,012$). TVP fue más frecuente en pacientes con aumento del PA (92,9 vs 66%; $p = 0,04$). Los pacientes con TVP presentaron mayor diámetro del bazo (153,2 vs 133,9 mm, $p = 0,005$). En el análisis multivariado se asoció con TVP en pacientes con CH, la

presencia de descompensación hepática previa (5,3; IC95 1,09-26,15; $p = 0,04$), GV (OR 1,2; IC95 1,02-1,36; $p = 0,02$) y la presencia de varices esofágicas grandes (OR 3,9; IC95 1,06-14,2; $p = 0,049$).

Conclusiones: La GV se ha relacionado de forma independiente con la presencia de TVP en pacientes con CH. En nuestro estudio se confirman otros factores previamente demostrados como la descompensación hídrica previa y la presencia de varices esofágicas.

63. LAS CÉLULAS T REGULADORAS MODULAN LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA Y LA FUNCIÓN TH EN RESPUESTA A EPISODIOS DE TRASLOCACIÓN BACTERIANA INDUCIDA Y MEJORAN LA INTEGRIDAD DE LA BARRERA INTESTINAL EN UN MODELO DE CIRROSIS EXPERIMENTAL

O. Juanola^{a,b,c}, I. Gómez-Hurtado^{a,d}, P. Piñero^{a,b}, R. García-Villalba^e, A. Marín^e, E. Caparrós^{a,c,f}, F. Tarín^{a,g}, P. Zapater^{b,d,g,h}, J.M. González-Navajas^{a,b,g}, F. Tomás-Barberán^e y R. Francés^{a,b,c,g}

^aInstituto ISABIAL-FISABIO. ^bCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^cDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. ^dInstituto de Salud Carlos III, Madrid. ^eCEBAS-CSIC, Campus de Espinardo, Murcia. ^fCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^gHospital General Universitario de Alicante. ^hDepartamento de Farmacología, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante.

Introducción: Las células T reguladoras (Tregs) constituyen una población fundamental en el mantenimiento del equilibrio inflama-

torio frente a la disbiosis intestinal desarrollada durante la cirrosis. Los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) producidos por la microbiota contribuyen a la maduración del sistema inmune del hospedador. Hipótesis: las Tregs participan en el mantenimiento de los niveles de SCFAs frente a episodios de traslocación bacteriana inducida y mejoran la integridad de la barrera reduciendo el paso de bacterias intestinales.

Métodos: Se incluyeron ratones Rag knockout (KO) con cirrosis inducida por CCl4 oral durante 12 semanas ($n = 65$). Un subgrupo de animales recibió E. coli oral 24 horas antes de las laparotomías ($n = 38$). Se recogió contenido intestinal, íleon, colon, bazo, ganglios linfáticos mesentéricos e hígado. Se determinó la concentración de SCFAs por espectroscopia de masas. La respuesta Th frente a E. coli se valoró mediante citometría de flujo. Se cuantificó la expresión génica y proteica de marcadores de integridad de la barrera.

Resultados: Las concentraciones de SCFAs en los grupos de estudio se muestran en la figura. Todos los SCFAs, a excepción del ácido acético, disminuyeron su concentración en respuesta al tratamiento con E. coli de forma significativa. Sin embargo, el grupo transferido con Tregs mostró unos niveles similares en animales con y sin E. coli. La respuesta Th17 y Th1 en ratones cotransferidos con células Tnaïve y Tregs fue significativamente menor comparado con animales Rag KO transferidos únicamente con células Tnaïve. La expresión génica y proteica de ZO1, Occludina, Claudina 1 y Claudina 2 fue significativamente mayor en animales Rag KO cotransferidos con Tnaïve y Tregs.

Conclusiones: Las células Tregs tamponan la concentración de SCFAs y limitan la intensidad de la respuesta Th frente a E coli. Esto podría deberse al efecto protector de las células Tregs sobre la integridad de la barrera intestinal.

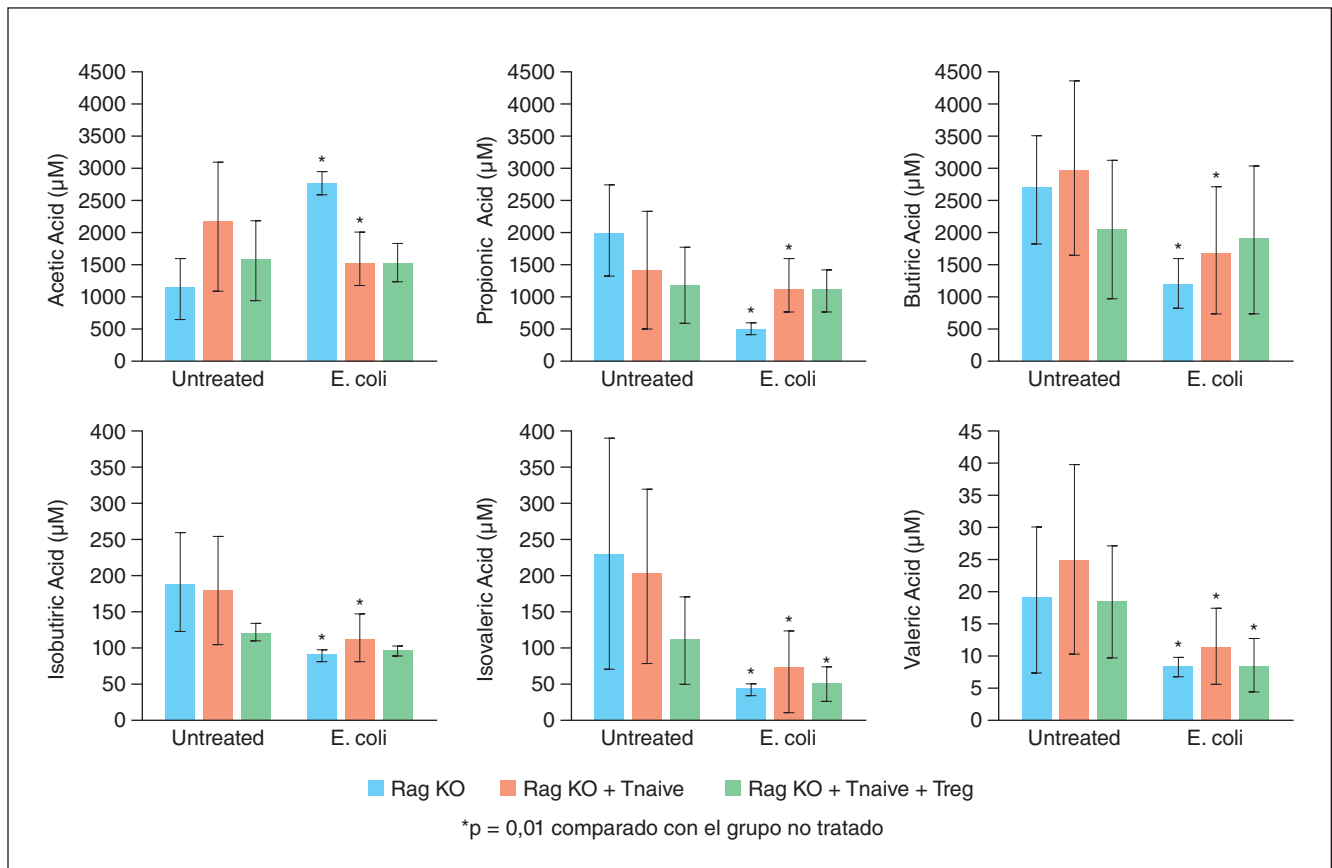


Figura P-63

64. LA REACCIÓN DUCTULAR PRESENTA UN PERFIL INFLAMATORIO Y PUEDE SER MIMETIZADA MEDIANTE UN MODELO IN VITRO DE ORGANOIDES

B. Aguilar Bravo^a, D. Rodrigo Torres^a, M. Coll^b, D. Blaya^a, L. Perea^a, J. Vallverdú^a, I. Graupera^c, E. Pose^{a,c}, J. Caballería^{b,c}, P. Ginés^c y P. Sancho-Bru^{a,b}

^aInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona. ^cLiver Unit, Hospital Clinic, Faculty of Medicine, University of Barcelona.

Introducción: La hepatitis alcohólica (HA) se caracteriza por la presencia de reacción ductular (RD), la cual está formada por una población heterogénea de células que comprende colangiocitos reactivos y células progenitoras hepáticas. El objetivo de este estudio es describir el perfil de expresión génica de la RD en la HA y generar un modelo in vitro que permita estudiar la misma.

Métodos: Las células de la RD KRT7+, la fracción KRT7- y la total, fueron aisladas de hígados de pacientes con HA (n = 6) a través de microdissección por láser. Su transcriptoma se analizó por secuenciación. El perfil de expresión génica se evaluó en tejido total de pacientes con HA mediante qPCR e inmunohistoquímica, y en muestras séricas mediante ELISA. La generación de organoides tridimensionales se realizó a partir de tejido hepático de pacientes cirróticos (n = 4). El transcriptoma se analizó mediante microarrays. La comparación de los perfiles de expresión de las células KRT7+ y organoides se realizó mediante GSEA (Gene Set Enrichment Analysis). Se llevaron a cabo experimentos in vitro con el fin de observar la respuesta de los organoides a TNF- α .

Resultados: El análisis transcriptómico de la RD reveló un perfil pro-inflamatorio caracterizado por la expresión de citoquinas de la familia CXCL y CCL. Además, la expresión hepática de KRT7 en pacientes con HA (n = 40) correlacionó de manera positiva con la expresión génica de citoquinas como CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6 y CXCL8. Además, los niveles séricos del marcador de células progenitoras TROP2 correlacionaron positivamente con los niveles circulantes de CXCL5 (n = 14). La expresión de CXCL5 en la RD se confirmó por inmunohistoquímica en muestras de hígado de pacientes con HA. Se generaron organoides hepáticos derivados de pacientes cirróticos, en los cuales se observó la expresión de marcadores de células progenitoras como KRT7 y EpCAM mediante inmunofluorescencia. Mediante un análisis de GSEA observamos que el perfil del transcriptoma de los organoides presentaba una gran similitud con el perfil de expresión de la RD, compartiendo la expresión de marcadores de células progenitoras y citoquinas pro-inflamatorias. Estos resultados se confirmaron mediante qPCR. Además, se observó que los organoides producían CXCL5 (11,5 \pm 5,6 ng/ml/día) en cultivo. Por último, la estimulación de los organoides con TNF- α indujo una mayor expresión de citoquinas inflamatorias como CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CCL20 y CCL28.

Conclusiones: El transcriptoma de las células KRT7+ en pacientes con HA demostró que la RD presenta un perfil de expresión de células progenitoras y pro-inflamatorio. Los organoides de células progenitoras derivados de tejidos cirróticos mimetizan el perfil de expresión de la RD sugiriendo su utilidad como modelo para el estudio de la misma. Estos resultados sugieren que actuar sobre la RD podría representar una buena estrategia para modular la respuesta inflamatoria hepática.

65. RELEVANCIA DEL TIEMPO DE OBSERVACIÓN EN LA PREDICCIÓN DE LA DESCOMPENSACIÓN DE LA CIRROSIS

E. Alvarado-Tapias^{a,b}, B. Cuyàs^a, M. García-Guix^a, A. Ardèvol^a, R. Montañés^a, M. Poca^{a,b}, M. Murzi^a, G. Iborra^a, S. Bazaga^a, O. Pavel^a, M. Concepción^a, X. Torras^{a,b}, C. Aracil^c, C. Guarnier^{a,b} y C. Villanueva^{a,b}

^aHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas (CIBERehd). ^cHospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Introducción: En la cirrosis compensada, la transición a la descompensación determina un descenso en la esperanza de vida y pueden transcurrir largos periodos hasta la descompensación. La relevancia del periodo de tiempo evaluado para predecir la descompensación no ha sido bien definida. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de la duración del tiempo de seguimiento en la capacidad pronóstica de descompensación de la cirrosis.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis y varices esofágicas de alto riesgo sin ninguna descompensación previa derivados para inicio de profilaxis primaria. Se realizó un estudio hemodinámico hepático y sistémico basal. Al inicio del estudio fueron evaluados distintos predictores de descompensación descritos (Child-Pugh, MELD, albúmina y respuesta hemodinámica aguda a β -bloqueantes (BB)). Se evaluó la capacidad predictiva de descompensación de éstos parámetros con incrementos sucesivos al 1^{er} año de seguimiento hasta el 5^o año de la inclusión. Se administró profilaxis primaria con BB.

Resultados: Fueron evaluados 495 pacientes con varices y 214 sin ninguna descompensación previa de la cirrosis fueron incluidos. La edad media fue 64 años (IQR: 56-72), el VHC fue la etiología más común (53%), MELD basal 9,1 (IQR: 7,9-10,4) y Child-Pugh 5 (IQR 5-6). Durante un seguimiento medio de 52 meses (IQR: 28-76), 118 pacientes (55%) presentaron alguna descompensación de la cirrosis (48% ascitis, 21% encefalopatía y 16% sangrado variceal); de ellos, el 26% presentó alguna descompensación durante el primer año, 64% y 80% al 3^o y 5^o año de seguimiento respectivamente. El score MELD tuvo una buena capacidad predictiva de descompensación en el primer año de seguimiento con un área bajo la curva ROC (AUROC) 0,80 que disminuyó progresivamente con cada año de prolongación del seguimiento, hasta un AUROC de 0,62 al quinto año (p < 0,05 respecto al 1^{er} año). Se observaron cambios similares con la albúmina, que tuvo un AUROC de 0,79 el primer año de seguimiento que fue significativamente menor a los 4^o y 5^o años de seguimiento AUROC (0,63 y 0,61 respectivamente). El valor predictivo negativo de la respuesta hemodinámica aguda a betabloqueantes para predecir la descompensación, disminuyó de 0,85 en el 1^{er} año de seguimiento a 0,59 al 5^o año de seguimiento (p < 0,001).

Conclusiones: En la cirrosis compensada, la precisión de los factores predictivos de descompensación como el MELD, la albúmina o la respuesta hemodinámica β -bloqueantes disminuye al prolongar el tiempo de seguimiento y es significativamente peor después de los primeros 3 años del estudio basal. Esto sugiere que la reevaluación clínica y analítica de éstos pacientes puede mejorar la capacidad pronóstica.

66. LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS TRAS UN EPISODIO DE FRACASO RENAL AGUDO (FRA). FRECUENCIA E IMPACTO EN EL PRONÓSTICO

O. Bassegoda^a, P. Huelin^{a,b,c,d}, E. Pose^{a,b,c,d}, L. Napoleone^{a,b,c,d}, R. Moreira^{a,b,c,d}, M. Carol^{a,b,c,d}, G. de Prada^{a,b,c,d}, N. Fabrellas^{a,b,d,e}, C. Solà^{a,b,c,d}, I. Graupera^{a,b,c,d}, E. Solà^{a,b,c,d} y P. Ginés^{a,b,c,d}

^aHospital Clinic de Barcelona. ^bIDIBAPS, Barcelona. ^cUniversitat de Barcelona. ^dCIBERehd. ^eEscola d'Infermeria-Universitat de Barcelona.

Introducción: El fracaso renal agudo es frecuente en los pacientes con cirrosis y se asocia a mal pronóstico. No obstante, no existe información sobre el pronóstico de los pacientes que sobreviven a

un episodio de FRA. En particular, se desconoce si estos pacientes desarrollan ERC y si ello impacta negativamente en el pronóstico.

Objetivos: El objetivo primario fue investigar la frecuencia de ERC en pacientes que sobreviven a un episodio de FRA. Los objetivos secundarios fueron evaluar el impacto de la ERC sobre la historia natural de la enfermedad; en especial, sobre el desarrollo de nuevos episodios de FRA, probabilidad de trasplante hepático y supervivencia.

Métodos: Analizamos una base de datos prospectiva que incluye todos los pacientes ingresados por una descompensación de la cirrosis durante un periodo de 6 años. Todos los pacientes fueron evaluados usando el mismo protocolo que incluía evaluar la función renal a intervalos regulares durante y después de la hospitalización. La ERC se definió como un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min a los 3 meses del FRA. Se excluyó a los paciente con ERC previa (n = 231), a los pacientes fallecidos, perdidos de seguimiento o trasplantados durante los 3 meses posteriores del FRA (n = 127), y aquellos en los que no disponíamos de creatinina basal (n = 36). De los restantes 375 pacientes, 122 desarrollaron FRA (32,5%) y constituyen la población de estudio.

Resultados: Veintinueve de los 122 pacientes (23,8%) desarrollaron ERC a los 3 meses (media del FG 45 ± 15 ml/min). Esta proporción fue mucho más alta que la observada en pacientes que no desarrollaron FRA (6/253; 2,4%, $p < 0,001$). Los factores asociados de forma independiente al desarrollo de ERC fueron la diabetes y el valor de creatinina basal previo al FRA. Durante el seguimiento, los pacientes con ERC presentaron una mayor frecuencia de nuevos episodios de FRA (62% vs 39%; $p = 0,027$), así como mayor necesidad de hemodiálisis (7% vs 0%, $p = 0,001$) en comparación con los pacientes que no desarrollaron ERC. Los pacientes con ERC fueron trasplantados con mayor frecuencia durante el seguimiento (28% vs 12%, $p = 0,04$). Sin embargo, no existían diferencias significativas entre los paciente con y sin ERC con respecto a la supervivencia libre de trasplante.

Conclusiones: Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que sobreviven a un episodio de FRA desarrollan ERC a los tres meses de seguimiento. Este hecho se asocia a una mayor frecuencia de nuevos episodios de FRA y mayor necesidad de terapia renal sustitutiva y trasplante hepático.

67. PREVALENCIA E IMPACTO CLÍNICO DE LA COLONIZACIÓN RECTAL POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

M. Hernández-Tejero^a, F. Marco^b, F. Aziz^a, A. Carpio^a, E. Reverter^a, À. Escorcell^a, P. Ginés^a, À. Soriano^c, J. Vila^b y J. Fernández^a

^aUCI Hepática; ^bServicio de Microbiología; ^cServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes (MR) están aumentando de manera relevante en la cirrosis descompensada. La tasa e impacto clínico de la colonización rectal por cepas MR en esta población es poco conocida.

Métodos: Estudio prospectivo en 119 pacientes consecutivos ingresados en nuestra unidad (86 en sala de hospitalización y 33 en UCI). Se realizaron frotis rectales al ingreso y semanalmente hasta el alta y se cultivaron para la detección de Enterobacteriaceae productoras de BLEA y de bacterias resistentes a carbapenem. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante los 3 meses posteriores a la inclusión para la detección de infecciones bacterianas. Los resultados de los aislamientos rectales guiaron las coberturas antibióticas y las estrategias de aislamiento.

Resultados: El 27% de los pacientes (n = 32) estaba colonizado por cepas MR a la inclusión en el estudio. La prevalencia fue discretamente superior en los pacientes ingresados en sala en compara-

ción con los de UCI (30% vs 18%), sin ser estadísticamente significativa. El 21% de los pacientes no colonizados al ingreso se colonizaron durante su hospitalización con tasas similares entre UCI y sala. De las 40 bacterias MR aisladas en frotis rectales, las cepas más comunes fueron *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEA (n = 16), *Escherichia coli* productora de BLEA (n = 14) y enterobacterias resistente a carbapenem (n = 5). El análisis multivariado identificó el aislamiento de bacterias MR en los 6 meses previos (HR 20,4; $p = 0,009$) y el ingreso hospitalario en UCI y/o en sala en los últimos 3 meses (HR 3,1 y HR 3,2; $p = 0,047$ y $p = 0,02$, respectivamente) como factores de riesgo independientes de colonización por bacterias MR al ingreso. El 21% de los pacientes colonizados desarrollaron una infección causada por bacterias MR durante el seguimiento en comparación con el 1% en pacientes no colonizados ($p < 0,0001$). Dichas infecciones fueron mayoritariamente causadas por la misma cepa MR.

Conclusiones: La colonización rectal por bacterias MR es frecuente en pacientes con cirrosis descompensada ingresados o no en la UCI. La colonización por bacterias MR se asocia a un mayor riesgo a corto plazo de desarrollar infecciones causadas por el mismo germen MR. Son necesarios estudios que evalúen la relación coste-eficacia de la vigilancia epidemiológica en la cirrosis descompensada.

68. LSECTIN Y CD206 PARTICIPAN EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA HEPÁTICA FRENTE A E. COLI EN UN MODELO DE CIRROSIS EXPERIMENTAL

E. Caparrós^{a,b}, P. Piñero^b, O. Juanola^{a,b}, I. Gómez-Hurtado^{b,c}, P. Zapater^{a,b}, J.M. González-Navajas^{b,c} y R. Francés^{a,b,c}

^aUniversidad Miguel Hernández, Alicante. ^bFundación ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. ^cCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: La función del sistema inmunitario hepático en el aclaramiento de productos bacterianos es fundamental para mantener la homeostasis tisular. Las células presentadoras de antígeno (APCs) juegan un papel importante en esta regulación a través de distintos receptores de patógeno.

Objetivos: La caracterización de la expresión de receptores en APCs permite identificar moléculas que regulan la inflamación a nivel hepático.

Métodos: Se emplearon ratas Sprague-Dawley tratadas con CCl4 oral durante 12 semanas (Grupo 1). Además, un subgrupo recibió E. coli intraperitoneal 24h antes de la laparotomía (Grupo 2) y otro subgrupo recibió norfloxacino oral durante la semana previa a la laparotomía (Grupo 3). Se recogieron los hígados perfundidos y se purificaron mediante beads las células de Kupffer (KCs), células dendríticas (DCs) y células sinusoidales endoteliales (LSECs). Se analizó la expresión génica y perfil fenotípico de distintos receptores de la inmunidad innata.

Resultados: La expresión génica de diferentes marcadores en APCs hepáticas se muestra en la figura. Tras administración de E. coli en ratas cirróticas, la respuesta del sistema inmunitario innato se polariza hacia la inducción de inflamación local, representado por una reducción significativa de los inhibidores de respuesta al complemento (CR1 y CR4) en KCs y un aumento de moléculas coestimuladoras en DCs. La expresión de CD206, indicador de respuesta anti-inflamatoria, disminuye significativamente en todas las poblaciones. Por otra parte, el receptor LSEctin, implicado en la inhibición de la respuesta T sostenida, aumenta significativamente en KCs y LSECs. La expresión de estas moléculas por citometría se correlaciona con el perfil de expresión génica.

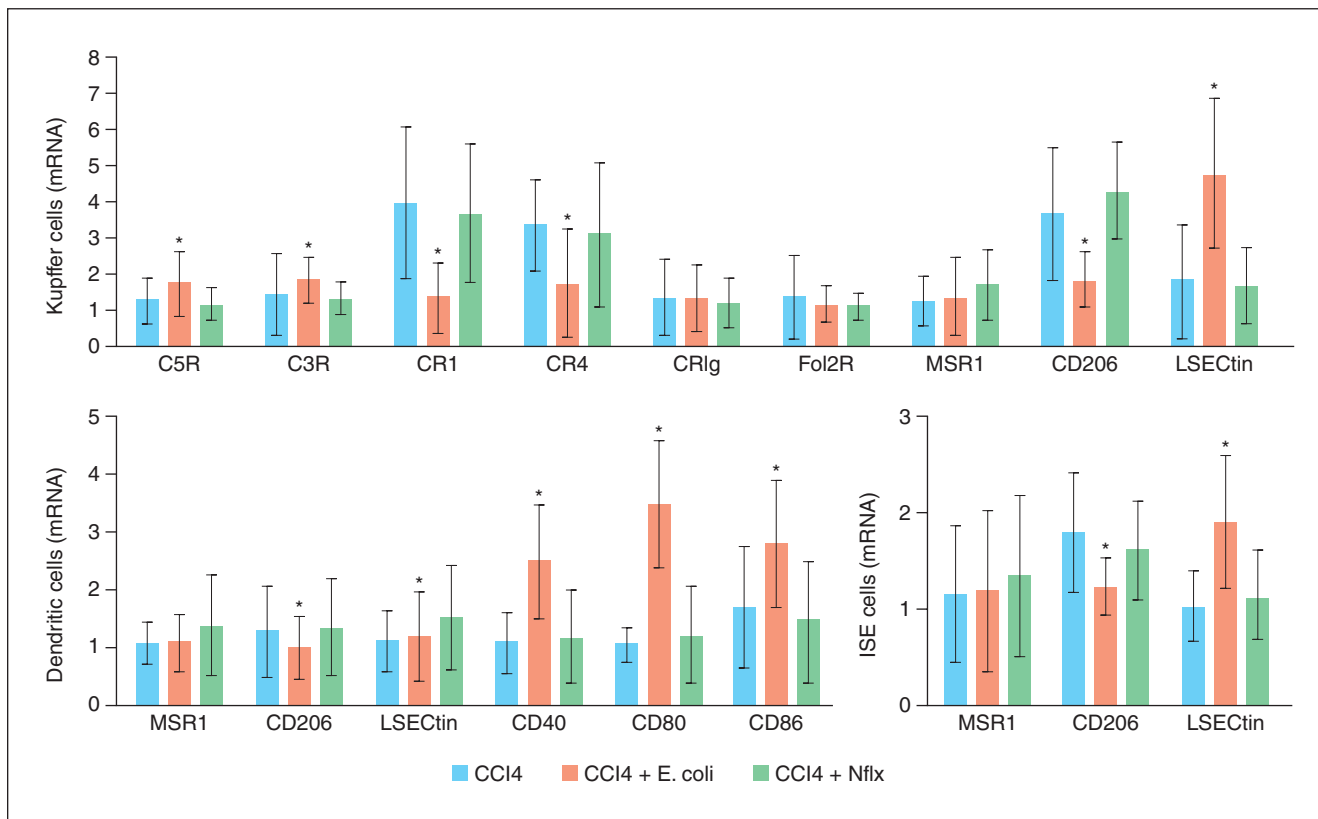


Figura P-68

Conclusiones: La expresión de LSEctin en KCs y LSECs podría compensar la respuesta pro-inflamatoria hepática inducida por E. coli, colaborando así en la prevención del daño hepático mediado por el sistema inmunitario.

69. LA ACUMULACIÓN DE POLIMORFISMOS EN RECEPTORES TOLL-LIKE IDENTIFICA UNA RESPUESTA OXIDATIVA DEFECTUOSA Y UNA REDUCCIÓN EN LA POBLACIÓN T REGULADORA EN PACIENTES CON CIRROSIS Y ASCITIS NO INFECTADA

P. Piñero^a, O. Juanola^b, I. Gómez-Hurtado^c, P. Zapater^c, E. Caparrós^b, J. Such^{b,d}, J.M. González-Navajas^{a,c} y R. Francés^{a,b,c}

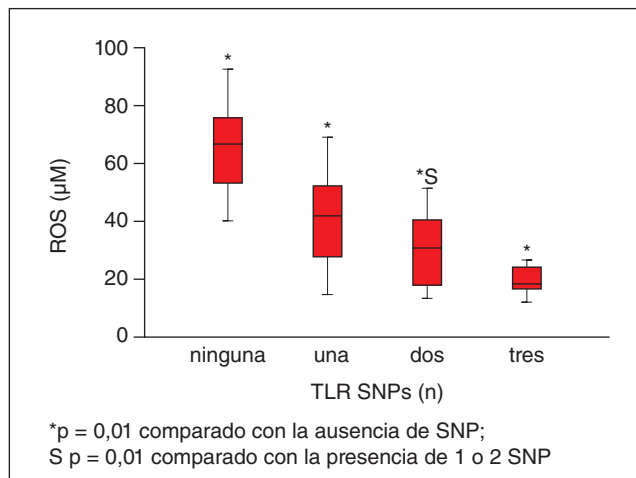
^aFundación ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante. ^bDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. ^cCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dDigestive Disease Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, EAU.

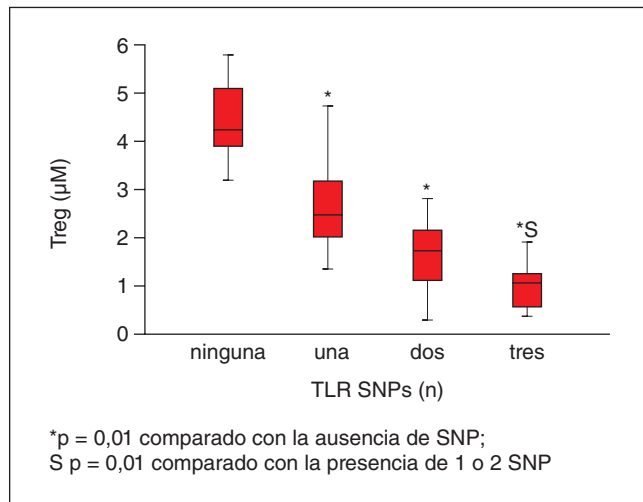
Introducción: Los pacientes con cirrosis están expuestos a la traslocación frecuente de antígenos bacterianos que complican el curso de la enfermedad. Los receptores Toll-like (TLRs) constituyen una parte fundamental de la respuesta inmunitaria innata en la resolución de estos episodios, la cual requiere la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) para el aclaramiento. Esta respuesta se encuentra regulada por los linfocitos T reguladores (T reg), que equilibran la respuesta y favorecen la tolerancia inmunológica. Hipótesis: la acumulación de polimorfismos en los genes TLR disminuye la respuesta oxidativa y la proporción de células Treg en pacientes con cirrosis.

Métodos: Estudio observacional prospectivo en pacientes con cirrosis y ascitis no infectada. Se determinó la concentración de ROS en suero mediante ELISA y se cuantificó por citometría de flujo la

población de células Treg en sangre utilizando un panel CD3+CD4+CD25+CD127-FoxP3+.

Resultados: Se incluyeron 71 pacientes con una edad media de 60 ± 10 años. La etiología principal fue el alcohol y el Child-Pugh de 9,2 ± 1,8. Veintidós pacientes (30,9%) tomaban β-bloqueantes y 25 (35,2%) IBPs. Siete pacientes no mostraron SNPs (9,9%), 33 mostraron 1 SNP (46,5%), 26 pacientes la combinación de 2 SNPs (36,5) y 5 portaban los 3 SNPs estudiados (7,1%). La concentración de ROS y el porcentaje de células Treg en sangre se muestran en la figura. Los pacientes sin SNPs mostraron niveles de ROS y Treg significativamente mayores a los presentes en los pacientes con uno o más SNPs. Además, los pacientes con 3 SNPs mostraron niveles significativamente inferiores en ambas variables comparados con los pacientes con 1 o 2. Se observó una correlación positiva entre las





concentraciones de ROS y el porcentaje de Tregs en la muestra estudiada ($r = 0,615$; $p = 0,001$).

Conclusiones: La acumulación de SNPs en los TLRs limita la respuesta inmune y podría dificultar el aclaramiento de antígenos bacterianos en pacientes con cirrosis.

70. INFLUENCIA DE LA ABSTINENCIA PROLONGADA SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS ALCOHÓLICA DESCOMPENSADA

A. Clemente Sánchez^a, C. Martínez^a, C. Villaseca^a, E. Cervilla^b, M. Romero^a, A.M. Matilla^{a,c}, R. García^{a,c}, D. Rincón^{a,c,d}, G. Clemente^{a,c} y R. Bañares^{a,c,d}

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

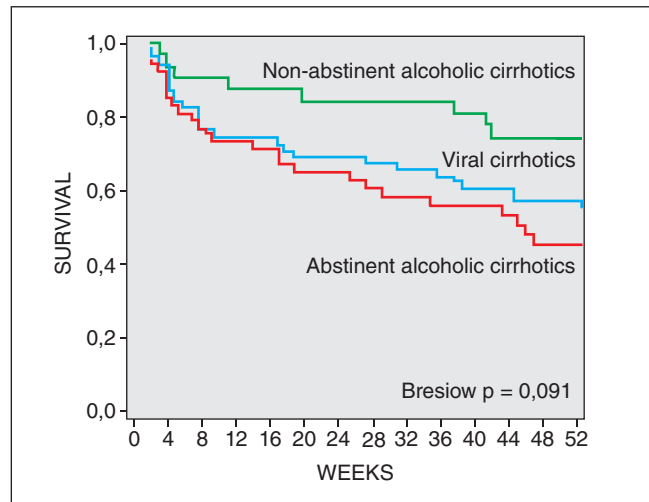
^cCIBERehd, Madrid. ^dUniversidad Complutense, Madrid.

Introducción: La abstinencia es un factor pronóstico de gran importancia en la cirrosis alcohólica. No se conoce si su efecto es homogéneo en todo el espectro de la enfermedad.

Objetivos: Analizar la evolución de los pacientes con cirrosis alcohólica que persisten descompensados pese a un periodo de abstinencia > 6 meses, en comparación con pacientes no abstinentes o virales.

Métodos: Se incluyeron 190 pacientes descompensados ingresados de modo consecutivo [viral = 106 (V); alcohólicos abstinentes = 54 (Ab); alcohólicos activos = 30 (Ac)]. Se usaron curvas de Kaplan Meier para comparar la supervivencia entre grupos.

Resultados: Edad media: 59 años; hombres: 74%. MELD significativamente mayor en los abstinentes (16 vs 12 en V y Ac, $p = 0,002$), así como recuento leucocitario ($8,9 \times 10^3$ vs $8,2 \times 10^3$ vs $6,5 \times 10^3$ respectivamente, $p = 0,004$) y PCR (3,2 vs 2,2, $p = 0,063$). La causa de ingreso y la frecuencia de infección bacteriana fueron similares entre grupos. La proporción de ACLF al ingreso fue mayor en los abstinentes (35% vs 11% en Ac y 8% en V, $p = 0,004$). La supervivencia al año fue inferior en los alcohólicos abstinentes, con tendencia a la significación estadística (fig., log-rank 0,19, Breslow 0,091), pese a que la proporción de pacientes que recibieron trasplante fue mayor entre los abstinentes (24% vs 5,3% en Ac y 19% en V, $p = ns$). Se realizó un sub-estudio de casos-contróles (30 enfermos por grupo) pareados por MELD y edad, sin diferencias en sus características basales. Tras dicho ajuste, la supervivencia al año fue similar en los 3 grupos (log-rank 0,770), siendo el MELD (HR 1,04, $p = 0,036$), la edad (HR 1,03, $p = 0,001$) y la PCR (HR 1,07, $p = 0,04$) variables predictivas de supervivencia.



Conclusiones: Los pacientes con cirrosis alcohólica que persisten descompensados pese a la abstinencia presentan un mayor grado de deterioro de la función hepática y una supervivencia inferior, por lo que podrían beneficiarse de estrategias específicas de priorización para trasplante.

71. GRADO DE DESACUERDO ENTRE LA ESTIMACIÓN DIRECTA (ACLARAMIENTO POR IOHEXOL) E INDIRECTA (FÓRMULAS DE ESTIMACIÓN BASADAS EN CREATININA/ CISTATINA) DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS

C. González Alayón^a, S. Luis Lima^b, G. Hernández Mesa^a, D. Morales Arráez^a, C. Reygosa Castro^a, N. Negrín Mená^b, E. Quintero^a, E. Porrini^b y M. Hernández-Guerra^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bLaboratorio de Función Renal (UCICEC), Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife.

Introducción: El deterioro de la función renal tiene un claro impacto en la mortalidad de los pacientes con cirrosis hepática. Es fundamental disponer de un método fiable para su evaluación. En la práctica clínica: los niveles de creatinina (cr) y la estimación indirecta de la tasa de filtrado glomerular (eTFG) con fórmulas basadas en cr y/o cistatina, son los métodos más usados. Sin embargo, es conocido el riesgo de infraestimación de la insuficiencia renal, aunque se desconoce su magnitud. Nuestro objetivo fue evaluar el grado de desacuerdo entre todas las fórmulas disponibles de eTFG, comparándolo con medición de función renal directa (dTFG) por iohexol.

Métodos: Se ofreció la participación a pacientes cirróticos, seguidos en nuestro centro. Se registraron variables clínico-analítica pudiendo calcular la eTFG en 70 fórmulas diferentes. Se midió la dTFG mediante el aclaramiento plasmático de iohexol. Se evaluó el grado de acuerdo entre dTFG (patrón de referencia) frente a eTFG; mediante los estadísticos: Total Deviation Index (TDI) y Concordance Correlation Coefficient (CCC).

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes (edad media $66,7 \pm 6,5$ años, hombres: 86%). La distribución por Child: A (76%, $n = 38$), B ($n = 12$), MELD medio: 10 ± 3 . La etiología principal fue el alcohol (76%). Se registró descompensación previa en 66% e hipertensión portal (80%). Los niveles medios de cr e iohexol: $0,93 \pm 0,29$ [0,52-2,2] (mg/dL) y $85,67 \pm 20,54$ [45,64-143,9] (ml/min). El grado de desacuerdo (TDI) fórmulas-iohexol fue 50%. Ninguna alcanzó un

CCC aceptable (> 0,9). Esta discordancia (dTFG/eTFG) queda ilustrada en la selección de casos (tabla). Un 27,5% de los casos con creatinina normal ($n = 40$, < 1,1 mg/dL) presentó dTFG baja (< 80 ml/min).

Nº paciente	dTFG (io-hexol) (ml/min)	Creatinina sérica (mg/dl)	Fórmulas basadas en creatinina			Fórmulas basadas en cistatina	
			Cockcroft-Gault	MDRD	CKD-EPI-cr	Rule-Cysc	CKD-EPI-cis
1	69,6	0,77	95,3	98,5	91,9	41,16	44,84
2	112,8	0,77	133	125,4	107,9	90	97,4
3	88,1	0,66	254,9	185,1	164,8	81,48	99,65

Conclusiones: La evaluación de la función renal mediante fórmulas de estimación infraestima el valor real del deterioro en la cirrosis. El cálculo de TFG por aclaramiento plasmático de io-hexol, como patrón de referencia, puede mejorar el diagnóstico.

72. EL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 21 ES UN PREDICTOR TEMPRANO DE FALLO HEPÁTICO CRÓNICO AGUDIZADO (ACLF) EN PACIENTES CRÍTICOS CON CIRROSIS

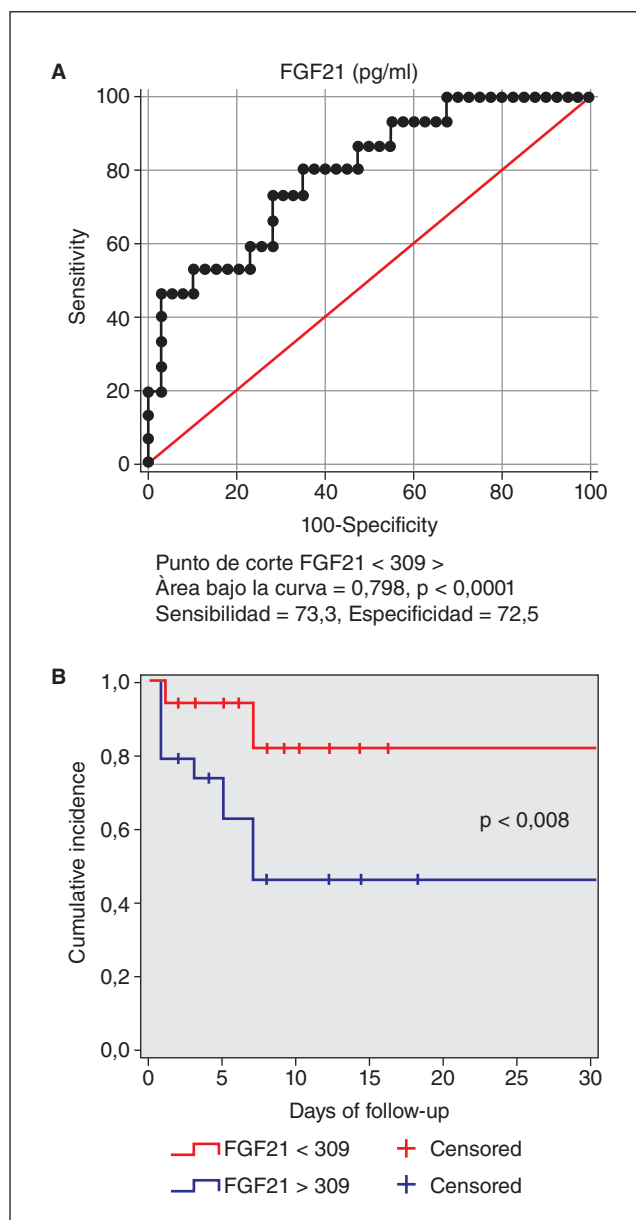
A. Ruiz Margáin^a, A. Pohlmann^b, P. Ryan^b, R. Schierwagen^b, L.A. Chi Cervera, C. Jansen^b, O. Méndez Guerrero^a, N.C. Flores García^a, M. Espín Nasser^a, J. Lehmann, A. Torre^a, R.U. Macías-Rodríguez^a y J. Trebicka^{b,c,d,e}

^aDepartamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México. ^bDepartamento de Medicina Interna I, Universidad de Bonn, Bonn, Alemania. ^cEuropean Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, Barcelona. ^dFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sur de Dinamarca, Odense, Dinamarca. ^eInstituto de Bioingeniería de Cataluña, Barcelona.

Objetivos: El fallo hepático crónico agudizado (ACLF) se desarrolla en pacientes cirróticos con descompensación aguda y se asocia con alta mortalidad. En pacientes críticamente enfermos, el diagnóstico precoz de ACLF podría ser importante para las decisiones terapéuticas. Este estudio evaluó el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), como un marcador de disfunción mitocondrial en el contexto de ACLF.

Métodos: Se incluyeron 154 individuos (112 pacientes críticos y 42 controles sanos) divididos en una cohorte de estimación y una de validación. En la cohorte de estimación de 42 controles sanos y 34 pacientes críticamente enfermos, se midieron los niveles de FGF21, IL6 e IL8. En la cohorte de validación los 78 pacientes se sometieron a una evaluación clínica y nutricional diaria, donde 17 pacientes ingresaron o desarrollaron ACLF durante el seguimiento.

Resultados: Los niveles de FGF21 fueron mayores en pacientes críticos, especialmente en pacientes cirróticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Además, FGF21 así como los niveles de IL6 e IL8 fueron más altos en pacientes con ACLF, pero no aumentaron con la gravedad de la misma. En la cohorte de validación, FGF21 también se elevó en los pacientes que desarrollaron ACLF. Se estableció un punto de corte de FGF21 de 309, dicho punto de corte mostró diferencias significativas en la incidencia de ACLF en pacientes con FGF21 > 309 pg/ml (fig.). En estos pacientes, los niveles de FGF21 fueron predictores independientes de la



presencia y el desarrollo de ACLF en el análisis multivariado junto con la escala Child-Pugh.

Conclusiones: Este estudio demuestra por primera vez que los niveles de FGF21 tienen valor predictivo para la presencia y desarrollo de ACLF en pacientes ingresados en la UCI por descompensación de la cirrosis hepática. Se necesitan más estudios para evaluar las posibles implicaciones terapéuticas y fisiopatológicas de estos resultados.

73. LA FRECUENCIA CRÍTICA DE PARPADEO AUMENTA SU CAPACIDAD DIAGNÓSTICA Y PREDICTIVA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA AL DISMINUIR LA DISPERSIÓN ENTRE LAS MEDIDAS

C. Sendra^a, V. Aguilera^a, M.C. Rico^{a,b,c}, R. Millán^{a,b,c}, A. Gil-Gómez^{a,b,c}, J. Ampuero^{a,b,c} y M. Romero-Gómez^{a,b,c}

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^bInstituto de Biomedicina de Sevilla. ^cCIBERehd.

Objetivos: Establecer criterios de calidad de la medición de la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) para aumentar su rendimiento diagnóstico y predictivo de encefalopatía hepática mínima (EHm) y clínica (EH).

Métodos: Estudio prospectivo incluyendo 115 pacientes con cirrosis hepática. La FCP fue el promedio de diez mediciones consecutivas (patológico ≤ 39 Hz). La EHm fue definida mediante test psicométricos (PHES) (patológico < -4 puntos). Criterios de calidad asociados a la medición de FCP: a) mediana; b) rango intercuartílico (IQR); y c) desviación estándar (DE). Para evaluar la utilidad de estos criterios, se analizaron sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) en la detección de EHm. Se analizó la predicción de EH según FCP (según el mejor criterio de calidad) durante un seguimiento de $1,6 \pm 1,1$ años.

Resultados: El 40,9% tuvieron EHm y el 16,8% tuvieron EH clínica. El 36,5% (42/115) presentaron discordancia entre FCP y PHES, estando la DE asociada a una mayor discordancia entre ambas. Sin criterios de calidad, la FCP clasificó correctamente el 62,6% (72/115) de EHm (S 51%; E 70,6%; VPP 54,5%; VPN 67,6%). En pacientes con FCP ajustado por $DE < 2$, el 69,6% (55/79) fueron bien clasificados (S 71,9%; E 68,1%; VPP 60,5%; VPN 78%), mientras que el porcentaje de pacientes bien clasificados fue de 47,2% (11/36) (S 6,7%; E 76,2%; VPP 16,7%; VPN 53,5%) cuando la $DE \geq 2$. La FCP $<$

$= 39$ Hz se asoció a EH clínica durante el seguimiento en pacientes con $DE < 2$ (28,2% (11/39) vs FCP > 39 Hz 8,7% (4/46); logRank 8,301, $p = 0,004$), pero no cuando $DE \geq 2$ (14,3% (1/7) vs FCP > 39 Hz 10% (3/30); logRank 0,007, $p = 0,935$) (fig.).

Conclusiones: La precisión de FCP para detectar EHm y predecir EH clínica es superior cuando la prueba muestra una dispersión baja entre las medidas, generando mayor seguridad diagnóstica y resultados de más calidad. La valoración de la FCP corregida por la dispersión permitirá superar algunas de las limitaciones de esta técnica.

74. MODIFICACIONES EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS EN LA ERA DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) FRENTE AL VHC

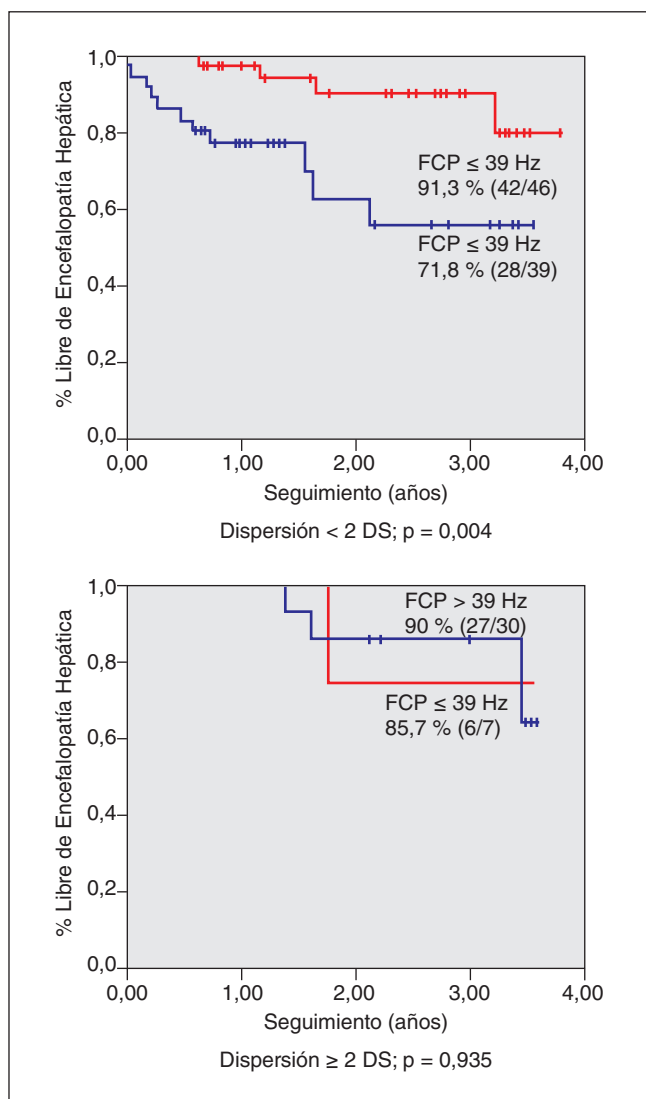
M. Fraile López, L. Franco, A. Gómez-Outomuro, M. Torner, A. Castaño, E. Rubio, P. Flórez, V. Jiménez-Beltrán, N. Rodríguez-Ferreiro, C. Álvarez-Navascués, M. Varela, L. González-Diéguez, V. Cadahía y M. Rodríguez

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

Objetivos: Conocer si se han producido modificaciones en las características de los pacientes que ingresan en un hospital general por complicaciones de la cirrosis hepática en la era de los AAD. **Pacientes:** Se analizaron de forma prospectiva los ingresos hospitalarios en una unidad de hepatología de un hospital general en dos periodos de tiempo: P-I: nov/12-sep/14 y P-II: jul/16-oct/17. Se recogieron variables clínicas y demográficas y se utilizaron los métodos estadísticos habituales. El diagnóstico de cirrosis hepática, de su etiología y de las complicaciones que motivaron el ingreso se basó en los criterios universalmente aceptados.

Resultados: Se recogieron 622 ingresos en 382 pacientes; 348 ingresos en 198 pacientes en el P-I y 275 en 184 pacientes en el P-II. En el P-I el número de ingresos fue de 15,1/mes y en el P-II de 17,1/mes. Comparando ambos periodos, no se observaron diferencias en el sexo (varones: 77,2% vs 76,7%; $p = 0,88$), en la prevalencia de hepatocarcinoma (18,4% vs 19,6%; $p = 0,70$) ni en la proporción de pacientes con cirrosis no conocida (12,6% vs 11,6%; $p = 0,69$). Los pacientes del P-I fueron más jóvenes ($61,4 \pm 11,7$ vs $64,0 \pm 11,0$ años; $p = 0,005$). En cuanto a la etiología de la cirrosis hepática no hubo diferencias entre ambos grupos en la proporción de ingresos por cirrosis alcohólica (71,4% vs 71,2%; $p = 0,69$), por VHB (2,8% vs 3,2%; $p = 0,77$) o autoinmune (1,7% vs 2,1%; $p = 0,68$). La proporción de ingresos por cirrosis VHC fue mayor en el P-I (21,9% vs 15,2%; $p = 0,036$), mientras que la proporción de ingresos por cirrosis por NASH (11,2% vs 4,3%; $p = 0,001$) y por CBP (6,1% vs 2,0%; $p = 0,007$) fue superior en el P-II. El número de ingresos por cirrosis VHC fue de 3,3/mes en el P-I y de 2,6/mes en el P-II. No se observaron diferencias entre ambos periodos en la proporción de los principales motivos de ingreso: encefalopatía (30,2% vs 29,1%; $p = 0,81$), hemorragia por varices (21,6% vs 19,6%; $p = 0,61$), ascitis (16,4% vs 19,6%) o PBE (7,8% vs 7,6%; $p = 0,93$). Comparando los ingresos por cirrosis VHC en ambos periodos no se observaron diferencias en sexo ($p = 0,67$), edad ($p = 0,71$), proporción de cirrosis desconocida ($p = 0,64$), prevalencia de hepatocarcinoma ($p = 0,18$) ni en los motivos del ingreso ($p = 0,33$). Los pacientes que ingresaron en el P-II eran con menor frecuencia víricos (59,5% vs 98,6%; $p < 0,001$) y la coexistencia de otra causa de cirrosis (alcohol y/o VHB) era en ellos más frecuente (52,3% vs 30,2%; $p = 0,018$).

Conclusiones: La proporción de ingresos por complicaciones de la cirrosis atribuible al VHC ha descendido un 30% en la época de



los AAD comparado con la previa. Además, las características de los pacientes con cirrosis VHC que ingresan por complicaciones han variado. Por el contrario, la proporción de ingresos por cirrosis secundaria a NASH se ha incrementado. Aproximadamente uno de cada 10 pacientes que ingresan por una complicación no estaban previamente diagnosticados de cirrosis y esta tasa no se ha modificado.

75. EVALUACIÓN DE UNA PAUTA DESCENDENTE RÁPIDA DE CORTICOIDES EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE

B. Cuyàs Espí^a, M. Poca Sans^{a,b}, E. Oblitas Susaníbar^a, E.M. Roman Abal^{a,b,c}, C. Guarner^{a,b} y G. Soriano Pastor^{a,b}

^aServicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona. ^bCIBERehd. ^cEscola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau.

Introducción: El tratamiento con corticoides reduce la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica grave. Con el tratamiento recomendado por las guías clínicas de prednisona 40 mg/día durante 4 semanas seguido de una pauta descendente, se ha objetivado una mortalidad de 5%, 10% y 15% a los 30, 90 y 180 días respectivamente, en los pacientes respondedores (Louvet et al, Hepatology 2007) y una elevada incidencia de infecciones. Una pauta más corta de corticoides con un descenso rápido podría ser eficaz para tratar la hepatitis alcohólica grave, disminuyendo las complicaciones.

Objetivos: Evaluar la mortalidad y la incidencia de infecciones de los pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con una pauta descendente rápida de corticoides.

Pacientes y métodos: Se han revisado los casos de hepatitis alcohólica grave respondedores que recibieron una pauta descendente rápida de corticoides, desde el 2009 hasta septiembre de 2017. Se ha definido hepatitis alcohólica grave mediante la función discriminante de Maddrey (mFD) > 32 y/o presencia de encefalopatía hepática. Se han considerado respondedores los pacientes con un índice de Lille < 0,45 al 7º día. Se han evaluado las características basales al inicio del tratamiento, las complicaciones y la mortalidad durante el seguimiento. Los pacientes recibieron prednisona 40 mg/día durante una semana, seguido de una pauta descendente con disminución de 10 mg semanales hasta su suspensión.

Resultados: Se evaluaron 24 pacientes: 54,2% hombres, edad 45 ± 9,4 años, mFD de 45,2 ± 10,9, MELD 22 ± 2,5. La duración total del tratamiento con corticoides fue de 34±9,2 días. El 95,8% recibieron suplementos nutricionales, 70,8% profilaxis con norfloxacin y 60,9% se mantuvieron abstinentes durante los primeros 180 días. La mortalidad fue del 0% a los 30 y 90 días y del 8,3% a los 180 días (2 pacientes, uno falleció por hemorragia digestiva alta varicosa y el otro por sepsis de origen biliar). Se diagnosticaron 15 infecciones en 12 pacientes durante los primeros 90 días: 9 fueron al diagnóstico, 5 durante el tratamiento con corticoides (fiebre sin foco, shock séptico por broncoaspiración, neumonía, neumonía con bacteriemia y peritonitis bacteriana secundaria a absceso peripancreático) y 1 al finalizar el tratamiento (infección respiratoria). Ninguno de los pacientes presentó mortalidad relacionada con la infección y solo en un paciente se interrumpieron los corticoides por la infección.

Conclusiones: Una pauta descendente rápida de corticoides se asocia a una baja mortalidad y baja incidencia de infecciones clínicamente relevantes. Esta nueva pauta podría ser una estrategia adecuada para tratar las hepatitis alcohólicas graves pero serían necesarios estudios clínicos aleatorizados que la comparasen con la pauta clásica.

