

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

Sesión General 1

Moderadores:

Sofía Pérez del Pulgar (Barcelona)

Jose Presa, Vila Real (Portugal)

Trasplante hepático "Clínica"

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

Pablo Ruiz¹, Olga Millán², Judit Julián³, Alba Díaz⁴, Yiliam Fundora⁵, Giulia Pagano¹, Gonzalo Crespo¹, Jordi Colmenero¹, Ana Lizana³, Miquel Navasa¹ y Mercè Brunet⁶

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

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

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

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

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

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

Cáncer de hígado “Básica”

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

Marta Piqué-Gili^{1,2}, Sarah Cappuyns^{1,3,4,5,6}, Roger Esteban-Fabro^{1,2}, Gino Philips^{5,6}, Roser Pinyol², Vincent Vandecaveye^{7,8}, Jordi Abril-Fornaguera^{1,2}, Philipp K. Haber^{1,9}, Chris Verslype^{3,4}, Eric Van Cutsem^{3,4}, Diether Lambrechts^{5,6}, Augusto Villanueva¹, Jeroen Dekervel^{3,4} y Josep M. Llovet^{1,2,10}

¹Mount Sinai Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, EE.UU. ²Liver Cancer Translational Research Laboratory, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. ³Digestive Oncology, Department of Gastroenterology, UZ Leuven, Bélgica. ⁴Laboratory of Clinical Digestive Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Bélgica. ⁵Laboratory for Translational Genetics, Department of Human Genetics, KU Leuven, Bélgica. ⁶VIB Center for Cancer Biology, Leuven, Bélgica. ⁷Radiology Department, University Hospitals Leuven, Bélgica. ⁸Laboratory of Translational MRI, Department of Imaging and Pathology, KU Leuven, Bélgica. ⁹Department of Surgery, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Alemania. ¹⁰Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

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

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

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

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

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

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

Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

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

Luis Téllez^{1,2,3,4}, Antonio Guerrero^{1,2,3,4}, Jesús Donate^{1,2}, Miguel Ángel Rodríguez-Gandía^{1,2,4}, Susana del Prado^{2,5}, Andrés Tenes^{2,6}, Rosa María Martín Mateos^{1,2,3,4}, Rosario González Alonso^{1,2,4}, Javier Martínez^{1,2,3,4}, Miguel García^{1,2,4}, Rubén Sánchez-Aldehuelo^{1,2,4}, Diego Burgos-Santamaría^{1,2,4}, María Torres Guerrero¹, Francisco Gea^{1,2,3,4} y Agustín Albillos^{1,2,3,4}

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²IRYCIS, Madrid, España. ³CIBERehd. ⁴Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁵Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁶Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

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

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

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

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

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

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

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

Fernando Díaz-Fontenla¹, Mario Romero Cristóbal¹, Ainhoa Fernández Yunquera¹, Aránzazu Caballero Marcos¹, Magdalena Salcedo Plaza^{1,2,3}, Rafael Correa Rocha⁴, Javier Vaquero^{1,2,5}, Jean S Campbell^{6,7} y Rafael Bañares Cañizares^{1,2,3}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²CIBERehd. ³Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España. ⁴Laboratorio de Inmuno-Regulación, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. ⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. ⁶Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, EE.UU. ⁷Lab Medicine Department, Pathology, University of Washington, Seattle, EE.UU.

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

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

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

Resultados: El análisis transcriptómico identificó 71 genes sobreexpresados en la HAI frente a individuos sanos y a otras patologías hepáticas. Los genes con mayor expresión en la HAI estaban involucrados en la presentación antigénica tanto por el MHC-II (HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DPB1, HLA-DRA, HLA-DOA, HLA-DRB1, HLA-DPA1) como por el MHC-I (HLA-C), en la activación del sistema inmune innato y adaptativo (TLR2, LY96, CYBA, NLRP3, S100A9, SMAD3, TGFB1, IL17RC), y en la producción de quimiocinas (CX3CL1, CXCL1, CCL3, CCL2, CCL18). El análisis de *clustering* de los genes diferencialmente expresados identificó un subgrupo de pa-