Enfermedad hepática por depósito de grasa

76. EL ESTADO METABÓLICO IMPACTA EN EL RIESGO DE LESIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES EGHNA MÁS ALLÁ DE LA OBESIDAD

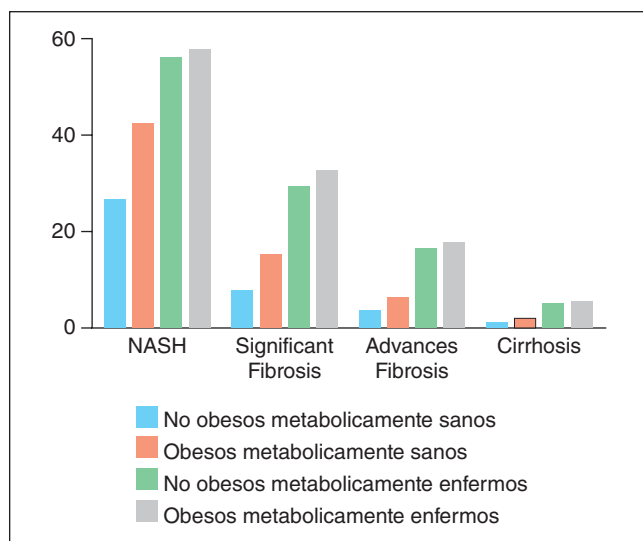
J. Ampuero^a, R. Aller^b, R. Gallego-Durán^a, J.M. Bañales^c, J. Crespo^d, N. Mora-Cuadrado^b, C. García-Monzón^e, M.J. Pareja^f, E. Vilar-Gómez^g, R. Jiménez-Agüero^h, J. Caballeríaⁱ, M.T. Arias-Loste^d, D. Escudero-García^j, J. Gómez-Camarero^k, J.L. Calleja^l, D.A. de Luis Román^b, Á. González-Rodríguez^e, M. Latorre^m, A. Albillosⁿ, V. Aguilar-Urbano^b, J. Salmerón^o, J.L. Olcoz-Goñi^p, P. Aspichueta^q, Á. Santos-Laso^b, O. lo Iacono^r, P. Iruzubieta^d, I. Graupera^s, M. García-Torres^t, E. Badía-Aranda^k, J. Abad^l, R. Francés^g, H. Pastor-Ramírez^g, E. del Pozo-Maroto^g, M. Diago^m, R. Martín-Mateosⁿ, S. Benlloch^l, C.M. Fernández-Rodríguez^u, J. García-Samaniego^v, P. Estévez^w, R.J. Andrade^x, J. Turnes^y y M. Romero-Gómez^z

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, CIBERehd, Sevilla. ^bHospital Clínico Universitario de Valladolid, Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Universidad de Valladolid. ^cInstituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Ikerbasque, CIBERehd, San Sebastián. ^dHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^eHospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. ^fHospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^gInstituto Nacional de Gastroenterología, La Habana, Cuba. ^hInstituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Ikerbasque, CIBERehd, San Sebastián. ⁱHospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBPAs), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona. ^jHospital Clínico de Valencia. ^kHospital Universitario de Burgos. ^lHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^mHospital General Universitario de Valencia. ⁿHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^oAgencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. ^pHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^qHospital Universitario de León. ^rInstituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Barakaldo, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^sHospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^tCIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^uHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^vHospital Universitario Fundación de Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^wHospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^xComplejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^yUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^zComplejo Hospitalario de Pontevedra.

Objetivos: Definir el impacto del estado metabólico, añadido a la obesidad, en la histología y complicaciones de pacientes con EGHNA.

Métodos: Estudio multicéntrico transversal, que incluyó 1.058 pacientes biopsiados con EGHNA. El estado metabólicamente sano se definió como ausencia de factores metabólicos (DM, HTA, HDL bajo, hipertrigliceridemia). La obesidad fue IMC ≥ 30. La esteatohepatitis (NASH) (52,2% (552/1058)) y la fibrosis fueron definidas mediante las escalas SAF y Kleiner. El filtrado glomerular se estimó según CKD-EPI y el índice aterogénico (IA) por el ratio triglicéridos/HDL.

Resultados: La obesidad metabólicamente sana (OR 1,88; $p = 0,050$), los pacientes no obesos metabólicamente enfermos (OR 3,70; $p < 0,0001$) y la obesidad metabólicamente enferma (OR 3,47; $p < 0,0001$) se asociaron a presencia de NASH, junto con HOMA, ALT y plaquetas. La fibrosis significativa (F2-F4) fue más frecuente en pacientes con metabolismo alterado [(no obesos, OR 3,89; $p = 0,003$) (obesos OR 3,92; $p = 0,002$)], junto con plaquetas, albúmina, ALT, HOMA y edad, en comparación con el con metabolismo sano (con y sin obesidad). La obesidad metabólicamente enferma mostró mayor daño hepático que la sana (NASH 57,3% (341/595) vs 42,4% (50/118); $p < 0,05$; fibrosis significativa 32,4% (193/595) vs 15,3% (18/118); $p < 0,0001$) y similar a los no obesos con metabolismo alterado (NASH 55,8% (126/226); $p > 0,05$; fibrosis significativa 29,6% (67/226); $p > 0,05$) a pesar del diferente IMC (42 ± 9 vs 27 ± 2) (fig.). La tasa de filtración glomerular fue menor en pacientes metabólicamente enfermos ($91,7 \pm 18$ vs $95,6 \pm 17$; $p = 0,007$), mientras que el IA estaba incrementado en condiciones metabólicamente adversas ($p = 0,0001$).



Conclusiones: El estado metabólicamente enfermo muestra mayor prevalencia de NASH, fibrosis significativa, disfunción renal y perfil aterogénico. Por ello, debemos focalizar nuestros esfuerzos en estos pacientes, más allá de la obesidad. Aunque la obesidad metabólicamente sana no es una condición completamente saludable.

77. EL DEMILI SE ASOCIA A LA APARICIÓN DE TRASTORNOS METABÓLICOS EN LA HISTORIA NATURAL DE PACIENTES CON EHGNA

J. Ampuero^a, R. Gallego-Durán^a, M.C. Rico^a, H. Pastor-Ramírez^a, R. Aznar^b, J. Castell^c y M. Romero-Gómez^a

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, CIBEREHD, Sevilla. ^bHospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^cHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: DeMILI® (Detection of Metabolic-Induced Liver Injury) consiste en un análisis óptico de imágenes de resonancia magnética para detectar NASH (NASH-MRI) y fibrosis hepática (Fibro-MRI) en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Sin embargo, su utilidad durante el seguimiento no ha sido comprobada. Objetivo: Determinar la utilidad de NASH-MRI y Fibro-MRI (DeMILI®) en la predicción de alteraciones metabólicas en pacientes con EHGNA.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico. Se incluyeron 28 pacientes sometidos a estudio hepático mediante resonancia magnética simultánea a la biopsia, siguiendo el protocolo establecido por Gallego-Durán et al. Sci Rep 2016., denominado DeMILI®. Se generó una variable combinada de aparición de diferentes trastornos metabólicos: a) diabetes mellitus; b) hipertensión arterial; c) HDL bajo; d) hipertrigliceridemia; e) enfermedad tiroidea; f) hiperuricemia. El tiempo de seguimiento medio fue de $3,5 \pm 1,5$ años.

Resultados: Presentaban NASH por NASH-MRI 60,7% (17/28) y fibrosis significativa por Fibro-MRI 28,6% (8/28). Fibro-MRI correlacionó estrechamente con parámetros metabólicos basales: HOMA ($r = 0,830$; $n = 18$; $p = 0,0001$), glucosa ($r = 0,561$; $n = 28$; $p = 0,002$), insulina ($r = 0,698$; $n = 18$; $p = 0,001$), HDL ($r = -0,487$; $n = 21$; $p = 0,025$) y triglicéridos ($r = 0,368$; $n = 28$; $p = 0,054$). Durante el seguimiento, se diagnosticaron los siguientes eventos: a) diabetes mellitus 3,6% (1/28); b) hipertensión arterial 0% (0/28); c) HDL bajo 13,6% (3/22); d) hipertrigliceridemia 3,6% (1/28); e) enfermedad tiroidea 3,6% (1/28); f) hiperuricemia 3,6% (1/28). En total, el 25% (7/28) desarrollaron alteraciones metabólicas. Tanto NASH-MRI ($0,77 \pm 0,19$ vs $0,46 \pm 0,34$; $p = 0,008$) como Fibro-MRI ($0,49 \pm 0,36$ vs $0,20 \pm 0,30$; $p = 0,045$) se relacionaron con la aparición de trastornos metabólicos durante el seguimiento.

Conclusiones: El análisis óptico de imágenes de resonancia magnética (DeMILI®) es una herramienta no invasiva útil para la detección de esteatohepatitis y fibrosis significativa en pacientes con EHGNA. Fibro-MRI correlaciona con los parámetros metabólicos característicos de esta enfermedad y predice el desarrollo a corto plazo de alteraciones metabólicas. Por ello, DeMILI® puede ser una herramienta útil en el manejo del paciente con enfermedad hepática metabólica grasa.

78. INCREMENTO DE LA VÍA GAS6/AXL EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (NASH) Y EFICACIA ANTIFIBROGÉNICA DE LA INHIBICIÓN DEL AXL EN NASH EXPERIMENTAL

A. Tutusaus^a, E. de Gregorio^a, B. Cucarull^a, I. Graupera^b, G. Gausdal^c, J.B. Lorens^d, P. García de Frutos^a, A. Morales^{a,e} y M. Mari^a

^aIIBB-CSIC/IDIBAPS, Barcelona. ^bUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona. ^cBerGenBio AS, Bergen, Noruega. ^dDepartment of Biomedicine, Centre for Cancer Biomarkers, University of Bergen, Bergen, Noruega. ^eBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

Introducción: GAS6 y los receptores tirosin quinasa AXL y MERTK participan en la regulación de la activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) durante la fibrogénesis hepática. Los niveles séricos de GAS6/AXL/MER se han observado aumentados en los pacientes con diferentes etiologías hepáticas, pero sus variaciones en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) no han sido estudiadas. En resultados previos hemos reducido la fibrosis hepática en ratones expuestos a CCl4 mediante inhibidores de molécula pequeña de AXL. La implicación del eje GAS6/AXL en la patogénesis de NASH y la eficacia de su intervención en el tratamiento de la fibrosis hepática inducida por la dieta resta por ser determinado.

Métodos: Células HSC activadas humanas (LX2) y células RAW264.7 se expusieron a LPS, activación de AXL, y se trataron con el inhibidor selectivo de AXL (BGB324, BerGenBio). Los ratones fueron alimentados con dieta alta en grasa con restricción de metionina y deficiente en colina (HFCD) durante 8 semanas para inducir la fibrosis hepática y metionina colina deficientes (MCD). Gas6, niveles solubles de AXL (sAXL) y MER se midieron mediante ELISA. El contenido de colágeno se midió mediante la tinción con Sirius Red y la cuantificación del software de imagen. La activación de HSC, la inflamación hepática y la producción de citoquinas/quimioquinas

se midieron mediante qPCR, análisis de Array de mRNA, Western Blot y ELISA.

Resultados: Ratones alimentados con dieta HFCD mostraron una esteatosis hepática y una fibrosis significativas que disminuyeron claramente tras el tratamiento oral con BGB324. Resultados similares se obtuvieron con el modelo MCD. Los ratones NASH tenían niveles séricos de AXL soluble (sAXL) aumentados y regulación positiva de la metaloproteinasa ADAM10 en el hígado. La inhibición de ADAM10 disminuyó la secreción de sAXL (50%), mientras que la inhibición o silenciamiento de AXL redujo la activación de HSC en células LX2. El análisis transcripcional de hígados de ratones NASH tratados con BGB324 reveló una reducción en los genes clave implicados en la fibrosis hepática y en la inflamación hepática. Muestras de pacientes con diferentes grados de enfermedad hepática no alcohólica mostraron que los niveles en suero de Gas6 y MERTK solamente se encontraban incrementados en los pacientes cirróticos. Sin embargo, los valores de AXL se hallaban incrementados en todos los grupos desde la esteatosis, siendo el aumento de AXL progresivo, paralelo al deterioro de la funcionalidad hepática.

Conclusiones: Los pacientes con NASH presentan niveles elevados de AXL, correlacionados con el desarrollo de la patología. La inhibición de AXL en modelos experimentales de NASH reduce tanto la fibrosis como la inflamación hepática, proporcionando una diana potencial para el tratamiento, de rápida aplicación clínica.

79. EL CAP PERMITE EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA E IDENTIFICA TANTO A PACIENTES DE ALTO RIESGO VASCULAR COMO A PACIENTES CON UNA ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA

M. González^a, J. Abad^b, M.D. Escudero^c, M.T. Arias-Loste^a, M. Hernández-Conde^b, P. Iruzubieta^a, A. Estébanez^a, L. Puchades^c, E. Llop^b, J. Cabezas^a, M.A. Serra^c, J.L. Calleja^b y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, CIBERehd, Santander. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. ^cServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia (HUCV), INCLIVA, Valencia.

Introducción: La enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) ha incrementado su prevalencia en paralelo al aumento de obesidad y síndrome metabólico. El objetivo es conocer la prevalencia de EHDG en población general española y analizar los factores asociados con EHDG avanzada.

Métodos: Estudio transversal de base poblacional realizado en julio 2015-mayo 2017. Los sujetos se seleccionaron de forma aleatoria estratificando por sexo, estado socioeconómico y ámbito rural-urbano. Se obtuvieron datos clínicos, antropométricos, analíticos y elastografía de transición (ET) con medida de la atenuación del ultrasonido (CAP). A todos los sujetos con alteración del perfil hepático y/o ET > 7 kPa se les realizó, además, estudio de hepatopatía y ecografía.

Resultados: De 5.520 participantes (edad media 49,4; varones 45%), se dispone de CAP en 4.761 casos, siendo éste compatible con esteatosis de cualquier etiología en 2.328 (48,9%). El diagnóstico de EHDG se basó en CAP > 248 y/o hiperecogenicidad hepática en ausencia de otras causas de hepatopatía, resultando una prevalencia del 44,8% (2.420 casos). De ellos, un 30,8% presentaron alteración del perfil hepático y 6,3% ET > 7 kPa. La práctica totalidad de los pacientes con un elevado riesgo vascular se asociaron a un CAP > 280 (42/57). Las características antropométricas y analíticas de esta población en función de la presencia de fibrosis significativa por ET se muestran en la tabla. La edad, perímetro abdominal y la

	Sin esteatosis hepática (n = 2.338)	P (1)	EHDG no avanzada (n = 2.267)	EHDG avanzada (n = 53)	P (2)
Sexo masculino (%)	865 (37)	0,00	1.213 (53,5)	106 (69,3)	0,00
Edad (años) (%)	47 (20-80)	0,00	54 (18,80)	58 (23-80)	0,00
IMC (rango)	24,41 (16,42-48,55)	0,00	28,49 (16,94-47,94)	32,15 (19,31-49,13)	0,00
Normopeso (%)	1.331 (57,1)	0,00	414 (18,3)	15 (9,9)	0,00
Sobrepeso (%)	790 (33,9)		1.005 (44,5)	31 (20,5)	
Obesidad (%)	209 (9)		838 (37,1)	105 (69,5)	
Perímetro abdominal (cm) (rango)	83 (58-134)	0,00	97 (60-139)	119 (67-140)	0,00
TAs (mmHg) (rango)	127 (80-206)	0,00	136 (86-230)	144 (100-209)	0,00
TAd (mmHg) (rango)	78 (44-118)	0,00	82 (44-126)	85 (60-110)	0,02
Alcohol > 30 g/d (%)	132 (16)	0,018	229 (19)	38 (30-4)	0,002
S0 (%)	2.378 (100)		65 (2,9)	9 (6)	0,00
S1 (%)	0		563 (25)	19 (12,8)	
S2 (%)	0		288 (12,8)	10 (6,7)	
S3 (%)	0		1.337 (59,3)	111 (74,5)	
HTA (%)	nd		210 (34,8)	67 (63,2)	0,00
DM 2 (%)	nd		64 (10,6)	51 (48,6)	0,00
Hipercolesterolemia (%)	nd		244 (40,4)	58 (54,7)	0,006
Hipertrigliceridemia (%)	nd		99 (16,4)	31 (29,5)	0,001
Riesgo CV alto (%)	nd		42 (1,9)	12 (7,8)	0,00
Alteración perfil hepático (%)	257 (11)	0,00	649 (28,6)	97 (63,4)	0,00
GPT (U/l) (rango)	18 (3-433)	0,00	24 (4-440)	38 (8-184)	0,00
GOT (U/l) (rango)	22 (8-273)	0,00	23 (9-371)	30 (13-275)	0,00
GGT (U/l) (rango)	16 (1-1.204)	0,00	25 (2-1.482)	47 (10-2.311)	0,00
Bilirrubina total (mg/dl) (rango)	0,5 (0,1-4,8)	0,00	0,4 (0,1-4,3)	0,5 (0,1-2,4)	0,00
Albumina (g/l) (rango)	4,4 (3,3-5,2)	ns	4,5 (3-6,8)	4,5 (3,1-5)	ns
Colesterol total (mg/dl) (rango)	194 (62-311)	0,00	204 (95-366)	187 (85-361)	0,00
LDL (mg/dl) (rango)	110 (11-242)	0,00	116 (11-240)	98 (9-257)	0,00
HDL (mg/dl) (rango)	69 (28-119)	0,00	52 (22-148)	46 (20-48)	0,00
Triglicéridos (mg/dl) (rango)	75 (4-964)	0,00	120 (9-1.071)	591 (26-617)	0,01
HOMA-IR > 2,6 (%)	nd	0,00	202 (55)	35 (68,6)	ns
HbA1c (%) (rango)	5,3 (4,2-7,9)	0,00	5,5 (4,5-10,8)	5,9 (4,8-13,7)	0,00

Expresión de variables cualitativas: frecuencia (porcentaje). Expresión de variables cuantitativas no paramétricas: mediana (rango). P (1) valor de significación estadística entre sujetos sin esteatosis frente a pacientes EHDG. P (2) valor de significación estadística entre sujetos con EHDG no avanzada y avanzada. Riesgo cardiovascular alto: > 50 años + hipertensión + HOMA > 2,5 + dislipemia. IMC: índice de masa corporal; TAs: tensión arterial sistólica; TAd: tensión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: homeostasis model assessment; nd: no disponible; ns: no significativo.

presencia de DM2 se asoció con una EHDG avanzada en el análisis multivariado.

Conclusiones: La estimación de la esteatosis hepática mediante CAP no solo identifica a los pacientes con una EHDG, sino que es capaz de caracterizar a un grupo de pacientes con alto riesgo vascular. Además, cuando se asocia a ET, permite la detección de sujetos con una EHDG avanzada, incluso en sujetos con transaminasas normales. Esta elevada prevalencia traduce la necesidad de un diagnóstico precoz que permita aplicar estrategias terapéuticas de forma temprana.

80. PAPEL PROTECTOR DE AKKERMANSIA SPP. FRENTE AL DESARROLLO DE NAFLD ASOCIADO A OBESIDAD EN RATONES LIBRES DE GÉRMENES TRASPLANTADOS CON MICROBIOTA INTESTINAL DE DONANTES TRATADOS CON DIETA RICA EN GRASA Y QUERCETINA

D. Porras^a, E. Nistal^{a,b}, S. Martínez-Flórez^a, J.L. Olcoz^{b,c}, R. Jover^{c,d,e}, F. Jorquera^{b,c}, J. González-Gallego^{a,c}, M.V. García-Mediavilla^{a,c} y S. Sánchez-Campos^{a,c}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León.

^bDepartamento de Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^dUnidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, Valencia.

^eDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia.

Introducción: La modulación de la microbiota intestinal se ha planteado como una posible alternativa terapéutica en el tratamiento de obesidad, síndrome metabólico y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD).

Objetivos: Investigar el efecto protector del trasplante de microbiota y el uso del flavonol quercetina como prebiótico en ratones libres de gérmenes (GFm) en un modelo de NAFLD.

Métodos: Ratones alimentados con una dieta rica en grasa (HFD) suplementada o no con quercetina fueron seleccionados como donantes para el trasplante: donantes control (dC), HFD (dHFD- y dHFD+ como respondedor y no respondedor a la dieta,) y control y HFD suplementados con quercetina (dCQ y dHFDQ). Los ratones GF fueron colonizados con las heces de los donantes y alimentados durante 16 semanas con dieta HFD o control. Las comunidades bacterianas se identificaron mediante secuenciación del ARNr 16S.

Resultados: En los ratones que recibieron la microbiota de los donantes dC, dCQ, dHFD- y dHFDQ alimentados con HFD se detectó una mayor representación del filo Verrucomicrobia y del género Akkermansia. Por el contrario, dichos filo y género se encontraron ausentes en los receptores de la microbiota dHFD+. La abundancia relativa de Akkermansia en los distintos grupos mostró una correlación inversa con la ganancia de peso corporal, el índice de actividad de NAFLD (índice NAS), y el desarrollo de resistencia a la insulina (HOMA-IR). La evaluación de estos parámetros señaló la existencia de dos fenotipos metabólicos protectores exhibidos por los ratones trasplantados con la microbiota dHFD- y dHFDQ y un fenotipo predisponente inducido por la microbiota dHFD+. Los fenotipos protectores dieron lugar a una menor endotoxemia y producción de etanol, así como una menor expresión de los receptores TLR4 y NLRP3 cuando se administró la dieta HFD. Por el contrario, el fenotipo dHFD+ presentó un patrón predisponente a la alteración del eje intestino-hígado independientemente de la dieta, así como una disfunción de la microbiota manifestada por una menor producción de ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato). Estas alteraciones se correlacionaron también con la abundancia de Akkermansia, positivamente en el caso de la pro-

ducción de butirato y negativamente en la expresión del receptor NLRP3.

Conclusiones: El trasplante de microbiota intestinal dio lugar al establecimiento de determinados perfiles de microbiota responsables de la aparición de fenotipos metabólicos con diferente predisposición al desarrollo de NAFLD y síndrome metabólico, señalando una importante contribución del género Akkermansia en el mantenimiento de un perfil metabólico sano en un mecanismo que involucra el mantenimiento de la funcionalidad de la microbiota y la integridad de la barrera intestinal.

Financiado por BFU2013-48141-R, LE063U16 (JCyL/Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)) y GRS 1428/A/16. CIBERehd está financiado por el ISCIII.

81. EVENTOS CLÍNICOS EN LA HISTORIA NATURAL DE PACIENTES CON EHGNA INCLUIDOS EN EL REGISTRO NACIONAL HEPAMET

J. Ampuero^a, R. Aller^b, R. Gallego-Durán^a, J.M. Bañales^c, J. Crespo^d, N. Mora-Cuadrado^b, C. García-Monzón^e, M.J. Pareja^f, E. Vilar-Gómez^g, R. Jiménez-Aguero^h, J. Caballería^h, M.T. Arias-Loste^d, D. Escudero-Garcíaⁱ, J. Gómez-Camarero^j, J.L. Calleja^k, D.A. de Luis Román^b, Á. González-Rodríguez^e, M. Latorre^l, A. Albillos^m, V. Aguilar-Urbanoⁿ, J. Salmerónⁿ, J.L. Olcoz-Goñi^o, P. Aspichueta^p, Á. Santos-Laso^c, O. lo Iacono^q, P. Iruzubieta^d, I. Graupera^h, M. García-Torres^e, E. Badía-Aranda^l, J. Abad^h, R. Francés^h, H. Pastor-Ramírez^g, E. del Pozo-Maroto^e, M. Diago^l, R. Martín-Mateos^m, S. Benlloch^s, C.M. Fernández-Rodríguez^t, J. García-Samaniego^u, P. Estévez^v, R.J. Andrade^w, J. Turnes^x y M. Romero-Gómez^a

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, CiberEHD, Sevilla. ^bHospital Clínico Universitario de Valladolid, Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Universidad de Valladolid. ^cInstituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Ikerbasque, CIBERehd, San Sebastián.

^dHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

^eHospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. ^fHospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^gInstituto Nacional de Gastroenterología, La Habana, Cuba. ^hHospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBPAS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona. ⁱHospital Clínico de Valencia. ^jHospital Universitario de Burgos. ^kHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

^lHospital General Universitario de Valencia. ^mHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁿAgencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. ^oHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^pHospital Universitario de León. ^qInstituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^rHospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^sCIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^tHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^uHospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^vHospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^wComplejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^xUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^yComplejo Hospitalario de Pontevedra.

^zHospital General Universitario de Valencia. ^{aa}Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^{ab}Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. ^{ac}Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^{ad}Hospital Universitario de León. ^{ae}Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^{af}Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^{ag}CIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^{ah}Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^{ai}Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^{aj}Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^{ak}Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^{al}Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^{am}Complejo Hospitalario de Pontevedra.

^{an}Hospital Universitario de León. ^{ao}Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^{ap}Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^{aq}CIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^{ar}Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^{as}Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^{at}Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^{au}Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^{av}Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^{aw}Complejo Hospitalario de Pontevedra.

^{ax}Hospital Universitario de León. ^{ay}Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^{az}Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^{ba}CIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^{bb}Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^{bc}Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^{bd}Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^{be}Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^{bf}Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^{bg}Complejo Hospitalario de Pontevedra.

^{bh}Hospital Universitario de León. ^{bi}Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^{bj}Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^{bk}CIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^{bl}Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^{bm}Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^{bn}Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^{bo}Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^{bp}Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^{bq}Complejo Hospitalario de Pontevedra.

^{br}Hospital Universitario de León. ^{bs}Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^{bt}Hospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^{bu}CIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^{bv}Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^{bw}Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^{bx}Hospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^{by}Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^{bz}Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^{ca}Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Objetivos: Describir la aparición de eventos hepáticos, cardiovasculares, renales y metabólicos, y determinar la influencia de la

Tabla P-81

	Exitus	Evento cardiovascular renal	Insuficiencia renal	Procesos neoplásicos	DM	HDL bajo	Hipertrigliceridemia	HTA
F0	0,5%	2,7%	2%	3,4%	5,3%	17,6%	7,2%	4,5%
F1	0%	5,2%	3,6%	0,7%	3,9%	25,9%	10,2%	8,3%
F2	1,9%	7,8%	3,8%	1,9%	3,1%	28,6%	6,1%	11,4%
F3	4,8%	3,8%	6%	4,8%	16,1%	30,4%	2,8%	4,5%
F4	2,4%	0%	10,3%	12,2%	28,6%	16,7%	20%	17,6%
p	0,041	0,271	0,366	0,030	0,072	0,530	0,155	0,122
Log rank	9,950	5,161	4,309	10,743	8,592	3,170	6,664	7,286
F0-2	0,6%	4,2%	2,8%	2,2%	4,4%	21,6%	8%	6,9%
F3-4	3,8%	2,4%	7,6%	7,7%	20%	25,7%	9,8%	10,3%
p	0,040	0,485	0,334	0,030	0,007	0,883	0,911	0,542
Log rank	4,200	0,488	0,993	4,728	7,218	0,022	0,012	0,372
No NASH	0,8%	2,7%	2,7%	3%	6,1%	17,1%	9,6%	0%
NASH	1,5%	5,2%	4,4%	2,7%	6%	32,1%	5,8%	2,3%
p	0,149	0,431	0,343	0,885	0,985	0,141	0,465	0,756
Log rank	2,086	0,619	0,898	0,021	0,001	2,172	0,533	0,097

histología en la historia natural de pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Métodos: Estudio multicéntrico que incluyó 568 pacientes con biopsia hepática del registro nacional HEPAmet. La esteatohepatitis fue definida por el SAF score (esteatosis, balonización e inflamación lobulillar) y la fibrosis hepática por la escala Metavir. Eventos evaluados: a) exitus; b) progresión de fibrosis, mediante FIB-4; c) cirrosis descompensada; d) eventos cardiovasculares; e) insuficiencia renal; f) aparición de disturbios metabólicos (DM, dislipemia, hipertrigliceridemia, HTA); g) procesos neoplásicos. El seguimiento fue considerado desde la fecha de la biopsia hasta la última visita o exitus ($2,6 \pm 2,7$ años).

Resultados: En la cohorte general (50% hombres, edad 50 ± 11 años, IMC $35,7 \pm 9$), el 46,7% (265/568) tenían esteatohepatitis. Distribución de fibrosis hepática: F0 (36,6%; 208/568), F1 (26,8%; 152/568), F2 (18,3%; 104/568), F3 (11,1%; 63/568) y F4 (7,2%; 41/568). Principales factores de riesgo de EHGNA: obesidad (56,7%; 322/496), HTA (46,3%; 260/562), hipertrigliceridemia (38,8%; 215/554), dislipemia (32,4%; 159/490), DM (31,7%; 178/562). Durante el seguimiento, observamos: a) exitus 1,2% (7/568); b) progresión de fibrosis 12% (39/325); c) cirrosis descompensada 12,2% (5/41); d) enfermedad cardiovascular 3,9% (16/417); e) insuficiencia renal 3,8% (14/368); f) aparición DM 5% (19/384), dislipemia 22,2% (50/225), hipertrigliceridemia 8,3% (28/339), HTA 7,3% (22/302); g) procesos neoplásicos 3,2% (18/568). La distribución de eventos según histología se muestra en la tabla.

Conclusiones: El riesgo de mortalidad está aumentado en pacientes con fibrosis avanzada, así como el desarrollo de procesos neoplásicos e insuficiencia renal. Dichos pacientes son propensos a desarrollar disturbios metabólicos durante su historia natural, especialmente DM.

82. FIBROSIS HEPÁTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA: ALGORITMO DE DETECCIÓN EN LA POBLACIÓN

LL. Caballería Rovira^{a,b}, G. Pera Blanco^{a,b}, I. Arteaga Pillasagua^a, LL. Rodríguez González^{a,b}, C. Expósito Martínez^a, I. Graupera García-Milà^{b,c}, N. Fabrellas Padres^d, P. Torán Monserrat^{a,b}, J. Caballería Rovira^{b,c} y P. Ginés Gibert^{b,c}

^aUSR Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, Barcelona. ^bCIBERehd. ^cServicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona. ^dEscuela de Enfermería, Universidad de Barcelona.

Introducción: La cirrosis hepática es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Actualmente la mayoría de los casos de cirrosis se diagnostican cuando los pacientes desarrollan descompensaciones. El diagnóstico precoz de fibrosis puede prevenir la cirrosis y mejorar su supervivencia. En este sentido, la detección de fibrosis desde la atención primaria puede ser útil. Aunque se han propuesto varios algoritmos, ninguno de ellos se basan en datos poblacionales.

Métodos: Datos procedentes de un estudio poblacional que incluyó 3,014 sujetos (18-75 años), sin enfermedad hepática conocida, identificados aleatoriamente de la población general mediante llamadas telefónicas. La evaluación de la fibrosis hepática se realizó midiendo la rigidez hepática (LS) con elastografía transitoria (TE). El mejor punto de corte de LS para el diagnóstico de fibrosis (\geq F2) fue de 9,2 kPa y se determinó mediante el análisis de LS en un subgrupo de 92 sujetos en los que se evaluó la fibrosis hepática mediante biopsia hepática.

Resultados: La prevalencia global de fibrosis hepática fue del 3,2% y la causa principal en la mayoría de los casos fue debido a hígado graso no alcohólico (HGNA). La prevalencia de fibrosis en pacientes con al menos un factor de riesgo para HGNA (obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión arterial o síndrome metabólico) fue del 5,0%, en comparación con el 0,4% en pacientes sin factores de riesgo (1.269 sujetos, 42,1%). Analizamos la precisión de los siguientes índices en la predicción de fibrosis en pacientes con factores de riesgo para HGNA: AST/ALT, NAFLD fibrosis score, FIB-4 y FLI (Fatty Liver Index, que estima la cantidad de grasa en el hígado y incluye índice de masa corporal, perímetro abdominal, GGT y triglicéridos). FLI tuvo el mejor valor predictivo negativo (99,7%). Los pacientes con FLI < 60 tenían una prevalencia muy baja de fibrosis hepática (2 de 628 sujetos, 0,3%). Por contra, la prevalencia de fibrosis entre sujetos con FLI > 60 fue del 8,6% ($p < 0,001$). Con estos resultados, solo el 35,7% de la población de 18-75 años debería someterse a un cribado para detectar la presencia de fibrosis con TE. El algoritmo fue igualmente eficaz cuando se excluyeron los sujetos menores de 45 años.

Conclusiones: Un algoritmo basado en la evaluación de la fibrosis hepática utilizando TE $\geq 9,2$ kPa en sujetos con factores de riesgo de HGNA y FLI > 60 permite la detección de la mayoría de sujetos con fibrosis hepática y reduce notablemente el número de sujetos que se deben cribar.

83. EFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO Y NAFLD EN UN MODELO *IN VIVO* DE OBESIDAD TEMPRANA

S. Carbajo-Pescador^a, D. Porras^a, S. Martínez-Flórez^a, M.V. García-Mediavilla^{a,b}, M.J. Cuevas^a, J.L. Mauriz^{a,b}, E. Nistal^{a,c}, J. González-Gallego^{a,b} y S. Sánchez-Campos^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

^cServicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León.

Introducción: La obesidad infantil representa uno de los principales problemas de salud pública, y se asocia al desarrollo de síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico (NAFLD) y alteraciones de la microbiota intestinal. Esta descrita la capacidad del ejercicio físico en el tratamiento de distintas patologías como la obesidad y el síndrome metabólico asociado, siendo capaz de modular la microbiota intestinal.

Objetivos: Investigar el efecto del ejercicio físico sobre la microbiota intestinal y el estado metabólico en un modelo *in vivo* de obesidad temprana, síndrome metabólico y NAFLD.

Métodos: Ratas Wistar machos de 21 días fueron alimentadas con dieta control (C) o rica en grasa (HFD) durante 6 semanas, realizando a continuación un protocolo de entrenamiento interválico de alta intensidad durante 5 semanas. Se monitorizaron las variaciones en el peso corporal y en los parámetros bioquímicos asociados con el síndrome metabólico. Se analizó la expresión de genes implicados en lipogénesis, inflamación y estrés oxidativo mediante RT-qPCR, así como la concentración total de bacterias y la relación firmicutes/bacteroidetes en muestras fecales, mediante qPCR.

Resultados: HFD incrementó la ganancia de peso corporal, la grasa visceral (+15%, +44%, vs C), el desarrollo de esteatosis como principal hallazgo histológico (NAS: 3,4), el daño hepático (AST: +12%; ALT: +45%, LDH: +36%), aumentando los triglicéridos hepáticos (TG: +58%) y la resistencia a la insulina (HOMA-IR: +22%). El incremento del acúmulo intrahepático de lípidos se asoció con una alteración en la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico (SREBP-1c: +94%; FAT/CD36: +95%; FAS: +57%), acompañado por la activación del eje intestino-hígado, del inflammasoma y el estrés oxidativo (TLR4: +286%; TNF- α : +154%; NLRP3: +70%; CYP2E1: +380%, vs C). HFD provocó disbiosis caracterizada por un incremento en la relación firmicutes/bacteroidetes y una menor concentración de bacterias totales. La realización de ejercicio compensó dicha disbiosis. Además, el protocolo de entrenamiento en ratas HFD disminuyó la ganancia de peso corporal (-17%), la resistencia a la insulina (HOMA-IR: -37%), el daño hepático (ALT: -20%) y la esteatosis (-25%), reduciendo los TG hepáticos (-25%), gracias a su capacidad para modular el metabolismo lipogénico (SREBP-1c: -42%; FAT/CD36: -38%; FAS: -27%), reducir la lipotoxicidad subsecuente y mejorar la respuesta inflamatoria inducida por la alteración del eje intestino-hígado (TLR4: -26%; TNF- α : -5%; NLRP3: -3%; CYP2E1: -43%, vs HFD).

Conclusiones: Nuestros resultados apoyan el uso de protocolos de ejercicio físico para modular la microbiota intestinal en el tratamiento de la obesidad infantil y el desarrollo del síndrome metabólico y NAFLD, avalando su capacidad antiinflamatoria, moduladora del metabolismo lipídico y prebiótica.

Con el apoyo de LE063U16 (FEDER) y GRS1428/A/16. CIBERehd es financiado por el Instituto de Salud Carlos III (España).

84. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN EHGNA: ESTUDIO GENÉTICO Y FUNCIONAL DE FGF-21

R. Gallego-Durán^{a,b}, F. Martín-Bermudo^c, J. Ampuero^{a,b}, J.A. del Campo^d, H. Pastor-Ramírez^{a,b}, M.J. Pareja^e, A. Gil-Gómez^{a,b}, Á. Rojas^{a,b}, M.C. Rico^{a,b}, R. Millán^{a,b}, R. Montero-Vallejo^{a,b}, L. Álvarez-Amor^c, A. Rojas^c, M.T. Arias-Loste^f, J. Abad^g, R. Muñoz^{a,b}, J.L. Calleja^g, R.J. Andrade^h, J. Crespo^f, C. García-Monzónⁱ y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ^bUGC Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cStem Cell Unit, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla. ^dUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

^eUnidad de Anatomía Patológica, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^fServicio de Gastroenterología y Hepatología, IDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^gUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^hUGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd, IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁱUGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid.

Introducción y objetivos: El factor de crecimiento de fibroblasto 21 (FGF21) juega un papel central en la homeostasis glucídica y lipídica, actuando como un potente activador de la toma de glucosa. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar el papel de FGF21 en la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EGHNA).

Métodos: Este estudio incluyó: (i) Evaluación de la expresión de FGF21 en hígado de pacientes (n = 20, 10/20 NASH, 10/20 esteatosis simple) y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (n = 30) (ii) Evaluación de FGF21 circulante en suero de 38 pacientes (n = 38, 19/38 NASH, 19/38 esteatosis simple) (iii) Análisis de un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) localizado en el gen FGF21 (rs838133) en 225 pacientes, así como del SNP localizado en PNPLA3 (rs838409). La evaluación de daño hepático se realizó mediante Kleiner, analizando la fibrosis y el NAS score. La fibrosis significativa (F2-F3-F4) se evaluó de forma semicuantitativa (iv) Evaluación de acumulación intrahepática de fgf21 por inmunohistoquímica en un modelo de ratón C57BL/6J con dieta rica en grasa y deficiente en metionina y colina (HFD-MCD).

Resultados: (i) La expresión hepática de FGF21 se encontró sobre-expresada en NASH (3,45±4,0) vs esteatosis simple (0,63±0,90). Además, estaba asociada al índice de masa corporal (n = 0,75; p = 0,004) y a los valores de HOMA-IR (r = 0,79, p = 0,001). No se detectaron productos de PCR en PBMC (ii) Los pacientes con NASH (2,17 ± 0,77 vs 1,55 ± 0,79; p = 0,025) y degeneración balonzante (2,30 ± 0,71 vs 1,69 ± 0,76; p = 0,045) mostraron niveles incrementados de FGF21 en suero. Los niveles de FGF21 correlacionaron significativamente con la puntuación NAS Score (r = 0,364, n = 37, p = 0,027). Ningún paciente presentó niveles de FGF21 por debajo del límite de cuantificación (iii) Tras el estudio multivariado, las variables asociadas de manera independiente con la fibrosis significativa fueron: Alelo A del SNP rs838133 de FGF21 [OR 3,91 (IC95% 1,09-14,06); p = 0,006]; edad [OR 1,07 (IC95% 1,03-1,11); p = 0,001]; diabetes mellitus tipo 2 [OR 4,08 (IC95% 1,51-10,97); p = 0,005] y finalmente la ALT [OR 1,03 (IC95% 1,01-1,04); p = 0,000]. El AUROC obtenida para la predicción de fibrosis significativa fue de 0,89 [IC95% CI 0,85-0,95] (iv) Los niveles de expresión proteicos de fgf21 analizados por inmunohistoquímica se encontraron incrementados en hígados de ratones HFD-MCD vs controles (p < 0,001).

Conclusiones: La expresión del gen de FGF21, tanto a nivel hepático como circulante, se encontró incrementada en pacientes con NASH. Ser portador del genotipo AA de FGF21 confiere susceptibilidad al desarrollo de fibrosis significativa, así como portar el

genotipo GG de PNPLA3 al desarrollo de NASH. En el modelo animal la expresión de extractos proteicos de fgf21 se asoció a la presencia de lesión hepática.

Agradecimientos: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PC-0148-2016-0148).

85. EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL INFLUYE EN LOS VALORES DE ESTEATOSIS MEDIDOS CON EL CAP DE LA SONDA M DEL FIBROSCAN®. ¿CUÁNDO DEBEMOS EVALUAR LA ESTEATOSIS CON LA SONDA XL?

T. Broquetas, L. Canillas, M. Puigvehí, R. Fernández, G. Díaz, S. Coll, M. García-Retortillo, N. Cañete, X. Bessa, R. Solá y J.A. Carrión

Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), UAB, Barcelona.

Introducción: La sonda XL del FibroScan® es útil para estimar la fibrosis hepática mediante elastografía en pacientes obesos. El índice de masa corporal (IMC > 35) y el perímetro abdominal (PA > 117) identifican los pacientes en los que los valores de la sonda XL son comparables con la sonda M (Puigvehí et al. JGH 2017). El CAP es un parámetro del FibroScan® que cuantifica de forma no invasiva el grado de esteatosis. Sin embargo, los valores del CAP dependen tanto del grado de esteatosis como del IMC (Petta et al. Hepatology 2016). Recientemente se ha incorporado la determinación del CAP en la sonda XL. Por el momento, no existen estudios que hayan comparado los valores de CAP con la sonda M y la sonda XL en pacientes obesos.

Objetivos: Evaluar la correlación de los valores del CAP obtenidos mediante la sonda M y XL, en una población de pacientes con índice de masa corporal elevado (IMC \geq 28 kg/m²). Evaluar el impacto del IMC en los valores del CAP con las diferentes sondas. **Material y métodos:** Estudio prospectivo no aleatorizado en el que se evaluaron de forma consecutiva desde abril a octubre de 2017 todos los pacientes con hepatopatía crónica e IMC \geq 28 kg/m². La medición con la sonda M y XL de FibroScan® fue realizada el mismo día y por el mismo explorador. Se han analizado los datos clínicos, antropométricos, analíticos y elastográficos.

Resultados: Se evaluaron 386 pacientes con IMC \geq 28 kg/m² y hepatopatía crónica (37% VHC, 31% hígado graso no alcohólico, 14% VHB, 7% alcohol y 11% otras etiologías). Se excluyeron 89 (23%) pacientes evaluados por un explorador con poca experiencia (< 500 exploraciones), 90 (23%) en los que se obtuvieron valores sólo con la sonda XL, 22 (5,7%) solo con la sonda M y 4 (1%) con ninguna sonda. Se han considerado para el análisis 181 (47%) pacientes evaluados con ambas sondas M y XL por personal experimentado. La edad mediana (rango) fue de 57 (27-93) años, el 61% eran varones y el 52% eran diabéticos. El 37% presentaban un IMC (kg/m²) de 28-30, el 50% de 30-35 y el 13% un IMC \geq 35. La distancia piel-capsula fue de 18 (13-24) mm en los pacientes con IMC < 30 kg/m², de 20 (11-25) mm en pacientes con IMC 30-35 kg/m² y de 22 (15-25) mm en los pacientes con IMC > 35 kg/m². La correlación del CAP con sonda M y sonda XL fue $\rho = 0,78$ ($p < 0,001$). No existieron diferencias entre los valores medianos de CAP (dB/m²) con sonda M y sonda XL (275 vs 277) ($p = ns$). Sin embargo, el análisis estratificado demostró que los pacientes con IMC \geq 35 kg/m², presentan valores del CAP con sonda M significativamente inferiores que con sonda XL (278 vs 287, $p = 0,014$) probablemente debido a una menor distribución de la grasa en la zona cortical del hígado.

Conclusiones: El CAP medido con sonda M y sonda XL presenta una buena correlación. Sin embargo, en pacientes con IMC \geq 35 kg/m² los valores del CAP con sonda M infra estiman el grado de esteatosis por lo que en estos pacientes se debe evaluar la esteatosis mediante el CAP con la sonda XL.

86. HEPATIC CD36 EXPRESSION AND TRASLOCATION TO THE PLASMA MEMBRANE ARE INCREASED UNDER HYPOXIC CONDITIONS

P. Marañón^a, F. Meléndez-Rodríguez^b, E. Rey^a, M. Gil-Valle^a, M. Torres-Capelli, J. Aragonés^b, Á. González-Rodríguez^a y C. García-Monzón^a

^aUnidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid.

^bUnidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the hepatic component of the metabolic syndrome and is characterized by the progression from a benign steatosis to more severe liver injuries directly associated with lipotoxicity such as nonalcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It is well known that the intracellular lipid accumulation characteristic of steatosis results from an imbalance between the pathways involved in hepatic lipid homeostasis, including those that regulate hepatic free fatty acid (FFA) uptake. Recent evidence indicates that NAFLD severity is affected by obstructive sleep apnoea syndrome, a recurrent upper-airway obstruction during sleep, characterized by periods of intermittent hypoxia (IH). Indeed, dysregulation of the normal oxygen gradient in the liver that promotes the stabilization of the hypoxia-inducible factors (HIFs) can induce liver steatosis and inflammation. The aim of this study was to investigate the effect of hypoxia on hepatic fatty acid uptake, focusing on the modulation of the Fatty Acid Translocase CD36 in both murine and cellular experimental models under hypoxic conditions.

Methods: NAFLD score and hepatic CD36 expression were analysed in livers from Von Hippel-Lindau knockout (VHL KO) mice, which display an overexpression of HIFs, and in livers from mice submitted to an IH protocol. In addition, accumulation of intracellular lipids and both total and membrane content of CD36 were determined in Huh7 cells submitted to a hypoxic environment.

Results: Livers from VHL KO mice exhibited borderline or definitive NASH due to the presence of steatosis, inflammation and hepatocyte ballooning, and hepatic features of simple steatosis were observed in livers from mice submitted to IH. Moreover, CD36 levels and its translocation to the plasma membrane of the hepatocytes were elevated in both murine models. Interestingly, hypoxia itself enhanced lipid accumulation monitored by Nile Red staining in Huh7 cells. An increase of both total content and translocation to the plasma membrane of CD36 was detected in these cells under hypoxic conditions (1%O₂ for 24 and 48 hours).

Conclusions: Taken together these data indicate an important role of CD36 in hypoxia-induced lipid accumulation in the liver, and suggest that hypoxia may play a key pathogenic role in the development of hepatic steatosis and in the progression of NAFLD.

87. RELACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO, OBESIDAD Y CONSUMO DE ALCOHOL CON LA ESTEATOSIS HEPÁTICA EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO DE PACIENTES REMITIDOS POR HIPERFERRITINEMIA

A. Castiella Eguzkiza^a, E. Zapata Morcillo^b, I. Urreta Barallobre^b, L. Zubiaurre Lizarralde^a, P. Otazua Mendizábal^c, J.M. Alustiza Echeverría^{b,d}, E. Salvador Pardo^{b,d} y J.I. Emparanza Knorr^b

^aHospital de Mendara, Guipúzcoa. ^bHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^cHospital de Mondragón, Guipúzcoa.

^dOsatek Donostia, San Sebastián.

Introducción: En los países occidentales, aproximadamente el 25% de la población padece un síndrome metabólico (SM). La pre-

sencia de hiperferritinemia (HF) en pacientes con SM es frecuente (hiperferritinemia dismetabólica). La esteatosis hepática (EH) se sospecha con frecuencia en los pacientes con SM. El alcohol y la obesidad también se relacionan con EH. El objetivo de este trabajo fue estudiar la prevalencia de SM en los pacientes enviados por HF a 6 hospitales del País Vasco y estudiar de EH determinada mediante RM en estos pacientes. Así mismo, estudiamos si existe una relación entre el IMC, consumo de alcohol y EH.

Métodos: Estudio prospectivo de 312 pacientes consecutivos con HF (> 200 mg/L mujeres, > 300 mg/L hombres) llevado a cabo de diciembre de 2010 a abril del 2013. El SM se definió por los criterios diagnósticos habituales (Circulation 2009). Se llevó a cabo RM para estudio EH. Realizamos sistemáticamente la secuencia T1w en fase y en fase opuesta.

Resultados: 312 pacientes incluidos (272 hombres/40 mujeres). Edad media 55 (DE 13,5); ferritina media 729,6 (DE 449,6); Saturación de transferrina media 40,8 (DE 15,8); En 276 de los 312 pacientes tuvimos todos los datos para determinar la presencia de SM: 115/240 hombres (48%) y 20/36 mujeres (55,6%), 135 pacientes, presentaron SM. En 141 pacientes (51%) no se diagnosticó SM (NSM): 125/240 hombres (52%) y 16/36 mujeres (44,4%). En 286 pacientes se llevó a cabo un estudio RM para determinar presencia de EH: en 196 no se halló esteatosis; 90 tuvieron esteatosis (31,47%). En 251 pacientes se recogieron todos los criterios para determinar la presencia de SM y RM para esteatosis: Grupo NSM (128): no esteatosis 103, esteatosis 25; Grupo SM (123): no esteatosis 72, esteatosis 51 (total: no esteatosis 175, esteatosis 76). Cuando estudiamos si la presencia de esteatosis hepática era más frecuente en el Grupo SM que en el NSM, los resultados fueron estadísticamente significativos ($p = 0,000$). Estudiamos si el IMC y la EH estaban directamente relacionadas: EH fue más frecuente en el grupo $IMC > 30$: $IMC < 25-11$: 52 (21,15); $IMC 25-30$: 23/105 (21,90%); $IMC > 30-45$: 56/129 (43,41%); los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos ($p = 0,000$). También evaluamos la relación entre el consumo de alcohol y EH. El consumo de alcohol estaba directamente relacionado con la presencia de EH: 43/196 pacientes (21,94%) -no alcohol-consumo leve-; 32/90 (35,56%) moderado/alto consumo. Los resultados fueron estadísticamente significativos ($p = 0,015$).

Conclusiones: Cerca del 50% de los pacientes enviados por HF a los hospitales del país vasco tienen SM; los pacientes con SM tienen esteatosis hepática con más frecuencia que los pacientes sin SM. El IMC y el consumo de alcohol se relacionan directamente con la presencia de EH en pacientes con HF en nuestro medio.

88. EFECTO DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES HEPÁTICAS EN LA INFLAMACIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

I. García-Martínez, M. Izquierdo y Á.M. Valverde

Departamento de Metabolismo y Señalización Celular, Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols-CSIC-UAM, Madrid.

Introducción: La importancia y el estudio de las vesículas extracelulares (EVs) en la señalización célula-célula han ido en aumento en los últimos años en los cuales se ha descrito un aumento de EVs en la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD). En experimentos previos analizamos el impacto de la interrelación hepatocito-macrófago en la inflamación y en la resistencia a la insulina en el contexto de NAFLD. Por tanto, los objetivos de este estudio fueron en primer lugar determinar si en modelos in vitro de NAFLD se modifica el patrón de secreción de EVs por parte de los hepatocitos y en segundo lugar analizar si estas EVs modifican las respuestas inflamatorias de los macrófagos y, en consecuencia, alteran la señalización de la insulina en los hepatocitos. y relacionar este aumento en la inflamación con una mayor resistencia a la insulina por

parte del hepatocito. Finalmente intentar explicar el mecanismo por el que todo este proceso ocurre mediante el estudio en detalle de estas EVs (proteínas, microRNAs...).

Métodos: Ratones macho C57BL6j de 8 semanas de edad se alimentaron con una dieta estándar (control) o una dieta alta en grasa (HFD) durante 12 semanas. Se aislaron las EVs secretadas por los hepatocitos de ratones control estimulados con ácido palmítico o por los hepatocitos de ratones HFD. Se caracterizaron dichas EVs mediante western blot (expresión de CD63, CD81 y Tsg101) y mediante el análisis de nanopartículas (NTA) determinando su tamaño y concentración. Se estimularon macrófagos Raw o macrófagos peritoneales con las EVs procedentes de ratones control con o sin tratamiento con PA o con EVs de ratones alimentados con HFD tras 24h se analizó la expresión de iNOS (western blot) y los niveles de citoquinas proinflamatorias. Por otra parte, se estimularon hepatocitos controles con los sobrenadantes de dichos macrófagos durante 24h y se estudió la señalización de la insulina mediante la expresión de p-AKT473 y p-IR por western blot.

Resultados: Los hepatocitos estimulados con PA o los hepatocitos procedentes de ratones HFD secretaron 3-4 veces más EVs que los hepatocitos control. Estas EVs indujeron mayor expresión de iNOS cuando se añadían a los macrófagos. Además, cuando el medio condicionado de los macrófagos que habían sido estimulados con EVs de ratones HFD o ratones control tratados con PA se añadió a hepatocitos controles que no habían sido tratados se inducía resistencia a la insulina.

Conclusiones: La secreción de EVs es mayor en hepatocitos de ratones con NAFLD alimentados con HFD. Estas EVs juegan un papel crucial en la relación hepatocito-macrófago provocando una mayor inflamación en dichas células que se traduce en mayor resistencia a la insulina en los hepatocitos. El estudio en detalle de estas EVs y su mecanismo de acción podría brindar una herramienta terapéutica en la NAFLD.

89. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO RS738409 DEL PNPLA3 EN LA RESPUESTA A LA SILIMARINA EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

R. Aller^a, M. Pina^b, N. Mora^a, C. Tafur^a, M.A. Rojo^c, S. Gómez de la Cuesta^a, D. Primo^d, O. Izaola^d y D.A. de Luis^d

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Radiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ^cFacultad de Medicina, Universidad de Valladolid. ^dCentro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina, Valladolid.

Introducción: La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en los países desarrollados. Los cambios en el estilo de vida basados en dieta y ejercicio físico son los pilares del tratamiento, pero en casos de falta de respuesta o de adherencia a los mismos se debe emplear el tratamiento farmacológico. El objetivo de este estudio es evaluar en un estudio piloto el efecto de un nutrácutico basado en silimarina y vitamina E y la influencia que puede tener el polimorfismo del gen patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) en la respuesta a este tratamiento en pacientes con EHGNA.

Métodos: Se incluyeron en un estudio prospectivo abierto un total de 54 pacientes con EHGNA diagnosticada mediante biopsia hepática, que fueron tratados con Legasil (Eurosil 85[®]) (silimarina + vitamina E) durante 6 meses. Se realizaron las siguientes determinaciones antes y después del tratamiento: pruebas de función hepática, factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial). Se determinaron los siguientes índices no invasivos: Fatty liver Index, Lipid Accumulation product and NAFLD-Fibrosis Score. Se determinó el polimorfismo rs738409 del PNPLA3.

Resultados: Se observaron cambios estadísticamente significativos en los valores de transaminasas antes y a los 6 meses del tratamiento pero sin cambios en los índices no invasivos. Veinte pacientes (37,1%) eran portadores de la variante GC/GG del PNPLA3. Los portadores del alelo G presentaron con mayor frecuencia inflamación lobulillar (90% vs 47%; $p < 0,005$) y balonización (60% vs 35,2%; $p < 0,005$) así como menos descenso de las transaminasas tras 6 meses de tratamiento con silimarina + vitamina E que los portadores del alelo no-G. Asimismo los pacientes con el alelo G presentaron un valor significativamente menor del "NASH-resolution" ($7,7 \pm 18,1$ vs $27,3 \pm 41,3$; $p < 0,05$) con respecto a los pacientes no-G.

Conclusiones: En nuestro estudio se observó que el tratamiento con silimarina y vitamina E durante 6 meses produce un descenso en los niveles de transaminasas sin acompañarse de pérdida de peso. Los portadores del alelo G del PNPLA3 mostraron menos descenso de las transaminasas con el tratamiento y presentaron grados más avanzados de lesión hepática.

90. E2F1: UN REGULADOR METABÓLICO IMPLICADO EN LAS ALTERACIONES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

F. González-Romero^a, D. Mestre^{a,b}, B. Gómez-Santos^a, D. Sáenz de Urturi^a, M. Núñez-García^a, J.L. García-Rodríguez^a, L. Fernández-Ares^{a,b}, A. Iglesias^c, V. Gutiérrez de Juan^d, M.L. Martínez-Chantar^d, X. Buqué^{a,b}, I. Aurrekoetxea^{a,b}, A. Zubiaga^a y P. Aspichueta^{a,b}

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Bilbao. ^bBiocruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

^cDepartamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, Bilbao. ^dCenter for Cooperative Research in Bioscience (CIC bioGUNE), CIBERhd, Bilbao.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, que la padecen entorno al 70% de los pacientes obesos. Se desconoce por qué en algunos pacientes el hígado graso progresa a etapas más avanzadas y agresivas de la enfermedad, como el carcinoma hepatocelular, y en otros no. Por ello, es necesario descubrir marcadores que permitan el pronóstico y diagnóstico precoz de la enfermedad. En este trabajo se ha estudiado el papel del factor de transcripción E2F1 en el desarrollo del hígado graso durante la obesidad y en las alteraciones metabólicas asociadas. Para ello, se han utilizado ratones salvajes (WT) y ratones deficientes en E2F1 (E2F1^{-/-}), de 3 y 9 meses de edad, tratados con una dieta estándar (CD) o una dieta rica en grasa (HFD). Se han analizado los principales flujos metabólicos implicados en síntesis y oxidación lipídica hepática y de tejido adiposo blanco y pardo, así como la secreción hepática de triglicéridos (TG), su concentración en suero y el metabolismo de quilomicrones. Los resultados obtenidos revelan que la HFD no provocó en ratones E2F1^{-/-} el aumento de peso corporal observado en ratones WT. Este hecho podría ser explicado con el aumento de la lipólisis del tejido adiposo blanco y el bloqueo de la síntesis de novo de TG que se observa en dicho tejido. Además, la ausencia en E2F1 también confirió resistencia al desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, más notablemente a los 9 meses de edad, ya que la cantidad de lípidos hepáticos de los E2F1^{-/-} es considerablemente menor que la de sus respectivos controles cuando son tratados con HFD. Mientras que la ausencia en E2F1 no alteró la secreción hepática de TG en forma de VLDL ni la síntesis de novo de TG, sí provocó el incremento en la β -oxidación hepática de ácidos grasos evitando así el acúmulo de lípidos. En conclusión, el factor de transcripción E2F1, implicado en obesidad y en las enfermedades metabólicas asociadas, controla la oxidación lipídica hepática. El incremento en la oxidación lipídica mitocondrial en hígado que in-

duce su ausencia evita el acúmulo de la mayor llegada de lípidos procedentes del tejido adiposo.

91. EN EL ENVEJECIMIENTO, UNA DIETA RICA EN GRASA AGRAVA LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN RATONES DEFICIENTES EN OSTEOPONTINA

B. Gómez-Santos^a, M. Núñez-García^a, D. Mestre Congregado^{a,b}, D. Sáenz de Urturi^a, L. Fernández-Ares^{a,b}, F. González-Romero^a, V. Gutiérrez de Juan^c, M.L. Martínez-Chantar^c, I. Aurrekoetxea^{a,b}, X. Buqué^{a,b} y P. Aspichueta^{a,b}

^aDepartamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, Leioa. ^bBioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. ^cCIC bioGUNE, CIBERhd, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio.

Introducción: El envejecimiento provoca mayor vulnerabilidad para el desarrollo de enfermedades metabólicas. Así, en el hígado, está asociado a la acumulación de lípido como consecuencia de múltiples alteraciones del metabolismo. La osteopontina (OPN) es una glicoproteína multifuncional que forma parte del fenotipo secretor asociado a senescencia, y cuya expresión está incrementada en la enfermedad de hígado graso no alcohólico y carcinoma hepatocelular.

Objetivos: Investigar el papel que desempeña OPN en el desarrollo de enfermedad hepática asociada a obesidad durante el envejecimiento.

Métodos: Se emplearon ratones deficientes en OPN (OPN-KO) y sus controles de 20 meses de edad. Un grupo de animales de cada genotipo se alimentó con una dieta estándar (CD) mientras que otro con una dieta rica en grasa (HFD). Se analizó la concentración lipídica hepática, los flujos metabólicos que regulan la lipogénesis de novo tras incorporación de [3H] acetato y la beta oxidación, parámetros lipídicos séricos y lipólisis de tejido adiposo.

Resultados: En ratones salvajes de 20 meses de edad alimentados con HFD, los niveles séricos de OPN estaban incrementadas con respecto a los alimentados con CD. En animales deficientes en OPN la HFD produjo el mismo incremento de peso que en los animales salvajes. Sin embargo, mostraban peor sensibilidad a la insulina y mayor concentración de triglicérido sérico que los salvajes. Además, la lipólisis del tejido adiposo se encontraba aumentada, mostrando una desregulación a nivel orgánico de la homeostasis metabólica. El hígado de los animales salvajes alimentados con HFD mostraba el incremento del almacén de triglicérido, que no se observaba en los animales deficientes en OPN. En los animales OPN-KO alimentados con HFD la lipogénesis de novo estaba reducida mientras que no se producían cambios en la beta oxidación respecto a los salvajes alimentados con la misma dieta. La HFD no provocó incremento en fibrosis ni inflamación en animales salvajes. Sin embargo, la deficiencia en OPN resultó en mayor desarrollo de fibrosis hepática e inflamación en los animales alimentados con HFD.

Conclusiones: En el envejecimiento, la falta de osteopontina evita la hepatoesteatosis asociada a obesidad. Sin embargo, induce la desregulación del estado metabólico orgánico y fibrosis e inflamación hepática.

92. PATHOGENIC ROLE OF INCREASED HEPATOCYTE VITAMIN D RECEPTOR SIGNALING IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER THROUGH THE UPREGULATION OF LIPOGENIC ANGIOPOIETIN-LIKE PROTEIN 8 GENE

E. Rey^a, P. Petrov^b, E. del Pozo-Maroto^c, C. Guzmán^b, J. Rodríguez de Cía^c, J. Vargas-Castrillón^c, A. Sáez^c, M.E. Miquilena-Colina^a, O. Iacono^d, J.V. Castell^e, Á. González-Rodríguez^a, R. Jover^e y C. García-Monzón^a

^aUnidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid.

^bInstituto de Investigación Sanitaria La Fe, CIBERehd, Valencia.

^cHospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid. ^dHospital del Tajo, Aranjuez. ^eInstituto de Investigación Sanitaria La Fe, Universidad de Valencia, CIBERehd, Valencia.

Circulating vitamin D (VD) deficiency (VDD) and increased hepatic VD receptor (VDR) expression have been reported in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) but whether a relationship between serum VD and its hepatic receptor exists as well as the significance of VD/VDR signaling in NAFLD setup remain to be elucidated. In this study, serum VD and bile acid (BA) concentrations, and hepatic mRNA levels of VDR and VD/VDR-related genes were evaluated in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver (NAFL) and in subjects with histologically normal liver (NL). We also aimed to uncover novel VDR target genes and the potential mechanisms for VDR upregulation in human hepatocytes. Prevalence of VDD was similar in NAFL patients (60%) and subjects with NL (57.3%) whereas hepatic mRNA levels of VDR, cytochrome P450 (CYP) 2R1, CYP27A1, CYP3A4 and angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) were significantly higher in NAFL patients than in NL subjects. Noteworthy, hepatic VDR mRNA levels correlated inversely with serum VD concentrations and positively with liver ANGPTL8 mRNA as well as with both serum triglycerides and total cholesterol levels but only in NAFL patients. Moreover, a significant increase in serum conjugated BA, largely glycine-conjugated lithocholic acid (LCA), was observed in NAFL patients. In addition, we demonstrated in cultured human hepatocytes that ANGPTL8 mRNA is induced upon VDR activation with VD and/or LCA, and that free fatty acids and insulin are able to upregulate both VDR and ANGPTL8 gene expression. In conclusion, in a setting of low VD and high BA circulating levels, VDR signaling is increased in the liver of NAFL patients which could contribute to NAFL setup by upregulating lipogenic target genes, such as ANGPTL8, in human hepatocytes.

93. RÁPIDA MEJORÍA DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA MEDIDA POR FIBROSCAN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA EN TRATAMIENTO DIETÉTICO

A. Marín-Alejandre^a, I. Abete^a, I. Cantero-González^a, M. Elorz^b, V. Bullón-Vela^a, C. Galarregui^a, J.I. Monreal^c, A. Martínez-Echeverría^{d,e}, J. Uriz^{d,e}, M.P. Huarte^{d,e}, A. Benito^b, C. Fuertes^f, J. Quiroga^{e,f,g}, A.J. Martínez^{a,e}, M.Á. Zulet^{a,e} y J.I. Herrero^{e,f,g}

^aDepartamento de Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona.

^bServicio de Radiología; ^cServicio de Bioquímica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^dServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

^eInstituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona. ^fUnidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ^gCIBERehd.

Introducción y objetivos: El tratamiento inicial de la enfermedad hepática por depósito de grasa se basa en un cambio de los hábitos de vida. Sin embargo, no se conoce bien la respuesta a los mismos. El objetivo de este estudio es caracterizar la respuesta a una intervención nutricional y de cambio de estilo de vida en pacientes obesos con hígado graso.

Métodos: Si evaluó la evolución de 63 pacientes obesos con hígado graso (32 varones, 31 mujeres, edad media 49,3 años, IMC medio: 33,9 kg/m²) tras una dieta personalizada con una reducción de sus necesidades calóricas del 30% y recomendación de hábitos de vida saludables, de acuerdo con las recomendaciones de la AASLD. Se compararon los hallazgos bioquímicos, antropométricos y la rigi-

dez hepática medida por Fibroscan basales y en una segunda visita, cuando se alcanzó una pérdida de peso del 5%.

Resultados: Se alcanzó una pérdida del 5% del peso corporal en 52,2 ± 29,9 días. En la segunda visita se produjeron descensos significativos en el porcentaje de grasa corporal, perímetros de cuello y cintura, niveles de colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada, tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, ALT y GGT. El Fatty Liver Index se redujo de 81,0 ± 16,5 a 61,2 ± 22,6 (p < 0,001). La rigidez hepática se redujo de 5,58 ± 2,97 a 4,68 ± 1,82 kPa (p = 0,017). Catorce pacientes (22,2%) tenían basalmente una rigidez hepática mayor de 7,5 kPa, nueve de ellos normalizaron sus valores en la segunda visita.

Conclusiones: En los pacientes obesos con esteatosis hepática se produce una rápida mejoría metabólica y una significativa reducción de la rigidez hepática con la pérdida de un 5% del peso corporal.

Enfermedades colestásicas

94. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DE SUERO CONTIENEN BIOMARCADORES DE MRNA PARA LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (PSC) Y EL COLANGIOMIOMA (CCA)

A. Arbelaz^a, A. Lapitz^a, M. Krawczyk^{b,c}, J.L. Lavín^d, Á. Santos-Laso^a, M.J. Perugorria^{a,e,f}, R. Jiménez-Agüero^a, A. Lacasta^a, C. Ibarra^g, A. Sánchez-Campos^g, J.P. Jimeno^h, E. Gonzálezⁱ, F. Lammert^b, M. Marzioni^j, R.I.R. Macías^{e,k}, T.H. Karlsen^{l,m}, J.M. Falcón-Pérez^{e,f,i}, A.M. Aransay^{d,e}, L. Bujanda^{a,e} y J.M. Bañales^{a,e,f}

^aDepartamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián.

^bDepartamento de Medicina II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Alemania. ^cLaboratorio de Enfermedades Metabólicas Hepáticas, Departamento de Cirugía General, Hepática y de Trasplante, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia. ^dPlataforma de Análisis Genético, CIC bioGUNE, Bizkaia Technology Park, Derio. ^eInstituto Nacional para el Estudio del Hígado y Enfermedades Gastrointestinales (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^fIKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao. ^gHospital de Cruces, Bilbao, España.

^hComplejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ⁱLaboratorio de Exosomas, CIC bioGUNE, Derio. ^jDepartamento de Gastroenterología, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. ^kGrupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca. ^lCentro de Investigación para la PSC, División de Medicina del Cáncer, Cirugía y Trasplante, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ^mInstituto de Investigación de Medicina Interna, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega.

Introducción: El colangioma (CCA) incluye un conjunto heterogéneo de tumores con mal pronóstico. La etiología de la mayoría de ellos es desconocida pero patologías como la colangitis esclerosante primaria (PSC) son factores de riesgo importantes. Además, la PSC se asocia en un porcentaje elevado (80%) a la presencia de colitis ulcerosa (UC) (PSC- UC). Actualmente, no existen métodos diagnósticos no invasivos para el diagnóstico de la PSC y CCA, ni para el diagnóstico diferencial de la PSC vs CCA y una au-

sencia en biomarcadores no invasivos para el diagnóstico temprano del CCA, PSC y UC, que serían de gran importancia para la monitorización de la progresión de estas patologías y para elegir estrategias terapéuticas apropiadas.

Objetivos: Investigar el potencial valor de las EVs de suero y orina como contenedores de biomarcadores de mRNA para el CCA, PSC y UC.

Métodos: Se aislaron EVs de suero de pacientes con CCA (n = 13), PSC (n = 8), UC (n = 8) e individuos sanos utilizados como controles (n = 9), así como EVs de orina de pacientes con CCA (n = 28), PSC (n = 7) y UC (n = 12) e individuos sanos (n = 5) mediante un protocolo bien establecido de ultracentrifugaciones y filtraciones seriadas. La caracterización de las EVs de suero se llevó a cabo a través de microscopía electrónica de transmisión (TEM), nanoparticle tracking analysis (NTA, Nanosight) e inmunoblot. El contenido de mRNAs de estas vesículas fue determinado mediante un análisis transcriptómico de expresión génica por microarrays (Illumina).

Resultados: Tanto las EVs de suero como las de orina presentaron una morfología redondeada (TEM), un diámetro en torno a 180 nm (NTA) y marcadores proteicos de EVs tales como CD9, CD63 y CD81 (inmunoblot) acorde con las características de exosomas o microvesículas de pequeño tamaño. Los perfiles de mRNA de las EVs de suero y orina presentaron múltiples transcritos diferencialmente expresados entre los pacientes con CCA vs control (1091 y 963, respectivamente), PSC vs control (100 y 334, respectivamente), UC vs control (87 y 386, respectivamente) CCA vs PSC (1522 y 263, respectivamente), PSC vs UC (107 y 98, respectivamente) (p < 0,01). En particular, algunos de estos transcritos (mRNA), presentes tanto en EVs de suero como en orina, presentaron valores significativos de área debajo de las curvas ROC (AUC). En las EVs de suero, el mRNA RCN1 presentó valores de AUC de 0,974 en CCA vs control,

MTRF1L (AUC = 0,947) en PSC vs control, LOC441376 (AUC = 0,929) en UC vs control, SNORA11B (AUC = 0,941) en PSC vs UC y CMIP (AUC = 1,000) en CCA vs PSC. En EVs de orina, ERRF1 presentó un valor de AUC de 0,986 en CCA vs control, FASN (AUC = 1,000) en PSC vs control, SFRS17A (AUC = 1,000) en UC vs control, ROGDI (AUC = 0,976) en PSC vs UC y LDHA (AUC = 0,911) en CCA vs PSC.

Conclusiones: Los perfiles transcriptómicos (mRNA) presentes en las EVs de suero y orina de pacientes con CCA, PSC y UC presentan potencial valor como herramientas diagnósticas mínimamente invasivas.

95. EL ÁCIDO OBETICÓLICO DISMINUYE LA BILIRRUBINA DIRECTA, UN INDICADOR DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD, EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

A. Parés^a, V. Vargas^b, M. Shiffman^c, G.M. Hirschfield^d, P. Invernizzi^e, A. Liberman^f, E. Smoot Malecha^f, J. Owens-Grillo^f y J.C. López-Talavera^f

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bServicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^cLiver Institute of Virginia, Newport News, EE. UU. ^dCentre for Liver Research, University of Birmingham, Reino Unido. ^eDepartamento de Medicina y Cirugía, Universidad de Milán-Bicocca, Milán, Italia. ^fIntercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, EE. UU.

Introducción y objetivos: Se ha identificado los niveles crecientes de bilirrubina directa (BiD) como un marcador de progresión de la colangitis biliar primaria (CBP). El ácido obeticólico (AOC), es un potente agonista del receptor farnesoide X, que se ha evaluado en

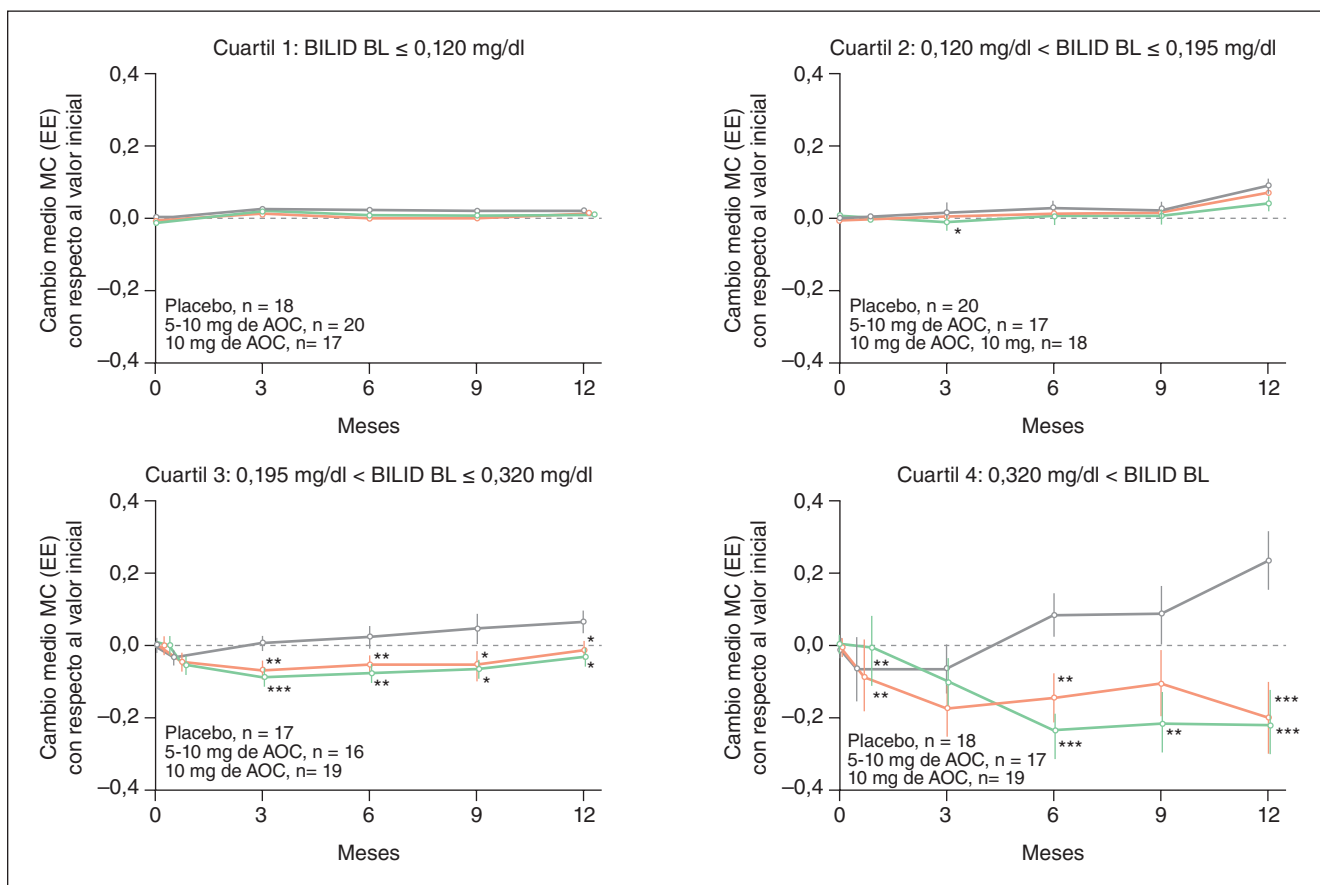


Figura P-95

un estudio aleatorizado en fase 3 (POISE) en pacientes con CBP y el objetivo de este análisis ha sido determinar los efectos del fármaco según los diferentes niveles basales de bilirrubina directa (BiD).

Métodos: A 216 pacientes se les administró placebo (PBO, n = 73), 5-10 mg de AOC (n = 70) o 10 mg de AOC (n = 73). Los pacientes fueron agrupados, divididos en cuartiles según la BiD basal, y luego se analizó los cambios en cada grupo de tratamiento y cuartil.

Resultados: La BiD media (DE) basal (mg/dl) fue de 0,09 (0,01), 0,16 (0,02), 0,25 (0,04) y 0,65 (0,41), para cada cuartil (1-4), respectivamente. La BiD de los pacientes en los cuartiles 1 y 2 permaneció estable sin ninguna diferencia entre PBO y AOC en el mes 12 (figura 1). Sin embargo, los pacientes de los cuartiles 3 y 4 tratados con PBO incrementaron la BiD; la BiD permaneció estable en los pacientes tratados con AOC en el cuartil 3 [cambio medio MC (EE) con respecto al valor inicial en el mes 12: PBO 0,07 (0,03), 5-10 mg de AOC -0,01 (0,03); p < 0,05, y 10 mg de AOC -0,02 (-0,03); p < 0,05] y disminuyó en los pacientes tratados con AOC en el cuartil 4 [cambio medio MC (EE) con respecto al valor inicial de la BiD en el mes 12: PBO 0,24 (0,08), 5-10 mg de AOC -0,20 (0,10); p < 0,0001, 10 mg de AOC -0,21 (0,09); p < 0,0001].

Conclusiones: Los pacientes con una BiD basal con o por encima de la normalidad (cuartiles 3 y 4) presentaron un nuevo aumento de bilirrubina lo que indica una progresión de la enfermedad. El tratamiento con AOC no solo previene este aumento, sino que disminuye la BiD. Estos resultados sugieren que tratar a los pacientes con AOC puede mitigar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico de los pacientes con CBP más avanzada.

96. IDENTIFICACIÓN DE LA ANFIRREGULINA COMO UN FACTOR DE CRECIMIENTO REGULADO POR LAS SALES BILIARES Y UN COMPONENTE ESENCIAL DE LA RESPUESTA ENDÓGENA HEPATOPROTECTORA EN LA COLESTASIS

E. Santamaría^a, C. Rodríguez-Ortiguosa^b, I. Uriarte^a, M.U. Latasa^b, R. Urtasun^b, M. Milkiewicz^c, B. Sangro^d, M.J. Monte^e, J.J. García-Marín^e, M.G. Fernández-Barrena^b, M.A. Ávila^b y C. Berasain^b

^aCIBERehd, Programa de Hepatología, CIMA-Universidad de Navarra, Pamplona. ^bPrograma de Hepatología, CIMA-Universidad de Navarra, IdisNA, CIBERehd, Pamplona. ^cDepartment of Medical Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia. ^dDepartamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, IdisNA, CIBERehd, Pamplona. ^eDepartamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, CIBERehd, Salamanca.

Introducción: La colestasis se asocia y contribuye a la patogénesis de una variedad de afecciones hepáticas de naturaleza aguda y crónica. La acumulación intrahepática de sales biliares (SB) puede producir daño y muerte celular en el parénquima y en el epitelio biliar. En respuesta a la lesión el hígado activa una potente respuesta protectora y regenerativa, dirigida a restaurar la arquitectura celular y función del órgano. Sin embargo, cuando esta reacción reparadora se cronifica puede conducir a la fibrogénesis y procesos tumorales. Tanto para desarrollar estrategias hepato-protectoras, como terapias antifibrogénicas y antineoplásicas, es importante conocer los mecanismos fundamentales de esta respuesta. El sistema de señalización celular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es fundamental para la regeneración que sucede al daño hepático de diversa etiología, incluida la colestásica. El EGFR puede ser activado por una amplia familia de factores de crecimiento. Uno de estos ligandos, la anfiregulina (AR), ha sido previamente identificado como un factor clave en la regeneración hepática.

Objetivos: Caracterizar el papel de la AR en la respuesta al daño colestásico y su interacción con las SB.

Métodos: Se emplearon el modelo de ligadura de conducto biliar (LCB) y el de administración de alfa-naftil-isotiocianato (ANIT) en ratones salvajes (AR-WT) y deficientes en AR (AR-KO). Se evaluó la expresión de AR en hígado de pacientes con colestasis (PSC, PBC); en ratones tratados con SB; en células en cultivo y en ratones deficientes del receptor nuclear de ácidos biliares FXR (FXR-KO) sometidos a LCB. La capacidad protectora de la AR frente a las SB se evaluó in vivo e in vitro.

Resultados: La expresión hepática de la AR se activa en pacientes con PBC y PSC. La administración oral de SB induce la expresión de AR en el íleon e hígado de ratón. Los ratones AR-KO presentan niveles de SB intrahepáticas superiores a los AR-WT, y mayor expresión de Cyp7a1, enzima limitante en la síntesis de SB. En ratones AR-WT, la LCB y el tratamiento con ANIT inducen marcadamente la AR hepática, mientras que los ratones AR-KO sometidos a estos tratamientos muestran más daño hepático que los AR-WT. Las SB inducen la expresión de la AR en células hepáticas de manera parcialmente dependiente de FXR, y los ratones FXR-KO muestran una expresión hepática de AR tras LCB significativamente menor que los FXR-WT. El tratamiento con AR protege del daño inducido por LCB, y de la citotoxicidad de las SB en líneas celulares hepáticas.

Conclusiones: La AR participa en la homeostasis de las SB en condiciones fisiológicas. La expresión de la AR se activa en el hígado durante la colestasis de manera parcialmente dependiente del FXR. La AR juega un papel esencial en la protección hepática frente a la toxicidad de las SB.

97. PREVALENCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTIHEXOCINASA (HK1) Y ANTIPÉPTIDO *KELCH-LIKE* (KL-P) EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO INTERNACIONAL

A. Reig^a, G.L. Norman^b, Z. Shums^b, S. Ruiz-Gaspà^a, M.A. Romera^c, O. Viñas^c, M. García^c, S. Encabo^b, J. Milo^b, C. Bentow^b, M. Mahler^b, E. Wunsch^d, P. Milkiewicz^e, M.G. Swain^f, A. Mason^g, L.M. Stinton^f, N. Baeza^h, M.J. Fritzler^f y A. Parés^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bDepartamento de Investigación y Desarrollo, Inova Diagnostics, San Diego, EE. UU. ^cServicio de Inmunología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. ^dGrupo de Medicina Traslacional, Universidad de Pomerania, Szczecin, Polonia. ^eUnidad de Hepatología y Medicina Interna, Universidad de Varsovia, Polonia. ^fDepartamento de Medicina, Universidad de Calgary, Canadá. ^gDepartamento de Gastroenterología y Hepatología, Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá. ^hDepartamento de Investigación y Desarrollo, Inova Diagnostics, San Diego, EE. UU.

Introducción y objetivos: La mayoría de pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) tienen anticuerpos antimitocondriales frente a las subunidades E2 (M2) y anticuerpos anti gp210 y anti sp100, pero hasta un 20% de pacientes con CBP tienen negatividad para estos biomarcadores. Recientemente se han descritos dos nuevas proteínas, la kelch-like 12 (KLHL-12) y la hexoquinasa 1 (HK1) como dianas en pacientes CBP. El mapeo de epítopos de KLHL 12 tiene el inmunodominante (KL-p) que se ha usado para el desarrollo de una prueba de ELISA. La detección de estos marcadores puede ayudar a identificar a los pacientes con CBP que podrían pasar desapercibidos hasta que presentaran síntomas. En este estudio se ha evaluado la prevalencia de estos nuevos marcadores en 4 cohortes de 3 diferentes países, para conocer si existen diferencias geográficas.

Métodos: Suero de 454 pacientes con CBP de cuatro centros en quienes se ha detectado la positividad de anticuerpos M2 (MIT3), HK1 y KL-p por ELISA (Inova Diagnostics).

Resultados: La prevalencia de anticuerpos, tanto de HK1 como de KL-p, fue similar en las cohortes de todos los centros (p > 0,05).

Para HK1 las prevalencias fueron: 90/225 (40,0%, Barcelona), 47/89 (52,8%, Calgary), 49/104 (47,1%, Edmonton), 15/36 (47,1%, Polonia), y para KL-p fueron: 56/225 (24,9%, Barcelona), 25/89 (28,1%, Calgary), 26/104 (25,0%, Edmonton), y 8/36 (22,2%, Polonia). Los dos nuevos anticuerpos se asociaron con los anticuerpos anti-M2 (MIT3) ($p = 0,0011$ para HK1, $p = 0,0181$ para KL-p). Además, los anticuerpos HK1 y KL-p se detectaron en 17 (25,8%) y 9 (13,6%) de los 66 pacientes negativos para los anticuerpos (anti-M2 (MIT3)).

Conclusiones: Los anticuerpos anti-HK1 y anti-KL-p se detectan frecuentemente en los pacientes con CBP, con una prevalencia similar en distintos países. La determinación de estos nuevos anticuerpos puede disminuir el número de pacientes seronegativos y en consecuencia mejorar el diagnóstico precoz de la colangitis biliar primaria.

98. VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE BAVENO EN ENFERMEDADES COLESTÁSICAS (COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA)

S. Tasayco^a, M. Pons^a, V. Vargas^{a,b}, S. Augustin^{a,b} y J. Genescà^{a,b}

^aServicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd).

Introducción y objetivos: Las guías de Baveno VI recomiendan el uso de herramientas diagnósticas no invasivas (principalmente la elastografía hepática) en la identificación de pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD) en los cuales puede evitarse la realización de una endoscopia digestiva alta (EDA) de cribado para identificar la presencia de varices gastroesofágicas, especialmente aquellas que requieren tratamiento (VNT: varices grandes o pequeñas con puntos rojos). Estas recomendaciones son una medida de la rigidez hepática por elastografía de transición (ET) < 20 kPa y un recuento de plaquetas > 150.000/mm³. Posteriormente, los criterios de Baveno VI expandidos (una medida de la rigidez hepática por ET < 25 kPa y un recuento de plaquetas > 110.000/mm³) han sugerido un aumento significativo del ahorro de EDA, sin incrementar el riesgo de VNT no detectadas, sin embargo su rendimiento no ha sido investigado en las enfermedades colestásicas. El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento de los criterios de Baveno VI iniciales y expandidos en un grupo de pacientes con cACLD secundaria a colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP).

Métodos: Estudio transversal retrospectivo prospectivo multicéntrico que incluyó pacientes con diagnóstico de CBP y CEP entre los años 2009 y 2017 y que contaban con una ET con una rigidez hepática ≥ 10 kPa y una EDA realizadas con un máximo de 1 año entre ellas. Fueron excluidos del análisis los pacientes con cirrosis descompensada, aquellos en tratamiento betabloqueante por varices, diagnosticados de hepatocarcinoma y trasplantados hepáticos.

Resultados: De 189 pacientes con el diagnóstico de CBP, 29 de ellos fueron excluidos (4 trasplantados, 3 en tratamiento con betabloqueantes, 2 con hepatocarcinoma y 20 por presentar descompensación), siendo incluidos 160 pacientes. En 18 de los 160 pacientes no fue posible la realización de ET y de los restantes 142, 34 tenían una ET ≥ 10 kPa. De estos 34 pacientes, 11 (32%) presentaban varices, de las cuales 2 (6%) eran VNT. Aplicando los criterios de Baveno a los 34 pacientes con ET ≥ 10 kPa, se observó que 20 de ellos los cumplían, detectándose varices en 5 pacientes y en ninguno se detectaron VNT. En cuanto a los criterios de Baveno expandidos, los presentaban 24 pacientes, sin observarse, de nuevo, VNT. En cuanto a la CEP, de 21 pacientes con este diagnóstico, en 4 de ellos no fue posible la realización de ET. De los 17 pacientes evaluados, 11 presentaron un ET ≥ 10 kPa. En este grupo, 4 (36%) presentaban varices de las cuales 2 (18%) eran VNT. Aplicando los criterios de Baveno a los 11 pacientes con ET ≥ 10 kPa, se observó que 4 de

ellos los cumplían, no detectándose varices en ninguno. En cuanto a los criterios de Baveno expandidos, los presentaban 7 pacientes, sin observarse nuevamente varices.

Conclusiones: Los criterios de Baveno originales y expandidos son válidos para no endoscopia pacientes con cACLD por enfermedades colestásicas.

99. INSULIN RECEPTOR SUBSTRATE 2 (IRS2) DEFICIENCY REDUCES INFLAMMATORY AND FIBROGENIC RESPONSES OF THE LIVER TO CHOLESTATIC INJURY

A. Villar-Lorenzo^a, P. Rada^a, C. García-Monzón^b, Á.M. Valverde^a y Á. González-Rodríguez^b

^aInstituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC), CIBERdem, Madrid. ^bUnidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid.

Hepatocellular injury is the major triggering event of the wound healing response that leads to liver fibrosis. Insulin receptor substrate 2 (IRS2) is a key downstream mediator of insulin signaling pathway with a major role in liver metabolism. We have investigated whether IRS2 deficiency influences the hepatocellular stress responses of the liver to cholestatic injury. For that goal, bile duct ligation (BDL) was performed in wild-type (WT) and IRS2-deficient (IRS2KO) female mice. Histological analysis, inflammatory and fibrogenic responses were evaluated in livers from mice 3, 7 and 28 days following BDL. Although no differences between genotypes were found at 28 days post-BDL, IRS2KO mice displayed less BDL-induced histological alterations in the liver, including hepatocyte damage and excess deposition of extracellular matrix components compared to WT mice at 3 and 7 days post-BDL. Surprisingly, no differences in the species of bile acid accumulated in the gallbladder were found. Moreover, hepatic expression of collagen 1 alpha, transforming growth factor beta 1 and alpha smooth muscle actin was reduced in IRS2KO mice compared to WT animals after 3 and 7 days of the BDL in parallel with mRNA levels of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor alpha and interleukin 6. Interestingly, hemeoxygenase 1 expression, used as a maker of oxidative stress, was also down-regulated in livers lacking IRS2. Taken together, our results indicate that IRS2 contributes to the progression of cholestatic liver injury since its deficiency reduced both inflammatory and fibrogenic responses triggered by BDL. In conclusion, modulation of this protein represents a potential therapeutic strategy for cholestatic liver diseases.

100. FACTORES DE RESPUESTA AL ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

E. Brunet^a, L. Hernández^a, M. Miquel^{a,b}, M. Casas^a, J. Sánchez-Delgado^{a,b}, B. Dalmau^{a,b}, O. Valero^c y M. Vergara^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. ^bCIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid. ^cServicio de Estadística Aplicada, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP), es una enfermedad autoinmune cuya prevalencia en nuestra área es de 17 por cada millón de habitantes. El único tratamiento aprobado actualmente en nuestro país, es el ácido ursodeoxicólico (AUDC). Diversos índices evalúan la respuesta al año de tratamiento. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los diferentes índices predictivos y los factores pronósticos de respuesta al tratamiento con AUDC de los pacientes con CBP de nuestra Unidad.

Métodos: Estudio retrospectivo donde se recogieron los datos clínicos, analíticos y evolutivos de los pacientes diagnosticados de CBP en nuestra Unidad desde enero del 1987 hasta diciembre del 2015. Se calculó la respuesta al año de inicio del tratamiento utilizando los diferentes índices. Se evaluó el grado de concordancia entre ellos mediante el índice Kappa. Se calculó el área bajo la curva (AUROC) para determinar la capacidad predictiva de los índices. Asimismo, se analizaron los factores pronósticos de respuesta al tratamiento. El análisis estadístico se ha realizado con el software: SAS v9.4.

Resultados: Se incluyeron 153 pacientes con CBP en tratamiento con AUDC. El 94,1% eran mujeres, cuya edad promedio fue de 57,6 ± 12,85 años al diagnóstico. El 86,9% estaba asintomático al diagnóstico. El 11,6% desarrolló complicaciones secundarias a la cirrosis hepática durante una mediana de 10 años de seguimiento. En el momento del diagnóstico, la fosfatasa alcalina era de 242,5 U/L (rango 37-2,132), la bilirrubina total de 0,61 mg/dl (0,2 a 2,5) y el colesterol de 232 mg/dl (rango 133-396). Las enfermedades más frecuentemente asociadas fueron la osteoporosis (24,8%), el hipotiroidismo (10,5%) y la diabetes (6,5%). 23 pacientes (15%) fallecieron, de los cuales 5 (25%) fueron debido a complicaciones derivadas de la cirrosis hepática. Únicamente 2 fueron trasplantados. El índice de Paris I fue el que mejor predijo la evolución de los pacientes (AUROC 0,81). La concordancia entre los diferentes índices fue leve-moderada (Kappa < 0,6). El análisis bivariante demostró una relación estadísticamente significativa entre los niveles iniciales de fosfatasa alcalina y colesterol y la respuesta al tratamiento.

Conclusiones: En los pacientes con CBP en tratamiento con AUDC, el índice que mejor predijo la supervivencia fue el Paris I. Se obtuvo una mala concordancia entre los diferentes índices predictivos. La fosfatasa alcalina y el colesterol basales fueron factores predictores de no respuesta.

Hepatitis víricas

101. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TENOFOVIR ALAFENAMIDA (TAF) A LAS 96 SEMANAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHB (HCB) Y FACTORES DE RIESGO PARA EL TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF)

M. Buti^a, T. Stepanova^b, M.K. Celen^c, R. Flisiak^d, S.D. Ryder^e, J.F. Flaherty^f, A. Gaggar^g, M. Subramanian^h, F. Zoulim^g, P. Andreone^b y P. Marcellinⁱ

^aHospital General Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCentro de Medicina Moderna, Moscú, Federación Rusa. ^cHospital de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Dicle, Turquía.

^dUniversidad de Medicina de Bialystok, Polonia. ^eNottingham University Hospital, Nottingham, Reino Unido. ^fGilead Sciences, Foster City, CA, EE. UU. ^gHôpital de la Croix Rousse, Lyon, Francia. ^hDipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Universidad de Bolonia, Bolonia, Italia. ⁱHôpital Beaujon, Clichy, Francia.

Introducción: TAF, es un profármaco de tenofovir, con eficacia similar a la de TDF durante 96 semanas y con un mejor perfil de seguridad ósea y renal. Las Guías EASL VHB (2017), recomiendan el uso de TAF en los pacientes con factores de riesgo desfavorables para TDF. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de TAF en comparación con TDF en pacientes con factores de riesgo de efectos adversos de TDF a nivel renal y óseo.

Métodos: En dos estudios fase 3 se aleatorizaron pacientes con HCB (HBeAg-positivos [N = 873] y HBeAg-negativos [N = 425]) en una proporción 2:1 para recibir TAF 25 mg o TDF 300 mg una vez al día.

Se evaluó la eficacia antiviral (ADN-VHB < 29 UI/ml) y los resultados de seguridad en relación con los parámetros óseos (DEXA seriados de la cadera/columna y biomarcadores óseos en suero) y renales (FG mediante Cockcroft-Gault y biomarcadores en orina de función tubular) a los 96 semanas de tratamiento. Estos parámetros se evaluaron en el subgrupo con factores de riesgo basales para TDF: edad > 60, osteoporosis cadera/columna, FG < 60 ml/min, cociente albúmina/creatinina en orina > 30 mg/g o fósforo sérico < 2,5 mg/dl.

Resultados: De 1.298 pacientes, 239 (18%; 151 TAF y 88 TDF) tenían al menos 1 factor de riesgo para TDF. Los datos basales eran similares en ambos grupos: 48% > 50 años, 40% mujeres, mediana de FG 96 ml/min y osteoporosis en la cadera y columna 6% y 36%, respectivamente. En la semana 96 se observó igual eficacia antiviral de TDF y TAF, además de tasas mayores de normalización de ALT en el grupo TAF vs TDF. Los pacientes tratados con TAF presentaron una menor disminución de la DMO sobre todo en cadera, y menor variación de los marcadores de resorción/formación ósea. También experimentaron un menor descenso de FG y una alteración significativamente menor de la función tubular (tabla).

Conclusiones: En pacientes con HCB y riesgo renal u óseo para TDF, TAF presentó menos afectación, manteniendo la eficacia en este subgrupo durante 96 semanas.

Seguridad ósea y renal. Resultados en la semana 96 (versus la basal) en pacientes con HCB y factores de riesgo para TDF

n (N%)	TAF (n = 151)	TDF (n = 88)	Valor p
Parámetros óseos			
DMO en la cadera, variación porcentual media	-0,28 (2,50)	-2,16 (3,092)	< 0,001
DMO en la columna, variación porcentual media	-1,35 (4,463)	-2,46 (3,733)	0,071
Biomarcadores óseos séricos, mediana variación porcentual			
Secuencia del colágeno tipo C (resorción)	-3,9 (-26,5; 24,1)	37,7 (9,1; 92,9)	< 0,001
Propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (formación)	-18,3 (-34,0; 9,0)	8,7 (-14,4; 42,5)	< 0,001
Osteocalcina (formación)	4,5 (-13,4; 20,8)	34,8 (7,5; 54,2)	< 0,001
Parámetros renales			
FG mediana variación (ml/min)	-2,4 (-8,4; 6,2)	-6,7 (-15,0; 2,4)	0,008
Biomarcadores urinarios, mediana variación porcentual			
Cociente entre proteínas y creatinina, mg/g	-17,5 (-49,5; 38,7)	6,9 (-39,8; 53,5)	0,18
Cociente entre albúmina y creatinina, mg/g	10,4 (-34,4; 87,3)	10,7 (-47,6; 73,0)	0,44
Cociente entre proteínas de unión al retinol y creatinina, µg/g	13,1 (-17,1; 79,1)	48,4 (-2,0; 127,8)	0,014
Cociente entre beta-2 microglobulina y creatinina, µg/g	6,2 (-28,3; 62,9)	55,2 (0,3; 248,0)	< 0,001

DMO: densidad mineral ósea mediante DEXA; FG: filtrado glomerular (método de Cockcroft-Gault).

102. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ELBASVIR/GRAZOPREVR EN LA PRÁCTICA DE VIDA REAL: RESULTADOS DE LA COHORTE HEPA-C

M. Hernández-Conde^a, I. Fernández^b, C. Perelló^a, M. Bonacci^c, J.L. Castro Urda^d, A. Gallego^e, J.M. Pascasio^f, M. Romero-Gómez^f, F. Gea^g, L. García Buey^h, J.A. Carriónⁱ, J. Castellote^j, E. Molina^k, N. Domínguez García^l, B. Piqueras Alcol^m, I. Carmonaⁿ, J. de la Vega^o, S. Montoliu^p, F. Menéndez^q, J.J. Sánchez Ruano^r, J. García-Samaniego^s, E. Badia^t, M. Diago^u, S. Llerena^v, R. Souto-Rodríguez^w, J.M. Moreno^x, J. Salmerón^y, M. Fernández-Bermejo^z, M.D. Antón^z y J.L. Calleja^a

^aHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^cHospital Clínic de

Barcelona. ^dHospital Severo Ochoa, Madrid. ^eHospital de la Santa

Creu i Sant Pau, Barcelona. ^fHospital Universitario Virgen del

Rocio, IBIS, CiBERehd, Sevilla. ^gHospital Universitario Ramón y

Cajal, Madrid. ^hHospital de la Princesa, Madrid. ⁱHospital del Mar,

Barcelona. ^jHospital Universitari de Bellvitge, Barcelona.

^kHospital Clínico Universitario de Santiago. ^lHospital Infanta

Cristina, Madrid. ^mHospital de Fuenlabrada. ⁿHospital

Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ^oHospital Universitario

San Agustín, Avilés. ^pHospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

^qHospital de Basurto. ^rHospital de Toledo. ^sHospital Universitario

La Paz, IdiPAZ, CiBERehd, Madrid. ^tHospital Universitario de

Burgos. ^uHospital General Universitario de Valencia. ^vHospital

Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. ^wHospital

Provincial de Pontevedra. ^xComplejo Hospitalario Universitario

de Albacete. ^yHospital Universitario San Cecilio, Granada.

^zHospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^zHospital

Universitario Dr. Peset, Valencia.

Introducción: Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) es una potente combinación del inhibidor NS5A (EBR) y NS3/4A (GZR). Esta combinación ha mostrado una elevada tasa de curación y un buen perfil de seguridad en ensayos clínicos.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad en práctica de vida real de EBR/GZR en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C con genotipo 1 y 4.

Métodos: Se trata de un estudio multicéntrico, descriptivo, observacional y ambispectivo de los hospitales que incluyen sus datos en el registro nacional Hepa-C (AEEH/CiBERehd).

Resultados: La cohorte total incluyó 609 pacientes con datos de RFT en 447 pacientes. La mayoría de los pacientes (57,9%) eran hombres, con una edad media de 60 años (rango: 24-92). La distribución del genotipo fue: 1a-14,5%, 1b-70,9% y 4-14,6%. La mayoría de los pacientes no eran cirróticos (F0-1: 42%, F2: 20%, F3: 14,8%). La cirrosis hepática estuvo presente en 141 pacientes (23,2%), con una puntuación media de MELD de 9,2 (6-27), 5 de los 141 pacientes (3,6%) tenían antecedente de descompensación de su enfermedad (3 pacientes descompensación hidrópica, 1 paciente encefalopatía hepática y otro paciente hemorragia digestiva alta por varices esofágicas). Se añadió ribavirina según el criterio del médico en el 6,6% de los regímenes. Respecto a la duración del tratamiento: 1% fueron tratados durante 8 semanas, 94,4% durante 12 semanas y 4,6% durante 16 semanas. El 29,4% había sido tratado con antivirales previamente, incluidos los fracasos de la primera generación de inhibidores de la proteasa (IP) (10,3%). La RFT y SVR12 mITT fueron 98% (438/447) y 96,9% (285/294), respectivamente. La SVR12 ITT fue 93,4% (285/305). Veinte pacientes experimentaron fracaso del tratamiento: 1 debido a una interrupción temprana causada por un evento adverso (evento psiquiátrico), 4 pacientes interrumpieron el tratamiento voluntariamente, 3 pacientes experimentaron recaída, 1 paciente experimentó Breakthrough y 11 pacientes se perdieron durante el seguimiento. Cincuenta y ocho (3,4%) pacientes presentaron efectos adversos (EA), los más frecuentes fueron: síntomas gastrointestinales (12 pacientes), anemia (7 pacientes),

eventos psiquiátricos (4 pacientes) e infección (herpes zoster) (1 paciente). La anemia se resolvió disminuyendo la dosis de ribavirina. En el análisis multivariado, una menor probabilidad de presentar EA se relacionó con un mejor aclaramiento de creatinina (MDRD-4) (OR: 0,98; IC95% 0,97-0,99), $p < 0,001$). Ninguno de los pacientes murió durante el tratamiento o seguimiento y ninguno de los pacientes cirróticos presentó descompensación hepática.

Conclusiones: Este estudio demuestra la alta efectividad y seguridad del régimen EBR/GZR para el tratamiento del VHC en la práctica de vida real. Las tasas de SVR12 ITT y mITT fueron 93,4% y 96,8%, respectivamente. En el análisis multivariado, una menor probabilidad de presentar EA se relacionó con un mejor aclaramiento de la creatinina.

103. EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DEL VHB EN ESPAÑA: PREVALENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DEL VHB DURANTE EL PERIODO 2000-2016 (ESTUDIO GEHEP 010)

R. Trastoy^a, M. Álvarez^b, L. Nieto^c, J.L. Muñoz-Bellido^d, S. Melón^e, A. Suárez^f, A. Orduña^g, I. Viciano^h, S. Bernalⁱ, S. García-Bujalance^j, N. Montiel^k, J.M. Molina^l, M. Basaras^m, F. Fernández-Cuencaⁿ, I. García-Arata^o, G. Reina^p, D. Ocete^q, M. Mancebo^r, D. Navarro^s, A.B. Pérez^t, M. Buti^u, A.M. Blázquez de Castro^v, F. Rodríguez-Frías^w, F. García^b y A. Aguilera^a

^aComplejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de

Compostela. ^bHospital Universitario San Cecilio, Granada.

^cHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dHospital Clínico

Universitario de Salamanca. ^eHospital Universitario Central de

Asturias, Oviedo. ^fHospital Clínico Universitario San Carlos,

Madrid. ^gHospital Clínico Universitario de Valladolid. ^hHospital

Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁱHospital Universitario

Virgen de Valme, Sevilla. ^jHospital Universitario La Paz, Madrid.

^kHospital Costa del Sol, Marbella. ^lHospital Universitario La Fe,

Valencia. ^mHospital Universitario de Basurto, Bilbao. ⁿHospital

Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ^oHospital Universitario de

Fuenlabrada. ^pClínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

^qHospital Universitario General de Valencia.

Introducción: El único estudio disponible a nivel nacional de prevalencia y distribución de genotipos y subgenotipos del VHB fue publicado en el año 2004 y realizado entre 2001 y 2002 en 278 pacientes y sus datos podrían haberse modificado por distintos motivos, como por ejemplo los cambios experimentados en las vías de transmisión y especialmente por las migraciones poblacionales de la pasada década. En este contexto surge el presente estudio de epidemiología molecular (GEHEP 010) que pretende actualizar y completar dichos datos.

Métodos: GEHEP 010 es un estudio epidemiológico retrospectivo y anonimizado realizado con datos de 5.420 pacientes no seleccionados infectados crónicamente por VHB y procedentes de 17 hospitales de 9 CCAA. En él, se analizaron los datos correspondientes al genotipo y subgenotipo del VHB, sexo, edad, procedencia, vía de transmisión, fase de la historia natural, coinfección con VIH y/o VHC, respuesta al tipo de tratamiento, el método y año de genotipado y la distribución geográfica, mediante el paquete informático IBM-SPSS-Statistics, así como el grado de biodiversidad mediante el índice de Shannon.

Resultados: Características poblacionales: edad 51 años (RIC, 62-41), 69,5% hombres, 24,3% inmigrantes, 6,3% coinfectados con VIH, 3,1% con VHC, 1,7% VHD y vía predominante de transmisión desconocida (80,0%). Distribución de genotipos en la población total: 51,5% D, 30,1% A, 5,1% F, 3,6% E, 3,3% C, 2,1% B, 0,4% G y 0,3% H. En la población española autóctona la distribución fue 55,9% D (46% D4 y 34% D2), 33,5% A (86% A2), 5,6% F y un 0,8% genotipo G. Entre los genotipos más prevalentes (A vs D) hemos encontrado numerosas

diferencias significativa al comparar las diferentes características epidemiológicas, clínicas y virológicas. Así el genotipo A es proporcionalmente más prevalente en los hombres, en los menores de 50 años, en la fase de Hepatitis Crónica HBeAg positivo, en pacientes HBeAg positivo, en los que pierden el HBsAg y además de estar asociado a la coinfección por el VIH, es el proporcionalmente más tratado y el más prevalente en el área del levante español. Como contraste, el genotipo D es más prevalente en las mujeres, en los mayores de 50 años, en la fase de Hepatitis Crónica HBeAg negativo, en la transmisión vertical, en la respuesta virológica al tratamiento y además está asociado a la coinfección por el VHC y es el más prevalente en el sur de España. Por último, la hibridación inversa (LiPA) fue el principal método de genotipado utilizado (60,8%).

Conclusiones: El estudio GEHEP 010 confirma que en España la distribución de genotipos del VHB varía con la edad, el sexo, la precedencia, en las diferentes fases de la historia natural de la HCB, en la respuesta al tratamiento y en la coinfección con el VIH y/o el VHC y también dentro de las diferentes áreas geográficas y grupos epidemiológicos.

104. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR Y DASABUVIR DURANTE 8 SEMANAS EN PACIENTES CON HEPATITIS VHC CRÓNICA. ESTUDIO DE UNA COHORTE ESPAÑOLA EN LA VIDA REAL

M. Calvo Sánchez^{a,b} y Grupo Español de Mujeres Hepatólogas^b

^aComplejo Asistencial de Segovia. ^bGrupo Español de Mujeres Hepatólogas.

Introducción: El estudio fase III GARNET, demostró la utilidad del tratamiento con ombitasvir/paritapevir/ritonavir (OBV/PTV/r; PTV) más dasabuvir (DSV) (3D), 3 antivirales de acción directa (AAD), en pacientes con hepatopatía crónica por virus hepatitis C (VHC), genotipo 1b, naïve y no cirróticos, observándose una respuesta viral sostenida en semana 12 post- tratamiento (RVS12) del 98%. Sin embargo, los datos en vida real con este régimen son todavía desconocidos.

Métodos: Se trata de un estudio prospectivo y observacional, poscomercialización, multicéntrico español (36 hospitales incluidos), incluyendo pacientes con infección crónica VHC, genotipo 1b, naïve, grado de fibrosis F0-F3 (basado en valores del FibroScan). Los pacientes recibieron el tratamiento 3D durante 8 semanas. El objetivo primario fue conocer la RVS12; los objetivos secundarios fueron: la proporción de pacientes que experimentaron recidiva virológica o recaída e identificar los factores basales que pueden influir en esta RVS12 (edad, sexo, índice de masa corporal, valor de FibroScan o carga viral basal). Los efectos adversos y las alteraciones analíticas fueron monitorizadas para valorar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento.

Resultados: 176 pacientes fueron incluidos en el estudio: 103 mujeres y 73 hombres con una mediana de edad de 55,6 (rango: 20-85) años. Fibrosis grado 0-1 estaba presente en 103 pacientes (58,5%), F2 en 70 (39,8%) y F3 en 3 casos (1,7%). El valor medio del FibroScan fue 6,6 kPa (rango 2,8-11,1); el valor medio de RNA VHC basal fue 2.151.975,6 (rango 39-15.995.490) copias. En el momento del presente análisis, 73/75 pacientes (97%) tenían RNA VHC indetectable al final del tratamiento y 31/33 (94%) presentaron RVS12. La seguridad del tratamiento fue excelente sin alteraciones grado 3 o 4 en parámetros de laboratorio. Un paciente abandonó prematuramente el tratamiento en la semana 4 debido a astenia y mialgias graves.

Conclusiones: Al igual de regímenes previos, los datos de tratamiento con 3D durante 8 semanas en vida real parecen coincidir con los estudios de registro. Resultados completos de seguridad, RVS12 y factores basales que influyen en la RVS12 de los 176 pacientes serán presentados en el congreso.