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

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

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

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

Zoe Mariño¹, Luis García-Villarreal², Antonio Oliveira³, Javier Ampuero⁴, Marina Berenguer⁵, Diego Burgos Santamaría⁶, Jose Ramón Fernández Ramos⁷, José María Moreno Planas⁸, María Lázaro Ríos⁹, Helena Masnou Ridaura¹⁰, María Luisa González Diéguez¹¹, José María Pinazo Bandera¹², Esther Molina Pérez¹³, Manuel Hernández Guerra¹⁴, Concepción González de Frutos¹⁵, Patricia Cordero Ruiz¹⁶, Carolina Muñoz¹⁷, Sara Lorente¹⁸, Alba Cachero¹⁹, Manuel Delgado Blanco²⁰, Víctor Vargas²¹, Judith Gómez Camarero²², María Julia Morillas Ariño²³, Francisca Cuenca Alarcón²⁴, Luis Ibáñez Samaniego²⁵, Miguel Fernández Bermejo²⁶, Beatriz Álvarez Suárez²⁷, Paula Iruzubieta²⁸, Ana Arencibia Almeida²⁹, Anna Miralpeix¹, Pablo Alonso Castellano², Pilar Castillo³ y Registro-Wilson AEEH³⁰

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, Barcelona, España. ²Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España. ³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁵Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València, España. ⁶Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁷Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha, España. ⁹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁰Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹¹Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹²Unidad de Hepatología, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. ¹³Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. ¹⁴Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz Tenerife, España. ¹⁵Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁶Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ¹⁷Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹⁸Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínico Lozano Blesa

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

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

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

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

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

Cáncer de hígado “Básica”

PLASMA CELL-FREE DNA METHYLATION AS BIOMARKER FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Idoia Bilbao¹, Miriam Recalde², María Gárate-Rascón², José María Herranz^{2,3}, Fabrice Daian⁴, María Elizalde², Carla Rojo², María Azkona², Mercedes Iñarrairaegui^{1,3,5}, Maite G Fernandez-Barrena^{2,3,5}, Bruno Sangro^{1,3,5}, Loreto Boix⁶, María Reig⁶, Andrea Casadei-Gardini⁷, Matías A. Ávila^{2,3,5}, Manuel F. Landecho¹, Carmen Berasain^{2,3,5} and María Arechederra^{2,3,5}

¹Hepatology Unit, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain.

²Program of Hepatology, Center for Applied Medical Research

(CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain. ³National

Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases

(CIBERehd, Carlos III Health Institute), Madrid, Spain. ⁴Aix

Marseille Univ, CNRS, Developmental Biology Institute of

Marseille (IBDM), IBDM-UMR 7288, Case 907, Parc Scientifique de

Luminy, Marseille, France. ⁵IdiSNA, Navarra Institute for Health

Research, Pamplona, Spain. ⁶Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Group. Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS.

CIBERehd. University of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁷Unit of

Oncology, IRCCS-San Raffaele Scientific Institute, Università

Vita-Salute, Milan, Italy.

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

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

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

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

Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

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

Yolanda Sánchez-Torrijos¹, Ana Torres², Isabel Carmona³, Marta Casado⁴, Carlota Jimeno⁵, José Miguel Rosales², Paula Fernández³, Miren García-Cortés⁶, Alberto García⁶, Javier Zamora⁷, Ángeles López-Garrido⁸, Manuel Romero-Gómez¹, Carmen Sendra⁹, Matías Estevez¹⁰, Miguel Jiménez¹¹ y Javier Ampuero¹

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

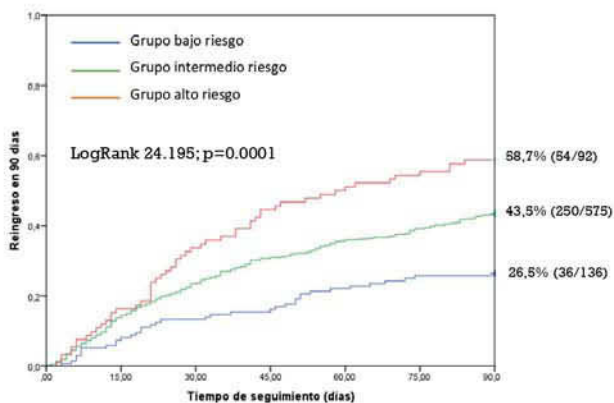
Objetivos: a) Identificar factores de riesgo asociados a reingreso < 30 días en pacientes con cirrosis; b) Establecer grupos de riesgo para reingreso y mortalidad < 90 días; c) Valorar la aplicabilidad del score en la gestión de consultas al alta.

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

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

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

Predicción de reingreso en < 90 días



Predicción de mortalidad en < 90 días