105. ¿ES NECESARIO REALIZAR UNA BÚSQUEDA ACTIVA DEL VHC?

M. Cimavilla^a, I. Peñas^a, C. Almohalla^a, R. Torres^a, F. García Pajares^a, R. Sánchez-Ocaña^a, J. Tejedor^a, L. Garrido-López^b, S. Lomas^b, J. Olmo-Revuelto^c, J. Prada Lobato^c y G. Sánchez-Antolín^a

^aUnidad de Hepatología; ^bDirección Técnica de Farmacia; ^cFarmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Introducción: Los nuevos antivirales de acción directa (DAA) han supuesto una revolución en el tratamiento de la hepatitis C, consiguiendo tasas de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 97% y por tanto, disminuyen el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma. Sin embargo, para conseguir la erradicación de la hepatitis C no solo son necesarios tratamientos efectivos, sino también es preciso identificar a toda la población diana. El objetivo del estudio es rescatar a pacientes diagnosticados en Atención Primaria de Infección VHC pero que nunca han sido valorados en un centro de referencia y evaluar la repercusión de éste Programa de Búsqueda Activa de casos en la tasa de tratamiento del VHC.

Métodos: Estudio prospectivo. Selección de todos los pacientes con diagnóstico de "Hepatitis C", que constaban en una base de Atención Primaria de nuestra Área de Salud, y que no tenían realizada una PCR en los últimos 7 años. Se identificaron 375 pacientes con diagnóstico de hepatitis C sin confirmación mediante PCR desde el año 2009. Ninguno de estos pacientes tenía seguimiento en la Unidad de Hepatología del hospital de referencia. Se invitó a estos pacientes a acudir a la Consulta de hepatología, se recogió la historia clínica, se midió la fibrosis hepática por FibroScan y se realizaron pruebas de laboratorio en las que se incluyeron la serología de VHC, la PCR y el genotipo viral. Al final del estudio se entregó a los pacientes una encuesta de satisfacción.

Resultados: De 375 pacientes identificados en la base de datos, 83% acudieron a la consulta. El 50,5% tenía una PCR negativa (27% por respuesta viral sostenida tras un tratamiento realizado previamente y 23% por negativización espontánea de la PCR). El 49,5% eran pacientes con hepatitis C crónica con un Fibroscan medio de 10,2 ± 8,01 KPa versus 6,2 ± 4,1 en el grupo con PCR negativa (p < 0,05). El 26,4% de los pacientes tenía fibrosis significativa (Fibroscan > 7,6 KPa). En la encuesta de satisfacción la puntuación media fue de 9,5 sobre 10. Al comparar nuestra tasa de de tratamiento con la del resto la región ajustada por población, se vio que la tasa de tratamiento fue un 40,25% mayor (108,07 HURH vs 77,13).

Conclusiones: En nuestra área de salud encontramos 375 pacientes con diagnóstico de VHC sin seguimiento en la Unidad de Hepatología. El 83% de los pacientes acudió a nuestra consulta dentro de un Programa de Búsqueda Activa de VHC y fue valorado muy positivamente por los pacientes. Casi el 50% de ellos tenía una infección crónica por el virus de la hepatitis C y el 26,4% requirieron tratamiento antiviral inmediato. El Programa de Búsqueda Activa de VHC parece aumentar la tasa de tratamiento.

106. IMPACTO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO A LARGO PLAZO DE LA ERRADICACIÓN DEL VHC CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) EN PACIENTES CON VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA ASOCIADA AL VHC

M. Bonacci^a, S. Lens^a, Z. Mariño^a, S. Rodríguez-Tajes^a, C. Bartres^a, M. Ramos-Casals^b, J. Hernández-Rodríguez^c y X. Forns^a

^aLiver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona.

^bLaboratory of Systemic Autoimmune Diseases Josep Font, CELLEX, Department of Systemic Autoimmune Diseases, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona. ^cVasculitis Research Unit,

Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona.

Introducción: Diversos estudios han demostrado altas tasas de remisión clínica en pacientes con vasculitis asociada al VHC tras 12-24 semanas de tratamiento antiviral con AAD. No obstante, tras este corto periodo de seguimiento (FU) las crioglobulinas (CRYO) persistían positivas hasta en el 50% de los pacientes.

Objetivos: Evaluar prospectivamente el impacto clínico e inmunológico a largo plazo tras el tratamiento con AAD en pacientes con crioglobulinemia sintomática o asintomática asociada al VHC.

Métodos: Los pacientes con CRYO circulante tratados con AAD fueron clasificados en vasculitis crioglobulinémica (VC) o CRYO circulante asintomáticos (ACC). Se definió respuesta inmunológica completa (RIC) como la negativización de CRYO y normalización del complemento. Entre los pacientes con CV, la respuesta clínica fue completa si el score de BVAS.v3 = 0 o si se produjo mejoría de todos los órganos afectados y parcial si BVAS.v3 < 50% de la puntuación basal.

Resultados: Se incluyeron 94 pacientes, 50 VC y 44 ACC. Las características basales fueron similares entre los grupos, excepto el género femenino (74% en VC vs 28% en ACC, $p < 0,01$). Los pacientes con VC presentaban mayor criocrito basal (3,2 vs 2,3%; $p < 0,01$), factor reumatoide (80 vs 10 UI/mL; $p < 0,01$), y menor fracción de C4 (0,04 vs 0,09 g/L; $p < 0,01$) que los ACC. Las principales manifestaciones clínicas en pacientes con VC fueron púrpura (56%), polineuropatía (40%) y nefropatía (16%). La tasa de RVS fue del 95% (VC: 95% y ACC: 93%, $p = ns$). El FU medio tras la finalización de los AAD fue de 24 (18-28) meses y similar entre grupos. Las CRYO persistieron en 42% y 56% en RVS12, y en sólo en 22% y 18% al final del FU en pacientes VC y ACC, respectivamente. La RIC aumentó del 38% en RVS12 al 62% [VC (56%) vs ACC (67%), $p = ns$] al finalizar el FU. La respuesta clínica completa aumentó del 66% en la RVS12 al 74% al final del FU. El BVAS.v3 disminuyó de 7 (2-31) al inicio del estudio a 3 (0-11) en RVS12 ($p < 0,05$) y a 0 (0-8) al final del FU ($p < 0,05$). Un score BVAS.v3 basal > 9 y un criocrito basal > 3% fueron los factores asociados a la ausencia de respuesta clínica [HR = 0,4 (0,2-0,8), $p < 0,01$] e inmunológica [HR = 0,3 (0,1-0,5), $p < 0,01$], respectivamente. Es importante destacar, que a pesar de la curación del VHC, tres pacientes cirróticos con VC experimentaron una recaída de la vasculitis (2 púrpura y 1 intestinal) asociada con la reaparición de las CRYO. Además, un paciente presentó una recaída de Linfoma no Hodgkin. Ningún paciente ACC desarrolló vasculitis asociada al VHC.

Conclusiones: La respuesta clínica y particularmente la inmunológica mejoran significativamente con el tiempo en pacientes VC y ACC. Sin embargo, tras 2 años de la curación viral más de un 20% de los pacientes pueden presentar CRYO y una pequeña proporción de pacientes con VC puede sufrir recaídas de su enfermedad con reparación de la CRYO. Esto último sugiere la necesidad de un monitoreo regular y a largo plazo en pacientes con VC.

107. AUSENCIA DE RESISTENCIA AL TENOFOVIR ALAFENAMIDA (TAF) DURANTE 96 SEMANAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA

M. Buti^a, J.L. Calleja^b, M. Prieto^c, J.M. Pascasio^d, R. Morillas^e, H. Lik-Yuen Chan^f, P. Marcellin^g, C.Q. Pan^h, A.L. Cathcartⁱ, J.F. Flaherty^j, A. Gaggar^k, Shalimar^l, N. Izumi^k y Y. Suk Lim^l

^aHospital General Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^bHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^cHospital Universitario Politécnico La Fe, Valencia. ^dHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^eHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^fThe Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. ^gHospital Beaujon, Clichy, Francia. ^hNYU Langone Medical Center, NYU School of Medicine, Nueva York, NY, EE. UU. ⁱGilead

Sciences, Foster City, CA, EE. UU. ^jAll India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India. ^kMusashino Red Cross Hospital, Tokio, Japón. ^lAsian Medical Center, Seúl, Corea.

Objetivos: Analizar la posible resistencia a TAF en comparación con TDF para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) en adultos naïve o previamente tratados HBeAg+ y HBeAg- desde después de la semana 48 hasta la semana 96 de dos estudios fase 3.

Métodos: Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 y estratificados según el ADN-VHB y tratamiento TAF o TDF. Se realizó una secuenciación masiva del gen pol/RT del VHB en los pacientes con ≥ 24 semanas de tratamiento y presencia de viremia (ADN-VHB ≥ 69 UI/ml) en la semana 96 o en la discontinuación temprana después de la 48. Se realizó secuenciación masiva en los pacientes con ADN-VHB 159 UI/ml y se evaluaron los cambios de secuencia frente a un nivel de consenso del 15%. El rebote virológico se definió como un ADN del VHB ≥ 69 UI/ml después de conseguir < 69 UI/ml o un incremento $\geq 1,0$ log₁₀ con respecto al nadir. Se realizó un análisis fenotípico en VHB recombinante en células HepG2 en los pacientes con rebote virológico y adherentes a la medicación del estudio (concentraciones plasmáticas del medicamento), en los pacientes con sustituciones de sitio conservadas o en pacientes con sustituciones polimorfas que aparecen en > 1 paciente.

Resultados: Se incluyeron 1.298 pacientes (TAF, 866; TDF, 432). Un porcentaje similar de pacientes en TAF y TDF reunía los requisitos para el análisis de secuencias desde la semana 48 hasta la 96 de tratamiento (TAF: 10,5%, TDF: 10,9%). En el grupo TAF, 87 pacientes reunían los requisitos en la semana 96: de los cuales 31 no presentaban cambios de secuencia con respecto a la basal, 15 no pudieron ser secuenciados, 32 tenían sustituciones de sitio polimorfas y 9 presentaban sustituciones de sitio conservadas. En el grupo TDF, 45 pacientes reunían los requisitos en la semana 96: de los cuales 26 no presentaban cambios de secuencia, 6 no pudieron secuenciarse, 11 tenían sustituciones de sitio polimorfas y 2 presentaban sustituciones de sitio conservadas. Con la excepción de la sustitución rtA181T (resistencia a ADV), cada sustitución de sitio conservada detectada se observó en un solo paciente. La detección de la sustitución rtA181T en 2 pacientes, uno de cada grupo, no se asoció a un aumento del ADN-VHB. En la semana 96, un pequeño porcentaje de pacientes experimentó rebote virológico (TAF: 2,4%, TDF: 3,0%), y este se acompañó de falta de adherencia documentada (TAF: 22%, TDF: 46%). Veintisiete pacientes cumplieron los requisitos para el análisis fenotípico después de la semana 48 hasta la semana 96 (TAF: $n = 19$, TDF: $n = 8$) y ningún aislado mostró una disminución de la sensibilidad a TAF o TDF.

Conclusiones: En total, la proporción de pacientes analizados y los cambios de secuencia del VHB observados fueron semejantes entre los pacientes en el brazo de TAF o TDF de estos estudios en fase 3. La mayor parte de las sustituciones se produjeron en posiciones polimorfas y no se detectó ninguna sustitución asociada a resistencia frente a TAF durante las 96 semanas de tratamiento.

108. ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPOPROTEICO EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS C. OTRO MECANISMO QUE INCREMENTA EL RIESGO VASCULAR

C. Sánchez Ovejero^a, A. Raúl Guerra^b, B. Lavín Gómez^b, Á. Puente^a, J.I. Fortea^a, E. Fábrega^a y J. Crespo^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Santander. ^bServicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Facultad de Medicina, Universidad Cantabria, Santander.

Introducción: El ciclo vital del virus de la hepatitis C está íntimamente relacionado con metabolismo lipídico del hospedador, por lo que cambios en las lipoproteínas se pueden asociar a cambios en el comportamiento de la enfermedad por el VHC.

Objetivos: Caracterizar clínicamente la potencial alteración del perfil lipoproteico en los pacientes con una hepatitis C y su contribución al incremento del riesgo vascular.

Métodos: Se realiza un estudio caso-control con una cohorte de pacientes VHC sin tratamiento previo (n = 113) y una población de controles sanos (n = 63). Se obtiene el perfil lipídico completo determinando los niveles de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos totales de cada una de las lipoproteínas separadas por ultracentrifugación (LDL, VLDL y HDL). Además, se miden los niveles de Apo B100 total y en las fracciones LDL y VLDL, así como la Apo A1 total y en HDL. Adicionalmente, junto con la masa total de cada fracción y el número de moléculas por partícula se crean unos índices para valorar los cambios significativos en el perfil. Los pacientes se agrupan según el riesgo cardiovascular calculado (bajo, moderado y alto) incluyendo los factores clásicos y emergentes (homocisteína, hcPCR, lipoproteína (a), cistatina y FGe). Otros marcadores séricos de inflamación también son cuantificados (SAA, PTX3, PCSK9 y PON1), así como variables asociadas al virus (carga viral, genotipo y grado de fibrosis).

Resultados: El perfil en pacientes VHC muestra unos niveles reducidos de colesterol total, fosfolípidos y triglicéridos principalmente debido a las fracciones VLDL y LDL, al igual que la Apo B100 la cual también muestra un descenso significativo ($p < 0,05$). Otros cambios críticos son la disminución de masa de las partículas de VLDL y LDL junto al descenso en número de estas últimas ($p < 0,05$). El ratio de mayor valor pronóstico es el cociente tgVLDL/tg-no VLDL, cuyo descenso indica progresión de la enfermedad hepática. También se detectan diferencias en el perfil metabólico entre los grupos de pacientes clasificados como de riesgo vascular bajo y los de riesgo medio-alto, observándose en este último un aumento de los componentes en la fracción VLDL y un descenso del col-HDL. El genotipo 1b muestra un ratio tgVLDL/tg-no VLDL significativamente más bajo que el genotipo 1a ($p < 0,05$). Este ratio desciende al aumentar la fibrosis ($p = 0,028$). La carga viral se correlaciona positivamente con los componentes de las VLDL y negativamente con los de HDL. En cuanto a los factores de riesgo emergentes se confirma una disminución de hcPCR y Lp(a) en VHC. Los demás marcadores séricos no muestran ningún tipo de relación con el perfil lipídico. Actualmente, se ha iniciado la evaluación postratamiento en estos pacientes.

Conclusiones: En los pacientes con VHC existe una profunda alteración la composición de las lipoproteínas plasmáticas. El Ratio TG VLDL/TG no-VLDL es un marcador sensible, fiable, y de fácil ejecución para evaluar el grado de alteración lipoproteica.

109. INDUCCIÓN DEPENDIENTE DEL GENOTIPO DE MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS CELULARES A TRAVÉS DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA X DEL HBV EN LÍNEAS CELULARES DE HEPATOMA

A. I. Gil^{a,b,c}, I. Francisco-Recuero^{a,b,c}, E. Villafranca^a, M. Romero^{a,b,c}, A. García-Sánchez^a, A. Madejón^{a,b,c}, A. Sánchez-Pacheco^d, A. Olveira^{a,b}, J. C. Erdozain^a, P. Castillo^a y J. García-Samaniego^{a,b,c}

^aSección de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^bCIBERehd. ^cIdiPAZ, Madrid. ^dDepartamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción. La expresión de la proteína X (HBx) del virus de la hepatitis B (VHB) se asocia al desarrollo de hepatocarcinoma mediante la regulación de diferentes promotores virales y celulares en un sistema genotipo-dependiente. Sin embargo, hay pocos datos sobre el papel de la HBx en la inducción de cambios epigenéticos

celulares, uno de los mecanismos implicados en el desarrollo de diversas neoplasias en humanos.

Objetivos: I) Análisis del efecto de la expresión de HBx de diferentes genotipos del VHB sobre los niveles de fosforilación del residuo Ser10 en la histona H3 (H3Ser10ph). II) Análisis de los niveles de Aurora Quinasa B (AKB), una actividad directamente implicada en el control de H3Ser10ph para dilucidar el mecanismo implicado en el proceso de regulación.

Métodos: La región codificante completa de HBx de los genotipos B, D y E del VHB se clonó en el vector de expresión eucariótico pCMV-HA-N y se transfirió en la línea celular de hepatoma Huh 7,5. Los niveles de H3Ser10ph y AKB en las células transfectadas con los plásmidos de expresión de HBx se midieron mediante Western-Blot. Los resultados de 7 experimentos independientes, normalizados con respecto a la señal de α -tubulina, se expresaron como el valor medio de las veces de inducción (FTI) con respecto al cultivo de control transfectado con plásmido pCMV-HA-N vacío.

Resultados: El análisis de los niveles de H3Ser10ph demostró un bajo nivel de inducción, aunque con significación estadística, en las células transfectadas con HBx de HBV-D (FTI (media \pm DE): $1,513 \pm 0,322$; $p = 0,002$) y de HBV-B (FTI: $1,344 \pm 0,244$; $p = 0,008$), en comparación con los cultivos de control. Por el contrario, no se observaron cambios significativos en las células transfectadas con HBx del genotipo E (FTI: $0,930 \pm 0,283$; $p = 0,572$). Con respecto a los niveles de AKB, no se observaron cambios estadísticos entre ninguno de los cultivos transfectados. Al analizar los niveles de expresión de HBx se encontraron diferencias entre las células transfectadas con las diferentes construcciones de HBx: los niveles de HBx de HBV-D fueron $0,56 + 0,187$ veces menores que los observado en las células transfectadas con HBx de HBV-B.

Conclusiones: Estos resultados confirman que HBx puede inducir modificaciones postraduccionales de histonas a nivel de H3Ser10ph. El nivel de la modificación es genotipo-dependiente, con un efecto mayor en las células transfectadas con la proteína derivada del VHB-D. La modificación de los niveles de H3Ser10ph es independiente de los niveles de AKB, como lo demuestra la ausencia de diferencias significativas entre los diferentes experimentos de transfección.

110. EL DEPORTE INDUCE CAMBIOS PROTECTORES EN EL PERFIL METABOLÓMICO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA

R. Gallego-Durán^{a,b}, M. Rivas Rivas^c, C. Alonso^d, E. Arretxe^d, M. L. Martínez-Chantar^e, J. Ampuero^{a,b} y M. Romero-Gómez^{a,b}

^aInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ^bUGC Enfermedades Digestivas y CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cUGC de Aparato Digestivo, Hospital de Especialidades Puerto Real, Cádiz. ^dOWL Metabolomics, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio. ^eLiver Disease Laboratory, CIC bioGUNE, Vizcaya.

Objetivos: Valorar el impacto del ejercicio físico individualizado en el perfil metabólico en pacientes con hepatitis crónica mediante un programa de intervención basado en la actividad física.

Métodos: Estudio experimental prospectivo que incluyó 34 pacientes con hepatitis crónica C (65% (22/38) hombres, edad $47 \pm 4,4$ años, IMC $25,7 \pm 4,1$ kg/m²). El programa se ejecutó en 16 semanas, en 3 sesiones/sem de 45-60 min, y se diseñó de forma personalizada según condición física, frecuencia cardíaca de reposo y de reserva, y la máxima. Se realizó una prueba de esfuerzo submáxima sobre cicloergómetro para calcular el volumen de oxígeno consumido (VOmax), antes y después del estudio. Los pacientes se clasificaron en adherentes según la asistencia y la mejora de la forma física. El perfil metabólico de las muestras de suero se analizó a tiempo basal, 6 y 16 semanas, analizando extractos en

cloroformo/metanol y metanol por UHPLC-MS. Se detectaron un total de 438 metabolitos.

Resultados: La adherencia fue muy alta, el 88% (30/34) concluyó el programa. El ejercicio aeróbico disminuyó la masa grasa ($p = 0,011$) y aumentó el peso muscular ($p = 0,012$) y generó una mejoría en la capacidad funcional aeróbica determinada por $\dot{V}O_{max}$, la mejoría del umbral aeróbico, la intensidad máxima y valor de equivalente metabólico (METS) ($p < 0,05$). El ratio AST/ALT y el HOMA-IR ($p < 0,05$) mejoraron, aunque sin cambios en FibroScan®. El perfil metabólico de los pacientes adherentes con mejoría de la forma física se modificó con el deporte, disminuyéndose varias especies de lisofosfatidilcolinas ($p = 0,002$), lisofosfatidilinositoles ($p = 0,003$) y la actividad fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa, e incrementándose esteroides ($p = 0,009$) y N-acil etanolaminas ($p = 0,005$).

Conclusiones: La actividad deportiva monitorizada induce cambios metabólicos caracterizados por el incremento de las especies lipídicas protectoras y descenso de las tóxicas, asociados a la mejoría de la enfermedad hepática.

Agradecimientos: PIE14/00031.

111. LA HEPATITIS C NO SE ELIMINARÁ DE ESPAÑA EN 2030 SI NO SE MODIFICAN LAS ESTRATEGIAS DE CRIBADO

A.M. Hill^a, A. Khan^b, B. Simmons^b, M. Riveiro-Barciela^c y M. Buti^c

^aDepartamento de Medicina Traslacional, Universidad de Liverpool, Reino Unido. ^bFacultad de Medicina, Imperial College London, Reino Unido. ^cHospital Universitario Vall d' Hebron, Barcelona.

Introducción: En España, se estima que solo el 36% de las personas infectadas por el Hepatitis C han sido diagnosticadas. A menos que se intensifiquen las pruebas de detección del VHC, con las altas tasas actuales de tratamiento con DAA pronto se podrían alcanzar el “agotamiento diagnóstico”, es decir todos los pacientes diagnosticados estarían tratados y solo quedarían para tratar los pacientes recién diagnosticados.

Objetivos: Evaluar mediante un modelo matemático de Markov las fechas aproximadas de “agotamiento diagnóstico de la hepatitis C en nuestro país.

Métodos: Los datos epidemiológicos de infección por VHC como el porcentaje de personas diagnosticadas, nuevos diagnósticos y nuevas infecciones, tasas de tratamiento y muertes relacionados con la hepatitis C se obtuvieron del estudio Polaris. Las tasas anuales de diagnóstico de VHC se utilizaron para calcular el año de “agotamiento del diagnóstico”, es decir, cuando todos los pacientes diagnosticados habrían sido tratados, y solo pacientes recién diagnosticados estarían disponibles para comenzar el tratamiento. Se asumió una tasa anual de mortalidad relacionada con el VHC del 0,5% y del 1,5% no relacionadas con el VHC y consistente con las tasas de mortalidad ajustadas por edad en nuestro país. La tasa de curación (RVS) al tratamiento con antivirales directos (AD) fue del 90% de las personas tratadas con DAA.

Resultados: El análisis estimo que en el año 2016 en España estaban personas infectadas por el VHC 328.000 personas, de las cuales 118.080 (36%) habían sido diagnosticadas previamente, 5.500 durante ese año y se detectaron 2.220 nuevas infecciones. De estos casos, 27.515 fueron tratadas con antivirales directos y el 90%, 25.764 lograron una RVS. Se estimaron 1.640 muertes relacionadas con el VHC y 4.919 muertes no relacionadas con el VHC. A partir de estas estimaciones y manteniendo tasas de tratamiento similares a las actuales, el modelo de Markov, mostro para el año 2022 que todos los pacientes diagnosticados habrían recibido tratamiento con reducción del 51% en los casos estimados de hepatitis C (casos restante no diagnosticados 161.000). Si se continuases con las mismas tasa anuales de diagnóstico, solo una pequeña proporción de

ellos serían diagnosticados anualmente (5.500 nuevos casos por año) y podrían recibir tratamiento, por lo que en 2030, los casos de hepatitis C serían todavía de 98.581 (reducción del 70% en el tamaño de la epidemia) y no se lograría el objetivo de la OMS para la eliminación del VHC.

Conclusiones: Este análisis sugiere que en nuestro país se podría llegar al “agotamiento diagnóstico” del VHC en 2022, debido a las bajas tasas de diagnóstico y no se podrían alcanzar los objetivos de eliminación de la OMS para 2030.

112. IMPACTO DE LA CURACIÓN DE LA HEPATITIS C EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR. ESTUDIO PROSPECTIVO HEPGAR

R. Muñoz Hernández^a, R. Millán Domínguez^a, Y. Sánchez^b, J. Ampuero Herrojo^c, H.C. Macher^d, C. Jimeno^e, Á. Rojas Álvarez-Ossorio^a, I. Carmona^f, A. Gil Gómez^a, S. Rodrigo^g y M. Romero Gómez^c

^aInvestigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Seliver), Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. ^bUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Seliver), Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^dServicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^eServicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ^fUnidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ^gServicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Analizar el impacto de la respuesta viral sostenida inducida por el uso de antivirales de acción directa (AAD) en el riesgo cardiovascular (RCV) de pacientes con hepatitis C.

Métodos: Estudio prospectivo incluyendo pacientes con hepatitis C y RVS tras AADs (N = 71). Para el RCV se evaluó: a) arterioesclerosis subclínica, mediante índice tobillo brazo (ITB); b) perfil lipídico completo; c) función endotelial, mediante flujimetría láser doppler y marcadores solubles en plasma de adhesión y angiogénesis; d) marcadores de daño endotelial y celular, incluyendo micro-partículas apoptóticas endoteliales (EMPs) y niveles de ADN circulante (ADNC). Las evaluaciones fueron basales y al año de finalizar tratamiento.

Resultados: Los pacientes (67,6% varones) tenían 54 ± 10 años, un IMC de 27 ± 4 . El 52,5% eran cirróticos, con genotipo 1 el 77,5%, el 28% presentaba HTA, un 20% DM y un 7% dislipidemia. No hubo diferencias entre el ITB basal y post-tratamiento, mientras que la flujimetría láser doppler mostró una mejoría significativa en el pico de flujo ($44,8 \pm 5,7$ vs $67,5 \pm 17,4$ UP; $p = 0,015$). VCAM ($2317,8 \pm 277,8$ vs $1480,9 \pm 202,5$ ng/ μ l; $p < 0,001$) y E-selectina ($64,9 \pm 4,6$ vs $43,5 \pm 3,9$ pg/ml; $p < 0,001$) también mejoraron tras el tratamiento, mientras que los niveles de VEGF fueron estables. El perfil lipídico mostró un aumento significativo de CT (170 ± 6 vs 183 ± 7 mg/dl; $p < 0,001$), LDL (98 ± 6 vs 110 ± 6 mg/dl; $p < 0,001$), ApoB ($88,1 \pm 5,4$ vs $101,3 \pm 5,3$ mg/dl; $p < 0,001$) y de PCSK-9 ($624,9 \pm 40,1$ vs $770,9 \pm 44,8$ ng/ml; $p < 0,001$), en cambio, los niveles de HDL no se modificaron. En los marcadores de daño celular, hubo una disminución en el número de EMPs ($317,7 \pm 58,5$ vs $212,4 \pm 36,7$ U; $p = 0,04$) y en los niveles de ADNC ($613,6 \pm 82,4$ vs $401,6 \pm 46,2$ ng/ml; $p = 0,02$) al año de finalizar el tratamiento.

Conclusiones: Los nuevos antivirales consiguen mejorar la función endotelial al año de finalizar el tratamiento, representando un motivo más para la indicación de tratamiento en la hepatitis C.

113. DETERIORO NEUROCOGNITIVO EN LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHC Y SU EVOLUCIÓN TRAS EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

R. Ayesa^a, J. Cabezas^b, E. Setián^a, S. Llerena^b, P. Iruzubieta^b, Á. Estébanez^b, B. Crespo-Facorro^a y J. Crespo^b

^aServicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Santander.

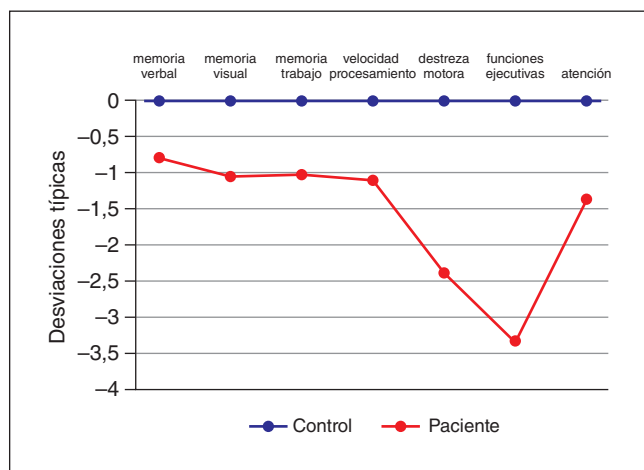
Introducción: Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C incluyen efectos sobre el SNC que pudieran conducir a un deterioro de la neurocognición.

Objetivos: Investigar la potencial relación entre la hepatitis crónica por VHC (HC-VHC) y la existencia de déficits neuropsicológicos.

Métodos: Hemos analizado dos cohortes de pacientes con HC-VHC: 1) Pacientes internos en centro penitenciario (n = 41) antes y después del tratamiento antiviral; 2) pacientes vistos en consulta externa, no cirróticos (n = 55). Grupo control: 15 sujetos sanos pareados por edad, sexo y nivel educativo. Se comparó el rendimiento en los 7 dominios neurocognitivos más comúnmente afectados (memoria verbal, memoria visual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, atención y destreza motora) de pacientes con sujetos sanos. En los internos, además de con los controles, se compararon los resultados antes y después del tratamiento antiviral con AADs.

Resultados: En los pacientes internos en centro penitenciario (edad media 45,5 ± 6,36 años) se detectó un déficit cognitivo significativo en memoria visual (p < 0,05), memoria de trabajo (p < 0,05), velocidad de procesamiento (p < 0,05), funcionamiento ejecutivo (p < 0,05), atención (p < 0,05) y destreza motora (p < 0,05). Los dominios destreza motora y funciones ejecutivas presentaron déficits más acusados (fig.). Cuando se comparó los sujetos antes y después del tratamiento antiviral (todos con RVS), se observó una mejoría en el aprendizaje verbal inicial (p < 0,05), en la velocidad de procesamiento (p < 0,05) y en la atención (p < 0,05). Los cambios fueron menos acusados en los pacientes de consulta externa, aunque se observó una clara tendencia hacia la significación en el dominio de la destreza motora (F = 3,7; p = 0,056), mostrando los pacientes con HC-VHC puntuaciones más bajas.

Conclusiones: Nuestros resultados preliminares sugieren la existencia de una disfunción motora en pacientes con VHC que mejora, al menos parcialmente, después del tratamiento antiviral.



114. ESTIMACIÓN DEL FGR EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y SU MODIFICACIÓN POR DIFERENTES VARIABLES

P. Linares Torres^a, F. Jorquera Plaza^{a,b,c}, F. García Pajares^d, E. Badía Aranda^e, M.I. Martín Arribas^f, B. Álvarez Cuenllas^a, G. Sánchez Antolín^d, F. Sáez Royuela^e, P. Conde^g, M. González Bárcenas^h, F. Jiménez Vicente^f, R. Quiñones Castro^a, A. Carbajo^d, L. Vaquero Ayala^a, A. Miguel Peñaⁱ, R. Aller de la Fuente^j, S. Lorenzo Pelayo^j, M. Calvo^k, J. Gómez Camarero^e y G. Karpman^h

^aServicio de Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. ^bBIOMED. ^cCIBERehd. ^dServicio de Digestivo, Hospital Río Hortega, Valladolid. ^eServicio de Digestivo, Hospital Universitario de Burgos. ^fServicio de Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca. ^gServicio de Digestivo, Complejo Asistencial de Zamora. ^hServicio de Digestivo, Hospital El Bierzo, Ponferrada. ⁱServicio de Digestivo, Hospital Medina del Campo. ^jServicio de Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ^kServicio de Digestivo, Complejo Asistencial de Segovia.

Introducción: La hepatitis C puede producir alteración de la función renal. No sabemos qué sucede con el filtrado glomerular renal (FGR) tras el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) y qué fórmula utilizar para estimarlo.

Objetivos: 1) Analizar la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) según clasificación K-DIGO en pacientes con hepatitis C de 9 hospitales de Castilla y León. 2) Medir el FGR en situación basal, final tratamiento, semana 12 y 24 potratamiento con 3 fórmulas: MDRD-4, CKD-EPI y MDRD-6 y evaluar la relación con diferentes variables.

Resultados: 1.141 pacientes (62,4% hombres), edad media 57 años, 22,6% cirrosis, 25,4% HTA, 13,7% diabetes, 10,6% dislipemia. Los esquemas basados en sofosbuvir fueron utilizados en 60,4% y ribavirina en 40,1%. Un 37% de los pacientes tuvieron algún grado de ERC (estadio II: 32%, III 3,9%, IV 0,3% y V 0,8%). Los FGR basales medios (ml/min) fueron 98,84, 92,45, y 97,19, en la semana 12: 96,35, 91,03 y 96,4 y en la semana 24: 95,06, 89,83 y 94,14 con MDRD-4, CKD-EPI y MDRD-6 respectivamente. Los valores medios de creatinina, urea y albúmina basales fueron 0,88, 36,8, 4,31, en la semana 12: 0,91, 37,97 y 4,48 y en la semana 24: 0,9, 38,76 y 4,47 (p < 0,05). Hubo buena correlación entre las tres fórmulas en todos los momentos ($\kappa > 0,85$, p < 0,05). Los pacientes con fibrosis F2-F3 tenían un FGR basal 4 ml/min menor que el resto y los pacientes con cirrosis tenían un FGR 5 ml/min mayor (p < 0,05). El FGR basal medio se reducía 15 ml/min, 7 ml/min y 7 ml/min en los pacientes con HTA, diabetes y dislipemia respectivamente (p < 0,05). La presencia de alguna comorbilidad (HTA, diabetes o dislipemia) reducía el FGR basal 10 ml/min y toda la comorbilidad 20 ml/min. Igualmente el FGR basal caía con la edad: 13 ml/min en > 50 años, 20 ml/min en > 65 años y 25 ml/min en > 75 años. Tras el tratamiento antiviral, la caída del FGR se amortiguaba en los pacientes de mayor edad (p < 0,05). Los pacientes con HTA, diabetes, dislipemia y edad avanzada tenían valores séricos mayores de creatinina y urea y menores de albúmina. Globalmente una mejoría del FGR > 5% en la semana 24 respecto al basal, se asoció a menor fibrosis basal, presencia de HTA, edad > 75 años y ERC estadio 1 y 2. Dividimos a la población según FGR basal > o < 90 ml/min. En el primer grupo el FGR medio basal pasó de 112,85 a 106 ml/min en la semana 24 (p < 0,001) y en el segundo grupo de 73,9 a 76,3 ml/min (p < 0,05).

Conclusiones: La prevalencia de algún grado de ERC es del 37%. Las tres fórmulas que evalúan el FGR, tienen buena correlación, aunque MDRD-6 (incorpora albúmina) puede ser preferida. La presencia de comorbilidad, edad avanzada y fibrosis-cirrosis impacta en la estimación del FGR y el beneficio del tratamiento antiviral sobre el FGR es más evidente en este grupo. La caída global del

FGR en semana 24 podría reflejar una mejora de la masa muscular y función hepática (aumento de albúmina y creatinina) más que una verdadera disfunción renal.

115. EVOLUCIÓN DE LA FIBROSIS A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA Y FIBROSIS AVANZADA TRATADOS CON AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

A. Rodríguez Castellano^a, R.M. Morillas Cunill^b, S. Montoliu Llopis^a, D. López Escartín^b, I. Sáenz de Miera^a, Y. González Padrón^a, A. Pardo Balteiro^a y J.C. Quer Boniquet^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. ^bSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: Los pacientes con hepatitis crónica C (HCC) con fibrosis avanzada/cirrosis tienen riesgo de complicaciones a pesar de alcanzar respuesta virológica sostenida (RVS). Existe poca información acerca de la reversibilidad de la fibrosis/cirrosis en pacientes con HCC tratados con agentes antivirales de acción directa (AAD).

Objetivos: 1. Evaluación de la fibrosis basal y a partir de 12 (s12p), 48 (s48p) y 96 (s96p) semanas tras finalizar tratamiento antiviral. 2. Evaluar la aparición de complicaciones de la cirrosis, trasplante o muerte tras alcanzar RVS.

Métodos: Se evaluó la fibrosis basalmente y a partir de s12p, s48p y s96p en 239 pacientes con HCC y fibrosis avanzada (F3)/cirrosis (F4) tratados con AAD en dos hospitales catalanes entre noviembre de 2014 y mayo de 2017. La fibrosis se determinó mediante elastografía (rigidez hepática (R) (kPa)) (FibroScan) y marcadores séricos indirectos (MSI) (APRI, FIB4 y FORNS). Se definió F3, R > 9,6 kPa y F4, R > 14 o criterios clínicos, endoscópicos o radiológicos. Se recogieron variables clínicas y analíticas basalmente, durante el tratamiento y en s12p, s48p y s96p.

Resultados: (Hasta s48 postratamiento): se incluyeron 239 pacientes, con edad media de 60 ± 12 años, 145 (61%) varones, 174 (73%) infectados por el genotipo 1, 103 (43%) previamente tratados, 128 (54%) F3 y 111 (46%) F4. 18 (7,5%) tenían antecedente de descompensación previa y 37 (15,5%) varices esofágicas. 233 de 234 presentaron RVS (99,6%), 5 pendientes de RVS. En 165 pacientes se disponía de elastografía basal (EB) y s12p postratamiento (s12p), con una media de EB 16,8 ± 10,8 kPa y s12p 12,8 ± 9,8 kPa, diferencias estadísticamente significativas (p < 0,0001). Esta diferencia se mantuvo tanto en los pacientes F3 como en los F4 (EB 10,9 ± 2 (F3), 21,9 ± 12,6 (F4) y s12p 7,6 ± 3 kPa (F3), 17,2 ± 11,3 (F4), p < 0,0001). Se determinaron los índices APRI y Fib4 en 205 pacientes y Forns en 186, basalmente y s12p. Los resultados para MSI de fibrosis basal vs s12p fueron: APRI 1,66 ± 1,9 vs 0,63 ± 0,75; FIB4 3,97 ± 3,65 vs 2,65 ± 2,49; Forns 7,48 ± 2,13 vs 6,5 ± 2,08, observando diferencias estadísticamente significativas en los tres índices de fibrosis (p < 0,0001). En 37 pacientes se disponía de EB y s48 postratamiento (s48p), con una media de EB 18,2 ± 12,3 kPa y s48p 13,7 ± 11,1 kPa, diferencias estadísticamente significativas (p < 0,003). Se determinaron los índices APRI y Fib4 en 143 pacientes y Forns en 129, basalmente y s48p. Los resultados para MSI de fibrosis basal vs s48p fueron: APRI 1,71 ± 1,92 vs 0,65 ± 0,83; FIB4 4,1 ± 3,5 vs 2,7 ± 2,5; Forns 7,56 ± 2,15 vs 6,5 ± 2,14, observando diferencias estadísticamente significativas en los tres índices de fibrosis (p < 0,0001). Eventos: 5 (2%) pacientes presentaron descompensación durante el seguimiento, 5 (2%) hepatocarcinoma, 1 (0,4%) fue trasplantado, 4 (1,7%) fallecieron.

Conclusiones: 1. Se observa una disminución significativa de los valores de R medida por elastografía así como de los MSI. 2. La aparición de eventos a 2 años es baja.

116. ¿ES LA OSTEOPOROSIS UNA MANIFESTACIÓN EXTRAHEPÁTICA DEL VHC?

J.M. Olmos-Martínez^a, I. Sierra^b, E. Escalante^b, J.M. Olmos^{b,c}, P. Iruzubieta^a, M. González Martínez^a, I. Ezcurra Acedo^a, L. Ciriano Hernández^a, J. Cabezas^a, S. Llerena^a, E. Fábrega^d, J. González-Macías^{b,c} y J. Crespo^d

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. ^bUnidad de Lípidos y Metabolismo Mineral, IDIVAL, Santander. ^cServicio de Medicina Interna, Unidad de Metabolismo Óseo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL, RETCEF, Santander. ^dServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander.

Introducción: La infección por VHC continúa siendo una de las causas más frecuentes de hepatopatía crónica y cirrosis. El término "osteodistrofia hepática" engloba las distintas alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la enfermedad hepática crónica, ampliamente estudiadas en las enfermedades colestásicas. Sin embargo, existen pocos datos en el caso de las hepatitis virales, especialmente en pacientes no cirróticos.

Objetivos: Analizar si existe una asociación entre el VHC y las alteraciones del metabolismo óseo y mineral, en pacientes no cirróticos.

Métodos: Se reclutaron 72 pacientes VHC+ naïve a los que se les realizó una densitometría ósea (DXA, Hologic QRD 4500), índice trabecular óseo (TBS iNsight®), así como los marcadores séricos de remodelación y resorción ósea (P1NP y CTX respectivamente), PTHi y vitamina D (25-OHD); comparando los resultados con una muestra apareada 1:3 de controles sanos. Se excluyeron pacientes con más de 75 años, cirrosis o cualquier otra causa de hepatopatía, consumo de alcohol > 40 g/día o de fármacos que alteren el metabolismo óseo: corticoides, bifosfonatos, etc.

Resultados: La edad media fue de 51,38 ± 8,72 años, predominando el sexo masculino (60,27%). El genotipo más frecuente fue el 1a y 1b (63,24%) con una carga viral (CV) media de 3.395.561,8 U/ml. El 63,18% de los pacientes presentaban una fibrosis significativa (F ≥ 2). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de F ≥ 2, CV > 10 × 6 ni genotipo. Se objetivaron diferencias en los valores densitométricos de manera generalizada, siendo inferiores entre los pacientes VHC+, alcanzando en la mayoría de las localizaciones la significación estadística. Las mayores diferencias se observaron en mujeres postmenopáusicas (T de cadera total -1,3 vs -0,36; p < 0,01). Así mismo, los valores séricos de remodelación fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes VHC+: P1NP (ng/ml): (53,37 ± 26,95 vs 42,33 ± 21,26; p:0,01); CTX (ng/ml): (0,349 ± 0,216 vs 0,29 ± 0,169; p:0,04) si bien los niveles de PTHi (pg/ml) fueron más bajos (44,6 ± 40,7 vs 48,1 ± 18,8; p: 0,01). No se objetivaron diferencias en los valores de TBS (1,338 ± 0,13 vs 1,354 ± 0,12; p: 0,38) ni de 25-OH-D: (28,3 ± 14,8 vs 24,7 ± 8,6; p: 0,3).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la infección por VHC puede ser un factor de riesgo independiente de osteoporosis, especialmente en mujeres postmenopáusicas. Los niveles de P1NP y CTX indican que la pérdida de masa ósea podría estar en relación con un metabolismo óseo acelerado, al contrario de lo que sucede en la cirrosis. Los valores y la ausencia de diferencias en la escala TBS sugieren que la microarquitectura ósea no se ve afectada.

117. IMPACTO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

R. Juanbeltz^{a,b}, I. Martínez-Baz^{b,c,d}, J. Castilla^{b,c,d}, S. Goñi Esarte^e, J. Úriz^{b,e}, J.M. Zozaya^{b,e} y R. San Miguel^{a,b}

^aFarmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ^bInstituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona. ^cInstituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ^eUnidad de Hepatología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

Objetivos: Analizar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con hepatitis C crónica que reciben antivirales de acción directa (AAD), y el impacto de la curación de la infección sobre la misma. Además, se estudiaron los factores predictores de CVRS después de la terapia.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica que iniciaron tratamiento libre de interferón con AAD entre mayo 2016 y abril 2017 en el Complejo Hospitalario de Navarra. El análisis de CVRS se llevó a cabo mediante el cuestionario EQ-5D-5L, que se cumplimentó antes de iniciar el tratamiento (basal), en la semana 4 de tratamiento y 12 semanas después de su finalización (post12). La CVRS se midió mediante las dimensiones de salud del cuestionario, valores de utilidad y la escala visual analógica (EVA). Mediante regresión lineal múltiple se identificaron los factores predictores. El análisis se llevó a cabo en los pacientes que tuvieron respuesta viral sostenida.

Resultados: Se incluyeron 206 pacientes; el 32% presentaba coinfección por VIH y el 28% cirrosis hepática, en su mayoría Child-Pugh A (95%). Las medianas de puntuación basal del cuestionario EQ-5D-5L fueron 0,857 en la utilidad y 70 puntos en la EVA. A las 4 semanas de tratamiento la mediana de la EVA aumentó 5 puntos ($p = 0,049$), sin cambios en la utilidad. El tratamiento con ribavirina no tuvo un impacto significativo sobre la CVRS ($-0,01$ utilidad; $p = 0,276$). En la semana post12, la mediana de utilidad incrementó $+0,053$ respecto al valor basal ($p < 0,001$) y la EVA $+10$ puntos ($p < 0,001$). Esta mejora también se observó en el paciente cirrótico ($+0,048$ utilidad, $p = 0,027$; $+15$ EVA, $p < 0,001$) y coinfectado VIH/VHC ($+0,039$ utilidad, $p = 0,036$; $+5$ EVA, $p = 0,002$). La evaluación antes-después del tratamiento sobre las dimensiones de salud del cuestionario EQ-5D-5L evidenció un descenso entre los pacientes que presentaban problemas en la movilidad (35% vs 24%, $p = 0,012$), problemas de dolor/malestar (60% vs 42%, $p < 0,001$) y episodios de ansiedad/depresión (57% vs 44%, $p = 0,012$). En el análisis multivariante, la comorbilidad ($\beta = -12,54$; IC95%, $-20,28$ a $-4,79$), problemas en la movilidad basal ($\beta = -19,57$; IC95%, $-26,28$ a $-12,85$) y la cirrosis ($\beta = -10,43$; IC95%, $-17,36$ a $-3,50$) fueron los predictores de la EVA final. Los predictores de la utilidad después de la terapia fueron además la edad > 64 años ($\beta = 0,13$; IC95%, $0,01$ a $0,26$), recibir ribavirina ($\beta = 0,06$; IC95%, $0,01$ a $0,12$) y la existencia de depresión antes del tratamiento ($\beta = -0,11$; IC95%, $-0,19$ a $-0,04$).

Conclusiones: La curación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C con los AAD conlleva un impacto positivo sobre la CVRS. La evaluación a largo plazo se hace necesaria para confirmar la persistencia de la mejora observada. Los valores de utilidad obtenidos en condiciones de vida real pueden ser de interés para futuros estudios coste-utilidad de los antivirales de acción directa.

118. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES COINFECTADOS POR VARIOS GENOTIPOS DEL VHC: NUESTRA EXPERIENCIA

E. Rojo Aldama^a, M.L. García-Buey^a, B. Fernández Caso^b y L. Cardeñoso^b

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Introducción: Los nuevos antivirales de acción directa han revolucionado el tratamiento del VHC dadas sus altas tasas de respuesta en pacientes mono infectados. Las infecciones por varios genotipos no son tan frecuentes aunque están descritas en la literatura

desde el año 2000. Este estudio pretende analizar si las altas tasas de respuesta se mantienen en pacientes coinfectados así como definir las características epidemiológicas de este subgrupo de pacientes.

Métodos: Entre septiembre 2011 y julio de 2017 se determinó mediante PCR a tiempo real en plasma el genotipo de todas las nuevas infecciones por VHC atendidas en el hospital terciario de La Princesa. De ellas, se analizaron retrógradamente las características clínicas, epidemiológicas y de respuesta al tratamiento de pacientes con nuevo diagnóstico de infección mixta.

Resultados: De un total de 939 pacientes con VHC, se obtuvieron 25 nuevos diagnósticos de infección mixta, la mayoría (84%) en estadio no cirrótico. Concretamente 15 mujeres y 10 varones con edad media de 62 años, si bien muchos habían sido previamente diagnosticados de infección simple. La coinfección más frecuente (en el 62%) fue por genotipo 1 y 4, en su gran mayoría 1b y 4. Solo un 12,5% de los pacientes presentaban coinfección por 4 y 5, siendo las coinfecciones por 2-4 y 1-3 los más infrecuentes (dos pacientes respectivamente). La vía de adquisición mayoritaria (46%) fue parenteral, seguida de un 37,5% en los que la vía de contagio fue desconocida. Solo un 8% se contagió vía perinatal y 8% vía sexual. No se encontró relación entre el genotipo y la vía de adquisición. Un 29% de la muestra tenían serología positiva para otros virus (VIH o antiHBc) siendo esto más frecuente en los pacientes contagiados por vía parenteral; ninguno de los contagiados por vía sexual o perinatal presentaba positividad para otros virus. La infección simultánea de VIH, VHB y VHC se encontró solo en 2 pacientes. Los usuarios de drogas vía parenteral no solo presentaban mayores tasas de coinfección con otros virus sino también mayores tasas de consumo de alcohol y tabaco. El 100% de ellos, consumía tanto alcohol como tabaco, frente a un 4% del resto de la muestra. 14 pacientes han finalizado el tratamiento con antivirales de acción directa, todos con respuesta viral sostenida. El resto se encuentran pendientes de iniciar o están recibiendo tratamiento a excepción de cuatro pacientes no candidatos por problemática social y enfermedad hepática avanzada y un paciente por rechazo voluntario del tratamiento.

Conclusiones: La coinfección mayoritaria fue por genotipos 1b y 4. No hubo relación entre la vía de adquisición y el genotipo. Los pacientes contagiados por vía parenteral presentaban más frecuentemente serologías positivas para VIH y VHB y consumo de alcohol y drogas. El 100% de los pacientes con coinfección tratados con antivirales de acción directa presentaron respuesta viral sostenida.

119. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PARITAPREVIR/ OMBITASVIR/R + DASABUVIR DURANTE 8 SEMANAS (3D8): RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA COHORTE HEPA-C

M. Puigvehí^a, B. de Cuenca^b, M.D. Giménez^a, F. Gea^c, M. Diago^d, S. Lens^e, E. Badia^f, J. Turnes^g, A. Olveira^h, J. Salmerónⁱ, J.M. Pascasio^j, J.L. Castro^k, J.L. Calleja^l, J. Cabezas^m, X. Torrasⁿ, E. Molina^o, J.M. Moreno^o, J.J. Sánchez-Ruano^o, J. de la Vega^o, S. Montoliu^o, P. Cordero^o, J. Moreno^o y J.A. Carrión^a

^aHospital del Mar, Barcelona. ^bHospital Universitario de Getafe. ^cHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^dHospital General de Valencia. ^eHospital Clínic de Barcelona. ^fHospital Universitario de Burgos. ^gComplejo Hospitalario de Pontevedra. ^hHospital Carlos III/La Paz, Madrid. ⁱHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^jHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^kHospital Severo Ochoa, Leganés. ^lHospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. ^mHospital Marqués de Valdecilla, Santander. ⁿHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^oCentro Hospitalario de Santiago de Compostela. ^oCentro Hospitalario Universitario de Albacete. ^oCentro Hospitalario de Toledo. ^oHospital San Agustín, Avilés. ^oHospital Universitari

Joan XXIII, Tarragona. ³Hospital Virgen Macarena, Sevilla.
⁴Hospital General de Segovia.

Introducción y objetivos: El régimen libre de interferón 3D (OBV/PTV/r + DSV) ha demostrado una elevada eficacia en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1b. Recientemente, la administración de 3D durante 8 semanas (3D8) ha demostrado tasas de respuesta viral sostenida (RVS) del 98% en pacientes infectados por el genotipo 1b, naïve y sin cirrosis [Welzel et al, *Hepatology*. 2017;11(Suppl 1):S1002]. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia y seguridad en práctica clínica de la administración de 3D8 en una cohorte nacional de pacientes genotipo 1b, naïve y con fibrosis leve-moderada (F0-2).

Métodos: Estudio multicéntrico observacional de una cohorte nacional de pacientes con VHC tratados con 3D en práctica clínica y que han sido registrados en la base Hepa-C. Se incluyeron aquellos pacientes naïve, genotipo 1b, que iniciaron tratamiento desde octubre 2016 a julio 2017 con 3D durante 8 semanas. Los pacientes con fibrosis avanzada (valor de elastografía (ET) > 9,6 kPa [Ziol et al, *Hepatology*. 2005;41:48-54]) fueron excluidos. Clinicaltrials.gov: NCT03122132.

Resultados: Se registraron un total de 155 pacientes de 21 centros. Se excluyeron 6 pacientes (ET > 9,6 kPa). De los 149 pacientes incluidos 41,6% (n = 62) son hombres, la edad mediana (rango) es de 56,5 (23-86) años, ALT 48 (22-494) UI/L, carga viral 6,1 (3,3-8,2) log₁₀ UI/mL, el 74,5% sin fibrosis significativa (F0-1) y el 25,5% con fibrosis significativa (F2). Respecto a la eficacia del tratamiento, los datos preliminares muestran una carga viral negativa en la semana 4 de tratamiento en 107/119 (89,9%) pacientes, al final de tratamiento (EOT) en 126/126 (100%) pacientes y en la semana 12 tras finalizar (RVS12) en 93/96 (96,9%) pacientes. No se han observado diferencias significativas de eficacia (% de RVS12) según la edad, el género, la carga viral, el estadio de fibrosis o el índice de masa corporal (IMC). No se han observado recidivas virológicas durante el tratamiento. En tres pacientes se ha detectado carga viral tras finalizar el tratamiento. Respecto a la seguridad del tratamiento, un paciente presentó anemia con Hb < 10 g/dl sin relación con el régimen 3D (Hb basal de 9,6 g/dl) y 2 pacientes presentaron un valor de ALT > 5xVN. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento antiviral por efectos adversos.

Conclusiones: Los datos preliminares en práctica clínica muestran que el tratamiento con OBV/PTV/r + DSV durante 8 semanas (3D8) en pacientes naïve con infección crónica por el genotipo 1b del VHC y sin fibrosis severa alcanza una eficacia muy similar a los estudios de registro. Asimismo, la seguridad del régimen 3D8 es excelente y no presenta efectos adversos graves ni paradas de tratamiento.

120. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) EN LA TASA DE INGRESOS DE PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC

L. Cuevas del Campo, Á. Hidalgo Romero, E. Gómez Domínguez, M. Barreales Valbuena, M.L. Manzano Alonso, R. Muñoz Gómez e I. Fernández Vázquez

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La generalización del uso de los antivirales de acción directa (AAD) ha supuesto un gran avance en el tratamiento de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y puede modificar la historia natural de esta enfermedad.

Objetivos: Evaluar el impacto del tratamiento con AAD en las tasas y causas de ingreso por descompensación hepática en pacientes VHC, como marcador subrogado de morbimortalidad.

Métodos: Estudio retrospectivo y observacional, en el que se han analizado la frecuencia y las causas de los ingresos hospitalarios en nuestro Servicio de los pacientes cirróticos. Hemos considerado

etiología por VHC estuviera asociada o no a otras causas. Se han comparado dos periodos de tiempo iguales (2013-2014 -periodo 1- vs 2016-2017 -periodo 2-), tomando como referencia el inicio del uso de los AAD en 2015. El análisis descriptivo y estadístico se ha realizado con el paquete informático Epidat 4,2, considerando como estadísticamente significativo un valor de p < 0,05.

Resultados: Se han incluido un total de 496 pacientes cirróticos por diferentes etiologías (170 por VHC; 224 por alcohol, 57 criptogenéticas, 8 hepatitis autoinmunes, 20 por enfermedad hepática grasa, 7 cirrosis cardial y 10 casos de cirrosis por VHB), 315 que ingresaron en el periodo 1 y 181 en el periodo 2. El porcentaje de ingresos en pacientes con VHC presentó un descenso estadísticamente significativo desde la introducción de los AAD, siendo 125 ingresos (39,7%) en el primer periodo en comparación con 45 (24,8%) en el segundo (p: 0,001). De estos 45 pacientes, 14 (31,1%) habían o estaban recibiendo AADs. En relación a los motivos de ingreso de los pacientes con cirrosis y VHC, la descompensación edemato-ascítica representa el motivo más frecuente de ingreso (55 [44%] en el primer periodo en comparación con 27 [60%] en el segundo) sin diferencias significativas entre ambos periodos (p: 0,06); seguido de la encefalopatía hepática (37 [29%] vs 14 [31%] con p: 0,8) y la hemorragia digestiva alta variceal, que sí disminuyó entre ambos periodos (20 [16%] vs 4 [8%]), aunque sin significación estadística (p: 0,2). Otras causas menos frecuentes fueron el fallo hepático agudo sobre crónico (11 [8,8%] pacientes en el primer periodo vs 0 en el segundo) y hepatocarcinoma (2 [1,6%] vs 0 pacientes). Con respecto a otras etiologías, la cirrosis por alcohol fue la causa más frecuente de ingreso en ambos periodos, con un aumento relativo en el segundo (129 [41%] vs 95 [52,5%], p: 0,01).

Conclusiones: Desde la introducción de los AAD se evidencia una disminución progresiva de las tasas de ingreso de pacientes con cirrosis por VHC. Sin embargo, las causas de ingreso hospitalario en estos pacientes no se modificaron en el periodo posterior a la introducción de los AAD.

121. EFICACIA DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL RETRATAMIENTO DE PACIENTES CON VHC GENOTIPO 3

A.B. Pérez^{a,b}, A. Sánchez^a, F. Téllez^c, M. Jiménez^d, J. Salmerón^a, J.M. Rosales^e, J.C. Alados^f, M. Casado^g, D. Merino^h, A. de la Iglesia^h, A. Collado^g, M.J. Álvarez-Ossorioⁱ, J. Hernández-Quero^a, J.M. Pascasioⁱ, N. Espinosa^j, C. Delgado^k, C. Fernández^l, J. de Juan^m, M. de la Mataⁿ, F. Jiménez^o, B. Becerril^o y F. García^{a,b}

^aHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^bInstituto de Investigación Biosanitaria Ibs, Granada. ^cHospital de La Línea de la Concepción. ^dHospital Regional de Málaga. ^eHospital Costa del Sol, Marbella. ^fHospital de Jerez. ^gHospital General Torrecárdenas, Almería. ^hHospital Universitario Infanta Elena, Madrid. ⁱHospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla. ^jHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^kEPHAG Alto Guadalquivir, Jaén. ^lHospital Puerta del Mar, Cádiz. ^mCentro Penitenciario de Córdoba. ⁿHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^oHospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. ^oHospital Punta de Europa, Algeciras.

Introducción y objetivos: Los pacientes infectados por genotipo 3 siguen considerándose una población difícil de tratar, incluso en la era de los nuevos antivirales de acción directa (AAD). En este trabajo describimos las características de pacientes infectados por el VHC genotipo 3 (GT3) que han fallado a una primera línea de tratamiento con AADs, y la pauta y eficacia de retratamiento empleada.

Métodos: Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen a la cohorte de resistencias GEHEP004. Tras el fallo virológico a la primera línea, se realizó un test de resistencias mediante secuencia-

ción poblacional de NS5B y NS5A del virus. Posteriormente, se realizó seguimiento virológico para identificar aquellos que iniciaron terapia de rescate y evaluar la tasa de eficacia.

Resultados: Dentro de la cohorte GEHEP-004, hemos identificado 86 pacientes genotipo 3a que han fallado a una primera línea de tratamiento. El 93,0% eran varones, con una mediana de edad de 53 años (IQR 49-56) y una mediana del log CV de 5,90 (IQR 5,32-6,56). El 70,6% de los pacientes eran cirróticos, 28,2% coinfectados con VIH y 40,6% tenían experiencia previa con terapias con interferón. Los regímenes a los que han fallado han sido: 59,3% SOF/DCV ± RBV, 28,0% SOF/LDV ± RBV, 8,1% SOF/RBV y 4,7% PrO ± DSV ± RBV. En origen, 6 casos fueron genotipados como GT-1a (2) y GT-1b (4), que al no disponer de muestra basal, no se pudo verificar si eran errores de genotipado o reinfecciones. En cuanto a la determinación de RASs, se ha detectado la sustitución Y93H en 47 pacientes (54,7%), siendo especialmente predominante en aquellos pacientes que habían seguido una pauta de PrOD ± RBV (100,0%; 4/4) o de SOF/DCV ± RBV (70,6%; 36/51) vs a los que fallaron a SOF/LDV ± RBV (25,0%; 6/24) [$p < 0,01$]. Además, se detectaron sustituciones en posiciones 30 y 31 en 16 enfermos, acompañadas de Y93H en 31,2% de ellos. De los 86 pacientes, no han iniciado aún tratamiento 53. La frecuencia de cirrosis (23 vs 25, $p = 0,55$), coinfección por VIH (11 vs 9, $p = 0,29$), tratamientos previos (14 vs 12, $p = 0,75$) y RASs (25 vs 23, $p = 0,13$) no se han relacionado con la toma de decisiones de iniciar el rescate o no. De los 33 pacientes (38,4%) que han iniciado retratamiento, 3 lo suspendieron prematuramente y uno se perdió de seguimiento. De los 24 pacientes que han alcanzado la semana 12 postratamiento, 21 (87,5%) han conseguido RVS12: 12/14 (85,7%) consiguen RVS12 con SOF/DCV ± RBV, 1/1 con SOF/VEL, 3/3 con SOF/LDV ± RBV, 2/2 con SOF/GRZ/EBV/RBV, 2/2 con PegINF/SOF/RBV y 1/2 con SOF/RBV. Otros 3 pacientes han finalizado tratamiento con SOF/VEL/RBV y 1 con SOF/GRZ/EBV/RBV, teniendo todos ellos RFT, a la espera del dato de RVS12.

Conclusiones: La decisión de retratar no se relacionó con el grado de cirrosis, la coinfección VIH, la experiencia previa con regímenes basados en IFN o la presencia de RASs en el fallo. El retratamiento guiado por resistencias de pacientes infectados por genotipo 3 ha conseguido tasas de eficacia cercanas al 90%.

122. EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE HERRAMIENTAS NO INVASIVAS TRAS LA ELIMINACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

I. Serra^a, A. Sanvisens^b, C. López^a, D. Acero^a, S. Virolés^a, C. Risco^c, S. Tarrés^c y X. Aldeguer^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. ^bInstitut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona. ^cServicio de Enfermería de Digestivo, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona.

Objetivos: Se ha observado una mejoría de la fibrosis hepática tras la erradicación del VHC. Nuestro objetivo fue analizar la regresión de la fibrosis evaluada mediante diferentes herramientas no invasivas como la elastografía y test serológicos.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con infección por VHC tratados entre marzo 2014 y febrero 2017. La fibrosis se evaluó al inicio del tratamiento y a las 24 semanas de la respuesta virológica sostenida (RVS24). Se estableció fibrosis avanzada (F3-4) según valores de elastografía $> 9,5$ kPa, APRI $> 1,5$, Forns $> 6,9$ y FIB-4 $> 3,25$. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas t para muestras apareadas e índice de correlación de Pearson.

Resultados: Se incluyeron 130 pacientes, 68 hombres (52,3%), con una edad media $56,2 \pm 11$ años, índice de masa corporal (IMC) medio $25,7 \pm 4$ kg/m². Un 92,3% (n = 121) recibieron tratamiento con agentes de acción directa (AAD) sin interferón. El 55,4% (n = 72) tenían una fibrosis avanzada al inicio según elastografía. Se

observó un descenso significativo de la fibrosis media en los valores de elastografía y test serológicos (tabla). Se objetivó una correlación positiva de la regresión de fibrosis entre los valores de elastografía y los índices APRI ($p < 0,001$), FIB-4 ($p < 0,001$) y Forns ($p = 0,02$). La edad, el sexo, la coinfección VHC/VIH, el IMC, el peso inicial y la diferencia de peso en RVS24 no se asociaron a las diferencias observadas entre los valores basales y en RVS24 de los índices analizados. En un subgrupo de 25 pacientes para los que se disponía de elastografía hepática al año (RVS48) se siguió observando un descenso progresivo y significativo de la fibrosis.

	Fibrosis avanzada, n (%)	Basal, media ± DE	RVS24, media ± DE	Valor p	Diferencia media (IC95%)
Elastografía	72 (55,4)	12,4 ± 7,6	8,7 ± 5,9	< 0,001	3,7 (3,0-4,4)
APRI (n = 128)	26 (20,3)	1,1 ± 1,2	0,3 ± 0,2	< 0,001	0,7 (0,6-0,9)
FIB-4 (n = 128)	26 (20,3)	2,5 ± 2,2	1,7 ± 0,9	< 0,001	0,8 (0,6-1,12)
Forns (n = 105)	32 (30,5)	6,3 ± 1,7	5,0 ± 1,7	0,000	1,2 (1,0-1,4)

Conclusiones: La respuesta virológica se asocia a una regresión significativa de la fibrosis hepática en los pacientes con y sin cirrosis. La elastografía y los test serológicos analizado muestran una concordancia en la evaluación de la regresión de fibrosis después del tratamiento con AAD.

123. IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN LA FUNCIÓN Y CALIDAD DE VIDA SEXUAL

Z. Mariño^{a,b}, S. Rodríguez-Tajes^{a,b}, S. Lens^{a,b}, C. Bartrés^a, A. Pla^a, M.C. Londoño^{a,b}, M. González^c, J. Sarquella^c, R. Navinés^{d,e}, G. Oriolo^{d,e}, R. Martín-Santos^{d,e} y X. Forns^{a,b}

^aUnidad de Hepatitis Viricas, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd). ^cServicio de Andrología, Fundació Puigvert, Barcelona. ^dServicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona. ^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

Introducción: La sexualidad es un componente esencial de la calidad de vida. Aunque la transmisión por vía sexual del virus de la hepatitis C (VHC) es poco frecuente, el VHC puede afectar significativamente a la sexualidad de los pacientes, aunque este aspecto ha sido poco explorado.

Objetivos: Estudiar la funcionalidad y calidad de vida sexual (CVS) de los pacientes con VHC previo al tratamiento antiviral con antivirales de acción directa (AAD).

Métodos: Inclusión prospectiva de pacientes VHC previo a tratamiento con AAD en nuestra unidad (mayo-octubre 2017) con consentimiento informado; recogida de variables clínico-demográficas. Evaluación auto-reportada de la sexualidad mediante: 1) Versión Española del Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ-14): test validado para identificar disfunción sexual (DS) en hombres (CSFQ-14 < 47) o mujeres (< 41); 2) CSFQ-VAS (escala analógico-visual con graduación subjetiva del 0-100 de la CVS); 3) PHQ9, test validado para detección de depresión mayor (DM) si PHQ9 ≥ 10 . Adicionalmente se exploró el temor a la transmisión sexual del VHC y la limitación sexual subjetiva de los pacientes atribuida a la presencia del VHC.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 162 pacientes comenzaron AAD; 37 fueron excluidos por incapacidad o negativa; 124 (77%) aceptaron participar. La edad mediana fue 55 (49-59) años; 56% hombres; 62% con pareja estable; 64% laboralmente activos; mayoritariamente (85%) con fibrosis hepática leve y solo 12% con comorbilidad relevante. Según el PHQ9, 29 (23%) pacientes cumplían criterios de DM (51% con antidepressivos). Tras análisis del CSFQ-14, 64% refería DS: 62% y 73% de los hombres y mujeres, respectivamente. La mediana del CSFQ-VAS fue solo 50. La prevalencia de DS en esta cohorte es superior a la reportada en población general (6-20%) y en pacientes con DM (36,9%); la puntuación global del CSFQ-14 [42 (33-45)] fue significativamente inferior a la de la población general (48-54) y similar a la de pacientes con DM (34-42) (Bobes et al, 2000; Keller et al, 2006; Vergniol et al, 2016). Hasta el 25% de los pacientes reportaron temor a transmitir sexualmente el VHC y en el 21% el VHC suponía subjetivamente una limitación para su sexualidad. En el análisis multivariante, la DS se asoció con mayor edad ($p = 0,004$) y con limitación subjetiva atribuida al VHC ($p = 0,02$).

Conclusiones: La evaluación de la sexualidad fue bien aceptada. Los resultados muestran una elevada prevalencia de DS en nuestra cohorte con VHC, superior a la de la población general. La DS se relacionó significativamente con la edad y la limitación subjetiva atribuida al VHC. Es importante explorar activamente la CVS y ofrecer psicoeducación sexual a los pacientes con DS y VHC. Será relevante conocer el impacto de la erradicación viral tras AAD sobre la CVS.

124. RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO SUBÓPTIMO DE INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

D. Morales Arráez^a, Y. Nieto Bujalance^b, F. Díaz-Flores^b, A. de Vera^b, J. García Dopico^b, E. Quintero^a y M. Hernández-Guerra^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de la Laguna, Tenerife. ^bLaboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Introducción: Muchos pacientes infectados por VHC permanecen sin diagnóstico ni tratamiento, y en riesgo de desarrollar complicaciones. Particularmente, las características y el riesgo de fibrosis en el tiempo de los pacientes anti-VHC positivo sin RNA (diagnóstico subóptimo) es desconocido, por lo que nos propusimos evaluarlo.

Métodos: Se identificaron los sujetos con test anti-VHC positivo solicitado durante 2005-2007 y fueron categorizados en función de la solicitud y resultado del RNA hasta Ene/2017. Se registraron variables clínicas y de laboratorio. La fibrosis hepática se estimó mediante el score serológico APRI. Para el análisis de los datos se utilizó el chi-cuadrado, t-student, ANOVA y McNemar.

Resultados: En 2005-2007 se solicitaron 38.246 serologías anti-VHC, 791 (2,01%) fueron positivas. Durante el seguimiento (mediana 128,6 meses, rango 109,8-145,9) el 49,43% ($n = 391$) no tenían solicitado el RNA, el 13,02% ($n = 103$) tenían RNA indetectable y el 37,55% restante ($n = 297$) tenían RNA > 15UI. Se excluyeron los pacientes que no disponían de los datos analíticos necesarios para el cálculo del APRI ($n = 280$). Los pacientes del grupo de RNA no solicitado ($n = 122$) comparado con el grupo de RNA indetectable ($n = 92$) eran más frecuentemente hombres (70% vs 47%; $p = 0,001$), consumidores de alcohol (53% vs 38%; $p = 0,048$) y con entorno social desfavorable (50% vs 29%; $p = 0,003$). Además, el grupo de RNA no solicitado presentaba mayor porcentaje de fibrosis significativa ($\geq F2$) basal (26% vs 11%; $p = 0,005$). No se encontraron diferencias en otras variables evaluadas que pudieran haber influido en la evolución de la fibrosis hepática. Con una mediana de seguimiento de

95,5 meses (rango 6,8-153,5), los pacientes con RNA no solicitado presentaron un incremento significativo de la fibrosis hepática (mediana basal 1,1, rango 0,5-6,2 vs final 1,7, rango 0,5-9,3) comparados con los pacientes con RNA indetectable (mediana basal 1,0, rango 0,6-3,0 vs final 0,6, rango 0,6-4,6), ($p = 0,043$). El aumento del porcentaje de pacientes con $\geq F2$ al final del seguimiento fue significativamente superior ($p = 0,035$) en el grupo con RNA no solicitado ($\geq F2$ inicial 26,2% vs final 35,2%) respecto al grupo con RNA indetectable ($\geq F2$ inicial 10,9% vs final 15,2%). También fue significativamente superior ($p = 0,022$) el incremento del porcentaje de pacientes cirróticos en el grupo con RNA no solicitado (F4 inicial 9,0% vs final 16,4%) respecto al grupo con RNA indetectable (F4 inicial 3,3% vs final 4,3%). El riesgo relativo para $\geq F2$ y cirrosis en el grupo sin RNA fue 3,03 (IC95% 1,54-5,98) y 4,31 (IC95% 1,42-13,10) respectivamente.

Conclusiones: En nuestra cohorte, los pacientes con anti-VHC positivo sin RNA solicitado eran más frecuentemente sujetos en riesgo de exclusión social. Dado el elevado riesgo de fibrosis avanzada y progresión a cirrosis de estos pacientes, urgen estrategias para direccionar a esta población hacia un adecuado diagnóstico y derivación hacia Atención Especializada.

125. AUMENTO DE LOS VALORES DEL CAP (CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER) DEL FIBROSCAN® COMPATIBLES CON ESTEATOSIS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC A PESAR DE ALCANZAR LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

T. Broquetas, L. Canillas, M. Puigvehí, R. Fernández, G. Díaz, S. Coll, M. García-Retortillo, N. Cañete, X. Bessa, R. Solà y J.A. Carrión

Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), UAB, Barcelona.

Introducción: El CAP (Controlled Attenuation Parameter) es un parámetro, obtenido con el FibroScan®, que evalúa de forma no invasiva y cuantitativa el grado de esteatosis hepática. Estudios previos han demostrado que la esteatosis puede empeorar la progresión de la hepatitis crónica por el VHC (HCC) (Everhart et al. Gastroenterology 2009). En pacientes con HCC valores de CAP > 250 db/m², identifican la presencia de esteatosis significativa (superior al 33%) (Kumar et al. JGH 2013).

Objetivos: Evaluar de forma no invasiva en pacientes con HCC la presencia de esteatosis hepática antes y después de alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS12). Objetivo secundario, identificar factores relacionados con el aumento de esteatosis a pesar de alcanzar la RVS12 dado el riesgo de empeorar la evolución de estos pacientes.

Métodos: Se incluyeron de forma retrospectiva todos los pacientes con HCC tratados con AAD desde abril de 2015 a diciembre de 2016 en nuestro centro. Se definió esteatosis según el valor de CAP > 250 db/m² de forma basal (CAPb) y tras el final del tratamiento (CAPf). Se ha definido aumento del CAP como un CAPb < 250 que pasa a CAPf > 250. Se ha realizado análisis univariado/multivariado de las variables asociadas al aumento de esteatosis.

Resultados: Se evaluaron 350 pacientes que recibieron AAD en el período de estudio. Se excluyeron 60 pacientes (17%) sin evaluación del CAPb y/o CAPf. Todos los pacientes ($n = 290$) alcanzaron la RVS12. La edad mediana (rango) fue de 55 (24-86) años, el índice de masa corporal (IMC) de 26,2 (16-41) kg/m², el perímetro abdominal (PA) de 98 (70-128) cm y la distancia piel-cápsula (DPC) de 16 (8-30) mm. El valor de ET basal fue de 9,8 (2,8-72) kPa y el del CAP de 229 (129-374) db/m². Los pacientes con CAPb > 250 ($n = 94$, 32%) presentaban de forma independiente (OR, IC95%, p) valores más elevados de PA (1,5; 1,01-1,09; $p = 0,011$), DPC (1,3; 1,2-1,5; $p <$

0,001) y GGT (1,01; 1,01-1,01). Tras la RVS12 el valor de ET disminuyó a 7,1 (2,8-57) kPa ($p < 0,001$). Sin embargo, el CAPf no se modificó y se mantuvo en 234 (100-394) dB/m² ($p = ns$). Tras la RVS12, el CAP aumentó en el 21,4% de los pacientes con CAPb < 250 y disminuyó en el 31,9% con CAPb > 250. Los pacientes con aumento del CAP presentaban valores basales superiores de PA (1,11; 1,06-1,16; $p < 0,001$) y aumentaron de peso tras la RVS12 (OR 1,122 (IC95% 1,054-1,195; $p < 0,001$).

Conclusiones: Una tercera parte de los pacientes con HCC que reciben AAD presentan valores elevados de CAP compatibles con esteatosis significativa. A pesar de la RVS12 se observa aumento del CAP en el 20% de los casos, especialmente en pacientes con elevado perímetro abdominal o incremento de peso durante el seguimiento. Sería recomendable un seguimiento prolongado de este grupo de pacientes para conocer el verdadero impacto clínico de este hallazgo.

126. EVALUACIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE SECA PARA EL CRIBADO DE LA HEPATITIS C Y EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN UN ENTORNO REAL

S. Vázquez-Morón^a, P. Ryan^b, B. Ardizzone Jiménez^a, D. Martín^c, J. Troya^b, G. Cuevas^b, J. Valencia^d, M.A. Jiménez-Sousa^a, A. Avellón^a y S. Resino^a

^aLaboratorio de Referencia e Investigación en Hepatitis Viricas, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bHospital Universitario Infantil Leonor (HUIL), Vallecas. ^cBR Salud. ^dMadrid Positivo, Madrid.

Tanto la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) están infradiagnosticadas, especialmente en países de bajos ingresos y en poblaciones de difícil acceso. Nuestro objetivo fue desarrollar y evaluar una metodología para la detección de la infección por el VHC y el VIH basada en muestras capilares de sangre seca (DBS) tomadas en condiciones reales. Llevamos a cabo un estudio transversal de 139 individuos (31 controles sanos, 68 pacientes mono infectados con VHC y 40 pacientes coinfectados con VHC/VIH). Para la detección de anticuerpos anti-VHC y la de antígenos/anticuerpos de VIH se realizó mediante ELISA. La detección de ARN-VHC se llevó a cabo mediante SYBR Green RT-PCR. El análisis serológico del VIH reveló 100% de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). El análisis serológico de VHC reveló una sensibilidad de 92,6%, especificidad de 100%, VPP de 100% y VPN de 79,5%. Finalmente, la prueba de detección de ARN del VHC reveló un límite de detección de 5 copias/μl con una eficiencia del 100% y sensibilidad del 99,1%, especificidad del 100%, VPP del 100% y VPN del 96,9%. En conclusión, nuestra metodología fue capaz de detectar tanto la infección por VHC como la infección por VIH a partir de la misma muestra de DBS con un buen rendimiento diagnóstico. La detección del VHC y el VIH con DBS podría ser una estrategia clave en la implementación de programas nacionales para el control de ambas infecciones.

127. ESTUDIO DE LAS CUASIESPECIES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LA REGIÓN TRANSACTIVADORA DE LA PROTEÍNA X EN PACIENTES CON PROGRESIÓN A CARCINOMA HEPATOCELULAR

M. Yll^a, M.F. Cortese^{a,b}, D. Taberner^{a,c}, J. Gregori^{b,c,d}, R. Casillas^{a,b}, M. Riveiro-Barciela^{c,e}, J. Quer^{b,c}, R. Esteban^{c,e}, M. Buti^{c,e} y F. Rodríguez-Frías^{a,c}

^aUnidad de Patología Hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^bUnidad de Hepatología, Laboratorio de

Enfermedades Hepáticas-Hepatitis Virales, Vall d'Hebron Institut de Recerca-Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dRoche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallès. ^eUnidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción: La infección por virus de la hepatitis B (VHB) es una de las principales causas de carcinoma hepatocelular (CHC). La proteína reguladora multifuncional HBx, codificada por el gen X del VHB, juega un papel clave en la carcinogénesis gracias a la función transactivadora de su extremo C-terminal.

Objetivos: Estudiar la variabilidad en la región 3' del gen X, que codifica la región transactivadora de HBx, en un grupo de pacientes con CHC asociado a VHB.

Métodos: En una muestra de suero de 9 pacientes con cirrosis y CHC por VHB (características demográficas en tabla) se ha analizado la región 3' del gen X (nucleótidos [nt] 1600-1884) por secuenciación masiva (MiSeq, Illumina). En las secuencias diferentes obtenidas se ha analizado el genotipo por filogénesis. Cada secuencia se alineó contra el consenso de su mismo genotipo para detectar cambios en la secuencia de aminoácidos (aa).

Resultados: Se han obtenido un total de 737.476 secuencias (75.088 secuencias/muestra, rango intercuartil 33.950). Los resultados del genotipado y los cambios de aa detectados con más frecuencia se muestran en la tabla. Todos los pacientes presentaron el doble cambio K130M/V131I (nt A1762T/G1764A del promotor basal del core) y 7/9 (77,8%) el cambio I127T/N/M, ambos con una frecuencia mediana del 100% en las quasiespecies. En 4/9 (44,4%) pacientes se detectaron variantes con inserciones y deleciones (Indels), con una frecuencia mediana del 5,3% (0,5-6,7) en sus respectivas quasiespecies (tabla P-127).

Conclusiones: Los cambios K130M/V131I y I127T/N/M fueron las principales mutaciones en la región 3' del gen X en nuestros pacientes, mientras que las variantes con Indels fueron poco frecuentes. Para establecer la relación de las variantes observadas con la progresión a CHC es necesario un grupo control con pacientes en diferentes estados de la hepatitis crónica B.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (PI15/00856), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

128. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DEL RECuento PLAQUETARIO Y LA TROMBOPENIA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA CON FIBROSIS AVANZADA TRAS EL TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS

J. Gómez-Camarero^a, P. Linares^b, I. Martín^c, C. Almohalla^d, S. Calvo^e, F. Jorquera^b, H. Ramos^a, F. Jiménez^c, M. de Benito^d, B. Bernad^a, B. Álvarez^b, E. Badia^a y F. Sáez-Royuela^a

^aHospital Universitario de Burgos. ^bComplejo Asistencial Universitario de León. ^cHospital Universitario de Salamanca. ^dHospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^eFundación Burgos por la Investigación de la Salud, Burgos.

Introducción: La trombopenia (TP) es un hallazgo frecuente en los pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y fibrosis avanzada. La evolución del recuento plaquetario (RP) y de la TP tras el tratamiento de la infección por el VHC con agentes antivirales directos (AAD) son poco conocidos.

Objetivos: Conocer la evolución del RP y de la TP tras el tratamiento de la infección por VHC con AAD en relación con la respuesta virológica sostenida (RVS) y la evolución de la fibrosis.

Métodos: Estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, que incluye pacientes con infección por VHC y fibrosis avanzada (F3/F4) tratados con AAD en práctica clínica en 4 hospitales de Castilla y

Tabla P-127

Características demográficas de los pacientes incluidos (1-9) y análisis del genotipo del virus de la hepatitis B (VHB), cambios de aminoácido (aa) e inserciones y deleciones. Se describen las posibles nuevas proteínas que se pueden originar por estos últimos cambios (a-e)

	Pacientes								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Demográficos y genotipado									
Etnia	Caucásico	Africano	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico
HBeAg	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
ADN-VHB (logUI/ml)	5,18	5,71	6,18	7,20	6,73	4,93	6,41	4,85	4,73
Genotipo VHB*	A, D	A	A	D	D	D	D	D	D
Cambios de aminoácido									
R/C78H/C/R/Y	2,26	0,37		0	1,59	1,24	0,41	0,59	0,5
Q87W	0,86	93,31	0,38	0	1,14	0	0	0	0
F/188V/S/C/T	0,86	90,07	0,38	7,4	0	0,63	0	0	100
H94Y	0,53	3,57	99,05	0	98,41	0	0	0	0
L/V449V/L	0,86	99,67	0,95	0	0,45	0	0	0	0
I127T/N/M	92,69	0	0	100	98,4	100	100	100	100
K130M/131I	94,08	100	100	100	100	100	100	100	100
S/A146A/P	2,03	0,33	99,05	100	1,14	0	0	0	0
S/P147P/S	2,03	0,33	99,05	100	1,14	0	0	0	0
P/L162S/L/S/P	0,53	0,33	99,05	0	1,59	0	0	0	0
Inserciones y deleciones									
Frecuencia total	4,41 ^{a,b}	0	0	6,7 ^{c,d}	0,46 ^e	0	6,26 ^c	0	0

*En la región analizada en el genoma del VHB (nucleótidos 1600-1884) los genotipos D y E son indistinguibles filogenéticamente. Las secuencias obtenidas se han alineado contra una consensus de genotipos D y E del VHB. ^aProteína X (HBx) más larga, con la secuencia diferente a partir del aa 129; ^bHBx más larga, con la secuencia diferente a partir del aa 108; ^cHBx más larga, pierde codón stop y la secuencia diferente a partir del aa 152; ^dHBx más larga, pierde codón stop y la secuencia diferente a partir del aa 151; ^eHBx más larga, pierde codón stop y la secuencia diferente a partir de ese codón.

León. Se analizaron el RP y la presencia de TP (RP < 150 × 10⁹/L) basal, a las 24 semanas (S24), al año y a los 2 años tras fin del tratamiento. Se estudió la relación de ambas variables con la gravedad de la fibrosis medida por elastografía de transición (ET) en los mismos puntos temporales.

Resultados: Se incluyeron 386 pacientes. a) Características basales: 68% hombres, edad media 57 ± 12 años, IMC 26 ± 4 kg/m², ALT 82 ± 61 UI/mL, HCV RNA 2.680.809 ± 3.819.242 IU/mL, genotipo (%): G1 74 (1a 29, 1b 71); G2 2; G3 13; G4 10. El 65% habían recibido tratamiento previo; IFN+RBV (63%) o triple terapia con IP (37%). Las combinaciones más utilizadas de AAD fueron (%): SOF+SMV 33, 3D/2D 25 y SOF+LDV 19. La fibrosis media fue 20,5 ± 13 kPa; 27% F3 y 73% F4/cirrosis (Child A, 91%). 366 (95%) pacientes alcanzaron RVS b) RP: La mediana (rango) del RP basal global fue: 144,5 × 10⁹/L (99-189), en S24 148 × 10⁹/L (104-99), al año 158 × 10⁹/L (107-196) y a los 2 años postratamiento 159 × 10⁹/L (117-198), (p = 0,000). El RP basal se correlacionó directamente con el ARN-VHC (rho = 0,13; p = 0,01), hemoglobina (rho = 0,25; p = 0,00) y albúmina (rho = 0,38; p = 0,00) basales, e inversamente con la fibrosis basal (rho = -0,33; p = 0,00), el INR (rho = -0,23; p = 0,00) y el valor de la Br (rho = -0,35; p = 0,00). El RP a los 2 años de finalizar el tratamiento muestra correlación con los mismos factores (datos no mostrados), así como con el valor de la ET a los 2 años postratamiento (rho = -0,335; p = 0,00). c) TP: Tenían TP basal 205 (53%) pacientes, el 62% de los pacientes con ET ≥ 12,5 kPa frente al 26% de los pacientes con ET < 12,5 kPa (p = 0,000). A los 2 años del fin de tratamiento, el% de pacientes con TP había disminuido al 43% (101 de 235 que completaron el seguimiento) (p = 0,00). La proporción de pacientes con TP fue de 85% en pacientes con ET ≥ 12,5 kPa frente al 24% en pacientes con ET < 12,5 kPa (p = 0,000).

Conclusiones: En la práctica clínica, en pacientes con hepatitis por VHC con fibrosis avanzada, el RP aumenta progresivamente hasta 2 años tras finalizar el tratamiento con AAD. El RP presenta una correlación inversa con el valor de la ET tanto en el momento basal como a los 2 años de seguimiento. La TP se corrige a los dos años tras fin de tratamiento solamente en el 10% de los pacientes.

129. SUSTITUCIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA (RAS) FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C: ¿CORTE AL 15%?

Q. Chen^{a,b}, C. Perales^{a,b,c}, M.E. Soria^a, J. Gregori^{a,b,d}, D. García-Cehic^{a,b}, L. Nieto-Aponte^e, Ll. Castells^{a,b}, A. Imaz^f, M. Llorens^a, E. Domingo^{b,c}, M. Buti^{a,b,g}, J.I. Esteban^{a,b,g}, F. Rodríguez-Frías^{b,e,g} y J. Quer^{a,b,g}

^aLiver Unit, Liver Disease Laboratory-Viral Hepatitis, Internal Medicine Department, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)-Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) del Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^cCentro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), Campus de Cantoblanco, Madrid. ^dRoche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallès. ^eLiver Pathology Unit, Department of Biochemistry and Microbiology, HUVH, Barcelona. ^fHIV and STD Unit, Infectious Diseases Department, Hospital Universitari de Bellvitge-Bellvitge Biomedical Research Institut (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat. ^gUniversitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.

A pesar de la gran efectividad (> 90%) de los antivirales de acción directa (AADs) frente a la infección crónica por el virus de la hepa-

titis C (VHC), existe un número de pacientes (> 2000 en España) que han fallado a estos tratamientos libres de interferón. En la mayoría de los casos, se detectan mutaciones asociadas a resistencia (RAS: Resistance-Associated Substitutions) tras el fallo terapéutico. Las guías clínicas de la AEEH, EASL y AASLD recomiendan el uso de la secuenciación poblacional para la detección de RAS bajo la asunción subjetiva de que tan solo los mutantes presentes > 15% tienen impacto en la eficacia de un tratamiento basado en AADs. En el presente trabajo, reportamos dos casos de pacientes no-cirróticos con infección crónica por VHC subtipo 1a que fallaron al tratamiento con Harvoni® que combina ledipasvir (inhibidor de NS5A) y sofosbuvir (inhibidor de NS5B) en tratamientos de 8 y 12 semanas, respectivamente. Se ha analizado una muestra pre-tratamiento (basal) y otra en el fallo terapéutico de cada paciente mediante secuenciación masiva usando la plataforma MiSeq (Illumina) y se analizaron los tres genes diana de los tratamientos con AADs (NS3, NS5A y NS5B). Las mutaciones de resistencia Y93H y E62D en la región NS5A presentes en la muestra basal en un 3,5% y 3,7% de las secuencias, respectivamente, fueron seleccionadas y se detectaron en el 100% de las secuencias de la muestra post-tratamiento en sus respectivos pacientes. Además, también se observó la co-selección de RAS en la región NS3 (Q80L: 6,5%, S122G: 7,1%, R155K: 4,8% en muestras basales al 100% de las secuencias tras el fallo terapéutico), a pesar de que el régimen de tratamiento indicado no incluía inhibidores dirigidos a NS3. Estos resultados sugieren que mutaciones minoritarias con frecuencias inferiores al 15%, que pasarían desapercibidas con la secuenciación poblacional, tienen impacto en la eficacia de los tratamientos basados en AADs, y que todo test de RAS debería incluir las tres regiones terapéuticas NS3, NS5A y NS5B independientemente del tratamiento recibido.

Este trabajo ha recibido el soporte del Plan Estratégico Nacional contra la Hepatitis C a través del Ciberehd.

130. HEPATOCARCINOMA DE NOVO EN PACIENTES CIRRÓTICOS TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

P. Ruiz Eguíluz^a, L. Deiss Pascual^a, L. Buendía Carcedo^a, I. Erdozain Larrañaga^a, A. Usain Urricelqui^a, C. Álvarez Fraga^a, P. Gutiérrez Mendizábal^a, J.J. Pascual Serrano^b, A. Baranda Martín^a, S. Blanco Sampascual^a, F. Menéndez Blázquez^a y Á.J. Calderón García^a

^aServicio de Aparato Digestivo; ^bServicio de Informática, Hospital Universitario Basurto, Vizcaya.

Introducción: El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (HCC) de novo persiste tras conseguir respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes cirróticos por hepatitis C (VHC). Se ha sugerido que este riesgo aumenta en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD). En este estudio prospectivo presentamos nuestros resultados de incidencia, prevalencia de HCC de novo y los factores de riesgo asociados en este grupo de pacientes.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes cirróticos por infección por el VHC, sin HCC previo, que consiguieron RVS tras tratamiento con AAD en nuestro Hospital, desde Febrero de 2014 hasta Julio de 2017, ambos incluidos (n = 226, seguimiento medio de 17 meses). Se evaluaron con el test chi cuadrado las siguientes variables cualitativas: estadio Child-Pugh, consumo previo de alcohol y de tabaco pretratamiento, diabetes mellitus (DM) pretratamiento, genotipo VHC y presencia de datos radiológicos y endoscópicos de hipertensión portal. Las variables cuantitativas fueron evaluadas con el test t de Student y fueron: edad, número de plaquetas pretratamiento y valor pretratamiento del fibrosan.

Resultados: Durante el seguimiento 12 pacientes fueron diagnosticados de HCC de novo (prevalencia 5,3%, incidencia anual 3,7%). Entre las variables cualitativas tener un estadio Child Pugh B

Vs A (p = 0,001), presentar DM pretratamiento (p = 0,009), presentar hipertensión portal radiológica pretratamiento (p = 0,001) se asociaron a desarrollar HCC de novo de forma estadísticamente significativa. Entre las variables cuantitativas se asoció a desarrollo de HCC de novo de forma estadísticamente significativa la cifra de plaquetas pretratamiento (p = 0,003). El diagnóstico de HCC se realizó una media de 8,6 meses tras el inicio del tratamiento con los AAD. El 75% de los pacientes (9/12), fueron diagnosticados en un estadio 0 o A de la clasificación de BCLC. Al final del seguimiento, la supervivencia fue del 92% (11/12).

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes, una peor función hepática evaluada con la clasificación de Child-Pugh, marcadores indirectos de hipertensión portal, como son la cifra de plaquetas pretratamiento y hallazgos radiológicos de hipertensión portal, y la asociación de DM antes de iniciar el tratamiento con AAD, se asociaron de forma significativa con el desarrollo de HCC de novo. En nuestra serie no se ha evidenciado una incidencia superior a la esperada en este grupo de pacientes ni una evolución más agresiva, aunque el seguimiento es corto y la muestra escasa. La incidencia anual > 1,5% de hepatocarcinoma de novo justifica el cribado de HCC en este grupo de pacientes.

131. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA CURACIÓN DEL VHC EN EL USO DE FÁRMACOS CONCOMITANTES EN PACIENTES CON COMORBILIDADES

E. González-Colominas^a, M. Batlle^b, I. Monge-Escartin^a, M. Puigvehí^b, T. Broquetas^b, N. Cañete^b, M. García-Retortillo^b, S. Coll^b, R. Solà^b, S. Grau^a y J.A. Carrión^b

^aServicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona. ^bSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Introducción: Más del 70% de los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) que inician antivirales de acción directa (AADs) utilizan medicación concomitante para alguna comorbilidad (González-Colominas et al; doi:10.1111/jgh.14014). La respuesta viral sostenida (RVS) reduce la mortalidad y morbilidad hepática y extra-hepática (Lee et al; J Infect Dis 2012).

Objetivos: Evaluar el impacto de la curación del VHC con AAD (RVS12) en el uso de fármacos concomitantes.

Métodos: Estudio prospectivo incluyendo pacientes tratados con AAD para el VHC entre enero 2015 y septiembre 2016. El tratamiento habitual se ha recogido al inicio del tratamiento antiviral y tras la RVS en los meses de octubre y noviembre 2017 según la receta electrónica y entrevista clínica con el paciente. Se ha definido tratamiento habitual como aquella medicación relacionada con una patología crónica para la que se prevé una duración superior a 6 meses. Se excluyeron: suplementos minerales, vitaminas, laxantes, tratamientos estacionales (per ej. antihistamínicos), analgésicos e hipnosedantes en pauta "si precisa". Se clasificó a los pacientes según la modificación del tratamiento habitual como: A) no cambio, B) cambio (B.1: aumento, B.2: disminución o B.3: mismo número de fármacos).

Resultados: Se incluyeron 343 pacientes con una mediana (rango) de edad de 58 (30-87) años, 39,1% mujeres, 20,1% coinfectados por el VIH y el 46,6% con cirrosis. Se alcanzó RVS en el 98% (n = 342). El 79,5% (n = 267) recibían tratamiento concomitante antes de iniciar los AAD con una mediana de 4 (1-14) fármacos/paciente. Tras un seguimiento de 98 (56-147) semanas se observó modificación del tratamiento habitual en 205 (61%) pacientes, con una mediana de 2 (1-10) modificaciones/paciente. De ellos, un 50,2% (n = 103) aumentó la medicación habitual (B.1), un 27,3% (n = 56) la disminuyó (B.2) y un 22% (n = 46) ha mantenido el mismo nº de fármacos (B.3). Los pacientes con aumento del número de fármacos tenían en mayor proporción: cirrosis (59,3% vs 42,1%; p =

0,007), edad avanzada (> 65 años en 44,4% vs 29,9%; $p = 0,016$) y valores elevados del Índice de Charlson (4,7 vs 3,7; $p < 0,001$). El índice de Charlson (OR = 1,25; IC95% = 1,10-1,41) se relacionó de forma independiente con el aumento de la medicación tras la RVS. Por otra parte, el descenso de la medicación (grupo B.2) tras la RVS se realizó a expensas de diuréticos (14%), ansiolíticos (12,5%), antiácidos (10,7%) y antihipertensivos (8,9%).

Conclusiones: En la mitad de los pacientes con HCC se observa un aumento del número de fármacos prescritos tras la RVS, especialmente en pacientes con comorbilidades. Sin embargo, en una cuarta parte de pacientes con RVS se disminuye la mediación habitual especialmente diuréticos, ansiolíticos y antiácidos. Se necesita un mayor periodo de seguimiento para conocer el impacto de la RVS en las comorbilidades de los pacientes con HCC.

132. EL CRIBADO Y TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN LA POBLACIÓN GENERAL ESPAÑOLA ENTRE 20 Y 79 AÑOS DE EDAD ES COSTE-EFECTIVO

M. Buti^a, R. Domínguez-Hernández^b, M.Á. Casado^b, E. Sabater^b y R. Esteban^a

^aHospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona.

^bPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid.

Introducción y objetivos: La eliminación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) requiere del acceso universal al tratamiento y altas tasas de diagnóstico. Actualmente casi el 40% de la población con hepatitis C (HC) no está diagnosticada, por lo que es necesario crear diferentes estrategias de cribado eficaces. El objetivo del análisis es evaluar la eficiencia (coste-utilidad) del cribado del VHC en población general nacida entre 1938-1997 (edad 20-79 años) frente a la misma población con factores de riesgo.

Métodos: Se utilizó un modelo analítico de decisión para establecer la población susceptible de cribado de la HC y proyectar la historia natural de la enfermedad. El cribado se realizó mediante una única determinación de anti VHC al 100% de la población evaluada en cada grupo y el diagnóstico HC por la presencia de RNA-VHC. Se consideró la población no diagnosticada (35%), la prevalencia anti VHC entre 0,56-1,54% y la tasa de viremia 31,5% (Cuadrado 2017). Las tasas de curación a SOF/VEL (98%) así como las probabilidades de transición, utilidades y costes anuales del manejo de la enfermedad se obtuvieron de la literatura. La eficiencia a lo largo de toda la vida se midió como años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) y costes totales. Se aplicó una tasa de descuento del 3% a costes y resultados en salud. La perspectiva del análisis fue la del Sistema Nacional de Salud.

Resultados: Cuando se realizó el cribado en población general, se detectó a un mayor número de casos comparado con la población con factores de riesgo. La relación coste-utilidad incremental de una estrategia frente a otra fue de 8.914€, valor inferior al umbral de eficiencia aceptado en España (tabla).

Resultados ACU por paciente

Población general (32.529.609)	Nº sujetos cribados	Pacientes detectados HCC	AVAC	Coste total
1938-1997 (20-79 años)	12.085.363	52.694	18,7	35.497€
Grupos de riesgo	134.069	17.132	16,7	17.339€
Diferencia (incremental)	-	-	2,0	18.157€

ACU: análisis coste-utilidad.

Conclusiones: La estrategia de cribado del VHC en población general (20-79 años) es más coste-efectiva que el cribado de la misma población con factores de riesgo y está en línea con las recomendaciones de la OMS para eliminar el VHC en nuestro país.

133. SITUACIÓN ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN ESPAÑA

J. Crespo García^a, P. Lázaro y de Mercado^b, A. Javier Blasco Bravo^b, A. Aguilera Guirao^{c,d}, J. García-Samaniego Rey^{e,f}, J.M. Eiros Bouza^g, J.L. Calleja Panero^{h,i} y F. García García^k

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^bInvestigador independiente en ciencias de la salud, Madrid. ^cServicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

^dDepartamento de Microbiología, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ^fCIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^gServicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^hServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ⁱCIBERehd, Universidad Autónoma de Madrid. ^jServicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ^kInstituto de Investigación Biosanitaria Ibs, Granada.

Introducción: El diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en un solo paso (anticuerpos y carga viral en una misma muestra), acompañado de estrategias adecuadas de comunicación de resultados, disminuiría el tiempo de acceso al tratamiento. Sin embargo, se desconoce el proceso del diagnóstico de VHC en los hospitales españoles.

Objetivos: Describir los recursos diagnósticos disponibles y el proceso del diagnóstico de la infección por VHC en España. Metodología: Estudio transversal con obtención de datos mediante encuesta dirigida a hospitales del Catálogo Nacional de Hospitales con los siguientes criterios de inclusión: 1) ser hospital general (se excluyen hospitales monográficos, e.g., psiquiátricos); 2) tener al menos 200 camas; y 3) ser público o tener acreditación docente si es privado. A los hospitales seleccionados se les envió un cuestionario, elaborado por un comité científico compuesto por hepatólogos y microbiólogos, con las variables de interés. El trabajo de campo se realizó en septiembre y octubre de 2017.

Resultados: De los 160 hospitales con criterios de inclusión, respondieron 90 (tasa de respuesta 56,3%) de 14 comunidades autónomas, 85 (94,4%) con acreditación docente. Dos centros (2,2%) no disponen de ningún recurso diagnóstico, 15 (16,7%) solo pueden realizar determinación de anticuerpos (Ac), 9 (10,0%) de Ac y carga viral (CV), 47 (52,2%) de Ac, CV y genotipo (GT), 2 (2,2%) de Ac, CV y antígeno core (Ag), y 15 (16,7%) de Ac, Ag, CV y GT. La determinación de Ac se hace en 65 (72,2%) hospitales en el servicio de Microbiología, en 18 (20,0%) en Análisis Clínicos, y en 5 (5,6%) en ambos, y la de CV en 56 (62,2%), 10 (11,1%) y 3 (3,3%), respectivamente. Se puede solicitar desde atención primaria la determinación de CV en 35 (38,9%) hospitales, y de GT en 24 (26,7%). Ante un resultado de Ac positivo, 34 (37,8%) hospitales hacen diagnóstico virológico en la misma muestra, siendo la determinación más frecuente CV+GT (en 17 hospitales). Cuando hay una infección activa, se utiliza alguna estrategia de comunicación en 62 (68,9%) hospitales: las más frecuentes fueron el contacto directo con el médico solicitante (en 39 hospitales) y la alerta en el informe (en 32). El 44,2% (38/86) de los respondedores cree que todas las determinaciones para llegar a un diagnóstico definitivo se deben hacer con una muestra única de sangre, y el 88,4% (76/86) que debe existir algún tipo de alerta ante el diagnóstico de una infección activa.

Conclusiones: Aunque el 81% de los hospitales dispone de los medios para realizar el diagnóstico de la infección por VHC en un

solo paso, únicamente se hace en el 38%. Menos de la mitad de los encuestados cree que el diagnóstico definitivo se debe hacer con una única muestra. El 88% de los encuestados cree que debe existir algún tipo de alerta ante el diagnóstico de una infección activa, pero casi un tercio de los hospitales no tiene estrategia de comunicación cuando se detecta una infección activa.

134. MODIFICACIÓN DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) EN EL AÑO SIGUIENTE A LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA (RVS) CON AAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC

M. Torner, M. Fraile, A. Gómez-Outomuro, A. Castaño, B. Redondo, C. Álvarez-Navascués, M. Varela, V. Cadahía, L. González-Diéguez y M. Rodríguez

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

Introducción: La RVS conlleva una reducción en los valores de ET con respecto a los observados antes del inicio del tratamiento antiviral, aunque una parte de la misma puede ser consecuencia de la reducción en la inflamación hepática. La evolución tras la RVS puede reflejar mejor los cambios en la fibrosis hepática y existen escasos datos sobre ello.

Objetivos: Conocer los cambios en la ET medida un año después de la RVS en pacientes con cirrosis curados con AAD y analizar los factores relacionados con los mismos. Pacientes y métodos: Se analizaron 107 pacientes con cirrosis por VHC a los que se realizó una ET mediante FibroScan® en los 6 meses previos al inicio del tratamiento (ET-TTO), otra coincidiendo con la RVS (ET-RVS) y una tercera un año después de la misma (ET-AÑO-1). El 70% varones, edad 57 ± 10 años, 79% infectados por GTO 1, 23% con coinfección VIH, 50% con varices, 17% con descompensación previa, 18% diabéticos y 14% con esteatosis.

Resultados: Los valores de ET-TTO, ET-RVS y ET-AÑO-1 fueron de $24,8 \pm 13,5$, $18,5 \pm 13,4$ y $16,4 \pm 11,7$ kPa respectivamente ($p < 0,001$ entre ET-TTO y ET-RVS y $p = 0,001$ entre ET-RVS y ET-AÑO-1). El descenso medio observado fue de $6,3 \pm 10,6$ kPa entre ET-TTO y ET-RVS y de $2,0 \pm 5,9$ kPa entre ET-RVS y ET-AÑO-1 ($p = 0,02$). En términos porcentuales el descenso fue del $23 \pm 38\%$ entre ET-TTO y ET-RVS y del $7 \pm 28\%$ entre ET-RVS y ET-AÑO-1 ($p = 0,003$). Los valores de ET descendieron entre RVS y AÑO-1 en 69 pacientes (64,5%) y se incrementaron en 38 (35,5%). Se observó un descenso $> 15\%$ entre FS-RVS y FS-AÑO-1 en 41 pacientes (38%). Comparando los pacientes con descenso $> 15\%$ con el resto, no hubo diferencias en sexo ($p = 0,15$), infección por VIH ($p = 0,84$), consumo de alcohol ($p = 0,33$), presencia de esteatosis hepática ($p = 0,66$), o varices ($p = 0,80$), antecedente de descompensación ($p = 0,63$), valores de ET-TTO ($p = 0,50$) o valores de ET-RVS ($p = 0,24$). Tampoco hubo diferencias en los niveles de AST ($p = 0,69$), ALT ($p = 0,64$), plaquetas ($p = 0,74$) o albúmina ($p = 0,54$) en el momento de la RVS. Los pacientes con descenso $> 15\%$ fueron más jóvenes (55 ± 10 vs 58 ± 10 años; $p = 0,077$), con mayor frecuencia diabéticos (27% vs 12%, $p = 0,053$), con un mayor IMC ($28,2 \pm 5,45$ vs $25,7 \pm 4,1$, $p = 0,008$) y mayor proporción con IMC ≥ 25 (70% vs 50%, $p = 0,04$). El descenso en los valores de ET entre ET-TTO y ET-RVS había sido menor en los pacientes con descenso $> 15\%$ (11 ± 41 kPa) que en aquellos con descenso $< 15\%$ (30 ± 33 kPa) ($p = 0,009$). Globalmente, un año después de la RVS 13 pacientes (12,1%) tenía valores de ET < 7 kPa y 58 (54%) $< 13,5$ kPa.

Conclusiones: La rigidez hepática, medida por ET, continúa disminuyendo de forma significativa durante el año que sigue a la RVS, aunque a un ritmo significativamente menor al que lo hace entre el inicio del tratamiento antiviral y la RVS. Curiosamente, un mayor descenso en la rigidez hepática en el año que sigue a la RVS se asocia con la presencia de diabetes y de obesidad, lo que podría sugerir un mayor beneficio de la curación de la infección en estos pacientes.

135. RESPUESTA DE LA CRIOGLOBULINEMIA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C CON LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

S. Izquierdo Rubio, F. Cuenca Alarcón, M.J. Devesa Medina, M. Maroto Castellanos y E. Rey Díaz-Rubio

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La diana principal del tratamiento de la crioglobulinemia (sintomática o asintomática) asociada a la infección crónica por virus de hepatitis C es la erradicación del virus. La aparición de los nuevos fármacos de acción directa ha conllevado una nueva etapa en la erradicación de la infección por las altas tasas de respuesta viral sostenida.

Objetivos: Valorar las tasas de negativización de crioglobulinas tras la erradicación de la infección con las distintas pautas de agentes antivirales de acción directa en una población con crioglobulinemia sintomática o asintomática.

Métodos: Se recogen datos de 100 pacientes con hepatitis crónica por virus C y crioglobulinemia tratados con antivirales de acción directa. Se recoge la cifra basal de crioglobulinemia y tras la valoración de la respuesta viral sostenida al tratamiento antiviral. Se recogen el grado de fibrosis basal, genotipo, tipo de tratamiento y características de la población.

Resultados: Todos los pacientes tratados obtienen respuesta viral sostenida en las semanas 12 y 24 postratamiento. Del total de pacientes 73 pacientes (73%) presentan negativización de crioglobulinas tras tratamiento antiviral mientras que en 27 pacientes (27%)

Características pacientes con negativización postratamiento

	Nº pacientes	%
Grado de fibrosis		
F0-1	27	36,9
F2	20	27,4
F3	10	13,7
F4	16	22
Genotipo		
1b	49	67,1
1a	16	22
2	1	1,3
3	4	5,5
4	2	2,8
5	1	1,3
Tratamiento recibido		
Sofosbuvir/ledipasvir	41	56,2
8 semanas	12	29,3
12 semanas	23	56,1
24 semanas	6	14,6
Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina	2	2,7
12 semanas	1	50
24 semanas	1	50
Ombistasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	23	31,5
8 semanas	3	13
12 semanas	20	87
Grazoprevir/elbasvir	3	4,1
Sofosbuvir/velpatasvir	1	1,4
Sofosbuvir + daclatasvir 12 sem	2	2,7
Sofosbuvir + simeprevir 24 sem	1	1,4

Características pacientes con persistencia de crioglobulinas positivas postratamiento		
	Nº pacientes	%
Grado de fibrosis		
F0-1	15	55,5
F2	4	14,8
F3	1	3,7
F4	7	26
Genotipo		
1b	19	70,3
1a	7	26
2	0	0
3	1	3,7
4	0	0
Tratamiento recibido		
Sofosbuvir/ledipasvir	12	44,45
8 semanas	6	50
12 semanas	5	41,7
24 semanas	1	8,3
Sofosbuvir/ledipasvir + ribavirina	1	3,7
12 semanas	1	100
24 semanas	0	0
Ombistasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	10	37,05
8 semanas	1	10
12 semanas	9	90
Ombistasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina 12 sem	1	3,7
Grazoprevir/elbasvir	0	0
Sofosbuvir/velpatasvir	0	0
Sofosbuvir + daclatasvir 12 sem	1	3,7
Sofosbuvir + simeprevir 12 sem	1	3,7

persisten positivas a pesar de obtener respuesta viral sostenida. De los 73 pacientes con crioglobulinas negativas postratamiento 55 (75,34%) eran naïve mientras que 18 (24,66%) habían presentado fracaso previo a interferón pegilado y ribavirina. De los 27 pacientes con crioglobulinas positivas postratamiento antiviral, 18 (66,67%) eran naïve mientras que 9 (33,33%) si lo habían recibido.

Conclusiones: Las tasas de negativización de crioglobulinas en pacientes con respuesta viral sostenida al tratamiento con los nuevos agentes antivirales directos fue del 73%. No se encontraron asociados a dicha respuesta factores como el grado de fibrosis, genotipo, tipo de tratamiento empleado o el antecedente de fracaso a tratamiento a pautas previas.

136. EFICACIA DE UN TEST DE GOTA DE SANGRE SECA (TGSS) EN UNIDADES DE ATENCIÓN A LAS DROGODEPENDENCIAS (UAD) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO Y DE DERIVACIÓN DE PACIENTES CON VHC

M. Hernández-Guerra^a, D. Morales Arráez^a, F. Gutiérrez^b, V. Casañas-Sánchez^c, A. de Vera^b, L.G. Santiago Gutiérrez^d, E. Cuisido Baluja^e, M.C. Lázaro González^f, Z. Ramos Marrero^d, V. Pérez Pérez^e, A. Rodríguez Pérez^d, M.J. Medina Alonso^e, E. Molina Carballo^f, F. Díaz-Flores^b, J. Nazco^c y E. Quintero^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife. ^bLaboratorio Central; ^cServicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias,

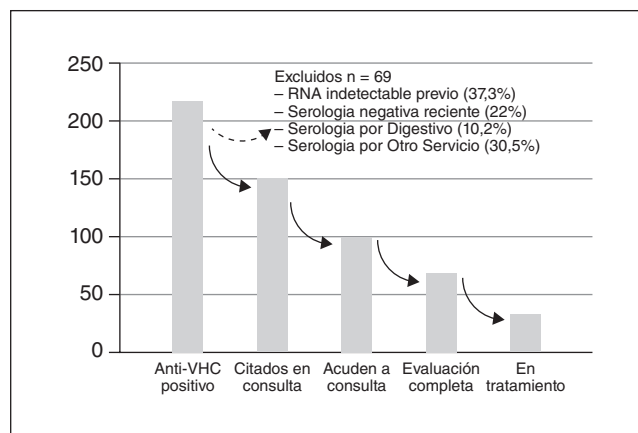
Tenerife. ^dUnidad de Atención a las Drogodependencias San Miguel. ^eUnidad de Atención a las Drogodependencias ANTAD. ^fUnidad de Atención a las Drogodependencias Proyecto Hombre.

Introducción: La principal barrera para el diagnóstico y la derivación de pacientes desde UAD es la desconexión con Atención Primaria. El TGSS ha demostrado ser útil en el diagnóstico de la infección por VHC. Sin embargo, su papel como herramienta de derivación entre UAD y Atención Especializada no ha sido específicamente evaluado.

Objetivos: Evaluar en práctica clínica real la eficacia del TGSS en el diagnóstico y derivación de pacientes desde UAD.

Métodos: Desde enero/2017 se ofreció participar a los usuarios de seis UAD que atienden un área de 400.000 hab. y se estableció un circuito de derivación basado en el resultado del TGSS determinando anti-VHC (Whatman 903; ELISA Dia.Pro HVC AB). Un gestor clínico estudió todos los casos positivos, individualmente tras acceso a su historia clínica y excluidos los que no precisaban evaluación se citaron en consulta para confirmación con viremia, genotipado y fibrotipado.

Resultados: Desde ene-oct/2017 se han evaluado 446 pacientes (84,4% hombres, mediana 45,3 años, [16,3-73,6]); 411 (92,2%) firman consentimiento y participan en el estudio. En una muestra de 336 sujetos, con serologías por inmunoanálisis se evaluó la precisión diagnóstica del TGSS obteniendo una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RVP y RVN del 96,7%, 97,4%, 96,7%, 97,4%, 37,1, y 0,03, respectivamente. De los 411 participantes se registraron un total de 218 pacientes (53,0%) con TGSS positivo. En el 87% (n = 189) se había solicitado con anterioridad anti-VHC (mediana 7,6 años, [0,3-27,3]), de los cuales 146 eran positivos con viremia conocida en el 61,6%. De los 218 pacientes positivos, tras las exclusiones (fig.), se han citado 149 pacientes a consulta habiendo iniciado tratamiento en la actualidad el 23,4%.



Conclusiones: El TGSS es aplicable en la práctica clínica como método diagnóstico extrahospitalario de alta precisión diagnóstica en el VHC, y facilita el rescate de pacientes infectados conocidos no tratados previamente.

137. ALTO RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VHB EN RECEPTORES DE ÓRGANO SÓLIDO CON INFECCIÓN POR VHB CURADA

P. Álvarez-López^a, M. Riveiro-Barciela^{a,b}, D. Oleas Vega^c, C. Flores Cortes^c, A. Román^d, M. Perelló^c, C. Berastegui^d, Ll. Castells^{a,b}, R. Esteban^{a,b} y M. Buti^{a,b}

^aServicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^bCentro de Investigación Biomédica en

Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd). ‘Servicio de Nefrología; ‘Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: El riesgo de reactivación del VHB a partir de un injerto antiHBc+ en trasplante de órgano sólido es bajo excepto en los trasplantados hepáticos. Sin embargo, existen pocos datos sobre la repercusión de la presencia de antiHBc + en los receptores. El objetivo de este estudio fue analizar la supervivencia y el posible impacto de la infección curada por VHB en una cohorte de sujetos trasplantados.

Métodos: Estudio retrospectivo-prospectivo que incluyó todos los sujetos trasplantados de órgano sólido entre 2011 y 2012 en nuestro centro. Se analizaron datos clínicos, analíticos del donante y receptor, y marcadores del VHB a los 5 años de todos los sujetos vivos (HBsAg, antiHBc y ADN VHB si antiHBc+).

Resultados: Se incluyeron 394 trasplantados (T) (196 riñón, 115 pulmón, 83 hígado), 63% eran varones, mediana edad 56 años (IQR 46-64), 19% donante vivo (riñón), 13% VHC, 1% HBsAg+ y 1% VIH. Etiologías más frecuentes: 29% EPOC y 7% fibrosis quística, 17% nefropatía inmunomediada y 12% nefropatía diabética, 33% cirrosis VHC y 33% enólica. Supervivencia global a los 5 años: 295 (75%). Ésta fue superior en T renales (84%) que T hepáticos (68%) o T pulmonares (64%) ($p < 0,001$). Los factores asociados a una menor supervivencia fueron la infección por VIH (OR 1,4, $p = 0,004$) y rechazo postrasplante (OR 1,3, $p = 0,025$). Pretrasplante, el antiHBc fue positivo en 50 de los 285 (72%) de los receptores en los que se solicitó y en 9 de 146 (37%) de los donantes. Los 4 sujetos VIH y 5 HBsAg positivo, y 7 trasplantados receptores de hígados antiHBc+ recibieron tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (ANs). A los 5 años, a 249 de los 295 trasplantados vivos se les ha realizado hasta el momento serología del VHB, observándose 3 casos de reactivación: 2 en trasplantados pulmonares y 1 hepático. En 30 de los 45 sujetos únicamente antiHBc + pretrasplante, se observó reactivación en 2 (7%), siendo el otro caso de reactivación en un sujeto con antiHBc pretrasplante desconocido.

Conclusiones: En receptores de órgano sólido, la infección previa por VHB se asocia a riesgo de reactivación a los 5 años del 7%, por lo que en estos pacientes se debería realizar siempre despistaje pretrasplante y valorar la necesidad de profilaxis antiviral en caso de antiHBc positivo.

138. ATENCIÓN Y ABORDAJE DE LA INFECCIÓN POR VHC EN SUJETOS CON TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON OPIÁCEOS

D. Moreno, J. Cabezas, S. Llerena, Á. Puente, I. Ezcurra, J.I. Fortea, Á. Puente, M.T. Arias Loste, P. Iruzubieta, J.M. Olmos y J. Crespo

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), Santander.

Introducción: La infección por VHC es muy prevalente en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Hemos analizado la cascada de atención de la infección por VHC en pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo con opiáceos (TSO).

Objetivos: 1) Evaluar la tasa de cribado y adecuada caracterización de la infección por VHC de estos pacientes; 2) Analizar el tipo de tratamiento y su eficacia y; 3) definir y dibujar la cascada de atención en los sujetos con TSO.

Métodos: Estudio epidemiológico, observacional y prospectivo que ha incluido un total de 288 (82,6% hombres, edad media 46) sujetos UDVP, con o sin patología dual, en TSO estable, definiendo éste como un tratamiento continuado de al menos 1 año. Como variables principales hemos considerado: tipo TSO, con-

sumo drogas ilícitas, consumo alcohol, anti-VHC, PCR-VHC, genotipo (GT), elastografía de transición (ET), atención especializada y tratamiento antiviral.

Resultados: La metadona fue el TSO más frecuente. Un 20,8% de los pacientes reconoce el consumo habitual de drogas y hasta el 50,6% consumo ocasional de drogas ilícitas. El tipo de droga usado con más frecuencia fue la heroína sola o con cocaína (47% y 31% respectivamente), siendo la vía de consumo más habitual la parenteral (41%). El 39% de los pacientes presentó un consumo perjudicial de alcohol. Un 40% precisa tratamiento antidepresivo, ansiolítico y/o antipsicótico. El 20% de los pacientes en TSO no son sometidos a cribado de la infección por VHC. Se demostró ésta, previa o actual, en 152 de los pacientes analizados (64,7%). No se determinó la viremia en 19/152 pacientes anti-VHC (+) (12,5%), y fue positiva en 105 pacientes (79%). El GT solo se determinó en 67 casos (63,8%); la mayoría corresponde al G1 (58,2%) y G3 (29,8%). La ET solo se efectuó en los que recibieron tratamiento antiviral (38% del total anti-VHC + y 55% de los PCR-VHC positivos). La continuidad asistencial solo fue adecuada en el 38% de los pacientes anti-VHC (+). El único factor atribuible al paciente asociado a una asistencia inadecuada fue el consumo activo de drogas ilícitas ($p < 0,04$). Ninguna otra variable analizada se asoció a una menor o mayor probabilidad de remisión para tratamiento (infección VIH, infección VHB, sexo, tipo y vía de administración de la droga, consumo de alcohol, enfermedad psiquiátrica, tratamientos concomitantes, tipo TSO). La RVS fue superior al 90% en los 58 pacientes tratados. Once de los pacientes con RVS presentaron consumo activo de drogas ilícitas.

Conclusiones: La cascada de la atención del VHC en TSO es inadecuada. La eficacia del tratamiento es idéntica a la población general. Dado que los factores dependientes del paciente no influyen en la adecuada continuidad asistencial, es imprescindible un cambio en la estrategia asistencial en este colectivo. La segunda fase de este proyecto, actualmente en marcha, es mejorar la educación sobre el VHC, el diagnóstico y el posterior tratamiento de todos los pacientes con una infección activa por VHC.

139. IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES BASALES DE RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C MEDIANTE UNA TÉCNICA DE COLD-PCR

A. Madejón^{a,b,c}, I. Francisco-Recuero^{a,b,c}, M. Romero^{a,b,c}, A. García-Sánchez^a, A. Oliveira^{a,b}, J.C. Erdozain^a, P. Castillo^a, R. Mena^{c,d} y J. García-Samaniego^{a,b,c}

^aSección de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

^bCIBERhd. ^cIdiPAZ, Madrid. ^dInstituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM).

Introducción. Las altas tasas de respuesta al tratamiento de la hepatitis C con AADs hacen que la identificación de variantes basales de resistencia no esté indicada, especialmente con técnicas de secuenciación masiva. La aplicación de técnicas de amplificación selectiva de variantes minoritarias en mezclas complejas de ácidos nucleicos, como la Cold-PCR, puede ser una herramienta de gran utilidad.

Objetivos: Análisis de la aplicación de la técnica de Cold-PCR para la identificación rápida de variantes minoritarias de resistencia en pacientes con riesgo de fracaso terapéutico.

Métodos: Se incluyeron 8 pacientes sin respuesta al tratamiento: 5 pacientes (4 Gt 1a y 1 Gt 1b) tratados con SOF/LDV y 3 Gt 3a con SOF/DCV. Se incluyó un grupo control de 22 pacientes curados: 17 con SOF/LDV y 5 con SOF/DCV. Se analizaron las muestras basales de todos los pacientes y las muestras del final del seguimiento de los pacientes no respondedores mediante amplificación con PCR convencional, y Cold-PCR y posterior análisis por secuenciación poblacional. Además, 5 muestras finales de pacientes no respondedores se analizaron por secuenciación masiva.

Resultados: Análisis de muestras basales: Dieciséis (53%) de las 30 muestras basales fueron positivas por Cold-PCR (presencia de variantes minoritarias), incluyendo las pertenecientes a 7/8 (87%) pacientes no respondedores. El análisis de secuenciación poblacional de los amplicones obtenidos por PCR convencional mostró la ausencia de mutaciones asociadas a resistencia. Por el contrario, en 5/16 (31%) de las muestras analizadas por Cold-PCR (todas de pacientes no respondedores) se detectaron variantes resistentes: en 4 tratados con SOF/LDV se identificaron las mutaciones L31M en un paciente, Y93H en otro y ambas mutaciones simultáneamente en los 2 pacientes restantes. En un paciente tratado con SOF/DCV se identificó la mutación Y93H. Análisis de muestras de seguimiento: Las muestras finales de los 8 pacientes no respondedores fueron positivas tanto por PCR convencional como por Cold-PCR. En todas las muestras analizadas por PCR convencional se identificaron mutaciones de resistencia y en 7/8 muestras analizadas por Cold-PCR. El análisis por secuenciación masiva de 5 de estas muestras demostró una correlación del 100% con los resultados de las otras técnicas.

Conclusiones: Estos resultados demuestran que es posible identificar mutaciones de resistencia en muestras basales en hasta el 62% (5/8) de los pacientes no respondedores, acoplado a una reacción de Cold-PCR y secuenciación poblacional. Esta estrategia, que utiliza tecnología implantada en la mayoría los hospitales, es considerablemente más rápida y barata que el análisis universal por secuenciación masiva.

140. ESTUDIO OBSERVACIONAL DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL PARA DESCRIBIR EL PERFIL DE PACIENTES TRATADOS CON TERAPIAS LIBRES DE INTERFERÓN DE ACUERDO AL USO DE RBV. ESTUDIO CONRIBA-15

M.D. Espinosa^a, E. Molina^b, A. Oliveira^c, J.M. Pascasio^d, M. Magaz^e, I. Fernández^f, M. Buti^g, A. Ahumada^h, C.I. Linaresⁱ, M.D. Escudero^j, B. Mateos^k, J.I. Arenas^l, Á. Estébanez^m, Z. Mariñoⁿ, M.A. Simón^o y F. Chacón^p

^aHospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ^bComplejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ^cHospital Universitario La Paz, Madrid. ^dHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^eHospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. ^fHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^gHospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^hHospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁱHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ^jHospital Clínico Universitario de Valencia. ^kHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^lHospital Universitario de Donostia, San Sebastián. ^mHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁿHospital Clínico de Barcelona. ^oHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^pMSD Spain, Madrid.

Introducción y objetivos: El incremento del número de fármacos orales contra la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha permitido la disponibilidad de combinaciones altamente activas en la práctica clínica. Los regímenes libres de interferón (IFN) son desde el estándar de tratamiento actual. No obstante, las fichas técnicas de algunos productos y las guías terapéuticas recomiendan la asociación de ribavirina (RBV) de acuerdo a algunas características de los pacientes. El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes que recibieron RBV en regímenes libres de IFN en práctica clínica real en España, y los factores asociados al uso de RBV en esos regímenes.

Métodos: Se usó un método de muestreo sistemático para la selección aleatoria de los pacientes elegibles en cada centro. Los pacientes incluidos se estratificaron a la cohorte de estudio, regímenes libres de IFN con RBV (cohorte +RBV) o a la cohorte de comparación, regímenes libres de IFN sin RBV (cohorte -RBV) y los datos del estudio fueron recogidos retrospectivamente.

Resultados: Se analizaron los datos de 449 pacientes. El 60,8% eran hombre y la edad media de la muestra era de 58,60 (11,06) años. La mayoría de ellos (78,8%; 354/449) estaban infectados por el GT1. El 52,3% de los pacientes tenían un valor de fibrosca > 12,5 kPa, un 24,6% tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular y un 18,4% tenían historia de diabetes. El 52,3% habían recibido un tratamiento previo. En la cohorte +RBV, GT1a (26,1% vs 17,9%), GT2 (3,7% vs 0,0%) y GT4 (13,0% vs 2,0%) fueron más frecuentes que en la cohorte -RBV ($p < 0,05$). El 68,1% de los pacientes de la cohorte +RBV tenían valores de fibrosca > 12,5 kPa, frente al 21,8% de los pacientes de la cohorte -RBV ($p < 0,0001$). Asimismo, la cohorte +RBV mostró una menor prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) (3,3% vs 8,8%) y de enfermedad cardiovascular (21,7% vs 30,6%) y una mayor prevalencia de antecedentes de diabetes (21,1% vs 12,9%), que la cohorte -RBV ($p < 0,05$). El 56,7% de los pacientes de la cohorte +RBV habían recibido tratamiento previamente, frente al 43,6% de los pacientes de la cohorte -RBV ($p = 0,0092$). El modelo de regresión logística múltiple confirmó que el GT1a, la diabetes y el tratamiento previo eran los principales factores asociados al uso de RBV, y que el GT3, la IRC y la intolerancia previa a RBV eran los factores asociados a la falta de uso de RBV.

Conclusiones: De acuerdo a la práctica clínica real en España durante el 2015, los GT1a, GT2 y GT4 han recibido de manera más frecuente RBV asociada al tratamiento con antivirales directos frente al VHC, mientras los GT1b recibieron tratamientos libres de RBV. El grado de fibrosis y el genotipo son los factores que parecen haber condicionado en esta población de pacientes el uso o no de RBV, que contrastan con el menor uso de RBV en los tratamientos actuales debido esencialmente al cambio en el perfil de pacientes candidatos a recibir tratamiento.

141. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

J.J. Urquijo^a, C. Albert^a, C. Alventosa^a, M. Latorre^a, P. Marqués^a, G.A. Castillo^a, C. de Andrés^b, M.D. Ocete^c y M. Diago^a

^aServicio de Patología Digestiva; ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas; ^cServicio de Microbiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Introducción: La esquizofrenia es una patología donde el uso de interferón para el tratamiento de la hepatitis crónica C ha estado contraindicado. Sin embargo, con la aparición de los antivirales de acción directa (AAD) se ha conseguido tratar a todos los pacientes con hepatitis crónica C.

Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con los nuevos AAD en pacientes con esquizofrenia y hepatitis crónica C.

Métodos: Hemos analizado los pacientes con hepatitis crónica C y esquizofrenia tratados en nuestro centro desde abril de 2015 a agosto de 2017. Se han tratado un total de 25 pacientes con edad media de 40 años, 19 hombres (76%) y 6 mujeres (24%). Todos los pacientes eran naïve (100%). En cuanto al grado de fibrosis 10 pacientes eran F0-F1 (40%), en 7 fue solicitado como procedimiento especial; 6 pacientes eran F2 (24%); 3 F3 (12%) y 6 eran F4 (24%). Respecto al genotipo, el más frecuente fue el 1a con 10 pacientes (40%); 4 eran 1b (16%), 1 era genotipo 2 (4%); 6 pacientes eran genotipo 3 (24%) y 4 genotipo 4 (16%). En lo referente a comorbilidades destacan el abuso crónico de alcohol y tener antecedentes de ADVP en un 24% de los pacientes. Los pacientes han sido tratados con distintas combinaciones de AAD atendiendo a comorbilidad, interacciones, duración del tratamiento e intentando evitar el uso de RBV: SOF+LDV 15 pacientes (60%), uno con RBV; SOF+DAC en 5 (20%); SOF+RBV en 2 (8%); EBV+GZY, SOF+SMV y SOF+VEL con un paciente respectivamente (12%). Todos ellos con una duración de 12 semanas.

Resultados: Del total de 25 pacientes que iniciaron tratamiento, 20 han llegado hasta la semana 12 post-tratamiento, todos ellos

con RVS (100%) sin haber aparecido recidivas. Durante la administración de los tratamientos no se observó ninguna reacción medicamentosa grave ni exitus. Sólo se refirieron efectos secundarios leves como cefalea o astenia en 4 de los pacientes (16%).

Conclusiones: La aparición de los nuevos AAD en el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes con esquizofrenia ha supuesto una alternativa segura de tratamiento, con altas tasas de respuesta y con escasos efectos secundarios, que además permite mantener el tratamiento psiquiátrico habitual sin presentar interacciones ni discontinuación del mismo. En este colectivo, polimedcado y de difícil control, a diferencia del resto de personas afectas por el VHC, hay más prevalencia de genotipos 1a y 3.

142. DISEÑO SUBTIPADO EFICIENTE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS E

S. Píriz-Ruzo^a, F. Rodríguez-Frías^{a,b,c}, D. García-Cehic^{c,d}, J. Gregori^{c,d,e}, M. Llorens^d, Q. Chen^d, M.E. Soria^{c,d}, C. Perales^{c,d}, M. Buti^{a,b,c}, J.I. Esteban^{a,b,c}, M. Riveiro-Barciela^{a,b,c} y J. Quer^{a,c,d}

^aUniversitat Autònoma de Barcelona. ^bLiver Unit-Internal Medicine, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona. ^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dViral Hepatitis Laboratory, Liver Unit-Internal Medicine, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona. ^eRoche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallès.

El virus de la hepatitis E (HEV) es un virus de ARN simple cadena miembro de la familia Hepeviridae y del género Orthohepevirus y el cual, junto con el virus de la hepatitis A, es la causa más común de hepatitis agudas en todo el mundo. El genoma del virus de la Hepatitis E tiene un tamaño aproximado de 7,2kb y está compuesto por tres pautas de lectura (ORF = Open Reading Frame). El VHE se clasifica en ocho genotipos, cuatro bien establecidos y cuatro recientemente descubiertos. Los genotipos se diferencian por su vía de transmisión y su distribución geográfica, siendo el genotipo 3 compartido con huéspedes animales (ej: cerdos) el mayoritario en Europa y se asocia a la transmisión zoonótica por consumo de carne contaminada. Hasta ahora para llevar a cabo el genotipado y subtipado del virus, se utilizaban cebadores diseñados para el ORF2, el cual codifica para proteínas de la cápside del virus. Sin embargo, debido a la poca variabilidad de esta parte del genoma del virus, muchas secuencias se quedaban sin genotipar y/o subtipar especialmente en el caso de las secuencias de genotipo 3. El objetivo de este estudio ha consistido en diseñar una herramienta de diagnóstico útil para el subtipado y la correcta clasificación del genotipo 3 del HEV, el más común en Europa. Para ello 76 secuencias de HEV de diferentes genotipos publicadas por Smith et al 2014 y 2015 fueron descargadas del GeneBank y se realizó un árbol filogenético para seleccionar correctamente aquellas secuencias pertenecientes al genotipo 3 de diferentes subtipos (a-f). Esta selección se ha utilizado para realizar un análisis de ventana deslizante (sliding window analysis) con el fin de saber qué región del genoma discrimina mejor entre subtipos del genotipo 3 del virus de la Hepatitis E. De esta manera, se han calculado las distancias entre pares de secuencias siguiendo el modelo de sustituciones de Kimura para determinar una matriz de distancias genéticas y realizar un Escalado multidimensional (EMD) con el fin de obtener un mapa de distancias donde una secuencia es comparada con otras de diferentes subtipos. Los resultados de este análisis dieron lugar a la selección de una región del genoma de 400 nucleótidos entre las bases 1890 y 2290 en el ORF1, siendo esta la región más discriminante entre subtipos del genotipo 3 y la idónea para diseñar unos cebadores específicos de subtipo con el fin de mejorar el diagnóstico de HEV.

143. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS AGUDA POR VHA DIAGNOSTICADOS DURANTE LA EXPANSIÓN EPIDÉMICA DE 2017

M. Fraile^a, E. Barreiro^b, V. Jiménez-Beltrán^a, J. de la Vega^c, N. Rodríguez-Ferreiro^a, P. Flórez^a, A. Gómez-Outomuro^a, M. Torner^a, R. García-López^b y M. Rodríguez^a

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^bHospital Universitario de Cabueñes, Gijón. ^cHospital San Agustín, Avilés.

Introducción: En el último año se ha producido en España una expansión epidémica de casos de hepatitis aguda A (HAA), relacionados fundamentalmente con la transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Objetivos: Conocer las características de los casos de HAA atendidos durante el último año, comparándolas con las observadas en una serie precedente.

Métodos: Se recogieron de forma prospectiva todos los pacientes diagnosticados de HAA en el último año en 3 hospitales (n = 97; G-I) y se compararon con una serie consecutiva de HAA diagnosticadas entre 2004 y 2016 en uno de los hospitales, recogida también de forma prospectiva (n = 49; G-II). Los 97 casos del G-I representan el 77,6% de los casos de HAA declarados en la Comunidad Autónoma en el año 2017. Globalmente, la mayoría de los pacientes fueron varones (90%), con una edad media de 39,3 ± 11,7 años. Se definió hepatitis aguda grave como aquella con una tasa de protrombina (TP) < 50%.

Resultados: No hubo diferencias entre ambos grupos en la edad (p = 0,72) ni en la proporción de pacientes nacidos fuera de España (p = 0,65). Los pacientes del G-I fueron con mayor frecuencia varones (95% vs 82%; p = 0,01) y también fue superior la proporción de HSH (65% vs 51%; p < 0,001). No hubo diferencias en los niveles máximos de AST (p = 0,24), ALT (p = 0,77) o BT (p = 0,16) entre ambos grupos. Sin embargo, los pacientes del G-I tuvieron una TP inferior (68,2 ± 17,5 vs 76,7 ± 14,3; p = 0,008) y la proporción de pacientes con hepatitis aguda grave fue superior en el G-I que en el G-II (15% vs 4%; p = 0,043). Ningún paciente desarrolló insuficiencia hepática aguda grave. No hubo diferencias entre ambos grupos en la proporción de pacientes HBSAg positivo (p = 0,48) o VIH positivo (p = 0,45); sin embargo, los pacientes del G-I tuvieron con más frecuencia una serología de lúes positiva (16,5% vs 2%; p = 0,011). Entre los pacientes del G-I, diagnosticados en el último año, la proporción de HSH fue del 75% (33/44) en los diagnosticados en los primeros 6 meses y del 56,6% (30/53) en los diagnosticados en los últimos 6 meses (p = 0,050).

Conclusiones: Estos resultados confirman la existencia de incrementos significativos en la proporción de HSH en pacientes con HAA diagnosticados durante la actual "onda epidémica". No obstante, en los últimos meses la proporción ha descendido también de forma significativa, lo que pudiera ser debido a una extensión de la infección fuera de este grupo de población. Las HAA diagnosticadas durante esta "onda epidémica" son más graves, sin que ello pueda atribuirse a una mayor edad de los pacientes. Todo ello pone de relieve la necesidad de extender a todas las CCAA la vacunación frente al VHA en la infancia.

144. HEPATITIS B EN PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS EN EL SUR DE LA COMUNIDAD DE MADRID

M.L. Gutiérrez García^a, M.L. Manzano Alonso^b, J.Á. Ferrer Rosique^a, R. Muñoz Gómez^b, S. Alonso López^a, I. Fernández Vázquez^b y C.M. Fernández Rodríguez^a

^aHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Se han comunicado casos de reactivación de VHB en pacientes con VHC tratados con agentes antivirales directos (AAD). Por este motivo, se recomienda realizar serología VHB antes de iniciar el tratamiento con AAD.

Objetivos: Los objetivos de nuestro estudio fueron: 1) Conocer la prevalencia de la coinfección VHB/VHC en pacientes VHC tratados AAD en la Comunidad de Madrid (CM); y determinar la incidencia y relevancia clínica de la reactivación del VHB; 2) Conocer las tasas de cribado del VHB en pacientes VHC en nuestra comunidad.

Métodos: Se evaluaron 1.337 pacientes VHC consecutivos tratados con AAD en 2 hospitales del sur de la CM desde enero de 2015 hasta junio de 2017 (población de referencia 700.000 habitantes). Se investigaron la prevalencia de coinfección VHB/VHC, las tasas de cribado del VHB, y la incidencia de reactivación virológica por el VHB (elevación del DNA-VHB > 1 log) y bioquímica.

Resultados: El 27,3% de pacientes VHC, 9 (0,67%) presentaban HBsAg positivo y 356 (26,6%) presentaba algún marcador de infección VHB pasada. Edad media 59 años (rango 20-85), 98% caucásicos, sexo masculino 225 (61%), 118 (51,5%) genotipo 1b, 164 (44,9%) estadio F4 y 252 (69%) previamente tratados con IFN. Los tratamientos con AAD fueron sofosbuvir/ledipasvir (n = 155, 42,4%), paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (n = 111, 30,4%) y otras combinaciones (n = 99, 27,2%). Se dispusieron de resultados en 301 pacientes, con RVS de 298 (99%). Cinco de los nueve pacientes HBsAg positivo ya realizaban tratamiento para el VHB antes de recibir AAD. De los 4 sin tratamiento, 2 (50%) desarrollaron reactivación virológica VHB pero no bioquímica. Uno en la semana 4 de tratamiento, fue tratado con tenofovir y alcanzó respuesta virológica a las 4 semanas, la reactivación en el segundo fue a las 4 semanas de seguimiento, con descenso espontáneo de la carga viral hasta sus valores basales. De los 356 con patrón de infección VHB pasada, aunque no se dispuso de DNA-VHB, el 100% presentaron transaminasas normales al finalizar el tratamiento y durante el seguimiento. La tasa de cribado VHB ascendió al 92,9% de la cohorte; 293 (21,9%) presentaban serología VHB negativa; 584 (43,6%) presentaban patrón de vacunación; 9 (0,67%) infección por VHB y 356 (26,6%) patrón de infección pasada.

Conclusiones: La prevalencia de infección VHB (HBsAg positivos) en pacientes con hepatitis crónica por VHC en la zona sur de la comunidad de Madrid es baja. La reactivación del VHB en pacientes HBsAg positivo que reciben AAD es frecuente, pero sin relevancia clínica. En nuestro medio existe una alta tasa de cribado del VHB en pacientes con VHC candidatos a recibir AAD.

145. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y VIROLÓGICA DE UN BROTE DE HEPATITIS A EN BARCELONA EN 2017

S. Rodríguez Tajés^a, E. Perpiñán^{a,b}, B. Caballol^c, S. Lens^{a,b}, Z. Mariño^{a,b}, J. Costa^{b,d}, A. Vilella^e, S. Pérez del Pulgar^{a,b}, X. Forn^{a,b} y G. Koutsoudakis^{a,b}

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. ^cServicio de Hepatología; ^dMicrobiología, Centre Diagnòstic Biomèdic; ^eMedicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Clínic, Barcelona.

Introducción: El virus de la hepatitis A (VHA) se transmite por vía fecal-oral, generalmente mediante alimentos contaminados o por contacto íntimo. No obstante, existen grupos de riesgo como son los hombres que tiene sexo con hombres (HSH), en los que se han descrito brotes previamente. Desde el verano 2016, se ha constatado un incremento significativo de los casos de hepatitis aguda A en diferentes países europeos y desde enero 2017 en concreto en el área de influencia del Hospital Clínic de Barcelona.

Objetivos: Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico, clínico y virológico el brote actual de hepatitis aguda A en nuestra zona de influencia.

Métodos: Se recogieron prospectivamente todos los casos diagnosticados de hepatitis A que acudieron a nuestro centro entre enero y octubre de 2017. Se evaluaron las características demográficas, los factores de riesgo, los síntomas clínicos y la orientación sexual. Además, se realizó el estudio filogenético del virus aislado de los pacientes mediante secuenciación directa de la región VP1/P2A.

Resultados: Se incluyeron 64 pacientes, 62 (97%) eran hombres, la mediana de edad es de 32 años (28-39). Un total de 23 (36%) pacientes requirieron ingreso, 11 (17%) por hepatitis grave y el resto por clínica gastrointestinal, todos los pacientes se recuperaron en menos de 3 meses excepto 2. Cabe destacar que 42 (66%) de los pacientes eran HSH. En relación al resto de pacientes, en este colectivo se constató una mayor proporción de relaciones sexuales de riesgo (78% vs 10%, p = 0,00), un mayor consumo de drogas (39% vs 11%, p = 0,05) e infecciones por otras ETS (36% vs 14%, p = 0,05). El análisis filogenético reveló que todos los pacientes estaban infectados por cepas del VHA del subgenotipo IA, distribuidas en 3 clusters similares a los descritos recientemente en Reino Unido, Berlin y Holanda. Sin embargo, las cepas actuales no tienen relación filogenética con los brotes reportados en Barcelona durante los últimos 15 años.

Conclusiones: El brote actual de hepatitis aguda A en Barcelona afecta principalmente a HSH y está filogenéticamente relacionado con brotes simultáneos en otros países europeos. Dado que un porcentaje alto de pacientes requirió ingreso hospitalario, sería de gran relevancia incrementar la tasa de vacunación para prevenir la transmisión del VHA en grupos de alto riesgo.

146. PROGRAMA DE APOYO MULTIDISCIPLINAR PARA PACIENTES CON ADICCIONES Y SOSPECHA DE INFECCIÓN POR EL VHC (PAM ADIC-C) PARA MEJORAR SU EVALUACIÓN Y ACCESO AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

M. Puigvehí^a, F. Fonseca^b, E. González-Colominas^c, D. Giménez^a, A. Viu^a, R. Fernández^a, J. Tirado^b, L. Bádenas^b, P. Samos^b, S. Jornalé^b, G. Vallecillo^b, C. Castillo^b, N. Cañete^a, T. Broquetas^a, M. García-Retortillo^a, S. Coll^a, R. Solà^a, M. Torrens^b y J.A. Carrión^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. ^bInstitut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. ^cServicio de Farmacia, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con adicciones (drogas ilícitas o consumo de riesgo de alcohol) tienen una elevada prevalencia de infección por el VHC (32% en nuestra área) (Roncero et al. EJGH, 2017). Los pacientes con hepatitis crónica por el VHC (HCC) el consumo de alcohol y la coinfección por el VIH aceleran la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. Por ello, es prioritario crear programas de apoyo multidisciplinar (PAM) para identificar, evaluar y tratar con AADs a estos pacientes.

Objetivos: Crear un PAM incluyendo médicos de atención primaria, salud mental y especialistas en enfermedades infecciosas, farmacia y digestivo con la finalidad de trabajar de forma conjunta en el cribado, diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con adicciones y sospecha de HCC (PAM ADIC-C).

Métodos: Estudio prospectivo abierto desde enero 2016 incluyendo a todos los pacientes con adicciones y sospecha de HCC (anti-VHC+) de nuestro Hospital. Se ha excluido a los pacientes fallecidos, con dependencia para actividades básicas (DABVD) o con ingreso en prisión durante el estudio. Se ha confirmado la infección crónica por el VHC mediante PCR ARN- VHC (sensibilidad 15 UI/mL). Se ha evaluado el genotipo del VHC y el estadio de la fibrosis mediante elastografía (ET). El tratamiento con AADs se ha realizado según las "Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C 2016".

Resultados: Hasta la fecha se han evaluado 110 pacientes con adicciones y sospecha de HCC (anti-VHC+). Se han excluido 9 pacientes (5 exitus, 2 DABVD, 2 ingresos en prisión). De los pacientes incluidos (n = 101), 78 (77,2%) son hombres, la edad mediana (rango) es de 45,6 (25,6-64,4) años, 19 (18,8%) consumen alguna droga ilícita, 17 (16,8%) alcohol > 30 gr/día, 57 (56,4%) están con tratamiento sustitutivo de opiáceos y 8 (7,9%) abstinentes. Se ha identificado algún trastorno mental grave en 47 (46,5%) pacientes. Solo 6 (5,9%) habían recibido tratamiento antiviral previo. Se ha determinado el anti-VIH en 100 (99%) demostrando infección en 42, el ARN-VHC en 91 (90%) demostrando HCC en 90 y el genotipo-VHC (GT) en 60 (59,4%) pacientes (GT1a: 38,3%, GT3: 23,3%, GT4: 21,7%, GT1b 15% y GT2: 1,7%). Se ha evaluado la fibrosis hepática en 55 (54,5%) observando fibrosis avanzada o cirrosis (ET > 9 kPa) en 23 (41,8%) pacientes. Se ha iniciado tratamiento con AADs en 22 (21,8%): 7 en tratamiento, 2 pérdidas de seguimiento y 13 en semana 12 tras final de tratamiento. En 12 pacientes (92,3%) se ha alcanzado la RVS12.

Conclusiones: La creación de un Programa de Apoyo Multidisciplinar para pacientes con adicciones y sospecha de HCC (PAM ADIC-C) ha permitido identificar y diagnosticar la práctica totalidad de los pacientes infectados por el VHC. Los genotipos más prevalentes son el GT1a y el GT3. Se ha evaluado la fibrosis hepática en más de la mitad de los pacientes identificando fibrosis avanzada/cirrosis en el 41,8%. La tasa preliminar de RVS12 es del 92,3%.

147. EL PERFIL DE MIRNA DE ACLARADORES ESPONTÁNEOS DEL VIRUS C ES SIMILAR AL DE PACIENTES CRÓNICOS VHC

Ó. Brochado Kith^a, A. Gómez Sanz^a, J. Crespo^b, L.M. Real^c, P. Ryan^d, J. Macías^e, J. Cabezas^b, J.A. Pineda^e, P. Iruzubieta^b, I. Cuesta^e, S. Monzón^e, L.M. Medrano^a, M.Á. Jiménez Sousa^a, S. Resino^a y A. Fernández Rodríguez^a

^aCentro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid. ^bHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^cHospital Universitario de Valme, Sevilla. ^dHospital Universitario Infantil Leonor, Madrid. ^eUnidades Comunes Científico-Técnicas, ISCIII, Madrid.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) normalmente produce una infección crónica, pero alrededor de un 20% de los pacientes son capaces de clarificar de forma espontánea el virus. Los factores que intervienen en la clarificación dependen tanto del virus como del sistema inmune del hospedador. Así, el fondo genético del paciente juega un importante papel en la respuesta antiviral contra el VHC, siendo los micro-RNA (miRNAs) esenciales tanto para la infección como para la defensa del sistema inmune. Estos RNA pequeños son reguladores postranscripcionales de la expresión génica, e intervienen en la respuesta tanto innata como adaptativa, siendo también esenciales en el ciclo vital del VHC. Por esta razón, los miRNA son una excelente herramienta para conocer las consecuencias que tiene para el sistema inmune haber sufrido una infección aguda o crónica. Estos son aspectos poco estudiados hasta el momento y que deben ser tenidos en cuenta para el correcto manejo de los pacientes. Para llevar a cabo el estudio, se secuenció el perfil de miRNA de células mononucleares de sangre periférica (CMSPs) de 96 individuos: 32 pacientes crónicos VHC (más de 6 meses de infección), 32 individuos que habían clarificado de forma espontánea el VHC (sin tratamiento) y 32 donantes sanos. La librería se construyó con el kit TruSeq smallRNA v.4 (Illumina) y se secuenció en un illumina HiSeq 2500 en una dirección (single reads) 1 × 50 pb. La calidad de las secuencias se analizó con FastQC. Los adaptadores fueron eliminados con el programa Cutadapt. Se utilizaron distintos métodos para la cuantificación, normalización, identificación de novo de miRNA y el análisis de expresión diferen-

cial (mirDeep2, edgeR, DESeq y NOIseq). Solo las diferencias con una tasa de cambio mayor de 2 y una tasa de falsos positivos < 5% fueron consideradas. Se realizó un análisis de componentes principales (ACP) para explorar la estructura de los datos. Se identificaron 137 nuevos miRNA según los criterios establecidos. No se encontraron diferencias significativas entre los perfiles de expresión de pacientes crónicos y aclaradores espontáneos. Sin embargo, ambos grupos mostraron una expresión diferencial similar con los controles sanos (9 y 8 miRNA respectivamente). El ACP confirmó que los aclaradores son más similares a los pacientes crónicos en cuanto al perfil de expresión de miRNA. Los miRNA identificados pertenecen principalmente a rutas moleculares de ácidos grasos, los cuales parecen estar reprimidos en los sanos. Los miRNA relacionados con la leucemia mieloide crónica también están alterados, mostrando una mayor expresión dentro de los pacientes crónicos. Finalmente se identificaron miRNAs involucrados en rutas de señalización de estrógenos. En conclusión, el perfil de miRNA de aclaradores espontáneos y pacientes crónicos VHC fue similar. Estos resultados parecen indicar que el VHC deja una huella en el sistema inmune del paciente que no desaparece tras la clarificación.

148. NORMALIZACIÓN A LARGO PLAZO DEL FENOTIPO DE LAS CÉLULAS NK EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC TRAS UNA TERAPIA LIBRE DE INTERFERÓN

E. Perpiñán^{a,b}, S. Pérez del Pulgar^{a,b}, M.C. Londoño^{a,b}, Z. Mariño^{a,b}, S. Lens^{a,b}, C. Bartres^{a,b}, A. Pla^{a,b}, P. González^{a,b}, M. García-López^{a,b}, E. Pose^a, X. Forns^{a,b} y G. Koutsoudakis^{a,b}

^aUnidad de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona. ^bCIBEREHD.

Introducción: Las células natural killer (NK) juegan un papel importante en el control de las infecciones virales, especialmente en el hígado donde se encuentran enriquecidas en la población linfocitaria. Se ha descrito que la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) altera el fenotipo de las células NK y que éste se normaliza rápidamente después de la terapia libre de interferón (Serti et al. Gastroenterology. 2015). El objetivo de este estudio fue analizar los posibles cambios en el fenotipo de las células NK durante y después de la terapia libre de interferón en pacientes con cirrosis.

Métodos: Se han incluido 22 pacientes cirróticos con hepatitis crónica C. Mediante citometría de flujo, se han analizado las células NK antes de iniciar el tratamiento (BL), a la semana 4 de tratamiento (S4) y a las semanas 12 y 48 después del fin del tratamiento (PT12 y PT48). Como grupos control, se han obtenido muestras de 12 pacientes cirróticos no VHC y de 12 individuos sanos.

Resultados: Antes del tratamiento, las frecuencias de las células CD56dim y CD56bright estaban disminuidas y aumentadas, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC respecto a los controles sanos (p < 0,05). Además, los niveles de expresión de los receptores activadores NKp30, NKp46 y HLA-DR, e inhibidores KIR2DL2/L3, NKG2A y CD85j también estaban aumentados (p < 0,05). A la S4 y PT12, a pesar de la erradicación del virus, no se observaron cambios significativos en cuanto al fenotipo. Sin embargo, en PT48, se restauraron las frecuencias de las células CD56dim y CD56bright. También, se observó una clara disminución de los niveles de expresión de NKp30 en las células CD56bright y de NKp46, HLA-DR, KIR2DL2/L3 y NKG2A en las células NK totales, alcanzando niveles similares a los controles sanos, a excepción del receptor CD85j. En cuanto a la función de las células NK, la frecuencia de células CD56dim positivas para el marcador de degranulación CD107a fue mayor en los pacientes que en los controles sanos, antes, durante y después de finalizar el tratamiento hasta

PT48 ($p < 0,005$). Aun así, después de una estimulación in vitro, los pacientes mostraron una menor capacidad de degranulación a pesar de la eliminación del virus.

Conclusiones: El fenotipo de las células NK no se normaliza inmediatamente tras la erradicación del virus en pacientes cirróticos infectados por el VHC. La expresión de los receptores se restaura a largo plazo, mientras que la capacidad de degranulación sigue alterada. Estos datos apoyan una restauración parcial de las células NK que podría tener implicaciones en la vigilancia inmune.

149. POPULATION SCREENING USING A POINT-OF-CARE TEST REVEALS UNEXPECTEDLY LOW PREVALENCE OF ACTIVE HCV INFECTION IN SPAIN

Â. Carvalho-Gomes^{a,b}, C. Pallarés^{a,b}, A. Cubells^a, V. Hontangas^a, T. di Maira^a, I. Conde^c, V. Aguilera^{a,b}, F.X. López-Labrador^{d,e} y M. Berenguer^{a,b,f}

^aHepatología y Trasplante Hepático, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^bCIBER-EHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

^cHepatología Experimental, Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. ^dVirology Laboratory, Genomics and Health Area, FISABIO-Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Valencia. ^eCIBER-ESP, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^fDepartment of Medicine, Universitat de València.

Introduction and objectives: In the USA, the CDC recommends HCV population screening for individuals born between 1945 and 1965, whereas in Spain and other EU countries there is no recommendation because of lack of prevalence data in the general population. We aimed to (1) assess whether this oral fluid test is a suitable non invasive-method for population screening; (2) estimate the true prevalence of undetected HCV infection in our area to identify groups at risk of chronic HCV infection.

Methods: The study was divided in two phases: First, a risk factor questionnaire was collected from 317 consecutive patients (anti-HCV positive $n = 208$; anti-HCV negative with other liver diseases $n = 109$) before performing the OraQuick HCV rapid test in oral mucosal transudate (OMT) ($n = 317$) and fingerstick blood ($n = 252$). We calculated the sensitivity and specificity of the test by using anti-HCV serostatus as the gold-standard. Second, the proposal for free HCV infection screening using OraQuick HCV rapid test in OMT was offered by regular mail to 9,000 individuals older than 18 years old, randomly selected from the hospital assigned population.

Results: Aim 1: In OMT, the clinical sensitivity and specificity of the OraQuick HCV rapid test was 89.9% and 100%, respectively. In fingerstick blood, the sensitivity improved to 98.8%. Among anti-HCV positive patients, the sensitivity was higher both in OMT (97.2%) and fingerstick blood (97.6%) in those who were viremic. In contrast, the sensitivity in OMT in non-viremic patients (treatment-induced clearance) was only 82.2%. There were no differences in sensitivity between viremic and non-viremic individuals when testing fingerstick blood. Finally, extension of the incubation time to 40 minutes enhanced the sensitivity, especially in OMT (up to 94.7%) and in the subgroup of non-viremic, anti-HCV+ patients (up to 90.1%). Aim 2: Among 1145 persons included in the second phase to date, only 19 (1.7%) were reactive according to the OraQuick HCV test in OMT. These persons were already aware of their infection.

Conclusions: The OraQuick HCV test in OMT has a high sensitivity and specificity that decreases substantially in anti-HCV positive HCV-RNA negative patients with treatment-induced viral clearance. This problem can be avoided by increasing the incubation

times or by the use of fingerstick blood. In our department, the true prevalence of anti-HCV+ was only 1.7%, and there were no new diagnoses made. These preliminary data suggest a different epidemiological profile in our area compared to other regions (such as the USA).

This work is Supported by Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III Spanish Ministry of Economy Directorate of Science (Project PI15/O2010), Gilead Fellowship Program (GLD1400269), CIBER-EHD and CIBER-ESP and co- financed with Fondos Feder - Una manera de hacer Europa.

Miscelánea

150. ESTUDIO PILOTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE RIFAXIMINA EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE

C. Jiménez-Hernández^a, M. Ventura^b, M. Sala^c, N. Cañete^d, M. Poca^e, M. Simón-Talero^a, J. Altamirano^a, R. Bataller^b y V. Vargas^a

^aUnidad de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Universitat de Barcelona, CIBERhed, Barcelona. ^bDivision of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, EE. UU. ^cServicio de Gastroenterología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^dServicio de Digestología, Hospital del Mar, Barcelona. ^eServicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERhed, Barcelona.

Introducción: La rifaximina, antibiótico oral no absorbible, es un fármaco que por su acción a nivel intestinal puede disminuir el sobrecrecimiento bacteriano y la traslocación bacteriana en pacientes con hepatitis alcohólica.

Objetivos: Estudio piloto para conocer si la administración adyuvante de rifaximina al tratamiento estándar de pacientes con hepatitis alcohólica podría disminuir las infecciones bacterianas y las complicaciones de la cirrosis, favorecidas por una respuesta inflamatoria sistémica asociada, a 90 días.

Métodos: En un estudio piloto, multicéntrico, se incluyeron 24 pacientes afectos de hepatitis alcohólica (con un índice de Maddrey superior a 32). Cada paciente además del tratamiento estándar con corticoides recibió 1.200 mg/día de rifaximina. Se excluyeron 5 pacientes que presentaban infección al inicio del cuadro, quedando incluidos finalmente 19 pacientes. Se evaluaron variables clínicas y bioquímicas de forma basal y a lo largo del seguimiento (a los 7 y 90 días). La variable principal a evaluar fue la presencia de infecciones bacterianas a lo largo de 90 días. Como variables secundarias se evaluaron la respuesta al tratamiento y evaluación de complicaciones (insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hemorragia gastrointestinal, disfunción hepática y muerte). Además de la eficacia se evaluó la seguridad del fármaco. Los resultados se compararon con un grupo histórico (GH) de 19 pacientes con hepatitis alcohólica de la cohorte INTEAM apareados por edad, sexo y MELD.

Resultados: De los 19 pacientes del grupo rifaximina, 15 eran varones y 4 mujeres. Su MELD medio basal fue de $22 \pm 4,33$; ABIC $8,29 \pm 1,17$; bilirrubina $13,72 \pm 8,76$ mg/dL; 15 pacientes tenían una fibrosis F3-F4 en la biopsia. Se observó un descenso de bilirrubina a la semana en 13 de los 19 pacientes (68%). Se observaron 8 infecciones graves en 4 pacientes del grupo rifaximina frente a 7 infecciones en 6 pacientes del GH ($p = ns$). Existieron 3 complicaciones no infecciosas en 3 pacientes (1 hemorragia digestiva, 1 encefalopatía hepática y ascitis) vs 10 complicaciones en 8 pacientes en GH ($p = ns$). La mortalidad global a 90 días fue de 3 pacientes

(16%) en el grupo rifaximina vs 9 pacientes (47%) en GH ($p = 0,081$). Un paciente falleció por infección en el grupo rifaximina vs 5 en el grupo control. No se objetivaron efectos adversos atribuibles a rifaximina. El descenso porcentual de MELD fue del 29% en el grupo rifaximina vs 21% en el GH ($p = ns$) y el descenso de bilirrubina fue del 55% en el grupo rifaximina vs 22% en el GH ($p < 0,05$). **Conclusiones:** En este estudio piloto no se demostró un descenso significativo de la presencia de infecciones con la adición de rifaximina al tratamiento habitual. La tendencia a una menor mortalidad global y un significativo descenso de los niveles de bilirrubina en los pacientes tratados con rifaximina podría apoyar cierto efecto benéfico por mecanismos adicionales a su efecto puramente antibacteriano.

151. SIGNIFICANT HETEROGENEITY IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF WILSON DISEASE (WD): RESULTS FROM A LARGE SPANISH REGISTRY

GEMEP (Grupo Español de Mujeres Hepatólogas)

GEMEP (Grupo Español de Mujeres Hepatólogas).

Introduction: There are certain areas of uncertainty regarding diagnostic tools and therapeutic strategies in patients diagnosed with WD considered one of the few rare diseases in Hepatology. Our aim was to assess in a large multicenter Spanish Registry whether the approach to WD diagnosis and management is homogenous among centers, particularly regarding response to different therapies.

Methods: This is an observational, descriptive study of the GEMEP (Spanish Group of Women Hepatologists) in which clinical and laboratory data on 126 WD patients followed at 28 Spanish hospitals were collected. Type of presentation, diagnostic tests, treatments, biochemical and copper haemostasis parameters were elicited.

Results: Median age at diagnosis was 20 (range: 1-74) years, 60% were men. Median follow-up (FU) was 16 yrs (1-44). The most frequent form of presentation was hepatic (70%; median age: 18 yrs) followed by mixed (12%, median age: 33 yrs) and neurological (8%; median age: 23 yrs). In the remainder 10%, the diagnosis was done through family screening. Kayser- Fleisher ring and cirrhosis were present at diagnosis in one third of cases. Discordant results were observed regarding diagnostic non-invasive laboratory parameters in 58% of cases; while ceruloplasmin (CP) levels were decreased in 88% of cases, 24h cupruria was greater than 100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ in only 43% of patients at diagnosis. Most patients had intrahepatic copper concentration performed with results compatible with WD in 79%. Genetic testing was done in half of the patients with mutations compatible with WD found in the majority (83%). DP and Zinc (Zn) were the most common initial therapies, used as single agents in 76% and 18% of patients, respectively. Treatment was modified during follow up in half of the patients at a mean of 8 yrs, mostly due to switch to a Zn-maintenance therapy (47% at a median of 7 yrs) or toxicity (39%, at a median of 2 yrs). Despite good adherence observed in 90% of patients, up to one third of patients had abnormal liver enzymes at last FU visit. Overweight and hypertension were more frequently present in these patients ($p = 0.006$ and 0.05). Additional data is being collected to perform a more thorough analysis of factors associated with lack of normalization of liver enzymes.

Conclusions: Discordant results regarding standard tests for WD diagnosis was frequent in our multicenter Spanish cohort. This variability may be due to lack of reproducibility between laboratories forcing to carry out invasive techniques in a substantial number of patients. Although the majority of patients start treatment with DP, switching to Zn due to either maintenance protocol

and/or toxicity is the norm. In one third of cases, a complete normalization of liver enzymes was not reached, perhaps due to unrelated causes.

152. THE IMPACT OF AGE ON PHENOTYPE PRESENTATION AND SEVERITY IN PATIENTS WITH IDIOSYNCRATIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY (DILI)

M. Slim^a, M. Robles-Díaz^a, A. Ortega^a, M. García-Cortés^a, I. Medina-Cáliz^a, B. García-Muñoz^a, R. Sanjuán-Jiménez^a, A. González-Jiménez^a, V. de Luque Ibáñez^a, J. Sanabria-Cabrera^a, M.C. Fernández^b, A. Castiella^c, E. Zapata^c, H. Hallal^d, E. Montané^e, G. Soriano^f, E. Román^f, M. Jiménez^g, M. Prieto^h, I. Conde^h, A. Aldeaⁱ, J.M. Moreno^j, M. Romero-Gómez^k, E. Gómez-Domínguez^l, M.I. Lucena^a y R.J. Andrade^a

^aIBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^bHospital Torrecárdenas, Almería. ^cHospital de Mendaro, Guipúzcoa. ^dHospital Morales Meseguer, Murcia. ^eHospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ^fHospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERehd, Barcelona. ^gIBIMA, Hospital Universitario Regional de Málaga. ^hHospital Universitari i Politècnic La Fe, CIBERehd, Valencia. ⁱComplejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. ^jComplejo Hospitalario de Albacete. ^kHospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla. ^lHospital 12 de Octubre, Madrid.

Introduction: DILI phenotypic presentations are influenced by a wide range of host and environmental factors. We aimed to assess the contribution of age on the heterogeneity in the phenotype presentation and severity of DILI.

Methods: We analyzed data from 811 DILI subjects enrolled in the Spanish DILI Registry between 1994 and 2016. Cases were categorized according to age in each of the liver damage pattern groups; hepatocellular, HC ≤ 45 (N = 174), 46-64 (N = 165) or ≥ 65 years (N = 122) and cholestatic/mixed, Chol/Mix ≤ 45 (N = 82), 46-64 (N = 118), or ≥ 65 years (N = 150).

Results: Equal gender distribution was found across all groups except for those with Chol/Mix ≤ 45 and ≥ 65 years in which males predominated (61% and 59%, respectively). Increasing age was associated with increased body mass index ($p < 0.0001$), serum glucose levels ($p < 0.05$), a greater frequency of jaundice at DILI onset and positive autoantibody titers in both pattern groups ($p < 0.05$). Younger age was linked to shorter duration of therapy in HC, ranging from 25 days in younger patients to 40 and 46 days in older groups ($p = 0.0067$), while the opposite was found in the Chol/Mix pattern (32 days in younger vs 18 and 15 days in the eldest, $p = 0,0223$). Younger patients with HC pattern showed a significant increase in platelets levels as compared to the other groups (241 ± 91 to $202 \pm 69 \times 10^3/\mu\text{l}$; $p = 0.0013$). Hospitalization rates ($p < 0.05$) and lymphopenia ($p = 0.0013$) were significantly higher only in older patients with HC injury while older patients with Chol/mix injury had the lower frequency of underlying liver diseases (3% vs 12%, $p < 0.01$). Older female patients with HC injury showed a trend for a higher risk of developing acute liver failure (ALF) (9.4% vs 3.1% vs 4.7%; $p = 0.07$) and significant increase in patients fulfilling Hy's law criteria (71% vs 67% vs 53%; $p = 0.0026$), whereas in Chol/Mix cases, ALF occurred only in patients < 45 (3.8%) and those between 46-64 years (1.7%) ($p = 0.04$). Death due to ALF was significantly higher in older patients with HC (7.4% vs 1.2% vs 1.15%; $p = 0.0019$).

Conclusions: Despite the fact that older age favors the cholestatic/mixed pattern of DILI, older hepatocellular DILI patients exhibit a distinct more severe phenotype at presentation.

Funding: AEMPS and ISCIII-FEDER (PI15/01440, AC-0073-2013, CIBERehd).

153. PRESENTACIÓN Y CURSO CLÍNICO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE RELACIONADOS CON EL EMBARAZO

L.P. Llovet^a, D. Horta^b, M. García Eliz^c, M. Berenguer^c, E. Fábrega^d, F. Sáez-Royuela^e, M. García-Retortillo^f, Y. Sánchez Torrijos^g, M. Romero-Gómez^{h,i}, C. Fernández^j, E. Gómez Domínguez^j, A. Parés^{a,h,k} y M.C. Londoño^{a,h,k}

^aHospital Clínic de Barcelona. ^bHospital Mútua de Terrassa. ^cHospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. ^dHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^eHospital Universitario de Burgos. ^fHospital del Mar, Barcelona. ^gHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^hCIBERhd. ⁱHospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ^jHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ^kIDIBAPS, Barcelona.

Introducción: Existe una estrecha asociación entre el embarazo y la evolución de hepatitis autoinmune (HAI). Sin embargo, la información al respecto es escasa. Se desconoce la evolución de la enfermedad que debuta en el periodo postparto y los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones y brotes de la enfermedad en pacientes embarazadas con diagnóstico previo de HAI.

Objetivos: 1) Describir la evolución de la HAI que se diagnostica en el periodo postparto, y 2) Determinar los factores de riesgo del desarrollo de brotes de la enfermedad en pacientes embarazadas con diagnóstico previo de HAI.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo, multicéntrico en el que se recogieron las características de las pacientes con diagnóstico de HAI en el postparto y de las pacientes con HAI que presentaron algún embarazo durante el seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 38 pacientes: 8 mujeres con HAI en el postparto, con una mediana de edad de 33 años (26-36), AST 648 UI/L (48-1.815), ALT 814 UI/L (146-2.398), bilirrubina 9,3 mg/dL (0,9-12,7), INR 1,48 (1-1,7) e IgG 18 g/L (14-20). La biopsia hepática fue compatible en todos los casos. Tras una mediana de seguimiento de 50 meses (21-79), se pudo retirar la inmunosupresión (IS) en 4 pacientes (50%) y el resto se mantuvo en remisión con monoterapia. Treinta pacientes con diagnóstico HAI (6 con cirrosis) y una mediana de edad de 34 años (27-35) tuvieron 39 embarazos. Nueve (30%) presentaron un brote tras el parto. En estos casos, el tiempo medio de evolución de la HAI era inferior (21 vs 45 meses; $p = 0,05$) y los niveles de IgG en el diagnóstico tendían a ser más elevados (30 g/L vs 24 g/L; $p = 0,43$). Estas pacientes habían presentado un mayor número de brotes no relacionados con el embarazo (44% vs 28%; $p = 0,03$), requerían con mayor frecuencia tratamiento combinado (89% vs 30%, $p = 0,03$), y de segunda línea (33% vs 3%; $p = 0,01$) para mantener la remisión de la enfermedad. El éxito de la retirada de la IS fue más bajo en pacientes que presentaron brotes en el postparto (22% vs 43%; $p = 0,25$).

Conclusiones: El debut de una HAI en el postparto es un fenómeno raro. La evolución clínica parece ser favorable, requiriendo poca o nula inmunosupresión. El brote de HAI postparto es frecuente, particularmente en pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad, y su aparición podría asociarse a un curso más agresivo de la HAI.

154. LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN LAS CÁRCELES ESPAÑOLAS ES COSTE-EFECTIVA

J. Crespo^a, K. Sumeyye^b, S. Kan Li^b, T. He^b, M.S. Roberts^b, T. Ayer^b, A.C. Spaulding^b, S. Llerena^a, C. Cobo^c y J. Chhatwal^b

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERhd), Santander. ^bHarvard Medical School, Institute for Technology Assessment; Massachusetts General Hospital, Boston, MS, EE. UU. ^cServicios Médicos del Centro Penitenciario del Dueso, Cantabria.

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es entre 10 y 15 veces más frecuente entre los internos en las cárceles de España que en la población general. La eliminación del VHC es una posibilidad real en un país con acceso universal a los DAAs. Con el objeto de eliminar la infección por VHC en las instituciones penitenciarias de España, es necesario diseñar un plan de eliminación coste-efectivo. Nuestro objetivo fue identificar una estrategia coste-efectiva para facilitar la eliminación del VHC en los centros penitenciarios.

Métodos: Utilizamos un modelo de microsimulación basado en: 1) El riesgo de transmisión del VHC; 2) la historia natural de la progresión del VHC; 3) el cribado universal de la infección; 4) el tratamiento con AADs; y 5) una simulación de la dinámica de la población general y de la población penitenciaria. La población de referencia en el modelo representa la población de España en la comunidad y las cárceles en todas las regiones estratificadas por edad, prevalencia de VHC, estadio de fibrosis, genotipo del VHC y prevalencia del uso de drogas por vía parenteral. Tanto los datos demográficos como las tasas de RVS en los internos de prisiones son similares a los de la población general, tal y como se observó en el estudio Jailfree y otros estudios. Hemos asumido que la capacidad de tratamiento en las prisiones españolas es de 2.000 sujetos/año. Se evaluó el coste de cuatro diferentes estrategias de tratamiento: (1) sin tratamiento; 2) priorización del tratamiento en los pacientes en función del grado de fibrosis (F4-F0); (3) priorización del tratamiento en función de la prevalencia de la infección en cada centro penitenciario (de mayor a menor); y (4) priorización del tratamiento en función del número de internos infectados por el VHC (de mayor a menor).

Resultados: Dada la limitación de recursos, priorizar el tratamiento de los pacientes por fase avanzada de la enfermedad, incrementalmente de forma notable los QALY y supone la estrategia más rentable, con una relación coste-efectividad incremental de € 9.000/QALY. Si comparamos esta estrategia con la ausencia de tratamiento, se evitan más de 350 nuevas infecciones por VHC, más de 500 casos de hepatocarcinoma y cerca de 600 muertes relacionadas con el VHC en los próximos 30 años. Un dato de especial relevancia es que la mayor parte de estos beneficios ocurrirán en la comunidad externa.

Conclusiones: El tratamiento de los internos con AADs evita la transmisión de la infección por VHC y las consecuencias de la misma, tanto a otros internos como a la comunidad. La priorización de los pacientes por estadios avanzados de la enfermedad, independientemente de la prevalencia del VHC o el tamaño de la prisión, sería la estrategia más rentable para implementar el tratamiento en todos los centros penitenciarios.

155. ADECUACIÓN DIAGNÓSTICA A LOS CRITERIOS SIMPLIFICADOS EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI)

J.M. Rosales Zabal^a, A. Ortega Alonso^b, R. Quiles Pérez^c, M. Estévez Escobar^d, Y.M. Sánchez Torrijos^e, I. Carmona Soria^f, A. Porcel Martín^g, M.Á. Romero Ordóñez^h, C. Molina Villalba^d, J.M. García Ortiz^e, F. Bellido Muñoz^f, P. Cordero Ruiz^f, J.M. Sousa Martín^e, R. Andrade Bellido^b, J. Salmerón Escobar^c, F. Rivas Ruiz^{a,i} y J.M. Navarro Jarabo^a

^aAgencia Sanitaria Costal del Sol, Málaga. ^bHospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ^cHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^dHospital de Poniente, El Ejido. ^eHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^fHospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ^gHospital de Torrecárdenas, Almería. ^hHospital QuirónSalud de Málaga. ⁱRed de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Introducción: Estudios recientes muestran una gran variabilidad en el manejo clínico de la HAI (Liberal. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45:723-32).

Objetivos: Analizar la adecuación diagnóstica a los criterios simplificados del Grupo Internacional de HAI (IAIHG), indicaciones y tratamiento en una población de pacientes clasificados como HAI.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo de una cohorte histórica de 185 pacientes de 6 hospitales andaluces diagnosticados de HAI con los criterios clásicos modificados.

Resultados: 77 (42%) cumplían criterios para el análisis. 23,4% no tenían criterios diagnósticos de HAI por los criterios modificados y 33,8% no los tenían por los simplificados. La tabla representa los porcentajes de distribución con los criterios modificados clásicos y con los criterios simplificados, encontrando una concordancia diagnóstica moderada (κ 0,44, acuerdo observado 78%). El grupo B tenía mayor INR (1,12 vs 0,99, $p = 0,001$) y niveles más altos de IgG (71% vs 9%, $p = 0,026$). 23 (29,9%) pacientes No-Diagnósticos por criterios simplificados recibieron tratamiento: 11 (42,3%) prednisona + azatioprina. 7 (26,9%) prednisona a dosis altas.

Diagnóstico por criterios clásicos modificados	Diagnóstico por criterios simplificados del IAIHG		
	No diagnóstico	Diagnóstico probable	Diagnóstico definitivo
No diagnóstico 18 (23,4%)	11 (42,3%)	6 (19,4%)	1 (5%)
Diagnóstico probable 39 (50,6%)	13 (50%)	21 (67,7%)	5 (25%)
Diagnóstico definitivo 20 (26%)	2 (7,7%)	4 (12,9%)	14 (70%)
Total 77 (100%)	26 (33,8%)	31 (40,2%)	20 (26%)

Conclusiones: 1/3 de los pacientes diagnosticados y tratados por HAI no cumplían criterios diagnósticos de acuerdo a las guías clínicas. La concordancia diagnóstica de HAI usando los criterios modificados o simplificados es moderada, aunque con los criterios simplificados, la HAI se descartó en el 25% de los diagnosticados con los criterios modificados. Más del 40% de los pacientes clasificados como No-Diagnóstico para HAI reciben tratamiento con prednisona + azatioprina. A pesar de las directrices y recomendaciones internacionales, la HAI tiene dificultades para su diagnóstico y el tratamiento, lo que expresa una amplia variabilidad en su manejo, lo que requiere una mejor aplicación de las guías o una nueva revisión de los criterios.

156. INCIDENCIA DE LA HEMORRAGIA POR ESCARA TRAS LA LIGADURA ELECTIVA DE VARICES ESOFÁGICAS

S. Machlab^a, J. da Costa^a, D. Horta^b, P. Ruiz^b, J. Profitós^c, C. Marmol^a, M. Vergara^{a,d}, M. Miquel^{a,d}, M. Casas^a, B. Dalmau^a, R. Campo^a, E. Brullet^a, F. Junquera^a, V. Puig-Diví^a, E. Martínez-Bauer^a, J. Espinós^{b,e}, M. Roget^c, J. Ortiz^c, M. Piqueras^c, D. Monfort^c, J. Boadas^c, P. García-Iglesias^a, A. Villoria^a, M. Gallach^a, L. Melcarne^a, X. Calvet^{a,d} y J. Sánchez-Delgado^{a,d}

^aServicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d' Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. ^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Mútua de Terrassa. ^cServicio de Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa. ^dCIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid. ^eCentro Médico Teknon, Barcelona.

Introducción: La ligadura con bandas de las varices esofágicas (LBVE) es un procedimiento efectivo para controlar y prevenir el sangrado por varices en pacientes con hipertensión portal. No obstante, este procedimiento se puede complicar con sangrado por úlceras postligadura con una importante morbimortalidad asociada. La mayoría de estudios publicados sobre la profilaxis primaria o secundaria con LBVE no recogen específicamente la incidencia de hemorragia tras la ligadura.

Objetivos: Evaluar la incidencia y factores de riesgo de la hemorragia precoz pos-LBVE electiva.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico. Se incluyeron los pacientes tratados mediante LBVE electiva entre enero de 2013 y diciembre de 2015 en tres hospitales comarcales catalanes. Se recogieron variables clínicas, endoscópicas y analíticas. Se consideró un evento la aparición de hemorragia digestiva alta durante las 3 semanas siguientes a una LBVE con un estudio endoscópico que confirme las escaras como su causa.

Resultados: Se incluyeron 297 sesiones de LBVE en 133 pacientes. La media de sesiones de LBVE fue de 3 por paciente con una media de 5 bandas por sesión. Se detectaron 12 sangrados por escaras en diferentes pacientes, lo que supone una incidencia del 4% y que sangraron el 9% de los pacientes. Tres pacientes precisaron tratamiento endoscópico con inyección de adrenalina y/o esclerosis y otro paciente precisó además tratamiento combinado con hemoclips y Endoclot sin presentar ninguno una recidiva hemorrágica. El 90% precisó de trasfusión de $1,3 \pm 0,8$ concentrados de hematies. Los pacientes que sangraron tenían una edad media de 59 años, 10 pacientes (83,3%) eran varones, con cirrosis por alcohol (33,3%), VHC (25%), criptogénica (16,7%), OH+VHC (16,7%) y NASH (8,3%). 5 de los 12 pacientes (41,7%) presentaron el sangrado tras la segunda sesión de LBVE. El 66,7% tenía datos de gastropatía hipertensiva y el 41,7% puntos rojos sobre las varices durante la LBVE. Respecto al Child-Pugh el 41,7% eran Child A y B y el restante 16,7% C. El 25% presentaba trombosis portal y el 41,7% ascitis en el momento de la endoscopia. El 58,3% estaba en tratamiento con IBP y el 50% con betabloqueantes. Se les colocó de media 4 ± 2 bandas y el tiempo medio respecto a la última ligadura fue de 24 semanas. El recuento de plaquetas medio era de $81 \pm 40 \times 10^9/L$, albúmina 38 ± 5 g/L e INR de $1,2 \pm 0,2$ ratio. No se identificaron factores clínicos, analíticos o endoscópicos asociados al sangrado por escaras.

Conclusiones: La LBVE es una técnica segura con una incidencia de un 4% de sangrado por escara. El 33% de los sangrantes precisaron tratamiento endoscópico hemostático, el 90% transfusión de concentrados de hematies y no hubo ningún fallecimiento. No se han identificado factores clínicos, analíticos o endoscópicos asociados a un mayor riesgo de sangrado por escara.

157. INFLUENCIA DEL EJERCICIO INTENSO EN LA RIGIDEZ HEPÁTICA ANALIZADA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN

F. Jorquera Plaza^{a,b}, J.G. Villa Vicente^c, P. Sánchez Collado^c, B. Álvarez Cuenllas^a, C. Villar Lucas^a, L. Monteserín Ron^a, G. Molina Arriero^a, N. Reyes Campos^a, R. Quiñones Castro^a, M. Jiménez Palacios^a, L. Rodríguez Martín^a, M. González Barcenás^d, Á. Gil Alonso^c, R. Díez Rodríguez^d, L. Vaquero Ayala^a y P. Linares Torres^a

^aAparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ^cInstituto de Biomedicina, Universidad de León. ^dAparato Digestivo, Hospital del Bierzo, Ponferrada.

Introducción: La rigidez hepática evaluada mediante elastografía de transición (ET) es una técnica de uso habitual para valorar la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas. Se conocen dife-

rentes circunstancias que pueden influir en su resultado tales como la ingesta, la esteatosis, la obstrucción de los conductos biliares, la congestión hepática, etc. Se desconoce si el ejercicio físico puede tener influencia sobre los resultados de la ET.

Objetivos: Estudiar si el ejercicio físico, así como determinadas variables relacionadas con su práctica, pueden afectar a los resultados de la ET.

Métodos: 100 participantes en la IX edición de la Media Maratón Ciudad de León (21 km y 97m) se sometieron de forma voluntaria a un estricto control que incluía determinaciones antropométricas, analíticas, realización de bioimpedanciometría, densidad urinaria y ET antes y después de la carrera. Durante la misma, a los corredores se les controló la frecuencia cardíaca y la ingesta hídrica para tener en cuenta las diferencias de peso entre el principio y el final. Para realizar la ET previa se recomendó mantener ayunas de, al menos, 3 horas.

Resultados: La carrera se disputó a una temperatura de 9 °C con un 43% de humedad relativa y con una duración media de 102 ± 1,81 min. La edad media de los participantes fue de 43,96 ± 11 años, mediana de 45 años, siendo 82 varones y 18 mujeres. Peso medio 71,61 ± 9,85 kg, IMC 24,02 ± 2,36 kg/m², porcentaje de grasa 19,89 ± 6,35%, Metabolismo basal 1.605,19 ± 192,92 Kcal/d. Se realizó ET el día previo y después de la carrera a 96 de los 100 corredores, a 47 se les realizó la ET antes y después de la carrera. 24 corredores se sometieron a ET 30 y 60 minutos tras finalizarla. El valor de ET después de la carrera fue significativamente menor que el realizado el día previo y el anterior a la carrera (TE antes de la carrera 5,52 ± 1,32 vs 4,43 ± 0,89 kPa, p < 0,0001). La ET de recuperación, 4,76 ± 1,16 kPa, no mostró cambios significativos comparándose con la ET del final de carrera p: 0,52. No hubo diferencias en cuanto a la edad, sexo, cambios en el peso, Km recorridos las semanas previas, nivel de hidratación, presión arterial, frecuencia cardíaca, tasa de sudor, percepción del esfuerzo realizado o cambios en la densidad urinaria.

Conclusiones: Llevar a cabo una actividad física intensa reduce significativamente los valores de la ET en un 20% sin observarse una recuperación rápida después del ejercicio. Se requieren más estudios para explicar los cambios en los valores de la ET después del ejercicio así como para conocer si estos cambios aparecen ante otras clases de ejercicio y el tiempo de recuperación hasta los valores basales.

158. PAPEL DIFERENCIAL DE LAS CATEPSINAS S Y B EN LA ACTIVACIÓN HEPÁTICA DE LOS LINFOCITOS NKT Y SECRECIÓN DE CITOCINAS

E. de Gregorio^a, Á. de Mingo^a, S. Chandra^b, M. Kronenberg^b y M. Mari^a

^aIIBB-CSIC/IDIBAPS, Barcelona. ^bLa Jolla Institute for Allergy and Immunology, CA, EE. UU.

Introducción: Los linfocitos NKT (natural killer T cells), han tomado gran relevancia por la variedad de procesos en los que están implicados. Específicamente, las células NKT tipo I (invariantes NKT o iNKT) constituyen la población principal de estas células y están asociadas con la inflamación. Estudios previos de nuestro grupo han demostrado como las cistein catepsinas (catepsina B, CTSB; y catepsina S, CTSS) son capaces de modular la secreción de citoquinas inflamatorias a través del factor de transcripción NF-κB. Sin embargo, la posible participación de CTSB o CTSS en la activación de las células iNKT en hígado no se ha estudiado con anterioridad.

Métodos: Ratones C57BL/6 fueron tratados con inhibidores de CTSB/S, LPS, o α-galactosil-ceramida (αGC). Las células iNKT hepáticas se aislaron y purificaron. Células presentadoras de antígeno se preincubaron con inhibidores de CTSB y CTSS antes de tratarse

con αGC y se co-cultivaron 1: 2 con iNKT humanas. Posteriormente se recolectó el sobrenadante y se midió IFN_γ mediante ELISA.

Resultados: Observamos una población basal de iNKT (13%) en ratones de control, que aumentó después de LPS (18,5%). La administración de inhibidores de CTSB limitó el aumento de células iNKT, y el inhibidor de CTSS mostró una disminución de la población de iNKT (7%). Asimismo, tras inyectar αGC para inducir la activación de iNKT, los ratones control indujeron IFN_γ, mientras que los tratados con el inhibidor de CTSS mostraron menores niveles basales de IFN_γ, observándose una supresión completa tras tratamiento con inhibidor de CTSS. Para analizar el efecto de la inhibición de catepsinas sobre la carga de antígenos lipídicos en células presentadoras de antígeno, cultivamos células LX2 y RAW264.7 in vitro y añadimos αGC para activar la ruta de presentación de antígenos lipídicos a través de CD1d. De interés, mientras que las células tratadas con el inhibidor de CTSS no mostraron una afectación significativa en la expresión de la proteína NPC2 (proteína esencial para cargar CD1d en APC), las células tratadas con inhibidor de CTSS mostraron una fuerte disminución en los niveles de NPC2. Además, el co-cultivo de células presentadoras de antígeno con células iNKT humanas indica que CTSS participa durante la carga de antígenos en CD1d, y su inhibición no permite la carga correcta de αGC, dificultando la activación de los linfocitos iNKT. Sin embargo, ambas catepsinas participan de la producción de citoquinas en los linfocitos iNKT, medido a través de la liberación de IFN_γ al medio.

Conclusiones: La inhibición de CTSB/CTSS reduce el fenotipo proinflamatorio de las células iNKT hepáticas, obstruyendo el ensamblaje de CD1d en células presentadoras de antígeno y disminuyendo la inducción de mediadores proinflamatorios.

Trasplante hepático

159. REDUCCIÓN DE NIVELES DE TACROLIMUS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL: COMPARACIÓN DE COMBINACIONES CON EVEROLIMUS VS. MICOFENOLATO MOFETIL

V. Amado Torres^a, M. Rodríguez-Perálvarez^a, L. Barrera^b, R. Fernández González^a, L.M. Marín Gómez^b, M. Guerrero Misas^a, C. Bernal Bellido^b, R. Ciria^a, G. Suárez Artacho^b, M.D. Aumente^a, J. Padillo Ruiz^b, M.Á. Gómez Bravo^b y M. de la Mata^a

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMBIC, CIBERehd, Córdoba. ^bUnidad de Cirugía y Trasplante Hepático, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Objetivos: Comparar la minimización de tacrolimus en práctica clínica real en función de su combinación con everolimus o micofenolato.

Métodos: Estudio anidado en un proyecto observacional prospectivo que incluyó pacientes con hepatocarcinoma sometidos a trasplante hepático entre 2012-2015, cuyo protocolo de inmunosupresión consistió en tacrolimus e introducción precoz de everolimus (día 15-21 postrasplante) (TAC+EVE). El grupo de comparación consistió en controles históricos apareados por características del hepatocarcinoma que habían recibido tacrolimus en combinación con micofenolato (TAC+MMF) o en monoterapia (TAC). Se compararon los niveles valle de tacrolimus en los primeros 18 meses post-trasplante entre los diferentes grupos (TAC+EVE vs TAC+MMF vs TAC) mediante ANOVA. La correlación entre niveles de tacrolimus y everolimus se evaluó mediante el coeficiente "r".

Resultados: Se incluyeron 192 pacientes distribuidos en: TAC+EVE (n = 64; 33,3%), TAC+MMF (n = 75; 39,1%) y TAC (n = 53; 27,6%). Los tres grupos fueron comparables en cuanto a edad (p =

0,18), etiología etilica de la cirrosis ($p = 0,47$) y creatinina pre-trasplante ($p = 0,58$). El virus de la hepatitis C fue más prevalente en el grupo TAC+EVE (39,6%) en comparación con TAC+MMF (31,5%) y TAC (28,8%) ($p = 0,029$). Los niveles medios de tacrolimus en el primer mes fueron menores en el grupo TAC+EVE ($7,11 \pm 2,3$ ng/mL), en comparación con TAC+MMF ($9,43 \pm 3,3$ ng/mL) y TAC ($9,31 \pm 2,4$ ng/mL) ($p < 0,001$). En comparación con TAC+MMF, el grupo TAC+EVE mostró niveles de tacrolimus más reducidos en todos los puntos de corte evaluados durante el seguimiento post-trasplante: 3 meses ($7,24$ ng/mL vs $9,02$ ng/mL; $p = 0,02$), 6 meses ($6,3$ ng/mL vs $8,5$ ng/mL; $p = 0,001$), 12 meses ($5,6$ ng/mL vs 7 ng/mL; $p = 0,049$) y 18 meses ($4,3$ ng/mL vs $6,9$ ng/mL; $p < 0,001$). No existieron diferencias en la tasa de rechazo probado por biopsia (TAC+EVE 7,8% vs TAC+MMF 12,9% vs TAC 9,6%; $p = 0,62$), ni en tasa de rechazo tratado (TAC+EVE 22,6% vs TAC+MMF 18,8% vs TAC 18,4%; $p = 0,82$). En el grupo TAC+EVE, los niveles medios de everolimus se mantuvieron homogéneamente bajos durante los primeros 18 meses post-trasplante (rango 3,2-4,4 ng/ml). Notablemente, no se apreció una correlación lineal inversa entre los niveles de tacrolimus y everolimus. Tan sólo existió una correlación positiva débil a los 12 y 24 meses post-trasplante ($r = 0,45$; $p = 0,002$ y $r = 0,42$; $p = 0,033$ respectivamente).

Conclusiones: En práctica clínica real, la combinación con everolimus se asocia a niveles de tacrolimus más reducidos, sin incrementar el riesgo de rechazo. No parece necesario utilizar niveles elevados de everolimus para conseguir una minimización efectiva de tacrolimus.

160. LESIONES INFLAMATORIAS SUBCLÍNICAS A LARGO PLAZO EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS

M.C. Londoño^{a,b,c}, L. Neves Souza^d, R. Miquel^d, A. Quaglia^d, L.P. Llovet^a, A. Rimola^{a,b,c}, M. Navasa^{a,b,c} y A. Sánchez-Fueyo^d

^aLiver Unit, Hospital Clínic, Barcelona. ^bIDIBAPS, Barcelona. ^cCIBEREHD. ^dInstitute of Liver Studies at King's College Hospital, MRC Transplant Centre, King's College London University, Reino Unido.

Introducción: Los cambios inflamatorios subclínicos son descritos comúnmente en biopsias de protocolo realizadas de forma tardía a receptores de trasplante hepático. La patogénesis de estas lesiones y su contribución al desarrollo de fibrosis y disfunción del injerto es desconocida.

Objetivos: 1) Determinar la prevalencia de las alteraciones histológicas observadas a largo plazo en receptores de trasplante hepático (TH), y 2) Investigar los perfiles moleculares de las lesiones inflamatorias sub-clínicas.

Métodos: Entre 1989 y 1999 se realizaron 654 trasplantes hepáticos a 589 receptores en el Hospital Clínic de Barcelona. Al momento del estudio 312 pacientes habían fallecido y 121 se habían perdido del seguimiento. Se excluyeron los pacientes con recidiva de la enfermedad de base, rechazo crónico, complicaciones biliares o vasculares y aquellos con ALT superior a 2 veces el valor normal. Finalmente, se realizó biopsia hepática y evaluación analítica a 67 pacientes. El análisis de expresión génica se realizó en ARN extraído de biopsias parafinadas mediante secuenciación utilizando la plataforma Ion AmpliSeq.

Resultados: La mediana de tiempo desde el TH hasta la biopsia hepática fue de 155 meses (118-268). La mayoría de los pacientes estaba en monoterapia con ciclosporina (CsA), tacrolimus (Tac) o micofenolato con niveles valle bajos (mediana CsA 38 ng/ml, Tac 1,7 ng/ml). Seis (9%) pacientes tenían cirrosis, 5 (8%) rechazo crónico, y 8 (12%) esteatosis moderada/grave. Del resto de pacientes, 45, presentaban inflamación portal (67%). Mediante la técnica Weighted Gene Correlation Network Analysis, se identificaron 2 módulos de genes (Magenta y Rosa) que correlacionaban de forma

significativa con la inflamación portal, la hepatitis de interfase y la fibrosis portal, observadas en la biopsia hepática. Las biopsias fueron divididas en 2 grupos de acuerdo al nivel de expresión de estos 2 módulos (Alta y Baja). El grupo de expresión Alta estaba enriquecido en vías asociadas con rechazo al injerto e inmuno-patología (similar a los pacientes con rechazo mediado por células T). Contrario a lo observado en el grupo de expresión Baja, después de una mediana de seguimiento de 6,8 años, los pacientes en el grupo de expresión Alta presentaron un número significativamente más bajo de plaquetas (145.000 vs 262.000 ; $p = 0,003$) y un FIB-4 más elevado ($2,47$ vs $1,24$; $p = 0,035$).

Conclusiones: La prevalencia de las alteraciones histológicas subclínicas observadas a largo plazo en trasplantados hepáticos muy seleccionados es elevada. Las biopsias con inflamación portal tienen unos cambios transcripcionales muy similares a los pacientes con rechazo mediado por células T.

161. FACTORES DETERMINANTES DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES TRATADOS CON DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA PERCUTÁNEA INTRAHEPÁTICA DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

L. Ibáñez-Samaniego^{a,b}, M. Vega Catalina^{a,b}, A. Caballero^a, H. Martínez^a, M. González^c, M. Romero^a, J.Á. López Baena^d, D. Rincón^{a,b}, M. Echenagusía^c, R. Bañares^{a,b,e} y M. Salcedo^{a,b,e}

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. ^bCIBEREHD. ^cRadiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^dServicio de Cirugía General, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^eFacultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Introducción y objetivos: La derivación portosistémica percutánea (DPPI) es un tratamiento utilizado para las complicaciones derivadas de la hipertensión portal. En pacientes con cirrosis hepática se conocen los factores que impactan sobre la supervivencia tras la DPPI. Sin embargo, en pacientes portadores de trasplante hepático, con una historia natural de la enfermedad del injerto y comorbilidad diferentes, se desconocen los factores que pudieran determinar la evolución tras la DPPI. El objetivo fue la evaluación de las variables pronósticas tras una DPPI en pacientes trasplantados.

Métodos: Estudio unicéntrico que analizó características demográficas, hepáticas (etiología, indicación, inmunosupresión, MELD), hemodinámicas (GPC), cardíacas (insuficiencia tricuspídea, diámetro auricular), técnicas, así como la latencia entre el trasplante y la DPPI. Se utilizó un modelo de Cox uni-multivariante para el análisis de las variables asociadas a supervivencia. Datos expresados como (mediana y rango intercuartílico).

Resultados: Se indicó DPPI en 24 de un total de 1127 pacientes trasplantados (2,1%) desde 1990: 17 hombres, edad 56 años (rango 48-62). La indicación fue ascitis refractaria (75%), hemorragia por hipertensión portal (20,8%) y trombosis portal (4,2%). La etiología más frecuente fue la infección por virus C (75%). El tiempo desde el TH a la realización de la DPPI fue 2,3 años (rango 0,7-6,2). En los 24 casos se pudo realizar la DPPI. Las complicaciones inmediatas post-DPPI fueron: encefalopatía (87,5%; grado III-IV: 33%), infecciones (66,7%) e insuficiencia cardíaca (20,8%). La supervivencia global tras la DPPI fue de 75%, 54% y 24% a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. Siguen vivos 8 pacientes, 3 de ellos tras trasplante. En el análisis univariante las variables que se asociaron a mortalidad ($p < 0,15$) fueron la edad [HR: 1,04; IC95% (0,98-1,10); $p = 0,12$], el sexo femenino [HR: 4,48; IC95% (1,45-13,86); $p = 0,009$], el MELD [HR: 1,10; IC95% (0,97-1,26); $p = 0,12$] y la insuficiencia

tricuspídea [HR: 5,29; IC95% (1,39-20,07); $p = 0,07$]. En el análisis multivariante, la insuficiencia tricuspídea [HR: 4,45; IC95% (1,079-18,38); $p = 0,039$] y el MELD [HR: 1,13; IC95% (0,98-1,29); $p = 0,09$] se asociaron independientemente a la supervivencia.

Conclusiones: La supervivencia tras DPPI en pacientes portadores de trasplante hepático se ve condicionada por la situación cardiocirculatoria (insuficiencia tricuspídea) y el grado de deterioro de la función hepática (MELD).

162. IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DIRECTOS FRENTE AL VHC SOBRE EL TRASPLANTE HEPÁTICO

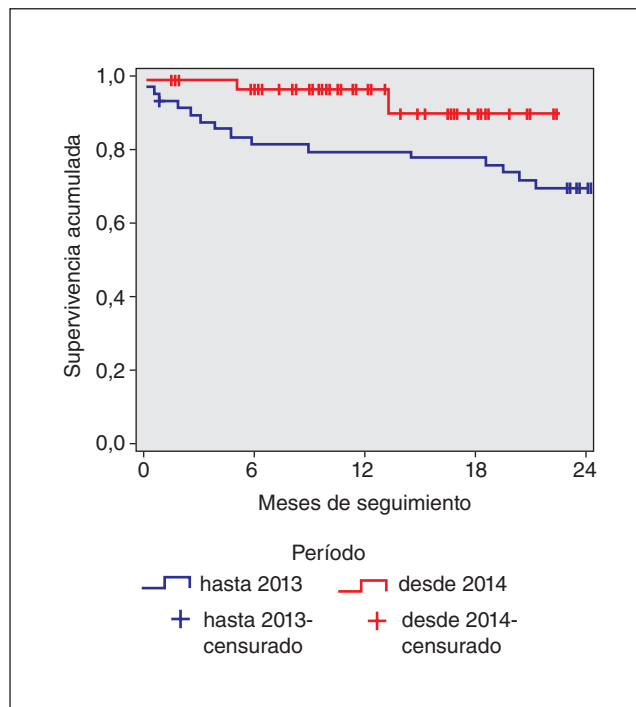
L. Benítez-Gutiérrez^a, M.J. Citores^{a,b}, A. Arias^a, I. Baños^a, A. Duca^a y V. Cuervas-Mons^a

^aServicio de Medicina Interna y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^bInstituto de Investigación Puerta de Hierro, Madrid.

Introducción y objetivos: La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha sido la principal causa de trasplante hepático (30%) en Europa y Estados Unidos en los últimos 15 años. Desde 2014 se dispone de tratamiento antiviral de acción directa (AAD), altamente eficaz en la curación del VHC que además ha permitido la mejoría funcional hepática en los pacientes cirróticos descompensados. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la disponibilidad de estos tratamientos sobre las indicaciones de trasplante hepático y la supervivencia de los trasplantados hepáticos por VHC.

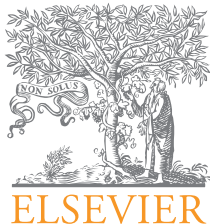
Métodos: Se han revisado todos los pacientes que han recibido un primer trasplante hepático en nuestro centro desde 2008 hasta octubre de 2017. Se han comparado las causas de las hepatopatías, las indicaciones del trasplante y la supervivencia tras los dos primeros años del trasplante en los periodos comprendidos entre 2008-2013 y entre 2014-2017.

Resultados: Un total de 218 pacientes han recibido un primer trasplante hepático durante el periodo de estudio, de los que 83 fueron por hepatopatías secundarias a VHC (38%). La hepatopatía por VHC fue la responsable del 42,7% de los trasplantes realizados en el periodo 2008-2013 y del 32,7% en el periodo 2014-2017 ($p =$



0,13). En el primer periodo, dentro de los pacientes con VHC, la indicación de trasplante por cirrosis descompensada fue del 44% y por hepatocarcinoma del 56%, mientras que en el segundo periodo la cirrosis descompensada y el hepatocarcinoma fueron el 30% y el 68% respectivamente ($p = 0,2$). La supervivencia en los dos primeros años de los pacientes trasplantados durante el primer periodo con hepatopatías secundarias a VHC fue del 67% mientras que el segundo periodo fue del 94% ($p = 0,06$) (fig.).

Conclusiones: La introducción de los AAD ha descendido los trasplantes por hepatopatías VHC, ha aumentado la indicación de trasplante por hepatocarcinoma en este grupo y la supervivencia de los trasplantados por VHC.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ÍNDICE DE AUTORES

- Abad, J., 11, 60, 68, 70, 71, 73
 Abadía, M., 19, 60
 Abete, I., 77
 Acero, D., 91
 Aguilar, B., 36, 39
 Aguilar, F., 56
 Aguilar, P., 18
 Aguilar Bravo, B., 62
 Aguilar-Urbano, V., 11, 68, 71
 Aguilera, A., 82
 Aguilera, V., 66, 104
 Aguilera Castro, L., 50, 57
 Aguilera Guirao, A., 96
 Ahumada, A., 100
 Akers, N., 14, 31
 Al-Abdulla, R., 44
 Alados, J.C., 90
 Álamo-Martínez, J.M., 35
 Albert, C., 100
 Albillos, A., 11, 12, 13, 23, 40, 68, 71
 Albillos Martínez, A., 50, 57
 Aldea, A., 105
 Aldeguer, X., 91
 Aller, R., 11, 68, 71, 75
 Aller de la Fuente, R., 87
 Almohalla, C., 51, 83, 93
 Alonso, C., 46, 85
 Alonso, P., 56
 Alonso López, S., 101
 Alonso-Peña, M., 44
 Altamirano, J., 33, 104
 Alustiza Echeverría, J.M., 1, 74
 Alvarado-Tapias, E., 23, 28, 59, 62
 Álvarez, B., 51, 93
 Álvarez, M., 40, 50, 57, 82
 Álvarez-Amor, L., 73
 Álvarez Cuenllas, B., 29, 87, 107
 Álvarez Fraga, C., 95
 Álvarez-López, P., 98
 Álvarez-Navascués, C., 9, 23, 45, 56, 67, 97
 Álvarez-Ossorio, M.J., 90
 Álvarez-Sola, G., 3
 Alventosa, C., 100
 Alves, V.A., 7
 Amado Torres, V., 108
 Amador, A., 2
 Ampuero, J., 11, 47, 55, 66, 68, 69, 71, 73, 85
 Ampuero Herrojo, J., 52, 86
 Andrade, R.J., 11, 12, 26, 68, 71, 73, 105
 Andrade Bellido, R., 106
 Andreone, P., 81
 Andrés, C. de, 100
 Anguita, J., 32
 Antón, M.D., 29, 82
 Apostolova, N., 41
 Arab, J.P., 40
 Aracil, C., 28, 59, 62
 Aragonés, J., 74
 Aransay, A.M., 77
 Arbelaiz, A., 14, 46, 77
 Arbonés Mainar, J.M., 41
 Ardévol, A., 28, 59, 62
 Ardizone Jiménez, B., 93
 Arenas, J.I., 100
 Arévalo, M., 58
 Argemí, J.M., 33
 Arias, A., 110
 Arias-Loste, M.T., 11, 24, 68, 70, 71, 73, 99
 Ariza, X., 56
 Armengol, C., 14, 31
 Arnal, M., 31
 Arretxe, E., 46, 85
 Arroyo, V., 56
 Arteaga Pillasagua, I., 72
 Asensio, M., 44
 Aspichueta, P., 11, 32, 38, 68, 71, 76
 Assuncao, T. de, 40
 Augustin, S., 37, 58, 80
 Aumente, M.D., 108
 Aurrekoetxea, I., 76
 Avellón, A., 93
 Ávila, M.A., 3, 33, 79
 Ayer, T., 106
 Ayesa, R., 87
 Ayuso, C., 25, 46, 47, 54
 Aziz, F., 63
 Azkargorta, M., 14
 Aznar, R., 69
 Bádenas, L., 102
 Badía, E., 29, 82, 89, 93
 Badía-Aranda, E., 11, 68, 71, 87
 Baeza, N., 79
 Baiges, A., 23, 50, 57
 Baiges Aznar, A., 9
 Bailador, C., 51
 Balibrea, J.M., 8
 Baliellas, C., 2, 17, 29
 Bañales, J.M., 3, 11, 14, 22, 44, 46, 68, 71, 77
 Bañares, R., 13, 23, 65, 109
 Bañares Cañizares, R., 57
 Baños, I., 110
 Baranda Martín, A., 95
 Barbier-Torres, L., 32
 Bárcena-Varela, M., 3
 Barreales Valbuena, M., 90
 Barreiro, E., 101
 Barrera, L., 108
 Barrufet, M., 25
 Bartres, C., 83, 91, 103
 Bas, F., 2
 Basaras, M., 82
 Bassaganyas, L., 7
 Bassegoda, O., 62
 Bataller, R., 33, 36, 104
 Batlle, M., 95
 Bazaga, S., 28, 62
 Becerril, B., 90
 Bellido Muñoz, F., 106
 Bellot, P., 42
 Belmonte, E., 25, 47
 Belomonte, E., 54
 Benítez-Gutiérrez, L., 110
 Benito, A., 77
 Benito, M. de, 93
 Benlloch, S., 11, 68, 71
 Bentow, C., 79
 Berasain, C., 3, 33, 79
 Berastegui, C., 98
 Berenguer, M., 104, 106
 Berlanga, E., 58
 Bermejo, J., 13
 Bernabé, J.M., 42
 Bernad, B., 93
 Bernal, S., 82
 Bernal Bellido, C., 108
 Bernal Monterde, V., 41
 Bessa, X., 74, 92
 Bianchi, L., 46
 Bilbao, J.I., 15
 Blanco, S., 29
 Blanco Rodríguez, M.J., 1
 Blanco Sampascual, S., 95
 Blas García, A., 41
 Blasco Bravo, A.J., 96
 Blaya, D., 36, 39, 62
 Blázquez de Castro, A.M., 82
 Boadas, J., 107
 Boffetta, P., 7
 Boix, L., 43, 47, 48, 49, 53, 54
 Bonacci, M., 3, 22, 82, 83
 Bonaccorso, A., 53
 Bosch, J., 2, 23, 36
 Botana, K.A., 6
 Bravo, M., 37
 Briz, Ó., 44
 Brochado Kith, Ó., 103
 Bronte, F., 6
 Broquetas, T., 74, 92, 95, 102
 Bruix, J., 25, 43, 46, 47, 48, 49, 53, 54
 Brunet, E., 80, 107
 Buendía, M.A., 14, 31
 Buendía Carcedo, L., 95
 Bueno, J., 9
 Bujanda, L., 14, 22, 44, 46, 77
 Bullón-Vela, V., 77
 Buqué, X., 32, 76
 Burrel, M., 25
 Buti, M., 6, 19, 22, 58, 81, 82, 84, 86, 93, 94, 96, 98, 100, 101
 Caballería, J., 11, 33, 62, 68, 71
 Caballería, Ll., 8
 Caballería Rovira, J., 72
 Caballería Rovira, Ll., 72
 Caballero, A., 109
 Caballol, B., 102
 Cabezas, J., 4, 24, 33, 70, 87, 88, 89, 99, 103
 Cachero, A., 2
 Cadahía, V., 15, 23, 45, 56, 67, 97
 Cairo, S., 31
 Calderón García, Á.J., 95
 Calleja, J.L., 4, 11, 23, 24, 68, 70, 71, 73, 82, 84, 89
 Calleja Panero, J.L., 60, 96
 Calvet, X., 107
 Calvo, M., 51, 87
 Calvo, S., 93
 Calvo Sánchez, M., 83

- Campo, J.A. del, 35, 73
 Campo, R., 107
 Canillas, L., 74, 92
 Cantero-González, I., 77
 Cañete, N., 74, 92, 95, 102, 104
 Caparrós, E., 61, 63, 64
 Carbajo, A., 87
 Carbajo-Pescador, S., 52, 73
 Cárdenas, A., 56
 Cardeñoso, L., 89
 Cardoso, T., 32
 Carmona, I., 29, 82, 86
 Carmona Soria, I., 106
 Carnicer, F., 42
 Carol, M., 26, 56, 62
 Carpio, A., 6, 63
 Carrasco, M.C., 39
 Carrilho, F.J., 7, 9
 Carrillo, J., 14
 Carrillo-Reixach, J., 31
 Carrión, J.A., 12, 29, 74, 82, 89, 92, 95, 102
 Carrión Martín, L., 57
 Carvajal, S., 32, 37, 43
 Carvalho-Gomes, Á., 104
 Casadei-Gardini, A., 15, 45
 Casado, E., 58
 Casado, M., 90
 Casado, M.Á., 8, 96
 Casado-Izquierdo, P., 37
 Casals, E., 37, 43
 Casals, G., 37, 43
 Casañas-Sánchez, V., 98
 Casas, M., 20, 58, 80, 107
 Casillas, R., 93
 Castaño, A., 12, 15, 23, 45, 56, 67, 97
 Castell, J., 69
 Castell, J.V., 76
 Castellanos Fernández, M., 11
 Castelli, D., 41
 Castello, I., 27
 Castellote, J., 2, 17, 82
 Castells, L.L., 17, 94, 98
 Castellví, J.M., 27
 Castéra, L., 8
 Castiella, A., 105
 Castiella Eguzkiza, A., 1, 74
 Castilla, J., 88
 Castillo, C., 102
 Castillo, G.A., 100
 Castillo, P., 19, 60, 85, 99
 Castro, J.L., 89
 Castro Urda, J.L., 82
 Cathcart, A.L., 84
 Celen, M.K., 81
 Cerro, M.J. del, 50, 57
 Cervantes, M., 20
 Cervilla, E., 65
 Chacón, F., 100
 Chahri, N., 12
 Chaiteerakij, R., 53
 Chandra, S., 108
 Chang, Ch., 7
 Chaparro, M., 14
 Chen, G., 53
 Chen, Q., 94, 101
 Chen, Y., 53
 Chhatwal, J., 106
 Chi Cervera, L.A., 66
 Cimavilla, M., 51, 83
 Ciria, R., 108
 Ciria, R., 18
 Ciriano Hernández, L., 88
 Citores, M.J., 110
 Citores Sánchez, M.J., 43
 Clemente, G., 65
 Clemente Sánchez, A., 65
 Cobo, C., 106
 Coenen, S., 9
 Coll, M., 36, 39, 62
 Coll, S., 74, 92, 95, 102
 Collado, A., 90
 Colyn, L., 3
 Conaldi, P.G., 2
 Concepción, M., 28, 62
 Conde, I., 12, 104, 105
 Conde, P., 87
 Conthe Alonso, A., 57
 Contreras, L., 35
 Cordero, P., 89
 Cordero Ruiz, P., 106
 Córdoba, B., 34
 Corominas, J., 47, 54
 Corominas Argente del Castillo, J., 49
 Cortes, L., 27
 Cortese, M.F., 93
 Costa, J., 102
 Craig, A., 53
 Craxi, A., 11
 Crespo, G., 17
 Crespo, I., 40
 Crespo, J., 4, 11, 24, 29, 32, 68, 70, 71, 73, 84, 87, 88, 99, 103, 106
 Crespo-Facorro, B., 87
 Crespo García, J., 96
 Crespo Gómez, I., 36, 38
 Cruz, J. de la, 35
 Cuadrado, A., 4
 Cuadros, M.Á., 39
 Cubells, A., 104
 Cucarull, B., 48, 69
 Cuenca, B. de, 89
 Cuenca Alarcón, F., 97
 Cuervas-Mons, V., 43, 110
 Cuesta, I., 103
 Cueto-Sánchez, A., 26
 Cuevas, G., 93
 Cuevas, M.J., 73
 Cuevas del Campo, L., 90
 Cuisido Baluja, E., 98
 Cutillas, P., 37
 Cuyàs, B., 28, 59, 62
 Cuyàs Espí, B., 68
 Da Costa, J., 107
 Da Silva, K., 26
 Dalmau, B., 20, 58, 80, 107
 Darnell, A., 25, 46, 47, 54
 Darwish Murad, S., 8
 D'Avola, D., 15, 53
 Deichsel, D., 19
 Deiss Pascual, L., 95
 Delgado, C., 90
 Devesa, M.J., 27
 Devesa Medina, M.J., 97
 Di Maira, T., 104
 Di Marco, V., 11
 Diago, M., 11, 12, 29, 68, 71, 82, 89, 100
 Díaz, Á., 49
 Díaz, G., 74, 92
 Díaz-Flores, F., 92, 98
 Díaz-González, Á., 25, 47, 48, 49, 54
 Diéguez Montes, L., 57
 Díez Rodríguez, R., 107
 Dixon, G., 18
 Domingo, E., 94
 Domínguez García, N., 82
 Domínguez-Hernández, R., 8, 96
 Doré, J., 26
 Dubuquoy, L., 33
 Duca, A., 110
 Dueñas, E., 2
 Dufour, J.F., 7
 Echenagusía, M., 109
 Ehrlich, D., 26
 Eiros Bouza, J.M., 96
 Elizalde, I., 27
 Elortza, F., 14
 Elorz, M., 77
 Emilse Santillán, J., 6
 Empananza Knorr, J.I., 1, 74
 Encabo, S., 79
 Erdozaín, J.C., 85, 99
 Erdozain Larrañaga, I., 95
 Escalante, E., 88
 Escorsell, À., 6, 63
 Escudero, M.D., 4, 24, 70, 100
 Escudero-García, D., 11, 34, 59, 68, 71
 Esparza-Baquer, A., 22, 44
 Espín Nasser, M., 66
 Espina Cadena, S., 41
 Espinós, J., 107
 Espinosa, M.D., 100
 Espinosa, N., 90
 Espinosa Aguilar, M.D., 1
 Esplugues, J.V., 41
 Esplugues Mota, J.V., 41
 Esteban, J.I., 58, 94, 101
 Esteban, R., 6, 19, 58, 93, 96, 98
 Estébanez, Á., 4, 70, 87, 100
 Estévez, P., 11, 68, 71
 Estévez Escobar, M., 106
 Expósito, C., 8
 Expósito Martínez, C., 72
 Ezcurra, I., 99
 Ezcurra Acedo, I., 88
 Fábrega, E., 12, 84, 88, 106
 Fabrellas, N., 8, 26, 56, 62
 Fabrellas Padres, N., 72
 Falcón-Pérez, J.M., 14, 77
 Fang, Y., 53
 Feldstein, A.E., 35
 Felipo, V., 34, 59
 Fernández, C., 51, 90, 106
 Fernández, E., 34
 Fernández, I., 29, 82, 100
 Fernández, J., 6, 63
 Fernández, M., 29, 36
 Fernández, M.C., 105
 Fernández, R., 18, 19, 60, 74, 92, 102
 Fernández-Ares, L., 76
 Fernández-Barrena, M.G., 3, 79
 Fernández-Bermejo, M., 82
 Fernández Bonilla, E., 41
 Fernández Carrillo, C., 60
 Fernández Caso, B., 89
 Fernández Castroagudín, J., 1
 Fernández-Cuenca, F., 82
 Fernández González, R., 108
 Fernández-Iglesias, A., 2, 28, 42
 Fernández Lizarbe, E., 49
 Fernández Marcos, C., 27
 Fernández-Palanca, P., 52
 Fernández Puga, N., 60
 Fernández-Ramos, D., 32
 Fernández Rodríguez, A., 103
 Fernández Rodríguez, C.M., 11, 68, 71, 101
 Fernández-Tussy, P., 32
 Fernández-Varo, G., 32, 37, 43
 Fernández Vázquez, I., 90, 101
 Fernández Yunquera, A., 57
 Fernández-Zapico, M.E., 53
 Ferrer, M.T., 1, 27
 Ferrer, T., 47
 Ferrer Ríos, M.T., 52
 Ferrer Rosique, J.Á., 101
 Ferretti, V., 53
 Figueruela, B., 27
 Flaherty, J.F., 81, 84
 Flisiak, R., 81
 Flores Cortes, C., 98
 Flores García, N.C., 66
 Flórez, P., 67, 101
 Fombuena, B., 55
 Fondevila, C., 33
 Fondevila, F., 52
 Fonseca, F., 102
 Fonseca, L. da, 48
 Forné, M., 20, 27
 Forner, A., 25, 46, 47, 48, 49, 54
 Forns, X., 3, 17, 22, 23, 83, 91, 102, 103
 Fortea, J.I., 23, 84, 99
 Fortes, P., 53
 Foschi, F.G., 45
 Fraile, M., 23, 45, 56, 97, 101
 Fraile López, M., 1 1
 Fraile López, M., 67
 Francés, R., 11, 28, 51, 61, 63, 64, 68, 71
 Francisco-Recuero, I., 85, 99
 Franco, L., 67
 Fresnedo, O., 38
 Frissen, M., 35
 Fritzlér, M.J., 79
 Froilán, C., 19, 60
 Fuente Moral, S. de la, 43
 Fuentes, J., 27
 Fuentes, J.M., 35

- Fuentes Olmo, J., 41
Fuertes, C., 77
- Gaggar, A., 81, 84
Galarregui, C., 77
Gallach, M., 107
Gallego, A., 12, 27, 82
Gallego, C., 20
Gallego, J., 36
Gallego, P., 35
Gallego-Durán, R., 11, 47, 55, 68, 69, 71, 73, 85
Gambato, M., 14, 31
Garcés, J.J., 59
García, A., 19, 60
García, F., 82, 90
García, I., 51
García, M., 79
García, R., 65
García-Arata, I., 82
García-Bernardo, C., 15
García Buey, L., 82
García-Buey, M.L., 89
García-Bujalance, S., 82
García-Calderó, H., 24, 33
García-Cehic, D., 94, 101
García-Cortés, M., 105
García-Criado, Á., 46
García de Frutos, P., 69
García Dopico, J., 92
García Eliz, M., 106
García García, F., 96
García-García, R., 59
García-Guix, M., 28, 59, 62
García-Iglesias, P., 107
García-Lezana, T., 37
García-López, M., 3, 22, 103
García-López, R., 101
García-Lozano, J.R., 55
García-Marín, J.J., 3, 79
García-Martínez, I., 75
García Martínez, R., 57
García-Mediavilla, M.V., 71, 73
García-Monzón, C., 11, 68, 71, 73, 74, 76, 80
García-Muñoz, B., 105
García Ortiz, J.M., 52, 106
García-Pagán, J.C., 9, 23, 24, 33, 50, 57
García Pajares, F., 83, 87
García-Pras, E., 36
García Pravia, C., 15
García-Retortillo, M., 74, 92, 95, 102, 106
García-Rodríguez, J.L., 76
García-Samaniego, J., 11, 17, 19, 60, 68, 71, 82, 85, 99
García-Samaniego Rey, J., 96
García-Sánchez, A., 85, 99
García Sobreviela, M.P., 41
García-Torres, M., 11, 68, 71
García Valdecasas, M., 47
García-Villalba, R., 61
Garrido, E., 13
Garrido Gómez, E., 50, 57
Garrido-Lestache, E., 50, 57
Garrido-López, L., 83
- Gausdal, G., 69
Gavaldà, A., 8
Gea, F., 13, 82, 89
Gea Rodríguez, F., 50
Geisler, L.J., 35
GEMEP (Grupo Español de Mujeres Hepatólogas), 105
Genescà, J., 9, 37, 58, 80
Gil, A.I., 85
Gil Alonso, Á., 107
Gil-Gómez, A., 47, 55, 66, 73, 86
Gil-Valle, M., 74
Giménez, D., 102
Giménez, M.D., 89
Giménez, P., 51
Giménez-Garzó, C., 59
Giner Duran, R., 34
Giner-Durán, R., 59
Ginés, P., 8, 26, 36, 39, 56, 62, 63
Ginés Gibert, P., 72
Giráldez Gallego, Á., 52
Gisbert, J.P., 14
Godoy, C., 19
Gomes da Fonseca, L., 47, 49
Gómez, M., 4
Gómez Bravo, M.Á., 108
Gómez-Camarero, J., 11, 68, 71, 87, 93
Gómez de la Cuesta, S., 75
Gómez-Domínguez, E., 12, 90, 105, 106
Gómez-Hurtado, I., 28, 51, 61, 63, 64
Gómez-Outomuro, A., 23, 45, 56, 67, 97, 101
Gómez-Santos, B., 32, 38, 76
Gómez Sanz, A., 103
González, E., 14, 77
González, L.M., 46
González, M., 24, 70, 91, 109
González, P., 103
González, R., 35, 47
González Alayón, C., 65
González Bárcenas, M., 87, 107
González-Colominas, E., 95, 102
González de la Presa, B., 34
González-Diéguez, L., 23, 45, 56, 67, 97
González-Diéguez, M.L., 15
González Fabián, L., 11
González Fernández, B., 36, 38, 40
González-Gallego, J., 35, 36, 38, 40, 52, 71, 73
González-Jiménez, A., 26, 105
González-Macías, J., 88
González Martínez, M., 88
González Muñoz, C., 27
González-Navajas, J.M., 28, 51, 61, 63, 64
González Padrón, Y., 88
González-Pinto, I., 15
- González-Praetorius, A., 17
González Ramírez, A., 27
González-Rodríguez, Á., 11, 68, 71, 74, 76, 80
González-Romero, F., 38, 76
Goñi Esarte, S., 88
Gottardi, A. de, 9
Gracia García, R., 34
Gracia-Sancho, J., 2, 24, 28, 33, 36, 42
Grau, S., 95
Graupera, I., 8, 11, 26, 36, 39, 56, 62, 68, 69, 71
Graupera Garcia-Milà, I., 72
Gregori, J., 93, 94, 101
Gregorio, E. de, 69, 108
Gros, B., 18
Grupo del Registro ColHai (Enfermedades autoinmunes y colestásicas), 12
Grupo Español de Mujeres Hepatólogas, 83
Guarner, C., 28, 59, 62, 68
Guerrero Misas, M., 18, 108
Guha, N., 8
Guilly, S., 26
Gutiérrez, F., 98
Gutiérrez de Juan, V., 32, 76
Gutiérrez García, M.L., 101
Gutiérrez Mendizábal, P., 95
Guzmán, C., 76
- Hallal, H., 105
Han, S., 53
Hartmann, B.M., 53
Hartog, H., 9
He, T., 106
Hernández, L., 80
Hernández, R., 8
Hernández, T., 19, 60
Hernández Albújar, A., 1
Hernández Alsina, T., 27
Hernández-Conde, M., 12, 24, 29, 60, 70, 82
Hernández-Gea, V., 9, 23, 24, 33
Hernández-Guerra, M., 65, 92, 98
Hernández Mesa, G., 65
Hernández-Quero, J., 90
Hernández-Rodríguez, J., 83
Hernández-Tejero, M., 6, 63
Herráez, E., 44
Herrero, J.I., 15, 77
Hidalgo Romero, Á., 90
Higuera, M., 8
Hijona, E., 22, 44
Hill, A.M., 86
Hirschfield, G.M., 78
Hoffman, H.M., 35
Holtmann, T.M., 35
Hontangas, V., 104
Horta, D., 12, 106, 107
Hu, C., 53
Huarte, M.P., 77
Huebert, R., 40
Huelin, P., 26, 56, 62
- Ibáñez, L., 13, 23
Ibáñez-Samaniego, L., 57, 109
Ibarra, C., 14, 77
Iborra, G., 28, 62
Iglesia, A. de la, 90
Iglesias, A., 76
Iglesias, T., 18
Imaz, A., 94
Invernizzi, P., 78
Inzaugarat, M.E., 35
Iñarrairaegui, M., 15, 46
Iraburu, M.J., 3
Irurzun, J., 42
Iruzubieta, P., 11, 24, 68, 70, 71, 87, 88, 99, 103
Iruzubieta Coz, P., 32
Iserte, G., 25, 47, 48, 49
Izaola, O., 75
Izquierdo, M., 75
Izquierdo Altarejos, P., 34, 59
Izquierdo Rubio, S., 97
Izumi, N., 84
- Jalan-Sakrikar, N., 40
Jansen, C., 66
Jiménez, F., 44, 51, 90, 93
Jiménez, M., 90, 105
Jiménez, W., 32, 34, 37, 43, 56
Jiménez-Agüero, R., 11, 14, 22, 44, 68, 71, 77
Jiménez-Beltrán, V., 67, 101
Jiménez-Hernández, C., 104
Jiménez Palacios, M., 107
Jiménez-Pérez, M., 26
Jiménez-Sousa, M.A., 93, 103
Jiménez Vicente, F., 87
Jimeno, C., 86
Jimeno, J.P., 77
Johnson, C.D., 35
Jordán, C., 15
Jornalé, S., 102
Jorquera, F., 71, 93
Jorquera Plaza, F., 29, 87, 107
Jover, R., 71, 76
Juan, J. de, 90
Juanbeltz, R., 88
Juanola, A., 6, 56
Juanola, O., 28, 51, 61, 63, 64
Jung, G., 6
Junquera, F., 107
- Kan Li, S., 106
Karlsen, T.H., 14, 77
Karpman, G., 87
Khan, A., 86
Kimaada, A., 53
Knapp, S., 44
Koening, B. de, 9
Koutsoudakis, G., 22, 102, 103
Krawczyk, M., 14, 77
Kronenberg, M., 108
Kubes, P., 39
Kuchuk, O., 14, 31
Kumar, P., 53

- Labгаа, I., 53
 Labiano, I., 22, 44
 Lacasta, A., 14, 46, 77
 Lachenmayer, A., 7
 Lafoz, E., 24, 33
 Laleman, W., 9
 Lamas, S., 32
 Lammert, F., 8, 14, 77
 La Mura, V., 50, 57
 Lapitz, A., 14, 77
 Larrosa, M., 58
 Larrubia, J.R., 17
 Lasarte, J.J., 18
 Latasa, M.U., 3, 79
 Latorre, M., 11, 68, 71, 100
 Lavín, J.L., 77
 Lavín Gómez, B., 84
 Lázaro González, M.C., 98
 Lázaro y de Mercado, P., 96
 Le-Chatelier, E., 26
 Lehmann, J., 66
 Lens, S., 3, 22, 23, 83, 89, 91, 102, 103
 Liberman, A., 78
 Lik-Yuen Chan, H., 84
 Linares, C.I., 100
 Linares, P., 51, 93
 Linares Torres, P., 29, 87, 107
 Lira, A., 58
 Llarch, N., 25, 47, 48, 49, 54
 Lledó, J.L., 1, 27
 Llerena, S., 4, 82, 87, 88, 99, 106
 Llop, E., 23, 24, 70
 Llop Herrera, E., 60
 Llopis, M., 26
 Llopiz, D., 18
 Llorens, M., 94, 101
 Llovet, J.M., 7, 14, 31
 Llovet, L., 12
 Llovet, L.P., 106, 109
 Lo Iacono, O., 11, 68, 71, 76
 Lomas, S., 83
 Lombark, G., 40
 Londoño, M.C., 3, 17, 23, 91, 103, 106, 109
 López, C., 91
 López Baena, J.Á., 109
 López Escartín, D., 88
 López-Gómez, M., 60
 López-Hoyos, M., 32
 López-Labrador, F.X., 104
 López-Oliva 54
 López-Talavera, J.C., 78
 Lorens, J.B., 69
 Lorenzo Pelayo, S., 87
 Losic, B., 14
 Losic, B., 31
 Louvet, A., 33
 Lozano, E., 44
 Lozano, J., 33
 Lozano, J.J., 33, 36
 Lozano-Ruiz, B., 51
 Luca, A., 2
 Luca, L. de, 18
 Lucena, M.I., 26, 105
 Lucena de la Poza, J.L., 43
 Lue, A., 27
 Luis Lima, S., 65
 Luis Román, D.A. de, 11, 68, 71
 Luis, D.A. de, 75
 Luque Ibáñez, V. de, 105
 Macher, H.C., 86
 Machlab, S., 107
 Macías, J., 103
 Macías, R.I.R., 46, 77
 Macías-Rodríguez, R.U., 66
 Madejón, A., 17, 85, 99
 Maeso-Díaz, R., 36
 Magaz, M., 60, 100
 Mahler, M., 79
 Majumdar, A., 9
 Mallo, M., 31
 Mancebo, M., 82
 Mangas Losada, A., 34
 Mangas-Losada, A., 59
 Mani Tripathi, D., 24
 Mani Tripathi, D., 33
 Mann, D.A., 22, 44
 Manso, Y., 8
 Manzano Alonso, M.L., 90, 101
 Marañón, P., 74
 Marcellin, P., 81, 84
 Marco, A., 20
 Marco, F., 63
 Marcos-Fosch, C., 6
 Marfà, S., 32
 Marí, M., 69, 108
 Marín, A., 61
 Marín, E., 19, 60
 Marín, J.J.G., 14, 44, 46
 Marín-Alejandre, A., 77
 Marín Gómez, L.M., 108
 Marín-Gómez, L.M., 35
 Mariño, Z., 3, 22, 23, 29, 83, 91, 100, 102, 103
 Mármol, C., 58, 107
 Maroto Castellanos, M., 97
 Marqués, P., 100
 Martell, M., 37
 Martí Rodrigo, A., 41
 Martí Rodrigo, P., 41
 Martín, D., 93
 Martín, I., 93
 Martín, M.I., 51
 Martín Arribas, M.I., 87
 Martín-Bermudo, F., 73
 Martín-Guerrero, S.M., 39, 51
 Martín Martín, M., 49
 Martín-Mateos, R., 11, 40, 68, 71
 Martín-Oliva, D., 39, 51
 Martín Sánchez, M., 49
 Martín-Santos, R., 91
 Martínez, A.J., 77
 Martínez, C., 65
 Martínez, H., 109
 Martínez, J., 9, 13, 23, 56
 Martínez-Bauer, E., 107
 Martínez-Baz, I., 88
 Martínez-Cardona, C., 51
 Martínez-Chantar, M.L., 3, 32, 76, 85
 Martínez-Echeverría, A., 77
 Martínez-Flórez, S., 71, 73
 Martínez Porras, J.L., 60
 Martínez-Quetglas, I., 14
 Martínez-Valle, F., 6
 Martins-Filho, S.N., 53
 Marzoni, M., 14, 22, 77
 Mas, A., 3
 Mason, A., 79
 Massey, V.L., 33
 Mata, M. de la, 18, 90, 108
 Mateos, B., 100
 Mathison, A., 40
 Mathurin, P., 33
 Matilla, A.M., 1, 27, 65
 Mato, J.M., 32
 Mauriz, J.L., 35, 52, 73
 Mauro, E., 17
 Mazzaferro, V., 14
 McGeough, M.D., 35
 Medina Alonso, M.J., 98
 Medina-Cáliz, I., 26, 105
 Medrano, L.M., 103
 Melcarne, L., 107
 Meléndez-Rodríguez, F., 74
 Melón, S., 82
 Mena, R., 99
 Méndez-Blanco, C., 52
 Méndez Guerrerero, O., 66
 Menéndez, F., 27, 82
 Menéndez Blázquez, F., 95
 Merino, D., 90
 Mesa, A., 15
 Mestre, D., 32, 38, 76
 Mestre Congregado, D., 76
 Mezzano, G., 6, 56
 Miamen, A., 53
 Miguel Peña, A., 87
 Milkiewicz, M., 22, 79
 Milkiewicz, P., 14, 22, 46, 79
 Millán, C., 49
 Millán, R., 55, 66, 73
 Millán Domínguez, R., 86
 Milo, J., 79
 Mingo, A. de, 108
 Mínguez, B., 1, 7, 8, 27, 58
 Miquel, J., 17
 Miquel, M., 20, 58, 80, 107, 109
 Miquilena-Colina, M.E., 76
 Mirra, S., 8
 Moeini, A., 7
 Molina, E., 82, 89, 100
 Molina, J.M., 82
 Molina Arriero, G., 29, 107
 Molina Carballo, E., 98
 Molina Villalba, C., 106
 Monfort, D., 107
 Monge-Escartín, I., 95
 Monreal, J.I., 77
 Montané, E., 105
 Montañés, R., 28, 59, 62
 Monte, M.J., 44, 79
 Montero-Vallejo, R., 73
 Montero, J.L., 18
 Montes, M.L., 19, 60
 Monteserín Ron, L., 107
 Montiel, N., 82
 Montironi, C., 7
 Montoliu, C., 34, 59
 Montoliu, S., 1, 27, 82, 89
 Montoliu Llopis, S., 88
 Monzón, S., 103
 Mora, N., 75
 Mora, P., 19, 60
 Mora-Cuadrado, N., 11, 68, 71
 Moragrega, Á.B., 41
 Morales, A., 48, 69
 Morales, D.E., 27
 Morales, M., 56
 Morales Arráez, D., 1, 65, 92, 98
 Morales-Ruiz, M., 34, 43
 Moreira, R., 26, 56, 62
 Moreno, D., 99
 Moreno, J., 29, 89
 Moreno, J.M., 29, 82, 89, 105
 Moreno Cubero, E., 17
 Morillas, R., 29, 84
 Morillas Cunill, R.M., 88
 Moser, C.D., 53
 Muntané, J., 35, 46, 47
 Muñoz, R., 47, 55, 73
 Muñoz-Bellido, J.L., 82
 Muñoz-Bellvis, L., 46
 Muñoz Codoceo, C., 27
 Muñoz-Gómez, J.A., 39, 51
 Muñoz Gómez, R., 90, 101
 Muñoz Hernández, R., 86
 Muñoz Martín, P., 43
 Murzi, M., 28, 62
 Nacarino Mejías, V., 52
 Nacif, L.S., 9
 Napoleone, L., 56, 62
 Navarro, D., 82
 Navarro, M., 20
 Navarro Jarabo, J.M., 106
 Navarro-Villarán, E., 35
 Navasa, M., 17, 32, 109
 Navascués, C.A., 15
 Navascués, J., 39
 Navinés, R., 91
 Nazco, J., 98
 Negrín Mena, N., 65
 Nevens, F., 9
 Neves Souza, L., 109
 Nieto, L., 82
 Nieto-Aponte, L., 94
 Nieto Bujalance, Y., 92
 Nistal, E., 71
 Nistal, E., 73
 Nonell, L., 31
 Norman, G.L., 79
 Novo, J., 19
 Novo, J., 60
 Núñez-García, M., 38, 76
 Oakley, F., 44
 O'Beirne, J., 18
 Oblitas Susanibar, E., 68
 Ocete, D., 82
 Ocete, M.D., 100
 Odena, G., 33
 Olavarria, A., 50
 Olavarria Delgado, A., 57
 Olcoz, J.L., 71
 Olcoz-Goñi, J.L., 11, 68, 71
 Oleas Vega, D., 98
 Oliveira, C.P.M.S. de, 7

- Oller, L., 43
 Olmo-Revuelto, J., 83
 Olmos, J.M., 88, 99
 Olmos-Martínez, J.M., 88
 Oliveira, A., 17, 19, 60, 85, 89, 99, 100
 Ordóñez, R., 35
 Orduña, A., 82
 Oriolo, G., 91
 Oró, D., 32, 37, 43
 Orozco, O., 6
 Ortega, A., 105
 Ortega-Alonso, A., 26, 27, 106
 Ortega-Ribera, M., 42
 Ortiz, I., 27
 Ortiz, J., 20, 107
 Otazua Mendizábal, P., 1, 74
 Owens-Grillo, J., 78
 Oyarzábal, J., 3
- Pacheco del Río, G., 27
 Padillo, F.J., 35, 47
 Padillo Ruiz, J., 108
 Palazón, J.M., 42
 Pallarés, C., 104
 Pampalone, M., 2
 Pan, C.Q., 84
 Pardo Balteiro, A., 88
 Pareja, M.J., 11, 68, 71, 73
 Parés, A., 12, 78, 79, 106
 Parolini, O., 2
 Parra Cid, T., 17
 Pascasio Acevedo, J.M., 52
 Pascasio, J.M., 29, 82, 84, 89, 90, 100
 Pascual, S., 1, 27, 42
 Pascual Serrano, J.J., 95
 Pastor-Ramírez, H., 11, 68, 69, 71, 73
 Patch, D., 9, 18
 Pavel, O., 28, 62
 Pavesi, M., 56
 Peiró, G., 51
 Peleteiro-Vigil, A., 44
 Peña Asensio, J., 17
 Peña, L.C. de la, 2
 Peñas, I., 83
 Pera, G., 8
 Pera Blanco, G., 72
 Perales, C., 94, 101
 Peralta, C., 36
 Perea, L., 36, 39, 62
 Perelló, C., 1, 4, 24, 60, 82
 Perelló, M., 98
 Pérez, A.B., 82, 90
 Pérez, M.J., 44
 Pérez-Citores, L., 51
 Pérez del Pulgar, S., 3, 22, 102, 103
 Pérez del Villar, C., 13
 Pérez Fernández, R., 29
 Pérez-LaFuente, M., 9
 Pérez Pérez, V., 98
 Pérez-Silva, L., 44
 Perpiñán, E., 22, 102, 103
 Perramon, M., 37, 43
 Perugorría, M.J., 14, 22, 44, 77
 Petrov, P., 76
 Petta, S., 6, 11
- Pietrosi, G., 2
 Pina, M., 75
 Pineda, J.A., 103
 Pinta Alonso, C. de la, 49
 Pinyol, R., 7
 Piñero, P., 28, 51, 61, 63, 64
 Piqueras, M., 107
 Piqueras Alcol, B., 82
 Píriz-Ruzo, S., 101
 Piscaglia, F., 9
 Pivette, P., 18
 Pla, A., 91, 103
 Planella, R., 20
 Plessier, A., 9
 Poca, M., 28, 59, 62, 104
 Poca Sans, M., 68
 Pohlmann, A., 66
 Ponce, D., 19, 60
 Pons, M., 58, 80
 Pons Renedo, F., 27
 Porcel Martín, A., 106
 Porras, D., 71, 73
 Porrini, E., 65
 Portolés, I., 34
 Portune, K., 28
 Pose, E., 26, 36, 39, 56, 62, 103
 Poza, J., 19, 60
 Pozo-Maroto, E. del, 11, 68, 71, 76
 Prada, G. de, 26, 56, 62
 Prada Lobato, J., 83
 Prieto, M., 84, 105
 Prieto-Domínguez, N., 52
 Primignani, M., 9
 Primo, D., 75
 Prior, C., 53
 Procopet, B., 9
 Profitós, J., 58, 107
 Prósper, F., 3, 24
 Puchades, L., 4, 24, 70
 Puente, A., 23, 84, 99
 Puig-Diví, V., 107
 Puigvehí, M., 74, 89, 92, 95, 102
 Puntés, V., 37, 43
- Quaglia, A., 109
 Quer, J., 93, 94, 101
 Quer Boniquet, J.C., 88
 Quiles, J.L., 35
 Quiles Pérez, R., 106
 Quintero, E., 65, 92, 98
 Quiñones Castro, R., 29, 87, 107
 Quiroga, J., 15, 77
- Rada, P., 80
 Ramos, H., 93
 Ramos-Casals, M., 83
 Ramos Marrero, Z., 98
 Raúl Guerra, A., 84
 Raurell, I., 37
 Real, L.M., 103
 Red, G. de la, 27
 Redondo, B., 56, 97
 Reichenbach, V., 32
 Reig, A., 12, 79
 Reig, M., 25, 46, 47, 48, 49, 49, 54
 Reina, G., 82
- Rendon, P., 27
 Resino, S., 93, 103
 Reverter, E., 6, 63
 Rey, E., 74, 76
 Rey Díaz-Rubio, E., 97
 Reyes Campos, N., 29, 107
 Reygosa Castro, C., 65
 Ribera, J., 34, 37
 Rico, M.C., 47, 55, 66, 69, 73
 Rimola, A., 109
 Rimola, J., 25, 46, 54
 Rincón, D., 65, 109
 Rincón, M., 32
 Río, L. del, 58
 Ríos, J., 48, 49, 54
 Risco, C., 91
 Rivas Rivas, M., 85
 Rivas Ruiz, F., 106
 Riveiro-Barciela, M., 6, 19, 58, 86, 93, 98, 101
 Rivera, M., 13
 Roberts, L.R., 53
 Roberts, M.S., 106
 Robles-Díaz, M., 26, 105
 Rodrigo, S., 86
 Rodrigo Torres, D., 62
 Rodríguez, L., 4
 Rodríguez, M., 15, 23, 42, 45, 56, 67, 97, 101
 Rodríguez, S., 51
 Rodríguez-Arribas, M., 35
 Rodríguez Castellano, A., 88
 Rodríguez de Cía, J., 76
 Rodríguez de Lope, C., 1, 27
 Rodríguez de Santiago, E., 50, 57
 Rodríguez-Ferreiro, N., 67, 101
 Rodríguez-Fraile, M., 15
 Rodríguez-Frías, F., 19, 22, 82, 93, 94, 101
 Rodríguez-Gandía, M.Á., 13
 Rodríguez González, Ll., 72
 Rodríguez-Hernández, M.Á., 35
 Rodríguez Martín, L., 107
 Rodríguez-Ortigosa, C., 79
 Rodríguez-Perálvarez, M., 18, 108
 Rodríguez Pérez, A., 98
 Rodríguez-Santiago, E., 13
 Rodríguez-Tajes, S., 3, 22, 83, 91, 102
 Roessler, S., 7
 Roget, M., 20, 27, 107
 Rojas Álvarez-Ossorio, Á., 86
 Rojas, Á., 47, 55, 73
 Rojo, M.A., 75
 Rojo Aldama, E., 89
 Román, A., 98
 Román, E., 105
 Roman Abal, E.M., 68
 Romecin Durán, P., 53
 Romera, M.A., 79
 Romera, R., 50
 Romera Sánchez, R., 57
 Romero, M., 19, 60, 65, 85, 99, 109
 Romero, M.R., 44
- Romero-Gómez, M., 11, 12, 47, 55, 66, 68, 69, 71, 73, 82, 85, 86, 105, 106
 Romero Gutiérrez, M., 1
 Romero Ordóñez, M.Á., 106
 Rosa, Á.J. de la, 35
 Rosales, J.M., 27, 90
 Rosales Zabal, J.M., 106
 Rosinach, M., 20
 Rother, K., 19
 Roulot, D., 8
 Royo, L., 14, 31
 Ruart, M., 24, 33
 Rubio, E., 67
 Ruiz, M., 18
 Ruiz, P., 107
 Ruiz Eguíluz, P., 95
 Ruiz-Gaspà, S., 79
 Ruiz Margáin, A., 66
 Ryan, P., 66, 93, 103
 Ryder, S.D., 81
- Sabater, E., 96
 Sáenz de Miera, I., 88
 Sáenz de Urturi, D., 38, 76
 Sáez, A., 76
 Sáez-Royuela, F., 12, 87, 93, 106
 Sala, M., 1, 12, 14, 20, 27, 31, 104
 Salcedo, M., 109
 Salcedo, M.T., 6, 8
 Saliba, F., 56
 Salmerón, J., 11, 12, 29, 39, 51, 68, 71, 82, 89, 90
 Salmerón Escobar, J., 106
 Salord, S., 2
 Salvador Pardo, E., 1, 74
 Samos, P., 102
 Samper, E., 49
 San Miguel, B., 40
 San Miguel, R., 88
 San Miguel de Vega, B., 36, 38
 Sanabria-Cabrera, J., 26, 105
 Sánchez, A., 90
 Sánchez, D.I., 40
 Sánchez, I., 50, 57
 Sánchez, Y., 86
 Sánchez-Antolín, G., 51, 83, 87
 Sánchez-Campos, A., 14, 77
 Sánchez-Campos, S., 71, 73
 Sánchez Collado, P., 107
 Sánchez da Silva, M., 17
 Sánchez-Delgado, J., 20, 58, 80, 107
 Sánchez-Fueyo, A., 109
 Sánchez-Ocaña, R., 83
 Sánchez Ovejero, C., 84
 Sánchez-Pacheco, A., 85
 Sánchez Paniagua, D., 38, 36
 Sánchez Ruano, J.J., 82, 89
 Sánchez-Tapias, J.M., 3
 Sánchez-Torrijos, Y., 47, 106
 Sancho, L., 15
 Sancho, P., 39
 Sancho-Bru, P., 33, 36, 62
 Sancho García, S., 49

- Sanduzzi-Zamparelli, M., 25, 47, 48, 49, 54
 Sangro, B., 3, 15, 18, 46, 53, 79
 Sanjuán-Jiménez, R., 26, 105
 Santamaría, E., 79
 Santamaría, G.J., 27
 Santiago Gutiérrez, L.G., 98
 Santos-Laso, Á., 11, 14, 68, 71, 77
 Sanvisens, A., 91
 Sanz, Y., 28
 Sanz de Villalobos, E., 17
 Sanz París, A., 41
 Sanz-Pérez, I., 6
 Sapena, V., 25, 47, 48, 49, 54
 Sarobe, P., 18
 Sarquella, J., 91
 Sarrías, M.R., 31
 Schierwagen, R., 66
 Schirmacher, P., 7
 Schwartz, M., 53
 Sebra, R., 53
 Segura, V., 53
 SEHOP-GEETHI Group Network, 31
 Sendra, C., 66
 Serra, I., 91
 Serra, M., 8
 Serra, M.A., 4, 24, 34, 59, 70
 Serrano, G., 53
 Setién, E., 87
 Shah, V., 40
 Shalimar, 84
 Sharif, O., 22, 44
 Shiffman, M., 78
 Shukla, A., 9
 Shums, Z., 79
 Sia, D., 7, 14, 31
 Sierra, I., 88
 Simmons, B., 86
 Simón, J., 32
 Simón, M.A., 100
 Simon-Coma, M., 14, 31
 Simon-Talero, M., 9, 104
 Slim, M., 105
 Smoot Malecha, E., 78
 Solà, E., 26, 56, 62
 Solà, R., 74, 92, 95, 102
 Solé, C., 26, 56, 62
 Sopena, S., 19
 Soria, E., 59
 Soria, M.E., 94, 101
 Soriano, Á., 63
 Soriano, E., 8
 Soriano, G., 105
 Soriano Pastor, G., 68
 Sotomayor, A., 25
 Sousa Martín, J.M., 52, 106
 Souto, R., 29
 Souto-Rodríguez, R., 82
 Spaulding, A.C., 106
 Starkel, P., 33
 Stefanovic, M., 48
 Stepanova, T., 81
 Stephens, C., 26
 Stinton, L.M., 79
 Suárez, A., 82
 Suárez, B., 53
 Suárez Artacho, G., 108
 Subirá, D., 17
 Subramanian, M., 81
 Such, J., 51
 Such, J., 64
 Suk Lim, Y., 84
 Sumeyye, K., 106
 Surewaard, B., 39
 Swain, M.G., 79
 Syn, W., 38
 Tabernero, D., 19, 93
 Tabrizian, P., 53
 Tafur, C., 75
 Taibo, D., 32
 Tarín, F., 61
 Tarrés, S., 91
 Tasayco, S., 9, 80
 Tejedor, J., 51, 83
 Téllez, F., 90
 Téllez, L., 9, 13
 Téllez Villajos, L., 50, 57
 Testoni, B., 22
 Thiele, M.S., 8
 Thorburn, D., 18
 Thung, S.N., 7
 Tirado, J., 102
 Tolosa, E.J., 53
 Tomás-Barberán, F., 61
 Torán, P., 8
 Torán Monserrat, P., 72
 Torner, M., 23, 45, 56, 67, 97, 101
 Torras, X., 23, 28, 29, 59, 62, 89
 Torre, A., 66
 Torre-Aláez, M. de la, 15
 Torrecilla, S., 7, 14
 Torrens, M., 102
 Torres, D., 6
 Torres, F., 48, 49, 54
 Torres, M., 50, 57
 Torres, R., 83
 Torres-Arauz, M., 37
 Torres-Capelli, M., 74
 Torres Sánchez del Arco, R., 17
 Tort, J., 17
 Tosca, J., 34, 59
 Trastoy, R., 82
 Trautwein, C., 35
 Trebicka, J., 66
 Trochon-Joseph, V., 18
 Trota, N., 17
 Troya, J., 93
 Tsochatzis, E., 18
 Tuñón, M.J., 40
 Tuñón González, M.J., 36, 38
 Turnes, J., 8, 11, 29, 68, 71, 89
 Turon Masferrer, F., 9
 Tutusaus, A., 48, 69
 Ujué Latasa, M., 33
 Unfried, J.P., 53
 Uriarte, I., 3, 79
 Urios, A., 34, 59
 Uriz, J., 77, 88
 Urman, J., 3
 Urquijo, J.J., 1, 29, 100
 Urreta Barallobre, I., 1, 74
 Urrutia, R., 40
 Urtasun, R., 3, 79
 Usain Urricelqui, A., 95
 Uzilov, A., 7
 Valencia, J., 93
 Valerio, M., 57
 Valero, O., 58, 80
 Valla, D., 9
 Vallecillo, G., 102
 Vallejo Ocaña, C., 49
 Vallverdú, J., 36, 39, 62
 Valverde, Á.M., 75, 80
 Van Bömmel, F., 19
 Vaquero Ayala, L., 29, 87, 107
 Varela, M., 1, 15, 23, 45, 56, 67, 97
 Varela Calvo, M., 27
 Varela-Rey, M., 32
 Vargas-Castrillón, J., 76
 Vargas, V., 58, 78, 80, 104
 Vasseur, B., 18
 Vázquez-Morón, S., 93
 Vega, J. de la, 29, 82, 89, 101
 Vega Catalina, M., 109
 Ventura, M., 104
 Ventura-Cots, M., 8, 33
 Vera, A. de, 92, 98
 Vergara, M., 20, 58, 80, 107
 Verma, V., 40
 Viciano, I., 82
 Vila, J., 63
 Vila-Casadesús, M., 33
 Vilana, R., 46
 Vilar-Gómez, E., 11, 68, 71
 Vilaseca, M., 24, 33
 Villela, A., 102
 Villa Vicente, J.G., 107
 Villacorta-Martín, C., 53
 Villafranca, E., 85
 Villanueva, A., 53
 Villanueva, C., 23, 28, 59, 62
 Villanueva, L., 18
 Villar-Lorenzo, A., 80
 Villar Lucas, C., 29, 107
 Villarroya, F., 8
 Villaseca, C., 65
 Villaseca Gómez, C., 57
 Villoria, A., 107
 Viñas, O., 79
 Virolés, S., 91
 Viu, A., 102
 Vizzini, G., 2
 Volta, T., 58
 Von Felden, J., 53
 Wang, H., 7
 Wang, S., 53
 Wei-Qiang, L., 7
 Welzel, T., 56
 Witters, P., 9
 Wong, V., 8
 Wree, A., 35
 Wunsch, E., 79
 Xiol, X., 2
 Yang, D., 53
 Yaquob, U., 40
 Yll, M., 93
 Yoo, S., 14
 Yotti, R., 13
 Zapata, E., 105
 Zapata Morcillo, E., 1, 74
 Zapater, P., 28, 42, 51, 61, 63, 64
 Vasseur, B., 18
 Zekrini, K., 9
 Zeng, Z., 39
 Zhu, J., 14
 Zoulim, F., 22, 81
 Zozaya, J.M., 88
 Zubiaga, A., 76
 Zubiaurre Lizarralde, L., 1, 74
 Zubiete, I., 32
 Zulet, M.Á., 77

FICHA TÉCNICA DE OCALIVA

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ácido obetecólico. OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de ácido obetecólico. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido) OCALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido redondo de 8 mm, amarillo, con las letras «INT» grabadas en una cara y el número «5» en la otra. OCALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido triangular de 7,6 mm x 7,4 mm, amarillo, con las letras «INT» grabadas en una cara y el número «10» en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** OCALIVA, en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUCD), está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria) en adultos que no responden adecuadamente al AUCD o como monoterapia en adultos que no toleran el AUCD. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. La dosis inicial es de 5 mg, una vez al día. Según la tolerabilidad observada al cabo de 6 meses, la dosis se incrementará a 10 mg, una vez al día, para lograr una respuesta óptima. No se requiere ajustar la dosis del AUCD concomitante a los pacientes que reciben tratamiento con ácido obetecólico. *Control y ajuste de la dosis en caso de prurito intenso.* Entre las estrategias de control se incluyen la adición de resinas secuestradoras de ácidos biliares o antihistamínicos. Para los pacientes que experimenten intolerancia grave debida al prurito, se deben considerar alguna de las siguientes alternativas: • Reducir la dosis de ácido obetecólico a: - 5 mg en días alternos para los pacientes que no toleren la dosis de 5 mg una vez al día. - 5 mg una vez al día para los pacientes que no toleren la dosis de 10 mg una vez al día. • Interrumpir temporalmente el tratamiento con ácido obetecólico durante un máximo de 2 semanas y luego reiniciar con una dosis reducida. • Incrementar la dosis hasta 10 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad observada, para lograr una respuesta óptima. • Considerar interrumpir el tratamiento con ácido obetecólico si el paciente sigue presentando un prurito persistente e intolerable. *Poblaciones especiales. Personas de edad avanzada (≥ 65 años).* Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada no requieren ningún ajuste posológico (ver sección 5.2). *Pacientes con afectación renal.* Existen datos limitados sobre pacientes con afectación renal leve o moderada y no existen datos sobre aquellos con afectación renal grave. Los pacientes con afectación renal no requieren ningún ajuste posológico (ver sección 5.2). *Pacientes con insuficiencia hepática.* Existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La dosis inicial recomendada en caso de insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C) es de 5 mg, una vez a la semana. Si tras recibir el tratamiento durante 3 meses con una dosis de 5 mg de OCALIVA, una vez por semana, no se ha conseguido reducir de forma adecuada la fosfatasa alcalina o la bilirrubina total y el paciente tolera bien el medicamento, se recomienda aumentar la dosis de OCALIVA a 5 mg, dos veces por semana (con un intervalo mínimo de tres días entre las dosis), y, posteriormente, a 10 mg, dos veces por semana (con un intervalo mínimo de tres días entre las dosis), dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad. No se necesita ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) (ver las secciones 4.4 y 5.2). *Población pediátrica.* El uso de ácido obetecólico en la población pediátrica para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) no es relevante. *Forma de administración.* Se tomará el comprimido por vía oral, acompañado o no de alimento. Los pacientes tratados con resinas secuestradoras de ácidos biliares deberán tomar el ácido obetecólico al menos 4-6 horas antes o 4-6 horas después de haber tomado la resina secuestradora de ácidos biliares o con un intervalo lo más amplio posible entre uno y otra (ver sección 4.5). **4.3. Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Obstrucción biliar completa. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Acontecimientos adversos hepáticos.* Se ha observado un aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes que toman ácido obetecólico. También se han observado signos y síntomas clínicos de descompensación hepática. Estos acontecimientos incluso se han producido en el primer mes de tratamiento. Los acontecimientos adversos hepáticos se han observado principalmente con dosis más altas que la dosis máxima recomendada de 10 mg, una vez al día (ver sección 4.9). Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con OCALIVA para detectar aumentos en los valores bioquímicos hepáticos y la aparición de acontecimientos adversos hepáticos. Es necesario ajustar la dosis de los pacientes que presenten insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2 y 5.2). *Prurito intenso.* Se ha notificado la aparición de prurito intenso en el 23 % de los pacientes del brazo de OCALIVA 10 mg, en el 19 % de los pacientes del brazo con ajuste de la dosis de OCALIVA y en el 7 % de los del brazo de placebo. La mediana de tiempo de aparición del prurito intenso fue de 11, 158 y 75 días para los grupos de pacientes que tomaban 10 mg de OCALIVA, una dosis ajustada de OCALIVA y el placebo, respectivamente. Entre las estrategias de control se incluye el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares o antihistamínicos, la reducción de la dosis, la disminución de la frecuencia de administración de la dosis o la interrupción temporal de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.8). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Medicamentos afectados por el ácido obetecólico. Warfarina.* El cociente internacional normalizado (INR) disminuye después de administrar de forma conjunta warfarina y ácido obetecólico. Habría que vigilar la evolución del INR y, en caso necesario, ajustar la dosis de warfarina para mantener el intervalo de INR deseado cuando se administren de forma conjunta ácido obetecólico y warfarina. *Interacción con sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho.* El ácido obetecólico puede aumentar la exposición a medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP1A2. Se recomienda la monitorización terapéutica de los sustratos de CYP1A2 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., teofilina y tizanidina). *Medicamentos que afectan al ácido obetecólico. Resinas secuestradoras de los ácidos biliares.* Las resinas secuestradoras de ácidos biliares, como la colestiramina, el colestipol o el colesvelam, adsorben los ácidos biliares y reducen su absorción, por lo que pueden disminuir la eficacia del ácido obetecólico. Cuando se administren resinas secuestradoras de ácidos biliares de manera concomitante, el ácido obetecólico debe tomarse al menos 4-6 horas antes o 4-6 horas después de la resina o dejando un intervalo de tiempo lo más amplio posible. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Embarazo.* No hay datos relativos al uso de ácido obetecólico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ácido obetecólico durante el embarazo. *Lactancia.* Se desconoce si el ácido obetecólico se excreta en la leche materna. De acuerdo con los datos obtenidos de los estudios en animales y las características farmacológicas deseadas, no se prevé que el ácido obetecólico interfiera en la lactancia ni en el crecimiento o el desarrollo de un niño amamantado con leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ácido obetecólico tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre (ver sección 5.3). *Fertilidad.* No se dispone de datos sobre fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales no muestran ningún efecto directo ni indirecto sobre la fertilidad o la reproducción (ver la sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia del ácido obetecólico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron prurito (63 %) y astenia (22 %). Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron el 1 % en el del brazo de ajuste de la dosis de OCALIVA y en el 11 % del brazo tratado con 10 mg de OCALIVA. La reacción adversa más frecuente que motivó la interrupción del tratamiento fue el prurito. La mayoría de casos de prurito se produjo en el primer mes de tratamiento y, por lo general, remitió con el tiempo sin necesidad de interrumpir el tratamiento. *Tabla de reacciones adversas.* Las reacciones adversas notificadas con el tratamiento con OCALIVA en el estudio clínico de fase III se indican en la siguiente tabla de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/10000), muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas en pacientes con CBP*

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos		Disfunción tiroidea
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
Trastornos cardíacos		Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Dolor y molestias abdominales	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Eczema, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Edema periférico, pirexia

* Se define como reacción adversa cualquier acontecimiento que se produzca con una incidencia mayor o igual al 5 % de pacientes que reciben tratamiento con ácido obetecólico y con una incidencia mayor o igual a un 1 % más elevado que en el brazo de tratamiento con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Prurito.* Alrededor del 60 % de los pacientes tenía antecedentes de prurito antes de la inclusión en el estudio de fase III. El prurito suele aparecer en el primer mes de tratamiento. Comparados con los pacientes del grupo que comenzó a tomar 10 mg de OCALIVA una vez al día, los pacientes del grupo con ajuste de la dosis de OCALIVA experimentaron una menor incidencia de prurito (70 % y 56 %, respectivamente) y una tasa más baja de interrupción del tratamiento debida al prurito (10 % y 1 % respectivamente). Los porcentajes de pacientes que precisaron una intervención (p. ej., ajustes de la dosis, interrupciones del tratamiento o inicio de un tratamiento con antihistamínicos o con resinas secuestradoras de los ácidos biliares) fueron el 41 % del grupo que tomaba 10 mg de OCALIVA, el 34 % del grupo con ajuste de la dosis de OCALIVA y el 19 % del grupo de placebo. *Notificación de sospechas de reacciones adversas.* Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** La dosis única más alta de ácido obetecólico a la que han estado expuestos voluntarios sanos ha sido la de 500 mg. Se han administrado dosis repetidas de 250 mg durante 12 días consecutivos y algunos sujetos experimentaron prurito y aumentos reversibles de las transaminasas hepáticas. En los pacientes con CBP que recibieron 25 mg de OCALIVA una vez al día (2,5 veces la dosis máxima recomendada) o 50 mg una vez al día (5 veces la dosis máxima recomendada), se refirió un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de reacciones adversas hepáticas (p. ej., ascitis, brote de colangitis biliar primaria, ictericia de nueva aparición) y aumento de las transaminasas y la bilirrubina (hasta 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]). En caso de producirse una sobredosis, se debe observar con cuidado a los pacientes y proporcionarles las medidas adecuadas de soporte, según corresponda. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: preparaciones de ácidos biliares, código ATC: A05AA04. *Mecanismo de acción.* El ácido obetecólico es un potente agonista selectivo del receptor X farnesiloide (FXR), un receptor nuclear que se expresa en grandes cantidades en el hígado y el intestino. Se cree que el FXR es un regulador clave de los ácidos biliares y de las vías inflamatorias, fibróticas y metabólicas. La activación del FXR reduce las concentraciones intrahepatocitarias de los ácidos biliares al suprimir la síntesis *de novo* del colesterol y al aumentar el transporte de ácidos biliares fuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan la cantidad total de ácidos biliares circulantes a la vez que fomenta la coleseresis, con lo que se reduce la exposición del hígado a los ácidos biliares. *Eficacia clínica y seguridad.* En un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de 12 meses de duración (POISE) se evaluaron la eficacia y la seguridad de OCALIVA en 216 pacientes con CBP que llevaban tomando AUCD durante al menos 12 meses (dosis estable durante ≥3 meses) o que no toleraban el AUCD y no habían recibido AUCD por un período ≥3 meses. Se incluyó a los pacientes en el ensayo si la fosfatasa alcalina (FA) excedía en 1,67 veces el límite superior de normalidad (LSN) o si la bilirrubina total superaba el LSN pero era inferior a 2 veces el LSN. Se asignó aleatoriamente a los pacientes (1:1:1) para que recibieran placebo, 10 mg de OCALIVA o una dosis ajustada de OCALIVA una vez al día (5 mg de dosis ajustada a 10 mg durante

6 meses dependiendo de la respuesta terapéutica/tolerabilidad). La mayoría (93 %) de los pacientes recibió tratamiento junto con AUCD y un pequeño número de pacientes (7 %) que no toleraba el AUCD recibió monoterapia con placebo, OICALIVA (10 mg) o bien OICALIVA con ajuste de dosis (de 5 mg a 10 mg). Se midieron la FA y la bilirrubina total como variables categóricas en el criterio de valoración principal compuesto, y también como variables continuas a lo largo del tiempo. La población en estudio estaba formada predominantemente por mujeres (91 %) y por personas de raza blanca (94 %). La edad media era de 56 años y la mayoría de pacientes tenía menos de 65 años. Los valores medios iniciales de FA oscilaron entre 316 U/L y 327 U/L. Los valores medios iniciales de bilirrubina total variaron entre 10 µmol/L y 12 µmol/L en todos los brazos de tratamiento; los valores del 92 % de los pacientes se situaban dentro del rango de normalidad. El tratamiento con 10 mg de OICALIVA o con una dosis ajustada de OICALIVA (de 5 a 10 mg) produjo aumentos clínicos y estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) con respecto al placebo en el número de pacientes que logró el criterio de valoración principal compuesto en todos los puntos durante el estudio (consultar tabla 2). Las respuestas se produjeron incluso ya en las 2 primeras semanas y dependieron de la dosis (comparación de la dosis de 5 mg de OICALIVA con la de 10 mg al cabo de 6 meses, $p = 0,0358$).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con CBP que lograron el criterio de valoración principal compuesto^a en el mes 6 y en el mes 12, por grupos de tratamiento con o sin AUCD^b

	OICALIVA 10 mg ^c (N = 73)	OICALIVA Ajuste de la dosis ^c (N = 70)	Placebo (N = 73)
Mes 6			
Pacientes que responden, n (%)	37 (51)	24 (34)	5 (7)
IC 95 % correspondiente	39 %, 62 %	23 %, 45 %	1 %, 13 %
valor p ^d	<0,0001	<0,0001	NC
Mes 12			
Pacientes que responden, n (%)	35 (48)	32 (46)	7 (10)
IC 95 % correspondiente	36 %, 60 %	34 %, 58 %	4 %, 19 %
valor p ^d	<0,0001	<0,0001	NC
Componentes del criterio de valoración principal^a			
FA inferior a 1,67 veces LSN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Disminución del valor de FA de al menos el 15 %, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Bilirrubina total menor o igual que el LSN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

^a Porcentaje de sujetos que alcanza una respuesta, definida como un valor de FA inferior a 1,67 veces el LSN, un valor de bilirrubina total dentro del rango de normalidad y una disminución del valor de FA de al menos el 15 %. Los valores omitidos se trataron como si no hubiera ocurrido ninguna respuesta. Se utilizó el test exacto de Fisher para calcular los intervalos de confianza (IC) del 95 %.

^b En el ensayo participaron 16 pacientes (7 %) que no toleraban el AUCD y por ello no recibieron tratamiento simultáneo con este medicamento: 6 pacientes (8 %) del grupo de OICALIVA 10 mg, 5 pacientes (7 %) del grupo con ajuste de dosis de OICALIVA y 5 pacientes (7 %) del grupo de placebo.

^c Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para que recibieran 10 mg de OICALIVA una vez al día durante los 12 meses que duró el ensayo, o bien una dosis ajustada de OICALIVA (5 mg una vez al día durante los primeros 6 meses, con la opción de aumentar la dosis a 10 mg una vez al día durante los últimos 6 meses, si el paciente toleraba bien OICALIVA pero tenía un valor de FA al menos 1,67 veces superior al LSN y/o un valor de bilirrubina total por encima del LSN o una reducción del valor de FA menor del 15 %), o bien un placebo.

^d Ajuste de la dosis de OICALIVA y tratamiento con OICALIVA 10 mg frente al placebo. Los valores p se obtienen mediante la prueba de asociación general de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por la intolerancia al AUCD y por valores previos al tratamiento de FA mayores que el triple del LSN o de ASAT mayores que el doble del LSN o de bilirrubina total mayores que el LSN.

^e Se calcularon las tasas de respuesta basándose en el análisis de casos observados (p. ej., [n = pacientes observados que respondieron]/[N = población con intención de tratar (ITT)]); los porcentajes de pacientes con valores al cabo de 12 meses fueron del 86 %, 91 % y 96 % respectivamente para los grupos de 10 mg de OICALIVA, ajuste de la dosis de OICALIVA y placebo.

^f El valor medio de bilirrubina total fue de 0,65 mg/dl, que se encontraba dentro del rango de normalidad (es decir, menor o igual que el LSN) en el 92 % de los pacientes inscritos.

Reducción media de la FA. Se observaron reducciones medias de FA ya en la semana 2 que se mantuvieron hasta el mes 12 en los pacientes que tomaron la misma dosis hasta finalizar 12 meses de tratamiento. En cuanto a los pacientes del grupo de ajuste de la dosis de OICALIVA en el que la dosis de OICALIVA se aumentó de 5 mg una vez al día a 10 mg una vez al día, se observaron descensos adicionales de la FA en el mes 12 en la mayoría de pacientes. **Reducción media de la gamma-glutamil transferasa (GGT).** La reducción media (IC del 95 %) de la GGT fue de 178 (137, 219) U/L en el grupo de 10 mg de OICALIVA, 138 (102, 174) U/L en el grupo de ajuste de la dosis de OICALIVA y 8 (-48, 32) U/L en el grupo de placebo. **Monoterapia.** Se evaluaron 51 pacientes con CBP que tenían un valor inicial de FA al menos 1,67 veces superior al LSN y un valor de bilirrubina total por encima del LSN para conocer su respuesta bioquímica a OICALIVA en monoterapia (24 pacientes recibieron 10 mg de OICALIVA una vez al día y 27 pacientes recibieron placebo) realizando un análisis agrupado de los datos del estudio aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo de 12 meses de duración (POISE) y de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 3 meses de duración. Al cabo del mes 3, 9 pacientes (38 %) tratados con OICALIVA consiguieron alcanzar el criterio de valoración compuesto, en comparación con 1 paciente (4 %) tratado con placebo. La reducción media (IC 95 %) del valor de FA en los pacientes tratados con OICALIVA fue de 246 (165, 327) U/L comparado con un aumento de 17 (-7, 42) U/L en los pacientes tratados con placebo. **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ácido obeticólico en todos los subgrupos de la población pediátrica en la CBP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario. **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El ácido obeticólico se absorbe y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) tras una mediana de tiempo (t_{máx}) de aproximadamente 2 horas. La administración junto con alimento no altera el grado de absorción del ácido obeticólico. **Distribución.** La unión a las proteínas plasmáticas humanas del ácido obeticólico y sus conjugados es superior al 99 %. El volumen de distribución del ácido obeticólico es de 618 l. No se ha determinado el volumen de distribución de los ácidos tauro-obeticólico y glico-obeticólico. **Biotransformación.** El ácido obeticólico se conjuga con glicina o taurina en el hígado y se segrega a la bilis. El intestino delgado absorbe estos conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico, lo que da lugar a su recirculación enterohepática. Los conjugados pueden desconjugarse en el íleon y el colon por la acción de la microbiota intestinal, con la consiguiente conversión en ácido obeticólico que puede reabsorberse o bien excretarse a través de las heces, la vía principal de eliminación. Después de administrar diariamente ácido obeticólico, se produjo una acumulación de conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico que tienen actividades farmacológicas *in vitro* similares a las del fármaco precursor. Tras la administración diaria, la relación entre los metabolitos (conjugados de glicina y taurina de ácido obeticólico) y el fármaco precursor alcanzó 13,8 y 12,3 respectivamente. También se forma un tercer metabolito del ácido obeticólico, el 3-glucuronido, pero se considera que su actividad farmacológica es mínima. **Eliminación.** Después de la administración de ácido obeticólico radiomarcado, más del 87 % se excreta en las heces. La excreción por la orina es inferior al 3 %. **Proporcionalidad de dosis/tiempo.** Después de la administración durante 14 días de dosis múltiples de 5, 10 y 25 mg una vez al día, la exposición sistémica al ácido obeticólico aumentó proporcionalmente a la dosis. Las exposiciones a los ácidos glico- y tauro-obeticólico y al ácido obeticólico total aumentan en un grado supraproporcional a la dosis. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** Existen datos limitados sobre farmacocinética en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El análisis farmacocinético poblacional, elaborado con datos de pacientes de hasta 65 años, indicó que no se espera que la edad influya de manera significativa en el aclaramiento del ácido obeticólico de la circulación. **Población pediátrica.** No se han realizado estudios de farmacocinética con ácido obeticólico en pacientes menores de 18 años. **Sexo.** El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el sexo no influye en la farmacocinética del ácido obeticólico. **Raza.** El análisis de farmacocinética poblacional mostró que no se prevé que la raza influya en la farmacocinética del ácido obeticólico. **Insuficiencia renal.** El ácido obeticólico apenas se elimina por vía renal; en la orina se recupera menos del 3 % de la dosis. Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, la función renal no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del ácido obeticólico. **Insuficiencia hepática.** El ácido obeticólico se metaboliza en el hígado y en el intestino. La exposición sistémica al ácido obeticólico, sus conjugados activos y los ácidos biliares endógenos se incrementa en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave si se compara con la del grupo control sano. Por tanto, se recomienda una pauta posológica modificada para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave con el objeto de conseguir una exposición plasmática similar a la de los pacientes sin dicha insuficiencia (ver sección 4.2). El efecto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) en la farmacocinética del ácido obeticólico fue insignificante, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática leve. En los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (Child-Pugh A, B y C, respectivamente), la AUC media del ácido obeticólico total (la suma del ácido obeticólico y sus dos conjugados) aumentó 1,13, 4 y 17 veces respectivamente, en comparación con la de sujetos con una función hepática normal después de la administración de una dosis única de 10 mg de ácido obeticólico. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la fertilidad, la reproducción y el desarrollo. La administración oral de una cantidad de ácido obeticólico mayor que el NOAEL a ratones, ratas y perros en estudios fundamentales de toxicidad con dosis repetida dio lugar primordialmente a efectos en el sistema hepatobiliar. Entre estos cabe mencionar el aumento del peso del hígado, alteraciones en los parámetros de bioquímica sérica (ALT, AST, LDH, FA, GGT y/o bilirrubina) y alteraciones macroscópicas y microscópicas. Todos los cambios revertieron al interrumpir la dosis y confirman a la vez que predicen la toxicidad limitante de la dosis en seres humanos (la exposición sistémica al NOAEL fue hasta 24 veces superior a la observada con la dosis máxima recomendada para los seres humanos). En un estudio de toxicidad pre- y postnatal en ratas se detectó el conjugado del ácido obeticólico con la taurina en crías amamantadas por madres tratadas con ácido obeticólico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Celulosa microcristalina (E460). Glicolato sódico de almidón (tipo A). Estearato de magnesio. **Cubierta del comprimido.** Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado (E1203). Dióxido de titanio (E171). Macrogol 3350 (E1521). Talco (E553b). Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno a prueba de niños y precinto de inducción de aluminio. Tamaño del envase: 30 ó 100 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Intercept Pharma Ltd. 2 Pancras Square. London, N1C 4AG. Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/16/1139/001. EU/1/16/1139/002. EU/1/16/1139/003. EU/1/16/1139/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 12/2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 12/2016. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** OICALIVA 5 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 30 comprimidos recubiertos con película. PVL: 2.761,55 €; PVL IVA: 2.872,01 €. OICALIVA 10 mg comprimidos recubiertos con película. Envase de 30 comprimidos recubiertos con película. PVL: 2.761,55 €; PVL IVA: 2.872,01 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Dispensación hospitalaria. Sin aportación. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

CONOCE UNA NUEVA OPCIÓN DE TRATAMIENTO PARA LA CBP



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

OCALIVA[®], en combinación con el ácido ursodesoxicólico (AUDC), está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC¹

OCALIVA[®], una nueva opción de tratamiento para los pacientes con CBP:¹

- En combinación con AUDC en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento¹
- En monoterapia en pacientes que no toleran AUDC¹

OCALIVA[®] el primer potente agonista selectivo del FXR¹

OCALIVA[®] ha demostrado su eficacia en adultos que no responden adecuadamente al AUDC así como en monoterapia en adultos que no toleran AUDC:²

- Aumentando la tasa de respuesta al tratamiento²
- Reduciendo de forma rápida y sostenida la FA²
- Estabilizando la bilirrubina durante 24 meses²

Intercept

Bibliografía: