

## PÓSTERES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

#### Cáncer de hígado “Básica”

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

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

<sup>1</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain. <sup>2</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III”), Spain. <sup>3</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>4</sup>Division of Hepatology, CIMA-University of Navarra, Pamplona, Spain.

<sup>5</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>6</sup>Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Germany. <sup>7</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>8</sup>Molecular Oncology group, Biodonostia Research Institute, San Sebastian, Spain. <sup>9</sup>Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, United Kingdom.

<sup>10</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain.

<sup>11</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of malignant tumors with poor prognosis. Krüppel-like factors (KLF) are a family of transcription factors involved in large variety of biological processes, including organogenesis, differentiation and cellular homeostasis. Here, we investigated the role of KLF5 in cholangiocarcinogenesis and evaluated the therapeutic potential of its inhibition during CCA tumorigenesis.

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Program of Hepatology. CIMA. CCUN. University of Navarra. Pamplona, Spain. <sup>2</sup>National Institute for the Study of Liver and

Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Carlos III Health Institute), Madrid, Spain. <sup>3</sup>Hemato-Oncology Program CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Liver Unit, Clínica Universidad de Navarra, CCUN, Pamplona, Spain. <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA, Pamplona, Spain. <sup>6</sup>Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA, USA.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Resultados:** El análisis supervisado de las 5.417 proteínas identificadas reveló la desregulación significativa de 695 proteínas entre las que seleccionamos una proteína secretada (FC > 2,5; FDR < 0,05) para su validación. Se identificó la expresión diferencial plasmática de un potencial biomarcador diagnóstico que demostró una alta sensibilidad (80%) y especificidad (97%) y cuyos niveles se redujeron significativamente a EOT (p = 0,0039). El análisis no supervisado mostró que las muestras de pHCC tenían un perfil proteómico homogéneo, mientras que las de HCN-NOS mostraban un perfil heterogéneo que solapaba con HB y pHCC. Además, se identificaron dos grupos (PC-1 y PC-2) asociados a características clínicas y moleculares de agresividad tumoral como multifocalidad (p = 0,029), subclase epigenética (p = 0,006) y HB de alto riesgo molecular (p = 0,009). Los pacientes con tumores PC-1, con una activación de vías relacionadas con el sistema inmune y la apoptosis, presentaban buena respuesta a la quimioterapia medida por el % de

áreas necróticas (p < 0,0001). Los pacientes con tumores PC-2 presentaron peor pronóstico que aquellos con tumores PC-1 (EFS: 67 vs. 95%; log-rank = 0,016). Entre las 345 proteínas diferencialmente expresadas (PC2/PC1, FDR < 0,0001), relacionadas principalmente con vías de splicing y modificación del ARNm, identificamos un biomarcador pronóstico secretado (PC-2/PC-1 FC = 7; FDR < 0,0001) incrementado en el plasma de estos pacientes (FC vs. control sano: ~2, p = 0,0041). Además, pacientes con elevados niveles plasmáticos de este biomarcador presentaban peor pronóstico (log-rank = 0,026).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samanta Lozano de la Haba<sup>1,2,3,4</sup>, Natalia Hermán Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, Betsaida Ojeda Pérez<sup>1,2,3,4</sup>, Prudencio Sáez Martínez<sup>1,2,3,4</sup>, Antonio García Estrada<sup>1,2,3,4</sup>, Juan Luis López Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, Manuel Rodríguez Peralvarez<sup>1,5,6</sup>, Raúl Miguel Luque<sup>1,2,3,4</sup> y Manuel David Gahete Ortiz<sup>1,2,3,4</sup>

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

<sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>4</sup>CIBER Patofisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Córdoba, España. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el tipo más común de cáncer de hígado, presentando una incidencia creciente, un comportamiento agresivo y un mal pronóstico. Estudios previos indican que existe una profunda desregulación de las maquinarias moleculares relacionadas con el procesamiento y metabolismo del ARN en el desarrollo de CHC y otros tipos de cáncer. Una de estas maquinarias es el ARN-exosoma, un complejo de ribonucleasas que coopera con múltiples cofactores en el procesamiento, control de calidad y degradación de prácticamente todas las clases de ARN, cuyo papel ha sido poco explorado en CHC. Nuestro objetivo es caracterizar la desregulación y la implicación funcional de la maquinaria del ARN-exosoma en el desarrollo y la progresión del CHC, para identificar biomarcadores tempranos y nuevas dianas terapéuticas. Para ello se analizaron los niveles de expresión de los componentes del ARN-exosoma en muestras de CHC y controles no tumorales de dos cohortes retrospectivas ( $n = 94$  y  $n = 62$  respectivamente) y siete cohortes en sílice (Zhou, Roessler 2, Mas, Wurmbach, Arendt, Pinyol y TGCA) y se analizó su relación con parámetros clínicos clave en la patología. Además, se realizaron ensayos funcionales en las líneas celulares de CHC Hep3B y SNU-387 en respuesta al silenciamiento (mediante siRNA) de componentes seleccionados. Los resultados mostraron un patrón de desregulación heterogéneo en la expresión génica/proteica de gran parte de los componentes del ARN-exosoma, (p.e., EXOSC4, EXOSC9, EXOSC10, ZFC3H1, MPHOSPH6, TTC37). Los elementos más consistentemente alterados en las cohortes de CHC fueron EXOSC9, EXOSC10 y EXOSC4. La expresión de estos componentes se asoció con parámetros clínicos (ej. supervivencia global) y moleculares (ej. expresión de MKi67/CDK1/c-MYC) de mayor agresividad. El silenciamiento (a nivel de ARNm/proteína) *in vitro* de algunos de estos componentes (p.e., EXOSC4 o ZFC3H1) redujo parámetros tumorales clave como la proliferación celular, la capacidad de migrar o de formar colonias y tumorosferas en células Hep3B y/o SNU-387. En conjunto, nuestros resultados indican que los componentes de la maquinaria

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Facultad de Medicina y Enfermería, Departamento de Fisiología, Leioa, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España. <sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>4</sup>Instituto Nacional para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), España. <sup>5</sup>IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, España. <sup>6</sup>Instituto de Patología, Universidad de Regensburg, Regensburg, Alemania. <sup>7</sup>Departamento de Bioquímica y Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

El colangioprácarinoma (CCA) agrupa a conjunto heterogéneo de cánceres biliares caracterizados por mal pronóstico. Recientemente demostramos que en aquellos CCAs con gran capacidad proliferativa se produce una fuerte remodelación del metabolismo de lípidos, que sirven como sustrato energético. Los factores de transcripción E2F1/2, reguladores del ciclo celular y del metabolismo energético, están aumentados en la enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG), considerada un importante factor de riesgo de CCA. E2F1/2 promueven el desarrollo del carcinoma hepatocelular (HCC) asociado a EHMG estableciendo un entorno procarcinogénico rico en lípidos. Las proteínas de la familia MCM, helicasas implicadas en la replicación del ADN y en la progresión del ciclo celular, son dianas reconocidas de los E2Fs. Por tanto, los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar la implicación del eje E2F/MCM en el desarrollo y progresión del CCA, y 2) investigar el potencial papel del eje E2F/MCM en la reprogramación del metabolismo lipídico en CCA. Se analizó el lipidoma y el proteoma de 5 líneas celulares de CCA humano y de 4 cultivos primarios de colangiocitos humanos normales (NHCs), así como el lipidoma hepático de un modelo animal de CCA basado en la sobreexpresión de Akt1 y del dominio citoplasmático intracelular de NOTCH1 (Nicd1). Se determinó la viabilidad y proliferación celular en presencia y ausencia de ciprofloxacino (CPX), inhibidor de la actividad helicasa del complejo MCM2-7, combinado o no con un inhibidor de la actividad E2F (HLM006474). Se utilizaron datos de la cohorte de pacientes del The Cancer Genome Atlas TCGA-CHOL. Los resultados mostraron que los niveles de E2F1 y E2F2 estaban incrementados en CCA, tanto en la cohorte TCGA como en líneas de CCA humanas y en el modelo animal en comparación con sus respectivos controles. El análisis de expresión de la familia MCM indicó que los niveles de cada miembro de la familia estaban incrementados (MCM1-MCM7) en la cohorte TCGA y en las líneas celulares, y que cada uno pre-

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

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

Paula Sanchón-Sánchez<sup>1,2</sup>, Elisa Lozano<sup>1,2</sup>, Oscar Briz<sup>1,2</sup>, Rocío I.R. Macías<sup>1,2</sup>, María Reviejo<sup>1,2</sup>, Sara Ortiz-Rivero<sup>1,2</sup>, María A. Serrano<sup>1,2</sup> y José J.G. Marín<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

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

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

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

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

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

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

Elisa Lozano Esteban<sup>1,2</sup>, Luke Boulter<sup>3</sup>, Paula Sanchón Sánchez<sup>1,2</sup>, Oscar Briz Sánchez<sup>1,2</sup>, Rocío I. Rodríguez Macías<sup>1,2</sup> y José Juan García Marín<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hepatología experimental y vectorización de fármacos (HEVEPHARM), Universidad de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Madrid, España. <sup>3</sup>MRC Unidad de Genética Humana, Instituto de Genética y Cáncer, Universidad de Edimburgo, Reino Unido.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>8</sup>Hepatology Program, Cima-University of Navarra, Pamplona, España.

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

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

Ainhoa Lapitz<sup>1</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2,3</sup>, Piotr Milkiewicz<sup>4,5</sup>, Paula Olaizola<sup>1</sup>, Ekaterina Zhuravleva<sup>6</sup>, Marit M. Grimsrud<sup>7</sup>, Christoph Schramm<sup>8,9,10</sup>, Ander Arbelaitz<sup>1</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>6</sup>, Adelaida La Casta<sup>1</sup>, Małgorzata Milkiewicz<sup>11</sup>, Tania Pastor<sup>1</sup>, Mette Vesterhus<sup>7,12</sup>, Raul Jimenez-Agüero<sup>1</sup>, Michael T. Dill<sup>13,14</sup>, Angela Lamarca<sup>15</sup>, Juan W. Valle<sup>15</sup>, Rocio I.R. Macias<sup>3,16</sup>, Laura Izquierdo-Sánchez<sup>1</sup>, Ylenia Pérez Castaño<sup>1,17</sup>, Francisco Javier Caballero-Camino<sup>1</sup>, Ioana Riano<sup>1</sup>, Marcin Krawczyk<sup>18,19</sup>, Cesar Ibarra<sup>20</sup>, Javier Bustamante<sup>20</sup>, Luiz Miguel Nova-Camacho<sup>21</sup>, Juan M. Falcon-Perez<sup>3,22,23</sup>, Felix Elortza<sup>2,3</sup>, Maria J. Perugorria<sup>1,3,24</sup>, Jesper B. Andersen<sup>6</sup>, Luis Bujanda<sup>1,3</sup>, Tom H. Karlsen<sup>7</sup>, Trine Folsæras<sup>7,25</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,3,23</sup> and Jesus M. Banales<sup>1,3,23,26</sup>

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

<sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC biogUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>3</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), ISCIII, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Liver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Poland <sup>5</sup>Translational Medicine Group, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland <sup>6</sup>Biotech Research and Innovation Centre, Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark <sup>7</sup>Norwegian PSC Research Center, Department of Transplantation Medicine, Division of Surgery, Inflammatory Medicine and Transplantation, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway <sup>8</sup>European Reference Network Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), Hamburg, Germany. <sup>9</sup>1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. <sup>10</sup>Martin Zeitz Centre for Rare Diseases, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. <sup>11</sup>Department of Medical Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland. <sup>12</sup>Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway. <sup>13</sup>Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Intoxication, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany <sup>14</sup>Experimental Hepatology, Inflammation and Cancer, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany <sup>15</sup>Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust/Division of Cancer Sciences, University of Manchester, United Kingdom. <sup>16</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM), University of Salamanca, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. <sup>17</sup>Osakidetza Basque Health Service, Bidasoa IHO, Bidasoa Hospital, Department of Digestive System, Irun, Spain.

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

*Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.*

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinomas (CCAs), heterogeneous biliary tumors with dismal prognosis, lack accurate early-diagnostic methods, especially important for individuals at high-risk (i.e., primary sclerosing cholangitis (PSC)). Here, we searched for protein biomarkers in serum extracellular vesicles (EVs).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### P-18. FUNCTIONAL AND MECHANISTIC ROLE OF LNCRNA-A1 IN CHOLANGIOPAPILLARY CARCINOMA

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

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

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

Cholangiocarcinoma (CCA) constitutes a cluster of highly heterogeneous biliary malignant tumors that can arise at any point of the biliary tree. The silent presentation of these tumors combined with their highly aggressive nature and refractoriness to chemotherapy contribute to their alarming mortality (2% of all cancer-related deaths worldwide yearly). Long non-coding RNAs (lncRNA) can interact with DNA, RNA and proteins to regulate global gene expression patterns. They are remarkably versatile regulators, influencing multiple biological processes and playing key roles in the pathogenesis of several disorders. Their function in cholangiocarcinoma development, however, remains largely unexplored. In key preliminary experiments, using computational approaches, we were able to construct a clinically relevant signature of 52 lncRNAs in cholestasis-induced liver injury. Importantly, we have observed that one of those lncRNAs (lncRNA-A1) was significantly upregulated in liver samples from patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC), and that its expression was consistently elevated in three different mice models of cholestasis at different time points: bile duct ligation (BDL), mice fed with a cholic acid diet and MDR2-KO mice. Surprisingly, we did not observe any change in its expression in livers from NAFLD models [(high fructose high fat diet or CCl4 intoxicated mice, suggesting that the upregulation of this gene is restricted to cholestatic liver injury. At cellular level, we observed that lncRNA-A1 was upregulated specifically in the biliary tree from MDR2-KO mice, but was not significantly altered in hepatocytes, Kupffer, endothelial or HSC. Remarkably, lncRNA-A1 was also overexpressed in 9 of the 11 cell lines of CCA studied. In addition, we found that lncRNA-A1 was consistently elevated in tumoral liver from three different animal models of CCA (SB1-Singeneic, AKT-NICD and AKT-YAP) in comparison with non-tumoral liver. Next, we performed *in vitro* targeting of lncRNA-A1 and examined its effects in CCA cell lines and immortalized cholangiocytes (MMNK-1). Silencing of this lncRNA induced cell death in CCA lines and had no effect on MMNK-1, and reduced the expression of proliferative genes while increasing the expression of apoptotic ones in CCA lines. Altogether these data suggest that hepatic upregulation of lncRNA-A1 in liver could be involved in CCA survival, although the physiological and mechanistic relevance of this upregulation is still under further investigation.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Carlos III National Institute of Health, Madrid, España. <sup>4</sup>Experimental Hepatology Unit, IIS Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, España. <sup>6</sup>Laboratory of Protein Phosphorylation & Proteomics, Department of Cellular & Molecular Medicine, KU Leuven, Bélgica. <sup>7</sup>Department of Oncology-OncoHealth Institute, Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, España. <sup>8</sup>Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation, Manchester; Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, Reino Unido. <sup>9</sup>START Madrid-FJD, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. <sup>10</sup>Hepatology Programme, CIMA, Idisna, Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>11</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, España. <sup>12</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España. <sup>13</sup>Departamento de Bioquímica, Instituto Biofísika (UPV/EHU, CSIC), Universidad del País Vasco, Bilbao, España. <sup>14</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University in Brno, República Checa. <sup>15</sup>Institute of Pathology, University of Regensburg, Alemania.

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

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

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

Paula Olaizola<sup>1,2</sup>, Irene Olaizola<sup>1</sup>, Marta Fernandez de Ara<sup>1</sup>, Maite G. Fernandez-Barrena<sup>2,3,4</sup>, Laura Alvarez<sup>3</sup>, Mikel Azkargorta<sup>2,5</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>6</sup>, Pui-Yuen Lee-Law<sup>1,7</sup>, Luiz Miguel Nova-Camacho<sup>8</sup>, Jose J.G. Marin<sup>2,9</sup>, Maria L. Martinez-Chantar<sup>2,10</sup>, Matias A. Avila<sup>2,3,4</sup>, Patricia Aspichueta<sup>2,11,12</sup>, Felix Elortza<sup>2,5</sup>, Jesper B. Andersen<sup>6</sup>, Luis Bujanda<sup>1,2</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,2,13</sup>, Maria J. Perugorria<sup>1,2,14</sup> and Jesus M. Bañales<sup>1,2,13,15</sup>

<sup>1</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain. <sup>2</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Spain. <sup>3</sup>Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain.

<sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Spain. <sup>5</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>6</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>7</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands. <sup>8</sup>Osakidetza Basque Health Service, Donostialdea IHO, Donostia University Hospital, Department of Pathology, San Sebastian, Spain. <sup>9</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Spain. <sup>10</sup>Liver Disease Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Spain.

<sup>11</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

<sup>12</sup>BioCrucis Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. <sup>13</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>14</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>15</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of malignant tumors with dismal prognosis. Alterations in post-translational modifications (PTMs), including SUMOylation, result in abnormal protein dynamics, cell disturbances and disease. Here, we investigate the role of SUMOylation in CCA development and progression.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Cáncer de Hígado “Clínica”

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 1:

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

Tabla 2:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

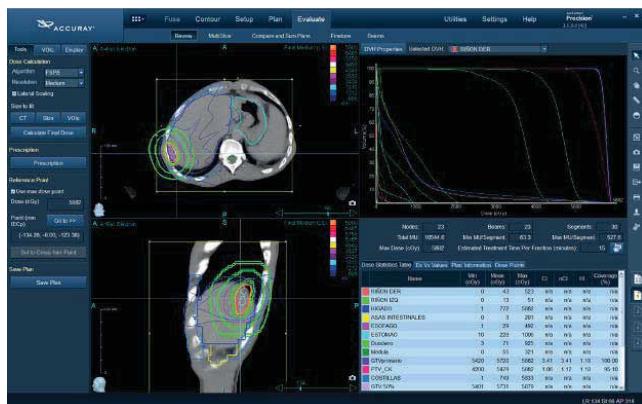
<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía general y digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

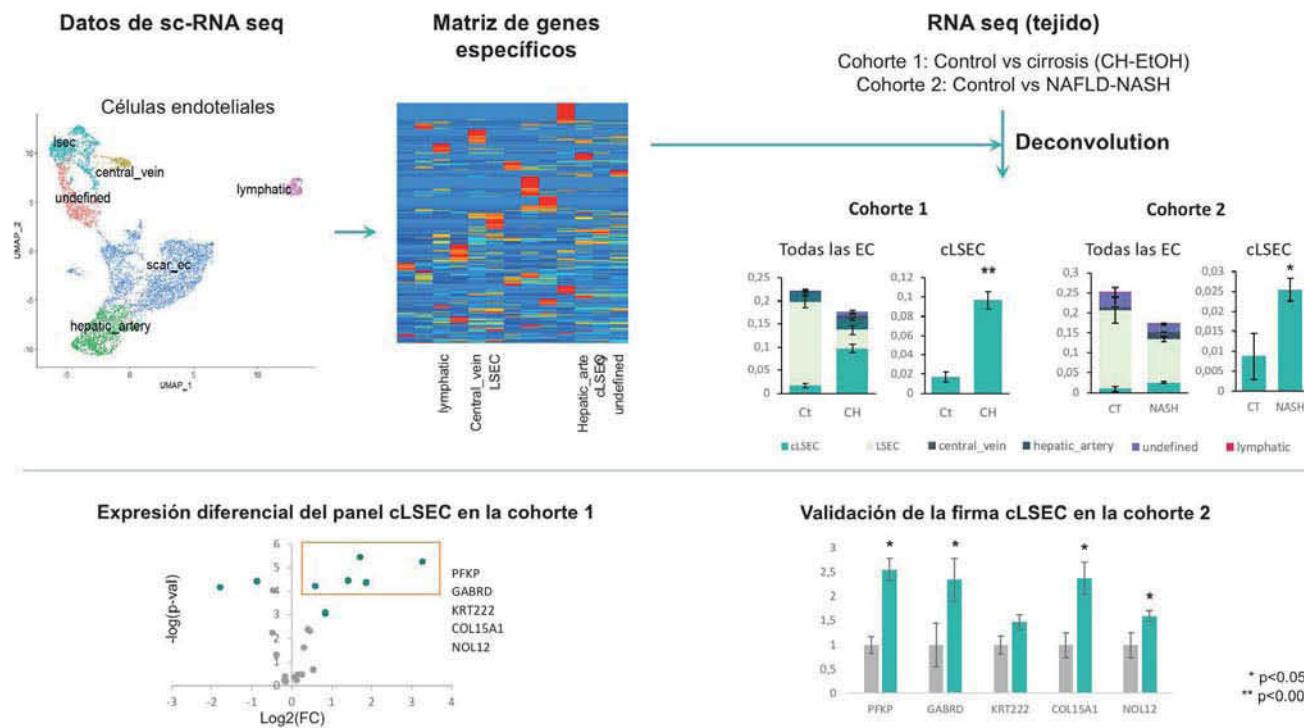


Figura P-32

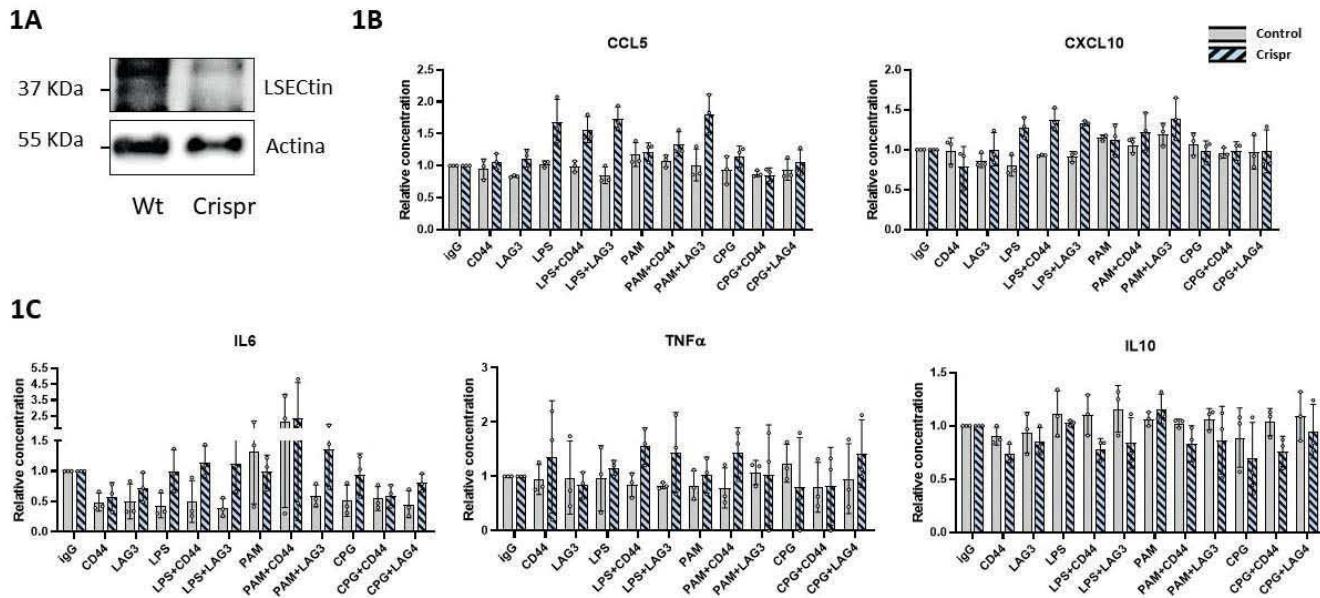


Figura P-33

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

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

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

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

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

## Complicaciones de la cirrosis “Básica”

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

|                  |                     | Basal   |             |         | 1 año               |      |           | p intra |
|------------------|---------------------|---------|-------------|---------|---------------------|------|-----------|---------|
|                  |                     | Mediana | RIQ         | Valor p | Mediana             | RIQ  | Valor p   |         |
| IL-6<br>(pg/mL)  | Controles<br>(n=30) | 1.6     | 1.01-2.6    | <0.05   | Cirrosis<br>(n=116) | 2.3  | 1.3-3.6   | 0.001   |
|                  | Cirrosis            |         |             |         |                     |      |           |         |
| CD163<br>(ng/mL) | Controles<br>(n=34) | 258.74  | 210.7-362.4 | <0.001  | Cirrosis<br>(n=101) | 2.93 | 1.29-5.16 | <0.001  |
|                  | Cirrosis            | 857.72  | 605.5-1117  |         |                     |      |           |         |
| FvW<br>(ng/mL)   | Controles<br>(n=20) | 2.95    | 1.46-5.13   | <0.001  | Cirrosis<br>(n=160) | 6    | 3.61-9.81 | 0.005   |
|                  | Cirrosis            |         |             |         |                     |      |           |         |
| FABP<br>(ng/mL)  | Controles<br>(n=30) | 0.31    | 0.19-0.50   | <0.001  | Cirrosis<br>(n=108) | 4.79 | 2.78-9.18 | 0.58    |
|                  | Cirrosis            | 0.72    | 0.52-1.04   |         |                     |      |           |         |

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

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

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

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

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>IISGM, España. <sup>3</sup>CIBEREHD, España. <sup>4</sup>Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. <sup>5</sup>CNIC, Madrid, España. <sup>6</sup>Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, IISGM, Madrid, España. <sup>7</sup>Unidad de Imagen Avanzada, CNIC, Madrid, España. <sup>8</sup>Departamento de Bioingeniería, UC3M, Madrid, España.

<sup>9</sup>CIBERSAM, España. <sup>10</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>11</sup>IRYCIS, Madrid, España. <sup>12</sup>CIBERINFEC, España. <sup>13</sup>Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, EE.UU. <sup>14</sup>Department Lab Medicine, Pathology, University of Washington, Seattle, EE.UU. <sup>15</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

<sup>16</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital, RWTH Aachen, Alemania. <sup>17</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>18</sup>University of Bern, Suiza.

<sup>19</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. <sup>20</sup>CIBERES, España.

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

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

**Métodos:** Se indujo cirrosis hepática en ratas SD macho mediante la administración orogástrica de CCl4 dos veces por semana. Las ratas Control recibieron agua. Se realizaron quincenalmente imágenes por resonancia magnética (RM) de 7T (Bruker) para calcular el volumen hepático. En sets experimentales adicionales, se realizaron análisis anatómicos, bioquímicos, fisiológicos, hemodinámicos, histológicos hepáticos, microbiómicos (16S rDNA), y transcriptómicos (RNAseq) de tejidos hepáticos y pulmonares en ratas tratadas durante 2, 4, 8 y 12 semanas ( $n = 10-20$  por grupo y tiempo). La atrofia hepática se definió como la ratio peso del hígado/peso corporal menor a la media y una desviación estándar del grupo Control.

**Resultados:** La ratio volumen del hígado/peso corporal tendió a disminuir con la edad en el grupo Control, mientras que la mayoría de las ratas tratadas con CCl4 desarrollaron (a velocidades muy heterogéneas) hepatomegalia seguida de atrofia progresiva. El volumen hepático evaluado por RM se correlacionó estrechamente con el peso del hígado. Las ratas tratadas con CCl4 mostraron daño hepático (ALT, AST, FAL) en comparación con el grupo Control, pero solo las ratas con atrofia del hígado presentaron insuficiencia hepática (albúmina y fibrinógeno bajos, INR y bilirrubina altos). La atrofia hepática, y no la duración del tratamiento con CCl4 o el grado de fibrosis, fue la característica que determinó la aparición de ascitis e hidrotórax, y los empeoramientos del daño hepático, la fibrosis, la hipertensión portal y la hipertrofia cardíaca. El impacto de la atrofia hepática sobre estos parámetros se mantuvo en ratas con grados similares de fibrosis. Los análisis transcriptómicos corroboraron los resultados fisiológicos, ya que las ratas se agruparon por la presencia de atrofia hepática pero no por el grado de fibrosis o la duración del tratamiento con CCl4. Únicamente las ratas con atrofia hepática mostraron alteraciones en el perfil transcriptómico del pulmón. En comparación con el grupo Control, la microbiota fecal solo se alteró en las ratas sondadas con CCl4 sin atrofia hepática.

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

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

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

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

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

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

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

**Methods:** We generated and validated a novel knock-out mouse strain (CtsDDHep) by breeding Albumin-Cre (hepatocytes) mice with CtsD floxed mice. Fibrosis was established using bile duct ligation (BDL) for 14 days or CCl4 chronic administration twice a week for 8 weeks in CtsDF /F and CtsDDHep mice. Liver damage was determined by serum ALT. CtsD deletion was assessed by enzymatic activity assay, WB, IF and RTPCR. Fibrosis was analysed by Sirius Red staining, liver hydroxyproline (HP),  $\alpha$ -SMA IHP and  $\alpha$ -SMA, Col1A1 and TGF- $\beta$  RTPCR. Liver inflammation was determined by NIMP and F4/80 IHP and TNF- $\alpha$ , CCL2 and CCL3 RTPCR.

**Results:** CtsD cell-specific deletion in hepatocytes was validated by CtsD WB in primary mouse hepatocytes and dual IF (F4/80-CtsD) in liver sections from CtsDF/F and CtsDDHep mice. Of note, CtsD expression remained unaffected in liver non-parenchymal cells. Next, fibrosis was established for 14 days using BDL. CtsD deletion in CtsDDHep livers was confirmed by CtsD activity assay and gene expression. CtsD deletion in hepatocytes did not affect liver damage (ALT) and liver fibrosis as determined by Sirius red staining, HP,  $\alpha$ -SMA IHP and hepatic  $\alpha$ -SMA, Col1A1 and TGF- $\beta$  gene expression. Furthermore, liver inflammation was also not significantly affected in CtsDDHep mice after BDL as assessed by NIMP and F4/80 IHP and TNF- $\alpha$ , CCL2 and CCL3 gene expression. In agreement, no significant changes in liver damage, fibrosis and inflammation were observed between CtsDF/F and CtsDDHep mice after chronic CCl4 administration supporting our results in the BDL model.

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

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

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

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas, CIBERInfec, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España. <sup>6</sup>Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, IRYCIS, Madrid, España. <sup>7</sup>Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>8</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

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

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

**Métodos:** Se administró propranolol (30 mg/kg.d agua bebida) o placebo durante 14 días hasta su sacrificio en: 1) controles sanos; 2) ratas cirróticas por CCL4 tras la aparición de ascitis; 3) 21días posligadura del conducto biliar (LCB). Se evaluó en íleon terminal: la barrera mucoepitelial e inflamación mucosa (PAS y RT-qPCR), la barrera vascular: estructural (coexpresión PV1/CD34) y funcionalmente (visualización en hígado de dextrano-4 KDa inyectado en asa intestinal). La microbiota adherida a la mucosa (NGS) y la TBI a ganglios linfáticos mesentéricos (MALDI-TOF).

**Resultados:** En comparación con los controles, las ratas cirróticas CCL4 presentaron i) alteración en la barrera mucoepitelial, ii) aumento de la permeabilidad vascular definida por un incremento de PV1/CD34 y la identificación de dextrano y iii) disbiosis de la microbiota con predominio de las familias bacteroidata, gamma-proteobactereria y verrucomicrobiota. Como se ve en la tabla, el propranolol disminuyó las alteraciones a nivel de barrera, mejorando la sobreexpresión de PV1/CD34 y el número de partículas que alcanzan el hígado. Además, normalizó el perfil bacteriano y redujo drásticamente la TBI. El propranolol causó efectos similares en las ratas LCB.

|   | Control        | Cirrosis por CCL4       |                        |
|---|----------------|-------------------------|------------------------|
|   | Placebo<br>n=5 | Placebo<br>n=7          | Propranolol<br>n=6     |
| <b>Hemodinámica</b>   |                |                         |                        |
| Latidos por minuto (BPM)                                      | 398±35         | 540±60 <sup>†</sup>     | 357±60 <sup>‡</sup>    |
| Presión sistólica (mmHg)                                      | 157±16         | 133±18                  | 129±24                 |
| Presión diastólica (mmHg)                                     | 103±34         | 78±37                   | 88±38                  |
| <b>Barrera muco-epitelial</b>                                 |                |                         |                        |
| Espesor del moco (μm)   | 87±6           | 13±7 <sup>†</sup>       | 40±15 <sup>‡</sup>     |
| ZO-1 (U.R.)   | 1              | 0,15±0,05 <sup>†</sup>  | 0,65±0,07 <sup>‡</sup> |
| Ocludina (U.R.)   | 1              | 0,22±0,08 <sup>†</sup>  | 0,59±0,11 <sup>‡</sup> |
| <b>Inflamación mucosa</b>                                     |                |                         |                        |
| TNFα (U.R.)   | 1              | 121,6±14,9 <sup>†</sup> | 73,8 ±9,4 <sup>‡</sup> |
| <b>Barrera vascular</b>                                       |                |                         |                        |
| Ratio de co-expresión PV1/CD34                                | 0,04±0,0,03    | 0,81±0,11 <sup>†</sup>  | 0,42±0,09 <sup>‡</sup> |
| Partículas de dextrano-FITC                                   | 0              | 11±3 <sup>†</sup>       | 4±1 <sup>‡</sup>       |
| <b>Traslación bacteriana</b><br>(% de animales que traslocan) |                |                         |                        |
| Ganglio mesentérico   | 0%             | 86% <sup>†</sup>        | 33% <sup>‡</sup>       |
| Líquido ascítico  | 0%             | 57% <sup>†</sup>        | 0% <sup>‡</sup>        |

<sup>†</sup> p-valor <0,001 respecto al grupo control placebo

<sup>‡</sup> p-valor <0,05 respecto al grupo cirrosis por CCL4 placebo

U.R. Unidades Relativas

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

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

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

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

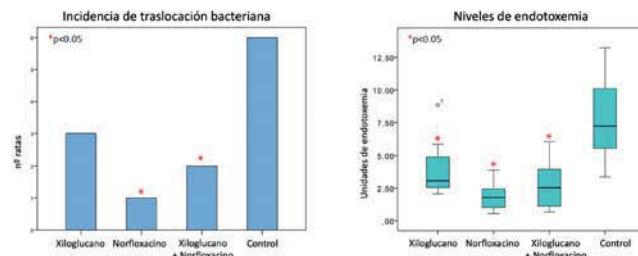
HM Nou Delfos, Barcelona, España.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.

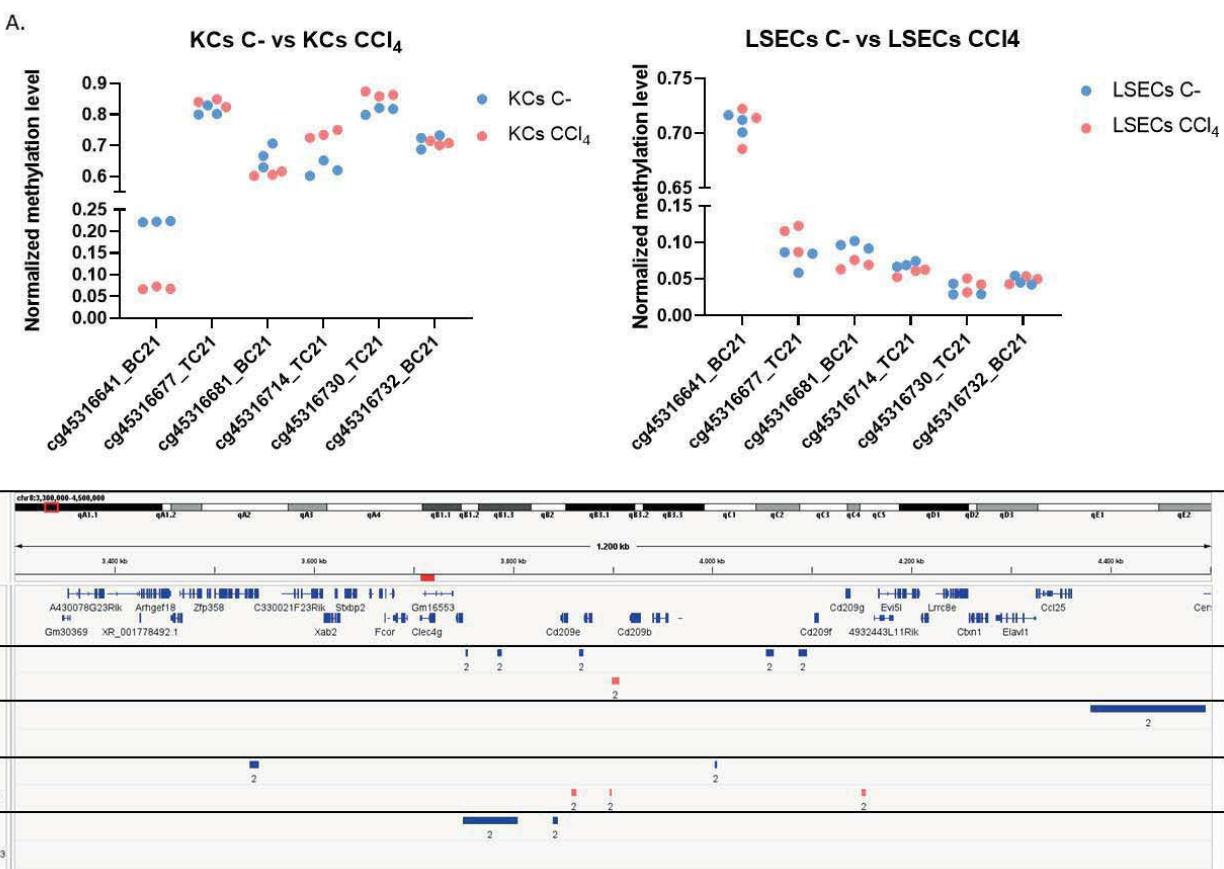


Figura P-40-B

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

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

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

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

Ramon Bartolí Solé<sup>1,2</sup>, Ignacio Iborra Chaques<sup>1,3</sup>, Marta Fortuny<sup>3</sup>, Ariadna Clos<sup>3</sup>, Eva Vayreda<sup>3</sup>, Alba Ardévol<sup>3</sup>, Anna Calm<sup>3</sup>, Ana Bargalló<sup>4</sup>, Helena Masnou Ridaura<sup>1,2,3</sup> y Rosa M<sup>a</sup> Morillas Cunill<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>4</sup>EndosMedicina, Servicio de Aparato Digestivo, HM Nou Delfos, Barcelona, España.

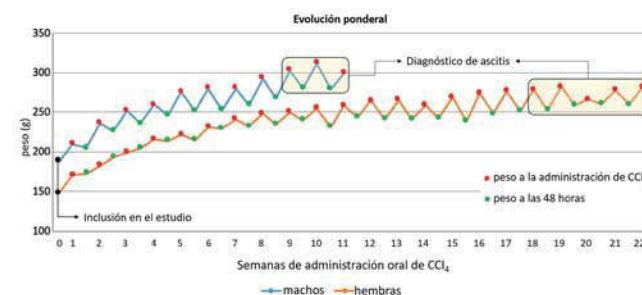
**Introducción:** Históricamente los estudios preclínicos con modelos murinos se han realizado con machos. La normativa vigente obliga a la paridad de género en los procedimientos experimentales. Diversos estudios han demostrado diferencias significativas entre géneros en modelos murinos de fibrosis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

**Objetivos:** Describir las diferencias relacionadas con el género en el modelo murino de cirrosis con ascitis por administración oral de tetracloruro de carbono (CCL4).

**Métodos:** 52 ratas de 6-7 semanas de edad, 26 de cada género. Estabilización por parejas, alimentación *ad libitum* y agua de bebida enriquecida con fenobarbital. Administración semanal de CCL4 oral y ajuste de dosis según cambio de peso cada 48 h tras la administración del tóxico y hasta la aparición de ascitis (Runyon *et al.*, Gastroenterology 1992). Registro y comparación del peso en la inclusión y en el diagnóstico de ascitis, dosis de CCL4 total, tiempo hasta desarrollar ascitis y mortalidad asociada al modelo.

**Resultados:** La mediana de tiempo de aparición de ascitis fue significativamente superior en hembras (19 vs. 10 semanas). Los machos presentaban un peso superior tanto a la inclusión (209,7 vs. 171,2 g) como al diagnóstico de ascitis (316,1 vs. 292,3 g), aunque el incremento porcentual fue significativamente superior en hembras (97,4 vs. 67,3%). La toxicidad del CCL4, evaluada como pérdida de peso a las 48h, fue significativamente mayor en machos (fig.). La dosis acumulada de CCL4 fue significativamente mayor en hembras, tanto al diagnóstico de ascitis (10,7 vs. 1,5 mL), como en semana 10 (tiempo medio de diagnóstico en machos) (3,9 vs. 1,5 mL).

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



**Conclusiones:** En este modelo las hembras requieren dosis mayores de CCL4 y más tiempo para desarrollar ascitis que los machos. Es necesario adaptar los modelos experimentales a estas diferencias.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

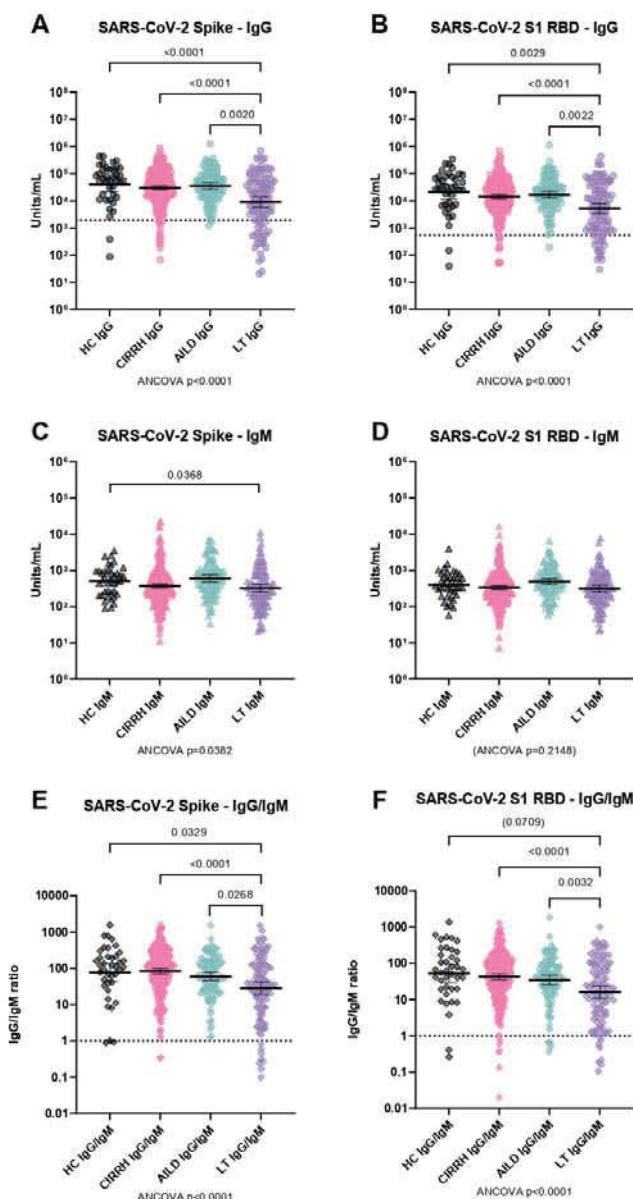
best long-term solution against SARS-CoV-2 infection, but factors predicting vaccine response or breakthrough infection are unknown. The primary aim of the COBALT study was to measure humoral responses to Covid-19 vaccination in liver disease patients. Secondary aims included determination of factors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

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

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

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

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



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

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

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

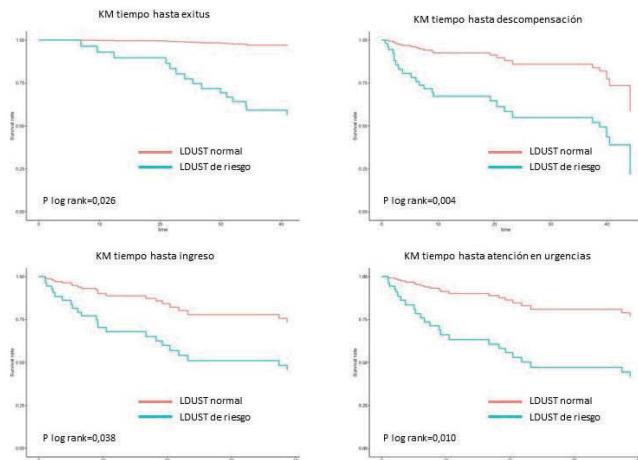
**Introducción:** Existen numerosos modelos predictivos diseñados para pronosticar la evolución de los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, la mayoría no incluyen los resultados reportados por el paciente (PROs). El cuestionario LDUST es un PROM para cribado de malnutrición en pacientes ambulatorios.

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

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

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

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



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

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

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

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

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

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

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

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

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

|   | Paciente cirrótico CON hemorragia digestiva por VVEE | Paciente cirrótico SIN hemorragia digestiva por VVEE | ODDS RATIO | P       |
|---|--|--|------------|---------|
| <b>Antecedentes personales</b>                                    |  |  |            |         |
| Edad media  | 61,78  | 62,91  |            | NS      |
| Sexo (mujer)  | 14 (27,45%)  | 37 (25,53%)  | 2,34       | NS      |
| Consumo alcohol   |  |  |            |         |
| Nunca consumidor  | 24 (47%)   | 71 (51,1%)   |            |         |
| Ex-consumidor   | 13 (25,5%)   | 45 (32,37%)  |            |         |
| Consumo activo  | 14 (27,5%)   | 23 (16,6%)   |            |         |
| Consumo tabaco  |  |  | 2,27       | 0,031   |
| Nunca consumidor  | 21 (41,2%)   | 69 (49,6%)   |            |         |
| Ex-consumidor   | 9 (17,7%)  | 34 (24,5%)   |            |         |
| Consumo activo  | 21 (41,2%)   | 36 (25,9%)   |            |         |
| Cardiopatía isquémica   | 4 (2,9%)   | 4 (7,8%)   | 1,08       | NS      |
| Fibrilación auricular   | 3 (6%)   | 6 (4,29%)  | 0,78       | NS      |
| HTA   | 22 (43,1%)   | 55 (39,3%)   | 0,89       | NS      |
| DM  | 18 (36%)   | 37 (26,4%)   | 1,34       | NS      |
| Etiología cirrosis  |  |  | 0,26       | NS      |
| Alcohol   | 20 (39,2%)   | 46 (33,1%)   |            |         |
| VHC   | 12 (23,5%)   | 62 (44,6%)   |            |         |
| VHB   | 2 (1%)   | 2 (1,4%)   |            |         |
| MAFLD   | 12 (6,3%)  | 10 (7,2%)  |            |         |
| Autoinmune  | 7 (3,7%)   | 7 (5%)   |            |         |
| CBP/CE  | 9 (4,7%)   | 4 (2,9%)   |            |         |
| Overlap   | 14 (7,37%)   | 4 (2,9%)   |            |         |
| Otros   | 6 (3,16%)  | 4 (2,9%)   |            |         |
| Tratamiento previo  |  |  |            |         |
| Antisangüígeno  | 4 (7,8%)   | 13 (9,3%)  | 0,91       | NS      |
| Antiangrégante  | 7 (13,3%)  | 14 (10%)   | 1,11       | NS      |
| Betabloqueantes   | 29 (56,9%)   | 37 (26,4%)   | 2,73       | 0,001   |
| IBP   | 24 (47,1%)   | 45 (32,4%)   | 1,81       | NS      |
| Corticoides   | 5 (9,8%)   | 8 (5,7%)   | 1,6        | NS      |
| Rifaxima  | 9 (17,65%)   | 9 (6,43%)  | 2,21       | NS      |
| <b>Descompensaciones hepáticas previas o datos de hepatopatía</b> |  |  |            |         |
| Ascitis previa  | 26 (52%)   | 44 (31,43%)  | 2,63       | p 0,023 |
| Encefalopatía previa  | 11 (21,6%)   | 19 (13,6%)   | 1,61       | NS      |
| PBE previa  | 2 (3,9%)   | 5 (3,6%)   | 0,68       | NS      |
| Deterioro FR previo   | 10 (19,6%)   | 18 (13,24%)  | 1,19       | NS      |
| Trombosis previa  | 10 (19,6%)   | 10 (7,1%)  | 4,89       | p 0,017 |
| CHC previo  | 8 (15,7%)  | 20 (14,3%)   | 1,46       | NS      |
| VWEE conocidas  | 42 (82,4%)   | 68 (45%)   | 2,01       | p 0,01  |
| Infección previa  | 5 (10%)  | 24 (17,5%)   | 0,39       | NS      |
| Elastografía (Kpa, SD)  | 32,6 (6,33)  | 20,4 (1,59)  |            | p 0,01  |
| Diametro bazo (cm, SD)  | 14,6 (3,6)   | 12,7 (2,9)   |            | p 0,001 |
| <b>Datos analíticos basales (p50)</b>                             |  |  |            |         |
| Creatinina (mg/dL)  | 0,8  | 0,83   | 0,62       | NS      |
| Bilirrubina (mg/dL)   | 1  | 1,1  | 1,11       | NS      |
| INR   | 1,28   | 1,1  | 0,96       | NS      |
| Fibrinógeno (mg/dL)   | 294,5  | 306  | 1          | NS      |
| Plaquetas   | 102.000  | 126.500  | 1          | NS      |
| Hemoglobina (g/dL)  | 11,35  | 14,2   | 0,69       | p 0,001 |
| Hierro (mg/dL)  | 79   | 91   | 0,99       | NS      |

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

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

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clinic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. <sup>4</sup>Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine DIMED, University of Padova, Padova, Italia. <sup>5</sup>Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic of Barcelona, España. <sup>6</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España. <sup>7</sup>Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, EE.UU.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>4</sup>Toronto Centre for Liver Disease, University Health Network, Canadá. <sup>5</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, University of Amsterdam, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Países Bajos. <sup>6</sup>University College London, Institute for Liver and Digestive Health, London, Reino Unido. <sup>7</sup>Hepatology and Liver Intensive Care Unit, Hospital Beaujon, APHP, Clichy, Francia. <sup>8</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna; Unit of Semeiotics, Liver and Alcoholrelated Diseases, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Italia. <sup>9</sup>Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron and Vall d'Hebron Research Unit (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>10</sup>Unit of Internal Medicine and Hepatology (UIMH), Department of Medicine DIMED, University of Padova, Italia. <sup>11</sup>Hepatology Unit, Digestive Service, Parc Taulí University Hospital, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España.

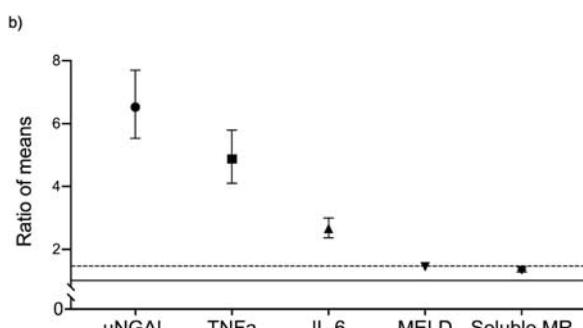
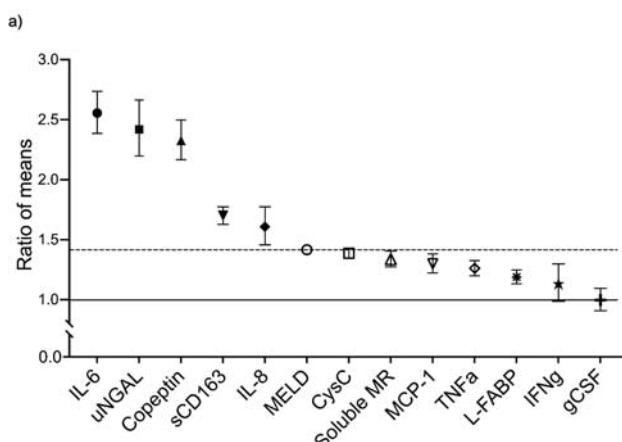
<sup>12</sup>Department of Hepatology, Digestive Service, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>13</sup>Department of Internal Medicine I, Goethe University Frankfurt, Alemania. <sup>14</sup>Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford

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

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

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

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



**Conclusiones:** Algunos BM, como IL-6, uNGAL y copeptina, podrían mejorar nuestra capacidad para predecir el pronóstico de los pacientes con DC. Sin embargo, la heterogeneidad en los estudios limita la generalización de los datos por lo que se requiere de estudios prospectivos específicamente diseñados antes de introducir dichos BM en la práctica clínica.

#### P-49. A META-ANALYTIC REVIEW OF THE ROLE OF PREOPERATIVE TIPS IN CIRRHOTIC PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE AND EMERGENCY SURGERY

Alba Jiménez-Masip<sup>1</sup>, Ramiro Manzano-Nunez<sup>1</sup>, Jesus Rivera-Esteban<sup>1</sup>, Elena Sena<sup>1</sup>, Julian Chica<sup>2</sup>, Juan Bañares<sup>1</sup>, Monica Pons<sup>1</sup>, Mercedes Pérez-Lafuente<sup>1</sup>, Iratxe Diez-Miranda<sup>1</sup>, Juan M. Pericas<sup>1</sup> and Joan Genescà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Introduction and objectives:** In this systematic review (SR) and meta-analysis (MA), we examined the available knowledge and evidence about the perioperative characteristics, management approaches, and outcomes of cirrhotic patients undergoing surgery with a preoperative TIPS as a procedure to achieve portal decompression, allowing to perform surgeries more safely. We hypothesized that TIPS preoperative deployment would decrease morbidity and mortality in cirrhotic patients requiring surgery.

**Methods:** We searched MEDLINE and Scopus. Studies were considered eligible for inclusion if they reported the characteristics and outcomes of cirrhotic patients undergoing extrahepatic surgery with preoperative TIPS. The outcomes of interest were: 1. Achievement of surgery after TIPS; 2. Mortality; 3. Perioperative transfusions requirements; and 4. Postoperative liver-related events (LRE). A DerSimonian and Laird random-effects meta-analysis was performed.

**Results:** Twenty-seven articles, including 426 patients, were included. Of these patients, 256 (60.1%) underwent preoperative TIPS to achieve portal decompression in anticipation of surgery, of which 70% ( $n = 179$ ) underwent preoperative TIPS placement in a bridge to surgery. In contrast, 77 underwent preoperative TIPS placement as a therapeutic tool for an LRE that was present/in progress when surgery was scheduled/planned. Random effects MA showed significantly lower odds of postoperative ascites if preoperative TIPS was created (2 studies: OR = 0.40, 95%CI: 0.22-0.72; I<sup>2</sup> = 0%). In contrast, the MA found no significant differences in 90-day mortality (3 studies: OR = 0.78, 95%CI: 0.33-1.85; I<sup>2</sup> = 21%), perioperative transfusion requirement (3 studies: OR = 0.95, 95%CI: 0.26-3.47; I<sup>2</sup> = 78%), postoperative hepatic encephalopathy (2 studies: OR = 0.97, 95%CI: 0.35-2.69; I<sup>2</sup> = 0%) and postoperative ACLF (3 studies: OR = 1.02, 95%CI: 0.15-6.8, I<sup>2</sup> = 78.9%).

**Conclusions:** Preoperative TIPS is safe in cirrhotic patients with portal hypertension who undergo surgical procedures and may have a potential role in postoperative ascites control.

#### P-50. LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES ESTÁN IMPLICADAS EN LA MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

Juan José Gallego<sup>1</sup>, Alessandra Fiorillo<sup>1</sup>, Franc Casanova-Ferrer<sup>1</sup>, Amparo Urios<sup>1</sup>, María-Pilar Ballester<sup>1,2</sup>, Lucia Durbán<sup>3</sup>, María Pilar Ríos<sup>3</sup>, Javier Megías<sup>4</sup>, Teresa San Miguel<sup>4</sup>, Andrea Cabrera-Pastor<sup>1</sup>, Adrià López-Gramaje<sup>1</sup>, Teresa Rubio<sup>5</sup>, Desamparados Escudero-García<sup>2</sup>, Paloma Lluch<sup>2</sup>, Vicente Felipo<sup>5</sup> y Carmina Montoliu<sup>1,4</sup>

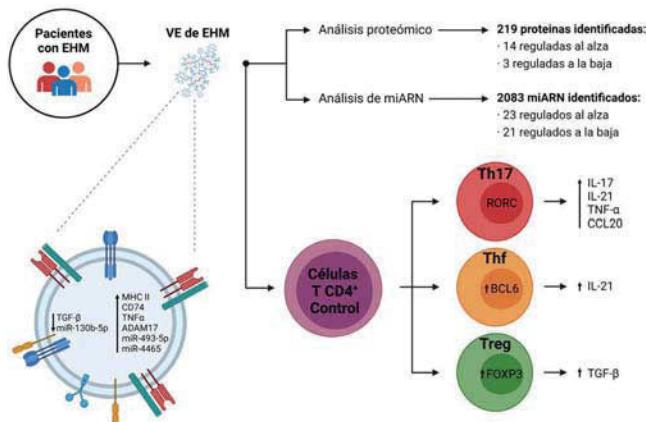
<sup>1</sup>Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA, Valencia, España. <sup>2</sup>Servicio de Medicina

Digestiva, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.  
 3Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. 4Departamento de Patología, Universidad de Valencia, España. 5Laboratorio de Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

**Introducción y objetivos:** La encefalopatía hepática mínima (EHM) se asocia con cambios en el sistema inmunitario, con el incremento del ambiente proinflamatorio y alteración de la diferenciación de los linfocitos T CD4+. El mecanismo que induce estos cambios no se conoce. Cambios en el contenido proteico y en miARNs de las vesículas extracelulares (VE) pueden tener un papel importante como mediadores de las alteraciones en el sistema inmunitario asociados con la EHM. El objetivo es evaluar si las VE de plasma de pacientes con EHM juegan un papel en la inducción del ambiente proinflamatorio y la alteración de la diferenciación a subtipos de linfocitos T CD4+ en pacientes con EHM.

**Métodos:** Se caracterizó el contenido proteico y de miARNs en VE de plasma de 50 pacientes cirróticos (27 sin y 23 con EHM) y 24 controles. Linfocitos T CD4+ de controles fueron cultivados con VE de plasma de los tres grupos de estudio y se analizó las citoquinas liberadas y la diferenciación a subtipos de linfocitos T CD4+.

**Resultados:** Las VE de plasma de pacientes con EHM presentan alterado el contenido en proteínas y miARNs y están enriquecidas en factores inflamatorios en comparación con controles y pacientes sin EHM. Las VE de plasma de pacientes con EHM modulan la liberación de las citoquinas pro-inflamatorias IL-17, IL-21 y TNF- $\alpha$  y de la citoquina antiinflamatoria TGF- $\beta$  en cultivos de linfocitos T CD4+ control.



**Conclusiones:** las VE de plasma pueden jugar un papel importante en la inducción de los cambios a nivel inmunológico observados en la EHM.

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

## P-51. ANÁLISIS PRELIMINAR DEL ESTUDIO MULTICÉNTRICO ANDALUZ “INFLUENCIA DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN EL ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE”

Maria del Carmen García Gavilán<sup>1</sup>, Marta Guerrero Misas<sup>2</sup>, Alberto García García<sup>3</sup>, Marta Casado Martín<sup>4</sup>, Laura Castillo Molina<sup>5</sup>, Yolanda Sánchez Torrijos<sup>6</sup>, Carmen Sendra<sup>7</sup> y José Miguel Rosales Zábal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>2</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Regional Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>3</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Especialidades Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>4</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Especialidades Torrecárdenas, Almería, España. <sup>5</sup>Unidad Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Jaén, España. <sup>6</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>7</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Elena, Huelva, España.

**Objetivos:** El objetivo principal fue analizar la posible asociación entre la toma crónica de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el *acute-on-chronic liver failure* (ACLF). Los objetivos secundarios fueron evaluar la asociación entre el uso crónico de IBP con cada forma de descompensación aguda dentro del ACLF y la mortalidad asociada al ACLF según la toma o no de IBP.

**Métodos:** Estudio de cohortes prospectivo andaluz de 7 hospitales, donde se incluyeron desde agosto 2020-2022, los pacientes que ingresaron con criterios de ACLF. Al ingreso se clasificaron como grupo expuesto o no expuesto, según la toma crónica de IBP. Se excluyeron aquellos con diagnóstico previo de hepatocarcinoma, inmunosupresión, cirugía del tracto digestivo y toma de IBP < 3 meses. Al ingreso se valoró el consumo crónico de IBP, tipo y dosis, así como de norfloxacino, rifaximina, lactulosa, estatinas, antiagregación/anticoagulación. Se determinó el score CLIF-C-OF al ingreso y CLIF-C-ACLF al ingreso, 3 y 7 días, el Child, MELD-Na y tipo de descompensación. Además, se recogieron variables analíticas de función hepática, renal y hematológica. Posteriormente, se registraron los ingresos en la unidad de cuidados críticos (UCI), los nuevos ingresos por ACLF y la mortalidad a los 28 días, 3 y 6 meses del episodio.

**Resultados:** Se incluyeron 49 pacientes (mediana de edad de 59 años), 29 no consumidores de IBP y 20 consumidores crónicos de IBP (80% omeprazol). En el 79,2% de los expuestos no se encontró una indicación para el consumo crónico del IBP. Como tratamiento habitual el 26,5% tomaban lactulosa, 10,2% rifaximina, 16,3% norfloxacino, 8,2% estatinas, 6,8% antiagregación crónica y 9,1% anticoagulación crónica. Al ingreso presentaban una mediana de CLIF-C-OF de 9, CLIF-C-ACLF de 52,50, Child de 10 y Meld-Na de 30. El tipo de descompensación más frecuente fue la encefalopatía hepática, seguida de la descompensación hidrópica y las infecciones (63,3%, 55,1% y 49% respectivamente). La infección respiratoria fue la más frecuente (20,4% de los casos), seguida de la peritonitis bacteriana espontánea (18,4%). El 45,8% falleció durante el ingreso y un 15,2% ingresó en UCI. Al analizar nuestra muestra, el grupo expuesto fue similar al no expuesto, no encontrándose inicialmente relación con la gravedad del ACLF ( $p = 0,40$  para el CLIF-C-OF y  $p = 0,49$  para el CLIF-C-ACLF), con la mortalidad durante el ingreso ( $p = 1,00$ ), a los 28 días ( $p = 0,89$ ) y a los 3 meses ( $p = 1,00$ ). Tampoco se encontró relación significativa con cada tipo de descompensación aguda dentro del ACLF. Se encontró una relación estadísticamente significativa con los niveles más elevados de creatinina ( $p = 0,027$ ) y los niveles más bajos de albúmina ( $p = 0,04$ ), aunque sin clara repercusión clínica.

**Conclusiones:** Según los resultados preliminares, el consumo crónico de IBP no parece influir en la gravedad del ACLF, así como tampoco con cada forma descompensación aguda dentro del ACLF ni con la mortalidad del episodio.

## P-52. EL CUESTIONARIO LDUST INCREMENTA LA CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PARA MORTALIDAD Y DESCOMPENSACIÓN DE LOS ÍNDICES CHILD Y MELD

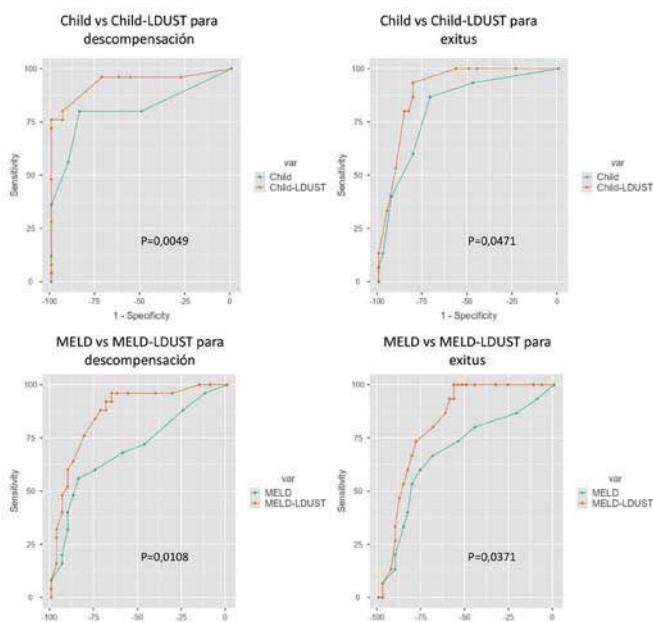
Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>, Elena Betoré Glaria<sup>1</sup>, Ana Belén Julián Gomara<sup>1,2</sup>, Carmen Yagüe Caballero<sup>1</sup>, Alejandro Sanz París<sup>2,3</sup>, Vanesa Bernal Monterde<sup>1,2</sup>, Eva María Fernández Bonilla<sup>1</sup>, Javier Fuentes Olmo<sup>1,2</sup>, María Pilar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

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISa), España. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>4</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), España. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CiberOBN), España.

**Introducción:** Los pacientes con cirrosis hepática tienen altas tasas de descompensación y *exitus*. Sin embargo, los modelos predictivos son subóptimos y no incorporan medición de resultados reportados por los pacientes (PROMS). El cuestionario LDUST está diseñado como cribado nutricional en pacientes con cirrosis hepática y podría complementar los modelos MELD y Child-Pugh.

**Métodos:** Estudio prospectivo, con seguimiento longitudinal. Se incluyeron a todos los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal atendidos en consultas del Hospital Miguel Servet durante abril de 2019. Como modelos de función hepática se utilizaron el MELD y el Child-Pugh. Los pacientes completaron el cuestionario LDUST. Se han utilizado modelos de regresión logística para calcular los coeficientes. Posteriormente se ha comparado mediante curvas ROC la capacidad predictora de los nuevos índices MELD-LDUST y Child-LDUST con los originales.

**Resultados:** Se incluyeron 57 pacientes (36,8% mujeres, edad media  $63,5 \pm 9,9$  años). El 56,1% eran Child A y la mediana de seguimiento fue de 41 meses. [34,3-53,5]. 25 (43,9%) pacientes se descompensaron y 15 (26,3%) fallecieron. En los modelos de regresión logística, la combinación del cuestionario LDUST con los modelos Child y MELD mejoraba la capacidad de predicción en ambos casos. El área bajo la curva del modelo Child-LDUST fue de 0,932 para descompensación y 0,904 para *exitus*. Para el modelo MELD-LDUST, el área bajo la curva para descompensación fue de 0,861 y para *exitus* de 0,824. Comparando las curvas ROC de los modelos combinados con los originales, los combinados fueron superiores significativamente: Child en descompensación (0,932 vs. 0,796,  $p = 0,005$ ) y *exitus* (0,904 vs. 0,819,  $p = 0,047$ ) y MELD en descompensación (0,861 vs. 0,710,  $p = 0,011$ ) y *exitus* (0,824 vs. 0,683,  $p = 0,037$ ).



**Conclusiones:** La combinación de los modelos de función hepática con la herramienta LDUST mejora la capacidad de predicción en pacientes ambulatorios con cirrosis.

## P-53. CHARACTERIZATION AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE IN LATIN AMERICAN: A MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY

Maria Hernández-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Francisco Idalsoaga<sup>4</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, Luis Antonio Díaz<sup>4</sup>, Gustavo Ayares<sup>4</sup>, Jorge Arnold<sup>4</sup>, Victor Meza<sup>5</sup>, Franco Manzur<sup>5</sup>, Joaquín Sotomayor<sup>5</sup>, Hernán Rodríguez<sup>5</sup>, Franco Chianale<sup>5</sup>, Sofía Villagrán<sup>5</sup>, Maximilano Schalper<sup>5</sup>, Pablo Villafranca<sup>5</sup>, María Jesús Veliz<sup>6</sup>, Paz Uribe<sup>6</sup>, Pablo Bustamante<sup>7</sup>, Herman Aguirre<sup>7</sup>, Javiera Busquets<sup>7</sup>, Gabriel Mezzano<sup>7</sup>, Juan Pablo Roblero<sup>8</sup> and Juan Pablo Arab<sup>4,9,10,11</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>5</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>6</sup>Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>7</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Salvador, Santiago, Chile. <sup>8</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>9</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>10</sup>Alimentiv, London, Ontario, Canada. <sup>11</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada.

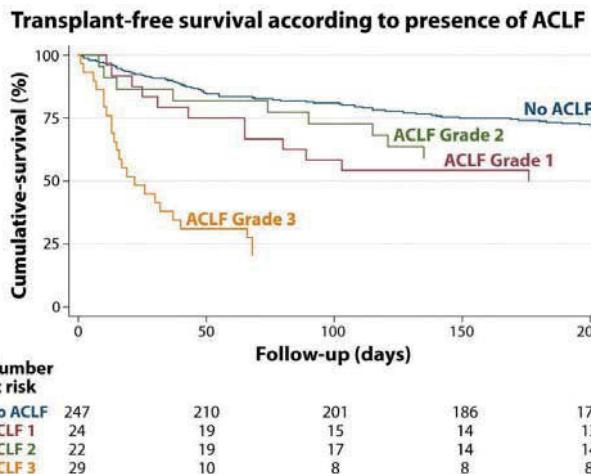
**Introducción:** Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome characterized by acute decompensation (AD) of chronic liver disease associated with organ failures (OFs) and high short-term mortality. Few ACLF reports have been published in Latin America.

**Objetivos:** To characterize patients with ACLF in a multicenter study in Chile, identifying triggers, OF, and survival at 30/90/180 days compared to those with AD without ACLF, and defining prognostic factors and alcohol intake (AI) effect on transplant-free survival (TFS).

**Métodos:** A retrospective cohort study of decompensated cirrhotic patients hospitalized in 3 centers in Chile between 2017-2019. ACLF criteria were applied according to the EASL-CLIF definition. We evaluated TFS using Kaplan-Meier curves and Cox regression.

**Results:** 398 patients were included, median age  $65.3 \pm 11.7$ , 50.5% female, 91 (22.9%) presented ACLF (8% ACLF-1, 6.3% ACLF-2, 8.6% ACLF-3); 6.6% underwent liver transplantation. Patients with ACLF were younger (63.6 vs. 66.0;  $p = 0.045$ ) and had a higher MELD-Na (27 [23-32] vs. 17 [13-23];  $p < 0.001$ ) and APACHE II scores (20.5 [16-25] vs. 14 [10-15];  $p < 0.001$ ) at admission. The most common triggers in both groups were infections (42.4%), gastrointestinal bleeding (23.2%), and AI (31.3%). Among decompensating factors, the presence of acute kidney injury at admission was associated with higher mortality (HR 2.2, 95%CI: 1.4-3.4;  $p < 0.001$ ). The main OF during hospitalization were renal (60.4%), circulatory (49.5%), and brain (48.4%). All OFs were more frequent in ACLF-3, except renal failure (greater in ACLF-1). TFS at 180 days was 73.7% in patients without ACLF and 40% in ACLF ( $p < 0.001$ ). In a Cox regression adjusted by age and sex, TFS was significantly lower in ACLF-3, when compared with patients without ACLF (HR 3.7, 95%CI: 2.3-5.7;  $p < 0.001$ ) (Fig.).

**Conclusions:** ACLF is an entity of younger patients, with lower global and TFS at 180 days and multiple OF compared to decompensated cirrhotic patients without ACLF.



#### P-54. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A METAMIZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA TRAS UNA CIRUGÍA ORTOPÉDICA MAYOR

Lidia Canillas<sup>1,2,3</sup>, Amalia Pelegrina<sup>2,3,4</sup>, Elena Colominas-González<sup>3,5</sup>, Aina Salis<sup>3</sup>, César Enriquez-Rodríguez<sup>2,3</sup>, Antonia Caro<sup>1</sup>, Marc Puigvehí<sup>1,2</sup>, Teresa Broquetas<sup>1,2</sup>, Susana Coll<sup>1,2</sup>, Nuria Cañete<sup>1,2</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>1,2</sup>, Xavier Bessa<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos Álvarez<sup>6</sup> y Jose A. Carrión<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>2</sup>IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital del Mar, Barcelona, España.

**Introducción:** El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metamizol es frecuente después de una cirugía ortopédica y traumatológica (COT), pero pueden producir insuficiencia renal aguda (AKI) en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA). **Objetivos:** evaluar en pacientes con EHCA sometidos a COT: 1) porcentaje de pacientes tratados con metamizol/AINE, y desarrollo de AKI, 2) la asociación entre el tratamiento con metamizol/AINE y el desarrollo de AKI.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y unicéntrico, en pacientes con EHCA intervenidos durante 2010-2019 de COT mayor (grandes articulaciones y amputaciones). Se recogieron datos de la EHCA, comorbilidad, intervención, tratamiento con metamizol/AINEs, AKI, tipo de AKI (Kidney Disease Improving Global Guidelines), y hemorragia postoperatoria (digestiva o partes blandas). Las diferencias se compararon con una chi-cuadrado o U-Mann Whitney, y el análisis multivariado con una regresión logística binaria.

**Resultados:** Se han excluido 13 (11%) de los 123 pacientes sometidos a COT por falta de datos. La mediana (RIQ) de edad fue 73 (62-82) años, y 61 (55%) eran mujeres. La EHCA era viral en 52 (47%) y alcohólica en 40 (36%); el Child-Pugh era A en 59 (75%). La estancia hospitalaria fue de 11 (5-18) días. Se dispensaron AINE en 23 (21%), metamizol + AINE en 17 (15%) y metamizol en 45 (41%). Durante el ingreso, se objetivó AKI en 25 (23%) pacientes: 20 (80%) AKI-I, 4 (16%) AKI-II y 1 (4%) AKI-III. En los pacientes con AKI, se administró metamizol en 19 (76%), metamizol + AINE en 3 (12%), y ninguno de estos fármacos en 3 (12%) ( $p < 0,001$ ). La edad de los pacientes con AKI fue superior (83 vs. 70 años;  $p = 0,001$ ). Desarrollaron AKI el 36% (22/62) de los tratados con metamizol respecto el

6% (3/49) sin metamizol ( $p < 0,001$ ); y el 36% (8/22) de los pacientes con hemorragia respecto el 19% (17/89) sin hemorragia ( $p = 0,08$ ). La presencia de AKI no se relacionó con la hipertensión arterial, diabetes, Child-Pugh, hipertensión portal ni el ASA ( $p = ns$ ). En el análisis multivariado, la edad [aOR 1,06 (1,01-1,11);  $p = 0,01$ ] y el uso de metamizol [aOR 8,01 (2,18-29,47)  $p < 0,01$ ] se asociaron con la aparición de AKI.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes con EHCA, el uso de metamizol después de una cirugía ortopédica y traumatológica fue muy frecuente, y se relacionó con la aparición de insuficiencia renal aguda durante el ingreso.

#### P-55. UTILIDAD CLÍNICA DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA Y ESPLÉNICA EN EL MANEJO DE PACIENTES QUE VIVEN CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

Carmen Lara Romero<sup>1,2</sup>, María del Barrio Izazeta<sup>3</sup>, María Carmen Rico<sup>1,2</sup>, Belén Pino<sup>4</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>1,5,6</sup>

<sup>1</sup>UGC Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>2</sup>Ciberehd, España. <sup>3</sup>UGC Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, España. <sup>6</sup>Universidad de Sevilla, España.

**Introducción:** La hipertensión portal es responsable de la progresión de las enfermedades hepáticas y el desarrollo de complicaciones. En pacientes con elastografía hepática < 10 kPa se descarta enfermedad hepática avanzada.

**Objetivos:** a) Analizar la prevalencia de hipertensión portal y enfermedad vascular portosinusoidal en pacientes con enfermedad hepática; b) Identificar parámetros no invasivos de sospecha de EVPSH y/o HTP oculta; c) valorar el impacto clínico de la rigidez esplénica elevada.

**Métodos:** Cohorte prospectiva de 276 pacientes consecutivos sometidos a estudio de elastografía hepática y esplénica (Fibroscan 630, Echosens, Francia). Los umbrales de enfermedad avanzada fueron LSM > 10 kPa de HTP SSM > 45 kPa. Se valoró: función hepática, renal, metabólica, tratamiento concomitante, ecografía, endoscopia, histología y hemodinámica. Análisis estadístico: t-Student, ANOVA, chi-cuadrado, coeficiente de Spearman, U-Mann-Whitney, Wilcoxon, Regresión logística y correlación lineal.

**Resultados:** 23/154 casos (14,9%) tenían SSM > 45 kPa y LSM < 10 kPa, frente a 56/122 (45,9%) con LSM > 10 kPa;  $p < 0,001$ . Los parámetros predictores de SSM > 45 kPa y LSM < 10 kPa se recogen en la tabla (plaquetas, INR, Child-Pugh y MELD 3.0), en el análisis multivariante, la cifra de plaquetas y el MELD 3.0 se relacionaron independientemente con SSM > 45 kPa y LSM < 10 kPa. La tasa de descompensaciones (encefalopatía hepática, ascitis o hemorragia por varices) fue del 1,5% en pacientes con LSM < 10 kPa y SSM < 45 kPa (2/131), frente al 13% en pacientes con LSM < 10 kPa y SSM > 45 kPa (3/23), 15,4% en pacientes con LSM > 10 kPa y SSM < 45 kPa (10/65) y del 44% en pacientes con LSM > 10 kPa y SSM > 45 kPa (24/54);  $p < 0,0001$ .

| Variable   | Análisis univariado  |                     | Análisis multivariado |                     |         |
|------------|----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------|
|            | SSM≤45kPa<br>(n=129) | SSM>45kPa<br>(n=23) | p                     | HR (IC95%)          | p       |
| Plaquetas  | 240±83               | 173±112             | <0,001                | 0,982 (0,973-0,991) | =0,008  |
| INR        | 0,99±0,18            | 1,13±0,29           | <0,073                |                     |         |
| MELD 3.0   | 6,93±0,98            | 8,75±2,93           | <0,055                | 1,335 (1,002-1,778) | P=0,048 |
| Child-Pugh | 5,0±0,0              | 5,75±1,36           | <0,082                |                     |         |

**Conclusiones:** SSM permite detectar hasta un 15% de casos de HTP/ EVPSH oculta en pacientes LSM < 10 kPa y SSM > 45 kPa. En pacientes con elastografía hepática < 10 kPa el descenso de la cifra de plaquetas o el incremento del MELD 3.0 deben hacer sospechar HTP. SSM alterado se asocia a mayor número de eventos hepáticos.

## P-56. MEJORÍA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA TRAS UNA INTERVENCIÓN CLÍNICA. ESTUDIO CUASIEXPERIMENTAL

Xavier Xiol Quingles<sup>1,2</sup>, Alberto Amador Navarrete<sup>1,2</sup>, Silvia Salord Vila<sup>1,2</sup>, Marta García Guix<sup>1,2</sup>, Elisabet Maristany Bosch<sup>1,2</sup>, Alba Cachero Ros<sup>1,2</sup>, M. Carme Balilielas Comellas<sup>1,2</sup>, Rosa Rota Roca<sup>1,2</sup> y José Castellote Alonso<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, España. <sup>2</sup>IDIBELL, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** La actualización de los hepatólogos en el seguimiento ambulatorio de los pacientes con cirrosis hepática puede mejorar la calidad asistencial de los pacientes y prevenir complicaciones. En 2017 realizamos un estudio para evaluar la calidad de la asistencia prestada de forma ambulatoria a los pacientes con cirrosis hepática. El objetivo de nuestro estudio actual es comprobar la variación en los ítems de calidad asistencial después de una intervención clínica, comparado con los datos pre-intervención, según el grado de cumplimiento de los indicadores y según la experiencia del médico tratante.

**Métodos:** Estudio cuasiexperimental. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática y visitados en el segundo semestre de 2017 en el primer estudio, evaluándose indicadores relacionados con cinco áreas de calidad asistencial: registrar etiología de la cirrosis y valoración de la gravedad, cribado de hepatocarcinoma, profilaxis de la hemorragia variceal y vacunación. Posteriormente, se realizó una intervención en forma de protocolo asistencial detallado, sesión clínica y elaboración de check-list y se revisaron los mismos indicadores post-intervención en una muestra de pacientes durante el segundo semestre de 2019. Se elaboró posteriormente un análisis comparativo de los indicadores antes y después de la intervención.

**Resultados:** Durante el segundo período se incluyeron 280 pacientes, que se compararon con los 324 pacientes incluidos en el estudio anterior. La intervención mejoró, de manera significativa, los siguientes indicadores de calidad en el análisis global: valoración de la gravedad (91,2 vs. 74,7%, p = 0,000), ecografía semestral realizada (96,5 vs. 90,6%, p = 0,005), registro de dosis de betabloqueantes (60,9 vs. 43,9%, p = 0,006), vacunación VHB (70,5 vs. 60,2%, p = 0,008) y vacunación del neumococo/gripe (71,5 vs. 56,5%, p = 0,000) post vs. preintervención. No se observaron diferencias respecto a registrar la etiología, la endoscopia inicial y sucesivas de screening de varices ni en la profilaxis de la hemorragia. Según categoría del médico, los senior mejoraron en la valoración de la dosis de betabloqueantes, valoración de gravedad y vacunación, los facultativos jóvenes en la ecografía semestral y la gravedad y los residentes en la ecografía semestral y la vacunación.

**Conclusiones:** La actualización de los médicos en el seguimiento ambulatorio a pacientes con cirrosis ha mejorado los ítems de calidad asistencial, predominantemente en la valoración de gravedad, cribado de hepatocarcinoma y vacunación, y es una medida efectiva para mantener una asistencia sanitaria de calidad.

## P-57. PERSISTENCIA DE VARICES ESOFÁGICAS A PESAR DE ELIMINAR EL FACTOR ETIOLÓGICO Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA. ESTUDIO PRUEBA DE CONCEPTO EVALUANDO EL GPVH Y EL GPP

Pol Olivas Alberch<sup>1,2,3</sup>, Jose Antonio Carrión<sup>4</sup>, Alexandre Soler Parromat<sup>5</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>3,6</sup>, Sabela Lens<sup>1,3</sup>, Jose Ferrusquía-Acosta<sup>7</sup>,

Valeria Perez-Campuzano<sup>1,2,3</sup>, Fanny Turón<sup>1,2,3</sup>, Anna Baiges<sup>1,2,3</sup>, Joan Carles García-Pagán<sup>1,2,3</sup>, María Angeles García-Criado<sup>5</sup> y Virginia Hernández-Gea<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Barcelona Hemodynamic Laboratory, Health Care Provider of the European Reference network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. <sup>4</sup>Liver Section Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>5</sup>Department of Radiology, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>6</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

<sup>7</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Parc Taulí, Sabadell, España.

**Introducción:** La eliminación del factor etiológico en pacientes con cirrosis hepática (CH) mejora la fibrosis y reduce la hipertensión portal (HP) a nivel sinusoidal. En modelos animales, a pesar de la mejoría de la fibrosis, la persistencia de alteraciones vasculares en el territorio esplácnico puede perpetuar la HP. Este fenómeno no se ha descrito en humanos, pero si la persistencia o desarrollo de varices esofágicas (VE) tras control del agente etiológico a pesar de la reducción del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) por debajo del valor de HP clínicamente significativa (HPCS = GPVH ≥ 10 mmHg). Si las VE reflejan la existencia de HP presinusoidal no identificable por el GPVH o si pueden persistir en ausencia de HP no es conocido y representa el objetivo de nuestro estudio.

**Métodos:** Estudio prueba de concepto incluyendo pacientes con CH por alcohol o hepatitis C con persistencia de VE a pesar de GPVH < 10 mmHg tras al menos 5 años de abstinencia o respuesta viral sostenida (RVS), respectivamente. Tras la aceptación para participar en el estudio, se realizó la medición directa de la presión portal (PP) mediante punción portal percutánea ecoguiada. La presión de la vena hepática enclavada (PSHE) y vena hepática libre (PSHL) se midieron por vía transyugular en el mismo momento. El GPVH se calculó como la diferencia entre la PSHE y la PSHL y el GPP como la diferencia entre la PP y la PSHL. Todos los pacientes con tratamiento betablockante lo interrumpieron 4 días antes del procedimiento.

**Resultados:** Evaluamos 10 pacientes, pero 2 se excluyeron por anatomía desfavorable para la punción portal. La edad en el momento de la punción era 56 años (55-63) y el 75% eran hombres. Seis pacientes tenían CH por VHC y dos CH por OH. Todos los pacientes tenían gastroscopia, analítica, elastografía hepática (LSM) e imagen abdominal en los últimos seis meses. En el momento de la punción portal todos tenían la vena porta permeable y estaban compensados (Child de 5 y MELD de 8), 3 (37,2%) tenían esplenomegalia con un diámetro del bazo de 13,2 cm (10-15,4) y 7 (87,5%) tenían trombopenia con un valor de plaquetas de  $129.500 \times 10^6$  (73.000-171.000). El valor de LSM fue de 18,6 kPa (12,1-23,6) comprendido en todos los casos entre 12-25 kPa. Las VE eran grandes en 3 pacientes y 6 estaban en profilaxis primaria/secundaria. No existieron diferencias significativas entre la PSHE 19 mmHg (17-20) y la PP 18 mmHg (16-19,5), ni tampoco entre el GPVH 7 mmHg (6-8,5) y el GPP 6,5 mmHg (5-8). Se observó una buena correlación entre GPP y GPVH. A pesar de la presencia de VE ningún paciente presentó HPCS valorada por GPVH o por GPP. No hubo complicaciones en el estudio.

**Conclusiones:** El GPVH refleja correctamente el GPP tras la eliminación del factor etiológico de la CH. Las VE pueden persistir tras la abstinencia de alcohol o la RVS incluso en pacientes sin HPCS. El riesgo de sangrado de estas VE y la necesidad de tratamiento debería evaluarse en estudios futuros.

**P-58. LA PRESENCIA DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA, FRAGILIDAD Y MALNUTRICIÓN EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA PREDICEN MORTALIDAD Y COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO Y EN LOS MESES POSTERIORES AL ALTA**

Carmen Yague Caballero<sup>1</sup>, Javier Fuentes Olmo<sup>1,2</sup>  
y Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto Aragonés de Investigación Sanitaria, Zaragoza, España.

**Introducción:** La malnutrición, la encefalopatía hepática mínima y la fragilidad son complicaciones estrechamente relacionadas entre sí, muy prevalentes en los pacientes con cirrosis y que frecuentemente aparecen de forma concomitante. En estudios realizados en pacientes ambulatorios y en lista de trasplante hepático, la presencia de malnutrición, fragilidad o encefalopatía mínima ha demostrado capacidad pronóstica de la progresión de la enfermedad, pero son escasos los estudios en el paciente hospitalizado. El objetivo del presente estudio es realizar una valoración integral de los pacientes con cirrosis descompensada que requieren ingreso y evaluar la relación del estado basal al ingreso con la evolución y el desarrollo de complicaciones durante el mismo y en los meses posteriores.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, observacional, prospectivo, realizado en la unidad de hospitalización del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron por cirrosis hepática descompensada durante los meses de mayo a octubre de 2022. En las primeras 24 horas de ingreso se realizaban a todos los pacientes el test Liver Frailty Index para valorar la fragilidad, el Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) para evaluar la encefalopatía mínima y Minimal Nutritional Assessment Short-F or r m (MNA-SF) para cribado nutricional. Posteriormente se han analizado las complicaciones hospitalarias, el tiempo de estancia, la tasa de *exitus* y la tasa y tiempo de reingreso.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes (40% mujeres, edad media  $64,1 \pm 12,4$ ). El 20% eran Child A. El 75% de los pacientes presentaban encefalopatía mínima, el 65% eran frágiles y un 25% presentaban riesgo de malnutrición. El 80% tenía alguna de las 3 condiciones y un 20% presentaban las tres. La encefalopatía mínima se asoció al desarrollo de encefalopatía abierta durante el ingreso ( $66,7$  vs.  $12,5\%$ ,  $p = 0,017$ ). El diagnóstico de fragilidad también se asoció a una mayor tasa de desarrollo de encefalopatía abierta ( $61,5$  vs.  $14,3\%$ ,  $p = 0,043$ ). El cribado positivo de malnutrición según el MNA-SF se asoció a ingresos más prolongados ( $13,4 \pm 7,6$  vs.  $6,7 \pm 3,8$ ,  $p = 0,017$ ). La presencia simultánea de las tres condiciones analizadas se asoció con mayor riesgo de desarrollo de encefalopatía abierta ( $100$  vs.  $31,2\%$ ,  $p = 0,028$ ) y descompensación edematoascítica ( $75$  vs.  $25\%$ ,  $p = 0,028$ ) en el ingreso, así como con una estancia más prolongada ( $16 \pm 5,6$  vs.  $6,5 \pm 3,8$ ,  $p = 0,041$ ) y mayor mortalidad ( $50$  vs.  $6,2\%$ ,  $p = 0,028$ ).

**Conclusiones:** La presencia de fragilidad, encefalopatía hepática mínima y malnutrición al ingreso tiene importantes implicaciones pronósticas, prediciendo mayor riesgo de descompensación, ingreso hospitalario más prolongado y mayor mortalidad durante el ingreso y tras el alta.

**P-59. VALIDACIÓN DEL CONTAJE CELULAR AUTOMÁTICO BASADO EN IMPENDACIOMETRÍA Y CITOMETRÍA DE FLUJO EN MUESTRAS DE LÍQUIDO ASCÍTICO**

Aitor Odriozola Herrán<sup>1</sup>, Ángela Antón Rodríguez<sup>1</sup>,  
Ángela María Puente Sánchez<sup>1,2</sup>, Romina García Sardina<sup>3</sup>,  
David San Segundo Arribas<sup>4</sup>, María Martino González<sup>5</sup>,  
María del Barrio Azaceta<sup>1</sup>, Sara Alonso Fernandez<sup>1</sup>,

Victor José Echavarria Rodríguez<sup>1</sup>, Andrea González Pascual<sup>1</sup>,  
Carmen Ribes Peiró<sup>1</sup>, Carlos Gutierrez Garcia<sup>1</sup>,  
Clara Esparza del Valle<sup>3</sup>, Elena González López<sup>4</sup>,  
Mónica Renuncio García<sup>4</sup>, Alejandra Comins Boo<sup>4</sup>,  
Marcos López Hoyos<sup>2,4,6</sup>, Antonio Cuadrado Lavin<sup>1,2</sup>,  
Emilio Fábrega Garcia<sup>1,2</sup>, Juan Irure Ventura<sup>4</sup>, Adriel Roa Bautista<sup>4</sup>,  
Carolina Castro Hernandez<sup>4</sup>, Dzmitry Mikhalkovich<sup>4</sup>,  
Nerea Mota Pérez<sup>4</sup>, Javier Crespo Garcia<sup>1,2</sup>  
y José Ignacio Fortea Ormaechea<sup>1,2</sup>

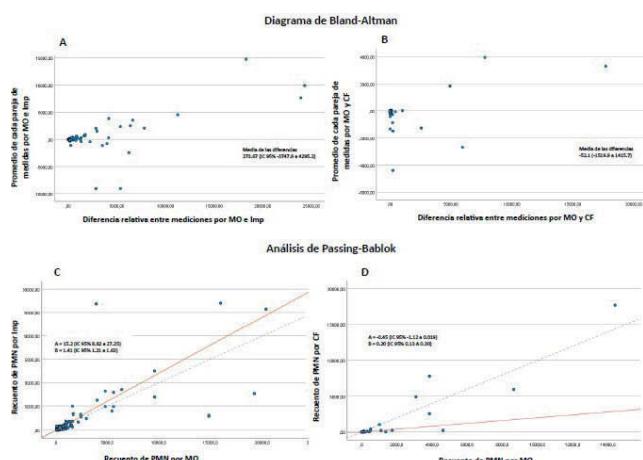
<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

<sup>2</sup>Universidad de Cantabria, Santander, España. <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

**Introducción:** La prueba de referencia para el recuento de polymorfonucleares (PMN) en líquido ascítico es el contaje manual por microscopía óptica (MO). Unos pocos estudios han objetivado una buena correlación entre el recuento por MO y el automático basado en impedanciometría (Imp) y citometría de flujo (CF). Nuestro objetivo fue evaluar la precisión de estas técnicas en el recuento de PMN y en el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) ( $> 250/\text{mm}^3$  PMN).

**Métodos:** Estudio unicéntrico prospectivo que incluyó apacientes sometidos a paracentesis entre enero de 2020 y agosto de 2022. El recuento se realizó en cámara de Neubauer (MO), DxH 900 Beckman Coulter (Imp), y AQUIOS CL (CF). La concordancia entre las técnicas con la MO se evaluó mediante el cociente de correlación intraclass (CCI) y los métodos Bland-Altman (BA) y Passing-Bablok (PB). El gold estándar para el diagnóstico de PBE fue la MO, obteniéndose el área bajo la curva (AUC) y el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

**Resultados:** Se incluyeron 330 paracentesis de 98 pacientes, 213 (64,5%) diagnósticas. El origen de la ascitis fue la cirrosis en 290 (87,9%). El CCI fue de 0,78 (IC95%, 0,70-0,83;  $p < 0,001$ ) para la Imp y de 0,92 (0,88-0,94;  $p < 0,001$ ) para la CF. El diagrama de BA mostró unos límites de acuerdo más amplios para la Imp (Figuras A y B) y el método de PB mostró diferencias de tipo constante y proporcional para la Imp (i.e. Imp y MO son técnicas no comparables), y solo de tipo proporcional para la CF (Figuras C y D) (i.e. necesidad de ajuste de calibración). 33 (10%) pacientes tuvieron PBE. El AUC, VPP y VPN para la Imp fue de 0,96, 79,4% y 97,7%, y para la CF de 0,98, 100% y 94,8%.



**Conclusiones:** En comparación con la Imp, la CF mostró una mayor concordancia y fiabilidad para el diagnóstico de PBE, pero su implementación en la práctica clínica requiere valorar si ha de realizar un ajuste de calibración.

#### P-60. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA UTILIZACIÓN TIPS MEDIANTE PRÓTESIS CUBIERTA DE 10-MM EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS. ESTUDIO DE COHORTE RETROSPETIVO

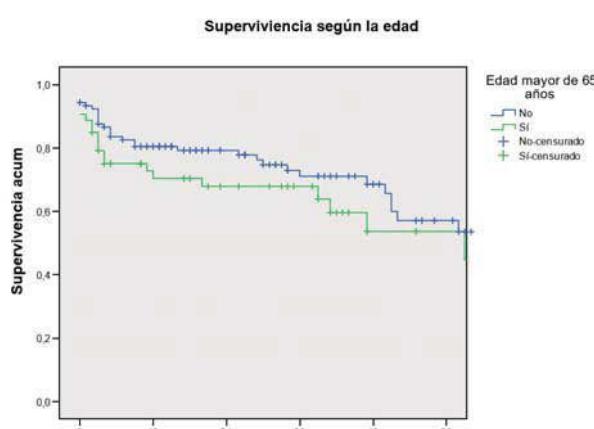
Samuel Juan Fernández-Prada<sup>1</sup>, Esteban Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>, Cristina Martínez Cuevas<sup>1</sup>, Alicia Sanjosé Crespo<sup>1</sup>, Félix García-Pajares<sup>1</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>1</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>1</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Hermógenes Calero-Aguilar<sup>2</sup>, Elena Villacastín-Ruiz<sup>2</sup>, Rebeca Pintado-Garrido<sup>2</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La utilización de TIPS es una opción eficaz para el manejo de complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Sin embargo, se desconocen los datos de eficacia y seguridad de la utilización de TIPS en pacientes mayores. El objetivo principal fue el evaluar la tasa de éxito técnico en pacientes mayores de 65 años.

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo incluyendo todos los TIPS realizados entre 2009 y 2022. Se agruparon en 2 grupos,  $\geq 65$  años y  $< 65$  años. Se consideró éxito técnico como la implantación correcta de prótesis cubierta de 10 mm y creación de shunt portosistémico. Se describieron las complicaciones inmediatas durante el mismo ingreso y complicaciones tardías aquellas que requirieron ingreso. Se describió la supervivencia mediante método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Durante este periodo se realizaron 201 TIPS, 133 pacientes  $< 65$  años y 68 pacientes  $\geq 65$  años. Respecto a las características basales, incluyendo indicación, sexo, función hepática, Na basal, albúmina, bilirrubina total basal e INR eran similares, excepto la creatinina basal que era superior en pacientes  $\geq 65$  años ( $< 65$  años: 0,83 mg/dl vs.  $\geq 65$  años: 1,1,  $p = 0,006$ ). El éxito técnico fue similar en ambos grupos (86,4 vs. 80,9%;  $p = 0,31$ ). Las complicaciones inmediatas fueron similares (23,3 vs. 25%;  $p = 0,79$ ). Tampoco se observaron diferencias respecto al éxito clínico (87,1 vs. 93,7%,  $p = 0,17$ ) ni respecto a las complicaciones tardías (39,7 vs. 42,6%,  $p = 0,7$ ), ni al desarrollo de encefalopatía hepática (21,1 vs. 26,5%,  $p = 0,39$ ). Tras una mediana de 66 meses (RIC 30-122) de seguimiento, 20 pacientes  $< 65$  años requirieron trasplante hepático vs. 3 pacientes  $\geq 65$  años (15,4 vs. 4,5%,  $p = 0,026$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia ( $\log rank p = 0,13$ ).



**Conclusiones:** La implantación del TIPS en pacientes mayores parece una opción eficaz y segura, sin diferencias respecto a la implantación en pacientes menores de 65 años.

#### P-61. IMPACTO Y ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE TRES DETERMINACIONES EN LA MEDICIÓN DE LA ELASTICIDAD HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (FIBROSCAN®)

Carlos Valdivia Krag, Daniela Samantha Ortiz Chimbo, Antonio Cerezo Ruiz, Ana María Monobel Lancho y Antonio Reyes López

UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España.

**Introducción:** La medición de la rigidez hepática (LSM) mediante FibroScan® es considerado un método rápido y no invasivo para evaluar la fibrosis hepática en pacientes con diversas patologías hepáticas, y así decidir estrategias de tratamiento, predecir el pronóstico y monitorizar la progresión de la enfermedad. Se recomiendan una serie de condiciones para asegurar la fiabilidad de la técnica, entre ellas la realización de 10 mediciones válidas (VM), sin embargo, las recomendaciones no se basan en evidencia científica establecida.

**Objetivos:** Primarios: evaluar la correlación y grado de acuerdo entre un protocolo alternativo de tres mediciones frente al protocolo estándar de diez mediciones para determinar el grado de elasticidad hepática mediante elastografía de transición (ET). Secundario: analizar el impacto clínico sobre el grado de fibrosis (F) de la aplicación del protocolo alternativo frente al estándar.

**Métodos:** Se recogieron de forma prospectiva las diez mediciones preceptivas de LSM obtenidas mediante ET (Fibroscan®) en 109 pacientes consecutivos que se realizaron la prueba diagnóstica por distintas indicaciones en nuestro centro, desde el 1 de abril al 23 de junio 2022. En un primer momento, se aplicó tanto el coeficiente de correlación lineal de Pearson ( $r$ ) como el diagrama de Bland-Altman para evaluar el grado de correlación y acuerdo respectivamente entre la mediana del protocolo estándar y la del protocolo alternativo de los mismos pacientes. En un segundo tiempo, se comparó el grado de fibrosis (F) obtenido según los dos protocolos, valorando la migración entre grupos resultante del uso del nuevo protocolo.

**Resultados:** Se obtiene un Coeficiente de correlación lineal de Pearson de  $r = 0,978$  ( $p < 0,001$ ) que muestra una alta correlación entre la mediana de las tres y las diez primeras medidas válidas. El diagrama de Bland-Altman muestra un buen grado de acuerdo con una media de la diferencia de elasticidad hepática entre las dos modalidades de medición de  $-0,509 \pm 2,105$  KPa, estando los límites de acuerdo alrededor de la media situados entre -2,61 y 1,59 KPa con un 95% de confianza. El protocolo alternativo de medición no alteró el grado de fibrosis en un 89% de los pacientes.

**Conclusiones:** La realización de tres VM obtenidas mediante ET tiene una buena correlación y grado de acuerdo respecto a la realización de diez mediciones, sugiriéndose como una cantidad suficiente de mediciones para valorar el LSM. La realización de tres mediciones no implica grandes cambios en el grado fibrosis (F) resultante. El empleo de tres MV para determinar el LSM podría permitir el acceso de esta técnica no invasiva a un mayor número de pacientes, y mejorar el rendimiento de los equipos de ultrasonidos.

#### P-62. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE (IHAG): EXPERIENCIA DE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Carmen Alonso-Martín<sup>1</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Ramón Sánchez-Ocaña Hernández<sup>1</sup>, Esteban Fuentes Valenzuela<sup>1</sup>,

Carolina Almohalla-Álvarez<sup>1</sup>, Félix García Pajares<sup>1</sup>, Guillermo Javier Posadas Pita<sup>2</sup>, Jesús Sánchez Ballesteros<sup>2,2</sup> y Gloria Sánchez-Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La IHAG es un síndrome infrecuente caracterizado por un deterioro severo de la función hepática sobre un hígado previamente sano. La supervivencia del cuadro ha mejorado desde la introducción del trasplante hepático (TOH) que consigue supervivencias al año hasta del 70%. Se sabe que el traslado precoz a unidades de referencia, identificar precozmente la etiología y administrar un tratamiento específico si es posible permite alcanzar una supervivencia libre de trasplante hasta en la mitad de los casos.

**Objetivos:** Describir las características de pacientes ingresados por IHAG en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital de referencia de trasplante hepático en 10 años: etiología, supervivencia libre de trasplante, el uso de medidas de soporte hepático extracorpóreo y tasa de pacientes trasplantados.

**Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los pacientes con IHAG incluidos en una base de datos prospectiva de una unidad de cuidados críticos de hepatología y TOH durante el periodo comprendido entre enero de 2011 y septiembre de 2022.

**Resultados:** En el periodo de estudio, ingresaron en UCI 34 pacientes por IHAG, con una incidencia media de 1,4 casos por millón de población. El 51% varones, la edad media fue 45 años (rango 42-66). La etiología más frecuente fue la tóxica (29,41%) desconocida en el 23,52%, enfermedad autoinmune en el 20,58% y virus hepatotropos en el 17,64%. Se utilizaron sistemas de depuración extracorpórea en 70,6% de los pacientes (50% diálisis, 25% plasmaféresis de alto volumen y 4,16% MARS). En 7 pacientes (20,58%) se inició tratamiento dirigido a su patología de base. Finalmente, 22 pacientes (64,7%) tenían indicación de trasplante, pero solo 8 cumplían criterios para TOH. Finalmente se trasplantaron 16 pacientes (47% del total IHAG). La mayoría de los pacientes trasplantados eran de etiología desconocida 37,5%, el 25% por tóxicos, el 18,75% viral y el 18,75% autoinmune. La supervivencia al año del trasplante fue del 81%. De los 18 pacientes no trasplantados fallecieron 8 (23% del total). La supervivencia libre de trasplante fue de 29,41% (10/34), pero la supervivencia global de la serie fue 67,64%. De los 10 pacientes que sobrevivieron libres de trasplante: todos fueron admitidos en UCI de manera precoz en menos de 24h desde el inicio de la encefalopatía, en 6 se realizó algún tipo de terapia depurativa y en 7 se inició tratamiento dirigido a su patología de base.

**Conclusiones:** La incidencia de IHAG en nuestra CCAA es 1,4 casos/millón población, similar a la publicada previamente. El diagnóstico y la derivación precoz a una UCI especializada en cuidados hepáticos se ha relacionado con un aumento de la supervivencia en los pacientes con IHAG. En nuestro medio, la etiología tóxica fue la más frecuente, pero los pacientes con etiología desconocida tuvieron peor pronóstico y precisaron más TOH. Los sistemas de asistencia extracorpórea se han posicionado como terapias prometedoras en este campo.

#### P-63. TEST DE OLFATO UPSIT® COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA ENCUBIERTA (COVERT HEPATIC ENCEPHALOPATHY, CEH)

Sonia Albertos Rubio<sup>1</sup>, Marta Arroyo Huidobro<sup>2</sup> y Jessica Garcés Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterología y Hepatología, Hospital Garraf-Alt Penedès, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Geriatría, CSAPG, España.

<sup>3</sup>Investigación, CSAPG, España.

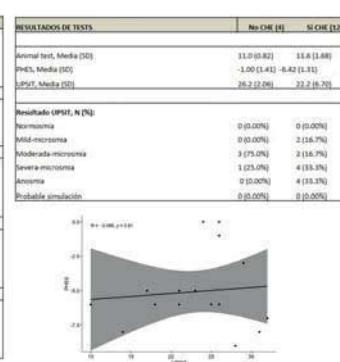
**Introducción:** La encefalopatía hepática encubierta (CEH) del cirrótico es difícil de detectar en la práctica clínica, requiriendo la realización de test psicométricos, como el PHES, que pese a su complejidad, es considerado el *gold standard* (Lauridsen M. J Clin Exp Hepatol. 2018). Existe una correlación positiva entre el grado de EH abierta y la anosmia (Heiser C. Ann Hepatol. 2018). Sin embargo, no se ha valorado la en pacientes con CEH. La prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (UPSIT®), compuesta por 40 olores microencapsulados, es la prueba olfatoria más fiable. Su realización es de 10-15 minutos (Doty R. Laryngoscope. 1984).

**Objetivos:** Objetivo principal: valorar si la función olfatoria se ve alterada en pacientes con CEH, mediante la comparación de PHES con el test del olfato UPSIT®.

**Métodos:** Estudio piloto transversal observacional de validez diagnóstica, en pacientes cirróticos. Se incluyeron cirróticos compensados y con West-Haven < 2, realizando el mismo test UPSIT y PHES. Se consideró que el paciente presentaba CEH si tenía una PHES patológico. Se excluyeron pacientes con coexistencia de factores precipitantes de la EH, comorbilidad neurológica o psiquiátrica que dificulte la valoración de la EH y alteraciones en el olfato (cuestionario).

**Resultados:** Se incluyen 16 cirróticos: 12 presentaban CEH y 4 no. La presencia de anosmia fue de 0% en pacientes sin CEH y 33% si existía CEH. La existencia de anosmia, tiene un valor predictivo positivo de 100% para CEH. Existe una tendencia entre presentar déficit de olfato y la existencia de CEH.

| CARACTERÍSTICAS BÁSICAS             |        | No CEH (%)                  | SI CEH (%)                |
|-------------------------------------|--------|-----------------------------|---------------------------|
| Edad, Media (SD)                    |        | 58,5 (12,89)                | 67,7 (7,00)               |
| Sexo, N (%)                         | Hombre | 8 (75,00%)                  | 12 (75,00%)               |
|                                     | Mujer  | 2 (16,67%)                  | 4 (25,00%)                |
| Altos de enzimas, media (SD)        |        |                             | 11,9 (11,01) 11,4 (13,17) |
| <b>GRADO DE CIRROSIS.</b>           |        |                             |                           |
| Alcohol, N (%)                      |        | 4 (33,33%)                  | 10 (66,67%)               |
| Hígado graso no alcohólico, N (%)   |        | 0 (0,00%)                   | 0 (0,00%)                 |
| Etiopatología N (%)                 |        | 0 (0,00%)                   | 18 (100%)                 |
| <b>DECOMPAÑAMIENTOS PREVIA.</b>     |        |                             |                           |
| Descompensación hepática, N (%)     |        | 7 (73,08%)                  | 10 (83,33%)               |
| Peritonitis bacteriana aguda, N (%) |        | 2 (20,00%)                  | 0 (0,00%)                 |
| Encefalopatía hepática, N (%)       |        | 1 (10,00%)                  | 1 (10,00%)                |
| TOH por venas estenóticas, N (%)    |        | 0 (0,00%)                   | 1 (10,00%)                |
| <b>MIGRACIÓN HEPÁTICA</b>           |        |                             |                           |
| Med. Liver, Media (SD)              |        | 11,8 (4,88)                 | 10,2 (3,42)               |
| Med. Na Score, Media (SD)           |        | 13,7 (6,86)                 | 12,4 (4,87)               |
| Child Pugh Score, Media (SD)        |        | 7 (2)                       | 7 (2)                     |
| Amonia mg/dl, Media (SD)            |        | 0,08 (0,07)                 | 0,12 (0,08)               |
| <b>MEJICIÓN</b>                     |        |                             |                           |
| Exantemas, N (%)                    |        | 2 (25,00%)                  | 8 (66,67%)                |
| Antropométricos, N (%)              |        | 3 (25,00%)                  | 3 (25,00%)                |
| EFSE, N (%)                         |        | 0 (0,00%)                   | 1 (8,33%)                 |
| Asma, N (%)                         |        | 1 (25,00%)                  | 2 (25,00%)                |
| RESULTADOS DE TESTS                 |        | No CEH (%)                  | SI CEH (%)                |
| Animal test, Mediana (IC95)         |        | 11,0 (0,82)                 | 11,6 (1,68)               |
| PHES, Mediana (IC95)                |        | -3,00 (-1,41) -8,42 (-1,31) |                           |
| UPSIT, Mediana (IC95)               |        | 26,2 (22,26)                | 21,2 (6,20)               |
| Resultado UPSIT, N (%)              |        | No CEH (%)                  | SI CEH (%)                |
| Normal                              |        | 0 (0,00%)                   | 0 (0,00%)                 |
| Mild-micrommia                      |        | 0 (0,00%)                   | 2 (16,67%)                |
| Moderada-micrommia                  |        | 3 (25,00%)                  | 2 (16,67%)                |
| Severe-micrommia                    |        | 1 (25,00%)                  | 4 (33,33%)                |
| Acusada                             |        | 0 (0,00%)                   | 4 (33,33%)                |
| Dudable/simulación                  |        | 0 (0,00%)                   | 0 (0,00%)                 |



**Conclusiones:** Según este estudio piloto, un UPSIT® patológico (anosmia) presenta un VPP 100% para el diagnóstico de CEH. Un tercio de los cirróticos con CEH, prestó anosmia, por lo que no sería necesario realizarles el test PHES. Aunque requiere un estudio más amplio, podríamos plantear el test de olfato como una nueva herramienta, sencilla y rápida, para detectar CEH en pacientes con cirrosis.

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

#### P-64. EL AGONISTA DE PPAR-GAMMA GW1929 DIRIGIDO SELECTIVAMENTE A MACRÓFAGOS MEDIANTE NANOPARTÍCULAS DE DENDRÍMERO-GRAFENO REDUCE LA FIBROSIS Y LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA

Alazne Moreno Lanceta<sup>1,2</sup>, Mireia Medrano Bosch<sup>1</sup>, Blanca Simón Codina<sup>1</sup>, Wladimiro Jiménez<sup>1,2,3</sup> y Pedro Melgar Lesmes<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España. <sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>4</sup>Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.

**Introducción:** Los macrófagos son esenciales para la regulación del balance entre la fibrogénesis y la regresión en la enfermedad hepática crónica (EHC). La activación del receptor nuclear PPAR $\gamma$  en los macrófagos se ha asociado a la adquisición de un fenotipo antiinflamatorio. Sin embargo, actualmente no existen agonistas de PPAR $\gamma$  que actúen específicamente en los macrófagos. En este estudio, evaluamos los efectos terapéuticos sobre la inflamación y la fibrosis de la activación selectiva de PPAR $\gamma$  en macrófagos hepáticos.

**Métodos:** Se sintetizaron y caracterizaron nanopartículas macrófago-selectivas de dendrímero-grafeno (NDG) unidas al agonista de PPAR $\gamma$  GW1929 (NDG-GW) o a manitol (NDG-Man) como control. Se evaluó la capacidad de incorporación de NDG-GW y su actividad antiinflamatoria en macrófagos inflamados con TNF- $\alpha$  en cultivo. Doce ratones con fibrosis hepática inducida por inyecciones i.p. de CCL4 fueron administrados vía i.v. con NDG-GW (NDG: 50 mg/Kg y GW: 2,5 mg/Kg) o NDG-Man cada 3 días durante 9 días. Se analizó la acumulación de NDG en macrófagos hepáticos, la expresión de genes pro y antiinflamatorios y profibrógenicos en hígado por PCR en tiempo real, la fibrosis hepática mediante tinción Sirius Red y la función hepática.

**Resultados:** Las NDG-GW y NDG-Man mostraron una distribución de tamaños uniforme (media: 212,9 y 213,6 nm, respectivamente) y carga de superficie negativa (-12,1 y -13,3 mV) adecuada para su administración *in vivo*. Macrófagos estimulados *in vitro* con TNF- $\alpha$  captaron mayor cantidad de NDG-GW y mostraron menor expresión de genes proinflamatorios en comparación con los tratados con NDG-Man. La activación selectiva de PPAR $\gamma$  en macrófagos hepáticos de ratones fibróticos con NDG-GW redujo la expresión de genes proinflamatorios (NOS2: 1,1 ± 0,1 vs. 0,8 ± 0,1 expresión relativa, er, p < 0,05; COX2: 1,1 ± 0,1 vs. 0,7 ± 0,1 er, p < 0,05) y aumentó la expresión de genes anti-inflamatorios (MRC: 0,9 ± 0,1 vs. 1,4 ± 0,2 er, p < 0,05; ARG1: 1 ± 0,1 vs. 1,2 ± 0,1 er, p < 0,05) en comparación a los ratones tratados con NDG-Man. El tratamiento con NDG-GW también produjo una regresión histológica en la fibrosis (7,4 ± 1,1 vs. 2,5 ± 0,6% de área fibrótica, p < 0,01) y una disminución de la expresión de a-actina (1,3 ± 0,1 vs. 0,7 ± 0,1 er, p < 0,05), sin observarse diferencias significativas en transaminasas, albúmina y proteína total en suero. Curiosamente, NDG-GW no produjo cambios en la expresión del inhibidor de la metaloproteínaasa 1 ni en colágeno 1A. La disminución en la fibrosis se asoció a un aumento en la expresión de la gelatinasa metaloproteínaasa 9 (0,9 ± 0,1 vs. 1,3 ± 0,1 er, p < 0,05).

**Conclusiones:** La activación selectiva de PPAR $\gamma$  en macrófagos hepáticos promueve específicamente la reducción de la inflamación hepática y la estimulación de mecanismos de degradación de matriz extracelular en la fibrosis hepática experimental. En este escenario, las NDG-GW pueden ser una interesante herramienta terapéutica para el tratamiento de la EHC.

#### P-65. NEDDYLATION INHIBITION RECOVERS DRUG-INDUCED LIVER INJURY THROUGH THE STABILIZATION OF TAMM41

Clàudia Gil-Pitarch<sup>1</sup>, Marina Serrano-Maciá<sup>1</sup>, Jorge Simon<sup>1</sup>, Rubén Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, Sofía Lachiondo-Ortega<sup>1</sup>, María Mercado-Gómez<sup>1</sup>, Irene González-Recio<sup>1</sup>, Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, Teresa C Delgado<sup>1</sup>,

Luis Alfonso Martínez<sup>1</sup>, Rubén Nogueiras<sup>2</sup>, Paula Iruzubieta<sup>3</sup>, Javier Crespo<sup>3</sup>, Steven Masson<sup>4,5</sup>, Misti Vanette McCain<sup>5</sup>, Helen L. Reeves<sup>4,5</sup> and María L. Martínez-Chantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio; CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Spain. <sup>2</sup>Department of Physiology, School of Medicine-Instituto de Investigaciones Sanitarias, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>3</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Clinical and Translational Digestive Research Group, IDIVAL, Santander, Spain. <sup>4</sup>The Liver Unit, Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne NE7 7DN, United Kingdom. <sup>5</sup>Newcastle University Translational and Clinical Research Institute, The Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, NE2 4HH, United Kingdom.

In Western countries, acute liver failure is a serious disorder, being the majority cases caused by drug-induced liver injury (DILI), commonly associated to acetaminophen (APAP) overdose. DILI does not have an effective late stage treatment. Neddylation is a ubiquitin-like post-translational modification, usually associated to protein stabilization. It is upregulated in several liver diseases. The accumulation of Cullin-Ring E3 ligase (CRL) substrates induce cell-cycle arrest, senescence and apoptosis, thus, its proteolytic degradation is needed and occurs with posttranslational neddylation of CRL impelled by Nedd8-activating enzyme (NAE). MLN4924 is an anticancer small molecule, which is currently in phase I trials. MLN4924 inhibits NAE, therefore, blocks cullin neddylation allowing CRL substrates accumulation and triggering cell-cycle arrest, senescence and apoptosis in cancer cells. Studying neddylation role in DILI offers an attracting approach to improve DILI treatment. Tamm41 catalyzes the formation of CDP-diacylglycerol (CDP-DAG) which is central in phospholipid biosynthesis pathways in cells. Those are branched into several pathways, one of which chiefs to the synthesis of Cardiolipin (CL). CL is an essential lipid for the activity of key mitochondrial enzymes that are involved in the cellular energy metabolism. Tamm41 has been identified when inhibiting neddylation, thus, it is accurate to elucidate the relation Tamm41 might have with the neddylation pathway, and, as a consequence, with a possible treatment for DILI. Nedd8 was measured immunohistochemically and in serum by ELISA assay in clinical DILI samples. The effects of APAP overdose and its treatment with the neddylation inhibitor MLN4924 were evaluated in isolated mouse hepatocytes and pre-clinical three months mice models C57BL/6 and two BirA transgenic mice models, BioNEDD8, and BioUB. Serum and liver samples were cryopreserved, and part of the liver tissue was embedded in paraffin for histological procedures. Neddylation was inhibited to study its implication in cell death, mitochondrial dynamics and respiration, redox balance, endoplasmic reticulum stress, proteome homeostasis and metabolic pathways. Tamm41 was silenced to study its effect and relation along with neddylation pathway. Neddylation was induced in DILI. Its inhibition reduced cell death and inflammation and promoted regeneration mitochondrial activity. The proteomic analysis of BioNEDD8, and BioUB transgenic mice liver reflected the stabilization of Tamm41. Tamm41 silencing resulted in the abolition of the positive effects caused by neddylation inhibition. Neddylation was upregulated in DILI causing cell damage. Inhibiting neddylation in DILI, returning it at the normal basal activity, restored the correct functioning of the cell by the stabilization of Tamm41.

#### P-66. BIOPSIAS HEPÁTICAS EN LA ENFERMEDAD DE WILSON

Clàudia Garcia<sup>1</sup>, Zoe Mariño<sup>2</sup>, Cristina Collazos<sup>1</sup>, Anna Miralpeix<sup>1</sup>, Ernest Belmonte<sup>3</sup> y Alba Díaz<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-Rare Liver, Universitat de Barcelona, España.

<sup>3</sup>Servicio de Radiología, Sección abdomen, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** Se dispone de poca información sobre el valor de la biopsia hepática (BH) en pacientes con enfermedad de Wilson (EW). Nuestro objetivo fue describir los hallazgos histológicos de una cohorte de pacientes con EW, y su correlación con la elastografía hepática (ET).

**Métodos:** Inclusión de pacientes con EW y BH. Se recogieron datos histológicos, clínicos, analíticos, elastográficos y ecográficos, así como los motivos por los que se solicitó la BH. La fibrosis y actividad necroinflamatoria (ANI) se recogieron mediante escala METAVIR. El análisis estadístico se realizó con SPSS v.27; las variables se expresaron en n (%) y mediana (IQR25-75).

**Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes con BH: edad actual 38 (29-49) años, 21 (77,8%) hombres, 17 (63%) con fenotipo hepático, mediana ALT 54,5 (37-68,2) UI/L, elastografía 6,7KPa (4,9-8,8) y CAP 264 dB/ms (211-316). La BH se realizó tras una mediana de 12 años (2-22) desde el diagnóstico de EW; la indicación principal fue por alteración del perfil hepático (22,2%) o ET (18,5%), sospecha de enfermedad hepática avanzada (11,1%) o sospecha de comorbilidad (18,5%); en 6 (22,2%) casos, la BH se realizó al diagnóstico de la EW. En 8 pacientes (29,6%) la ET era  $\geq$  8 Kpa (punto de corte para F  $\geq$  2 en NAFLD) y hasta 18 pacientes (67%) presentaban transaminasas por encima de la normalidad ( $>$  40 UI/L) en el momento de BH. En 7 pacientes (26%) se reportó cirrosis hepática (CH) en algún momento de su historia clínica (al diagnóstico 4 o evolutivo en 3), y 10 pacientes (37%) presentaban esplenomegalia en la ecografía abdominal. La mayoría de las BH (n = 21, 77,8%) fueron realizadas percutáneamente. La mediana de espacios porta (EP) fue de 10 (6-11) (44,4% con  $\geq$  6 EP). En 10 casos (37%) se describió la presencia de esteatosis histológica moderada (33-66%) o grave ( $>$  66%); la esteatosis se describió como macrovesicular (33%) o mixta (41%). La presencia de esteatosis moderada/grave en la BH se asoció de forma significativa ( $p < 0,001$ ) con un CAP de S2-S3 ( $>$  261 dB/ms) en la ET. Con respecto a la fibrosis, 10 BH (37%) presentaban fibrosis significativa (F2-F4) y 6 (22,2%) fibrosis avanzada (F3-F4). De este último grupo con F3-4 (n = 6), 5/6 casos tenían diagnóstico previo de CH ( $p < 0,01$ ), pero no hubo asociación con la presencia de esplenomegalia en ecografía. La presencia de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) se asoció con ET  $\geq$  8 Kpa ( $p = 0,014$ ) (ET en pacientes F0-1 5 Kpa (4,6-6,7) vs. ET 8,8 Kpa (7-11,6),  $p = 0,005$ ). La mayoría de las muestras presentaban actividad necroinflamatoria leve (n = 23, 85,2%), sin asociación con el nivel de transaminasas. El cobre intrahepático se cuantificó en 13 casos, con valor de 480  $\mu$ g/g (266-773).

**Conclusiones:** Los hallazgos histológicos de pacientes con EW son muy heterogéneos. La presencia de esteatosis hepática moderada/severa y la presencia de fibrosis significativa fueron bien detectados por métodos no invasivos (CAP  $>$  261 y ET  $\geq$  8 Kpa, respectivamente), lo que avala su uso durante el seguimiento clínico.

#### P-67. LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR AMOXICILINA-CLAVULANATO MODIFICA EL METABOLISMO DE ÁCIDOS BILIARES EN UN MODELO IN VITRO DE HEPATOCITOS HUMANOS

Sara Román-Sagüillo<sup>1</sup>, Polina Soluyanova<sup>2</sup>, Raisa Quiñones Castro<sup>3</sup>, María Juárez-Fernández<sup>1,4</sup>, Susana Martínez-Flórez<sup>1</sup>, Javier González-Gallego<sup>1,4</sup>, Francisco Jorquera Plaza<sup>3</sup>, José V. Castell<sup>2,4,5</sup>, María Victoria García-Mediavilla<sup>1,4</sup>, Esther Nistal<sup>1,4</sup>, Sonia Sánchez-Campos<sup>1,4</sup> y Ramiro Jover<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología Experimental, IIS Hospital La Fe, Valencia, España. <sup>3</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, Servicio de Aparato Digestivo, León, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, España.

<sup>5</sup>Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Valencia, España.

**Introducción:** El daño hepático inducido por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) es la causa principal de fallo hepático agudo en el mundo. Actualmente, la combinación amoxicilina-clavulanato (AC) es uno de los fármacos mayormente implicados en la aparición de DILI, en su forma colestásica e idiosincrásica. La microbiota intestinal se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades colestásicas, aunque su papel en la aparición de DILI por AC se desconoce. Objetivo: estudiar la implicación de la microbiota intestinal en la patogénesis de DILI-AC en un modelo *in vitro* de hepatocitos humanos.

**Métodos:** Se seleccionaron pacientes tratados con AC (grupo NO DILI) y tratados con AC que desarrollaron DILI (grupo DILI), además de individuos sanos como control (grupo C). Se recogieron muestras de sangre para la realización de un análisis bioquímico, además de muestras fecales para su secuenciación masiva (Illumina MiSeq) y obtención de agua fecal. Se trataron células intestinales Caco-2 con agua fecal procedente de dichos pacientes en combinación o no con clavulanato, para la obtención de los medios condicionados con los cuales se trataron los hepatocitos Upcyte® durante 24 horas.

**Resultados:** El análisis bioquímico mostró una alteración significativa de la actividad hepática en los pacientes con DILI. En base a estos parámetros, un individuo de cada grupo se seleccionó para el experimento *in vitro* (pacientes DILI y NO DILI). El análisis microbiano de las muestras fecales de los pacientes DILI y NO DILI mostraron una composición significativamente diferente tanto a nivel de filo como de género, destacando una mayor abundancia relativa de los géneros *Parabacteroides* y *Lachnospiraceae* en el paciente NO DILI en comparación con el paciente DILI. El paciente DILI mostró una mayor abundancia de *Alistipes* y *Prevotella*. El modelo *in vitro* mostró que, tras el tratamiento de las células Upcyte® con los medios condicionados, la expresión de los genes transportadores de ácidos biliares (AB) BSEP y OSTA se reprimió significativamente en el grupo DILI, mientras que el grupo NO DILI mostraba niveles similares al grupo C. Un patrón similar se observó en otros genes relacionados con el transporte y con la síntesis de AB, como Mdr2 y CYP8B1, respectivamente. Además, FGF19, inhibidor de CYP7A1, mostró una expresión significativamente reducida en el grupo NO DILI en comparación con el grupo DILI. Estos resultados mostraron una tendencia similar cuando se analizaron los medios condicionados suplementados con clavulanato.

**Conclusiones:** La microbiota intestinal y sus metabolitos ejercen un papel clave en la síntesis y transporte de AB en el hígado, pudiendo tener así un papel protector o predisponente en el desarrollo y progresión de DILI colestásico causado por AC. Sin embargo, estos resultados son preliminares, siendo necesario un estudio más pormenorizado de los mecanismos implicados.

Financiación: PID2020-120363RB-I0, LE017-P20. CIBERehd financiado por ISCIII.

#### P-68. LA PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSEA 6 (BMP6) ESTÁ IMPLICADA EN LA PROGRESIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR PARACETAMOL

Elena del Fresno<sup>1</sup>, Patricia Marañón<sup>2</sup>, Esther Rey<sup>2</sup>, Patricia Rada<sup>1</sup>, Carmelo García-Monzón<sup>2</sup>, Ángela M. Valverde<sup>1</sup> y Águeda González-Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC), CIBERdem, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

El fallo hepático agudo (en inglés, *acute liver failure*, ALF) se caracteriza por presentar una progresión fulminante y una alta tasa de mortalidad. Entre sus principales causas se encuentran las enfermedades autoinmunes, las hepatitis víricas y el daño hepático inducido por fármacos (en inglés *drug induced liver injury*, DILI). De hecho, en países occidentales, la toxicidad causada por paracetamol (en inglés, *acetaminophen*, APAP) es la principal causa de ALF. La falta de tratamientos efectivos, el desarrollo de complicaciones y la rápida progresión del ALF hacen que la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas frente a esta patología sea de máxima urgencia. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la proteína morfogenética ósea (BMP) 6 en el desarrollo de ALF inducido por APAP. Para ello, se evaluó la expresión hepática y secretada de BMP6 en un modelo animal de DILI por sobredosis de APAP y en un modelo celular de hepatotoxicidad por APAP en hepatocitos humanos Huh7. Asimismo, en estas células se silenció el gen del BMP6 (siBMP6) para evaluar sus efectos sobre la toxicidad por APAP y se utilizó el medio condicionado (MC) de hepatocitos siBMP6 y de sus respectivos controles (siC) para evaluar el efecto paracrino de esta proteína en macrófagos humanos THP1. Por último, se estimuló la línea THP1 con BMP6 para evaluar el efecto de BMP6 en macrófagos. Los resultados obtenidos mostraron un incremento de la expresión hepática de BMP6 tanto a nivel de ARNm como de proteína en los hígados de los ratones tratados con APAP respecto a los controles, proporcional al daño hepático inducido por el APAP. Asimismo, se observó un aumento de los niveles de BMP6 circulante en los ratones tratados con APAP, que correlaciona tanto con su expresión hepática como con la transaminasa GPT. En el modelo celular se observó un aumento en la expresión de BMP6 en la línea Huh7 tras la inducción con APAP, así como la liberación de esta proteína al medio de cultivo. Aunque el silenciamiento transitorio de BMP6 en hepatocitos no alteró el efecto tóxico del APAP, la estimulación con MC procedente de hepatocitos siC indujo una activación M1 y M2 de células THP1, mientras que el MC procedente de hepatocitos siBMP6 redujo la expresión de marcadores M2 en estos macrófagos. Para comprobar si este efecto se debe a la ausencia de BMP6 en el MC, tratamos los macrófagos con esta proteína, observando un aumento únicamente de los marcadores M2. En conclusión, estos resultados demuestran la implicación de BMP6 en la progresión del ALF. Por un lado, BMP6 circulante podría ser un biomarcador eficaz para el diagnóstico no invasivo y para el pronóstico de pacientes con DILI por APAP. Por otro lado, BMP6 podría ser una nueva diana farmacológica para el tratamiento del ALF inducido por APAP ya que el BMP6 de origen hepatocitario favorece la activación antiinflamatoria (M2) de los macrófagos.

#### P-69. IMPACT OF STATINS ON CELL DEATH PATHWAYS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL ADVANCED CHRONIC LIVER DISEASE (ACLD)

Alejandro Hionides Gutiérrez<sup>1</sup>, Kang Zheng<sup>1,2</sup>, Zoe Boyer-Díaz<sup>3</sup>, Arantza Lamas-Paz<sup>1</sup>, Javier Vaquero<sup>4,5,6</sup>, Rafael Bañares<sup>4,5,6</sup>, Mar Coll<sup>4,7</sup>, Isabel Graupera<sup>4,7,8</sup>, Pere Ginès<sup>4,7,8</sup>, Mará Dolores Frutos<sup>9</sup>, Bruno Ramos Molina<sup>4,10</sup>, Jordi Gracia-Sancho<sup>3,4,11</sup>, Jonel Trebicka<sup>12,13</sup>, Yulia A. Nevzorova<sup>1,4,5</sup>, Carlos Sanz-García<sup>1</sup> and Francisco Javier Cubero<sup>1,4,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain.

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Zhongda Hospital, Medical School, Southeast University, Nanjing, China. <sup>3</sup>Liver Vascular

Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>7</sup>Laboratorio de Plasticidad de Células Hepáticas y Reparación de Tejidos, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

<sup>8</sup>Unidad de Hígado, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. <sup>9</sup>Department of General and Digestive System Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain. <sup>10</sup>Laboratorio de Obesidad y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Murcia (IMIB-Arrixaca), Murcia, Spain. <sup>11</sup>Hepatology, Department of Biomedical Research, University of Bern, Switzerland.

<sup>12</sup>Translational Hepatology, Department of Internal Medicine I, University Clinic Frankfurt, Germany. <sup>13</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure-EF Clif, Barcelona, Spain.

**Introduction and objectives:** Chronic liver disease (CLD) and its complications constitute a significant cause of mortality and morbidity worldwide. Most deaths are secondary to the decompensation of cirrhosis and increased portal hypertension. Current evidence from preclinical and clinical studies suggests that statins might have positive impact on CLD. However, how statins function in liver cells remains poorly understood. In this work, we hypothesized that statins have an impact in cell death-related pathways.

**Methods:** Carbon tetrachloride (CCl4) was used to induce advanced chronic liver disease (ACLD) in 16-month-old Wistar and Sprague Dawley rats between body weight of 100-120 g, and statins (eg: Simvastatin and Atorvastatin) were administered, respectively. Upon sacrifice, qRT-PCR, Western blot, and IF analysis was carried out. In addition, functional experiments were carried out in a human hepatocyte cell line (HepG2) after treatment with CCl4 and/or TNF/GalN in the presence or absence of statins. Finally, immunoblotting for cell-death related pathways was performed in liver explants of obese patients following bariatric surgery with NAFLD activity scores (NAS) ranging from 0 to 3. Additionally, a microarray analysis of patients with healthy livers and advanced chronic liver disease (ACLD) was analyzed.

**Results:** Cell death markers (CC3/8/RIPK1/3/pMLKL) were over-expressed in liver extracts of obese patients with NAFLD and ACLD. Statins reduced CCl4-induced inflammation (IL1β/NF-κB), markers of liver fibrosis (TGFβ/ αSMA/Collagen I and III) and cell death (CC3/8) in animals with ACLD. Interestingly, statin treatment significantly reduced the expression of CC3/8. Furthermore, statin therapy protected HepG2 cells from acute (CCl4/TNF-GalN)-induced cell death.

**Conclusions:** Preclinical models of ACLD showed that statins have an important effect in the progression of the disease by modulating cell death, thus significantly improving liver function and systemic inflammation. These results open novel therapeutic effects of statins that need to be considered.

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

#### P-70. GESTACIÓN, LACTANCIA Y ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES CON ENFERMEDAD DE WILSON EN ESPAÑA: RESULTADOS DEL REGISTRO-WILSON AEEH

Marta Romero-Gutiérrez<sup>1</sup>, Pablo Alonso Castellano<sup>2</sup>, Marina Berenguer<sup>3</sup>, Antonio Olveira<sup>4</sup>, María Luisa González Diéguez<sup>5</sup>, Paula Irizubiaeta<sup>6</sup>, Helena Masnou Ridaura<sup>7</sup>, Manuel Delgado Blanco<sup>8</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>9</sup>, Sara Lorente<sup>10</sup>, María Lázaro Ríos<sup>11</sup>,

José María Moreno Planas<sup>12</sup>, Concepción González de Frutos<sup>1</sup>, Paula Fernández Álvarez<sup>13</sup>, Francisca Cuenca Alarcón<sup>14</sup>, Julia Morillas Ariño<sup>15</sup>, Judith Gómez Camarero<sup>16</sup>, Luis García Villarreal<sup>12</sup> y Zoe Mariño<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, España. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España. <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>7</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario A Coruña, España.. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>10</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa, IISS Aragón, Zaragoza, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>12</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>14</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>15</sup>Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>17</sup>Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España.

**Introducción:** Existe heterogeneidad en las recomendaciones sobre gestación y lactancia a pacientes con enfermedad de Wilson (EW). Nuestro objetivo fue recoger datos sobre historia gestacional, lactancia, ajustes terapéuticos, y anticoncepción en pacientes con EW en España.

**Métodos:** Estudio multicéntrico nacional ambispectivo de mujeres ≥ 18 años (Registro-Wilson AEEH).

**Resultados:** Se incluyeron 92 mujeres con EW, edad 43,7 años (rango: 18-81), edad al diagnóstico de EW 15,7 años (3-67). Treinta y cuatro mujeres (37%) sin gestación, y 58 (63%) con historia de embarazo [total gestaciones: 143, mediana: 2 embarazos/mujer (1-8)]. El diagnóstico de EW se realizó durante el embarazo en 2 (3,4%), 41 (70,7%) antes y 15 (25,9%) después. En el 33,6% de las gestaciones (n = 35), las pacientes no recibieron ningún tratamiento anticodebre (91,4% por diagnóstico posgestación). En aquellas gestaciones bajo tratamiento (n = 69), los fármacos fueron: 52,2% D-Penicilamina (D-P), 5,8% trientina y 42% zinc. La actitud terapéutica durante el embarazo fue: 62,3% sin cambios, 10,1% descender dosis, 7,3% cambio D-P a zinc y 7,3% abandono voluntario; un 13% lo desconocía. Cuatro pacientes (6,9%) empeoraron de su EW durante el embarazo (3 con alteración de la analítica hepática, 1 exacerbación de síntomas neurológicos). El 48,8% de las pacientes fueron seguidas durante al menos un embarazo en consultas de alto riesgo de ginecología. La edad mediana en el primer parto fue de 26,1 años (18-40). Veintitrés (39,6%) pacientes con EW reportaron historia de aborto, la mayoría durante el primer trimestre, principalmente espontáneo (74%). Se recogieron datos de 106 recién nacidos (RN) vivos: 98 a término, 6 prematuros, 2 postérmino; en 4 RN (3,8%) se reportó patología significativa. Se obtuvo información sobre la lactancia en 78 embarazos: 26,9% materna, 60,3% artificial, 12,8% mixta. La decisión sobre el tipo de lactancia fue en 37,2% por decisión de la paciente, 17,9% recomendación hepatología, 30,8% recomendación ginecología, 7,7% otras, no disponible en 6,4%. La mayoría de los casos que optaron por lactancia artificial (68%) fue tras recomendación médica (hepatología/ginecología). Tras el diagnóstico de EW, el 26,1% no usó ninguna anticoncepción, el 29,4% empleó anticonceptivos hormonales, 21,7% de barrera, 5,4% DIU, 10,9% otros/combinado, y 6,5% se desconoce. Preguntadas específicamente, las pacientes con EW refirieron tener miedo a la gestación (48,1%), mayoritariamente por efecto de la EW y del tratamiento sobre el feto (64,5%). Más de la mitad (53,2%) consideraron suficiente la información recibida desde el personal facultativo.

**Conclusiones:** En este estudio, con datos retrospectivos y entrevista activa en pacientes con EW, se muestra por primera vez la

historia gestacional de las mujeres con EW en España. Casi el 50% de la cohorte refirió algún temor a la gestación. La lactancia más frecuente fue la artificial, principalmente por recomendación médica.

#### P-71. ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD ENTRE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON EN ESPAÑA: ESTUDIO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL MULTICÉNTRICO

Zoe Mariño<sup>1</sup>, Marina Berenguer<sup>2</sup>, Luis Peña<sup>3</sup>, Antonio Olveira<sup>4</sup>, Anna Miralpeix<sup>1</sup>, FJ Pérez-Sádaba<sup>5</sup> y Anna Anguera<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>3</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España. <sup>5</sup>Outcomes'10 SLU, Castellón de la Plana, España. <sup>6</sup>Departamento Médico, Alexion Pharma Spain, España.

**Introducción:** La enfermedad de Wilson (EW) puede impactar negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) así como en otros aspectos emocionales y sociales de los pacientes, poco explorados hasta la fecha. Se evaluó el impacto de la EW sobre la CVRS, la adherencia al tratamiento, el uso de recursos sanitarios y sus costes asociados.

**Métodos:** Estudio observacional transversal, multicéntrico con pacientes con EW de ≥ 12 años, ≥ 1 año de seguimiento, y consentimiento informado firmado. Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y de tratamiento. Se realizaron 1) cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L, 2) cuestionario *ad hoc* sobre impacto social/emocional de la EW, y 3) cuestionario de adherencia a medicación (SMAQ). Además, se recogió el uso de recursos sanitarios del último año y la productividad, y se estimaron los costes por paciente/mes (€). Se realizó un análisis descriptivo considerando 2 subgrupos de pacientes: afectación hepática aislada (grupo H, n = 83, 81,4%) y afectación extrahepática (grupo EH, n = 19, 18,6%). El análisis de datos se realizó con STATA v.14. Las variables se expresaron en % o mediana (RIQ25-75).

**Resultados:** Participaron 102 pacientes: edad 35 (22-47) años, 57,8% hombres, tras 16,2 (10,6-29,4) años desde el diagnóstico; 14,7% con cirrosis (93,3% Child-Pugh A; 33,3% con varices), tratamiento con sales de zinc (48%) o D-Penicilamina (32,4%). El 46,1% recibía algún tratamiento concomitante, especialmente fármacos de la esfera neuropsiquiátrica (46,8%). El grupo H presentó mejor puntuación mediana de EQ-VAS (88 [75-92]) vs. grupo EH (76 [50-85]), con mejores puntuaciones en movilidad, autocuidado, actividades cotidianas o dolor. Sin embargo, hasta el 42% tenía algún grado de ansiedad/depresión en ambos grupos. El grupo EH reportó mayor afectación sobre las actividades diarias y la función ejecutiva. A nivel social, los pacientes del grupo EH tenían más dificultad en hacer amigos (42,2% EH vs. 16,9% H) o tener citas (57,9% EH vs. 13,2% H). Aunque la afectación emocional fue mayor en el grupo EH (47%), hasta el 30% del grupo H reportó tristeza, ansiedad, frustración o enfado en relación con la EW. Según el SMAQ, solo un 18,1% del grupo H mostraron ser totalmente adherentes al tratamiento vs. 42,1% del grupo EH. En el último año, los pacientes realizaron una mediana de 4 visitas a especialistas (3 a hepatología). El grupo EH consumió más recursos sanitarios fuera del SNS que el grupo H (31,6% fisioterapeuta, 21,1% logopeda). Globalmente, la mediana de coste por paciente/mes fue de 59,6 (32,4-96,1) € en el grupo H vs. 114,9 (76,4-1.752) € en el grupo EH.

**Conclusiones:** Los pacientes EH mostraron peor CVRS, mayor consumo de recursos y costes que el grupo H. A pesar del menor compromiso general de la salud el grupo H, presentaba porcentajes significativos de ansiedad/depresión, y reportó dificultades en as-

pectos emocionales/sociales. La adherencia fue baja evidenciando que es un campo de mejora en la EW.

#### P-72. ESTUDIO GENÉTICO NACIONAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON (EW): DISTRIBUCIÓN REGIONAL DE SU USO, TIPOS DE MUTACIONES Y SU RELACIÓN CON LA CLÍNICA Y EL BENEFICIO PARA PACIENTES Y SISTEMA SANITARIO

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

<sup>1</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Las Palmas de Gran Canaria, España.

<sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, ERN-RARE Liver, Universitat de Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>10</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>12</sup>Unidad de Hepatología, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-Plataforma Bionand, Málaga, España. <sup>13</sup>Hospital Clínico de Santiago, Santiago de Compostela, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España.

<sup>15</sup>Hospital Universitario de Toledo, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>18</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínico Lozano Blesa, IISS Aragón, Zaragoza, España. <sup>19</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario A Coruña, España. <sup>21</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>23</sup>Hospital Universitario Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>24</sup>Unidad de Hígado, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>25</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>26</sup>Hospital Universitario de Cáceres, España. <sup>27</sup>Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España. <sup>28</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>29</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

**Introducción:** No disponemos en España de datos muy completos de las mutaciones causantes de la EW y la posible relación con las características de los pacientes. Recientemente se ha realizado un primer registro nacional auspiciado por la AEEH.

**Métodos:** Recogida de datos a través del Registro-Wilson AEEH y análisis de la utilización del estudio genético por regiones y por

forma de presentación, de las mutaciones, su distribución geográfica, casos de homocigosis y la relación con los fenotipos.

**Resultados:** Se han recibido casos de 13/17 autonomías (entre 1 y 80 casos) desde 29 centros (1-71 casos) y hemos estudiado aquellos con Leipzig > 2 (320/357). Hemos encontrado 132 mutaciones diferentes, la mayoría en menos de 4 alelos; las más frecuentes fueron Met645Arg (17,3%, península y Canarias), Leu708Pro (12,6%, solo Canarias) e His1069Gln (6,5%, solo península). Solo 15 aparecieron en homocigosis y con más de 3 casos: Leu708Pro (n = 24), c.1708-1G>A (n = 5) y Met645Arg (n = 4), la segunda restringida a etnia gitana de 4 hospitales alejados. Se hizo estudio genético en 242 pacientes (75%), con los dos alelos en 89% (24% homocigotos y 65% heterocigotos compuestos). Por comunidades, el uso de la genética osciló entre 0% y 100%, (3 comunidades con menos del 40% y 4 con más del 85% de sus casos). En comunidades con más de un centro hay diferencias de más del 50% entre ellos. Los alelos más frecuentes en heterocigosis y homocigosis mostraron diferencias en las frecuencias de cirrosis inicial (mayor en Leu708Pro, p < 0,05), de asintomáticos (mayor en His1069Gln, p < 0,05), de la forma de presentación (hepática antigua más frecuente en Met645Arg, neurológica reciente en c.1708-1G>A, neurológica antigua en Leu708Pro, p < 0,001 global). Al estudiar estas mutaciones solo en homocigosis solo observamos diferencias en casos neurológicos recientes (mayor en c.1708-1G > A; p < 0,05) y diagnóstico después de 40 años (poco frecuente en Leu708Pro y más frecuente en Met645Arg; p < 0,001 global). En cuanto al impacto en el diagnóstico, sin datos genéticos el 45% no alcanzaría Leipzig > 3. En los casos estudiados por cribado, la genética se usó en el 85% (49/58); sin genética no alcanzarían Leipzig > 3 dos tercios de ellos (33/49).

**Conclusiones:** Disponemos del primer mapa nacional de genética para EW observando gran dispersión de mutaciones, con las excepciones de Leu708Pro en Gran Canaria y c.1708-1G > A en la etnia gitana, con posible mayor endogamia. La genética es de uso muy heterogéneo con grandes diferencias entre comunidades y dentro de ellas. Su uso es muy alto en los pacientes de cribado, lo que probablemente ahorra pruebas al paciente y al sistema sanitario. La mutación más frecuente fuera de Canarias parece presentar casos menos graves (menor penetrancia) y la canaria casos más tempranos y severos. La mutación restringida a la etnia gitana presenta con más frecuencia clínica neurológica reciente. La ampliación de este registro a más hospitales podrá confirmar estos hallazgos.

#### P-73. EFECTOS Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DEL CIERRE DE LOS SHUNTS PORTOSISTÉMICOS CONGÉNITOS: EXPERIENCIA EN ADULTOS

Anna Baiges<sup>1,2</sup>, Aurelie Plessier<sup>3</sup>, Macarena Simón Talero<sup>2,4</sup>, Stephanie Tasayco<sup>2,4</sup>, Javier Bueno<sup>5</sup>, Kamal Zekrini<sup>3</sup>, Stephanie Franchi Abella<sup>6</sup>, Florent Guérin<sup>6</sup>, Amar Mukund<sup>7</sup>, CE Eapen<sup>8</sup>, Goel Ashish<sup>8</sup>, Shyamkumar Nidugala Keshava<sup>9</sup>, Sandra Coenen<sup>10</sup>, Andrea De Gottardi<sup>11</sup>, Avik Majumdar<sup>12</sup>, Simona Onali<sup>12</sup>, Akash Shukla<sup>13</sup>, Jose Carrilho Flair<sup>14</sup>, Lucas Nacif<sup>14</sup>, Massimo Primignani<sup>15</sup>, Giulia Tosetti<sup>15</sup>, Vincenzo LaMura<sup>15</sup>, Frederik Nevens<sup>16</sup>, Peter Witters<sup>16</sup>, Dhiraj Tripathi<sup>17</sup>, Luis Tellez<sup>18,19</sup>, Javier Martínez<sup>18</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>20</sup>, Miguel Fraile<sup>20</sup>, Bogdan Procopet<sup>21</sup>, Fabio Piscaglia<sup>22</sup>, Barbara de Koning<sup>23</sup>, Elba Llop<sup>2,24</sup>, Cristobal Mario Romero<sup>2,25</sup>, Eric Tjwa<sup>26</sup>, Alberto Monescillo-Francia<sup>27</sup>, Marco Senzolo<sup>28</sup>, Mattias Mandorfer<sup>29</sup>, Mercedes Perez-La Fuente<sup>30</sup>, Sarin Shiv<sup>31</sup>, Fanny Turon<sup>2,32</sup>, Virginia Hernández-Gea<sup>32,33</sup>, David Patch<sup>12</sup>, Wim Laleman<sup>16</sup>, Hartog Hermien<sup>34</sup>, Dominique Valla<sup>3</sup>, Joan Genescà<sup>35</sup> y Joan Carles García Pagán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Clínic Barcelona Hospital, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.

<sup>2</sup>CIBERehd <sup>3</sup>DHU Unity, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif,

*Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia.*

<sup>4</sup>*Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>5</sup>Pediatric Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>6</sup>Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique et de radiologie Pédiatriques. Groupe de Recherche sur les malformations congénitales du foie (GHUPs), Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN BICETRE, Francia.*

<sup>7</sup>*Department of Radiology, Institute of Liver and Biliary Sciences, Vasant Kunj, New Delhi, India. <sup>8</sup>Hepatology Department, Christian Medical College, Vellore, India. <sup>9</sup>Department of Radiology, Christian Medical College, Vellore, India. <sup>10</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. <sup>11</sup>Hepatology, Clinic of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital and Department of Clinical Research, University of Bern, Suiza. <sup>12</sup>Sheila Sherlock Liver Unit and UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and UCL, London, Reino Unido. <sup>13</sup>Department of Gastroenterology, Seth G S Medical College & KEM Hospital, Mumbai, Maharashtra, India. <sup>14</sup>Digestive Organ Transplantation Division, Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, SP, Brasil.. <sup>15</sup>M. e A. Migliavacca" Center for Liver Disease, Division of Gastroenterology and Hepatology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Italia. <sup>16</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Bélgica. <sup>17</sup>Liver Unit, Queen Elisabeth Hospital, Birmingham, Reino Unido.*

<sup>18</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, University of Alcalá, Madrid, España. <sup>19</sup>CIBERehd, España. <sup>20</sup>Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.*

<sup>21</sup>*Department of Gastroenterology, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "O Fodor", Cluj-Napoca, Rumanía. <sup>22</sup>Unit of Internal Medicine, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italia. <sup>23</sup>Division of Pediatric Gastroenterology, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Países Bajos.*

<sup>24</sup>*Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, España. <sup>25</sup>Digestive Diseases and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.*

<sup>26</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Países Bajos. <sup>27</sup>Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas, España. <sup>28</sup>Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Padua University Hospital, Padua, Italia. <sup>29</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria.*

<sup>30</sup>*Interventional Radiology Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona, España.*

<sup>31</sup>*Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India. <sup>32</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Clínic Barcelona Hospital, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. <sup>33</sup>CIBERehd, España.*

<sup>34</sup>*Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. <sup>35</sup>Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, VHIR, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España.*

**Introducción:** Los shunts portosistémicos congénitos son una malformación cada vez más reconocida que condiciona un riesgo

elevado de complicaciones graves como encefalopatía hepática, hipertensión pulmonar, síndrome hepatopulmonar, adenomas o hepatocarcinoma. La probabilidad de desarrollar complicaciones graves a los 10, 20 y 40 años es de 21%, 37% y 65%. El cierre del shunt se ha propuesto como tratamiento curativo en población pediátrica, pero la experiencia en adultos es escasa. El objetivo de este estudio es describir la evolución después del cierre de shunt en adultos.

**Métodos:** Estudio internacional retrospectivo incluyendo 86 pacientes con una media de edad en el diagnóstico de 22 años ± 19, de los cuales al final del seguimiento 64 (74%) eran adultos ( $\geq$  16 años) y de estos en 17 (26%) se cerró el shunt.

**Resultados:** De los pacientes adultos, 21 (33%) presentaron EH, 11 (17%) complicaciones pulmonares ( $n = 9$  hipertensión pulmonar,  $n = 2$  síndrome hepatopulmonar) y 42 (66%) nódulos hepáticos, de los cuales 10 eran adenoma y 10 eran hepatocarcinoma. El shunt se cerró a una edad media de 30 años (rango 16 -67 años) y con un seguimiento posterior de 4,8 ± 1 años. Las indicaciones fueron cierre profiláctico ( $n = 2$ ), EH ( $n = 7$ ); HTpulmonar ( $n = 4$ ), síndrome hepatopulmonar ( $n = 2$ ), adenoma ( $n = 1$ ) y sangrado rectal ( $n = 1$ ). En 10 casos (58,8%) fue un procedimiento quirúrgico y en 7 endovascular. Los casos de encefalopatía, síndrome hepatopulmonar y adenoma mejoraron o estabilizaron después de cerrar el shunt; sin embargo, la hipertensión pulmonar solo mejoró en el 50% de los casos. Seis pacientes (35%) presentaron complicaciones posoperatorias, sin diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre procedimiento quirúrgico o endovascular: trombosis esplánica ( $n = 4$ ); desarrollo de hipertensión portal ( $n = 3$ ) y sangrado ( $n = 3$ ). Todas las complicaciones se controlaron médica mente. Destaca también el desarrollo de hipertensión pulmonar de nueva aparición 1 y 7 años después de cerrar el shunt en 2 pacientes (en uno de ellos combinado con hipertensión portal).

**Conclusiones:** El cierre del shunt es un procedimiento útil para tratar y prevenir las complicaciones de un shunt portosistémico también en edad adulta, aunque la experiencia disponible es mayoritariamente pediátrica. Los pacientes requieren un seguimiento posterior para detectar el desarrollo de posibles nuevas complicaciones.

#### P-74. CLINICAL PRESENTATION AND OUTCOME OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH PRIOR DRUG ALLERGIES: AN ANALYSIS FROM THE SPANISH DILI REGISTRY

Pablo Solís-Muñoz<sup>1,2</sup>, Rocío Romero-Flores<sup>2</sup>, Miguel Eugenio Zoubek<sup>2</sup>, Hao Niu<sup>2,3</sup>, Judith Sanabria-Cabrera<sup>2</sup>, Mercedes Robles-Díaz<sup>2,3</sup>, Miren García-Cortés<sup>2,3</sup>, Aida Ortega-Alonso<sup>2,3</sup>, José Pinazo<sup>2</sup>, Inmaculada Medina-Caliz<sup>2</sup>, María R Cabello<sup>2</sup>, M. Isabel Lucena<sup>2,3</sup>, Raúl J Andrade<sup>2,3</sup> and Ismael Álvarez-Álvarez<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup>UGC de Aparato Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Spain. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain.

**Introduction:** Drug allergies encompass a plethora of hypersensitivity reactions with heterogeneous mechanisms. Whether the presence of prior drug allergies (PDAs) influences the outcome in patients that develop idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) remains uncertain. We aimed to determine the differences in clinical phenotype and outcomes of patients with DILI according to the presence or absence of PDA.

**Methods:** Information about PDAs in patients from the Spanish DILI Registry was retrieved. Only well-documented drug allergies were considered PDAs. Non-drug allergies, other types of adverse drug reactions, or insufficiently documented allergies were not considered PDAs. Demographic and clinical characteristics, biochemical parameters, and outcomes of these patients were examined based on the history of PDAs. The pharmacological classification was conducted following the Anatomical, Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. A backward stepwise regression model was built to identify prognostic factors in DILI patients with PDAs.

**Results:** Of 913 cases with DILI, 62 (6.8%) had well-documented PDAs, while 851 (93.2%) did not. DILI cases with PDAs were older than those without PDAs (mean age 60 vs. 54 years,  $p = 0.011$ ). A hepatocellular injury pattern was the most prevalent in both groups ( $p = 0.234$ ). However, the median value of alkaline phosphatase (ALP) levels (times over the upper limit of normal, ULN) was significantly lower in patients with PDAs compared to those without PDAs (1.3 vs. 1.6;  $p = 0.024$ ), while AST levels were higher (8.7 vs. 6.2;  $p = 0.049$ ). The most common pharmacological groups implicated in PDAs were anti-infectives (65%), musculoskeletal system drugs (16%), and central nervous system agents (14%). The most frequent drugs were penicillin (39%), acetylsalicylic acid (6.5%), and codeine (6.5%). In 16 DILI patients with PDAs (25.8%), the drug responsible for DILI and PDA belonged to the same ATC pharmacological group, and in five patients (8.1%), to the same pharmacological subgroup. However, the individual agent responsible for the PDA was never the same as that causing DILI, and these drugs did not even belong to the same chemical group. DILI patients with PDAs developed a fatal outcome (liver-related death/liver transplantation) more frequently than cases without PDAs (15 vs. 3.1%,  $p < 0.001$ ). All fatal cases with PDAs presented jaundice and required hospitalization. Indeed, increased bilirubin levels at DILI recognition were a prognostic factor for fatal outcomes in DILI patients with PDAs (OR = 1.24; 95%CI 1.08-1.51).

**Conclusions:** DILI patients with PDAs were older, presented with a hepatocellular injury, had lower ALP and higher AST levels, and were much more likely to develop a fatal outcome. Our findings support the hypothesis that a history of an immunoallergic reaction related to drugs may be associated with a poor outcome in patients with DILI.

#### P-75. INCREMENTO PROGRESIVO DE INGRESOS POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL EN LA ÚLTIMA DÉCADA: PERFIL Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES EN UN CENTRO DE REFERENCIA

Anna Pocurull Aparicio, Helena Hernández-Evolet, Cristina Collazos, Elia Canga, Ana Martínez Ibiricu, David Toapanta, Enric Reverter y Xavier Forns

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

**Introducción y objetivos:** El paracetamol es uno de los analgésicos más utilizados para el tratamiento del dolor. Los casos de sobredosis intencionada o accidental pueden ocasionar insuficiencia hepática aguda grave por toxicidad directa. Aunque en países anglosajones es la etiología más frecuente de trasplante por insuficiencia hepática aguda grave, en España no era especialmente frecuente. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia de hepatitis aguda causada por paracetamol en un centro de referencia, así como caracterizar el fenotipo clínico.

**Métodos:** Se han analizado retrospectivamente los ingresos por toxicidad hepática asociada al paracetamol en nuestro servicio de Hepatología desde 2010 a agosto de 2022. Se registraron los datos demográficos, medicación o drogas concomitantes al episodio y co-

morbilidades psiquiátricas. Además, se valoró la gravedad del cuadro clínico según la afectación hepática.

**Resultados:** Se incluyeron 105 pacientes con una media de edad de 31 (22-45) años; el 65% eran mujeres. Del 2017 al 2022 se observó una mediana de 11 casos/año comparado con 5 casos/año en el periodo 2010-2017, representando un aumento de 120% en los últimos 5 años. La media de ingreso hospitalario fue de 5,2 (3-6) días. En el 93% de pacientes, la ingesta fue con intención autolítica y en el 69% era el primer intento. El 66% tenían comorbilidad psiquiátrica, siendo las patologías más frecuentes la depresión (29%), la ansiedad (25%) y el trastorno límite de personalidad (16%). Más de la mitad (55%) de los pacientes habían tomado otros fármacos o drogas concomitantes: AINE (37%), drogas de abuso (22%) como cocaína, éxtasis y alcohol, y benzodiacepinas (22%). El 81% presentaba hepatitis con criterios de gravedad (TP < 40%, acidosis metabólica o encefalopatía hepática) y 87% ingresaron en la unidad de críticos o semicríticos para vigilancia estrecha. De los factores asociados a la gravedad destacaban la intención autolítica y la existencia de antecedentes psiquiátricos ( $p < 0,05$ ). La toxicidad hepática se resolvió con tratamiento específico (N-acetilcisteína) en el 87% pacientes, pero el 4% precisaron algún tipo de soporte orgánico (reemplazos plasmáticos o terapia renal sustitutiva). Un paciente (1%) requirió trasplante hepático y desafortunadamente 6 pacientes (6%) fallecieron.

**Conclusiones:** La incidencia de hepatitis por paracetamol parece haber aumentado de forma significativa en los últimos años. Se trata de un perfil de pacientes caracterizado por ser mujeres jóvenes con síntomas de ansiedad y/o depresión, que realizan la sobreingesta con intención autolítica. Aunque la mayoría de los casos se resuelven con tratamiento específico, en algunos casos precisan de medidas de soporte que hacen necesario el traslado a un centro con programa de trasplante hepático.

#### P-76. DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS-HFE EN UNA COMUNIDAD AUTÓNOMA (CA) DEL NORTE DE ESPAÑA

Sara Lamas<sup>1</sup>, Pablo Argüelles<sup>1</sup>, Raquel Montaña<sup>2</sup>, Ana López-Mourelle<sup>1</sup>, Rosa García<sup>3</sup>, Juan de la Vega<sup>4</sup>, José Ramón Vidal-Castiñeira<sup>2</sup> y Manuel Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España.

**Introducción:** La homocigosis C282Y en el gen HFE es la principal causa de hemocromatosis (HC). Aunque la EASL recomienda análisis genotípico únicamente cuando el IST está persistentemente elevado, con o sin elevación de ferritina, es probable que en práctica clínica el análisis genético se solicite con diferentes criterios. Por otra parte, la incidencia y características de la HC en nuestro medio no son conocidas. **Objetivos:** Analizar la tasa de homocigotos (HCGT) C282Y, su incidencia, así como sus características y manejo. **Pacientes:** Se incluyeron todas las determinaciones genéticas del HFE (PCR a tiempo real) realizadas de jun/14 a dic/21 en el laboratorio de referencia de la CA. Se realizó un análisis retrospectivo de datos demográfico-clínico-biológicos de los HCGT diagnosticados durante el estudio. IST > 50% en hombres y 45% en mujeres y ferritina > 300 ng/ml en hombres y 200 en mujeres se consideraron elevados. Se definió fibrosis hepática avanzada si F3/F4 en biopsia, FibroScan > 12 kPa o datos sugestivos de cirrosis en pruebas de imagen.

**Resultados:** Entre 5.623 análisis genéticos, se detectaron 137 HCGT (2,4%) y 716 heterocigotos (12,6%). La tasa anual de HCGT osciló entre 1,7% en 2016 y 3,9% en 2020. Entre las Áreas Sanitarias

de la CA la tasa de HCGT varió entre 1,4% y 5,6%. Se observó una relación inversa entre el número de análisis y la tasa de HCGT. La incidencia anual media de HC-HFE fue de 2,03/100.000 adultos, aumentando desde 1,52 en 2015-6 hasta 2,67 en 2020-21. Se analizaron 123/137 HCGT (14 excluidos por datos incompletos). El 54% hombres, con edad 58 años (44-67), sin diferencias entre géneros. La indicación más frecuente del estudio genético fue elevación del IST y/o ferritina (78,9%) y los principales solicitantes fueron Digestivo (43%), Interna (26%) y Primaria (15%). La ferritina al diagnóstico fue de 569 ng/ml (308-977), superior en hombres (658) que en mujeres (428) ( $p = 0,01$ ) y el IST de 66,5% (46-84). Un 7% tenía IST elevado/ferritina normal, 66,7% elevación de ambos y 26,3% IST normal/ferritina elevada. La ferritina fue > 1.000 en 30 (24,4%). Se realizó elastometría en 59 (48%) [85% Digestivo, 20% otras especialidades ( $p < 0,01$ )]. Presentaban fibrosis avanzada el 14% (26% hombres, 4,5% mujeres;  $p = 0,04$ ). Se trataron 80 pacientes (81,2% sangrías, 11,2% eritroaféresis, 7,6% otros). **Conclusiones:** La tasa de HCGT en las pruebas genéticas del gen HFE realizadas en nuestra CA es baja (2,4%), probablemente debido a que la hiperferritinemia, en lugar del IST, constituye la indicación de la prueba en una alta proporción de casos. La incidencia anual de casos de HC-HFE se ha incrementado durante el período del estudio, alcanzando 2,67/100.000 adultos en 2020-21. En general, la enfermedad se diagnostica en estadios precoces de sobrecarga férrea y de fibrosis hepática, aunque existe una alta variabilidad en la evaluación de los pacientes. Una mayor adherencia a las recomendaciones de la guía EASL podría mejorar estos indicadores.

## P-77. PREGNANCY IN PATIENTS WITH PORTAL CAVERNOMA: IS THERE AN UNBEARABLE RISK?

Andrés Conthe<sup>1,2</sup>, Luis Ibáñez-Samaniego<sup>1,2</sup>, María Fernández Muñoz<sup>3</sup>, Virginia Ortega<sup>3</sup>, Paula Saralegui<sup>1</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>1,2</sup>, Mario Romero<sup>1,2</sup>, Fátima Yllana<sup>3</sup>, María Vega Catalina<sup>1,2</sup> and Rafael Bañares<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red. Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain. <sup>3</sup>Department of Gynecology & Obstetrics, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain.

**Introduction:** Non-cirrhotic portal cavernoma is a cause of portal hypertension (PH) frequently afflicting women of childbearing age with prothrombotic hematological disorders or history of complicated abdominal infection or surgery. Secondly, the hemodynamic changes seen during pregnancy are similar to those found in patients with PH, thus a higher risk of complications could be expected. Nevertheless, the available information in this scenario is scarce.

**Methods:** Retrospective observational study in a tertiary care referral hospital evaluating maternal and fetal outcomes in patients with portal cavernoma undergoing pregnancy.

**Results:** A total of 8 pregnancies in 5 patients (6 spontaneous and 2 with *in vitro* fertilization) fulfilled the eligibility criteria. Mean age was 34.7 years old. All patients had a known cause for portal cavernoma, 6 of which received anticoagulation during pregnancy and postpartum. One episode of variceal bleeding was reported at week 28 which was successfully treated with splenic vasoconstrictors and endoscopic variceal band ligation. Mean platelet count at delivery was 69,000 per microliter. In six cases cesarean section were scheduled to avoid labor while two urgent cesarean section were indicated due to fetal distress and intrauterine growth restriction (IGR). No hemorrhagic complications were reported during surgery or postpartum. Overall, there were four cases of IGR without any miscarriages, infant deaths or malformations.

Table 1. Patients characteristics and outcomes.

|                                    | Patient 1                   |                     | Patient 2  |                             | Patient 3                               |                    | Patient 4          |                    | Patient 5              |     |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--|-----------------------------|---|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|-----|
|                                    | Clinical findings           |                     |  |                             |   |                    |                    |                    |                        |     |
| Prior diagnosis of cavernoma       | Yes                         | Yes                 | Yes  | Yes                         | Yes                                     | Yes                | Yes                | Yes                | Yes                    | Yes |
| Cause of portal cavernoma          |                             | Neonatal omphalitis | Antithrombin III deficiency                          | Antithrombin III deficiency | Porto-sinusoidal vascular liver disease |                    |                    |                    | Neonatal omphalitis    |     |
| Esophageal Varices                 | Yes                         | No                  |  | Yes                         |   | No                 |                    |                    | No                     |     |
| Prominent collateral circulation   | No                          | Splenorenal shunt   | Gastrohepatic, peripancreatic and splenoportal shunt |                             | Splenorenal shunt                       |                    |                    |                    | Splenoperitoneal shunt |     |
| Prior complications of PH          | None                        | None                | Variceal Bleeding                                    |                             | None                                    |                    |                    |                    | Ascites                |     |
| Baseline anticoagulation           | No                          | Yes                 | Yes  |                             | No                                      |                    |                    |                    | No                     |     |
| Beta-blockers                      | Propranolol                 | No                  | Propranolol  |                             | No                                      |                    |                    |                    | Propranolol            |     |
| TIPS                               | No                          | No                  | No   |                             | No                                      |                    |                    |                    | No                     |     |
| Pregnancies information            |                             |                     |  |                             |   |                    |                    |                    |                        |     |
| Number of pregnancies              | 2                           | 1                   | 2  | 2                           | 2                                       | 1                  |                    |                    |                        |     |
|                                    | Pregnancy 1                 | Pregnancy 2         | Pregnancy 1  | Pregnancy 2                 | Pregnancy 1                             | Pregnancy 2        |                    |                    |                        |     |
| Spontaneous pregnancy              | Yes                         | Yes                 | Yes  | Yes                         | Yes                                     | No (IVF)           | No (IVF)           | Yes                |                        |     |
| Age (years)                        | 31                          | 37                  | 36   | 32                          | 36                                      | 37                 | 39                 | 30                 |                        |     |
| Anticoagulation during pregnancy   | No                          | No                  | LMWH   | LMWH                        | LMWH                                    | LMWH               | LMWH               | LMWH               | LMWH                   |     |
| PH complication                    | Variceal bleeding (week 28) | None                | None   | None                        | None                                    | None               | None               | None               | None                   |     |
| Thrombotic complication            | None                        | None                | None   | None                        | None                                    | None               | None               | None               | None                   |     |
| Antenatal corticosteroid therapy   | Yes                         | No                  | No   | Yes                         | No                                      | No                 | No                 | No                 | Yes                    |     |
| Delivery                           | Scheduled cesarean          | Scheduled cesarean  | Scheduled cesarean                                   | Urgent cesarean*            | Scheduled cesarean                      | Scheduled cesarean | Scheduled cesarean | Scheduled cesarean | Scheduled cesarean     |     |
| Platelet count at delivery         | 65.000                      | 60.000              | 64.000   | 37.000 <sup>b</sup>         | 35.000 <sup>b</sup>                     | 76.000             | 95.000             | 117.000            |                        |     |
| Anticoagulation during post-partum | No                          | Yes                 | Yes  | Yes                         | Yes                                     | Yes                | Yes                | Yes                | Yes                    |     |
| Pregnancies outcomes               |                             |                     |  |                             |   |                    |                    |                    |                        |     |
| Gestational age at birth (weeks)   | 36                          | 37                  | 38   | 33                          | 34                                      | 38                 | 38                 | 38                 | 30                     |     |
| Umbilical-cord arterial pH         | 7.36                        | 7.27                | 7.32   | 7.21                        | 7.35                                    | 7.31               | 7.37               | 7.23               |                        |     |
| Child weight (gr)                  | 2160 (IGR)                  | 2620 (IGR)          | 2930   | 1270 (IGR)                  | 2700                                    | 2710               | 3360               | 1094 (IGR)         |                        |     |
| Child long-term morbidities        | None                        | None                | None   | None                        | None                                    | None               | None               | None               | None                   |     |

IVF: *in-vitro* fertilization. LMWH: low molecular weight heparin. PH: portal hypertension. TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt. IGR: intrauterine growth restriction

LMWH was adjusted according to each patient's weight, renal function and platelet count. It was suspended 24 hours prior to surgery.

\* Urgent cesarean was performed in week 33 due to cardiotocographic signs of fetal distress with diagnosis or intrauterine growth restriction

<sup>b</sup> Platelet transfusion was administered before cesarean section

**Conclusions:** To our knowledge, we herein report the largest series of patients with portal cavernoma undergoing pregnancy. According to our results, pregnancy in patients with portal cavernoma has an overall favorable outcome although a higher risk of PH derived complications and IGR can be expected. Hence PC diagnosis must not be considered a contraindication for pregnancy albeit a thorough risk evaluation and multidisciplinary management are of key importance.

## P-78. EL NIVEL DE HBSAG DEFINE DIFERENTES FENOTIPOS CLÍNICOS DE INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB EAG(-) RELACIONADOS CON LA CALIDAD DE LA RESPUESTA CD8 VHB-ESPECÍFICA

Julia Peña-Asensio<sup>1</sup>, Henar Calvo<sup>1,2</sup>, Jeniffer Martínez<sup>1,3</sup>, Alberto Delgado<sup>1</sup>, Joaquín Miquel<sup>1</sup>, Eduardo Sanz-de Villalobos<sup>1</sup>, Alejandro González-Praetorius<sup>1</sup>, Miguel Torralba<sup>1,2</sup> y Juan-Ramón Larrubia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología Traslacional, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá, Guadalajara, España.

<sup>3</sup>Departamento de Biología de Sistemas, España.

**Introducción:** La infección crónica por VHB e-Ag negativo (ICBe(-)) se caracteriza por una escasa progresión de la fibrosis hepática y

una respuesta CD8+ VHB-multiespecífica y vigorosa. El nivel de antígeno de superficie del VHB (HBsAg) se correlaciona con la masa de hepatocitos infectados y podría diferenciar distintos subtipos de ICBe(-).

**Objetivos:** Evaluar si el nivel de HBsAg se correlaciona con distintos fenotipos clínicos de ICBe(-) y con la calidad de la respuesta CD8+ VHB-específica.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico en una cohorte de 56 pacientes con ICBe(-) diagnosticados durante un seguimiento de al menos un año (IC95%: 5,5-7,5) con ALT < 50 UI/ml, carga viral (CV) VHB < 20.000 UI/ml, APRI < 0,5 y Fibroscan < 7 KPa. Se correlacionó el nivel HBsAg (< 300 UI/ml, 300-1.000 UI/ml, > 1.000 UI/ml) con el nivel de ALT, AST, APRI, rigidez hepática por elastografía, plaquetas, CV VHB, porcentaje de mediciones de CV VHB > 2000 UI/ml, ratio APRI/años de evolución, Fibroscan (KPa)/años de evolución. En los pacientes HLA-A2 positivos también se analizó la capacidad de proliferación de las células CD8+ VHB-específicas contra los epítopos del core18-27, polimerasa456-63y envoltura183-91tras el encuentro antigenico, mediante tecnología pent-américa por citometría de flujo.

**Resultados:** Se observó una tendencia lineal positiva entre el nivel de HBsAg y el nivel de APRI ( $p = 0,002$ ), Fibroscan ( $p = 0,004$ ), ALT ( $p = 0,018$ ), AST ( $p = 0,009$ ), CV VHB ( $p = 0,037$ ), frecuencia de CV VHB > 2.000 UI/ml ( $p = 0,046$ ) y una correlación negativa con el nivel de plaquetas ( $p = 0,024$ ), aunque el nivel de todos estos valores se encontró siempre dentro del rango considerado normal. La frecuencia de casos con respuesta CD8+ VHB-específica contra al menos dos epítopos del VHB fue significativamente mayor en los casos con HBsAg < 1.000 UI/ml ( $p = 0,037$ ) y esto fue debido a una diferente respuesta contra polimerasa456-63 ( $p = 0,022$ ). Esta respuesta estaba disminuida en los casos con HBsAg > 1.000 UI/ml, mientras que la respuesta contra VHBcore18-27 estaba preservada y la respuesta contra envoltura183-91 estaba abolida, independientemente del nivel de HBsAg. Los casos con respuesta celular CD8+ contra VHB polimerasa456-63 preservada tenían menor ratio KPa/duración de infección ( $p = 0,036$ ) y APRI/duración infección ( $p = 0,004$ ). La intensidad de la respuesta CD8+ VHB-polimerasa456-63específica se correlacionó negativamente con la ratio Fibroscan (KPa)/años de evolución de la infección ( $p = 0,027$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con ICBe(-) con HBsAg > 1.000 UI/ml presentan datos indirectos de mayor grado de inflamación, rigidez hepática y de velocidad de progresión de la fibrosis que se relacionan con una respuesta CD8+contra VHB-polimerasa456-63 alterada. En los casos de ICBe(-) con HBsAg > 1.000 UI/ml se debería evaluar la respuesta celular T citotóxica contra polimerasa y en caso de estar ausente realizar biopsia hepática para evaluar la necesidad de tratamiento.

## Hepatitis virales “Clínica”

### P-79. ELEVADA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA AVANZADA EN MUJERES CON COINFECCIÓN POR HEPATITIS DELTA

Sergio Rodríguez Tajes<sup>1</sup>, Adriana Palom<sup>2</sup>, Álvaro Giráldez Gallego<sup>3</sup>, Antonio Moreno<sup>3</sup>, Raquel Muñoz<sup>4</sup>, Marta Hernández<sup>5</sup>, Javier Fuentes<sup>6</sup>, Ana María Martínez-Sapiña Pérez<sup>6</sup>, Marta Casado<sup>7</sup>, Elena Pérez Campos<sup>7</sup>, Rosa María Morillas<sup>8</sup>, Susana Llerena<sup>9</sup>, Joaquín Cabezas<sup>9</sup>, Javier García-Samaniego<sup>10</sup>, Antonio Olveira<sup>10</sup>, Juan José Urquijo<sup>11</sup>, Rafael Granados<sup>12</sup>, Mercé Delgado<sup>13</sup>, Diana Horta<sup>14</sup>, José María Moreno Planas<sup>15</sup>, Mar Riveiro Barciela<sup>2</sup>, Jose Luis Calleja<sup>5</sup>, Inmaculada Fernández<sup>4</sup>,

Juan Manuel Pascasio Acevedo<sup>3</sup>, Xavier Forns<sup>1</sup>, María Buti<sup>2</sup> y Sabela Lens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, IBIS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología y Gastroenterología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Puerta del Hierro, Majadahonda, España. <sup>6</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>7</sup>Sección de Hepatología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>8</sup>Sección de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla-IDIVAL, Santander, España. <sup>10</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, CIBEREHD, Madrid, España. <sup>11</sup>Unidad de Hepatología, Hospital General de Valencia, España. <sup>12</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Dr. Negrín, Gran Canaria, España. <sup>13</sup>Servicio de Digestivo, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme. Mataró, España. <sup>14</sup>Servicio de Digestivo, Mutua de Terrassa, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España.

**Introducción:** Existen diferencias significativas en los aspectos epidemiológicos en pacientes con hepatitis víricas en función del sexo del paciente. Además, ser hombre se asocia a mayor progresión de la enfermedad hepática o desarrollo de hepatocarcinoma en caso de infección crónica por VHC o VHD (en torno al 20-30% sin tratamiento antiviral). No obstante, no se ha definido el papel que puede tener el sexo en el campo de la coinfección VHB/VHD.

**Métodos:** Análisis de los datos epidemiológicos, clínicos y virológicos en el momento del diagnóstico y en último seguimiento de pacientes con VHD y seguimiento activo incluidos en el registro multicéntrico Delta de la AEEH. Se evaluaron las diferencias al clasificar a los pacientes por sexo.

**Resultados:** Se incluyeron 215 pacientes, 105 (49%) mujeres. Al inicio del seguimiento, la distribución de edad fue similar entre hombres y mujeres situándose la mayoría (63%) entre 40-60 años. El porcentaje de pacientes de origen extranjero fue del 45% sin diferencias entre sexos. En relación a los factores de riesgo de transmisión, no hubo diferencias en los antecedentes de uso de drogas o la presencia de coinfección por VIH o VHC. Sin embargo, la presencia de ARN-VHD positivo al diagnóstico fue superior en mujeres que hombres (76 vs. 60%,  $p = 0,04$ ) sin que esto se asociara a diferencias en relación al uso de interferón pegilado ni de análogos de nucleós(t)idos. Esta diferencia en viremia positiva no se tradujo en diferencias en la prevalencia de cirrosis (37 vs. 39%) o hipertensión portal (11 vs. 15%) al diagnóstico en mujeres vs. hombres. El porcentaje de pacientes con cirrosis y hipertensión portal aumentó en ambos grupos al finalizar el seguimiento (un 10% y un 16%, respectivamente), aunque sin diferencias significativas entre sexos. El desarrollo de hepatocarcinoma, sin embargo, fue más frecuente entre hombres (7 vs. 2%,  $p = 0,1$ ). A nivel virológico, la proporción de pacientes tratados con interferón pegilado fue similar entre ambos sexos y no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que presentó negativización del ARN-VHD (35%) durante el seguimiento.

**Conclusiones:** Estos datos sugieren que en la coinfección por VHD, a diferencia de otros virus hepatotropos, el sexo femenino no se asocia a un menor desarrollo de hepatopatía avanzada, aunque sí existe una tendencia a una menor incidencia de hepatocarcinoma. La elevada progresión a fibrosis apoya la relevancia de diagnosticar aquellos casos con infección activa de forma precoz en ambos性別。

**P-80. LA CAÍDA DE  $\geq 2\log$  EN EL ARN-VHD DISMINUYE EL RIESGO DE EVENTOS CLÍNICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO**

Adriana Palom<sup>1,2</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>2,3</sup>, Ariadna Bono<sup>4</sup>, Antonio Madejón<sup>2,5</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, Angela Carvalho<sup>2,4</sup>, Sabela Lens<sup>2,3</sup>, Marina Berenguer<sup>2,4</sup>, Javier García-Samaniego<sup>2,5</sup> y María Butí<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España.

<sup>3</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>4</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

**Introducción:** Una variable subrogada de respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica D (HCD) en los ensayos clínicos es el descenso de  $\geq 2\log$  del ARN-VHD. El impacto de esta respuesta en la evolución clínica de la enfermedad es aún incierto ya que requiere de un largo seguimiento. El objetivo de este estudio multicéntrico fue evaluar el impacto del descenso de 2 log en el ARN-VHD en el desarrollo de eventos clínicos de pacientes con HCD.

**Métodos:** Se analizaron 576 muestras consecutivas de suero pertenecientes a 80 pacientes con HCD (ARN-VHD detectable) y un seguimiento  $\geq 2$  años. En todos, se correlacionó la evolución de los valores de ARN-VHD (niveles estables vs. caída  $\geq 2\log$  pero detectables vs. indetectables) con el desarrollo de eventos clínicos (descompensación hepática, hepatocarcinoma (HCC), trasplante o muerte de causa hepática). Asimismo, se determinan parámetros bioquímicos (ALT) y virológicos (ADN-VHB, ARN-VHD).

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran varones (53,8%), caucásicos (83,8%), edad mediana 46 años, 78% HBeAg negativos y 74% en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos. Treinta (37,5%) eran cirróticos, y 8 (10%) habían descompensado previamente al estudio. Basalmente, los niveles de ARN-VHD eran 5,3 (IQR 4,3-6,3) logIU/ml. El 77,5% presentaba viremia del VHB detectable, con una mediana de 1,3 (1,3-2,4) logIU/ml. El 24% presentaba niveles normales de ALT. Durante un seguimiento medio de  $6,4 \pm 4,7$  años, 42 (52%) individuos presentaron ARN-VHD con niveles estables, 15 presentaron una caída  $\geq 2\log$  con ARN-VHD detectable y 23 negativizaron el ARN-VHD. Un total de 19 pacientes presentaron algún evento clínico durante el seguimiento, 13/42 (31%) con niveles estables ARN-VHD, 3/15 (20%) con caída  $\geq 2\log$  y 3/23 (13%) posteriormente indetectables ( $p = 0,250$ ). Cinco (13,2%) sujetos perdieron el HBsAg durante el seguimiento, todos ellos con ARN-VHD indetectable ( $p = 0,001$ ). Analizando solo los sujetos cirróticos, aquellos con caída  $\geq 2\log$  (7/30) presentaron menos descompensaciones que los virémicos estables (14 vs. 47%,  $p = 0,149$ ), si bien el riesgo de desarrollar HCC (14 vs. 12%,  $p = 0,664$ ) fue similar. Globalmente, el riesgo de padecer eventos clínicos en sujetos cirróticos (descompensación, HCC, mortalidad/trasplante) también tendió a ser menor en aquellos con caída  $\geq 2\log$  del ARN-VHD que en los estables (29 vs. 59%,  $p = 0,185$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con una caída de  $\geq 2\log$  en los niveles de ARN-VHD sin llegar a ser indetectables tienen una tendencia a presentar menos eventos clínicos que aquellos con viremia estable. Estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado serían necesarios para confirmar estos resultados.

Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI20/01692).

**P-81. LA CINÉTICA DE HBsAg EN MES 9 TRAS SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE NÚCLEOS(T)IDOS EN LA HEPATITIS CRÓNICA B EAG(-) PREDICE EL CONTROL DEL VHB A LARGO PLAZO**

Henar Calvo<sup>1,2</sup>, Julia Peña-Asensio<sup>1</sup>, Jeniffer Martínez<sup>1,3</sup>, Alberto Delgado<sup>1</sup>, Joaquín Miquel<sup>1</sup>, Eduardo Sanz-de Villalobos<sup>1</sup>, Alejandro González-Praetorius<sup>1</sup> y Miguel Torralba<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología Traslacional, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Hospital Universitario de Guadalajara, España. <sup>3</sup>Departamento de Biología de Sistemas, España.

**Introducción:** La suspensión del tratamiento con análogos de núcleos(t)idos (NUCs) en la hepatitis crónica por VHB eAg(-) (HCBeAg(-)) puede conducir al control del VHB. Sin embargo, no existen marcadores que predigan quien se beneficia de esta estrategia.

**Objetivos:** Evaluar si la cinética de HBsAg tras suspensión de NUCs se asocia al control del VHB a largo plazo.

**Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal de 22 pacientes con HCBeAg(-) tratados con NUC previamente durante más de 3,5 años y con fibrosis hepática < F3. Tras suspensión de tratamiento, los pacientes se siguieron mensualmente el primer trimestre y posteriormente trimestralmente, con un seguimiento de tres años. En cada vista de seguimiento se cuantificó la carga viral de VHB, nivel de HBsAg y nivel de alanina aminotransferasa sérica (ALT). Al final del seguimiento (mes 36), se consideró que un paciente era controlador de la infección por VHB si la carga viral (HBV36) era < 2.000 UI/ml y el nivel de ALT (ALT36) era normal. Se analizó si el descenso de HBsAg en el mes 9 tras suspensión de tratamiento se correlacionaba con el control del VHB en mes 36 post-suspensión y con la probabilidad de tener una respuesta CD8 funcional VHB-multiplespecífica, según el modelo predictivo de regresión logística previamente descrito por nuestro grupo (Peña-Asensio *et al.* Aliment Pharm Ther 2022).

**Resultados:** Tras la suspensión del tratamiento con NUCs, se observó un descenso global del nivel de HBsAg tras 36 meses de seguimiento ( $p < 0,001$ ) que fue mayor en el grupo con HBV36 < 2.000 UI/ml ( $p = 0,004$ ). El porcentaje de descenso del nivel de HBsAg tras 9 meses de suspensión del tratamiento con NUC, se correlacionó con la presencia de HBV36 < 2.000 UI/ml y ALT36 normal (Área bajo curva ROC. -IC95%: 0,58-0,92,  $p = 0,037$ ). La ausencia de descenso de HBsAg en mes 9 tras suspensión de NUC presentó un VPN del 100% de control viral en mes 36, mientras que un descenso  $\geq 40\%$  se asoció a un VPP del 100% de HBV36 < 2.000 UI/ml. El nivel de descenso de HBsAg en mes 9 se correlacionó de manera positiva con la probabilidad de tener una respuesta CD8+ VHB-multiplespecífica funcional al final de tratamiento con NUCs, según el modelo predictivo descrito por nuestro grupo (Peña-Asensio *et al.* Aliment Pharm Ther 2022), ( $r = 0,566$ ,  $p = 0,009$ ).

**Conclusiones:** Un descenso del nivel HBsAg  $\geq 40\%$  en mes 9 tras suspensión de NUCs en la HCBeAg(-) se asocia a control del VHB a largo plazo, mientras que la ausencia de descenso de antigenemia en mes 9 implica la reactivación de la infección durante el seguimiento. El nivel de descenso de HBsAg en mes 9 se correlaciona de manera positiva con la probabilidad de haber recuperado una respuesta celular CD8 VHB-multiplespecífica funcional durante el tratamiento.

**P-82. IMPACTO DE LA TERAPIA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y ASCITIS. REGISTRO HEPA-C**

Alvaro Hidalgo Romero<sup>1</sup>, Sabela Lens<sup>2</sup>, Beatriz Mateos<sup>3</sup>, Teresa Ferrer<sup>4</sup>, Marta Hernández Conde<sup>5</sup>, Manuel Rodríguez<sup>6</sup>,

José Castellote<sup>7</sup>, Joaquín Cabezas<sup>8</sup>, Jordi Llaneras<sup>9</sup>, Sonia Alonso<sup>10</sup>, José María Moreno Planas<sup>11</sup>, Jose Carrión<sup>12</sup>, Javier Torras<sup>13</sup>, Ester Badia<sup>14</sup>, Ester Molina<sup>15</sup>, Mercedes Serrano<sup>16</sup>, Juan Turnes<sup>17</sup>, Paula Fernández Álvarez<sup>18</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>19</sup>, Olga Hernández<sup>1</sup>, Pau Bellot<sup>20</sup>, Conrado Fernández<sup>21</sup> e Inmaculada Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>4</sup>Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>6</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>10</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Sant Pau, Barcelona, España. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santiago de Compostela, España. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Valme, Sevilla, España. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>21</sup>Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

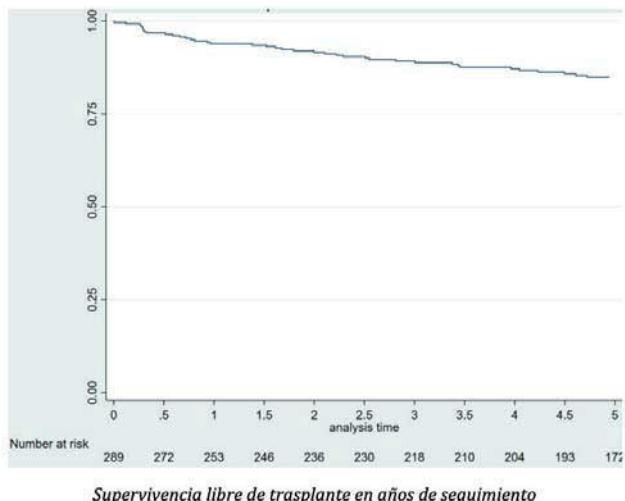
**Introducción:** Los antivirales de acción directa (AAD) han cambiado la historia natural de la enfermedad en pacientes con cirrosis compensada por VHC. Sin embargo, no conocemos el impacto a largo plazo sobre la función hepática y supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada. Nuestro objetivo fue evaluar el beneficio a largo plazo de los AAD en pacientes con cirrosis y ascitis.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, que incluyó pacientes con cirrosis por VHC y ascitis, previa o simultánea al tratamiento con AADs, que iniciaron entre 2014-noviembre 2018. Se evaluó en el seguimiento a largo plazo (5 años) los parámetros de función hepática, la supervivencia y la necesidad de trasplante. En el análisis se empleó el software STATA, con regresión de Cox para variables categóricas y análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier y test log-rank.

**Resultados:** Se incluyeron 289 pacientes, 274 (94,8%) con antecedente de ascitis y 132 (45,7%) con ascitis al inicio del tratamiento. La edad media fue 56 años (50-66), 64% hombres. Función hepática: 144 (49%) Child A y 128 (44%) Child B, MELD medio 11,8 (9-14). La supervivencia global a los 5 años fue del 77,8%, siendo factores predictivos negativos la hipoalbuminemia ( $p: 0,048$ ) y la edad avanzada ( $p: 0,001$ ). En total, 43 pacientes (15%) recibieron un trasplante hepático. La supervivencia libre de trasplante a 5 años fue del 84,9%, siendo factores predictivos negativos la hipobilirrubinemia ( $p: 0,000$ ), MELD ( $p: 0,006$ ) y la clasificación Child-Pugh ( $p: 0,000$ ). Se produjo una reducción a largo plazo de 2 puntos en el Child ( $p < 0,001$ ), con mejoría de la bilirrubina ( $p < 0,001$ ) y albúmina ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con AAD mejora parámetros de función hepática a largo plazo incluso en pacientes con ascitis, haciendo que la supervivencia a los 5 años de seguimiento de estos

pacientes sea elevada en comparación a la esperada según historia natural de la hepatitis C sin tratamiento.



### P-83. FACTORES PREDICTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE EVENTOS HEPÁTICOS TRAS LA RVS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA AVANZADA TRATADOS CON AAD

Paula Fernández Alvarez<sup>1</sup>, María Fernanda Guerra Veloz<sup>2</sup>, Ángel Vilches Arenas<sup>1</sup>, Patricia Cordero Ruiz<sup>1</sup>, Francisco Bellido Muñoz<sup>1</sup>, Ángel Caunedo Álvarez<sup>1</sup> e Isabel Carmona Soria<sup>1</sup>

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. <sup>2</sup>King's College Hospital, Reino Unido.

**Introducción:** Una vez alcanzadas las altas tasas de curación ofrecidas por los antivirales de acción de directa (AAD), el interés actual se centra en redefinir el grupo de pacientes que se va a beneficiar de mantener la vigilancia tras la respuesta virológica sostenida (RVS). Nuestro principal objetivo fue determinar factores predictores de eventos hepáticos, así como establecer la capacidad predictiva de los marcadores serológicos de fibrosis tras la RVS en el desarrollo de estas complicaciones.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico que incluía pacientes con hepatopatía crónica avanzada definida por elastografía de transición  $> 10$  kPa (o en su defecto FIB-4  $> 3,25$  y/o APRI  $> 1,5$ ) y/o criterios radiológicos/endoscópicos que habían alcanzado la RVS con AAD.

**Resultados:** 321 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Durante 48 (37; 56,0) meses de seguimiento, un 3,7% desarrollaron un hepatocarcinoma (CHC) y un 10% alguna descompensación hepática (DH) por hipertensión portal. En el análisis multivariable la edad [HR 1,13 (1,05;1,22),  $p = 0,001$ ], genotipo 3 [HR 33,18 (6,24;176,50),  $p < 0,001$ ] y la diabetes [HR 4,92 (1,26;19,22),  $p = 0,022$ ] se asociaron al riesgo de CHC y el Child-Pugh a la DH [HR 4,13 (1,74;9,81),  $p < 0,001$ ]. Solo el FIB-4 se mantuvo como predictor para cualquier tipo de evento hepático antes y después de la RVS. Se determinaron las áreas bajo la curva para la obtención de puntos de corte óptimos de FIB-4 en la predicción de eventos hepáticos, incluyendo posteriormente estos valores en el análisis multivariable. De este modo, un FIB-4  $\geq 2,42$  [HR 6,14 (1,60; 23,57),  $p = 0,008$ ], y  $\geq 2,70$  [HR 14,15 (3,03; 66,00),  $p = 0,001$ ], al año y dos post-RVS, respectivamente, predijo un mayor riesgo de CHC. FIB-4  $\geq 2,03$  [HR 6,19 (2,28; 16,78),  $p < 0,001$ ], y  $\geq 2,21$  [HR 9,26 (3,10; 27,64),  $p < 0,001$ ], al año y dos post-RVS, respectivamente, se asoció con un riesgo alto de DH.

**Conclusiones:** El índice FIB-4 se mantuvo como un adecuado predictor de riesgo de eventos hepáticos antes y después de alcanzar la RVS. Estudios con mayor número de pacientes que confirmen estos resultados podrían cambiar las recomendaciones actuales y permitir una selección individualizada de los pacientes que precisan vigilancia tras la RVS.

#### P-84. EXPERIENCIA INICIAL EN PRÁCTICA CLÍNICA CON BULEVIRTIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA D EN ESPAÑA

M. Buti<sup>1,2</sup>, M. Ballester<sup>3</sup>, M.J. Devesa<sup>4</sup>, J. Flores<sup>5</sup>, M. García-Eliz<sup>6</sup>, M. Pérez<sup>7</sup>, M. Ríos<sup>5</sup>, A. Sardiña<sup>8</sup>, M. Siles<sup>9</sup>, C. Vinaixa<sup>6</sup> y M. Berenguer-Haym<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>4</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Universitari La Fe, Valencia, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario de Móstoles, España. <sup>9</sup>Hospital Universitari de la Ribera, Alzira, España.

**Introducción:** La hepatitis crónica D en nuestro país afecta a aproximadamente el 6% de los portadores del HBsAg y se asocia a una elevada progresión a cirrosis hepática y cáncer hepático. La bulevirtida (BLV), un inhibidor de la entrada del VHB y el VHD fue condicionalmente aprobada por la EMA en julio del 2020. El objetivo de este trabajo es analizar los primeros casos de hepatitis delta tratada con BLV en nuestro país desde que está disponible en algunos hospitales.

**Métodos:** En total se han incluido 9 pacientes con hepatitis crónica D tratados con BLV 2 mg al día durante más de 6 meses. La respuesta virológica se definió por caída de 2 o más log en los valores de ARN-VHD o por debajo del límite de cuantificación (LIC) o de detección (LID). La respuesta bioquímica se definió por valores normales de ALT y la respuesta combinada por la asociación de las dos anteriores.

**Resultados:** De los 9 pacientes incluidos 66% eran mujeres, 65% caucásicos, edad media 54,77 años y todos ellos tenían cirrosis hepática. Siete habían sido tratados previamente con interferón (6 sin respuesta y una recaída). La duración media del tratamiento con BLV fue de 8,7 meses. En el momento de inicio de BLV, todos tenían valores de ALT elevados, ADN-VHB indetectable (7 con NUCs) y el ARN-VHD era detectable en todos los casos. Este último estaba cuantificado en 4 casos. A los 3 meses de seguimiento, los valores de ALT se normalizaron en 69% (7/9) casos y el ARN-VHD fue inferior al LID en 5/7 (55,5%) casos. La respuesta combinada se observó en 5 (55,5%) casos. A los 6 meses de BLV, 4/6 (67%) mantenían ALT normales, 5/7 (83%) respuesta virológica y 4/7 (67%) respuesta combinada. Cuatro pacientes han alcanzado los 9 meses de tratamiento siendo los valores de ALT normales en 3 casos y el ARN-VHD inferior al LID en 3 casos. En un paciente que continuaba con ALT y valores de ARN-VHD elevados se interrumpió el tratamiento por falta de respuesta. La tolerancia fue buena y no se observaron descompensaciones de la enfermedad hepática ni desarrollo de carcinoma hepatocelular. La utilización de distintas técnicas cuantitativas y cualitativas no permite un análisis más exhaustivo de los resultados.

**Conclusiones:** Los resultados preliminares en pacientes con hepatitis D y cirrosis hepática compensada muestran que el tratamiento fue bien tolerado y la eficacia fue similar a la reportada en estudios de otros países europeos.

#### P-85. EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO REALIZADO EN LOS PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA (F3) EN NUESTRA COMUNIDAD DESPUÉS DE ALCANZAR LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. CRIBADO Y RIESGO DE HEPATOCARCINOMA

Belén Julián Gomara<sup>1,2</sup>, Diego Casas Deza<sup>1,2</sup>, Olivia Sierra Gabarda<sup>1</sup>, Luis Javier Lamuela<sup>3</sup>, Carmen Yagüe Caballero<sup>1</sup>, Silvia Espina Cadena<sup>2,4</sup>, Trinidad Serrano Aulló<sup>2,5</sup>, José Miguel Arbonés Mainar<sup>2,6,7</sup> y Vanesa Bernal-Monterde<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>6</sup>Unidad de Investigación Traslacional, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza, España. <sup>7</sup>CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Introducción:** El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (HCC) persiste en los pacientes con cirrosis y hepatitis C (VHC) que alcanzan respuesta viral sostenida (RVS) con los antivirales de acción directa (AAD). En los pacientes con fibrosis avanzada sin cirrosis (F3) el riesgo no está bien establecido y las diferentes guías clínicas difieren en sus recomendaciones. Nuestro objetivo fue describir el manejo y evolución post-RVS de los pacientes con fibrosis avanzada en nuestra comunidad, así como evaluar la incidencia de HCC.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo con inclusión de todos los pacientes monoinfectados con VHC y fibrosis avanzada sin cirrosis (Fibroscan [TE] > 9,5 kPa y < 14,5 kPa) que alcanzaron RVS con AAD entre noviembre 2015 y Abril 2021 en los 8 Hospitales de la Comunidad Autónoma de Aragón. Se realizó seguimiento hasta el desarrollo de HCC, fallecimiento, última visita registrada o enero 2022. Se realizó análisis estadístico con el software R.

**Resultados:** Se incluyeron 258 pacientes (edad 58 (11,6) años; 163 (63%) varones). [TE] media = 10,9 (1,26). 39 (15%) eran diabéticos, 60 (23,3%) hipertensos y 20 (7,8%) mantenía un consumo perjudicial de alcohol. En la ecografía pre-RVS, 42 (17%) presentaban esteatosis y 32 (13,2%) alteraciones inespecíficas de la ecoestructura hepática. 193 pacientes (74,8%) han continuado cribado de CHC y, de ellos, a 107 (55%) se les ha realizado un Fibroscan posterior (F0-1: 27,1%; F2: 5,8%; F3: 7%; F4: 1,6%). Entre los factores asociadas con realizar cribado se observó el mayor grado de fibrosis por TE pre-RVS (10,6 vs. 11,1 kPa; p = 0,021), la presencia de esteatosis (1,5 vs. 21,7%, p < 0,001) y/o alteraciones inespecíficas en la ecografía (3,1 vs. 38,6%; p < 0,001) y el servicio prescriptor (68% hepatología, 24% digestivo y 8% infecciosos; p < .001). Durante el seguimiento (mediana 53,4 meses), 5 de 193 (2,59%) pacientes desarrollaron HCC. Un FIB4 post-RVS > 3,25 se relacionó de manera independiente con su aparición.

**Conclusiones:** La realización de cribado de HCC de los pacientes con fibrosis avanzada y VHC que alcanzan RVS es heterogéneo en nuestra comunidad, y viene determinado por los hallazgos ecográficos pre-RVS, el grado de fibrosis (TE) pre-RVS y el servicio prescriptor. La incidencia de HCC es baja en estos pacientes. La evaluación de la fibrosis post-RVS con el índice FIB-4 nos puede ayudar a seleccionar para cribado a los pacientes con de mayor riesgo.

**P-86. EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL DE SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR EN PACIENTES CON HEPATITIS C QUE HAN FRACASADO A SOFOSBUVIR/VELPATASVIR O GLECAPREVR/PIBRENTASVIR COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**

Juan Carlos Ruiz-Cobo<sup>1</sup>, Jordi Llaneras<sup>1</sup>, María Buti<sup>1,2</sup>, Isabel Conde<sup>3,4</sup>, Ana Arencibia<sup>5</sup>, Javier García-Samaniego<sup>2,6,7</sup>, Xavier Form<sup>2,8,9</sup>, José Castellote<sup>10,11</sup>, Susana Llerena<sup>12,13</sup>, Beatriz Mateos<sup>2,14,15</sup>, Manuel Rodríguez<sup>16</sup>, Inmaculada Fernández<sup>17</sup>, José Miguel Rosales<sup>18</sup>, Jose Luis Calleja<sup>2,19,20</sup>, Elisa del Pilar Rodriguez<sup>21,22</sup>, Silvia Montoliu<sup>23</sup>, Rosa María Morillas<sup>2,24</sup>, Raúl Andrade<sup>2,25,26</sup>, Manuel Hernandez-Guerra<sup>27</sup>, Ester Badia<sup>28</sup>, Carlota Jimeno<sup>29</sup>, Vanesa Bernal<sup>30</sup>, Moisés Diago<sup>31</sup> y Sabela Lens<sup>2,8,9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. <sup>3</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>4</sup>Grupo de Investigación en Hepatología, Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>9</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

<sup>10</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

<sup>11</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>13</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>15</sup>Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYS), Madrid, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>18</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>20</sup>Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHISA), Madrid, España. <sup>21</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>22</sup>Departamento de Biología celular, Facultad de Biología, Universidad de Sevilla, España. <sup>23</sup>Hospital Universitario de Tarragona Juan XXIII, Tarragona, España. <sup>24</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>25</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>26</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, España. <sup>27</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>28</sup>Hospital Universitario de Burgos, España.

<sup>29</sup>Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

<sup>30</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

<sup>31</sup>Consorcio Hospital General de Valencia, España.

**Introducción:** Las combinaciones pangenotípicas de antivirales de acción directa (AAD) sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) y glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) son la primera línea de tratamiento de la hepatitis C crónica consiguiendo tasas de curación superiores al 95%. El tratamiento de rescate aprobado en no respondedores es la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) con tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) elevadas. Sin embargo, existen escasos datos de su eficacia a fallos de AAD pangenotípicos.

**Objetivos:** Analizar la efectividad y seguridad de SOF/VEL/ VOX en una cohorte de vida real a partir del registro nacional de la AEEH para el retratamiento de pacientes con hepatitis C con fracaso a SOF/VEL o GLE/PIB.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó sujetos que habían fracasado a SOF/VEL o GLE/PIB y fueron retratados con SOF/VEL/VOX durante 12 semanas.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 130 pacientes de 23 hospitales. 89 (68%) habían fracasado a SOF/VEL y 41 (32%) a GLE/PIB. De ellos, 105 (81%) fueron retratados con SOF/VEL/VOX, 72 (69%) fracasos a SOF/VEL y 33 (31%) a GLE/PIB. La edad mediana de los pacientes era de 55 años (IQR 49-59), 84% varones y el 96% caucásicos. 13/104 (13%) estaban coinfectados por VIH y hasta el 50% tenían antecedente de consumo de drogas por vía parenteral. 38/102 (37%) pacientes eran cirróticos y el genotipo predominante fue el GT 3 en 48/101 (48%) seguido del GT 1 en 38/102 (37%) casos. En el momento actual 91 pacientes habían alcanzado la semana 12 post tratamiento. La RVS se observó en 79 (87%) casos mientras que 12 (13%) pacientes no respondieron al tratamiento. De ellos 11 habían presentado buena adherencia y 1 abandonó el tratamiento de forma precoz. La tasa de RVS fue superior en los fracasos a GLE/PIB (91%) vs. SOF/VEL (84%) ( $p = 0,3$ ). No se observaron diferencias significativas en la tasa de RVS entre pacientes con cirrosis (83%) o sin cirrosis (90%) ( $p = 0,5$ ), ni entre genotipos, siendo en el GT3 84% frente al 89% en otros genotipos ( $p = 0,54$ ). De los 11 pacientes que fracasaron a SOF/VEL/VOX a pesar de la correcta adherencia, 9 (82%) eran varones, 7 (64%) genotipo 3, 5 (45%) cirróticos y 8 (73%) fracasos a SOF/VEL. De todos los pacientes retratados, solo 6 (6%) recibieron SOF/VEL/VOX y ribavirina, 3 cirróticos, 4 (67%) genotipo 3 y 3 (50%) fallos a SOF/VEL y todos ellos presentaron RVS. No se reportó ningún efecto adverso relevante que condicionara la discontinuación del tratamiento.

**Conclusiones:** El retratamiento con SOF/VEL/VOX es seguro y consigue tasas de RVS del 87% siendo más elevadas en los fracasos GLE/PIB. A pesar del escaso número de pacientes, la adición de ribavirina al tratamiento con SOF/VEL/VOX podría aumentar la tasa de RVS y podría plantearse en pacientes con factores de riesgo de mala respuesta.

**P-87. IMPACTO DEL TEST REFLEJO ANTI-VHD EN LA REDUCCIÓN DE LA CARGA FUTURA DE LA HEPATITIS D EN ESPAÑA**

Maria Buti<sup>1,2</sup>, Raquel Domínguez-Hernández<sup>3</sup>, Adriana Palom<sup>1,2</sup>, Ariadna Rando-Segura<sup>2,4</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>1,2</sup>, Rafael Esteban<sup>1,2</sup> y Miguel Ángel Casado<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España.

<sup>3</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. <sup>4</sup>Departamento de Microbiología, Laboratorios Clínicos, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** La hepatitis crónica D (HCD) es la forma más grave de hepatitis viral crónica debido a la rápida progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. El diagnóstico y tratamiento detiene la progresión de la enfermedad si se alcanza la supresión de la replicación viral. El objetivo fue evaluar el impacto de la realización del test reflejo de anti-VHD en los sujetos HBsAg positivo en la carga de la HCD en España en los próximos años.

**Métodos:** Se diseñó un árbol de decisión que simuló la cascada de atención de la HCD desde el cribado hasta el tratamiento. Se compararon dos escenarios: el escenario actual de cribado (7,64% de los pacientes HBsAg positivo), y un escenario de cribado por test reflejo (100% de los pacientes). La población diana se estimó a partir de la población española (18-80 años). La prevalencia estimada de HBsAg-positivo fue del 0,22% y la de anti-VHD entre el 7,7-9,6% de los HBsAg positivos. El ARN-VHD fue detectable en el 60-73% de los casos. Se asumió que el 66% de los pacientes virémicos recibirían pegIFN (tasa de respuesta persistente del 10%). El horizonte temporal fue de 8 años. La incidencia de complicaciones y mortalidad hepática se estimó a partir del porcentaje de eventos clínicos.

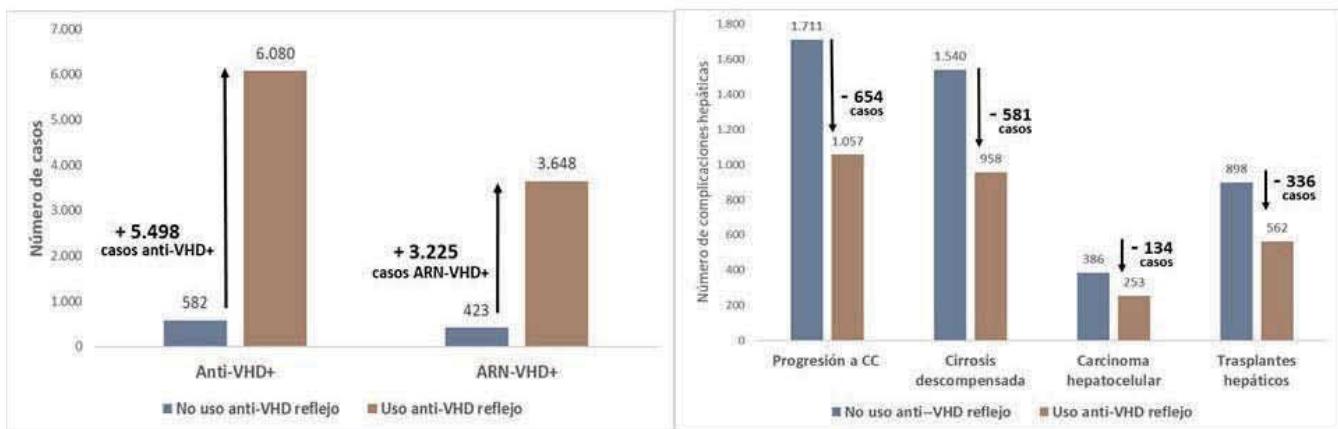


Figura P-87

**Resultados:** La aplicación del test reflejo anti-VHD en la población española HBsAg-positivo (total 78.965 sujetos) incrementaría el diagnóstico de 5.498 casos de anti-VHD positivos en comparación con el escenario actual (fig.), de los cuales 3.225 serían virémicos. El coste por cada caso virémico diagnosticado sería de 557€. Considerando que con el uso del test reflejo 2.128 pacientes más recibirían tratamiento y 213 eliminarían el ARN-VHD, en la mediana de tiempo del análisis, las complicaciones hepáticas se reducirían entre 7-31% en los pacientes con HCD.

**Conclusiones:** En España, la utilización del test reflejo anti-VHD aumentaría más de 9 veces los diagnósticos de HCD, reduciendo la carga clínica y económica de la enfermedad en España en los próximos 8 años.

#### P-88. EVOLUCIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR DESCOMPENSACIÓN O CARCINOMA HEPATOCELULAR TRAS LA CURACIÓN DEL VHC EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA

Miriam Celada-Sendino<sup>1</sup>, Miguel Fraile-López<sup>1</sup>, Carmen Álvarez-Navascués<sup>1</sup>, María Luisa González-Díéguez<sup>1</sup>, María Varela<sup>1</sup>, Valentina Chiminazo<sup>2</sup>, Andrés Castaño-García<sup>1</sup>, Valle Cadahía<sup>1</sup>, Lorena Carballo-Folgoso<sup>1</sup> y Manuel Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>Plataforma de Bioestadística y Epidemiología, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España.

**Introducción:** La curación de la infección por VHC con antivirales de acción directa (AAD) reduce el riesgo de desarrollar descompensaciones y carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis compensada. Sin embargo, la evolución del riesgo de desarrollar estos eventos tras la curación de la infección no está establecida.

**Objetivos:** Conocer la evolución del riesgo de desarrollar descompensación o CHC en pacientes con cirrosis compensada en los 5 años siguientes a la curación del VHC con AAD.

**Métodos:** 261 pacientes con cirrosis por VHC, sin descompensaciones de la enfermedad y sin CHC previos o en el momento de la respuesta virológica sostenida (RVS) obtenida con AAD. La mayoría (68,3%) varones, con edad de 54,5 (49,7-62,2) años, 73,3% infectados por GTO 1, 14% coinfectados con VIH, 15,6% con diabetes, 35% con varices y 26% en tratamiento con β-bloqueantes. Fueron seguidos de forma prospectiva tras la RVS con ECO y AFP semestrales, recogiéndose la aparición de descompensación y CHC. El seguimiento fue censurado en caso de pérdida, muerte, desarrollo de

CHC o trasplante hepático. Para el análisis estadístico se utilizaron las técnicas habituales.

**Resultados:** Durante una mediana de seguimiento de 59 meses (37-72), 31 (11,8%) pacientes fueron perdidos o cambiaron de residencia, 17 (6,5%) fallecieron de causa no hepática, 5 (1,9%) desarrollaron descompensación (2 ascitis, 2 encefalopatía y 1 hemorragia por varices) y 32 (12,2%) desarrollaron CHC. La mitad de los pacientes (n = 128) completaron el 5º año de seguimiento tras RVS. La probabilidad acumulada del desarrollo de descompensación a 1, 2, 3 y 5 años fue de 0,4%, 0,4%, 2,7% y 2,7%, sin observarse nuevos eventos después del tercer año de seguimiento. La incidencia anual de descompensación durante los 5 primeros años tras la RVS fue: 0,38%, 0,38%, 1,75%, 0% y 0%. Con respecto al CHC, 32 pacientes desarrollaron el tumor. La mayoría (68,8%) varones, con edad de 63 (58-67,7) años, 68% infectados por GTO-1, 12,5% diabéticos, 15,6% coinfectados con VIH y 47% con varices. La probabilidad acumulada de CHC a 1, 3 y 5 años fue del 2%, 6,6% y 13%, respectivamente. La incidencia anual de CHC durante los 5 primeros años tras la RVS fue de: 1,92%, 0,42%, 4,05%, 2,06% y 4,17%. **Conclusiones:** La evolución del riesgo de desarrollar descompensación o CHC tras la RVS en pacientes con cirrosis compensada por VHC es divergente. Mientras que el riesgo de descompensaciones desaparece tras el tercer año de seguimiento, el de CHC se incrementa progresivamente hasta el 5º año. El progresivo aumento de la edad junto con la persistencia de los cambios epigenéticos ocasionados por el VHC probablemente actúa como la combinación ideal para explicar el incremento en el riesgo de desarrollar CHC. Estos resultados deben tenerse en cuenta en la planificación del seguimiento tras la RVS en pacientes con cirrosis compensada.

#### P-89. LA EVALUACIÓN DE PERSONAS CON SOSPECHA DE ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL PRECISA DE HERRAMIENTAS PARA EL DIAGNÓSTICO INTEGRAL DE LAS HEPATITIS VIRALES Y VIH

Joaquín Cabezas<sup>1</sup>, Eva Torres-Sangiao<sup>2</sup>, Susana Llerena<sup>1</sup>, Carmen Ribes<sup>1</sup>, Carlos Gutiérrez<sup>1</sup>, Sara Alonso<sup>1</sup>, Victor Echavarría<sup>1</sup>, Ángela Antón<sup>1</sup>, Andrea González<sup>1</sup>, María Eliecer Cano<sup>2</sup>, Jorge Calvo<sup>2</sup> y Javier Crespo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España.

**Introducción:** La prevalencia de las hepatitis virales es superior en los pacientes con una enfermedad de transmisión sexual (ETS). La Organización Mundial de la Salud recomienda descartar la existencia de una ETS secundaria y/o una hepatitis viral concomitante en todas las personas con sospecha de ETS. Objetivo: evaluación el diagnóstico simultáneo de las hepatitis virales en sujetos con sospecha de una ETS.

**Métodos:** Revisión de los estudios de ETS (sífilis, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* y *Neisseria gonorrhoeae*) para evaluar la realización de test diagnósticos para hepatitis B, hepatitis C y VIH en los tres meses previos o posteriores a la muestra índice para el diagnóstico de ETS. Se evaluaron los resultados disponibles entre abril de 2019 y septiembre de 2022 del Servicio de Microbiología de nuestro centro.

**Resultados:** Se han evaluado unas 157.185 determinaciones de serologías frente a sífilis y/o exudados frente a otras ETS. De las 49.664 serologías para estudio de sífilis, en el 62,2% de los casos se determinó la serología para VHC; en 1.092 sujetos con sífilis se detectó una prevalencia de anti-VHC de 2,3%; 3 virémicos, 12 con respuesta viral sostenida y 8 aclaramiento espontáneo. En un 82,4% se solicitó HBsAg, detectándose 20 casos positivos (prevalencia de 0,8% en los pacientes con anticuerpos antitreponémicos). Finalmente, se evaluó la presencia de anti-VIH en el 89,3% de las solicitudes para sífilis, siendo positivos en 150 casos (prevalencia = 5,8%; 72 nuevos casos y 78 ya conocidos). La determinación de HBsAg, de anticuerpos anti-VHC y anti-VIH en sujetos con otras ETS fueron respectivamente: 1) *Trichomonas vaginalis* (27.924 muestras): El 1,6% de los casos disponían de estudio para HBsAg, detectando 2 positivos; 1% estudio para VHC (1 positivo) y 1,6% estudio para VIH (2 positivos). 2) *Chlamidia trachomatis* (6.018 muestras): El 2,2%, 2,3% y 2,7% disponían de estudio VHB, VHC y VIH respectivamente; detectando 2 sujetos anti-VHC positivos y 4 anti-VIH positivos. 3) *Mycoplasma genitalium* (4.879 muestras): El 1,9%, 2,1% y 2,5% disponían de estudio VHB, VHC y VIH respectivamente, detectando 2 anti-VHC positivo y 4 anti-VIH positivo. 4) *Neisseria gonorrhoeae* (5.978): El 2,2%, 2,3% y 2,7% disponían de estudio VHB, VHC y VIH respectivamente, identificando 3 sujetos anti-VHC positivo y 4 anti-VIH positivo.

**Conclusiones:** En sujetos con una sospecha de sífilis existe un infradiagnóstico de las hepatitis virales, mayor para el VHC que para el VHB (60 vs. 80%). El diagnóstico reflejo del VIH aunque no es óptimo, es claramente mejor (90%). La ausencia de un estudio diagnóstico destinado a descartar una infección concomitante por hepatitis viral es la regla en el resto de las ETS. Estos resultados ponen de relieve la necesidad de implementar medidas para el diagnóstico completo e integral de las hepatitis virales en sujetos con sospecha de enfermedades de transmisión sexual.

#### P-90. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS HEPATITIS VÍRICAS AGUDAS EN ADULTOS EN EL PERÍODO 2010-2022

Marta García-Calonge<sup>1</sup>, Helena González-Sánchez<sup>1</sup>, Daniel Muiño<sup>1</sup>, Carmen Álvarez Navascués<sup>1</sup>, María Varela<sup>1</sup>, M. Luisa González-Diegués<sup>1</sup>, Valle Cadahía<sup>1</sup>, Mercedes Rodríguez<sup>2</sup>, Marta E. Alvarez-Argüelles<sup>2</sup> y Manuel Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>2</sup>Sección de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

**Introducción:** La incidencia y epidemiología de las hepatitis víricas agudas (HVA) son procesos dinámicos, influenciados por numerosos factores entre los que destacan los cambios en los hábitos de la población.

**Objetivos:** Conocer la etiología y epidemiología de las HVA en nuestro medio y analizar las modificaciones observadas en el periodo 2010-2022.

**Métodos:** Todos los adultos diagnosticados de HVA en un hospital terciario en 2010-2022, recogidos prospectivamente. El diagnóstico de HVA se basó en la presencia de ALT>10xLSN (UI/L) y de marcadores de infección aguda por virus A, B, C, E, CMV, EB o HS, determinados en todos los casos. En aquellos con HVA-B se determinaron anti-VHD. El diagnóstico de cada tipo de HVA se basó en los criterios universalmente aceptados. En todos se realizó una encuesta epidemiológica predefinida. Se estableció el diagnóstico de HVA grave cuando el INR fue > 1,5.

**Resultados:** Se diagnosticaron 252 episodios de HVA, la mayoría (85%) en varones, nacidos en España (91%) y con mediana de edad de 45 años. La etiología fue: HVA-A: 39%, HVA-E: 21%, HVA-B: 16%, HVA-C: 12% y HVA-CMV/EB/HS: 12%. En ninguno de los 41 pacientes con HVA-B se detectaron anti-VHD. Los pacientes con HVA-A fueron más jóvenes (40 años) que aquellos con HVA-B (50 años), HVA-C (52,5 años) y HVA-E (57 años) ( $p < 0,001$ ). La proporción de varones fue mayor en HVA-A (92%) y HVA-C (90%) que en HVA-B (76%) y HVA-E (73%) ( $p = 0,006$ ). El 9% de los episodios ocurrieron en pacientes nacidos fuera de España, sin diferencias entre las distintas etiologías. Los pacientes con HVA-B inmigrantes fueron más jóvenes (40 años) que los nacidos en España (51 años) ( $p = 0,038$ ). Globalmente, el factor de riesgo más frecuente fue el sexo entre hombres (31%), especialmente en HVA-A (47%) y HVA-B (39%). En HVA-C, el principal mecanismo de transmisión fue nosocomial (37%), implicado también en el 10% de los casos de HVA-E. Los genotipos del VHB aislados con mayor frecuencia fueron el A (39%), el D (24%) y el F (10%), mientras que en las HVA-C fueron 1a (40%), 1b (33%) y 3 (13%). El 10% de los casos de HVA-C fueron reinfecciones, todas observadas a partir de 2016. Se observó HVA grave en el 13% de los casos (HVA-A: 15,4%, HVA-B: 17%, HVA-C: 3,3%, HVA-E: 11,5%). En 3 casos, todos HVA-B, el curso fue fulminante. La incidencia anual de casos permaneció estable, salvo en el caso de la HVA-A con un “pico” en 2017-8 (74 casos) y en la HVA-B con un “pico” en 2017 (12 casos).

**Conclusiones:** A pesar de la disponibilidad de vacunas frente a VHA y VHB y de tratamientos eficaces frente a VHC, las HVA siguen constituyendo un problema sanitario que afecta fundamentalmente a varones en la edad media de la vida. El sexo entre hombres es actualmente el principal mecanismo de transmisión de las HVA. La incidencia de HVA-A tras el brote epidémico de 2017-8 ha vuelto a los valores previos. En nuestro medio las coinfecciones por VHB/VHD han desaparecido, mientras que la HVA-E se ha convertido en la segunda causa de HVA.

#### Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

#### P-91. POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL RECEPTOR DE NEURONOSTATINA GPR107 EN LA PROGRESIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA HACIA HEPATOCARCINOMA

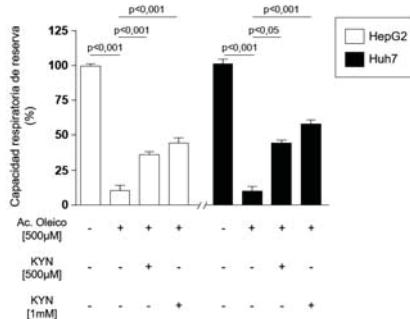
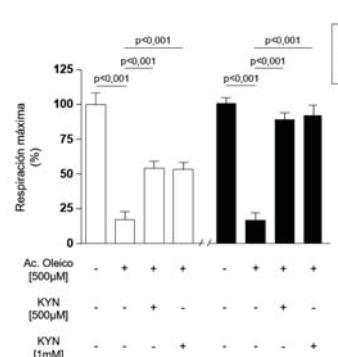
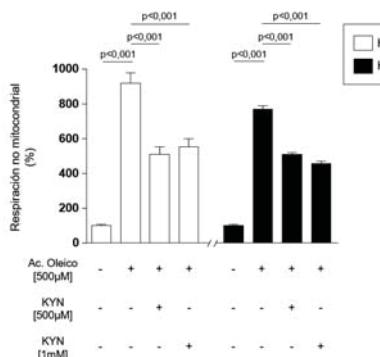
Antonio García-Estrada<sup>1,2,3,4</sup>, Natalia Hermán-Sánchez<sup>1,2,3,4</sup>, Juan L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, Prudencio Sáez-Martínez<sup>1,2,3,4</sup>, Javier M. Zamora-Olaya<sup>1,5,6</sup>, Manuel Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</sup>, Raúl M. Luque<sup>1,2,3,4</sup> y Manuel D. Gahete<sup>1,2,3,4</sup>

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

<sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>4</sup>CIBER Patofisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Córdoba, España. <sup>5</sup>Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>CIBER

**Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.**

Los receptores asociados a proteínas G (GPCRs) huérfanos están emergiendo como una novedosa fuente de biomarcadores y dianas terapéuticas en la lucha contra el cáncer. Entre ellos, se encuentra GPR107, para el que se ha propuesto como ligando la neuronostatina (NST), un péptido derivado del procesamiento postraduccional alternativo de la prosomatostatina, con la que conforma un sistema endocrino clave en la regulación del metabolismo, la proliferación y la diferenciación celular. Anteriormente se ha descrito la sobreexpresión de GPR107 y el efecto antiproliferativo de la NST en cáncer de próstata. Por ello, en el presente trabajo nos propusimos determinar la expresión de GPR107 y el papel del sistema NST/GPR107 en la esteatosis hepática metabólica (EHMet) y el hepatocarcinoma (CHC). Para ello, se analizó la expresión de GPR107 en 2 cohortes retrospectivas de enfermedad hepática crónica y CHC [cohorte 1: tejido tumoral vs. adyacente ( $n = 93$ ); cohorte 2: tejido tumoral vs. adyacente ( $n = 58$ ), cirrótico ( $n = 39$ ) y sano ( $n = 5$ )], 6 cohortes *in silico* de CHC [Mas ( $n = 107$ ), Pinyol ( $n = 141$ ), Roessler 2 ( $n = 247$ ), TCGA-LIHC ( $n = 369$ ), Wurmbach ( $n = 65$ ), Zhou-CPTAC ( $n = 165$ )], 7 cohortes *in silico* de EHMet [Ahrens ( $n = 73$ ), Arendt ( $n = 63$ ), Hoang ( $n = 78$ ), Horvath ( $n = 109$ ), Lake ( $n = 45$ ), Suppli ( $n = 57$ ), Xanthakos ( $n = 67$ )] y 3 líneas celulares de hepatoblastoma (HepG2) y CHC (Hep3B, SNU-387). En estas últimas, también se evaluó el impacto sobre la proliferación celular de la aplicación de la NST y la sobreexpresión o silenciamiento de GPR107, solos o en combinación, medido a través del ensayo de reducción de la resazurina. GPR107 se observó sobreexpresado en el tejido tumoral de la cohorte 1. Esta sobreexpresión demostró ser consistente en las cohortes *in silico* de CHC, validándose en 5 de 6. El análisis de GPR107 en las cohortes de EHMet mostró un aumento de su expresión en la progresión EHMet-CHC, detectándose en el inicio de la EHMet frente a tejido hepático de individuos sanos y obesos en 4 de las 7 cohortes estudiadas. En las líneas celulares, la expresión de GPR107 se detectó principalmente en Hep3B, en menor medida en SNU-387 y no se detectó en HepG2. A nivel funcional, la aplicación de NST se tradujo en un descenso de la proliferación de todas las líneas celulares. Igualmente, la sobreexpresión de GPR107 en Hep3B y SNU-387 aumentó su tasa de proliferación, mientras que su silenciamiento las redujo. Por último, la combinación de la aplicación de NST y la sobreexpresión de GPR107 disminuyó la proliferación de Hep3B y SNU-387 frente a la sobreexpresión en ausencia de NST. Nuestros resultados nos permiten posicionar el sistema NST/GPR107 como una novedosa vulnerabilidad en la progresión de la EHMet hacia CHC, con potencial para ser clínicamente explotada mediante el uso de GPR107 como biomarcador en la interacción obesidad-cáncer y como diana terapéutica a través de su activación con NST.

**Figura 1****Figura P-92****P-92. LA QUINURENINA COMO POTENCIAL BIOMARCADOR Y METABOLITO PROTECTOR DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA**

Alvaro Santos-Laso<sup>1</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, David Merino<sup>2</sup>, Laura Izquierdo-Sánchez<sup>3</sup>, María Gutiérrez-Larrañaga<sup>4</sup>, Paula do Rego<sup>2</sup>, Enara Markaide<sup>3</sup>, Juan Manuel Medina<sup>1</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Jesús M. Banales<sup>3</sup>, Marcos López-Hoyos<sup>4</sup> y Javier Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Unidad de citometría de flujo y aislamiento celular, IDIVAL, Santander, España. <sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>4</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Trasplante y Autoinmunidad, IDIVAL, Santander, España.

**Introducción:** La disbiosis participa en la patogénesis de la enfermedad hepática metabólica (EHmet). En este sentido, la quinurenina (KYN), un metabolito del triptófano (TRP) regulado por la composición de la microbiota intestinal, podría ser relevante en la EHmet, aunque se desconocen los mecanismos moleculares que modula. Nos propusimos determinar el impacto de la KYN en la progresión de la EHmet y evaluar su utilidad como biomarcador de esta enfermedad.

**Métodos:** Los niveles serológicos de KYN y TRP fueron determinados mediante ELISA en sujetos sanos ( $n = 23$ ) y pacientes con EHmet diagnosticados por biopsia ( $n = 64$ ). Como modelo *in vitro* de EHmet se emplearon las líneas celulares HepG2 y Huh7 incubadas con ácido oleico (500 µM), que fueron tratadas con KYN. Mediante citometría de flujo se midieron los niveles intracelulares de lípidos neutros (NLs) y fosfolípidos (PLs), y de las especies reactivas del oxígeno (ROS). También se analizó la funcionalidad mitocondrial en presencia de KYN utilizando la tecnología Seahorse.

**Resultados:** Los pacientes con EHmet presentaron niveles serológicos significativamente mayores de KYN, así como mayor actividad de la enzima IDO1, que los sujetos sanos. Además, los niveles de KYN en suero fueron mayores en pacientes EHmet con fibrosis avanzada (F3-F4) que en pacientes con F ≤ 2 (746,3 ng/mL ± 45,4 vs. 626,8 ng/mL ± 26,5;  $p = 0,02$ ). El tratamiento con KYN de los modelos *in vitro* de EHmet mostró una reducción significativa de los niveles de NLs y PLs, así como de ROS. Asimismo, la KYN también redujo la respiración no mitocondrial, y aumentó la respiración máxima y la capacidad respiratoria de reserva, restaurando parcialmente la función mitocondrial de las líneas celulares HepG2 y Huh7 (fig.).

**Conclusiones:** La KYN circulante podría representar un potencial biomarcador no invasivo de EHMet avanzada. Además, a nivel hepático parece tener efectos protectores frente a la progresión de la EHMet, aunque es necesario continuar estudiando su papel.

### P-93. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE FIRE1, UNA NUEVO CANDIDATO A DIANA TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS AVANZADA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

Douglas Maya-Miles<sup>1</sup>, Anabel Fernández Iglesias<sup>2</sup>, Javier Gallego Pinos<sup>1</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>1</sup>, Rocío Montero-Vallejo<sup>1</sup>, Juan Antonio Cordero Varela<sup>3</sup>, Raquel Martínez García de la Torre<sup>4</sup>, María Peña Chilet<sup>5</sup>, Sheila Gato-Zambrano<sup>1</sup>, Antonio Gil Gómez<sup>1</sup>, Rocío Muñoz Hernández<sup>1</sup>, Ángela Rojas Álvarez-Ossorio<sup>1</sup>, Joaquín Dopazo<sup>5</sup>, Pau Sancho Bru<sup>4</sup>, Jordi Gracia-Sancho<sup>2</sup>, Javier Ampuero<sup>1</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/Seliver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IUVIR/CSIC/US)/Departamento de Medicina Universidad de Sevilla/Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEREHD), Sevilla, España.

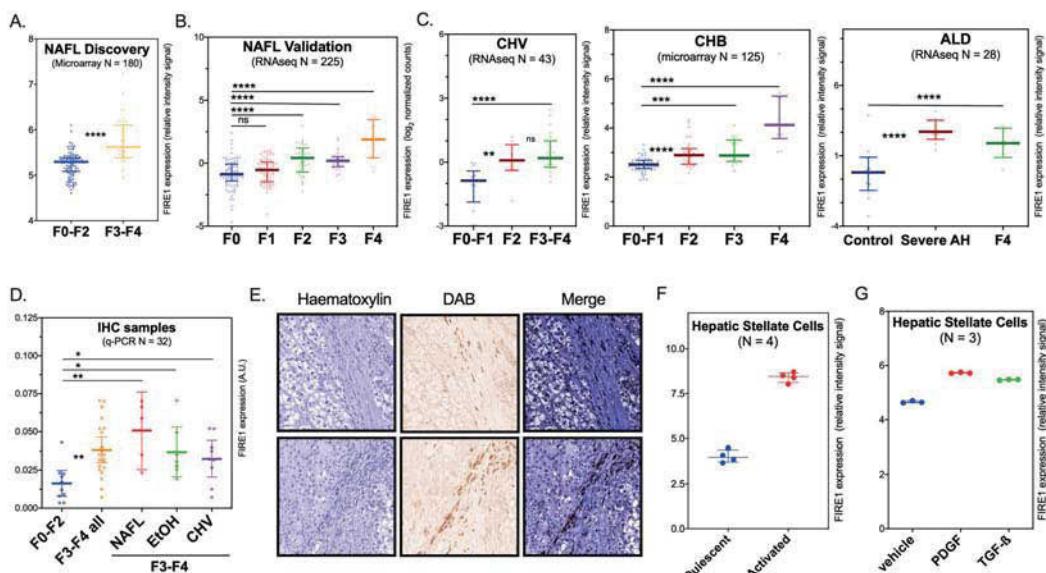
<sup>2</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red. Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad de Bioinformática y Biología Computacional, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, España. <sup>4</sup>Plasticidad y reparación tisular en enfermedades hepáticas, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>5</sup>Área de Bioinformática, Fundación progreso y Salud, Junta de Andalucía/Centro de Investigación Biomédica en Red, Área de Enfermedades Raras (CIBERER), España.

**Objetivos:** Identificar nuevas rutas y proteínas asociadas a la presencia de fibrosis avanzada en pacientes con EHMet para evaluar su potencial terapéutico.

**Métodos:** La selección de candidatos se realizó comparando la expresión génica en tejido hepático de pacientes EHMet clasificados por histología (F0-F2 vs. F3-F4,  $\log_2 FC \geq 0,5$  y  $FDR \leq 0,05$ ). Este metaanálisis multicohorte integró datos de arrays como cohorte de estimación ( $N = 180$ ) y datos de secuenciación como validación ( $N = 225$ ). Los candidatos identificados fueron validados con criterios similares ( $Fold change \geq 1,5$  y  $FDR \leq 0,05$ ) en datos procesados de una cohorte adicional procedente del registro europeo de pacientes de NAFLD ( $N = 205$ ). El candidato seleccionado fue analizado mediante una batería de pruebas sobre 1) datos y muestras de tejido hepático de pacientes diagnosticados con EHMet, enfermedad hepática alcohólica (EtOH) y hepatopatías víricas (HBV y/o HCV), 2) Modelos preclínicos murinos de EHMet (ratón DIAMOND sometido a dieta HFD o CDA-HFD) y de fibrosis avanzada (ratas CCI4 y BDL) y; 3) Modelos celulares de hepatocitos y células hepáticas estrelladas.

**Resultados:** FIRE1 presentó buena correlación con el grado histológico de fibrosis hepática en pacientes (fig. 1A y 1B) y en modelos murinos de EHMet. FIRE1 también se asoció a fibrosis en otras etiologías (fig. 1C y D), así como a modelos murinos de fibrosis, y parece estar Enriquecido mayormente en células presentes en los tractos fibrosos (fig. 1E), y algunos hepatocitos y ductos biliares colindantes. Su análisis en líneas celulares indica un cambio muy significativo de los niveles de expresión de esta proteína en células hepáticas estrelladas cuando estas son sometidas a diferentes estímulos asociados a su activación (fig. 1D).

**Conclusiones:** Nuestro análisis confirma una asociación robusta y directa entre los niveles de expresión de FIRE1 y la progresión de la fibrosis hepática. Su evaluación preclínica terapéutica está actualmente en proceso.



**Figura 1.** A. Expresión de FIRE1 en pacientes EHMet (NAFL) en función del grado de fibrosis en función de la presencia de fibrosis avanzada en la cohorte de estimación (microarray/relative intensity signal). B. Expresión de FIRE1 en pacientes EHMet (NAFL) en función del grado histológico de fibrosis en la cohorte de validación (RNA-seq/normalized log<sub>2</sub> counts). C. Expresión de FIRE1 en diferentes estadios de fibrosis y progresión de la enfermedad en hepatopatías de origen vírico por infección crónica con virus C (CHV RNA-seq) o con virus B (CHB microarray), y de origen alcohólico (RNA-seq). D. Validación del aumento de FIRE1 en presencia de fibrosis avanzada mediante q-PCR (FIRE1/GAPDH ratio) en cohorte mixta ( $N = 32$ ). E. Imagen representativa de la distribución de FIRE1 a lo largo de los tractos fibrosos de un paciente cirrótico por EHMet. F y G. Niveles de expresión (RNA-seq) en líneas primarias de células hepáticas estrelladas tras un proceso de activación por cultivo en plástico durante 24 horas y tras 2 horas de estimulación con PDGF-β y TGF-β. Análisis estadísticos empleados para determinar asociación significativa: FDR Benjamini Hochberg (Limma) para microarray y RNA-seq. T-test no pareados para análisis por q-PCR. Test adicionales empleados ROUT (outliers), Varianza (Fisher) Normalidad (Shapiro Wilk o Kolmogorov Smirnov). Nivel de significación (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  \*\*\*  $p \leq 0,001$ ; \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ ). Abreviaturas: NAFL = Esteatosis hepática metabólica; CHV = Hepatitis crónica por virus C; CHB: Hepatitis crónica por virus B; EtOH: Hepatopatía alcohólica; DAB = 3,3'-Diaminobenzidina

**Figura P-93**

## P-94. GLUTAMINOLISIS EN LA TRANSICIÓN DE ESTEATOSIS A ESTEATOHEPATITIS: PAPEL DE LA GLUTAMINASA

Antonio Gil Gómez<sup>1,2</sup>, Ángela Rojas<sup>1,2</sup>, Javier Gallego<sup>1</sup>, Rocío Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, Vanessa García Fernández<sup>1</sup>, María del Rosario García-Lozano<sup>1,2</sup>, Rocío Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, Sheila Gato Zambrano<sup>1,2</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, Douglas Maya-Miles<sup>1,2</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>1,2,3</sup> y Manuel Romero Gómez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Virgen del Rocío University Hospital/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España. <sup>2</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>UGC Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** Estudios previos apuntan a que la glutaminolisis juega un papel en la patogenia de la EHmet, además de en la activación de las HSCs. El objetivo de este trabajo fue estudiar la implicación de la glutaminasa y su regulación a nivel genético *in vivo* y en una cohorte de pacientes diagnosticados por biopsia.

**Métodos:** Se indujo NASH en ratones C57BL/6J a través de una dieta HFHCC (40% Kcal grasas, 1% colesterol y 42g/L glu/fru)(n = 26) o chow (n = 5) durante 52 semanas. Se analizó la expresión génica (qPCR), proteíca (IHQ) y actividad (PicoProbeTM Activity Assay Kit) de GLs. Los niveles de amonio se determinaron utilizando el Ammonia Kit (Arkray). En una cohorte de 110 pacientes con EHmet, determinamos la expresión hepática de GLS, los niveles de glutamina y glutamato circulantes. Se genotiparon SNPs previamente asociados con la enfermedad (PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, HSD17B13) y se determinó la longitud del microsatélite en la región promotora de GLS mediante electroforesis capilar.

**Resultados:** En el modelo animal, encontramos un aumento de la expresión génica de GLs en NASH respecto de esteatosis o los controles (fold-4,04 ± 1,33; p = 0,019 y p = 0,033, respectivamente), también asociada a la presencia de *ballooning* (p = 0,006) y de fibrosis (p = 0,019). Además, la actividad glutaminasa mitocondrial también se vio aumentada en NASH vs. control (34,6 ± 5,7 vs. 12,6 ± 1,9 mU/mg; p = 0,015), correlacionando con la expresión proteíca medida por IHQ (p < 0,05) y con los niveles de amonio plasmáticos (81,2 ± 8,7 vs. 36,2 ± 4,2 umol/L; p = 0,001). En humanos observamos una mayor expresión de GLS en NASH con fibrosis avanzada vs. leve (fold- 5,2 ± 4,4; p < 0,05; n = 6/grupo). La concentración de glutamato en plasma (324 ± 94 vs. 438 ± 216 uM; p = 0,009), así como el ratio glutamato/glutamina (0,9 ± 1,0 vs. 4,1 ± 8,4; p = 0,035), reflejo de una mayor actividad glutaminasa, se encontró aumentado en los pacientes con NASH. El análisis multivariado demostró que la longitud del microsatélite y el genotipo de PNPLA3 estaban asociados de manera independiente al fenotipo de EHmet.

**Conclusiones:** Tanto la expresión como actividad de glutaminasa están aumentadas en muestras de hígado (humanas y murinas) de NASH, lo que confirma el papel de GLS en la patogenia de la EHmet. La longitud del microsatélite en la región promotora de GLS se asoció con el diagnóstico de NASH, independientemente de otros factores clínicos y genéticos previamente conocidos. Por lo tanto, es necesario comprender la implicación del microsatélite en la regulación de GLS en el campo de la EHmet.

## P-95. NUEVOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA DESREGULACIÓN METABÓLICA DE NASH: E2F2 Y RESPUESTA AL DAÑO AL DNA

Idoia Fernández-Puertas<sup>1</sup>, Ane Nieva<sup>1</sup>, Mikel Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, Maider Apodaka-Biguri<sup>1</sup>, Francisco González-Romero<sup>1</sup>, Diego Saenz de Urturi<sup>1</sup>, Igotz Delgado<sup>1</sup>, Igor Aurrekoetxea<sup>1,2</sup>, Lorena Mosteiro<sup>2</sup>, Gaizka Errazti<sup>2</sup>, Sonia Gaztambide<sup>2</sup>, Luis Castaño<sup>2</sup>, Luis Bujanda<sup>3,4</sup>, Jesús M. Banales<sup>3,4,5</sup>, Xabier Buque<sup>1</sup>, Ana M Zubiaga<sup>6</sup>, Beatriz Gómez-Santos<sup>1</sup> y Patricia Aspichuela<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España. <sup>2</sup>Biocruces Bizkaia Instituto de Investigación Sanitaria, Barakaldo, España.

<sup>3</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Biodonostia Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. <sup>5</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España. <sup>6</sup>Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España.

La lipotoxicidad derivada de la enfermedad hepática metabólica grasa (EHmet) provoca estrés mitocondrial y la liberación de especies que activan la respuesta al daño al DNA (DDR), la cual se ha vinculado a la progresión de la EHmet y se caracteriza por la activación de los factores de transcripción E2F. Sin embargo, se desconoce cómo la DDR genera cambios en el metabolismo lipídico y si los E2Fs podrían estar implicados. Los objetivos fueron: 1) definir el papel de la activación de DDR en la desregulación metabólica de EHmet; 2) identificar la contribución de E2F2 en la desregulación asociada a DDR. Se empleó una cohorte de pacientes obesos con EHmet o hígado normal donde se analizaron los niveles hepáticos de pH2AX (marcador de daño del ADN), diversos parámetros hepáticos y séricos y la actividad de los complejos mitocondriales hepáticos. Se utilizaron ratones knockout para E2f2 (E2f2<sup>-/-</sup>) y sus controles, inyectados con dietilnitrosamina (DEN) (agente inductor de daño al DNA) y alimentados con una dieta rica en grasa (DEN-HFD) durante 10 semanas y una dieta deficiente en colina y HFD (CD-HFD) durante 6 meses para inducir una EHmet progresiva. Se utilizaron cultivos primarios de hepatocitos para inducir daño al DNA mediante radiación ultravioleta (UV) o ácido palmítico (PA). Los resultados mostraron que los niveles hepáticos de pH2AX correlacionaban positivamente con parámetros metabólicos de peor pronóstico. Aquellos pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y mayor daño al DNA, presentaban mayor concentración hepática de triglicéridos (TG), diglicéridos (DG) y una mayor actividad del complejo IV mitocondrial, sin mostrar mayores niveles de cuerpos cetónicos, sugiriendo una mayor actividad generadora de ROS pero una oxidación de ácidos grasos (FAO) ineficiente. En pacientes con NASH con altos niveles hepáticos de E2F2 (45% de pacientes vs. 21% en los no NASH), se observó un aumento en parámetros séricos asociados a disfunción hepática. Los resultados mostraron que los ratones E2f2<sup>-/-</sup> estaban protegidos frente a la activación de la DDR inducida tanto por DEN como por dietas lipotóxicas (CD-HFD o HFD-DEN). Además, los cultivos mostraron que los hepatocitos E2f2<sup>-/-</sup> estaban más protegidos que los hepatocitos salvajes frente al daño al DNA inducido por el PA o por UV. La inducción al daño al DNA con UV, tal y como ocurre con el PA, generó cambios en el metabolismo lipídico en los hepatocitos, que resultaron más tenues cuando los hepatocitos eran deficientes en E2f2<sup>-/-</sup>. En concreto, mostraron menores niveles de TG, DG y esteroles mientras que la FAO estaba incrementada. En conclusión, el daño al DNA provoca una desregulación metabólica que afecta al metabolismo lipídico implicado en la progresión de la EHmet en un mecanismo dependiente de E2F2. La falta en E2F2 protege frente al daño al DNA. Por tanto, E2F2 es un mediador clave en el desarrollo de DDR vinculado a EHmet.

## P-96. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA BMP8A DURANTE EL PROCESO DE FIBROSIS HEPÁTICA

Stephanie C Isaza<sup>1</sup>, Patricia Marañón<sup>1</sup>, Carlos Ernesto Fernández-García<sup>1</sup>, Esther Rey<sup>1</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>2</sup>, Rocío Montero-Vallejo<sup>2</sup>, Javier Rodríguez de Cía<sup>1</sup>, Javier Ampuero<sup>2</sup>,

Manuel Romero-Gómez<sup>2</sup>, Carmelo García-Monzón<sup>1</sup>  
y Águeda González-Rodríguez<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla/CSIC/Hospital Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla, España. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España.

La lesión hepatocelular es el principal evento desencadenante de la respuesta de cicatrización de heridas que conduce a la fibrosis hepática. La activación de las células estelares hepáticas (HSC) es crucial para desencadenar el proceso fibrogénico, ya que son la principal fuente de componentes de la matriz extracelular. Las proteínas morfogenéticas óseas (en inglés, *Bone Morphogenetic Proteins, BMP*) son factores de crecimiento que ejercen efectos pleiotrópicos, regulando la homeostasis de varios tejidos. Respecto al BMP8A, su papel en patologías hepáticas apenas ha sido estudiado. Por ello, el objetivo de este estudio fue determinar la expresión de BMP8A en distintas situaciones de daño hepático mediado por fibrosis. Para ello, se realizó un análisis histológico y se cuantificó la expresión de BMP8A en distintos modelos de fibrosis hepática: ratones sometidos a inyección intraperitoneal con tetracloruro de carbono, ratones sometidos a ligación de conducto biliar, y ratones alimentados con una dieta alta en grasa, reproduciendo la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EGHNA), que puede cursar con diferentes grados de fibrosis concomitante. Asimismo, se estudiaron tejidos hepáticos de 36 pacientes con EGHNA, 25 sin fibrosis y 11 con fibrosis, diagnosticados mediante biopsia hepática. Para reproducir las condiciones experimentales de los modelos preclínicos de fibrosis hepática, se determinaron los niveles de BMP8A en hepatocitos (Huh7) tratados con medio condicionado de células estelares hepáticas (LX2) estimuladas con TGFβ. Primero, se validaron los modelos murinos mediante análisis histológico y molecular de marcadores de fibrosis hepática. A continuación, se determinaron los niveles de ARNm de BMP8A mediante RT-qPCR observando que la expresión hepática de esta proteína aumentó significativamente en todos los modelos animales de daño fibrótico en comparación con sus respectivos controles. De hecho, existe una correlación positiva entre los niveles hepáticos de BMP8A y el grado de fibrosis, así como con diferentes marcadores de daño fibrogénico. Resultados similares se encontraron en el estudio clínico: la expresión de BMP8A fue mayor en el hígado de pacientes con fibrosis en comparación con aquellos sin signos fibróticos. Asimismo, los resultados obtenidos de los experimentos en el sistema celular mostraron que la expresión de esta proteína BMP aumentó en células Huh7 tratadas con el medio condicionado de células LX2 activadas con TGFβ. En conclusión, estos resultados demuestran por primera vez que la expresión hepática de BMP8A aumenta durante la fibrosis hepática y su detección en suero podría ser útil para el diagnóstico no invasivo y pronóstico de esta enfermedad. Además, sugieren que BMP8A podría estar involucrada en la progresión de la fibrosis hepática, pudiendo ser terapéuticamente relevante, y, por tanto, sería interesante estudiar su papel en el proceso fibrogénico.

#### P-97. LOS MACRÓFAGOS PERIVASCULARES PROMUEVEN LA ANGIOGENESIS EN EL TEJIDO ADIPOSO EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Celia Martínez Sánchez<sup>1,2</sup>, Xenia Almodovar<sup>2</sup>, Octavi Bassegoda<sup>3</sup>, Laia Aguilar<sup>2</sup>, Alex Guillamon<sup>2</sup>, Hilmar Berger<sup>4</sup>, Anna Soria<sup>3</sup>, Irina Luzco<sup>3</sup>, Josep Vidal<sup>3</sup>, Ana de Hollanda<sup>3</sup>, Pere Gines<sup>1,2,3</sup>, Isabel Graupera<sup>1,2,3</sup> y Mar Coll<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.

<sup>3</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>4</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin, Alemania. <sup>5</sup>Universidad de Barcelona, España.

En la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EGHNA) se ha descrito que los macrófagos infiltrantes del tejido adiposo adquieren un fenotipo proinflamatorio que contribuyen al daño hepático. Aun así, se desconoce la heterogeneidad de los macrófagos del tejido adiposo a lo largo de la enfermedad. Con el objetivo de revelar los diferentes subtipos de macrófagos que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad, se secuenciaron mediante *single cell RNA sequencing* (scRNAseq) los macrófagos del tejido adiposo de 6 pacientes con EGHNA en estadios tempranos y tardíos de la enfermedad. Se aislaron monocitos y macrófagos de resecciones de tejido adiposo de pacientes EGHNA a través del marcador de superficie CD14 y se secuenciaron mediante scRNAseq. El análisis de los datos reveló la existencia de 10 subtipos celulares distintos basados en su expresión génica entre los que se identificaron monocitos, macrófagos y células dendríticas. La distribución de estas subpoblaciones a lo largo de la enfermedad identificó los macrófagos perivasculares (PVMs) como la subpoblación enriquecida en el tejido adiposo de pacientes con hepatopatía avanzada. Este incremento de la subpoblación de PVMs a lo largo de la enfermedad se confirmó en una cohorte de validación incluyendo pacientes con EGHNA sin y con fibrosis hepática ( $n = 25$  y  $n = 11$ , respectivamente) por análisis de expresión génica e inmunohistoquímica. Además, el incremento de este subtipo de macrófagos se correlacionó con un mayor grado de fibrosis hepática pero no con el peso ni con el índice de masa corporal de los pacientes con EGHNA. El estudio funcional *in silico* de los PVMs reveló su potencial papel en la regulación positiva de la proliferación de las células endoteliales, entre otros. La asociación de la subpoblación de PVMs con la angiogénesis del tejido adiposo se confirmó mediante la determinación del grado de neovascularización en el tejido adiposo a lo largo de la progresión del EGHNA y su correlación positiva con la presencia de PVMs. Finalmente, se identificó EGFL7 como una de las citoquinas secretadas por los PVMs como un inductor de la angiogénesis en el tejido adiposo. En este estudio se describe el incremento de los macrófagos perivasculares en el tejido adiposo a lo largo de la progresión del EGHNA, los cuales promoverían la angiogénesis local, contribuyendo a la progresión de la enfermedad hepática mediante la liberación de mediadores inflamatorios al sistema circulatorio.

#### P-98. HEPATIC ACYL-COA SYNTHETASE 5 (ACSL5) PROMOTES HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN EXPERIMENTAL NAFLD

Yasmeen M.F. Hamed<sup>1</sup>, Nicholas J. He<sup>1</sup>, Mariana Acuña<sup>2</sup>, David. E. Cohen | Manuel Romero-Gómez<sup>3</sup>, William R. Lagor<sup>1</sup> and Michele Alves-Bezerra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Integrative Physiology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. <sup>2</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. <sup>3</sup>Department of Medicine, Institute of Biomedicine of Seville, University of Seville, Spain.

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is caused by a pathologic accumulation of triglycerides in the liver which is often observed in the setting of overnutrition. This is likely due to increases in hepatic lipogenic activities. The hepatocellular mechanisms controlling hepatic lipogenic rates are still unclear and advances in understanding these mechanisms are critical to the development of targeted therapies. Acyl-CoA synthetases (ACSL) catalyze the esterification of fatty acids to CoA to form acyl-CoA, which is an obligatory step in the metabolism of fatty acids. ACSL and ACSL isoforms are highly expressed in human and murine livers and evidence from *in vitro* studies suggests that these enzymes

promote the synthesis of acyl-CoA pools to be used as substrates in lipogenic metabolic pathways. However, the true contributions of ACSL3 and ACSL5 in the liver remain unclear. Aim: the present study was designed to elucidate the contribution of ACSL3 and ACSL5 to the onset of NAFLD in response to overnutrition. We hypothesize that ACSL3 and ACSL5 function in the liver to direct acyl-CoA towards lipid synthesis, thereby promoting hepatic triglyceride accumulation and VLDL-triglyceride secretion.

**Methods:** Acsl3, Acsl5, and Double liver-specific knockout mice (L-KO) were generated via AAV-CRISPR/Cas9 gene editing ( $5 \times 10^{11}$ GC/mouse). Animals injected with AAV-CRISPR/Cas9 without gRNA were used as controls. Mice (8-12/group; 50% females) were fed either a chow or a high fat diet (60% cal from fat) for 12 w. Hepatic steatosis was assessed histologically and biochemically. Plasma and hepatic lipid concentrations were determined by enzymatic assays. Rates of fatty acid oxidation were measured by radiolabel-based assay using liver homogenates.

**Results:** Liver-specific disruption of ACSL3 or ACSL5 did not change body weight gain in chow-fed or high-fat diet fed mice. Liver weights, plasma ALT levels, and histological features also remained normal. Liver and plasma lipid concentrations remained unchanged in mice fed a chow-diet. In mice fed a high-fat diet, hepatic triglyceride concentrations remained unchanged in the analyzed groups. However, we observed a 26% decrease in plasma triglyceride concentrations in high-fat fed Acsl5 L-KO mice compared with control group. This was specific to triglyceride lipid class as plasma concentrations of free-fatty acids, phospholipids, free-cholesterol, and cholesterol-esters remained unchanged. The reduction in plasma triglycerides of high-fat-fed Acsl5 L-KO mice could not be explained by increased fatty acid oxidation as the livers from these animals did not exhibit alterations in lipid oxidative rates.

**Conclusions:** Our findings demonstrate a novel role of hepatic ACSL5 in promoting hepatic triglyceride secretion into the plasma under conditions of excess caloric intake. This reveals a new rationale for targeting ACSL5 in the management of NAFLD-associated hypertriglyceridemia.

## P-99. ALCOHOL-ASSOCIATED HEPATITIS IN LATIN AMERICA: RESULTS FROM THE AH-LATIN STUDY

Maria Hernández-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Luis Antonio Diaz<sup>4</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, Jorge Arnold<sup>4</sup>, Francisco Idalgoaga<sup>4</sup>, Gustavo Ayares<sup>4</sup>, María Ayala-Valverde<sup>5</sup>, Diego Perez<sup>5</sup>, Jaime Gomez<sup>5</sup>, Rodrigo Escarate<sup>5</sup>, Eduardo Fuentes-López<sup>6</sup>, Juan Pablo Roblero<sup>7</sup>, Blanca Norero<sup>8</sup>, José Antonio Velarde<sup>9</sup>, Janett Jacobo<sup>10</sup>, Jesús Varela<sup>11</sup>, Scherezada Mejía Loza<sup>12</sup>, Jacqueline Córdova<sup>12</sup>, Rita Silva<sup>13</sup>, Cristina Melo Rocha<sup>14</sup>, Roberta C. Araujo<sup>15</sup>, Gustavo Henrique Pereira<sup>16</sup>, Claudia Couto<sup>17</sup>, Fernando Bessone<sup>17</sup>, Mario Tanno<sup>17</sup>, Gustavo Romero<sup>18</sup>, Manuel Mendizabal<sup>19</sup>, Sebastián Marciano<sup>20</sup>, Melisa Dirchwolf<sup>21</sup>, Pedro Montes<sup>22</sup>, Patricia Guerra Salazar<sup>23</sup>, Geraldine Ramos<sup>23</sup>, Juan Carlos Restrepo<sup>24</sup>, Gabriel Diaz<sup>25</sup>, Luis Guillermo Toro<sup>26</sup>, Enrique Carrera<sup>27</sup>, Mayur Brahmania<sup>28</sup>, Ashwani Singal<sup>29</sup>, Ramon Bataller<sup>1,2</sup>, Vijay Shah<sup>30</sup>, Patrick S. Kamath<sup>30</sup>, Marco Arrese<sup>4</sup> and Juan Pablo Arab<sup>3,4,31,32</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Department of Gastroenterology, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>5</sup>Servicio Medicina Interna, Hospital El Pino, Santiago, Chile. <sup>6</sup>Department of Health Sciences, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica

de Chile, Santiago, Chile. <sup>7</sup>Sección Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Escuela de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>8</sup>Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile. <sup>9</sup>Hospital Civil de Guadalajara, Mexico. <sup>10</sup>Hospital General Manuel Gea González, Mexico City, Mexico. <sup>11</sup>Hospital Dublán, Chihuahua, Mexico. <sup>12</sup>Hospital Juárez de México, Mexico City, Mexico.

<sup>13</sup>Unidade de Transplante de Figado e do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto, São Paulo, Brazil. <sup>14</sup>Fhaj Fundação Hospital Adriano Jorge, Amazonas, Brazil.

<sup>15</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brazil. <sup>16</sup>Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brazil. <sup>17</sup>Hospital das Clínicas Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. <sup>18</sup>Hospital de Gastroenterologia "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", Buenos Aires, Argentina. <sup>19</sup>Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. <sup>20</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<sup>21</sup>Hospital Privado de Rosario, Argentina. <sup>22</sup>Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión Callao, Bellavista, Peru. <sup>23</sup>Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés, Cochabamba, Bolivia.

<sup>24</sup>Hospital Pablo Tobon Uribe, Universidad de Antioquia, Medellin, Colombia. <sup>25</sup>Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia. <sup>26</sup>Hospital San Vicente Fundación Rionegro, Antioquia, Colombia. <sup>27</sup>Hospital Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador. <sup>28</sup>Department Of Medicine, Division of Gastroenterology, Western University, London Health Sciences Center, London, Ontario, Canada.

<sup>29</sup>Department of Medicine, University of South Dakota Sanford School of Medicine, Division of Transplant Hepatology, Avera Transplant Institute, Sioux Falls, SD, USA. <sup>30</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. <sup>31</sup>Alimentiv, London, Ontario, Canada. <sup>32</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada.

**Introduction:** Severe alcohol-associated hepatitis (AH) is an entity with high morbidity and mortality; however, data in Latin America is limited. We aimed to characterize patients hospitalized for AH in a multinational cohort in Latin America.

**Methods:** Multicenter prospective cohort study. We included patients admitted with severe AH between 2015-2022. Sociodemographic and clinical information were recorded. The analysis included survival analysis using Kaplan-Meier curves. This study was approved by the institutional ethics committee.

**Results:** 470 patients from 24 centers (8 countries: Mexico, Chile, Argentina, Brazil, Peru, Bolivia, Colombia, and Ecuador) were included. Age  $49.8 \pm 10.6$  years, 85.6% of men and 45% had a previous diagnosis of cirrhosis. Median MELD at admission was 26.9 [22-32] points. 26.5% met SIRS criteria and 34.3% had an acute kidney injury (AKI) on admission. Only 36.8% of patients were treated with corticosteroids. Survival at 30 days was 75.0% (95%CI: 70.1-79.3%) and 62.8% (95%CI: 57.1-68.0%) at 90 days. A total of 191 (45.8%) patients presented infections, 31.4% at admission and 24.9% during hospitalization. The most frequent locations of community-acquired infections were respiratory (33.5%), urinary (32.1%), spontaneous bacterial peritonitis (14.9%), and skin (10.5%), while the most frequent pathogens were *Escherichia coli* (40%), *Klebsiella pneumoniae* (12%), and *Enterococcus* (6%). The presence of infection at admission was associated with a decreased survival at 90-days (66.9 vs. 48.1%, p = 0.0002). AKI at admission was also associated with decreased survival at 90-days (86.8 vs. 51.3%, p < 0.0001). In the long term, only 3.2% of patients have been transplanted.

**Conclusions:** This multicenter study shows high morbidity and mortality in patients with severe AH, which is comparable to other regions worldwide. The presence of infections and AKI at admission were frequent and were associated with higher mortality. Unfortunately, the access to liver transplantation was extremely low in our cohort.

## P-101. MIR34A-5P: UNA DIANA DE E2F2 IMPLICADA EN LA DESREGULACIÓN DEL METABOLISMO BILIAR EN NASH

Maider Apodaca-Biguri<sup>1</sup>, Francisco González-Romero<sup>1</sup>, Daniela Mestre<sup>1</sup>, Igor Aurrekoetxea<sup>1,2</sup>, Beatriz Gómez-Santos<sup>1</sup>, Igotz Delgado<sup>1</sup>, Xabier Buqué<sup>1,2</sup>, Ane Nieva-Zuluaga<sup>1</sup>, Mikel Ruiz de Gauna<sup>1</sup>, Idoia Fernandez-Puertas<sup>1</sup>, Ainhoa Iglesias-Ara<sup>3</sup>, Ana M. Aransay<sup>4,5</sup>, Juan-José Lozano<sup>5,6</sup>, César A. Martín<sup>7,8</sup>, Irantzu Bernales<sup>9</sup>, André L. Simão<sup>10</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>5,11</sup>, Jesús M. Banales<sup>5,11,12</sup>, Ana M. Zubiaga<sup>3</sup>, Rui E. Castro<sup>10</sup> y Patricia Aspichueta<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Facultad de Medicina y Enfermería, Leioa, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España. <sup>3</sup>Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. <sup>4</sup>Plataforma de análisis del genoma, Centro de Investigación Cooperativa en Bociencias (CIC bioGUNE), Derio, España. <sup>5</sup>Instituto Nacional para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Madrid, España. <sup>6</sup>Plataforma bioinformática, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>7</sup>Departamento de Biofísica Molecular, Instituto Biofísika (Universidad del País Vasco y Consejo Superior de Investigaciones Científicas (UPV/EHU, CSIC)), Leioa, España. <sup>8</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España.; <sup>9</sup>SGIKER, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. <sup>10</sup>Instituto de investigación de medicamentos, Facultad de Farmacia, Universidad de Lisboa, Portugal. <sup>11</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>12</sup>IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, España.

El acúmulo de ácidos biliares y lípidos hepatotóxicos promueven la progresión de la esteatohepatitis (NASH), caracterizada por altos niveles de los factores de transcripción E2F. La deficiencia en E2F2, protege frente al desarrollo de NASH y su progresión. La relación entre E2F2 y el metabolismo biliar hepático se desconoce. Por ello, los objetivos fueron 1) identificar si E2F2 en hígado regula el metabolismo biliar en la progresión a NASH; 2) investigar la implicación de E2F2 en el daño hepático inducido por ácidos biliares. Para ello, se indujo NASH en ratones E2f2<sup>-/-</sup> y salvajes (WT) administrando dietilnitrosamina (DEN) y una dieta rica en grasa (HFD) durante 6 meses mediante una dieta deficiente en colina y rica en grasa (ChD-HFD) durante 6 meses. Como control se utilizaron ratones alimentados con dieta estándar (CD). Se sobreexpresó E2F2 específicamente en el hígado mediante virus adenoasociados serotipo 8. Como modelo de colestasis se utilizó el de ligadura de conducto biliar (BDL). Se realizó una secuenciación de miRNAs en hígado, se analizaron flujos metabólicos, el transcriptoma, el contenido lipídico, y la expresión de distintos genes. Los ratones E2f2<sup>-/-</sup> estaban protegidos frente al desarrollo de NASH en los modelos HFD-DEN y ChD-HFD. La expresión de Chpt1, involucrado en la síntesis de fosfatidilcolina (PC), Abcg5 y Abcg8, reguladores de la secreción de colesterol (CL) en bilis y Cyp7a1 y Bsep, implicados en el metabolismo de ácidos biliares, estaba incrementada en ratones HFD-DEN E2f2<sup>-/-</sup> y ChD-HFD E2f2<sup>-/-</sup> respecto a sus correspondientes WT. El análisis de flujos metabólicos mostró un incremento de la síntesis de PC y CL en ratones HFD-DEN E2f2<sup>-/-</sup> que no supuso su acumulación hepática. Además, el contenido hepático de ácidos biliares era menor en los ratones ChD-HFD E2f2<sup>-/-</sup> que en sus controles. La secuenciación de miRNAs y su validación mostraron que en ratones DEN-HFD E2f2<sup>-/-</sup>, la expresión de miR34a-5p, miR155-5p y miR146a-5p estaba disminuida. miR34a-5p fue el único que se

mantenía disminuido en ratones E2f2<sup>-/-</sup> alimentados con CD y que aumentaba cuando se sobreexpresaba E2F2 específicamente en hígado. Los ratones E2f2<sup>-/-</sup> ChD-HFD también mostraron niveles más bajos de miR34a-5p respecto a sus WT control. Un análisis cruzado entre los genes cuya expresión aumentaba en el transcriptoma hepático de los ratones HFD-DEN E2f2<sup>-/-</sup> y la predicción de genes que interactúan con miR34a-5p según miRWalk, mostró que los genes previamente analizados, implicados en síntesis y secreción de ácidos biliares y lípidos biliares, se encontraban entre las dianas. Los resultados, además, mostraron que los ratones E2f2<sup>-/-</sup> estaban protegidos frente a la colestasis inducida por BDL, modelo en el que E2F2 y miR34a-5p están incrementados. En conclusión, E2F2 regula la expresión de miR34a-5p en la enfermedad hepática. Su deficiencia promueve la generación y salida de ácidos y lípidos biliares, protegiendo al hígado frente a su acúmulo en NASH y colestasis.

## P-102. LACK OF SUCNR1 IMPROVES HEPATIC FIBROSIS BUT WORSENS STEATOSIS, INFLAMMATION AND GLYCOGEN METABOLISM IN DIET-INDUCED NASH

Anna Marsal-Beltran<sup>1,2</sup>, Victòria Ceperuelo-Mallafré<sup>1,2,3</sup>, Adrià Rodríguez-Castellano<sup>1,4</sup>, Enrique Calvo<sup>3</sup>, Ana Madeira<sup>1,2</sup>, Cati Núñez-Roa<sup>1,2</sup>, María del Mar Rodríguez-Peña<sup>1,2</sup>, Breno Astiarraga<sup>1,2,3</sup>, Patricia Rada<sup>2,5</sup>, Patricia Aspichueta<sup>6,7,8</sup>, Bruno Ramos-Molina<sup>9</sup>, Jorge Joven<sup>1,3,10</sup>, Albert Pardo<sup>1,4</sup>, Joan Carles Quer<sup>1,4</sup>, José Manuel Fernández-Real<sup>11,12,13</sup>, Ángela Valverde<sup>2,5</sup>, Joan Vendrell<sup>1,2,3,4</sup> and Sonia Fernández-Veledo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, Spain. <sup>2</sup>CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain. <sup>4</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, Spain. <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC/UAM), Madrid, Spain. <sup>6</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Spain. <sup>8</sup>CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD) Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>9</sup>Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, Spain. <sup>10</sup>Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Spain. <sup>11</sup>Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGI), Salt, Spain. <sup>12</sup>CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad (CIBEROBN)-Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>13</sup>Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Spain.

**Introduction and objectives:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has reached a prevalence of 25% and it is becoming the most common cause of liver transplantation. However, the most used method to diagnose it is still the liver biopsy, which is invasive, and no drugs have been approved for its treatment thus far. In this context, succinate, a well-known intermediate of the tricarboxylic acid cycle, emerges as a signaling metabolite that functions through its receptor Succinate receptor 1 (SUCNR1). Remarkably, circulating succinate is elevated in NAFLD and SUCNR1 role in hepatic stellate cells has been linked to their activation and subsequent hepatic fibrosis. Nevertheless, the studies assessing succinate levels in blood have been conducted with small cohorts and SUCNR1 expression in liver has never been analyzed in patients with different stages of NAFLD. Additionally, the role of succinate-SUCNR1 axis in hepatocytes and Kupffer cells has not been deeply studied and, therefore, its impact in NAFLD beyond fibrosis needs to be clarified.

**Methods:** We determined succinate levels from patients at risk of NAFLD and we analyzed the expression of SUCNR1 in liver biopsies from patients with different stages of NAFLD. Furthermore, we

induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) through diet to WT and total or myeloid-specific Sucnr1 KO mice to study their metabolic and hepatic phenotype. We also analyzed the role of SUCNR1 in hepatocytes treated with palmitic acid to mimic NASH.

**Results:** Circulating succinate was a good predictor of fatty liver in patients at risk of NAFLD. Remarkably, SUCNR1 expression was enhanced in livers from patients with NASH and fibrosis. In response to diet-induced NASH, the expression of Sucnr1 and succinate transporters was also increased in the liver, hepatocytes and Kupffer cells from mice. In this preclinical model, Sucnr1 deficiency provoked both beneficial (reduced fibrosis and endoplasmic reticulum stress) and harmful (increased steatosis and inflammation and decreased glycogen content) effects in the liver, which was reflected at a systemic level with alterations in glucose homeostasis. The experiments performed in hepatocytes confirmed the role of SUCNR1 controlling lipid and glycogen metabolism. On the other hand, myeloid-specific deficiency of Sucnr1 disrupted glucose homeostasis and the hepatic response to NASH.

**Conclusions:** Overall, our results indicate that the succinate-SUCNR1 axis may be regulating several of the alterations driving NAFLD and suggest the need for cell-specific pharmacology.

#### P-103. A NOVEL FUNCTION FOR X-BOX BINDING PROTEIN 1 IN HEPATIC STELLATE CELLS DURING LIVER FIBROSIS

Hanghang Wu<sup>1</sup>, Hui Ye<sup>1,2</sup>, Juan Francisco Vilchez-Gómez<sup>1</sup>, Marcos F. Fondevilla<sup>3,4</sup>, Aveline A. Filliol<sup>5</sup>, Robert F. Schwabe<sup>5</sup>, Javier Vaquero<sup>6,7,8</sup>, Rafael Bañares<sup>6,7,8</sup>, Rubén Nogueiras<sup>3,4,9</sup>, Eduardo Martínez-Naves<sup>1</sup>, Scott L. Friedman<sup>10</sup>, Yulia A. Nevzorova<sup>1,7,8</sup> and Francisco Javier Cubero<sup>1,7,8</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology & ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. <sup>2</sup>Department of Anaesthesiology, ZhongDa Hospital Southeast University, Nanjing, China. <sup>3</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>4</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Spain.

<sup>5</sup>Department of Medicine, Columbia University, New York; Institute of Human Nutrition, Columbia University, New York, NY, USA. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. <sup>8</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. <sup>9</sup>Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, Spain. <sup>10</sup>Division of Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA.

**Introduction and objectives:** Hepatic fibrosis is a pathogenic condition triggered by persistent inflammation, in which hepatic stellate cells (HSC) are the main cell type responsible for the over-expression of extracellular matrix (ECM) proteins. Endoplasmic reticulum (ER) stress is a major contributor to the development of fibrosis. However, the role of ER stress in liver fibrosis remains elusive. **Methods:** Mice harboring a conditional floxed allele of Xbp1 (Xbp1f/f), were crossed with Lrat-Cre mice to obtain an HSC-specific knockout of Xbp1 (Xbp1ΔHSC). Overnight-fasted 8-12 week-old male Xbp1f/f and Xbp1ΔHSC mice were either fed a MCD diet, challenged with carbon tetrachloride (CCl4) [0.6 ml/kg] or corn oil for 4 weeks, or given a Western diet (WD) in combination with CCl4 [0.2 ml/kg] for 12 weeks. Upon sacrifice, qRT-PCR, Western blot, and IF analysis, were performed. In addition, functional experiments were carried out in primary isolated Xbp1-deficient HSCs and in LX2 cells treated with TGFβ (0-24 h) or vehicle. Finally, scRNA-seq of HSC from fibrotic mouse liver induced by 19 injections of CCl4 and HSCs from normal and cirrhotic human livers was used.

**Results:** Interestingly, Xbp1ΔHSC mice exhibited significantly increased lipid accumulation (Oil Red O) and steatosis as well as cell death (TUNEL, CC3) and compensatory proliferation (Ki-67), compared with Xbp1f /f knockout mice, after 4 weeks of MCD diet. Moreover, one month CCl4 challenge additionally elevated serum markers of liver damage (ALT, AST) to Xbp1ΔHSC. These changes were accompanied with aggravated periportal fibrosis (H&E, Sirius red), a robust increase of αSMA, an indicator of HSC activation, and the overexpression of ECM components (Vimentin, Desmin), and the production of proinflammatory proteins (Tnfα, IL-6, Tgfβ). Finally, combined WD/CCl4 treatment exacerbated liver injury, periportal fibrosis and inflammation in Xbp1ΔHSC compared with Xbp1f/f mice. Additionally, LX2 cells challenged with TGFβ exhibited increased markers of the IRE1-XBP1. Finally, enrichment of Xbp1 in HSCs was found in fibrotic murine and cirrhotic human livers.

**Conclusions:** Our data highlighted a novel function of Xbp1 specifically in HSCs in NAFLD/NASH models, thus its modulation could potentially be used clinically to satisfy the current lack of effective treatments against hepatic fibrosis.

#### P-104. S-ADENOSYLMETHIONINE PREVENTS LIVER DAMAGE DURING FASTING

J. Cañas-Martín<sup>1</sup>, A. Capelo-Diz<sup>1</sup>, S. Lachiendo<sup>2</sup>, D. Fernández-Ramos<sup>3,4</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>2</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>2</sup>, MJ Gonzalez-Rellan<sup>5</sup>, L. Mosca<sup>6</sup>, J. Blázquez Vicens<sup>1</sup>, A. Tinahones Ruano<sup>1</sup>, M. Fondevila<sup>7</sup>, Mason Buyan<sup>2</sup>, T. Cardoso-Delgado<sup>1</sup>, V. Gutiérrez de Juan V<sup>8</sup>, P. Ayuso-García<sup>1</sup>, A. Sánchez-Rueda<sup>1</sup>, S. Velasco-Aviles<sup>1</sup>, H. Fernández Susavila<sup>1</sup>, C. Riobello-Suarez<sup>1</sup>, Cristina Montiel Duarte<sup>9</sup>, F. Lopitz-Otsoa<sup>3</sup>, J. Bilbao García<sup>3</sup>, G. Bernardo<sup>3</sup>, M. Bizkarguenaga<sup>3</sup>, A. Senra<sup>1</sup>, M. Soriano-Navarro<sup>10</sup>, O. Millet<sup>11</sup>, A. Díaz.-Lagares<sup>12</sup>, A.B. Crujeira Martinez<sup>13</sup>, D. Cabrera<sup>14</sup>, S. Van Liempd<sup>14</sup>, M. Tamayo Carro<sup>15</sup>, L. Borzacchiello<sup>6</sup>, B. Gómez Santos<sup>16</sup>, X. Buque<sup>16</sup>, D. Sáenz de Urturi<sup>16</sup>, F. González-Romero<sup>16</sup>, J. Simón<sup>17</sup>, R. Rodríguez-Agudo<sup>17</sup>, A. Ruiz-Nuñez<sup>18</sup>, C. Mature<sup>18</sup>, D. Beiroa<sup>19</sup>, J.M. Falcón<sup>14,20,21</sup>, P. Aspichueca<sup>22,23</sup>, J. Rodríguez<sup>24</sup>, M. Porcel<sup>6</sup>, M. Pajares<sup>25</sup>, C. Ameneiro<sup>21</sup>, M. Fidalgo<sup>21</sup>, A.M. Aransay<sup>26</sup>, T. Lama Díaz<sup>27</sup>, M.G. Blanco<sup>28</sup>, R. Nogueiras<sup>4,5,29</sup>, A. Woodhoo<sup>1,15,30</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>2,4</sup> and M. Varela-Rey<sup>1,17,31</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>2</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>3</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>4</sup>Centro de investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>6</sup>Department of Precision Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy. <sup>7</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>8</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>9</sup>The John van Geest Cancer Research Centre, Nottingham Trent University, Nottingham, United Kingdom. <sup>10</sup>Electron Microscopy Core Facility, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain. <sup>11</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, Bizkaia Science and Technology

Park, Derio, Bizkaia, Spain. <sup>12</sup>Grupo de Epigenómica del Cáncer, Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain. <sup>13</sup>Epigenómica en Endocrinología y Nutrición Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain. <sup>14</sup>Metabolomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>15</sup>Nerve Disorders Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>16</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>17</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>18</sup>Laboratory of Neurobiology, Achucarro, Basque center for neuroscience & Faculty of Medicine and Nursery, Department of Neuroscience, Leioa & Barakaldo, Spain. <sup>19</sup>USC Experimental Biomedicine Center (CEBEGA), Spain. <sup>20</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>21</sup>Stem Cells and Human Diseases, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>22</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>23</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain. <sup>24</sup>Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>25</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPAZ), Madrid, Spain. <sup>26</sup>Genome Analysis Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>27</sup>DNA Repair and Genome Integrity, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>28</sup>23DNA Repair and Genome Integrity, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>29</sup>Oportunus program, Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Spain. <sup>30</sup>Oportunus program, Galician Agency of Innovation (GAIN), Xunta de Galicia, Spain. <sup>31</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), Spain.

In previous studies we have reported that nutritional stress regimes (fasting and caloric restriction), which stimulate lipid catabolism, are accompanied by a profound decrease in hepatic levels of the principal biological methyl donor SAMe. Notably, by artificially reducing SAMe levels *in vivo*, using mice lacking hepatic MAT1A, we were able to mimic the enhanced lipid catabolism seen in nutritional stress, even under a fed state. Furthermore, we found that synthesis of SAMe during fasting fine-tunes the b-oxidation and ATP synthesis in liver and prevents liver damage. This suggest that SAMe levels could play a key physiological role as a metabolic sensor of nutrition. Here, to examine the molecular mechanisms involved in SAMe-mediated regulation of b-oxidation and liver damage during fasting, we have used fluxomic experiment by NMR spectroscopy to track the incorporation of <sup>13</sup>C-labeled methionine into other cellular metabolites. We found that during fasting methionine and SAMe fluxes towards phosphatidylethanolamine synthesis in a reaction catalyzed by phosphatidylethanolamine methyltransferase (PEMT). Pemt silencing during fasting decreases PC/PE ratio, enhancing b-oxidation and ER stress. Importantly, MAT1A protein location at ER-mitochondria contacts was highly enriched during fasting, and the absence of the SAMe synthetizing enzyme MAT1A in hepatocytes enhanced the percentage of contact between mitochondria and ER. Finally, we found that in crude mitochondria extracts, the levels of SAMe were significantly lower in 24-hour fasted from MAT1A-KO mice compared to WT. These data

suggest that food deprivation or restriction induce the compartmentalization of SAMe synthesis at specific intracellular locations where methylation reactions are required, which would be an important mechanism to counter-balance the global reduction in SAMe levels caused by lack of nutrients, preventing excessive b-oxidation and ER stress, thus protecting against liver damage.

#### **P-105. EFFECT OF THE ANTIRETROVIRAL DRUG RILPIVIRINE ON THE MITOCHONDRIAL FUNCTION AS PART OF ITS ANTIFIBROGENIC ACTION IN VITRO**

Ana María Benedicto Elena<sup>1,2</sup>, Federico Lucantoni<sup>3</sup>, Isabel Fuster Martínez<sup>1,2</sup>, Ángela Beatriz Moragrega Ecolano<sup>1,2</sup>, Pedro Díaz Pozo<sup>2</sup>, Víctor Manuel Víctor<sup>2,4,5</sup>, Juan Vicente Esplugues Mota<sup>1,2,5</sup>, Ana Blas García<sup>2,4,5</sup> and Nadezda Apostolova<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia, Spain. <sup>2</sup>FISABIO Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Spain. <sup>5</sup>CIBERehd, Spain.

Activation and the subsequent trans-differentiation of hepatic stellate cells (HSC) from quiescent cells to myofibroblast-like (activated, ahHSC) plays a fundamental role in the liver response to injury through the process of liver fibrosis. Given that this is a highly energetic process, reprogramming of the mitochondrial function plays a crucial role in HSC activation. Our group has recently described that the anti-HIV drug Rilpivirine (RPV) displays hepatoprotective effects in animal models of subchronic/chronic liver injury and *in vitro*, including STAT1-dependent induction of apoptosis and altered autophagy in ahHSC (Marti-Rodrigo *et al.*, Gut 2020; Lucantoni *et al.*, Cell Death & Dis. 2022). In the present study we assessed whether alterations in the mitochondrial function are implicated in this antifibrogenic action of RPV in ahHSC. An *in vitro* approach consisted of HSC (the human immortalized cell line LX-2) activated with the profibrotic cytokine TGF-β (2.5 ng/mL) and co-exposed to clinically relevant concentration of RPV (1-8 µM) or its vehicle (DMSO) for 48h. A set of parameters indicative of mitochondrial function and morphology were analysed through protein levels by western blot, mRNA expression by RT-PCR, live-cell fluorescence microscopy (Leica) and the Seahorse Cell Mito Stress Test kit (Agilent). We report that when activated with TGF-β for 48h, LX-2 cells display altered mitochondria in terms of their function (increased oxygen consumption and diminished mitochondrial membrane potential), morphology (diminished branching) and dynamics (increased fission). While mitochondrial mass in relative terms did not seem to be affected (studied through mitochondrial protein levels in comparison to cytosolic housekeeping proteins, assessed by WB), LX2 cells under TGF-β were much bigger (hypertrophied) than those exposed to vehicle and therefore has much more mitochondrial signal (fluorescence microscopy, mitochondria stained with NAO). Moreover, treatment with TGF-β activated NLRP3 inflamasome, as observed by caspase-1 activation, which is in line with altered mitochondrial function in these cells. Co-treatment with clinically relevant concentrations of the antiretroviral drug RPV rescued fully or partially all these TGF-β induced effects. This action of RPV might be relevant in the search for targets in the therapeutics of liver fibrosis focused on HSC, both as novel pharmacological approaches as well as repurposing of already used medicines.

#### **P-106. THE BENEFICIAL EFFECTS OF THE DIET WITHDRAWAL AND PHYSICAL EXERCISE ON STEATOHEPATITIS OF DUAL ETIOLOGY**

Olga Estévez-Vázquez<sup>1</sup>, Raquel Benedé-Ubieta<sup>1,2</sup>, Héctor Leal-Lassalle<sup>3</sup>, Jeanne Fabre<sup>3,3</sup>, Johanna Reissing<sup>4</sup>,

Marina Mazariegos León<sup>1</sup>, Carlos Sanz García<sup>3</sup>, Tony Bruns<sup>4</sup>, Javier Vaquero<sup>5,6,7</sup>, Rafael Bañares<sup>1,5,6,7</sup>, Francisco Javier Cubero<sup>1,5,6</sup> and Yulia A. Nevzorova<sup>1,4,5,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, School of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain.

<sup>2</sup>Department of Physiology, Genetics and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University of Madrid, Spain. <sup>3</sup>Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, School of Medicine, Complutense University of Madrid, Spain. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Germany. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

**Introduction and objectives:** changes and physical activity are recommendable therapeutic strategies. Whether steatohepatitis is reversible remains a relevant clinical question and is a constant matter of debate. In the present study, we used a model of NASH and alcohol consumption with steatohepatitis, and studied the biological impact of physical exercise and dietary changes on the progression of chronic liver disease.

**Methods:** C57BL/6 male mice received 10% alcohol in sweetened drinking water together with a Western diet (DUAL model) for short (10 weeks) and long (23 weeks) period followed by either (i) the replacement with chow diet and normal water; or (ii). chow diet/normal water plus treadmill sessions for 21 days. Metabolic syndrome (MS), serum parameters, liver and e-WAT (epididymal white adipose tissue, WAT) histology, were analysed in detail.

**Results:** Compared to the 10 weeks DUAL-fed mice, all animals in the diet withdrawal and withdrawal plus exercise groups showed significant decrease in body mass, liver and fat weight, remarkable improvement in liver and fat morphology, attenuated hepatic steatosis with improved hepatic triglyceride (TG) content, diminished hepatic injury and inflammation. Nevertheless, after the long-term DUAL feeding the diet replacement with or without physical exercise resulted in the significant improvement of serum parameters of liver damage, but only slightly decreased the body and liver weight, faintly diminished hepatic steatosis and TG content in the liver. Importantly, e-WAT cellular hypertrophy and the central markers of the hepatic inflammation (CD45 and F4/80 levels) were reversible only in the group of the diet withdrawal in combination with physical exercises.

**Conclusions:** Dietary modification, alone or combination with physical exercisers in patients with the initial stages of steatohepatitis might be considered as an efficient non-pharmacological therapy, reducing body weight, hepatomegaly, steatosis and liver inflammation. However, only a combination of dietary changes and physical activity can lead to the clinical improvement at the advance stages of steatohepatitis.

#### P-107. HEPATIC LEVELS OF S-ADENOSYLMETHIONINE REGULATES THE ADAPTIVE RESPONSE TO FASTING

Alba Capelo Díz<sup>1</sup>, Sofía Lachiondo<sup>2</sup>, David Fernández Ramos<sup>2</sup>, Jorge Cañas Martín<sup>3</sup>, Naroa Goikoetxea-Usandizaga<sup>2</sup>, Marina Serrano-Maciá<sup>2</sup>, María Jesús González-Rellán<sup>4</sup>, Laura Mosca<sup>5</sup>, Joan Blázquez Vicens<sup>3</sup>, Alberto Tinahones Ruano<sup>3</sup>, Marcos Fondevila<sup>4</sup>, Mason Buyan<sup>2</sup>, Teresa Cardoso Delgado<sup>2</sup>, Virginia Gutiérrez de Juan<sup>6</sup>, Paula Ayuso García<sup>3</sup>, Alejandro Sánchez Rueda<sup>3</sup>, Sergio Velasco Avilés<sup>3</sup>, Héctor Fernández Susavila<sup>3</sup>, Cristina Riobello Suárez<sup>3</sup>, Cristina Montiel Duarte<sup>7</sup>, Fernando Lopitz-Otsoa<sup>6</sup>, Jon Bilbao García<sup>6</sup>, Ganeko Bernardo<sup>6</sup>, Maider Bizkarguenaga<sup>6</sup>, Ana Senra<sup>3</sup>, Mario Soriano Navarro<sup>8</sup>, Óscar Millet<sup>9</sup>,

Ángel Díaz Lagares<sup>10</sup>, Ana Belén Crujeiras Martínez<sup>11</sup>, Diana Cabrera<sup>12</sup>, Sebastiaan Martijn Van Liempd<sup>12</sup>, Tamayo Carro M<sup>13</sup>, Borzacchiello L<sup>5</sup>, Gomez Santos B<sup>14</sup>, Xabi Buqué<sup>14</sup>, Diego Sáenz de Urturi<sup>14</sup>, Francisco González-Romero<sup>14</sup>, Jorge Simón<sup>2</sup>, Rubén Rodríguez Agudo<sup>2</sup>, Asier Ruiz Nuñez<sup>15</sup>, Carlos Matute<sup>15</sup>, Daniel Beiroa<sup>3</sup>, Juan Manuel Falcón<sup>12,16</sup>, Patricia Aspichueta<sup>14,17</sup>, Rodriguez J<sup>18</sup>, Marina Porcelli<sup>5</sup>, María Pajares<sup>19</sup>, Cristina Ameneiro<sup>20</sup>, Miguel Fidalgo<sup>20</sup>, Ana M Aransay<sup>21</sup>, Tomás Lama Díaz<sup>22</sup>, Miguel González Blanco<sup>22</sup>, Rubén Nogueiras<sup>4</sup>, Ashwin Woodhoo<sup>3,13</sup>, María Luz Martínez Chantar<sup>2</sup> and Marta Varela Rey<sup>2,3,23</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>2</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>3</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>4</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>5</sup>Department of Precision Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy. <sup>6</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>7</sup>The John van Geest Cancer Research Centre, Nottingham Trent University, Nottingham, United Kingdom. <sup>8</sup>Electron Microscopy Core Facility, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain. <sup>9</sup>Precision Medicine and Metabolism Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>10</sup>Grupo de Epigenómica del Cáncer, Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain. <sup>11</sup>Epigenómica en Endocrinología y Nutrición Health Research Institute of Santiago de Compostela, Spain. <sup>12</sup>Metabolomics Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>13</sup>Nerve Disorders Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>14</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain. <sup>15</sup>Laboratory of Neurobiology, Achucarro, Basque center for neuroscience & Faculty of Medicine and Nursing, Department of Neuroscience, Leioa & Barakaldo, Spain.

<sup>16</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

<sup>17</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain.

<sup>18</sup>Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>19</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC-UAM), Instituto de Investigación Sanitaria La Paz (IdiPAZ), Madrid, Spain. <sup>20</sup>Stem Cells and Human Diseases, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain.

<sup>21</sup>Genome Analysis Platform, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain. <sup>22</sup>DNA Repair and Genome Integrity, CIMUS, University of Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, Spain. <sup>23</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Spain.

There is compelling evidence that demonstrates the effectiveness of fasting as an effective strategy to bolster optimal health, delay aging, prevent and treat chronic diseases. Recent studies have started to uncover the molecular mechanisms by which fasting

triggers the adaptative cellular responses in the major organs of the body, including the liver and adipose tissue. In this study, we uncover an altogether novel layer of regulation that drives the adaptative metabolic response to fasting. We show that S-adenosylmethionine (SAMe), the principal methyl donor, decreased significantly during nutrient deprivation (as during fasting and caloric restriction). Using the MAT1A-KO mice, which is characterized by a marked SAMe deficiency in the liver, we have demonstrated that chronic hepatic SAMe deficiency increases weight lost, postnatal mortality, and energy expenditure by enhancing lipolysis, thermogenesis, BAT and ingWAT browning, and hepatic  $\beta$ -oxidation and ATP production. More importantly, hepatic SAMe deficiency during food restriction (as fasting, caloric restriction or alternated day fasting) exacerbates weight lost inducing hepatic ER stress and liver damage. Notably, we observed that low hepatic SAMe levels induce FGF21 promoter hypomethylation, enhancing its synthesis and secretion to promote lipid catabolism in white and brown adipose tissues and increasing energy expenditure. Altogether, our data indicates that hepatic SAMe acts as a metabolic sensor of nutrition to fine-tune the catabolic-fasting response by modulating b-oxidation and ATP production in the liver, and FGF-21-mediated lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. More importantly, we have observed that production of hepatic SAMe during fasting, plays a critical role preventing ER stress and liver damage. In sum, this study demonstrates the previously undescribed importance that SAMe levels play in the hepatic adaptative catabolic lipid response to fasting.

#### P-108. ESTUDIO DEL PAPEL DE LA CITOQUINA LIGHT SOBRE LAS SUBPOBLACIONES INMUNES EN UN MODELO MURINO DE EHGNA

María Aguilar-Ballester<sup>1</sup>, Elena Jiménez-Martí<sup>1,2,3</sup>, Gema Hurtado-Genovés<sup>1</sup>, Alida Taberner-Cortés<sup>1</sup>, Ángela Vinué<sup>1</sup>, Andrea Herrero-Cervera<sup>1</sup>, Sergio Martínez-Hervás<sup>1,4,5</sup> y Herminia González-Navarro<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universitat de València, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer, Madrid, España.

<sup>4</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de València, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Madrid, España.

**Introducción:** La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) es una de las principales complicaciones metabólicas de la diabetes mellitus tipo 2. La inflamación hepática induce la transición a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), una condición metabólica disfuncional hepática caracterizada por fibrosis que podría terminar en hepatocarcinoma celular (HCC). Algunos estudios sugieren efectos divergentes de los sublinajes hepáticos de las células T naturales asesinas (células NKT, del inglés natural killer T cells), en la modulación de la progresión de EHGNA-EHNA-HCC. Estudios previos nuestros han demostrado que la deficiencia de la citoquina LIGHT disminuye la expresión de Plzf, un factor clave en la diferenciación de las células NKT, lo que sugiere que LIGHT podría modular estas poblaciones de células inmunes hepáticas durante la progresión de la enfermedad hacia EHNA. En el presente estudio se ha realizado la caracterización de las diferentes células NKT intrahepáticas y un posible papel de LIGHT en un modelo murino de EHNA inducido por dieta.

**Métodos:** Los ratones W t y Light-/- recibieron una dieta control (DC) o una dieta rica en azúcares, grasa y colesterol (DEHNA) durante 16 semanas. Despues de la dieta, se determinó el porcentaje del área de colágeno con tinción tricrómica de Masson y la puntuación

NAS en secciones transversales hepáticas. Además, se realizaron análisis de leucocitos circulantes y subpoblaciones de linfocitos, incluidas las células NKTs, y monocitos intrahepáticos mediante citometría de flujo los 4 grupos de ratones.

**Resultados:** Como era de esperar la puntuación NAS y el contenido de colágeno aumentó en los ratones Light-/- y Wt alimentados con DEHNA en comparación con sus homólogos alimentados con DC. Sin embargo, el contenido de colágeno en los ratones Light-/- alimentados con DEHNA se redujo significativamente en comparación con los ratones Wt. El análisis de células inmunitarias intrahepáticas mostró un contenido reducido de macrófagos antiinflamatorios F4/80+ Cd206c+ en ratones Light-/- y Wt alimentados con DEHNA consistente con un estado inflamatorio reducido. El examen de linfocitos hepáticos mostró un aumento en las células NKT17 proinflamatorias en ratones Wt tratados con DEHNA pero no en los ratones Light-/-.

**Conclusiones:** La deficiencia de Light reduce el contenido de colágeno en ratones alimentados con DEHNA, lo que podría indicar un estado de fibrosis reducido. Además, los cambios observados en las poblaciones de células inmunes intrahepáticas sugieren un papel de esta citoquina en la diferenciación de las células NKT durante la progresión de EHGNA a EHNA.

**Financiación:** Proyectos PI19/00169 y PI22-00062 financiados por el ISCIII y cofinanciados con fondos FEDER y Proyecto Paula.

#### P-109. IMPACTO DE LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA EN EL METABOLISMO PEROXISOMAL DE LOS ÁCIDOS BILIARES

Elisa Herráez<sup>1,2</sup>, Marta Alonso-Peña<sup>1,3,4</sup>, Ricardo Espinosa-Escudero<sup>1</sup>, Heike M. Hermanns<sup>4</sup>, Oscar Briz<sup>1,2</sup>, José M. Herranz<sup>2,5</sup>, Carmen García-Ruiz<sup>2,6,7</sup>, José C. Fernández-Checa<sup>2,6,7</sup>, Javier Juamperez<sup>8</sup>, Matías Ávila<sup>2,5</sup>, Josepmaría Argemí<sup>2,5,9</sup>, Ramón Bataller<sup>9</sup>, Javier Crespo<sup>2,3</sup>, María J. Monte<sup>1,2</sup>, Andreas Geier<sup>4</sup> y José J.G. Marin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, España.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Hepatología, Departamento de Medicina II, Hospital Universitario de Würzburg, Alemania. <sup>5</sup>Departamento de Medicina, Clínica Universidad de Navarra y Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Programa de hepatología, Instituto de Investigación de Navarra (IdisNA). Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IIBB), CSIC, Barcelona, España. <sup>7</sup>Center for ALPD, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, EE.UU. <sup>8</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, Barcelona, España. <sup>9</sup>Center for Liver Diseases, Pittsburgh Liver Research Center, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

**Introducción:** La síntesis de ácidos biliares (ABs) a partir del colesterol (27 carbonos) por parte de los hepatocitos es inhibida por las citoquinas inflamatorias mediante la represión de CYP7A1, la enzima clave en la iniciación de la biotransformación de su núcleo esteroideo. Se desconoce si la expresión de las enzimas peroxisomales que determinan el acortamiento y la conjugación de la cadena lateral se afecta de igual manera.

**Objetivos:** Investigar si la inflamación hepática altera la capacidad de los hepatocitos para generar ABs maduros de 24 carbonos (ABs-C24) a partir de intermediarios ABs-C27 y conjugarlos con glicina o taurina.

**Métodos:** Se analizaron *in silico* datos transcriptómicos de pacientes con inflamación hepática procedentes de bases de datos públicas (GEO) y de una cohorte de validación. El análisis de los perfiles séricos de ABs en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se determinó mediante HPLC-MS/MS. Los estudios *in vitro* se realizaron en líneas celulares de hígado humano (IHH, HepG2 y HepaRG).

**Resultados:** En cultivos celulares, los agonistas de los receptores nucleares FXR, LXR y PPAR no afectaron a la expresión de las enzimas peroxisomales relacionadas con el metabolismo de los ABs. En cambio, la inhibición de HNF4 $\alpha$  reprimió la expresión de la acil-CoA oxidasa 2 (ACOX2), clave en el acortamiento de la cadena lateral. La expresión de ACOX2 también se reducía en presencia de FGF19, lo que se evitó con la inhibición de la vía ERK. Estos cambios fueron paralelos a la alteración en la síntesis de ABs-C24 a partir de ABs-C27. Las citoquinas capaces de reprimir la expresión de CYP7A1 tuvieron poco efecto sobre las enzimas peroxisomales implicadas en la síntesis de ABs-C24, excepto ACOX2 y la enzima conjugante BAAT, cuya expresión fue inhibida, principalmente por la oncostatina M (OSM). Este efecto se podía prevenir por la inhibición de JAK, que restauró el acortamiento de la cadena lateral de ABs-C27 y la conjugación de ABs-C24 con glicina o taurina. La adhesión de la OSM a la matriz extracelular determinó que su efecto sobre las células persistiese después de eliminar la citoquina del medio de cultivo. El análisis *in silico* de datos transcriptómicos procedentes de cuatro bases de datos ( $n = 201$ ) y una cohorte de validación ( $n = 90$ ) reveló una relación inversa entre la inflamación del hígado y la expresión de ACOX2 y BAAT, que se asoció con cambios en los niveles de HNF4 $\alpha$ . El análisis de los perfiles plasmáticos de los pacientes con NASH no reveló un acúmulo de ABs-C27 ni un descenso de las especies conjugadas.

**Conclusiones:** El acortamiento de la cadena lateral de los ABs-C27 y su posterior conjugación son inhibidos por los efectores inflamatorios. Sin embargo, estos procesos metabólicos no son limitantes, o bien otros mecanismos implicados en la homeostasis de los ABs contrarrestan un impacto significativo en el perfil sérico de ABs en los pacientes con inflamación hepática, al menos en el caso de NASH.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### P-110. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA Y FIBROSIS HEPÁTICA EN POBLACIÓN PENITENCIARIA DE CATALUÑA. RESULTADOS DEL ESTUDIO PRISONAFLD

Jesús Rivera-Estebar<sup>1</sup>, Andrés Marco<sup>2</sup>, Ramiro Manzano-Núñez<sup>1</sup>, Salvador Augustin<sup>1</sup>, Rafael Guerrero<sup>2</sup>, Pablo Gabriel-Medina<sup>3</sup>, Roser Ferrer-Costa<sup>3</sup>, Francisco Rodriguez-Frias<sup>3</sup>, Elisabeth Turu<sup>2</sup> y Juan M. Pericàs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servei de Malalties Hepàtiques, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Programa de Salud Penitenciaria, Instituto Catalán de la Salud, Barcelona, España. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica Clínica, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, España.

**Introducción:** La población penitenciaria ha experimentado un aumento progresivo de la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente del síndrome metabólico (SM). En este contexto, es esperable que una proporción significativa de reclusos padezcan esteatosis hepática metabólica (EHMet), la manifestación hepática del SM. Sin embargo, no existen datos disponi-

bles de prevalencia de EHMet y de fibrosis hepática en esta población. El objetivo del estudio es describir la prevalencia de EHMet y de fibrosis asociada en la población penitenciaria de Cataluña.

**Métodos:** Estudio observacional, transversal, en el que participaron 8 centros penitenciarios de Cataluña con una población diana de 7.000 internos. Se seleccionaron sujetos en régimen no abierto con al menos un criterio metabólico definido por NCEP-ATP III. Se excluyeron pacientes con sospecha de otras enfermedades hepáticas y/o un consumo de alcohol de riesgo según el test AUDIT. A los sujetos incluidos se les realizó una elastografía de transición (ET) que incluyó el parámetro de atenuación controlada (CAP). Un ET  $\geq 8$  kPa y un CAP  $\geq 275$  dB/m fueron diagnósticos de fibrosis significativa y EHMet, respectivamente. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para identificar factores predictores de fibrosis significativa.

**Resultados:** De los 4.338 internos estudiados, el 29,7% ( $n = 1.290$ ) presentaba algún criterio de SM, siendo finalmente incluidos 660 pacientes (15,2%) tras exclusiones y pérdidas. La edad media de la población analizada fue de  $47,8 \pm 12,1$  años, siendo el 88,8% ( $n = 586$ ) varones, mayoritariamente nacidos en países de la Unión Europea (63,5%). El 5,9% ( $n = 34$ ) presentó una serología positiva para VIH. La mediana de ET fue 5,4 kPa (4,4-6,8), objetivándose una ET  $\geq 8$  kPa y  $\geq 10$  kPa en el 16,0% ( $n = 106$ ) y el 7,8% ( $n = 52$ ) de los pacientes, respectivamente. Por otra parte, la mediana de CAP fue de 245 dB/m (208-295) y un 33,2% ( $n = 219$ ) fue diagnosticado de EHMet, siendo la prevalencia de EHMet significativamente superior en sujetos con ET  $\geq 8$  kPa (57,5 vs. 28,5%;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con fibrosis significativa presentaron mayores tasas de obesidad (50,0 vs. 35,0%;  $p < 0,004$ ), diabetes mellitus (27,4 vs. 16,8%;  $p < 0,01$ ) y dislipemia (52,8 vs. 41,8%;  $p < 0,03$ ), así como cifras más elevadas de ALT ( $27 \pm 18$  vs.  $23 \pm 13$ ;  $p < 0,045$ ) y una mayor prevalencia de VIH (12,8 vs. 4,7%;  $p < 0,004$ ) que aquellos con una ET  $< 8$  kPa. En el análisis multivariante, la EHMet (OR = 2,91; IC95% 1,74-4,85;  $p < 0,001$ ) y el VIH (OR = 3,53; IC95% 1,51-8,35;  $p < 0,003$ ) se asociaron con un mayor riesgo de fibrosis hepática significativa, al contrario que valores alterados de transaminasas o un aumento del perímetro abdominal.

**Conclusiones:** La población penitenciaria presenta una importante carga metabólica que condiciona una elevada prevalencia de EHMet. La EHMet, sumada a otros factores de riesgo específicos de esta población, como el VIH, se asocian a un mayor riesgo de fibrosis hepática.

### P-111. ASSESSMENT OF MODELS FOR PREDICTING RESPONSE TO CORTICOID TREATMENT IN ALCOHOL-ASSOCIATED HEPATITIS: A GLOBAL COHORT STUDY

Maria Hernández-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Francisco Idalsoaga<sup>4</sup>, Ravi Samhita<sup>1</sup>, Antonio Díaz Luis<sup>4</sup>, Gustavo Ayares<sup>4</sup>, Jorge Arnold<sup>4</sup>, Winston Dunn<sup>5</sup>, Li Yamming<sup>5</sup>, Singal Ashwani<sup>6</sup>, Doug Simonetto<sup>7</sup>, María Ayala-Valverde<sup>8</sup>, Diego Pérez<sup>8</sup>, Jaime Gómez<sup>8</sup>, Rodrigo Escarate<sup>8</sup>, Eduardo Fuentes-López<sup>9</sup>, Carolina A. Ramírez<sup>10</sup>, Dalia E. Morales-Arraez<sup>11,12</sup>, Zhang Wei<sup>13</sup>, Steve Qian<sup>13</sup>, Joseph Ahn<sup>7</sup>, Buryska Seth<sup>7</sup>, Mehta Heer<sup>5</sup>, Muhammad Waleed<sup>6</sup>, Horia Stefanescu<sup>14</sup>, Adelina Horhat<sup>14</sup>, Andreea Bumbu<sup>14</sup>, Attar Bashar<sup>15</sup>, Grawal Rohit<sup>15</sup>, Joaquín Cabezas<sup>16</sup>, Inés García-Carrera<sup>16</sup>, Berta Cuyás<sup>17</sup>, María Poca<sup>17</sup>, Germán Soriano Pastor<sup>17</sup>, Shiv K. Sarin<sup>18</sup>, Maiwall Rakhi<sup>18</sup>, Prasun K. Jalal<sup>19</sup>, María Fátima Higuera de la Tijera<sup>20</sup>, Anand Kulkarni<sup>21</sup>, Rao P. Nagaraja<sup>21</sup>, Patricia Guerra Salazar<sup>22</sup>, Natália Bystrianska<sup>23</sup>, Veronica Prado<sup>24</sup>, Ana Clemente-Sánchez<sup>1,25</sup>, Diego Rincón<sup>25</sup>, Haider Tehseen<sup>26</sup>, Gustavo A. Romero<sup>27</sup>, Florencia D. Pollarsky<sup>27</sup>, Juan Carlos Restrepo<sup>28</sup>, Luis G. Toro<sup>29</sup>, Pamela Yaquich<sup>30</sup>, Manuel Mendizábal<sup>31</sup>, María Laura Garrido<sup>32</sup>, Sebastian Marciano<sup>33</sup>, Melisa Dirchwolf<sup>34</sup>, Victor Vargas<sup>35</sup>, César Jiménez<sup>35</sup>, Guadalupe García-Tsao<sup>36</sup>, Guillermo Ortiz<sup>36</sup>,

Juan G. Abraldes<sup>37</sup>, Patrick Kamath<sup>7</sup>, Marco Arrese<sup>38</sup>, Shah Vijay<sup>7</sup>, Ramon Bataller<sup>1,2</sup> and Juan Pablo Arab<sup>3,38,39</sup>

<sup>1</sup>Center For Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada. <sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>5</sup>University of Kansas Medical Center, KS, USA. <sup>6</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of South Dakota Sanford School of Medicine, Sioux Falls, SD, USA. <sup>7</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. <sup>8</sup>Servicio DE Medicina Interna, Hospital El Pino, Santiago, Chile. <sup>9</sup>Department of Health Sciences, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>10</sup>Departamento de Anestesiología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile. <sup>11</sup>Center For Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center, PA, USA. <sup>12</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, University Hospital of the Canary Islands, Tenerife, Spain. <sup>13</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Florida, Gainesville, FL, USA <sup>14</sup>Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania. <sup>15</sup>Division of Gastroenterology & Hepatology, Cook County Health and Hospital Systems, Chicago, Illinois, USA. <sup>16</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, University Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; Research Institute Valdecilla (Idival), Santander, Spain. <sup>17</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ciberehd, Barcelona, Spain. <sup>18</sup>Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India. <sup>19</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. <sup>20</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico. <sup>21</sup>Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India. <sup>22</sup>Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés, La Paz, Bolivia. <sup>23</sup>Division of Hepatology, Gastroenterology and Liver Transplantation, Department of Internal Medicine II, Slovak Medical University, F. D. Roosevelt University Hospital, Banska Bystrica, Slovak Republic. <sup>24</sup>Centre Hospitalier de Luxembourg. <sup>25</sup>Liver Unit, Department of Digestive Diseases Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Ciberehd Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Madrid, Spain. <sup>26</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA. <sup>27</sup>Sección de Hepatología, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina. <sup>28</sup>Hospital Pablo Tobon Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. <sup>29</sup>Hospitales de San Vicente Fundación, Medellín, Rionegro, Antioquia, Colombia. <sup>30</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. <sup>31</sup>Hepatology and Liver Transplant Unit, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina. <sup>32</sup>Hospital Central San Luis, San Luis, Argentina. <sup>33</sup>Liver Unit, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. <sup>34</sup>Unidad de Hígado, Hospital Privado de Rosario, Argentina. <sup>35</sup>Liver Unit, Hospital Vall d'Hebron, Ciberehd, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. <sup>36</sup>Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine/VA-CT Healthcare System, New Haven/West Haven, USA. <sup>37</sup>Division of Gastroenterology, Liver Unit, University of Alberta, Edmonton, Canada. <sup>38</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>39</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Schulich School of Medicine, Western University, London, Ontario, Canada.

**Introduction:** Alcohol-associated hepatitis (AH) is a severe entity associated with high mortality. Corticosteroids might be used in cases with severe disease and several dynamic models can predict mortality and response to corticosteroids in AH patients. However, there is no consensus on the best of them.

**Objectives:** Evaluate dynamic models to predict response to corticosteroid treatment, based on short-term mortality in patients with severe AH based on a worldwide cohort.

**Methods:** Retrospective cohort study of patients with severe AH (between 2009-2019). We included patients who received corticosteroid treatment and calculated the Lille model of day 4 (Lille-4), day 7 (Lille-7) (cut-off value  $\geq 0.45$ ), and the Trajectory of Serum Bilirubin (TSB) (cut-off value  $\geq 0.8$  of the ratio between bilirubin at admission and day 7) to predict mortality. We estimated up to 30-day survival using Kaplan-Meier curves, and we performed multi-variable analyzes using Cox regression. Specifically, we constructed two models to compare Lille-4 vs. TSB and Lille-7 vs. TSB, adjusting by well-known clinical variables associated with higher mortality in AH (age, sex, and creatinine at admission).

**Results:** 1,066 patients were included (30 centers, 10 countries), age  $47.7 \pm 10.9$  years, 30% women. The MELD score on admission was 25 [21-30]. Responders were considered by Lille-4 49.1%, Lille-7 46.6%, and TSB 55.4%. In the first Cox regression, we observed that Lille-4 and TSB predicted 30-day mortality (HR 3.0, 95%CI: 1.7-5.1;  $p < 0.0001$ , and HR 2.1, 95%CI: 1.3-3.5;  $p = 0.005$ , respectively). In the second Cox regression, Lille-7 also predicted 30-day mortality (HR 3.7, 95%CI: 2.1-6.7;  $p < 0.0001$ ), but not TSB (HR 1.5, 95%CI: 0.8-2.6;  $p = 0.180$ ). Creatinine at admission was also statistically significant in both Cox-regressions.

**Conclusions:** Different dynamic models can determine the response to corticosteroids in patients with severe AH. However, Lille-7 and Lille-4 have the best performance. New models are needed to better prognostication in AH.

## P-112. LOS PACIENTES CON CIRROSIS POR ALCOHOL QUE SE RECOMPENSAN EN EL SEGUIMIENTO PRESENTAN UN PERFIL METABOLÓMICO CARACTERÍSTICO CON CONCENTRACIONES DIFERENCIALES DE METABOLITOS LIPÍDICOS Y DE AMINOÁCIDOS

Helena Hernández-Évole<sup>1</sup>, Jordi Gratacós Ginès<sup>1</sup>, Emma Avitabile<sup>1</sup>, Juan José Lozano<sup>2</sup>, Martina Pérez<sup>1</sup>, Julia Sidorova<sup>2</sup>, Álex Guillamon Thiery<sup>3</sup>, Adrià Juanola<sup>1</sup>, Anna Soria<sup>1</sup>, Isabel Graupera<sup>1</sup>, Ana Belén Rubio<sup>1</sup>, Marta Cervera<sup>1</sup>, Marta Carol<sup>1</sup>, Núria Fabrellas<sup>1</sup>, Pere Ginés<sup>1</sup> y Elisa Pose<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España. <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España.

**Introducción:** un porcentaje significativo de pacientes con cirrosis por alcohol descompensada experimentarán una resolución de las descompensaciones clínicas, lo cual es un fenómeno relativamente frecuente y relevante. Se desconocen los mecanismos y posibles vías metabólicas implicadas en la recompensación de la cirrosis por alcohol.

**Métodos:** se seleccionaron pacientes con cirrosis por alcohol de una cohorte prospectiva recogida entre 2016 y 2020. Fueron clasificados en 4 grupos: 0) pacientes compensados a la inclusión y durante el seguimiento, 1) descompensados a la inclusión, pero con recompensación posterior, 2) descompensados a la inclusión y durante el seguimiento y 3) descompensados a la inclusión que murieron los primeros 3 meses del seguimiento. La recompensación fue definida como la ausencia de descompensaciones clínicas sin requerimiento de tratamiento específico para la ascitis o encefalopatía durante el año previo al final del seguimiento. Se analizaron

muestras de plasma a nivel basal para evaluación del perfil metabólico mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y espectroscopia de masas en tandem. Se hizo un análisis de componentes principales y se utilizó la plataforma Metaboanalyst para realizar el análisis de las vías metabólicas.

**Resultados:** se incluyeron un total de 63 pacientes con cirrosis por alcohol. De estos, 18 formaban parte del grupo 0, 15 del grupo 1, 15 del grupo 2 y 15 del grupo 3. Los grupos eran comparables en cuanto a la edad y sexo. La mediana de tiempo de seguimiento era similar entre los grupos de interés, siendo de 3 años y medio en el grupo 1 y de 3 años y 3 meses en el grupo 2. El MELD score basal fue de 17 y 16 respectivamente. En cuanto al seguimiento alcohológico, 7/15 (47%) y 3/15 (20%) pacientes mantuvieron la abstinencia en el seguimiento ( $p = 0,04$ ) en los grupos 1 y 2. Al comparar el grupo 1 y 2 (pacientes que se recompensan vs. pacientes que se mantienen descompensados) se objetivó un perfil metabólico diferenciado con concentraciones distintas en 32 metabolitos: 20 lípidos se encontraban a concentraciones más altas en los pacientes recompensados: 12 ácidos grasos poliinsaturados (ácido docosahenoico y docosapantenoico a concentraciones 2,1 y 2,6 veces más elevadas, ( $p < 0,05$ )) y 7 compuestos del metabolismo de las acilcarnitinas y acilcolinas; 7 aminoácidos, entre ellos el fenil-lactato (a concentraciones 3,1 veces menores en el grupo de recompensados ( $p = 0,04$ )); y 5 vitaminas.

**Conclusiones:** los pacientes con cirrosis por alcohol que se recompensaron en el seguimiento presentaban un perfil metabólico basal diferenciado en relación a compuestos implicados en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados, acilcarnitinas y aminoácidos como el fenil-lactato. Es probable, por lo tanto, que estas vías metabólicas tengan un papel en la recompensación de la cirrosis por alcohol.

#### P-113. UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN LA DETECCIÓN DE ESTEATOHEPATITIS Y ESTADIO DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

José López González<sup>1</sup>, Carmen Lara Romero<sup>2,3</sup>, Noelia Campos Serrano<sup>1</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>2,3,4,5</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>2,3,4,5</sup> y Marta Casado Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. <sup>2</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>3</sup>Ciberehd, España. <sup>4</sup>Instituto Biomedicina de Sevilla, España. <sup>5</sup>Universidad de Sevilla, España.

**Introducción:** La EHmet se caracteriza por la presencia de esteatosis, esteatohepatitis (EHNA) y/o fibrosis en pacientes con disfunción metabólica.

**Objetivos:** Analizar la presencia de EHNA y/o fibrosis avanzada, en pacientes con EHmet y rigidez hepática (RH) elevada, así como identificar los factores asociados a la existencia de fibrosis avanzada.

**Métodos:** Estudio prospectivo bicéntrico, incluye pacientes con diagnóstico de EHmet atendidos en el Hospital Torrecárdenas y Hospital Virgen del Rocío, con RH > 8 kPa mediante elastografía transicional. Posteriormente, se ha evaluado la presencia de EHNA y grado de fibrosis mediante biopsia. Se registraron variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, elastográficas e histológicas. Se definió fibrosis avanzada como la presencia de F3/F4 y fibrosis leve como la presencia de F1/F2 o ausencia de fibrosis en el análisis histológico. Se realizó un análisis uni y bivariante previo a un modelo de regresión logística. Se estimó la discriminación del modelo mediante el área bajo la curva (AUC).

**Resultados:** El estudio incluyó 87 pacientes (tabla). El estudio histológico demostró EHNA en 80 (92%), 41 tenían fibrosis avanzada (47,1%), y 11 eran F4. En el análisis bivariante, las cifras de GGT (p

< 0,01), RH ( $p < 0,01$ ) y FIB-4 ( $p = 0,05$ ), además del hecho de padecer diabetes ( $p = 0,03$ ) se asociaron a fibrosis avanzada. En el análisis multivariante las variables asociadas de forma independiente a fibrosis avanzada fueron diabetes (OR 3,6, IC95% 3-4,4) y RH (OR 1,57, IC95% 1,45-1,69), obteniéndose un modelo predictivo para estimar la fibrosis avanzada a partir de la RH y diabetes con una sensibilidad de 0,87, especificidad 0,71, F1 score 0,82 y AUC 0,845 [0,758,0,932].

| VARIABLES              |           | RESULTADO n=87     | FIBROSIS LEVE (n=46) | FIBROSIS AVANZADA (n=41) | P      |
|------------------------|-----------|--------------------|----------------------|--------------------------|--------|
| EDAD (%)               |           | 59.75 ± 10.6       | 57.9 ± 10.7          | 61.7 ± 10.2              | 0.09   |
| SEXO (%)               | Hombre    | 43 (49.4%)         | 24 (52.2%)           | 19 (46.3%)               | 0.66   |
|                        | Mujer     | 44 (50.6%)         | 22 (47.8%)           | 22 (53.7%)               |        |
| HTA (%)                |           | 61 (70.1%)         | 33 (71.7%)           | 28 (68.2%)               | 0.81   |
| DISLIPERIA (%)         |           | 51 (58.6%)         | 28 (60.8%)           | 23 (56.1%)               | 0.66   |
| DIABETES (%)           |           | 55 (63.2%)         | 24 (52.2%)           | 31 (75.6%)               | 0.03   |
| OBESEIDAD (%)          |           | 85 (97.7%)         | 44 (95.6%)           | 41 (100%)                | 0.5    |
| GOT                    |           | 52.6 ± 30.8 U/L    | 48.4 ± 27.3 u/l      | 57.5 ± 34.1 u/l          | 0.17   |
| GPT                    |           | 61.2 ± 41.3 U/L    | 62.2 ± 43.3 U/L      | 60.3 ± 39.5 U/L          | 0.8    |
| GGT                    |           | 126.2 ± 116.7 U/L  | 92.5 ± 78.5 U/L      | 164 ± 139.9 U/L          | 0.004  |
| HB GLICOSILADA (n=44)  |           | 6.6 ± 1.28 %       | 6.34 ± 0.8 %         | 7.1 ± 1.8 %              | 0.12   |
| COLESTEROL             |           | 197.6 ± 39.3 mg/dL | 198.7 ± 34.2 mg/dL   | 196.3 ± 44.8 mg/dL       | 0.7    |
| TRIGLICERIDOS          |           | 193.6 ± 108 mg/dL  | 192.2 ± 99.5 mg/dL   | 195.2 ± 119.8 mg/dL      | 0.9    |
| RIGIDEZ HEPÁTICA (kPa) |           | 13.2 ± 5.8 kPa     | 10.4 ± 1.6 kPa       | 16.3 ± 7.2 kPa           | 0.0001 |
| CAP (n=43)             |           | 326.6 ± 41.2       | 324.5 ± 47.2         | 330.8 ± 25.8             | 0.64   |
| FIB-4 (%)              | <1.33     | 25 (28.7%)         | 13 (35.1%)           | 6 (16.7%)                | 0.05   |
|                        | 1.33-2.66 | 43 (49.4%)         | 20 (54%)             | 16 (50%)                 |        |
|                        | >2.66     | 19 (21.8%)         | 4 (10.9%)            | 10 (31.3%)               |        |
| FIB-4                  |           | 2.1 ± 1.24         | 1.79 ± 1             | 2.35 ± 1.4               | 0.04   |
| APRI (%)               | <0.5      | 30 (34.5%)         | 17 (37%)             | 13 (31.7%)               | 0.13   |
|                        | 0.5-1.5   | 45 (51.7%)         | 26 (56.5%)           | 19 (46.3%)               |        |
|                        | >1.5      | 12 (13.8%)         | 3 (6.5%)             | 9 (22%)                  |        |
| APRI                   |           | 0.72 ± 0.7         | 0.72 ± 0.7           | 0.86 ± 0.63              | 0.3    |

$$P = \frac{e^{(-6.48+0.46*FSRH+1.28*Diabetes)}}{1 + e^{(-6.48+0.46*FSRH+1.28*Diabetes)}}$$

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes con EHmet y RH > 81 < Pa tienen EHNA y de ellos casi la mitad fibrosis avanzada. La diabetes y la RH pueden identificar a pacientes con EHNA y fibrosis avanzada, pudiendo el modelo obtenido evitar la necesidad de biopsia hepática.

#### P-114. ESTUDIO PROSPECTIVO, INTERNACIONAL Y MULTICÉNTRICO COMPARANDO DE ESTRATEGIAS DE CRIBADO, DERIVACIÓN Y MANEJO DE PACIENTES CON EHMET EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL (ANÁLISIS INTERMEDIO PROYECTO NASH-PI)

Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup>, Yolanda Sánchez-Torrijos<sup>1</sup>, Silvia García-Rey<sup>1</sup>, Rocío Gallego-Durán<sup>1</sup>, Vanessa García-Fernández<sup>1</sup>, Francisco Atienza<sup>2</sup>, Pablo Remón<sup>3</sup>, Carmen Lara-Romero<sup>1</sup>, María C. Roque-Cuéllar<sup>4</sup>, Inmaculada Domínguez-Pascual<sup>4</sup>, Ioanna P. Kalafati<sup>5</sup>, Sabine Kahl<sup>6</sup>, Pedro P. García-Luna<sup>7</sup>, Jörn M. Schattenberg<sup>8</sup>, Michael Roden<sup>6</sup>, George Dedousis<sup>5</sup> y Jeffrey V. Lazarus<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Centro de Salud El Porvenir, Distrito Sevilla, España. <sup>3</sup>Unidad de Metabolismo y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España. <sup>4</sup>Departamento de Análisis Clínico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>5</sup>Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Sciences and Education, Harokopio University of Athens, Athens, Grecia.

<sup>6</sup>German Center for Diabetes Research, Neuherberg; Division of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Alemania. <sup>7</sup>UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>8</sup>Department of Internal Medicine I, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Alemania.

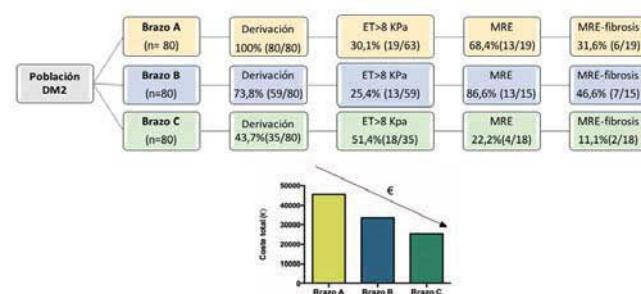
<sup>9</sup>Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain.

**Objetivos:** Analizar un algoritmo diagnóstico basado en métodos bioquímicos (FIB-4, NFS, HFS) y elastografía transitoria (ET) en una cohorte de pacientes diabéticos de unidades de endocrinología y atención primaria.

**Métodos:** Se incluyeron 240 pacientes aleatorizados a uno de estos tres brazos: brazo A (n = 80) derivados siguiendo criterios clínicos de manejo estándar; brazo B (n = 80) derivados por alteraciones en los scores de fibrosis (FIB4 > 1,3 o NFS > -1,456 o HFS > 0,12); y brazo C (n = 80) derivados por HFS > 0,12 o ET > 8 KPa. Aquellos pacientes en riesgo de sufrir fibrosis por EHmet (ET > 8 KPa) se realizaron elastografía por resonancia magnética (MRE).

**Resultados:** La edad media fue de  $57 \pm 9,7$  años, el 57,9% (139/240) hombres, IMC  $36,6 \pm 8,3$  kg/m<sup>2</sup> y la media de diagnóstico de DM2 fue  $8,4 \pm 6,8$  años. No se encontraron diferencias significativas en parámetros bioquímicos o características clínicas. Globalmente, se encontró un ET > 8 KPa en 52/176 (29,5%) pacientes; ET > 10 kPa en 36/176 (20,4%) y ET > 15KPa en 18/176 (10,2%) pacientes. Todos los pacientes del brazo A fueron derivados, 19/63 (30,1%) mostraron ET > 8 kPa, 13/19 (68,4%) se realizaron MRE, 6/19 (31,6%) con fibrosis. En el brazo B se derivaron 59 pacientes, 15/59 (25,4%) mostraron ET > 8 kPa y 13/15 (86,6%) se realizaron MRE, 7/15 (46,6%) con fibrosis. En el Brazo C, se derivaron 35 pacientes, 18/35 (51,4%) con ET > 8 kPa y 4/18 (22,2%) con MRE, 2/18 (11,1%) mostraron fibrosis. El coste estimado de la derivación de pacientes EHmet a la unidad de enfermedades digestivas fue de 570,78€, ET 120€ e índices de fibrosis de 0,59€ por paciente con DM2. El coste total del Brazo A fue de 45.662,4€; del brazo B 33.676€ y del brazo C 25.377,3€.

Figura 1. 1a) Esquema de derivación de pacientes del estudio NASH-PI. 1b) Representación coste económico en los tres brazos de estudio.



**Conclusiones:** En una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en atención primaria la prevalencia de fibrosis avanzada y cirrosis fue del 20% y del 10%. La detección de fibrosis avanzada en dos pasos (HFS + ET) en pacientes con DM2 es coste-efectiva disminuyendo a la mitad el coste del manejo de los pacientes.

## P-115. BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES BIOPSIADOS CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Rocío Montero Vallejo<sup>1</sup>, Rocío Gallego Durán<sup>1</sup>, Douglas Maya<sup>1</sup>, Javier Gallego<sup>1</sup>, Sheila Gato<sup>1</sup>, Vanessa García Fernández<sup>1</sup>,

Rocío Muñoz Hernández<sup>1</sup>, Antonio Gil<sup>1</sup>, Ángela Rojas<sup>1</sup>, Mayte García Fernández de Barrena<sup>2</sup>, Jose María Herranz<sup>2</sup>, Virginia Hernández Gea<sup>3</sup>, Genís Campreciós<sup>3</sup>, Aina Antón<sup>3</sup>, Mª Carmen Rico<sup>1</sup>, Manuel Romero Gómez<sup>1</sup> y Javier Ampuero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, CIBEREHD, Pamplona, España, <sup>3</sup>Unidad de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España.

**Objetivos:** Identificar marcadores de disfunción endotelial en suero y tejido hepático en pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) caracterizados mediante biopsia hepática.

**Métodos:** Estudio transversal en el que se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico histológico de EHmet. Se realizaron técnicas de ELISA para los diferentes marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1/CD54, VCAM-1/CD106, VEGF, Serpin E1/PAI-1 y ADAM12). Además, se realizó inmunohistoquímica de tejido hepático de 25 pacientes biopsiados (grupo control (n = 5), esteatosis simple (n = 5), NASH F0 (n = 5), NASH F1-F2 (n = 5) y NASH F3-F4 (n = 5)) para Caveolina-1 y angiotensinogénico. Se registró la presencia de eventos cardiovasculares y se calculó el índice de Castelli.

**Resultados:** La edad media fue de  $60 \pm 9$  años y el 52,5% eran mujeres. Los niveles circulantes de ICAM-1 se vieron asociados a fibrosis hepática (SS:  $17,9 \pm 7,7$  vs. NASH-F0  $21,9 \pm 9,9$  vs. F1-F2  $25,3 \pm 10,8$  vs. F3-F4  $33,3 \pm 24,1$  ng/mL; p = 0,05). Además, ICAM correlacionó positivamente con el NAS Score (r: 0,491, p = 0,001); los niveles circulantes de VCAM-1 se asociaron a la presencia de fibrosis significativa (F0-F1  $47,9 \pm 26,2$  vs. F2-F4  $66,5 \pm 33,9$  ng/mL; p = 0,042); se encontró una correlación positiva entre VCAM e ICAM de (r: 0,523, p = 0,001). Los niveles circulantes de VEGF estaban incrementados en pacientes con NAS Score > 5:  $284,05 \pm 80,8$  vs.  $214,4 \pm 151,4$  pg/mL; p = 0,03). Los niveles circulantes de Serpin E1 aumentaban con el grado de esteatosis hepática (esteatosis leve  $6,49 \pm 5,9$  vs. esteatosis moderada/severa  $8,73 \pm 4,2$  ng/mL; p = 0,036), y correlacionaron con el índice de Castelli (r: 0,368, p = 0,023) (fig. 1A-D). Por último, la expresión hepática de caveolina-1

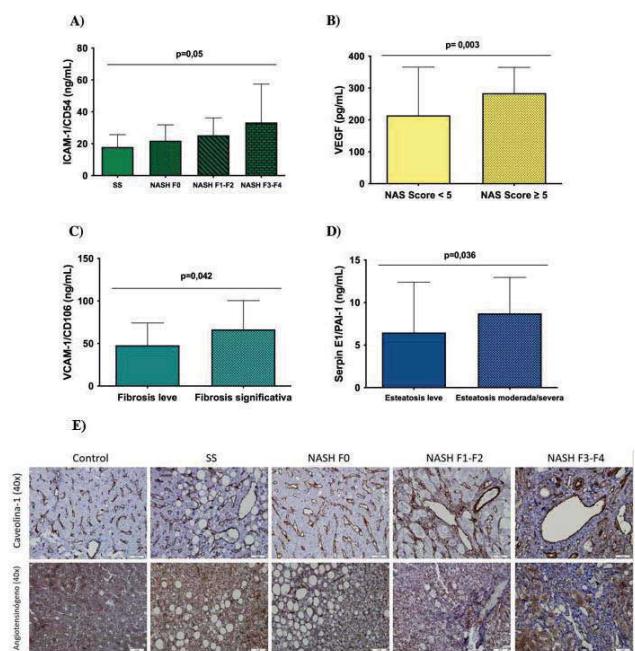


Fig 1. A) Niveles circulantes de ICAM-1/CD54 en pacientes diagnosticados por biopsia hepática (esteatosis simple (SS), NASH sin fibrosis (NASH F0), NASH con fibrosis F1-F2 (NASH F1-F2) y NASH con fibrosis avanzada (F3-F4)). B) Expresión de VEGF en pacientes EHmet con respecto al NAS Score. C) Niveles de VCAM-1/CD106 expresado en suero relacionados con los niveles de fibrosis en la enfermedad. D) Niveles de Serpin E1/PAI-1 en pacientes de EHmet correlacionados con los niveles de esteatosis. E) Inmunohistoquímica de los marcadores de disfunción endotelial Caveolina-1 y Angiotensinogénico, de los diferentes estadios de los pacientes biopsiados por sospecha de EHmet.

y angiotensinógeno incrementaba a medida que aumentaba la lesión hepática (fig. 1E).

**Conclusiones:** Los biomarcadores de disfunción endotelial están relacionados con las características histológicas de EHmet, como fibrosis, esteatosis hepática o NASH, tanto a nivel circulante como de expresión hepática.

#### P-116. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, ANALÍTICA E HISTOLÓGICA DE LA ESTEATOSIS MEDIADA POR FÁRMACOS EN NAFLD. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE HEPAMET

Juan Carlos Rodríguez Duque<sup>1</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Aitor Odriozola Herrán<sup>1</sup>, Carolina Jiménez<sup>1</sup>, Luis Ibáñez<sup>2</sup>, Jesús Rivera-Esteban<sup>3</sup>, Javier Abad<sup>4</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, María del Barrio<sup>1</sup>, Javier Ampuero<sup>5</sup>, Isabel Graupera<sup>6</sup>, Carmelo García-Monzon<sup>7</sup>, Judith Gómez-Camarero<sup>8</sup>, Rosa M Morillas<sup>9</sup>, Vanesa Bernal<sup>10</sup>, Rosa M Martín-Mateos<sup>11</sup>, Patricia Aspichuela<sup>12</sup>, Lourdes Grande<sup>13</sup>, Mercedes Latorre<sup>14</sup>, María Luisa García-Torres<sup>15</sup>, Salvador Benlloch<sup>16</sup>, Juan Turnes<sup>17</sup>, Raúl Andrade Bellide<sup>18</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>19</sup>, Jose Luis Calleja<sup>4</sup>, Juan Manuel Pericas<sup>20</sup>, Rafael Bañares<sup>21</sup>, Jesús M. Banales<sup>22</sup>, Rocío Aller<sup>23</sup> y Javier Crespo García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España. <sup>5</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Universidad de Sevilla, España. <sup>6</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clínic-Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, España. <sup>7</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina-Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

<sup>8</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

<sup>10</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>11</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. <sup>12</sup>Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Instituto de Investigación Sanitario Biocruces Bizkaia, Vizcaya, España. <sup>13</sup>Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. <sup>14</sup>Unidad de Hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España. <sup>15</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

<sup>16</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>17</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra, España. <sup>18</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>19</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Universidad de Sevilla, España.

<sup>20</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>21</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>22</sup>Departamento de

*Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España.* <sup>23</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Universidad de Valladolid, España.

**Introducción:** La enfermedad hepática metabólica (“MAFLD”) presenta una patogenia multifactorial, en la que además de los factores clásicos relacionados con el síndrome metabólico podemos encontrar otras noxas como fármacos con potencial hepatotóxico o esteatogénico. El objetivo de nuestro estudio fue analizar la prevalencia de MAFLD asociado a fármacos esteatogénicos en el registro HepaMET y caracterizar esta población.

**Métodos:** Estudio multicéntrico y transversal con 3402 pacientes MAFLD demostrado histológicamente del registro nacional HEPA-met. Se revisó el uso de fármacos con potencial hepatotóxico o esteatogénico descrito. Para el diagnóstico de hepatopatía tóxica por fármacos se utilizó unos valores de GPT o GOT > 5 LSN para la forma citolítica o bilirrubina > 2 mg/dl o FA > 2 LSN.

**Resultados:** Se analizaron un total de 3.402 sujetos, de los cuales el 46,4% son hombres, el 77% presentaba sobrepeso, el 40,8% DM2, el 52,6% HTA y el 61,9% dislipemia, y presentaban una edad media de  $52,5 \pm 13,6$  años. La prevalencia de MAFLD asociado al empleo de fármacos con potencial esteatogénico es del 1,9% en la Cohorte HepaMET. Los fármacos más frecuentemente reportados fueron corticoides (17/63, 27,0%), seguidos del metotrexato (12/63, 19,0%). No hemos encontrado diferencias en cuanto a edad ni con respecto a la prevalencia de componentes del síndrome metabólico, a excepción de un mayor perímetro abdominal y una menor prevalencia de sexo masculino en el grupo de pacientes con fármacos esteatogénicos. Sin embargo, si hemos encontrado diferencias a nivel analítico (GOT  $50,4 \pm 30,3$  vs.  $42,4 \pm 37,1$ ; p = 0,045, GPT  $68,6 \pm 49,5$  vs.  $59,2 \pm 48,8$ ; p = 0,038) e histológico, presentando la población a estudio un grado significativamente superior de esteatosis avanzada ( $\geq S2$ ) (60,3 vs. 43,6%; p = 0,005). Adicionalmente, hemos analizado la prevalencia global de empleo de fármacos con potencial hepatotóxico, reportado en 117 (3,4%) pacientes. Los fármacos más frecuentemente prescritos fueron paracetamol (21/117, 17,9%) seguidos de los corticoides (17/117, 14,5%). El empleo de estos fármacos se asocia a una mayor edad, mayor prevalencia de dislipemia y mayor perímetro abdominal. No encontramos diferencias relevantes desde el punto de vista analítico, pero de forma análoga al anterior grupo de estudio, se objetivó un grado significativamente superior de esteatosis avanzada (48,7 vs. 44,0%; p = 0,030) sin diferencias en el grado de fibrosis. Aplicando los criterios analíticos de DILI en esta población, se obtuvo una prevalencia de DILI citolítico del 4,8% (156/3.280) y de DILI colestásico del 4,5% (146/3.280).

**Conclusiones:** La prevalencia de MAFLD asociado a fármacos esteatogénicos es baja en la Cohorte HepaMET, aunque su ésta podría estar infrarrepresentada. Estos pacientes presentan un peor perfil analítico y una esteatosis más avanzada, por lo que son necesarios estudios prospectivos que analicen el papel de estos fármacos en el pronóstico de estos enfermos.

#### P-117. LA RECOMPENSACIÓN TRAS UN EPISODIO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA ES RELATIVAMENTE FRECUENTE Y SE RELACIONA CON LOS VALORES DE CHILD, GGT, PLAQUETAS Y LA ABSTINENCIA AL ALCOHOL. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HEPATOPATÍA POR ALCOHOL (REHALC)

Jordi Gratacós-Ginès<sup>1</sup>, Pilar Ruz Zafra<sup>2</sup>, Miriam Celada<sup>3</sup>, Aina Martí-Carretero<sup>4</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>5</sup>, Rosa Martín-Mateos<sup>6</sup>, Joaquín Cabezas<sup>7</sup>, Luis-Enrique Frisancho<sup>8</sup>, Sonia García García<sup>9</sup>, Mónica Barreales<sup>10</sup>, Javier Tejedor<sup>11</sup>,

Sergio Vázquez<sup>12</sup>, Nuria Cañete Hidalgo<sup>13</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>14</sup>, María Valenzuela<sup>15</sup>, David Martí-Aguado<sup>16</sup>, Diana Horta<sup>17</sup>, Marta Quiñones<sup>18</sup>, Vanesa Bernal<sup>19</sup>, Silvia Acosta<sup>20</sup>, Tomás Artaza<sup>21</sup>, José Pinazo<sup>22</sup>, Carmen Villar<sup>23</sup>, Ana Clemente-Sánchez<sup>24</sup>, Ester Badia<sup>25</sup>, Conrado Fernández<sup>18</sup>, Victoria Aguilera<sup>9</sup>, Pau Sancho-Bru<sup>26</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>4</sup>, Santiago Tomé<sup>27</sup>, Joan Caballería<sup>1</sup> y Elisa Pose<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>4</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, España. <sup>12</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>13</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. <sup>15</sup>Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. <sup>16</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa, España. <sup>18</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>21</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>23</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, España. <sup>24</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>25</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>26</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. <sup>27</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

**Objetivos:** Varios estudios recientes han descrito el fenómeno de resolución de las complicaciones clínicas en pacientes con cirrosis descompensada. No existe información acerca de la incidencia, así como de los factores asociados a la recompensación tras un episodio de hepatitis alcohólica (HA).

**Métodos:** Se seleccionaron todos los pacientes que sobrevivieron a un episodio de HA y que hubieran presentado alguna descompensación al diagnóstico o tuvieran una puntuación de MELD > 20, de una cohorte retrospectiva de HA diagnosticadas entre 2014 y 2021 en 30 centros españoles. La recompensación se definió como: enfermedad hepática compensada en ausencia de tratamiento médico (diuréticos, laxantes o rifaximina) en los 3 meses previos y MELD < 12 puntos. Se evaluó el porcentaje de pacientes recompensados a 1 y 3 años y se analizaron los factores asociados a la recompensación mediante regresión logística.

**Resultados:** Se incluyeron 548 pacientes. La mayoría fueron hombres (72%) con una edad media de 52 años y la puntuación media de MELD al diagnóstico fue 22. Ciento cinco pacientes (19%) se recompensaron durante el seguimiento a tres años, 74 de ellos (70%) en el primer año de seguimiento. Los factores asociados a la recompensación a un año fueron una puntuación menor de Child-Pugh (OR 1,66, IC 1,27-2,19), unos niveles más elevados de plaquetas (OR 1,04, IC 1,01-1,08) y GGT (OR 1,07, IC 1,03-1,12), y la abstinencia alcohólica (OR 2,72, IC 1,48-5). La probabilidad basal de recompensación al año osciló entre el 4% en pacientes con Child-Pugh > 9 puntos, con valores bajos de plaquetas (< 75,5 × 10<sup>9</sup>/L) y GGT (< 172 U/L) y 29% en pacientes con Child-Pugh < 9, con valores de plaquetas y GGT elevados.

**Conclusiones:** Una proporción significativa de pacientes con hepatitis alcohólica presenta recompensación de la cirrosis, que ocurre mayormente durante el primer año de seguimiento, y se asocia a la abstinencia, la puntuación de Child y los niveles de plaquetas y GGT.



#### P-118. EVALUACIÓN DE ÍNDICES SEROLÓGICOS DE ESTEATOSIS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA EN POBLACIÓN GENERAL DE ESPAÑA

Jesús Rivera-Esteban<sup>1</sup>, Alba Jiménez-Masip<sup>1</sup>, Ramiro Manzano-Nuñez<sup>1</sup>, Elba Llop<sup>2</sup>, Christie Perelló<sup>2</sup>, Marta Hernández<sup>2</sup>, María T. Arias-Loste<sup>3</sup>, Paula Iruzubieta<sup>3</sup>, María del Barrio<sup>3</sup>, Miguel A Serra<sup>4</sup>, Amparo Escudero<sup>4</sup>, Juan M Pericàs<sup>1</sup>, Jose Luis Calleja<sup>2</sup> y Javier Crespo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servei de Malalties Hepatiques, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico de Valencia, España.

**Introducción:** La esteatosis hepática metabólica (EHMet) es una entidad altamente prevalente que se apoya en test no invasivos (TNI) para la detección y estratificación de la enfermedad. Los TNI serológicos de esteatosis son herramientas útiles en la evaluación inicial de la EHMet, siendo necesarios estudios de validación en diferentes poblaciones. El objetivo del estudio fue evaluar la precisión diagnóstica de los TNI serológicos en población general española e investigar la correlación entre dichos test y el parámetro de atenuación controlada (CAP) de la elastografía de transición (ET).

**Métodos:** Estudio multicéntrico, transversal, basado en una cohorte representativa de la población general adulta de España (PREVHEP-ETHON) con datos de ET y PAC. Se excluyeron sujetos con sospecha de hepatitis viral o un consumo excesivo de alcohol ( $\geq 15$  unidades/día). La prueba de referencia fue el CAP-ET y un valor  $\geq 275$  dB/m se consideró diagnóstico de EHMet. Se investigó la capacidad diagnóstica de Fatty Liver Index (FLI), Fatty Liver Disease (FLD) index, Hepatic Steatosis Index (HSI), Lipid Accumulation Product (LAP), NAFLD index, Visceral Adiposity Index (VAI), y Zhejiang University (ZJU) index mediante área bajo la curva (AUC) y los valores predictivos (VP) para EHMet aplicando los puntos de corte previamente descritos tanto en el global de sujetos como específicamente en aquellos con obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Además se evaluó la concordancia para confirmar o excluir EHMet mediante el índice Kappa de Cohen (k) y la correlación lineal de Pearson (r) entre los distintos índices y el CAP por ET.

**Resultados:** Se incluyeron 9.637 pacientes, 4.268 (44,2%) de los cuales contaban con datos de CAP-ET, siendo la prevalencia estimada de EHMet del 33,0%. Los pacientes con EHMet fueron mayoritariamente varones (54,8 vs. 37,5%;  $p < 0,001$ ), presentaron una edad mediana mayor (55 (47-64) vs. 48 (42-57) años;  $p < 0,001$ ) y una mayor carga metabólica que aquellos sin EHMet ( $p < 0,001$  para todos los determinantes metabólicos). Globalmente, los TNI serológicos mostraron una adecuada capacidad diagnóstica ( $AUC > 0,70$ ), mostrando FLI la mayor precisión diagnóstica ( $AUC 0,81$ ; IC95% 0,79-0,82), con un VP negativo del 89,6% y un VP positivo del 63,2% para los valores de FLI 30 y 60, respectivamente. Además, FLI obtuvo una aceptable concordancia ( $k = 0,45$ ) y correlación lineal ( $r = 0,55$ ) con el PAC de la ET. En obesos, la precisión diagnóstica de los

TNI serológicos disminuyó sensiblemente, mostrando FLI un AUC 0,72 (IC95% 0,69-0,76), y el resto de índices un AUC < 0,70.

**Conclusiones:** Los índices serológicos de esteatosis, particularmente FLI, representan una opción válida para el abordaje de EHMet en población general española. Son necesarios datos adicionales en poblaciones de riesgo, como en sujetos con obesidad, así como estudios contrastados con histología y de coste-efectividad para definir la mejor estrategia diagnóstica para la EHMet a nivel poblacional.

#### P-119. VERY LOW ACCESS TO EARLY LIVER TRANSPLANTATION (LT) FOR ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS (AAH) IN A SETTING OF SOCIAL PSYCHIATRIC CONTRAINDICATIONS

Sonia García García<sup>1</sup>, Isabel Terol Chafer<sup>1</sup>, María García-Eliz<sup>1,2</sup>, Isabel Conde Amiel<sup>1</sup>, Carmen Vinaixa<sup>1,2</sup>, Carmen Castillo Cejas<sup>3</sup>, Sagrario Gutiérrez<sup>3</sup>, Javier del Hoyo<sup>1</sup>, Angel Rubín<sup>1,2</sup>, Marina Berenguer<sup>1,2,4</sup> and Victoria Aguilera<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Hepatology and Liver Transplant Unit, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Instituto de Salud Carlos III, CIBERehd, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Social Work Department, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Universitat de Valencia, Departament de Medicina, Valencia, Spain.

**Introduction:** LT for AAH has become an accepted treatment for selected patients. Yet inclusion in the waiting list (WL) and access to LT remain limited.

**Objectives:** To understand reasons that preclude access to LT in patients with AAH.

**Methods:** Patients with AAH admitted to a LT evaluation center during 2015-2021 divided in 3 temporal cohorts (1: 2015-2017, 2: 2018-2019, 3: 2020-2021). Demographics, social features, NIAAA criteria, severity of AAH (Maddrey-MELD), access to WL and LT and reasons for exclusion and drop-out were collected.

**Results:** 61 patients admitted (NIAAA probable criteria in 87%). There was a trend towards higher admissions in the last cohort (1: 33%, 2: 16% and 3: 51%). Mean age was 55 yrs, 75% men, 73% Spanish and the remainder were from foreign countries. Only 25% were married. Social risk was moderate-high in 77%. 61% had cirrhosis at admission, median MELD was 21 and Maddrey 43. Treatment with steroids was indicated in 38 (62%) but only 31 received treatment and 17 considered non responders (NR) at day 7. 24 patients (17 NR+ 7 untreated) were evaluated as potential early LT candidates. Reasons for lack of inclusion in the WL were addiction risk (n = 9), high social risk (n = 4), improvement in liver function (n = 4), medical contraindication due to: sepsis (n = 2), advanced age (n = 1) and uncontrolled bleeding due to portal hypertension (n = 1). Only 1 patient (1,6%) was included in the WL but died before receiving an offer, while 2 additional patients were included after 6 months of abstinence. 1,3-and 5-year survival were 69%, 44% and 41%, respectively. High social risk and lack of maintenance of abstinence were associated with medium-long term mortality.

**Conclusions:** Admissions due to AAH have increased recently, potentially related to COVID pandemia. Access to LT though is very limited (< 2%), mainly due to contraindications, social, addiction-related, or medical comorbidities. Socio-psychiatric conditions should be managed intensively to improve the prognosis of these patients by increasing the rate of transplantability.

#### P-120. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN ALGORITMO SECUENCIAL BASADO EN BIOMARCADORES DE IMAGEN PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS Y FIBROSIS SIGNIFICATIVA

David Martí Aguado<sup>1,2</sup>, Liang JianXu<sup>3</sup>, Carmen Lara-Romero<sup>3</sup>, Amadeo Ten-Esteve<sup>4</sup>, Ana Jiménez-Pastor<sup>4</sup>, Clara Alfaro-Cervelló<sup>1,5</sup>,

Víctor Merino-Murgui<sup>1</sup>, Ana Crespo<sup>6</sup>, Elena Coello<sup>4</sup>, Salvador Benlloch<sup>6</sup>, Victoria Aguilera<sup>4</sup>, Mercedes Latorre<sup>7</sup>, Desamparados Escudero-García<sup>1,5</sup>, Luis Martí-Bonmatí<sup>4</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Universidad de Valencia, España. <sup>6</sup>Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. <sup>7</sup>Hospital General Universitario de Valencia, España.

**Introducción:** La necesidad de una biopsia hepática para la identificación de candidatos a ensayos clínicos dificulta el reclutamiento de participantes con esteatosis hepática metabólica (NAFLD) y elevado riesgo de progresión de la enfermedad. El objetivo del estudio fue identificar pacientes con esteatohepatitis y fibrosis significativa (Fibro-NASH), candidatos a ensayos terapéuticos, mediante un algoritmo secuencial empleando distintos biomarcadores no invasivos.

**Métodos:** Estudio prospectivo, transversal, multicéntrico, de precisión diagnóstica, realizado en sujetos NAFLD evaluados con biopsia hepática entre 2017 y 2022. El algoritmo diagnóstico se desarrolló en una cohorte de derivación (Valencia) y se validó en una cohorte independiente (Sevilla) no expuesta a la creación del modelo. Las muestras histológicas se estadificaron con la escala NASH Clinical Research Network Activity Score (NAS), definiendo Fibro-NASH con una puntuación NAS  $\geq 4 + F \geq 2$ . Distintos biomarcadores no invasivos séricos, elastográficos (FibroScan: LSM) y de imagen (RM) se obtuvieron con menos de un mes de diferencia con respecto a la biopsia. Se realizó un análisis multivariante ajustado por edad, sexo, obesidad y diabetes para la identificación de NASH. Posteriormente, se desarrolló y validó una estrategia de cribado en dos pasos para la identificación de Fibro-NASH.

**Resultados:** Se incluyeron 222 pacientes, n = 134 en la cohorte derivación (51% NASH, 32% Fibro-NASH) y n = 88 en la cohorte validación (49% NASH, 29% Fibro-NASH). Los parámetros de imagen PDFF (OR 1,38; IC95% 1,20-1,59) y perímetro abdominal (OR 1,09; IC95% 1,02-1,16) se asociaron de manera independiente con NASH. Se desarrolló la puntuación RM-NASH combinando ambos parámetros. RM-NASH obtuvo un AUC de 0,87 (IC95% 0,81-0,93) para la identificación de NASH y se correlacionó con la escala histológica NAS ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ). El valor RM-NASH  $> 400$  obtuvo un 90% sensibilidad, 76% especificidad, 79% VPP, y 88% VPN para el diagnóstico de NASH (primer paso del cribado). En aquellos pacientes con RM-NASH  $> 400$ , el FibroScan obtuvo un AUC de 0,85 (IC95% 0,76-0,94) para la identificación de Fibro-NASH. Un LSM  $> 10,3$  kPa obtuvo un 76% sensibilidad, 89% especificidad, 88% VPP, y 79% VPN para el diagnóstico de Fibro-NASH (segundo paso del cribado). En la cohorte validación, RM-NASH obtuvo un AUC de 0,85 (IC95% 0,76-0,94) para el diagnóstico de NASH y en aquellos pacientes con RM-NASH  $> 400$  el FibroScan obtuvo un AUC de 0,87 (IC95% 0,76-0,97) para la posterior identificación de Fibro-NASH. RM-NASH se validó con un 93% sensibilidad, 69% especificidad, 75% VPP, y 90% VPN para el diagnóstico de NASH. El algoritmo secuencial con LSM  $> 10,3$  kPa como segundo paso del cribado, se validó con un 81% sensibilidad, 82% especificidad, 77% VPP, y 85% VPN para el diagnóstico de Fibro-NASH.

**Conclusiones:** El algoritmo secuencial basado en RM-NASH seguido de FibroScan-LSM podría ser de utilidad clínica en el manejo de pacientes con NAFLD.

#### P-121. EL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL SE ASOCIA A UN PEOR PRONÓSTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

Edilmar Alvarado-Tapias<sup>1,2,3,4</sup>, David Martí-Aguado<sup>1,5</sup>, Concepción Gómez-Medina<sup>1,5</sup>, Claudia Pujol<sup>2</sup>, Anna Brujats<sup>2</sup>, Rubén Osuna-Gómez<sup>4</sup>, Josepmaria Argemí<sup>1,3,6</sup>,

Carlos Fernández-Carrillo<sup>1,3,7</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>11,3,8</sup>,  
Dalia Morales Arraez<sup>1,9</sup>, Ana Clemente<sup>1,10</sup> y Ramón Bataller<sup>1,3,11</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, EE.UU.  
<sup>2</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Recerca Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Gastroenterología, Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Enfermedades inflamatorias, Barcelona, España. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación INCLIVA, Valencia, España. <sup>6</sup>Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Unidad hepática, Departamento de hepatología, Pamplona, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, IDIPHISA, Departamento de hepatología, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Departamento de Hepatología, Barcelona, España. <sup>9</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>10</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Hepatología, Madrid, España. <sup>11</sup>Departamento de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, España.

**Introducción:** El trastorno por consumo de alcohol (AUD: *alcohol use disorder*) está descrito en pacientes sometidos a cirugía bariátrica pero su impacto a nivel hepático y en la evolución a largo plazo es desconocido. El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia, factores asociados y el impacto clínico del AUD previo a la cirugía bariátrica.

**Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes sometidos a cirugía bariátrica e incluidos en el registro LABS-2 (*Long-term effect of Bariatric Surgery*). La cohorte de estudio se completó en 10 hospitales de Estados Unidos entre 2006 y 2009 (coordinado por la Universidad de Pittsburgh; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00465829). Se incluyeron todos los casos con test AUDIT previo a la cirugía y al menos 7 años de seguimiento tras el procedimiento bariátrico. Se definió AUD con una puntuación de más de 8 puntos en la prueba AUDIT. Los casos con biopsia hepática se analizaron con la escala NASH-CRN y Scheuer para graduar los depósitos de hierro. El análisis de supervivencia se realizó con curvas Kaplan-Meier y regresión de Cox ajustada por edad, sexo, IMC, tabaco, diabetes y eventos cardiovasculares.

**Resultados:** Se incluyeron 2.271 pacientes (71% intervenidos con Y-De Roux, 25% banda gástrica, 4% otros procedimientos), de los cuales el 16% presentaban AUD previo a la cirugía. Los factores asociados con AUD fueron el género femenino (72,8 vs. 27,2%;  $p = 0,006$ ), la edad ( $40 \pm 11$  vs.  $47 \pm 11$  años;  $p < 0,001$ ), el tabaco (4,8 vs. 2,1% fumadores;  $p = 0,005$ ) y el consumo de otras drogas (15 vs. 4%;  $p < 0,001$ ). Los pacientes sin AUD presentaban una elevada carga metabólica con mayor prevalencia de síndrome metabólico (57,1 vs. 44,1%;  $p < 0,001$ ), hipertensión arterial (73,4 vs. 60,3%;  $p < 0,001$ ), diabetes (37,4 vs. 21,2%,  $p < 0,001$ ), dislipemia (38,6 vs. 26,4%;  $p < 0,001$ ), y eventos cardiovasculares (10 vs. 5,1%;  $p = 0,003$ ). La biopsia hepática se realizó en 286 sujetos, 42% de los cuales presentaban AUD. Los pacientes con AUD tenían mayores depósitos de hierro (41,7 vs. 22,6%;  $p = 0,02$ ), sin diferencias en la presencia de fibrosis significativa (15,2 vs. 24,6%;  $p = 0,17$ ) ni esteatohepatitis (21,7 vs. 32,5%;  $p = 0,15$ ). El AUD previo a la cirugía se asoció a mayor mortalidad durante el seguimiento (4,5 vs. 2,4%;  $log rank p = 0,026$ ). Los factores relacionados con una menor supervivencia en la regresión de Cox fueron: AUD (HR: 2,90 [IC95% 1,59-5,29]  $p < 0,001$ ), edad (HR: 1,04 [IC95% 1,01-1,07]  $p = 0,002$ ), diabetes (HR: 2,22 [IC95% 1,30-3,79]  $p = 0,003$ ), e IMC (HR: 1,03 [IC95% 1,01-1,06]  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de AUD en pacientes sometidos a cirugía bariátrica es elevada y se asocia con una mayor mortalidad a largo plazo.

## P-122. EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL ES EFICAZ Y SEGURO EN PACIENTES CON CIRROSIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Jordi Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, Pol Bruguera<sup>4,5</sup>, Martina Pérez<sup>1</sup>, Ana López-Lazcano<sup>5,6</sup>, Helena Hernández-Évole<sup>1</sup>, Ramón Bataller<sup>1,2</sup>, Pere Ginès<sup>1,2,3</sup>, Hugo López-Pelayo<sup>4,5</sup> y Elisa Pose<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España.

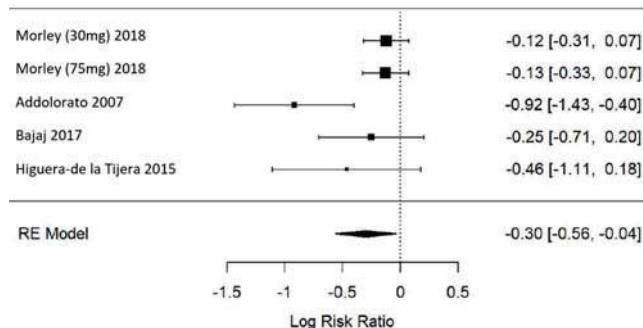
<sup>4</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínic de Barcelona, España.

<sup>5</sup>Grup Recerca Addiccions Clínic (GRAC-GRE), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Psicología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Objetivos:** La abstinencia al alcohol es el factor pronóstico más importante de los pacientes con cirrosis por alcohol. La mayoría de estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento farmacológico para tratar el trastorno por uso de alcohol (TUA) excluyeron a pacientes con cirrosis. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del TUA en pacientes con cirrosis.

**Métodos:** se revisaron los estudios publicados hasta mayo de 2022 en las bases de datos Pubmed, Embase y Scopus. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes y casos-controles. El protocolo del estudio se publicó en PROSPERO y se utilizaron las guías PRISMA para su diseño. Cuatro investigadores hicieron la selección de resúmenes y extracción de datos. El objetivo principal se definió como el porcentaje de pacientes con consumo activo al final del seguimiento (CAFS).

**Resultados:** se identificaron 4.354 estudios, de los cuales se incluyeron 10 ( $n = 950$ ). Los tratamientos investigados fueron baclofeno (BAC;  $n = 6$ ), metadoxina (MTD;  $n = 2$ ), acamprosato (ACP;  $n = 2$ ), naltrexona (NAL;  $n = 1$ ) y trasplante de microbiota fecal (TMF;  $n = 1$ ). El metaanálisis mostró que el tratamiento farmacológico del TUA reduce el riesgo de CAFS en 0,3 (escala logarítmica, *log risk ratio*), que corresponde a un efecto global de 0,26 (IC 0,04-0,43; I<sup>2</sup> = 66,9%). No se pudo realizar un metaanálisis por cada uno de los fármacos por falta de datos. Respecto a la seguridad, ningún estudio reportó mayor incidencia de eventos adversos graves en los grupos de tratamiento.



**Conclusiones:** El tratamiento farmacológico del TUA en los pacientes con cirrosis reduce el consumo activo de alcohol en un 26% sin aumentar el riesgo de efectos adversos. Estos resultados apoyan la recomendación de extender el uso de estos tratamientos en pacientes con cirrosis.

## P-123. VALIDACIÓN DE LOS CRITERIOS DE BAVENO VII PARA HPCS EN PACIENTES EHMET SEGÚN EL IMC

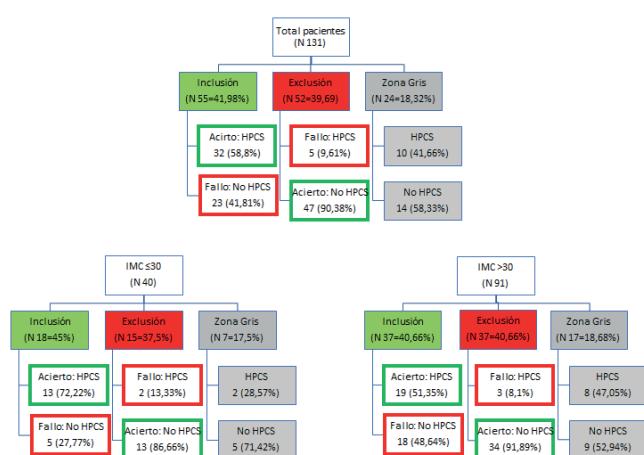
María Del Barrio<sup>1</sup>, Carmen Lara<sup>2</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, Andrea Cornejo<sup>2</sup>, María Carmen Rico<sup>2</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Javier Crespo<sup>1</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Ciberehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Universidad de Sevilla, España.

**Introducción:** En el consenso de Baveno VII se han definido nuevos criterios para intentar identificar la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). La “regla de los 5 (R5)” establece valores de rigidez hepática en combinación con la cifra de plaquetas, para predecir la presencia HPCS. Sin embargo, en pacientes obesos con enfermedad hepática metabólica estos criterios no han sido validados.

**Métodos:** Estudio transversal bicéntrico, de 131 pacientes con EHmet diagnosticados por biopsia ( $n = 41$ ; 31,3%) o criterios clínicos ( $n = 90$ ; 68,7%) y que tuvieran una elastografía transitoria (ET) con fibrosis significativa ( $\geq 8$  kPa). Se definió HPCS como la presencia de varices esofágicas o gastropatía, descompensación hepática, colaterales o ascitis. Se utilizaron los criterios R5 de inclusión de Baveno VII: A) ET  $\geq 25$  kPa; B) 20 kPa  $>$  ET  $<$  25 kPa y  $<$  150.000 plaquetas; C) 15 kPa  $>$  ET  $<$  20 kPa y  $<$  110.000 plaquetas; criterios de exclusión: ET  $<$  10 kPa o 10 kPa  $>$  ET  $<$  20 kPa y  $>$  15.000 plaquetas.

**Resultados:** Presentaban obesidad  $n = 91$  pacientes ( $IMC > 30$ ). En pacientes con EHmet la R5 tuvo una sensibilidad (S) global del 68,08%, especificidad (Es) 51,19%, VPP 58,18% y VPN 90,38%. La sensibilidad y VPP fueron menores en pacientes obesos EHmet ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ): (S: 63,3%; Es: 55,7%; VPP: 51,4%; VPN: 90,38%), respecto a aquellos con  $IMC \leq 30$  (S: 76,5%; Es: 56,52% y VPP: 72,2%; VPN: 86,7%);  $p < 0,05$ . La probabilidad de clasificación en zona gris fue de 17/91 (18,7%) en obesos frente a 7/40 (17,5%) en  $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = ns$  presentando HPCS 10/24 (41,6%) y ausente en 14/24 (58,83%) (fig.). En el análisis univariante y multivariante (LR) la única variable independiente predictora de fallo de predicción fue la edad con  $\text{Exp} = 5,050 - 0,76 \times \text{Edad (años)}$ .



**Conclusiones:** Los criterios predictores propuestos por Baveno VII para HPCS son menos precisos en pacientes obesos con EHmet y deberían ser corregidos por la edad.

## P-124. LOS PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA Y ESTEATOSIS ASOCIADA CONSTITUYEN LA POBLACIÓN DIANA PARA LA EVALUACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Rosario Hernandez<sup>1</sup>, Jordi Hoyo<sup>1</sup>, Marta Carol<sup>2,3,4,5</sup>, Ruth Nadal<sup>2,3,4</sup>, Adrià Juanola<sup>2,3,4</sup>, Anna Soria<sup>2,3,4</sup>, Ana Belén Rubio<sup>2,3,4</sup>, Marta Cervera<sup>2,3,4</sup>, Martina Pérez-Guasch<sup>2,3,4</sup>, Matilde Fuentes<sup>6</sup>, Guillem Pera<sup>7</sup>, Sara Martínez | Carla Chacón<sup>7</sup>, María Sánchez<sup>8</sup>, Aura Capdevila<sup>6</sup>, Marife Álvarez<sup>9</sup>, Jordi Gratacós-Ginès<sup>2,3,4</sup>, Pere Torán<sup>7</sup>, Isabel Graupera<sup>2,3,4</sup>, Elisa Pose<sup>2,3,4</sup>, Alba Martínez-Escudé<sup>7</sup>, Pere Ginès<sup>2,3,4,5</sup>, Llorenç Caballeria<sup>7</sup> y Núria Fabrelles<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Institut Català de la Salut (ICS), BCN, Àmbit d'Atenció Primària, Barcelona, España, <sup>2</sup>Liver Unit Hospital Clínic, University of Barcelona, España, <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España, <sup>4</sup>Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, España, <sup>5</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España, <sup>6</sup>Centre d'Atenció primària Bordeta-Magòria, Barcelona, España, <sup>7</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, ICS Institut Català de la Salut, Barcelona, España, <sup>8</sup>Centre d'Atenció Primària Vila de Gràcia-Cibeles, Barcelona, España, <sup>9</sup>Centre d'Atenció Primària Numància, Barcelona, España,

**Introducción:** Los factores de riesgo más importantes de cirrosis hepática son el síndrome metabólico y el consumo de alcohol. En ambas situaciones, la cirrosis ocurre tras muchos años de esteatosis, inflamación y fibrosis progresiva. A pesar de la larga evolución del proceso, la cirrosis se diagnostica con frecuencia en fases avanzadas, con complicaciones o cáncer de hígado. El diagnóstico precoz permitiría aplicar métodos preventivos eficaces. Sin embargo, la información disponible sobre la población diana en la que debe investigarse la fibrosis hepática en atención primaria es muy limitada.

**Objetivos:** Analizar la relación entre factores de riesgo de enfermedad hepática y esteatosis y la prevalencia de fibrosis, con la finalidad de identificar una población diana para evaluar la fibrosis hepática en atención primaria.

**Métodos:** Cohorte prospectiva de 5.760 personas sin enfermedad hepática conocida identificadas de forma aleatoria en atención primaria. La fibrosis se estimó mediante medición de rigidez hepática por elastografía transitoria (ET). La esteatosis se estimó mediante el fatty liver index (FLI). El resultado principal fue la prevalencia de fibrosis estimada por rigidez hepática  $\geq 9,2$  kPa.

**Resultados:** De las 5.760 personas incluidas, 3.614 (63%) tenían al menos un factor de riesgo de enfermedad hepática. La prevalencia de fibrosis entre las personas sin factores de riesgo fue muy baja (0,3%). De entre las personas con factores de riesgo, un 60,5% presentaba esteatosis significativa (FLI  $\geq 60$ ). La prevalencia de fibrosis fue muy superior en las personas con factores de riesgo y esteatosis asociada en comparación con las personas con factores de riesgo pero sin esteatosis (7,5 vs. 0,6%, respectivamente;  $p < 0,01$ ). De forma interesante, la gran mayoría de los pacientes con fibrosis significativa formaban parte del grupo con factores de riesgo y esteatosis asociada (162 de 178, 91%). Por el contrario, solo una pequeña proporción de los pacientes con fibrosis significativa tenían factores de riesgo y FLI elevado ( $> 2,67$ ) (23 de 178, 13%). En personas con factores de riesgo, el FLI presentó una mayor precisión diagnóstica de fibrosis significativa en comparación con el FIB-4 (AUROC: 0,83 vs. 0,62, respectivamente).

**Conclusiones:** En atención primaria, las personas con factores de riesgo de enfermedad hepática que además presentan esteato-

sis asociada, estimada mediante el FLI, constituyen la población diana para la evaluación de la presencia de fibrosis hepática. En personas sin factores de riesgo o con factores de riesgo pero sin esteatosis asociada, la prevalencia de fibrosis hepática es muy baja por lo que la evaluación sistemática de la fibrosis no parece justificada en estas dos poblaciones. El FLI es superior al FIB-4 para la definición de la población diana de evaluación de fibrosis.

#### P-125. PERFIL BIOPSICOSOCIAL DE RIESGO PARA LA CALIDAD DE VIDA Y PERCEPCIÓN DE SALUD DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

Jesús Funuyet-Salas<sup>1</sup>, María Ángeles Pérez-San-Gregorio<sup>1</sup>, Agustín Martín-Rodríguez<sup>1</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Psicología, Universidad de Sevilla, España. <sup>2</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla, España. <sup>3</sup>UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** Un bajo apoyo social percibido se asocia con una peor calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG). Sin embargo, se desconoce si hay factores psicológicos, hepáticos y sociodemográficos que contribuyan al impacto del apoyo social en estos pacientes. Por lo tanto, nuestros objetivos fueron: 1) Averiguar si las estrategias de afrontamiento, la autoeficacia y la sintomatología depresiva median los efectos del apoyo social sobre la calidad de vida y percepción de salud del paciente, y 2) Analizar si la situación laboral y la fibrosis hepática ejercen un efecto moderador sobre dichas relaciones.

**Métodos:** Se evaluaron 509 pacientes con EHMG diagnosticada por biopsia hepática (300 hombres y 209 mujeres, con edad media de  $55,07 \pm 11,85$  años) mediante los instrumentos SF-12, CLDQ-NAFLD, HADS, COPE-28, EAG y MSPSS. Se construyó una variable de afrontamiento adaptativo a partir de las puntuaciones medias de los pacientes en las estrategias “aceptación”, “reinterpretación positiva” y “afrontamiento activo”. Se empleó la macro PROCESS v3.5 para SPSS, utilizando el modelo 6 de mediación para el primer objetivo, y el modelo 91 de mediación moderada para el segundo. Para ambos modelos se generaron 5.000 muestras *bootstrap* para analizar los efectos indirectos estimados, que se consideraban significativos cuando el intervalo de confianza (IC) al 95% no incluía el 0.

**Resultados:** Por una parte, las estrategias de afrontamiento y la sintomatología depresiva mediaron la relación entre apoyo social y calidad de vida (efecto = 0,111, IC = 0,083-0,143). La situación laboral moderó los efectos que el apoyo social ejercía sobre la calidad de vida a través del afrontamiento y la sintomatología depresiva ( $\beta = -1,299$ ,  $p < 0,001$ ). Estos efectos condicionales indirectos fueron superiores en pacientes en una situación laboral de desempleo, en comparación con aquellos activos laboralmente. Por otra parte, la autoeficacia y la sintomatología depresiva mediaron la relación entre apoyo social y percepción de salud (efecto = 2,352, IC = 1,642-3,211). La fibrosis moderó los efectos que el apoyo social ejercía sobre la percepción de salud a través de la autoeficacia y la sintomatología depresiva ( $\beta = -0,045$ ,  $p < 0,001$ ). Estos efectos condicionales indirectos fueron superiores en pacientes con fibrosis significativa, en comparación con aquellos sin un grado significativo de fibrosis.

**Conclusiones:** Un bajo apoyo social se asocia con un menor empleo de estrategias de afrontamiento adaptativas, una baja autoeficacia y una mayor sintomatología depresiva en pacientes con EHMG. Todo ello predice, a su vez, una peor calidad de vida y percepción de salud en estos pacientes, especialmente en aquellos con fibrosis significativa y en situación laboral de desempleo. Estos resultados, por lo tanto, señalan un perfil biopsicosocial de riesgo

para la EHMG que podría contribuir al deterioro en la percepción de estos pacientes sobre su calidad de vida y estado de salud.

#### P-126. INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA EFECTIVIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN HEPÁTICA ENTRE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA

Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, María del Barrio<sup>1</sup>, Rebeca Sigüenza<sup>2</sup>, Carolina Jiménez<sup>1</sup>, Luis Ibañez<sup>3</sup>, Jesús Rivera-Esteban<sup>4</sup>, Javier Abad<sup>5</sup>, Javier Ampuero<sup>6</sup>, Isabel Grauera<sup>7</sup>, Carmelo García-Monzon<sup>8</sup>, Judith Gomez-Camarero<sup>9</sup>, Rosa M Morillas<sup>10</sup>, Vanesa Bernal<sup>11</sup>, Rosa M. Martín-Mateos<sup>12</sup>, Patricia Aspichueta<sup>13</sup>, Lourdes Grande<sup>14</sup>, Mercedes Latorre<sup>15</sup>, María Luisa García-Torres<sup>16</sup>, Salvador Benlloch<sup>17</sup>, Juan Turnes<sup>18</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>6</sup>, Jose Luis Calleja<sup>5</sup>, Juan Manuel Pericas<sup>4</sup>, Rafael Bañares<sup>3</sup>, Jesús M. Banales<sup>19</sup>, Rocío Aller<sup>2</sup> y Javier Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CiberINFEC, Universidad de Valladolid, España. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España. <sup>6</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)-Universidad de Sevilla, España. <sup>7</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clinic-Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, España. <sup>8</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina-Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. <sup>9</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>11</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>12</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. <sup>13</sup>Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Instituto de Investigación Sanitario Biocruces Bizkaia, Vizcaya, España. <sup>14</sup>Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España. <sup>15</sup>Unidad de hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>16</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>18</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra, España. <sup>19</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España.

**Introducción:** La elastografía de transición por Fibroscan (FS) es el método no invasivo más empleado y validado para la evaluación de la fibrosis hepática, pero se han descrito diferentes rentabilidades diagnósticas en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD). Nuestro objetivo fue evaluar la precisión del FS para detectar fibrosis avanzada (FAv) en pacientes NAFLD en centros de atención especializada.

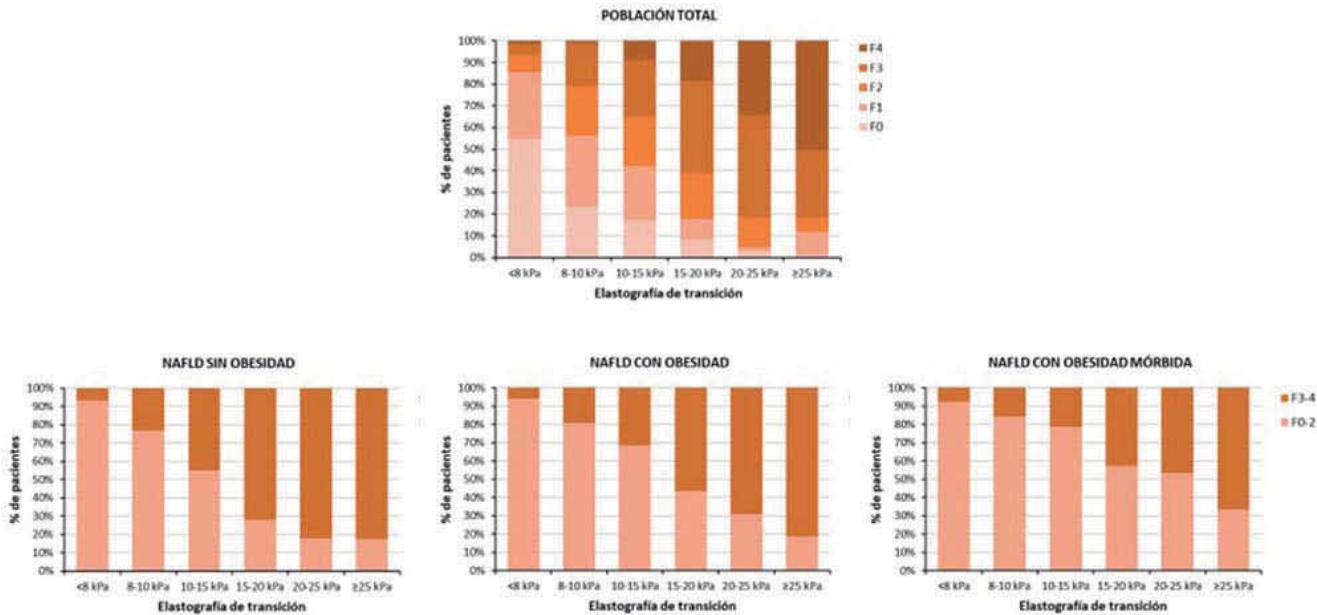


Figura P-126

**Métodos:** Estudio multicéntrico y transversal con 1.124 pacientes NAFLD del registro nacional HEPAmet. Criterios de inclusión: biopsia hepática no quirúrgica y FS válido con menos de 6 meses de diferencia respecto a la biopsia. Criterios de exclusión: hepatocarcinoma, trasplante hepático y trombosis portal.

**Resultados:** 47,2% de los pacientes eran diabéticos, 65,7% obesos, 11,9% obesos mórbidos, 32,8% tenían FAy, y una edad media de  $55,7 \pm 11,0$  años. El punto de corte 8 kPa para FAy tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 94,6%, 39,6%, 43,3% y 93,7%, respectivamente. En la figura se muestra la distribución de los grados de fibrosis entre diferentes rangos de FS y su diferencia en cuanto a la presencia de obesidad/obesidad mórbida. Entre 10-15 kPa, el FS sobreestima más FAy entre pacientes con obesidad que sin obesidad (68,5 vs. 54,3%;  $p = 0,03$ ). Los factores asociados con la sobreestimación fueron la obesidad y el CAP. El área bajo la curva (AUC) del FS para FAy fue de  $0,84 \pm 0,02$  para pacientes sin obesidad,  $0,80 \pm 0,02$  para obesos y,  $0,76 \pm 0,04$  para obesos mórbidos. Entre los pacientes con un FS  $\geq 15$  ( $n = 273$ ), 33 disponían de gastroscopia, de los cuales 12 (36,4%) presentaban varices esofágicas y/o gastropatía de la hipertensión portal. De estos 12, 2 (16,7%) tenían un F2 en la biopsia y ambos eran obesos.

**Conclusiones:** En los pacientes NAFLD, la obesidad puede sobreestimar el valor del FS y disminuir la precisión para detectar FAy, pero es posible que el FS prediga mejor que la biopsia las complicaciones hepáticas y, por tanto, el pronóstico.

#### P-127. ELASTOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA(MRE) COMBINADA CON DEMILI COMO MÉTODO NO INVASIVO PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA EN RIESGO: ESTUDIO PRELIMINAR

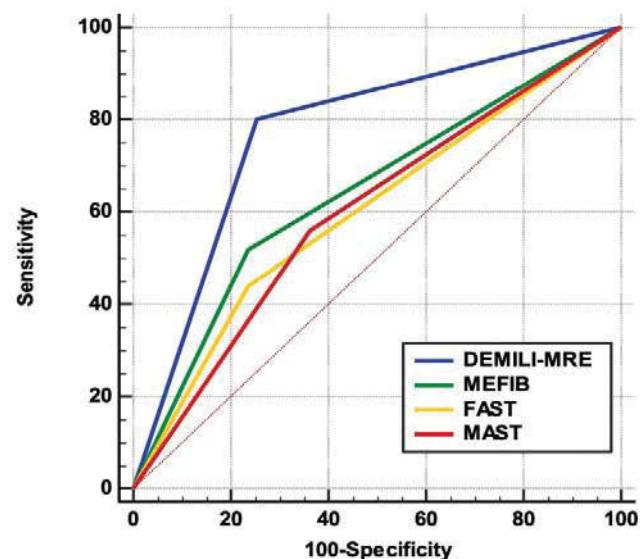
Jiaxu Liang<sup>1</sup>, Carmen Lara Romero<sup>1</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>1</sup>, Emilio Gómez González<sup>2</sup>, Mariano Jose Paradas<sup>2</sup>, Javier Castell<sup>2</sup> y Manuel Romero-Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVIR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla;

CIBEREHD, Sevilla, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** Los pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) de riesgo por presentar fibrosis  $\geq 2$  tienen mayor riesgo de progresión y eventos hepáticos, por tanto son los que más se beneficiarían de tratamiento farmacológico. DeMILI ha sido diseñado por nuestro grupo de investigación mostrando precisión en la identificación de EHmet. En este estudio, combinamos MRE con DeMili para identificar a aquellos pacientes con EHmet en riesgo ( $F \geq 2$ ).

**Métodos:** Cohorte prospectiva ( $n = 89$ ) de pacientes con biopsia hepática, MRE y análisis sanguíneo atendidos desde 2020 hasta 2022 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Para identificar EHmet de riesgo, se creó un score basado en MRE y DeMili por regresión logística. DeMILI-MRE se comparó con FibroScan-aspartate aminotransferase score (FAST), MRI-aspartate aminotransferase score (MAST) y MEFIB score (MRE and FIB-4) mediante método de Delong.



**Resultados:** DeMILI-MRE score mostró alta precisión y discriminación en nuestra cohorte con un punto de corte de 0,28 (sensibilidad 81%, especificidad 74%). Basándonos en criterios de diagnóstico publicados previamente, se transformaron los scores a variables categóricas para poder compararlos. Para un punto de corte > 0,28, la AUC de Demili-MRE fue 0,77 (IC95%: 0,67-0,86), presentando mayor mejor discriminación de EHmet en riesgo que MEFIB positivo (MRE > 3,3 kPa and FIB-4 > 1,6; AUC = 0,64, IC95%: 0,53-0,75), FAST score > 0,67 (AUC = 0,60, IC95%: 0,49-0,71) y MAST score > 0,242 (AUC = 0,60, IC95%: 0,48-0,71) (fig.).

**Conclusiones:** DeMILI-MRE score mostró una buena precisión diagnóstica para identificar de forma no invasiva a pacientes con EHmet en riesgo con un punto de corte óptimo de 0,28. Sin embargo, necesita ser validado en estudios con mayor tamaño muestral.

#### P-128. ANÁLISIS DE LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS ÍNDICES NO INVASIVOS DE FIBROSIS NFS, HFS Y FIB-4 EN EL ESTADIAJE DE FIBROSIS AVANZADA EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA: METAANÁLISIS DE ESTUDIOS COMPARATIVOS

Jiaxu Liang<sup>1</sup>, Carmen Lara Romero<sup>1,2</sup>, Javier Ampuero Herrojo<sup>1,2</sup>, Javier Castell<sup>4</sup> y Manuel Romero Gómez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>UGC Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, España.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, España. <sup>4</sup>UGC Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Introducción:** En pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet), la fibrosis avanzada se asocia a un mayor número de

eventos adversos hepáticos. Se han desarrollado varios biomarcadores no invasivos para el estadiaje de fibrosis en estos pacientes. Hemos realizado este metaanálisis para valorar la precisión diagnóstica de fibrosis avanzada de los índices Fibrosis-4 (FIB-4), NAFLD Fibrosis Score (NFS) y Hepatomet Fibrosis Score (HFS),

**Métodos:** Se han analizado 4 bases de datos hasta diciembre 2022. Se incluyen estudios originales con datos sobre la precisión diagnóstica de FIB-4, NFS y HFS, en pacientes EHmet confirmados mediante biopsia hepática. Se extraen datos de acuerdo con el punto de corte inferior, punto de corte superior y método de doble punto de corte, verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos y falsos positivos. Se analizan curvas ROC utilizando un modelo de efectos aleatorios.

**Resultados:** Se incluyeron 7 estudios con 5143. En el grupo de FIB-4, para el punto de corte bajo: S = 0,76 [0,67-0,84], E = 0,65 [0,49-0,78]; para el punto de corte alto (2,67): (S:0,34 [0,28-0,40], E:0,96 [0,92-0,98]). En el grupo NFS, para el punto de corte bajo (-1,455): (S:0,80 [0,71-0,87], E = 0,48 [0,34-0,62]); para el punto de corte alto (0,675): (S:0,37 [0,28-0,47], E = 0,94 [0,87-0,97]). En el grupo de HFS, para el punto de corte bajo (0,12): (S: 0,78 [0,70-0,84], E: 0,66 [0,49-0,80]); para el punto de corte alto (0,47): (S: 0,43 [0,38-0,49], E: 0,92 [0,87-0,95]). Las sROC para FIB-4, HFS y NFS para predecir fibrosis avanzada ( $\geq F3$ ) fueron 0,80 [0,76-0,83], 0,78 [0,74-0,81], 0,73 [0,69-0,77], respectivamente. Con el método de doble punto de corte, se encontró una menor prevalencia de valores indeterminados para HFS (27% [20-34%]).

**Conclusiones:** En nuestro metaanálisis, HFS y FIB-4 mostraron una mayor precisión diagnóstica que NFS para identificar fibrosis avanzadas en pacientes con EHmet, mientras que HFS mostró menor tasa de valores en zona gris.

| SROC          | Hepatomet       |                 | FIB-4              |                 | NFS                |                 |
|---------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
|               | 0.80[0.76-0.83] |                 | 0.78 [0.74 - 0.81] |                 | 0.73 [0.69 - 0.77] |                 |
| Sensibilidad  | 0.78[0.70-0.84] | 0.43[0.38-0.49] | 0.76[0.67-0.84]    | 0.34[0.28-0.40] | 0.80[0.71-0.87]    | 0.37[0.28-0.47] |
| Especificidad | 0.66[0.49-0.80] | 0.92[0.87-0.95] | 0.65[0.49-0.78]    | 0.96[0.92-0.98] | 0.48[0.34-0.62]    | 0.94[0.87-0.97] |
| PLR           | 2.3[1.5-3.6]    | 5.6[3.7-8.6]    | 2.2[1.5-3.0]       | 7.8[4.8-12.6]   | 1.5[1.3-1.9]       | 5.8[3.0-11.2]   |
| NLR           | 0.33[0.26-0.43] | 0.61[0.57-0.66] | 0.37[0.29-0.47]    | 0.69[0.64-0.74] | 0.42[0.34-0.51]    | 0.67[0.59-0.77] |
| DOR           | 7[4-12]         | 9[6-14]         | 6[4-9]             | 11[7-18]        | 4[3-5]             | 9[4-17]         |
| VPP           | 0.37[0.25-0.49] | 0.53[0.40-0.67] | 0.32[0.25-0.39]    | 0.60[0.49-0.71] | 0.26[0.16-0.36]    | 0.53[0.37-0.69] |
| VPN           | 0.92[0.87-0.97] | 0.89[0.86-0.92] | 0.94[0.90-0.97]    | 0.89[0.85-0.92] | 0.92[0.90-0.95]    | 0.89[0.85-0.93] |
| Indeterminado | 0.27[0.20-0.34] |                 | 0.31[0.22-0.40]    |                 | 0.40[0.32-0.47]    |                 |

PLR= positive likelihood ratio; NLR=negative likelihood ratio; DOR= diagnostic odds ratio

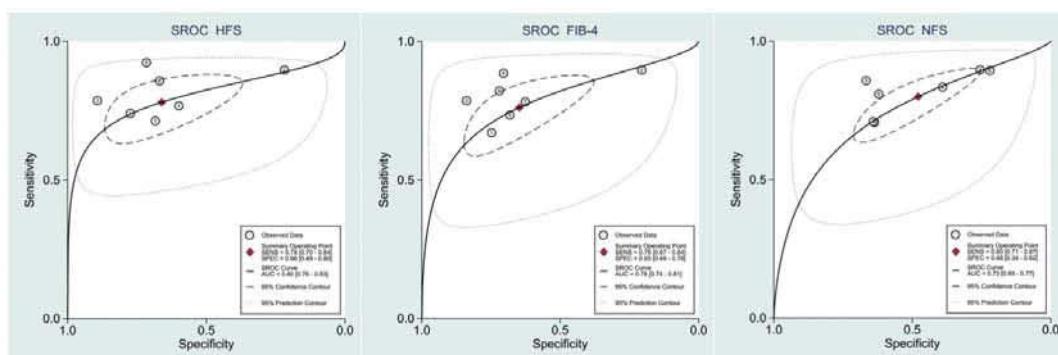


Figura P-128

## P-129. POTENCIALES SUJETOS EN RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN LA POBLACIÓN DE CANTABRIA

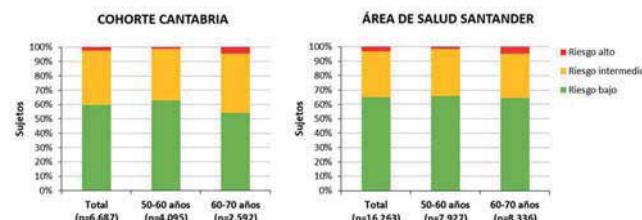
Armando Raúl Guerra<sup>1</sup>, Paula Iruzubieta<sup>2</sup>, Marta Alonso<sup>2</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>2</sup>, María del Barrio<sup>2</sup>, Aitor Odriozola<sup>2</sup>, Angela Anton<sup>2</sup>, Sara Alonso<sup>2</sup>, Bernardo Lavin<sup>1</sup> y Javier Crespo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España.

**Introducción:** Una evaluación en 2 pasos con índice fibrosis-4 (FIB-4) y elastografía de transición se ha establecido como una estrategia de cribado de fibrosis hepática apropiada en > 50 años y con factores de riesgo. Pero para implementar un programa de cribado es necesario garantizar la mayor accesibilidad para la población de riesgo. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia del riesgo de fibrosis avanzada (FAv) por FIB-4 en población general y, por lo tanto, susceptibles a una segunda evaluación.

**Métodos:** Estudio transversal basado en población general que incluyó a sujetos de 50-70 años de Cohorte Cantabria (voluntarios y muestreo aleatorio de toda la población de Cantabria -585.222 habitantes-) de octubre 2021 a abril 2022, y del área de salud de Santander (315.000 habitantes) que disponían de una analítica desde At. Primaria en los meses de agosto-octubre 2021. Mediante FIB-4 se determinó el riesgo de FAv: riesgo bajo (FIB-4 < 1,3 / < 2,0 en > 65 años), riesgo intermedio (1,3-2,67/2,0-2,67 en > 65 años) y riesgo alto (> 2,67).

**Resultados:** De la cohorte Cantabria se incluyeron 6.687 sujetos (edad media 58,7 ± 5,8; 41,0% hombres; 23,6% obesos). En 2.545 sujetos (38,1%) el riesgo de FAv fue intermedio, mientras que fue alto en 155 (2,3%). No hubo diferencias en el riesgo alto de FAv en función de la presencia o no de obesidad (2,0 vs. 2,3%; p = 0,4). De los sujetos del área de salud, se pudo calcular FIB-4 en 16.263 (edad media 60,4 ± 6,0; 41,7% hombres). Se observó un riesgo intermedio en 5.185 casos (31,9%) y un riesgo alto en 498 (3,1%), cifras similares a la cohorte de población general (fig.).



**Conclusiones:** En un área de salud de 315.000 habitantes, una estrategia de cribado de fibrosis hepática en dos pasos en sujetos de 50-70 años, sin tener en cuenta factores metabólicos, supondría la aplicación de un segundo test en unos 1.500 sujetos/mes y la derivación a consulta especializada en unos 150 sujetos/mes; número de pacientes asumibles por un servicio de digestivo de un hospital de tercer nivel.

## P-130. UTILIDAD DE LA MEDIDA DE DISPERSIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA MULTIPARAMÉTRICA EN LA VALORACIÓN DE LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA

Carlota Siljeström Berenguer, Miriam Romero Portales, Marta Abadía Barnó, Gloria Ruiz Fernández, Joaquín Poza Cordón, Eva Marín Serrano, Irene González Díaz, Clara Amiama Roig, Carmen Amor Costa, Luis Eduardo Pariente Zorrilla, Beatriz Pillado Pérez, Elena Palacios Lázaro, Cristina Suárez-Ferrer, Pedro Mora Sanz y Antonio Olveira Martín

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Actualmente, podemos determinar de forma fiable y no invasiva la esteatosis y fibrosis hepática mediante CAP/ATI/PDFD y ET/2D-SWE/eRMN. Sin embargo, no es posible determinar sin biopsia el componente inflamatorio. Los nuevos equipos de ecografía multiparamétrica, además de 2D-SWE y ATI, incorporan el parámetro de dispersión 2D-SWD, dependiente de la viscosidad del tejido. El hígado no es un órgano puramente elástico sino viscoelástico, por lo que la medición 2D-SWD pudiera ser útil en la determinación de necroinflamación. Nuestro objetivo fue evaluar la correlación de SWD con el componente inflamatorio de EHmet.

**Métodos:** Estudio prospectivo. Inmediatamente antes de biopsia hepática (Tru-Cut 16G) en pacientes con sospecha de EHmet se realizó SWD (Canon Aplio i800). Se excluyeron: cilindros < 1,5 cm/ < 11 espacios portales, ausencia de EHmet en resultado final de biopsia. La EHmet se clasificó mediante NASH-CRN. Las variables cuantitativas se expresan como mediana.

**Resultados:** Se incluyeron 112 pacientes: edad 53 años, mujeres 55%, IMC 30,9 kg/m<sup>2</sup>, diabetes 39%, GPT 62 U/L. Cilindros de biopsia: 2,5 cm, 14 espacios portales. La distribución de fibrosis fue: F0 53 (46%), F1/F2 37 (32%), F3/F4 25 (22%). Esteatohepatitis en 52 (45%), 47 (41%) carecían de ella y 16 (14%) indeterminada. Los valores de SWD presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin esteatohepatitis/indeterminada frente a esteatohepatitis (13 (m/s)/kHz frente a 13,750 (m/s)/kHz; p = 0,015). Asimismo, se observó una correlación lineal positiva entre SWD y NAS score ( $\rho = 0,216$ ; p = 0,028) (fig.). Para el componente de inflamación lobulillar, un valor de 14,5 (m/s)/kHz presentó Esp 89,5%, VPP 93,1%, mientras que 10,5 (m/s)/kHz tenía Sens 90,5%, VPN 80,9%.

**Conclusiones:** El parámetro de dispersión SWD determinado mediante ecografía multiparamétrica podría ser útil en la valoración no invasiva de la inflamación hepática y el diagnóstico de esteatohepatitis.

## P-131. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INMUNOMEDIADA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA

Paula Iruzubieta<sup>1</sup>, Juan Carlos Rodríguez-Duque<sup>1</sup>, Carolina Jiménez<sup>1</sup>, Marta Hernández-Conde<sup>2</sup>, Coral Rivas<sup>1</sup>, María del Barrio<sup>1</sup>, Alvaro Santos-Laso<sup>1</sup>, Laura Rasines<sup>1</sup>, Lorena Cayón<sup>1</sup>, Ana Álvarez-Cancelo<sup>1</sup>, Sara Arias<sup>1</sup>, Andrea Fernández-Rodríguez<sup>1</sup>, Christie Perelló<sup>2</sup>, María Teresa Arias-Loste<sup>1</sup>, Jose Luis Calleja<sup>1</sup> y Javier Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-IDIPHISA, Madrid, España.

**Introducción:** Se ha demostrado una alta prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en pacientes con enfermedades inmunomedidas (IMID) con independencia de los factores metabólicos clásicos. Sin embargo, se desconoce el rendimiento de los test no invasivos de fibrosis en estos pacientes. Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica de test no invasivos para la detección de fibrosis avanzada (FAv) en pacientes con IMID y NAFLD.

**Métodos:** Estudio multicéntrico y transversal con pacientes NAFLD y enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, hidradenitis supurativa y/o espondiloartritis que acudieron a dos hospitales universitarios (Santander y Madrid) entre marzo 2018 y diciembre 2019. Se obtuvo la rigidez hepática mediante FibroScan (FS) y se calcularon los siguientes test: NAFLD Fibrosis Score (NFS), índice de Fibrosis-4 (FIB-4), AST to Platelet Ratio Index (APRI), Hepamet Fibrosis Score (HFS). Hígado graso se definió por un CAP ≥ 248 dB/m.

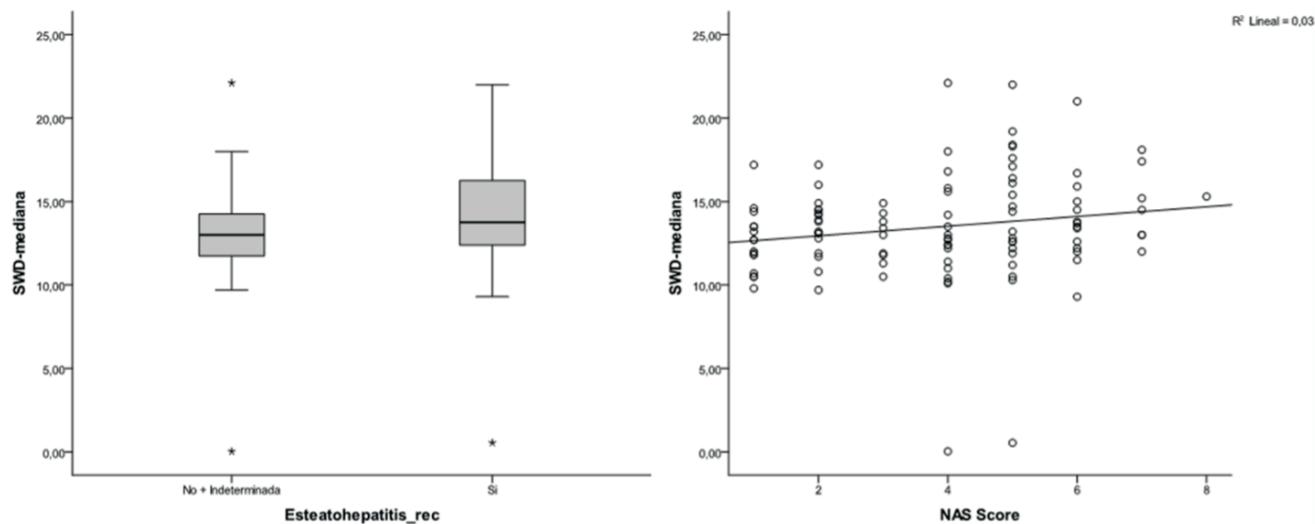


Figura P-130

|           | AUC<br>(IC 95%)      | Sensibilidad<br>% (IC 95%)             | Especificidad<br>% (IC 95%) | VPP<br>% (IC 95%)    | VPN<br>% (IC 95%)    |                      | Sensibilidad<br>% (IC 95%)              | Especificidad<br>% (IC 95%) | VPP<br>% (IC 95%)    | VPN<br>% (IC 95%)    |                      |
|-----------|----------------------|--|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| NFS       | 0,67 (0,49-<br>0,85) | NFS<br>(punto de<br>corte 1,455)       | 81,2 (57,0-<br>93,41)       | 49,3 (37,8-<br>60,8) | 27,1 (16,6-<br>41,0) | 91,9 (78,7-<br>97,2) | NFS<br>(punto de<br>corte 0,675)        | 18,7 (6,6-43,0)             | 95,6 (88,0-<br>98,5) | 50,0 (18,8-<br>81,2) | 83,5 (73,8-<br>90,1) |
| FIB-4     | 0,73 (0,57-<br>0,89) | FIB-4<br>(punto de<br>corte 1,3)       | 81,2 (57,0-<br>93,4)        | 63,8 (52,0-<br>74,1) | 34,2 (21,2-<br>50,1) | 93,6 (82,8-<br>97,8) | FIB-4<br>(punto de<br>corte 2,67)       | 18,7 (6,6-43,0)             | 95,6 (88,0-<br>98,5) | 50,0 (18,8-<br>81,2) | 83,5 (73,8-<br>90,1) |
| APRI      | 0,83 (0,71-<br>0,94) | APRI<br>(punto de<br>corte 0,5)        | 81,2 (56,7-<br>93,4)        | 72,5 (60,9-<br>81,6) | 40,6 (25,5-<br>57,7) | 94,3 (84,6-<br>98,1) | APRI<br>(punto de<br>corte 1,5)         | 12,5 (3,5-36,0)             | 100 (94,7-100)       | 100 (34,2-100)       | 83,1 (73,7-<br>89,7) |
| HFS       | 0,81 (0,69-<br>0,93) | HFS<br>(punto de<br>corte 0,12)        | 55,6 (26,7-<br>81,1)        | 77,8 (63,7-<br>87,5) | 33,3 (15,2-<br>58,3) | 89,7 (76,4-<br>95,9) | HFS<br>(punto de<br>corte 0,47)         | 11,1 (2,0-43,5)             | 91,1 (79,3-<br>96,5) | 20,0 (3,6-62,4)      | 83,7 (71,0-<br>91,5) |
| FibroScan | 0,81 (0,67-<br>0,94) | FibroScan<br>(punto de<br>corte 8 kPa) | 100 (80,6-100)              | 24,6 (16,0-<br>36,0) | 23,5 (15,0-<br>34,9) | 100 (81,6-100)       | FibroScan<br>(punto de<br>corte 12 kPa) | 68,7 (44,4-<br>85,8)        | 79,7 (68,8-<br>87,5) | 44,0 (26,7-<br>62,9) | 91,7 (81,9-<br>96,4) |

Tabla P-131

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de los test considerando el resultado histológico hepático como referencia en los pacientes con biopsia hepática.

**Resultados:** Entre los 1.535 pacientes con FS válido, se detectó hígado graso sin otras hepatopatías en 668 (43,5%) (edad media 54 ± 11,5 años; 57% hombres; 41,2% obesos; 12,1% diabéticos). Un FS ≥ 8 kPa se detectó en 20,2%, y FS ≥ 12 kPa en 5,5% de los pacientes. Riesgo de FAv por NFS, FIB-4, APRI y HFS se obtuvo en un 1,7%, 4,9%, 0,5% y 0,5% de los pacientes respectivamente. Se propuso biopsia hepática a todo paciente con FS ≥ 8 kPa y/o aumento ALT (n = 217) aceptando 85 pacientes (edad media 55,3 ± 8,8 años; 49,4% hombres; 76,5% obesos; 28,2% diabéticos; 18,8% con fibrosis avanzada). En la tabla se muestra el rendimiento diagnóstico para FAv de los diferentes test no invasivos.

**Conclusiones:** APRI, FIB-4 y FibroScan son las herramientas más útiles como cribado para la detección de FAv entre pacientes con IMID y NAFLD.

#### P-132. HIGH VARIABILITY ON ALCOHOL INTAKE THRESHOLD IN ARTICLES USING THE MAFLD ACRONYM

Maria Hernandez-Tejero<sup>1,2,3</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, Jaideep Behari<sup>1,4</sup>, Gavin E. Arteel<sup>1,4</sup>, Juan Pablo Arab<sup>3,5</sup>, Ana Clemente-Sanchez<sup>1,1,6</sup> and Ramon Bataller<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical

Center, Pittsburgh, PA, USA. <sup>2</sup>Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, Western University & London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada.

<sup>4</sup>Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh, PA, USA. <sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>6</sup>Liver Unit, Digestive Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Complutense University of Madrid, CIBERehd, Madrid, Spain.

**Introduction:** Fatty liver disease (FLD), comprised of alcohol-associated liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver (NAFLD), is the main cause of liver-related morbimortality worldwide. Many patients have both conditions. The term “metabolic-associated FLD” (MAFLD) was coined in 2020 to re-define NAFLD. One unmet need is defining the alcohol intake threshold (AIT) that would be included under the new term. This study discusses the use of MAFLD acronym, the AIT defined under this acronym, and its differences by region and publication type.

**Methods:** All PubMed papers from May 2020-July 2022 were included. The acronyms “MAFLD” vs. “NAFLD” vs. “NASH” were used to retrieve articles that contained these terms. Geographics and article type data were collected. 654 of 676 publications were scrutinized. AIT was categorized as “not well-defined” (no AIT specified), “non-restricted” (> 20 g/day or > 2 drinks/day for women; > 30 or > 3 for men, respectively), or “restricted” (below the aforementioned).

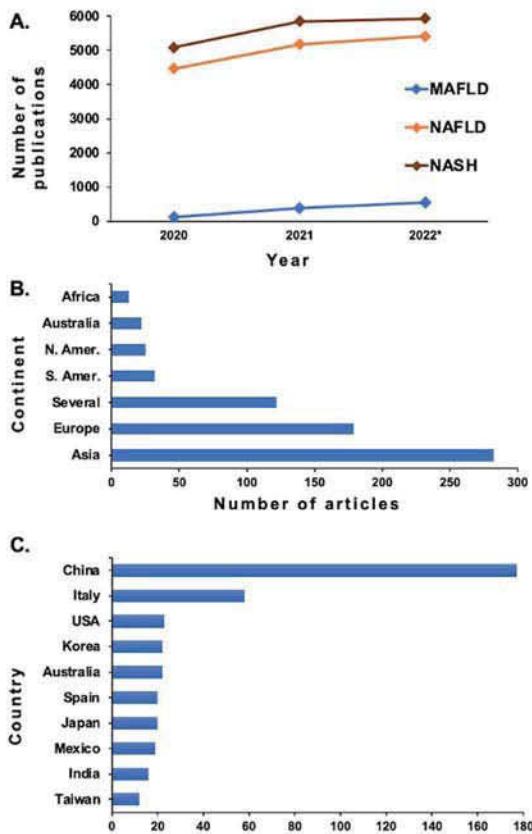


Figure 1

Number of articles

Figura P-132

**Results:** By acronym: NAFLD/NASH usage slightly increased (fig. 1A). By continent: Asia led (275/654 publications, 42%), followed by Europe (169, 26%) (fig. 1B). By country: 504 of 654 papers were assigned to a specific country. China led (174), followed by Italy (58) (fig. 1C). By AIT: 654 studies allocated into 3 groups: “non-restricted” (18%), “restricted” (22%) and “not well-defined” (60%) (fig. 2A). A sub-analysis of AIT by type and geographical location was performed (fig. 2B and 2C). Original articles showed a better AIT definition than reviews ( $p < 0.001$  for any, “restricted” and “not well-defined” in original vs. reviews). By continent, a higher “non-restricted threshold” was observed in Africa-Middle East when compared with others.

**Conclusions:** MAFLD didn't decrease NAFLD/NASH use and has a minor representation in FLD with metabolic syndrome. Asia led the use of MAFLD term. The AIT in MAFLD definition remains unclear in both original and review articles regardless the geographical location.

### P-133. ASOCIACIÓN ENTRE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA Y ANTICUERPOS ANTIUCRUALES

Carmen Amor Costa, Marta Abadía, Miriam Romero, Cristina Suárez, Gloria Ruiz, Clara Amiama, Irene González, Javier García-Samaniego, Araceli García, José Carlos Erdozain, Pilar Castillo y Antonio Olveira

Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Un elevado número de pacientes con esteatosis hepática metabólica (EHmet) presenta positividad de anticuerpos antinucleares (ANA), generando la necesidad de realizar biopsia

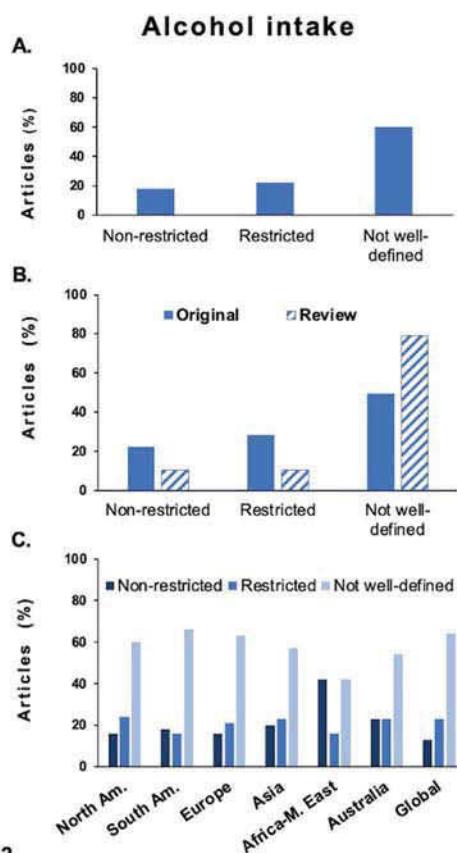


Figure 2

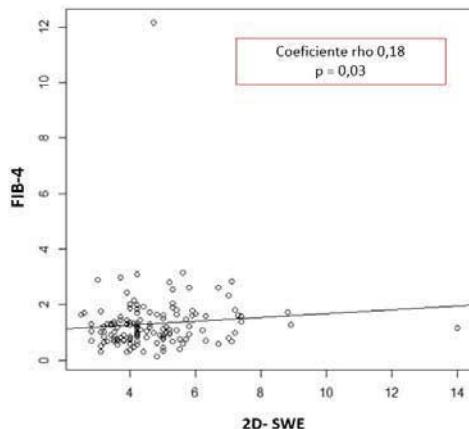
hepática, aunque se desconocen las verdaderas implicaciones. Nuestro objetivo fue valorar los factores asociados a la positividad de ANA en pacientes con EHmet confirmada por biopsia.

**Métodos:** Estudio retrospectivo (2018-2022). Criterios de inclusión: biopsia hepática por sospecha de EHmet (previa exclusión de otras enfermedades hepáticas) e hipertransaminasemia. Se excluyeron a los pacientes sin confirmación histológica de EHmet (esteatosis > 5%), otras enfermedades hepáticas que no fueran EHmet o hepatitis autoinmune, cilindro de biopsia < 1,5 cm o datos insuficientes. Se recogieron variables demográficas, analíticas e histológicas. Se consideró positividad de ANA > 1:40. Las biopsias se catalogaron según NASH-CRN (EHmet) e IAIHG Scoring System (Lohse A. Liver International 2022. Hepatitis autoinmune).

**Resultados:** Se incluyeron 104 pacientes: edad media  $60,5 \pm 11$  años, 53 mujeres (51%), IMC  $30 \pm 5,5$  kg/m $^2$ , DM2 47 (45,2%), ALT  $99,5 \pm 80$  U/L, IgG  $1129,5 \pm 269$  mg/dL, esteatohepatitis 53 (51%), fibrosis F3/F4 30 (28,6%). 35 pacientes (33,7%) con ANA positivos. 23 pacientes (57,1%) con EHmet y ANA+ presentaban además diagnóstico histológico de hepatitis autoinmune frente a 3 (4,34%) con EHmet y ANA- ( $p = 0,008$ ). En el análisis univariado de los 81 pacientes con EHmet sin hepatitis autoinmune, el único factor con asociación estadística para positividad de ANA fue el índice HOMA (tabla).

**Conclusiones:** En pacientes con EHmet y ANA positivos, previa exclusión de otras hepatopatías, la prevalencia de hepatitis autoinmune es elevada, haciendo recomendable la realización de biopsia hepática. En los pacientes exclusivamente con EHmet, la positividad de ANA no parece indicar mayor gravedad de la enfermedad hepática, aunque sí se asocia a una mayor intensidad de la resistencia insulínica.

|                                      | Global<br>(n = 81)        | ANA negativos<br>(n = 66) | ANA positivos<br>(n = 15) | p     |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Edad media ± DE (rango)              | 59.5 ± 12 (23 – 81)       | 58.6 ± 12                 | 63.4 ± 11.4               | 0.169 |
| Mujer                                | 34 (42%)                  | 26 (39.4%)                | 8 (53.3%)                 | 0.323 |
| HTA                                  | 47 (58%)                  | 37 (56.1%)                | 10 (66.7%)                | 0.452 |
| Dislipemia                           | 53 (65.4%)                | 44 (66.7%)                | 9 (60%)                   | 0.624 |
| Diabetes tipo 2                      | 42 (51.9%)                | 32 (48.5%)                | 10 (66.7%)                | 0.203 |
| IMC medio ± DE (rango)               | 31.1 ± 6 (21.5 – 58.4)    | 31.1 ± 6.2                | 31.5 ± 5.5                | 0.740 |
| Fibrinógeno mediano ± RIC (rango)    | 337 ± 157 (215 – 979)     | 327.5 ± 151               | 430 ± 196                 | 0.135 |
| Glucosa mediana ± RIC (rango)        | 108 ± 36 (71 – 316)       | 108 ± 36                  | 108 ± 47                  | 0.908 |
| Índice HOMA mediano ± RIC (rango)    | 4.6 ± 5.7 (0.5 – 25.8)    | 3.99 ± 4                  | 4.3 ± 6                   | 0.010 |
| HbA1% mediana ± RIC (rango)          | 5.95 ± 1.33 (4 – 12.2)    | 5.9 ± 1.3                 | 6.15 ± 1.4                | 0.358 |
| Triglicéridos mediano ± RIC (rango)  | 148 ± 97 (59 – 550)       | 143 ± 93.5                | 157 ± 120.2               | 0.719 |
| AST mediana ± RIC (rango)            | 40 ± 21.5 (12 – 161)      | 40 ± 22.5                 | 46 ± 23                   | 0.995 |
| ALT mediana ± RIC (rango)            | 51 ± 38.5 (10 – 238)      | 52 ± 40.8                 | 51 ± 40                   | 0.865 |
| GGT mediana ± RIC (rango)            | 77 ± 132 (11 – 574)       | 86.5 ± 142.5              | 50 ± 106                  | 0.436 |
| Bilirrubina mediana ± RIC (rango)    | 0.6 ± 0.6 (0.2 – 2.25)    | 0.6 ± 0.38                | 0.57 ± 0.21               | 0.551 |
| Albúmina mediana ± RIC (rango)       | 4.4 ± 0.3 (3.64 – 5)      | 4.45 ± 0.3                | 4.31 ± 0.4                | 0.081 |
| Ferritina mediana ± RIC (rango)      | 160.5 ± 175 (16 – 1214)   | 157 ± 177.5               | 184 ± 236                 | 0.554 |
| IgG mediana ± RIC (rango)            | 1008 ± 362.7 (596 – 1970) | 956 ± 334.5               | 1120 ± 444.5              | 0.053 |
| % esteatosis mediana ± RIC (rango)   | 48.75 ± 44.4 (5 – 95)     | 42.5 ± 46.3               | 65 ± 45                   | 0.485 |
| NAS score mediana ± RIC (rango)      | 4 ± 4 (0 – 7)             | 4 ± 4                     | 6 ± 3                     | 0.221 |
| Esteatohepatitis (%) (NAS score ≥ 5) | 48 (29.3%)                | 39 (59.1%)                | 9 (60%)                   | 0.95  |
| 0                                    | 29 (35.8%)                | 26 (39.4%)                | 3 (20%)                   |       |
| 1                                    | 14 (17.3%)                | 8 (12.1%)                 | 6 (40%)                   |       |
| Fibrosis (Metavir)                   | 2                         | 14 (17.3%)                | 12 (18.2%)                | 0.125 |
| 3                                    | 20 (24.7%)                | 17 (25.8%)                | 3 (20%)                   |       |
| 4                                    | 4 (4.9%)                  | 3 (4.5%)                  | 1 (6.7%)                  |       |



### P-134. DIAGNÓSTICO EN UN SOLO PASO: DETECCIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DE ESTEATOSIS HEPÁTICA INCIDENTAL MEDIANTE ECOGRAFÍA ABDOMINAL MULTIPARAMÉTRICA

Irene González Díaz, Carlota Siljeström, Luis Eduardo Pariente, Marta Abadia, Eva Marín, Gloria Ruiz, Lucia Tortajada, Clara Amiama, Carmen Amor, Joaquín Poza, Yolanda Zarauza, Jose Carlos Erdozain, Pedro Mora y Antonio Olveira

Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** La alta prevalencia de EHmet obliga a estrategias eficientes de derivación. Las pruebas no invasivas habituales tienen bajo valor predictivo positivo; la derivación basándose exclusivamente en una de ellas es poco eficiente. Un subgrupo es la esteatosis incidental (EHinc) o no sospechada, desconociéndose su riesgo de fibrosis y mejor estrategia de manejo (Guía AASLD 2018). Objetivo: determinar la prevalencia de EHinc, características y una estrategia de derivación desde nuestra Unidad de Ecografía.

**Métodos:** Estudio prospectivo. Equipo Canon Aplio i800. Pacientes consecutivos con esteatosis en ecografía: 1) hiperecogenicidad hepática respecto a cortical renal, más: atenuación, borramiento de vasos o de pared vesicular; o 2) Imagen de atenuación (ATI)  $\geq 0,63$  dB/cm/MHz. Se consideró EHinc si no diagnosticada previamente/no sospechada por motivo de petición. Se excluyeron: diagnóstico previo EHmet, cualquier motivo por posible enfermedad hepática. Simultáneamente, se realizó elastometría 2D-SWE (fibrosis avanzada  $\geq 7$  kPa) y se calculó FIB4 (según resultados  $< 1$  año).

**Resultados:** 1.724 pacientes. 762 (44,2%) con esteatosis, en 198 (26%; IC95%: 23-29,2) se consideró EHinc. Factores asociados: disfunción metabólica 48% (obesidad 78%, HTA/dislipemia 46%, DM 13%), alcohol 6,5%, medicación esteatogénica 0,5%. Solo 25% con alteración analítica hepática. Motivos más frecuentes de ecografía: biliopancreáticos y dolor abdominal. 2D-SWE media:  $4,7 \pm 1,5$  kPa. 87 (44%) con FIB4  $> 1,3$  y 17 (8,6%) 2D-SWE  $\geq 7$  kPa. Solo 11 (5,6%; IC95%: 3,1-9,7) con FIB4  $> 1,3$  y 2D-SWE  $\geq 7$  kPa, siendo remitidos a Hepatología. El resto siguieron su curso asistencial habitual.

**Conclusiones:** La EHmet es frecuente en ecografía. Como era de esperar, la prevalencia de riesgo de fibrosis avanzada es baja. La realización de ecografía multiparamétrica permite, en un solo paso, su diagnóstico, estratificación y eficiente atención, evitando derivaciones innecesarias.

### P-135. ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN DOS PASOS DE FIBROSIS AVANZADA EN POBLACIÓN GENERAL. DATOS DE VIDA REAL

Ana Pérez González<sup>1,2</sup>, Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Marta Hernández-Conde<sup>1,2</sup>, Elba Llop Herrera<sup>1,2</sup>, Christie Perelló Muñoz<sup>1,2</sup>, Diana Tapia<sup>1,2</sup>, Francisco Bernabeu Andreu<sup>2,3</sup>, Javier Vega Benjumea<sup>2,3</sup>, Marta López Gómez<sup>1,2</sup>, Natalia Fernández-Puga<sup>1,2</sup>, José Luis Martínez Porras<sup>1,2</sup>, Javier Abad Guerra<sup>1,2</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>1,2</sup>, María Trapero Marugán<sup>1,2</sup>, Enrique Fraga Rivas<sup>1,2</sup> y José Luis Calleja Panero<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>2</sup>Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

**Introducción:** La hepatopatía crónica es una entidad de prevalencia creciente en los últimos años. Además, se trata de una enfermedad infradiagnosticada por su carácter silente.

**Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo realizado entre abril y septiembre del 2022. Se realizó FIB4 a todos los pacientes entre 18 y 65 años del área 6 de la C. Madrid con petición de glicohemoglobina en la analítica rutinaria del Centro de Salud. A aquellos pacientes con FIB4  $\geq 1,3$  se sugería al médico de Atención Primaria (AP) solicitar Fibroscan®(ET) en un tiempo mediano de 1 mes. Si ET era  $> 8$  Kpa, se citaba en consulta de Hepatología. Se realizó estudio completo en esos pacientes, según indicación médica.

**Resultados:** Se incluyeron 1.525 pacientes (1.161 pacientes -76,1%- con FIB4 bajo riesgo, 334 -21,9%- con FIB4 indeterminado y 30 -2%- con FIB4 de alto riesgo). De los 364 pacientes (23,9%) con FIB4  $\geq 1,3$ , se solicitó ET a 233 pacientes (64%). De los cuales, se han realizado 211 ET (90,6%). Los motivos para no realizar ET fueron: no acudir a la cita (20 pacientes), limitaciones técnicas por obesidad (2 pacientes). Se han analizado los datos de los primeros 144 pacientes con ET. Las características basales se detallan en tabla. La prevalencia de fibrosis significativa (ET  $> 8$  Kpa) fue de 15% en el grupo con FIB4 indeterminado y de 52,9% en el grupo con FIB4 alto riesgo ( $p < 0,01$ ). De igual manera, la prevalencia de fibrosis avanzada ( $> 9,6$  Kpa) fue significativamente mayor en el grupo FIB4 alto riesgo en relación con el grupo FIB4 indeterminado (35,3 vs. 11%;  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** El algoritmo secuencial FIB4-ET es una herramienta inicial adecuada para el cribado de fibrosis hepática. Sin embargo, solo el 15% de los pacientes con FIB4 indeterminado presentaron fibrosis significativa. Para mejorar el coste-efectividad del cribado es necesario aumentar la rentabilidad diagnóstica de la

elastografía probablemente añadiendo un segundo test serológico en ese grupo de pacientes antes de realizar la ET.

| Características basales (n=144)                          | Resultado        |
|--|------------------|
| Sexo (hombre), n (%)                                     | 106 (73,6)       |
| Edad (años), media (DS)                                  | 58 (6,4)         |
| Etiología (%)  |                  |
| Enfermedad hepática metabólica                           | 89,8             |
| Hepatopatía por alcohol                                  | 7,8              |
| Fibroscan® (F0-1, F2, F3, F4), %                         | 80,6/5,6/6,3/7,6 |
| Fibroscan® (kPa), mediana (P25; P75)                     | 5,8 (4,4;7,8)    |
| Hipertensión arterial, n (%)                             | 72 (50)          |
| Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), n (%)                    | 42 (29,2)        |
| Dislipemia, n (%)  | 71 (49,3)        |
| Enfermedad cardiovascular, n (%)                         | 17 (11,8)        |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media (DS) | 29,7 (5,3)       |
| Sobrepeso, n (%)   | 25 (46,2)        |
| Obesidad, n (%)  | 30 (38,5)        |
| Ceruloplasmina (mg/dl), media (DS)                       | 24,9 (4,2)       |
| Colesterol-HDL(mg/dl), media (DS)                        | 50,5 (16,7)      |
| Colesterol-LDL(mg/dl), media (DS)                        | 98,6 (34,8)      |
| Triglicéridos (mg/dl), mediana (P25; P75)                | 124 (90;186)     |
| Hemoglobina (g/dl), media (DS)                           | 15,4 (1,4)       |
| Plaquetas (10E3/microl), media (DS)                      | 202,5 (51,2)     |
| Albúmina (g/dl), media (DS)                              | 4,5 (0,3)        |
| Glucosa (mg/dl), media (DS)                              | 109 (37,9)       |
| Glicohemoglobina (%), media (DS)                         | 6 (1,2)          |
| Bilirrubina (mg/dl), media (DS)                          | 0,8 (0,4)        |
| ALT (U/L), media (DS)                                    | 69,8 (46,5)      |
| AST (U/L), media (DS)                                    | 54,9 (37)        |
| FA (U/L), media (DS)                                     | 84,3 (34,1)      |
| GGT(U/L), mediana (P25; P75)                             | 47 (30;93)       |

### P-136. EFFECTS ON VITAMIN B12 OF LIVER STEATOSIS AND FIBROSIS

Silvia Espina Cadena<sup>1</sup>, Jose Miguel Arbonés Mainar<sup>2</sup>, Diego Casas Deza<sup>1</sup>, Pilar Calmarza Calmarza<sup>3</sup>, Ana Royo Esteban<sup>1</sup>, Laura Almenara Michelena<sup>1</sup> and Vanesa Bernal Monterde<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain. <sup>2</sup>Instituto Aragonés de Investigación Sanitaria and Traslational Research Unit, Zaragoza, Spain. <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain.

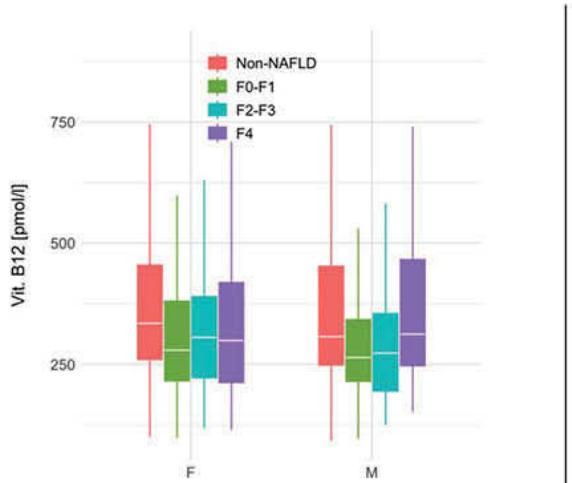


Figura P-136

**Introduction:** Vitamin B12 is an important nutrient that helps protect cells from damage. There is evidence that circulating vitamin B12 and associated metabolite levels are modified in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, defining the direction of this change is problematic due to conflicting studies reporting both an increase and a decrease of B12 in NAFLD patients. In this study, we aimed to dissect the effects on vitamin B12 of steatosis and fibrosis as the main culprits in NAFLD.

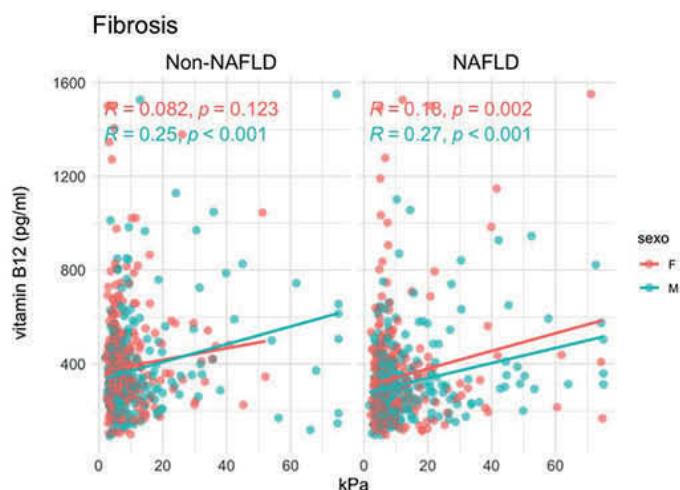
**Methods:** Liver steatosis and fibrosis were assessed by FibroScan. NAFLD was diagnosed if CAP > 263 dB/m. Liver fibrosis values (kPa) were categorized [F1 (< 7,5), F2 (7,5-9,5), F3 (9,5-14), and F4 (> 14)]. Data were analyzed using R.

**Results:** 1,247 patients were included. Median age was 57 [IQR: 48-66] years, 53% female. The presence of NAFLD (51%) was associated with lower levels of B12 (284 [215-377] vs. 324 [254-454] pmol/L, p < 0.001) and folic acid (7.1 [5.3-10.5] vs. 7.9 [5.7-11.2] ng/mL, p = 0.01). Among patients with NAFLD the rates of mild (F0-F1), moderate (F2-F3), and severe fibrosis (F4) were 28%, 14% and 10% respectively. Interestingly, an upward trend emerged among NAFLD patients in which fibrosis levels were directly associated with B12 levels; 273 pmol/L [216;363] in patients with mild fibrosis while those with moderate and severe fibrosis had 287 [202;367] and 312 [235;430] pmol/L respectively (p = 0.005 for the comparison between mild and severe fibrosis). This trend appeared in both sexes. This association between fibrosis and B12 levels appeared consistently in both NAFLD and non-NAFLD individuals and was observed in both men and women.

**Conclusions:** NAFLD led to a decrease levels of vitamin B12. However, among patients with NAFLD, B12 levels were associated with elevated risk of advanced fibrosis. Our study highlighted the clinical diagnostic value of vitamin B12 metabolites and the possibility that vitamin B12 metabolism may be a therapeutic target for NASH.

### P-137. ALTO RENDIMIENTO DE ELASTOMETRÍA BIDIMENSIONAL E IMAGEN DE ATENUACIÓN MEDIANTE ECOGRAFÍA MULTIPARAMÉTRICA EN LA VALORACIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO

Marta Abadía<sup>1</sup>, Gloria Ruiz<sup>1</sup>, Miriam Romero<sup>1</sup>, Cristina Suárez<sup>1</sup>, Eva Marín<sup>1</sup>, Araceli García<sup>1</sup>, Joaquín Poza<sup>1</sup>, Carlota Siljeström<sup>1</sup>, Beatriz Pillado<sup>1</sup>, Luis Pariente<sup>1</sup>, Clara Amiama<sup>1</sup>, Irene González<sup>1</sup>, Carmen Amor<sup>1</sup>, Pilar Castillo<sup>1</sup>, Javier García-Samaniego<sup>1,2</sup>, José Carlos Erdozain<sup>1</sup>, Laura Guerra Pastrián<sup>3</sup>, Pedro Mora<sup>1</sup> y Antonio Olveira<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

**Introducción:** Existe un creciente interés en la valoración no invasiva del daño hepático de forma fiable y accesible.

**Objetivos:** Evaluar el rendimiento diagnóstico de la ecografía multiparamétrica (elastometría bidimensional 2D-SWE e imagen de atenuación ATI) en la valoración no invasiva del daño hepático.

**Métodos:** Estudio prospectivo, unicéntrico. Biopsia hepática percutánea (Tru-Cut 16-18G) según indicaciones y práctica habitual. En el mismo día, y previamente a biopsia, se realizó elastografía de transición (ET) y parámetro de atenuación (CAP) (Fibroscan 502 Touch), así como elastometría 2D-SWE y atenuación ATI (Canon Aplio i800). Los ecografistas permanecieron ciegos al resultado del Fibroscan. Criterios de exclusión: biopsias de lesión hepática focal, hepatitis aguda, cilindro < 11 espacios portales/< 15 mm. La EHmet se clasificó mediante NASH-CRN, las hepatitis crónicas según METAVIR. Las variables cuantitativas se expresan como mediana. El rendimiento diagnóstico de las pruebas no invasivas para esteatosis > 5% y fibrosis avanzada F3/F4 se evaluó mediante curva ROC.

**Resultados:** Se incluyeron 249 pacientes: 54 años, varones 60%, IMC 27,4 kg/m<sup>2</sup>, GPT 47 UI/L. Cilindros de biopsia: 25 mm, 14 espacios portales. Diagnósticos: EHmet 115 (46%), HAI 32 (13%), CBP 10 (4%), otros/normal/minímos cambios 92 (37%). Los estadios de fibrosis fueron: F0 123 (49,4%), F1/F2 82 (32,9%), F3/F4 44 (17,7%). De los 115 con EHmet, esteatohepatitis en 68 (60%). En el total de la muestra, el AUROC para esteatosis fue: CAP 0,83, ATI 0,91; para fibrosis avanzada: ET 0,93, 2D-SWE 0,95. En el subgrupo con EHmet (IMC 30,9 kg/m<sup>2</sup>), el AUROC para fibrosis avanzada fue: ET 0,89, 2D-SWE 0,95.

Tabla 1: Rendimiento diagnóstico de 2D-SWE/ATI y ET/CAP

| N=249*                               | AUROC | IC 95%; P         | POC  | Sens (%) | Esp (%) | Exact (%) |
|--------------------------------------|-------|-------------------|------|----------|---------|-----------|
| <b>Esteatosis &gt;5%</b>             |       |                   |      |          |         |           |
| CAP (dB/m)                           | 0,83  | 0,78-0,88; 0,0001 | 254  | 78       | 78      | 78        |
| ATI (dB/cm/MHz)                      | 0,91  | 0,87-9,95; 0,0001 | 0,62 | 82,7     | 90,2    | 86,1      |
| <b>Fibrosis F3/F4 total</b>          |       |                   |      |          |         |           |
| ET (kPa)                             | 0,93  | 0,90-0,97; 0,0001 | 7,75 | 90,9     | 82,7    | 84,1      |
| 2D-SWE (kPa)                         | 0,95  | 0,91-0,99; 0,0001 | 7,15 | 93,2     | 92,6    | 92,7      |
| <b>Fibrosis F3/F4 EHmet* (N=115)</b> |       |                   |      |          |         |           |
| ET (kPa)                             | 0,89  | 0,82-0,96; 0,0001 | 8,1  | 80       | 80      | 80        |
| 2D-SWE (kPa)                         | 0,95  | 0,91-1; 0,0001    | 7,1  | 96       | 92      | 92,9      |

**Conclusiones:** La elastometría 2D-SWE e imagen de atenuación ATI mediante ecografía multiparamétrica son muy fiables en la valoración no invasiva del daño hepático.

#### P-138. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA

Carla Tafur Sánchez<sup>1</sup>, Natalia Mora Cuadrado<sup>2</sup>, Beatriz Antolín Melero<sup>2</sup>, Reyes Busta Nistal<sup>2</sup>, Sara Gómez de la Cuesta<sup>3</sup>, Carmen Carnicer<sup>2</sup>, Víctor Arroyo<sup>4</sup>, Marta Martín-Fernandez<sup>4,5</sup>, Mercedes Ibáñez García<sup>1</sup>, Jaime Sanz Sánchez<sup>1</sup>, Laura Mata Román<sup>1</sup>, Fátima Sánchez<sup>1</sup>, Claudio González García<sup>2</sup>, Marta Menéndez Suárez<sup>2</sup>, Eva del Río<sup>2</sup>, David Pacheco Sánchez<sup>6</sup> y Rocío Aller de la Fuente<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Medina del Campo, España. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>3</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. <sup>4</sup>Universidad de Valladolid, España. <sup>5</sup>Ciberinfec, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) presenta una alta prevalencia entre pacientes obesos, puesto que está asociada a factores de riesgo metabólico comunes como diabetes mellitus tipo2 (DM-2), resistencia a la insulina (RI), dislipemia e hipertensión (HTA). Desconocemos la prevalencia real en nuestro medio de EHGNA en esta población de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica así como lo factores de riesgo asociados.

**Objetivos:** Describir los factores de riesgo cardiovascular, adipocitoquinas y lesiones histopatológicas en la biopsia hepática obtenida durante la cirugía bariátrica. Analizar la utilidad de índices no invasivos previos a la cirugía.

**Métodos:** Estudio observacional, transversal y descriptivo de 97 pacientes con obesidad grado III sometidos a cirugía bariátrica a los que se les realizó biopsia hepática en cuña durante el acto quirúrgico. Se analizaron variables clínicas, analíticas, factores de riesgo cardiovascular, adipocitoquinas e índices no invasivos de esteatosis y fibrosis.

**Resultados:** Se analizaron 97 pacientes (66% mujeres; edad 43,39 ± 11,3 años; IMC 47,93 ± 7,45 kg/m<sup>2</sup>). Un 43% presentan síndrome metabólico, 44,9% HTA y 17,2% DM-2. El 95% de pacientes presentaron EHGNA en la biopsia hepática intraoperatoria. 20 pacientes (20,6%) presentaron esteatosis simple. La prevalencia de EHNA fue del 29,9%. El 13,4% presentaron fibrosis significativa (F ≥ 2) y se observó cirrosis en 2 pacientes. La presencia de EHNA en la biopsia hepática se asocia con los niveles elevados de ALT, del HOMA-IR, y triglicéridos. Los pacientes con EHNA presentaron niveles más altos de HOMA-IR (3,14 vs. 4,61; p 0,01). Los valores de adiponectina fueron inferiores en los pacientes con fibrosis (6,55 vs. 4,94 µg/mL; p 0,05). Los pacientes con fibrosis significativa presentaron valores significativamente superiores del perímetro abdominal (110,2 vs. 128,6 cm; p < 0,001) Tras el análisis multivariante observamos que los niveles elevados de adiponectina son un factor protector de fibrosis (OR 0,61; IC95% 0,36-1,01) y que la RI es un factor de riesgo independiente de EHNA (OR 1,5; IC95% 1,03-2,27). El perímetro de cintura demostró ser un factor de riesgo independiente de fibrosis significativa (OR 1,5; IC95% 1,56-2,07) Los índices no invasivos de fibrosis presentan mejor sensibilidad y especificidad que los índices de esteatosis, siendo el NAFLD fibrosis score (NFS) el que presenta mayor precisión diagnóstica (AUC 0,95; p < 0,0001).

**Conclusiones:** La EHGNA está presente en la mayoría de pacientes con obesidad grado III sometidos a cirugía bariátrica en nuestro medio aunque la mayoría no presentan grados avanzados de fibrosis. La obesidad central valorada por perímetro de cintura es la única variable independiente asociada con fibrosis significativa siendo la adiponectina un factor protector. La RI es un factor de riesgo de EHNA en estos pacientes. Entre los índices de fibrosis, el NFS es el que presenta mayor precisión diagnóstica con alto VPN.

#### Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Básica”

#### P-139. SYSTEMIC ASBT INHIBITION WITH A3907 STIMULATES URINARY EXCRETION OF BILE ACIDS AND HALTS LIVER DISEASE PROGRESSION IN BILE-DUCT-OBSTRUCTED MICE

Francisco J. Caballero-Camino<sup>1,2</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,3,4</sup>, Aloña Agirre-Lizaso<sup>1</sup>, Paula Olaizola<sup>1</sup>, Laura Izquierdo-Sánchez<sup>1</sup>, María J. Perugorria<sup>1,2,3</sup>, Luis Bujanda<sup>1,2,3</sup>, Bo Angelin<sup>5</sup>, Sara Straniero<sup>5</sup>, Fredrik Wångsell<sup>6</sup>, Erik Lindström<sup>6</sup>, Peter Åkerblad<sup>6</sup> and Jesus M. Banales<sup>1,3,4,7</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country UPV/EHU, Leioa, Spain.

<sup>3</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, "Instituto de Salud Carlos III"), Madrid, Spain. <sup>4</sup>Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

<sup>5</sup>CardioMetabolic Unit, Department of Medicine and Clinical Department of Endocrinology, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden. <sup>6</sup>Albireo AB, Göteborg, Sweden. <sup>7</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction:** Cholestasis is characterized by intrahepatic accumulation of bile constituents, including bile acids (BAs). This can progress to liver inflammation, fibrosis, cirrhosis, and, ultimately, liver failure. Serum BAs are typically elevated in cholestasis and are believed to reflect the elevated hepatic BA load. The renal apical sodium-dependent BA transporter (ASBT) in the proximal tubuli reabsorbs filtered BAs and may contribute to the increased BA load. Our aim was to investigate the potential therapeutic benefit of targeting renal ASBT with the systemically available ASBT inhibitor A3907 in bile-duct-ligated (BDL) mice, an experimental model of obstructive cholestasis.

**Methods:** Eight-week-old C57BL/6J mice had surgical ligation of the extrahepatic common bile duct. Sham-operated mice served as controls. After 3 days of recovery, BDL mice received either A3907 (3, 10, or 30 mg/kg) or vehicle by oral gavage once daily for 10 days. At sacrifice, body weight, A3907 plasma concentrations, serum and urine BA concentrations, liver histopathology (analyzed blindly), gene expression, and serum liver biochemistry markers were assessed.

**Results:** A3907 was found in mouse serum at clinically relevant concentrations after oral administration. A3907 treatment increased urinary BAs (up to 90-fold,  $p < 0.01$ ). Serum BAs were greatly increased after BDL but markedly decreased with A3907 treatment. BDL resulted in pronounced body weight loss over time vs. sham controls, which was attenuated following A3907 treatment ( $p < 0.0001$ ). Histopathological examination demonstrated lower hepatic inflammatory cell infiltration and fewer necrotic areas in A3907-treated animals. After A3907 treatment, genes associated with ductular reaction (Krt7, Krt19) and inflammation (Ptgs2), while the anti-inflammatory gene Ppary was upregulated. A3907 also reduced serum levels of transaminases, total cholesterol, bilirubin and urea. Following BDL, glucose levels were reduced; these normalized with A3907 treatment.

**Conclusions:** Inhibition of renal ASBT with A3907 improved the general condition and liver phenotype of mice with induced obstructive cholestasis, by promoting urinary secretion of BAs. A3907 may have therapeutic potential for patients with cholestatic liver diseases.

#### P-140. PAPEL PRONÓSTICO DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN HEPATITIS AUTOINMUNE

Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Sonia Torres<sup>1</sup>, Pinelopi Arvaniti<sup>1,2</sup>, Álvaro Díaz-González<sup>3</sup>, María del Barrio<sup>3</sup>, Paula Esteban<sup>4</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>4</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>1</sup> y María Carlota Londoño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departament of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, Full Member of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), General University Hospital of Larissa, Grecia.

<sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción:** La determinación de la rigidez hepática (RH) por elastografía de transición ha demostrado una excelente capacidad para predecir eventos clínicos (cirrosis, descompensación y supervivencia libre de trasplante) en pacientes con enfermedades hepáticas. Sin embargo no se ha evaluado su capacidad predictiva en pacientes con hepatitis autoinmune (HAI).

**Objetivos:** Evaluar la capacidad predictiva de la RH en el desarrollo de eventos clínicos en pacientes con HAI.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo, en el que se incluyeron 284 pacientes con HAI. Criterios de inclusión: HAI diagnosticada por biopsia, puntuación simplificada  $\geq 6$ , y al menos 2 determinaciones de RH. Criterios de exclusión: descompensación al momento del diagnóstico. Se definió respuesta bioquímica (RB) como valores normales de transaminasas e IgG. Se analizó la supervivencia libre de trasplante, desarrollo de cirrosis, descompensación (hemorragia por varices, ascitis, encefalopatía) y hepatocarcinoma (HCC).

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran mujeres ( $n = 200$ , 70%) con una mediana de edad al diagnóstico de 43 años (IQR: 40-63), 27 (10%) tenían cirrosis al diagnóstico. La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera determinación de RH (rigidez hepática inicial, RHi) fue de 55 meses (IQR: 23-124). La mediana de RHi fue de 6,8 kPa (IQR: 4,9-9,6), con un 59% ( $n = 167$ ) de los pacientes en RB. Tras una mediana de seguimiento de 54 meses desde la RHi, 3 pacientes presentaron algún evento clínico (2 descompensación, 1 de ellos falleció por causa hepática, 1 CHC), todos ellos cirróticos al momento del diagnóstico y con RHi  $> 12$  kPa. Veintiséis de 257 (10%) pacientes sin cirrosis al diagnóstico, desarrollaron cirrosis después de la primera determinación de RH. En estos pacientes la RHi se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis (OR 1,229, IC95%: 1,130-1,337;  $p < 0,001$ ) con una AUC de 0,82 (IC95% 0,77-0,87). El mejor punto de corte para predecir el desarrollo de cirrosis fue 8,4 kPa con una S de 77%, E de 78%, y VPN de 97%. Mediante el análisis de medidas repetidas se observó un descenso significativo en los valores de RH durante el seguimiento en toda la cohorte ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, al dividir la cohorte entre pacientes que desarrollan cirrosis o no, este descenso de la RH solo se observó en los pacientes que no desarrollaron cirrosis (6 vs. 5 kPa;  $p > 0,001$  en quienes no desarrollan cirrosis y 12 vs. 9;  $p = 0,360$  en aquellos que desarrollan cirrosis). Un aumento de la RH (final vs. inicial)  $> 4,8$  kPa se asoció con un mayor riesgo de cirrosis (S 24%, E 99%, VPN 92%).

**Conclusiones:** Los eventos clínicos relacionados con la enfermedad hepática en la HAI son raros. Los valores elevados de RH por elastografía de transición se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis fundamentalmente en pacientes en quienes la RH no disminuye durante el seguimiento.

#### P-141. FACTORES QUE INFUEN Y EN LA INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN LOS NIÑOS CON ATRESIA BILIAR. EXPERIENCIA DE UN CENTRO

María Dolores Lledín Barbancho<sup>1</sup>, María Alós Díez<sup>1</sup>, Marta García Vega<sup>1</sup>, Lorena Fernández Tomé<sup>1</sup>, Josefina Quilés Blanco<sup>1</sup>, Anne Andrés Moreno<sup>2</sup>, Francisco Fernández Oliveros<sup>2</sup> y Loreto Hierro Lanillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil, Hospital La Paz, ERN TransplantChild y RARE-LIVER, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía y Trasplante Hepático Infantil, Hospital La

Paz; Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Infantil, Hospital La Paz, ERN TransplantChild y RARE-LIVER, Madrid, España.

**Objetivos:** A pesar conseguir el restablecimiento del flujo biliar (RFB) tras la portoenterostomía de Kasai, un número significativo de pacientes con atresia de vías biliares (AVB) van a precisar un trasplante hepático (TH) durante su evolución. En distintas series se han comunicado supervivencias con hígado nativo a los 2 años de vida del 82% cuando la bilirrubina a los 3 meses post-KPE es < 2 mg/dL (Shneider BL, J Pediatr 2016). El objeto de nuestro trabajo es estudiar en los pacientes con RFB los factores que influyen en la indicación de TH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, incluye los pacientes con AVB tratados en nuestro centro entre 2012-2021. Se analizaron datos clínicos y analíticos: edad al Kasai, CMV, tipo de AVB, RFB (cifra de bilirrubina < 2 mg/dL a los 6 meses de vida), hallazgos histológicos, episodios de colangitis y debut de ascitis y/o sangrado digestivo y valores ecográficos y antropométricos al final del estudio.

**Resultados:** De los 68 pacientes estudiados, 55% eran mujeres, 89% caucásicos. 6 fueron excluidos: en 5 no se realizó Kasai por diagnósticos tardío y 1 por fallecimiento en el postoperatorio. La mediana de edad al Kasai de los 62 pacientes fue 58 días (26 rango intercuartílico). BASM fue documentado en el 13%. No se encontraron diferencias en el tipo de atresia, infección por CMV, edad al Kasai ni en los hallazgos histológicos ( $p > 0,05$ ). La supervivencia con hígado nativo (SHN) en la serie global fue del 38% a los 2 años y del 36% a los 5 años. El RFB ocurrió en 32 (52%) pacientes con una mediana de 42 días tras el Kasai. La SHN en estos pacientes fue del 60% a los 2 años y del 53% a los 5 años. Diecisésis pacientes (50%) se han trasplantado ( $n = 14$ ) o se encuentran en lista de espera ( $n = 2$ ): 10 presentaron colangitis recurrentes con evolución a colestasis permanente. 6 de los cuales desarrollaron dilataciones biliares quísticas intrahepáticas, 5 ascitis y 1 porta filiforme. Edad media al TH: 10,2 meses. 1 sufrió trombosis portal con necrosis isquémica aguda y sangrado digestivo. Se trasplantó a los 13m. 1 desarrolló cirrosis y retraso ponderoestatural significativo (peso -2,5 DE y talla -1,31 DE). Se realizó TH a los 16m. 3 tuvieron complicaciones derivadas de hipertensión portal (HTP): 1 desarrolló ascitis precoz importante (TH a los 6m) y 2 pacientes presentaron sangrado digestivo (TH a los 8,45 y 5,02 años). 1 por HTP y sospecha de malignidad (TH a los 5,7a). Si comparamos estos pacientes con los no trasplantados ( $n = 16$ ) encontramos un alto porcentaje de colangitis (87 vs. 56%  $p = 0,049$ ), quistes biliares intrahepáticos (44 vs. 6%,  $p = 0,021$ ), ascitis (44 vs. 6%,  $p = 0,037$ ) y sangrado digestivo (21 vs. 0%) en los primeros.

**Conclusiones:** Hasta un 50% de los pacientes que restablecen el flujo biliar tras el Kasai van a precisar un TH. La mayoría a una edad menor de 2 años, debido principalmente al desarrollo de quistes biliares intrahepáticos y colangitis de repetición.

#### P-142. VARIACIÓN EN EL PATRÓN PRESENTACIÓN DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP) EN ESPAÑA EN FUNCIÓN DEL PERÍODO DIAGNÓSTICO: DATOS DEL REGISTRO COLHAI

Sergio Rodríguez Tajes<sup>1</sup>, Álvaro Díaz González<sup>2</sup>, Mercè Vergara<sup>3</sup>, Judith Gómez Camarero<sup>4</sup>, Tom Stephane Fournot<sup>5</sup>, Javier Ampuero<sup>6</sup>, Beatriz Mateos<sup>7</sup>, Diana Horta<sup>8</sup>, Francisco Javier Salmerón<sup>9</sup>, Inmaculada Castello<sup>10</sup>, Rosa María Morillas<sup>11</sup>, Manuel Hernández Guerra<sup>12</sup>, Ismael El Hajra Martínez<sup>13</sup>, Raúl Andrade<sup>14</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>15</sup>, Carmen Alvarez-Navascués<sup>16</sup>, Ana Barreira<sup>17</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>17</sup>, Magdalena Salcedo<sup>18</sup> y María Carlota Londoño<sup>1</sup>, en nombre de los investigadores del Registro Colhai

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Burgos, España.

<sup>5</sup>Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>7</sup>Hospital universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>10</sup>Consortio Hospital General Universitario Valencia, Valencia, España. <sup>11</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>15</sup>Hospital del Mar Parc de Salut Mar, Barcelona, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>17</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>18</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

**Introducción:** En los últimos años ha aumentado la incidencia y prevalencia de la CBP probablemente por un mayor conocimiento de la enfermedad y un diagnóstico precoz. Se desconoce si esto se traduce en un cambio en el patrón de presentación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del periodo (P) del diagnóstico en las características de la CBP al diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de 795 pacientes con CBP incluidos en el registro COLHAI. Se incluyeron pacientes con: 1) diagnóstico de CBP posterior a 1997 (aprobación de ácido ursodeoxicólico, AUDC), 2) tratamiento con AUDC durante al menos 1 año. Se excluyeron pacientes con síndrome de sobreposición y/o enfermedad hepática concomitante. Se dividió la cohorte en 3 períodos según la fecha de diagnóstico de CBP: P1 (< 4/2008), P2 (5/2008-11/2013), y P3 (> 12/2013).

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran mujeres (713, 91%), con una mediana de edad de 55 años, 223 (28%) con comorbilidad autoinmune. Al diagnóstico, los pacientes del P3 presentaban fosfatasa alcalina (FA), transaminasas, bilirrubina y colesterol más bajos que los P1 y 2 (tabla). El porcentaje de pacientes con biopsia y con FA  $\geq 2 \times$  LSN fue más bajo en el P3 (44 vs. 31 vs. 24%,  $p < 0,001$  y 49 vs. 43 vs. 36%,  $p = 0,012$ , respectivamente). El tiempo medio desde el diagnóstico al inicio de AUDC fue menor en el P3 (9,8 vs. 4,3 vs. 2,9 meses;  $p = 0,006$ ). Tras 1 año de AUDC, los pacientes del P3 tenían transaminasas, GGT, y bilirrubina más bajas (tabla). Se observó una mayor tasa de respuesta (Paris II) en el P3 pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (58 vs. 60 vs. 62%,  $p = 0,754$ ).

**Conclusiones:** En los últimos años la CBP se diagnostica con unos niveles de FA, transaminasas y bilirrubina más bajos y se asocia a

Tabla

| Variable            | Periodo 1        | Periodo 2       | Periodo 3        | Valor de p |
|---------------------|------------------|-----------------|------------------|------------|
| Edad                | 54 (23-87)       | 55 (20-86)      | 56 (30-88)       | 0,309      |
| Basal               |                  |                 |                  |            |
| FA (x LSN)          | 1,97 (1-20,7)    | 1,77 (1-18,7)   | 1,68 (1-15,7)    | 0,036      |
| AST (U/L)           | 52 (17-957)      | 47 (14-362)     | 41 (12-727)      | <0,001     |
| ALT (U/L)           | 66 (8-683)       | 58 (12-427)     | 46 (7-489)       | <0,001     |
| GGT (U/L)           | 213 (21-1660)    | 215 (13-1363)   | 200 (12-1957)    | 0,336      |
| Bilirrubina (mg/dL) | 0,6 (0,2-14,6)   | 0,5 (0,1-13,1)  | 0,5 (0,2-13)     | 0,011      |
| Colesterol (mg/dL)  | 224 (92-1847)    | 217 (76-651)    | 212 (103-1128)   | 0,011      |
| Creatinina (mg/dL)  | 0,86 (0,4-2,5)   | 0,70 (0,4-2,1)  | 0,70 (0,2-2,5)   | <0,001     |
| 1 año               |                  |                 |                  |            |
| FA (x LSN)          | 1,17 (0,29-12,6) | 1,25 (0,25-13)  | 1,22 (0,22-9,53) | 0,180      |
| AST (U/L)           | 31 (12-230)      | 30 (12-448)     | 27 (10-121)      | <0,001     |
| GGT (U/L)           | 65 (13-1402)     | 80 (6-1366)     | 59 (8-849)       | 0,016      |
| Bilirrubina (mg/dL) | 0,6 (0,15-8,4)   | 0,5 (0,17-15,3) | 0,5 (0,02-14)    | 0,021      |

Los datos son mediana (rango).

un tiempo más corto desde el diagnóstico al inicio del tratamiento. Sin embargo, estas diferencias parecen no tener impacto en la respuesta al tratamiento.

#### P-143. HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) INDUCIDA POR FÁRMACOS O DAÑO HEPÁTICO AUTOINMUNE: ¿DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA?

Pinelopi Arvaniti<sup>1,2</sup>, Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Sergio Ródiguez-Tajes<sup>3</sup>, Anna Pocurull<sup>1</sup>, Helena Hernández-Évole<sup>1</sup>, Xavier Forns<sup>1,3</sup> y María-Carlota Londoño<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Servei d' Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi y Sunyer, IDIBAPS, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, ERN RARE LIVER, University Hospital of Larissa, Grecia.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, España.

**Introducción:** La exposición a algunos fármacos/tóxicos puede desencadenar la activación inmunológica en la HAI (HAI-f). Sin embargo, estos mismos fármacos pueden producir toxicidad hepática con características de HAI, una entidad denominada DILI (por sus siglas en inglés *drug-induced liver injury*) con características de HAI o DILI-AI. Actualmente no existen criterios que permitan diferenciar estas dos entidades.

**Objetivos:** 1) determinar la prevalencia del consumo de fármacos en HAI, 2) describir las características de la HAI-f y del DILI-AI y 3) compararlas con HAI idiopática (HAI-i).

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo de 295 pacientes con HAI confirmada por biopsia. Los pacientes se categorizaron en 3 grupos: 1) DILI-AI: consumo de fármacos/tóxicos asociados con DILI-AI y respuesta bioquímica (RB) sostenida después retirar inmunosupresión, 2) HAI-f: mismas características, sin intento de retirar tratamiento o recaída posterior, y 3) HAI-i: HAI sin desencadenante claro.

**Resultados:** El 69% (n = 203) de los pacientes eran mujeres con una mediana de edad de 53 años (IQR:39-63). Sesenta y nueve (23%) pacientes recibían fármacos/tóxicos, la mayoría estatinas (29, 42%). Once pacientes (4%) fueron catalogados como DILI-AI, 58 (20%) como HAI-f (en 50 no se intentó la retirada de la inmunosupresión y 8 presentaron un brote tras la retirada), y 226 (76%) como HAI-i. Los pacientes con consumo de fármacos/tóxicos (DILI-AI/HAI-f) eran de edad más avanzada (58 vs. 52, p = 0,05), tenían una ALT más elevada (867 vs. 555, p = 0,034) y una RB más rápida (3 vs. 5 meses; p = 0,012) que los pacientes con HAI-i. Por el contrario, los pacientes con HAI-i presentaban con mayor frecuencia fibrosis portal expansiva (62 vs. 47%; p = 0,03) y cirrosis establecida (17 vs. 4%; p = 0,008) al momento del diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento, entre los grupos, pero los pacientes con DILI-AI/HAI-f tenían transaminasas y IgG más bajas a los 12 meses del inicio del tratamiento que los pacientes con HAI-i. En cuanto al grupo de pacientes con consumo de fármacos/tóxicos, los pacientes con DILI-AI presentaban niveles de ALT más elevados (1.334 vs. 734, p = 0,027), niveles de IgG (12 vs. 17; p = 0,003) y una puntuación simplificada (5 vs. 6; p = 0,012) más bajos que los pacientes con HAI-f. No se encontraron diferencias en relación al grupo farmacológico, en el tiempo de exposición o el tiempo hasta la RB.

**Conclusiones:** Los fármacos/tóxicos pueden desencadenar la HAI en un porcentaje relevante de los casos. Las diferencias entre las entidades son sutiles y la retirada de inmunosupresión se intenta en la minoría de los casos. Por lo tanto, pacientes con DILI-AI podrían ser mal diagnosticados y estar expuestos a los efectos adversos de un innecesario mantenimiento del tratamiento.

#### P-144. IMPACTO DEL PERFIL METABÓLICO EN LA RESPUESTA AL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

Andrea González-Pascual<sup>1,2</sup>, Mercè Vergara<sup>3</sup>, Javier Ampuero<sup>4</sup>, Judith Gómez<sup>5</sup>, Javier Martínez<sup>6</sup>, Diana Horta<sup>7</sup>, Tom Stephane Fournot<sup>8</sup>, Francisco Javier Salmerón<sup>9</sup>, Montserrat García Retortillo<sup>10</sup>, Elena Gómez<sup>11</sup>, Rosa Mª Morillas<sup>12,13</sup>, Raúl Andrade<sup>13,14</sup>, Juan Turnes<sup>15</sup>, Moisés Diago<sup>16</sup>, Ismael El Hajra<sup>17</sup>, Mercè Roget<sup>18</sup>, Lorena Carballo-Folgoso<sup>19</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>20</sup>, Nerea Catarina Quintans<sup>21</sup>, Margarita Sala<sup>13,22</sup>, Nuria Domínguez<sup>23</sup>, Ana Arencibia<sup>24</sup>, Javier Crespo<sup>1,2</sup>, Ana Barreira-Díaz<sup>25</sup>, Magdalena Salcedo<sup>26</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>25</sup>, María-Carlota Londoño<sup>27</sup> y Álvaro Díaz-González<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

<sup>5</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. <sup>8</sup>Hospital Universitari Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>10</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>12</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España.

<sup>13</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMAPlataforma BIONAND, Málaga, España. <sup>15</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>16</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España. <sup>18</sup>Consorci Sanitari de Terrassa, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. <sup>21</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España. <sup>22</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Instituto de Investigación Biomédica Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España. <sup>23</sup>Hospital Infanta Cristina, Madrid, España. <sup>24</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. <sup>25</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>26</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>27</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** Se ha descrito una alta prevalencia de patología metabólica en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP). Sin embargo, su impacto sobre la evolución de estas pacientes es controvertido.

**Objetivos:** Describir la prevalencia y el impacto del perfil metabólico en la respuesta y evolución en pacientes con CBP.

**Métodos:** Estudio retrospectivo del registro ColHai en el que se incluyeron pacientes que cumpliesen los siguientes criterios: a) Diagnóstico de CBP; b) Tratados con ácido ursodesoxicólico (UDCA); c) Seguimiento mínimo de 1 año; d) Perfil metabólico registrado. Se excluyeron pacientes con síndromes de sobreposición/variantes. Se evaluó la respuesta a UDCA usando los criterios Paris II, el pronóstico usando la escala GLOBE (< 0,3 vs. > 0,3) y la fibrosis hepática mediante FIB-4.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 802 pacientes, 90,6% mujeres con una edad mediana de 54,4 años. Desde el punto de vista metabólico, 69,2% presentaban hipercolesterolemia, el 62% sobre peso u obesidad, 27,9% hipertensión arterial (HTA), 14% diabetes

mellitus 2 (DM2), 8,3% HTA y DM2 (HTA+DM2) y 14% hipertrigliceridemia (hiperTAG). Basalmente, los valores de GGT fueron más elevados en pacientes con HTA (228 UI/L vs. 168 UI/L,  $p = 0,001$ ) y en aquellos con dislipemia (204 UI/L vs. 155 UI/L,  $p = 0,002$ ). Al año de iniciar UDCA, 437 pacientes (60,3%) presentaban respuesta según Paris II, 461 (63%) GLOBE  $\leq 0,3$  y 469 (63,8%) FIB4  $\leq 1,45$ . Los valores de GGT persistían más elevados en pacientes con dislipemia (64 vs. 48 UI/L,  $p = 0,004$ ) y DM2 (79 UI/L vs. 56 UI/L, ( $p = 0,06$ )). La presencia de DM2 (OR 2,25; IC95 1,42-3,58), HTA (OR 2,62; IC95 1,84-3,74) y HTA+DM2 (OR 2,81; IC95 1,57-5,01) se asociaban a una mayor fibrosis en el análisis univariado. En el análisis multivariado, la presencia de HTA (OR 2,66; IC95 1,46-4,88) e HTA+DM2 (OR 3,12; IC95 1,23-7,91) mantenían su capacidad predictiva de mayor riesgo. La presencia DM2 (OR 1,98; IC95 1,13-3,48), HTA (OR 2,54; IC95 1,65-3,91) y HTA+DM2 (OR 2,24; IC95 1,12-4,50) se asociaban con peor pronóstico (GLOBE  $> 0,3$ ). En el análisis multivariado, la presencia de HTA (OR 2,37; IC95 1,41-3,99) y de HTA+DM2 (OR 2,56; IC95 1,19-5,45) predecían negativamente el pronóstico de manera independiente. La presencia de hipercolesterolemia, hiperTAG o sobrepeso/obesidad no se asociaron con peor pronóstico medido por GLOBE ni mayor riesgo de fibrosis medido a través de FIB-4.

**Conclusiones:** El perfil metabólico impacta sobre la evolución de los pacientes con CBP. La presencia simultánea de HTA+DM2 representa el escenario de mayor riesgo de evolución desfavorable, pero la presencia aislada de HTA también se asocia de manera independiente con un peor pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la presencia de hipercolesterolemia no impactó negativamente en el riesgo de estas pacientes.

#### P-145. MENOR PREVALENCIA DE FATIGA Y AFECTACIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES COLESTÁSICAS Y AUTOINMUNES EN EUROPA DEL SUR

Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Cautar El Maimouni<sup>1</sup>, Pinelopi Arvaniti<sup>1,2</sup>, María Carlota Londoño<sup>1</sup> y Sergio Rodriguez-Tajes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>2</sup>Departament of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, Full Member of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), General University Hospital of Larissa, Grecia.

**Introducción:** Los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y hepatitis autoinmune (HAI) pueden presentar síntomas extrahepáticos como fatiga o alteraciones cognitivas que suelen recibir poca atención a pesar de tener un gran impacto en la calidad de vida. Estudios realizados en el Reino Unido en pacientes con CBP observaron una prevalencia de fatiga y afectación cognitiva de 60% y 35%, respectivamente. Se desconoce la prevalencia e intensidad de estos síntomas en nuestra área geográfica.

**Objetivos:** 1) Describir la prevalencia e intensidad de la fatiga y la afectación cognitiva en pacientes con CBP, CEP y HAI en nuestra área geográfica, 2) Analizar la calidad de vida del paciente.

**Métodos:** Estudio transversal, unicéntrico. Se envió un cuestionario telemático a todos los pacientes visitados en la consulta externa de hepatología con diagnóstico de CBP, CEP o HAI. Se evaluó la fatiga y afectación cognitiva en la encuesta PBC-40 y la calidad de vida con el EQ-5D-5L y la escala analógica de salud del 0 al 100. Se definieron fatiga significativa y fatiga severa como puntuación  $> 28$  y  $> 39$  en el dominio fatiga, respectivamente. Se definió afectación cognitiva significativa y afectación cognitiva severa como una puntuación  $> 15$  y  $> 21$  en el dominio cognitivo, respectivamente.

**Resultados:** De los 846 pacientes encuestados, 511 (60%) respondieron y 384 (45%) tenían datos suficientes (CBP = 163, HAI = 188 y

CEP = 33). La mayoría de los pacientes eran mujeres ( $n = 300$ , 78%) con una mediana de 58 años (IQR: 49-66). Los pacientes con CEP fueron mayoritariamente hombres (65%). El 38% ( $n = 126$ ) de los pacientes presentaron fatiga significativa y el 15% ( $n = 47$ ) fatiga grave sin diferencias entre enfermedades ( $p = 0,82$ ). El 25% ( $n = 82$ ) presentaron afectación cognitiva significativa y un 6% ( $n = 19$ ) grave sin diferencias entre las 3 enfermedades ( $p = 0,20$ ). Al analizar las puntuaciones de forma numérica, no se encontraron diferencias en el dominio fatiga (CBP 26,6; HAI 25,2; CEP 26,1;  $p = 0,48$ ) ni en el dominio cognitivo (CBP 11,61; HAI 11,81; CEP 11,04;  $p = 0,78$ ). En cuanto a la calidad de vida, la media del EQ-5D-5L fue de 0,83 y no hubo diferencias entre enfermedades (CBP 0,82; HAI 0,84; CEP 0,85;  $p = 0,50$ ). No obstante, los pacientes con CBP presentaron una puntuación menor en la escala analógica de salud (CBP 65, HAI 71, CEP 72;  $p = 0,02$ ). Tanto la presencia de fatiga como de afectación cognitiva se relacionó significativamente con valores del 5Q-5D-DL menores (no fatiga: 0,92 vs. fatiga: 0,69;  $p < 0,001$ ; no afectación cognitiva: 0,89 vs. afectación cognitiva: 0,65;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El porcentaje de pacientes con CBP con fatiga y afectación cognitiva en nuestra área, así como su intensidad, es menor que en series publicadas en Reino Unido y otros países nómicos. La fatiga y la afectación cognitiva impacta por igual a pacientes con HAI y CBP, aunque los pacientes con CBP tienen la percepción de tener una peor calidad de vida.

#### P-146. VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES DE GGT COMO INDICADOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO URSODESÓXICÓLICO EN PACIENTES CON COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

Flor María Fernández-Gordón Sánchez, Elena Gómez-Domínguez, Ana Martín Algíbez e Inmaculada Fernández Vázquez

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción:** Aún no está bien definido si los valores de gamma glutamil transferasa (GGT) de forma aislada pueden ser un factor pronóstico de respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en pacientes con colangitis biliar primaria (CBP).

**Objetivos:** Analizar el valor predictivo de la elevación de GGT al diagnóstico y al año de tratamiento con AUDC de pacientes con CBP y establecer un punto de corte que permita identificar a pacientes candidatos a terapias de segunda línea.

**Métodos:** Estudio unicéntrico y retrospectivo de dos cohortes de pacientes diagnosticados de CBP entre los años 2014-22 tratados con AUDC, según respuesta al tratamiento. Se compararon variables clínicas y analíticas al diagnóstico y al año de tratamiento. La ausencia de respuesta se definió según Criterios Paris II. Se empleó test ANOVA e Índice Youden para definir puntos de corte óptimo de curva ROC.

**Resultados:** Se incluyeron 179 pacientes, edad media 60 años (51-71,5), 89,38% mujeres, 152 respondedores a AUDC y 27 no respondedores. La biopsia hepática fue necesaria en un porcentaje superior en los pacientes no respondedores (74,07 vs. 34,67,  $p < 0,001$ ). Los pacientes no respondedores eran más jóvenes, edad media 51 años ( $p < 0,001$ ), y presentaban cifras más elevadas de GGT al diagnóstico [195,00 vs. 93,00,  $p < 0,008$ ] y al año de seguimiento [127,00 vs. 41,00,  $p < 0,001$ ]. Además, los valores de FA en el grupo de no respondedores a AUDC, eran significativamente más elevados al diagnóstico [210,00 vs. 122,00,  $p < 0,001$ ] y al año de seguimiento [197,00 vs. 102,00,  $p < 0,001$ ]. Se establecieron como puntos de corte indicativos de falta de respuesta al año de tratamiento con AUDC, niveles de GGT  $\geq 219$  U/L (S 66,7%, E 88,9%, AUC-ROC 0,7778) y de FA  $\geq 164$  U/L (S 61,9%, E 80%, AUC-ROC 0,7095) (fig.).

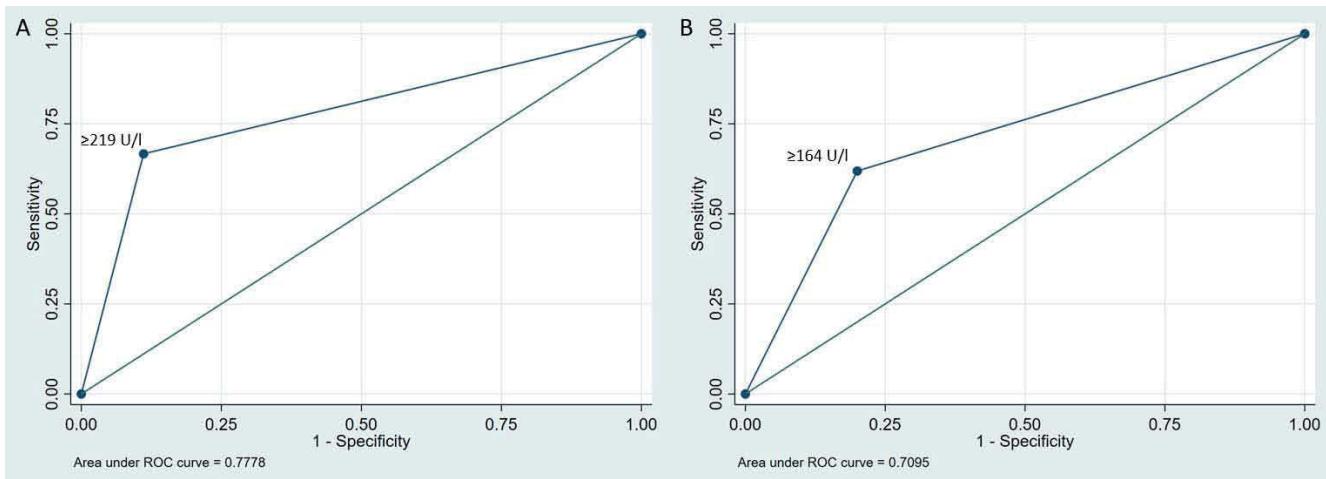


Figura P-146

**Conclusiones:** Niveles elevados de GGT basales y al año de tratamiento con AUDC se asociaron con una peor respuesta y pueden ayudar a identificar de forma precoz a pacientes con CBP potenciales candidatos a un tratamiento de segunda línea.

#### P-147. SÍNDROME LPAC COMO CAUSA NO INFRECUENTE DE PROBLEMAS BILIARES E INGRESOS HOSPITALARIOS

Isabel M. Spigarelli de Rábago<sup>1</sup>, Beatriz Pillado Pérez<sup>2</sup>, David Vincent López<sup>3</sup>, Joaquín Poza Cordón<sup>2</sup>, Marta Abadía Barno<sup>2</sup>, Gloria Ruiz Fernández<sup>2</sup>, Pilar Castillo Grau<sup>2</sup> y Antonio Olveira Martín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>3</sup>Departamento de Hepatología Molecular, Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España.

**Introducción:** Las enfermedades biliares son una importante fuente de morbilidad para los pacientes, así como de sobrecarga para el sistema sanitario. En España suponen la primera causa de hospitalización (2018: 104.551 ingresos, 81.400 colecistectomías). El síndrome genético LPAC (*low phospholipid-associated cholelithiasis*) es una entidad poco conocida y considerada como infrecuente, cuyo tratamiento con sales biliares evita los síntomas, ingresos y la necesidad de cirugía. Nuestro objetivo es determinar su incidencia y características en nuestro centro.

**Métodos:** Estudio ambispectivo entre febrero 2021 y septiembre de 2022. Se diagnosticó como LPAC si (al menos dos): inicio problemas biliares < 40 años, recidiva de síntomas pese a colecistectomía, imagen de macrolitiasis o microlitiasis intrahepática (focos ecogénicos, imágenes en cola de cometa, barro biliar). Se analizaron las características demográficas, clínicas, genéticas (análisis mutaciones gen MDR3) y su incidencia entre las hospitalizaciones por causa biliar.

**Resultados:** Se identificaron 36 pacientes con LPAC (tabla). De ellos, 6 lo fueron de entre 237 ingresos por causas biliares en los últimos 9 meses, lo que supone una incidencia de 2,5% (IC95%: 1,17-5,41). Por subgrupos de edad, la incidencia fue del 16,7% entre los ingresados < 40 años y del 9,1% entre los < 50 años. Si tenemos en cuenta solo las mujeres, la incidencia fue del 21% entre las ingresadas < 40 años y del 15,8% entre las de < 50 años. Todos los pacientes permanecen asintomáticos y sin nuevos ingresos tras tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

**Conclusiones:** El síndrome LPAC no es una entidad tan infrecuente como pudiera parecer, sobre todo entre pacientes < 50 años ingresados

dos con problemas biliares, y mayoritariamente mujeres. Su correcto diagnóstico basado en unos sencillos criterios evitaría un gran número de ingresos hospitalarios y de colecistectomías innecesarias.

| N=36  | N (%)     |
|---|-----------|
| Edad media al inicio de síntomas (años)     | 27,5      |
| Mujeres                                     | 25 (69,4) |
| Hispanos                                    | 12 (33,3) |
| Antecedentes biliares familiares 1er grado  | 20 (58,8) |
| IMC medio ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )        | 22,2      |
| Factores riesgo cardiovascular              |           |
| - HTA                                       | 1 (2,8)   |
| - DL  | 5 (13,9)  |
| - DM tipo 2                                 | 1 (2,8)   |
| Antecedente de colestasis del embarazo      | 2 (14,3)  |
| Antecedentes de                             |           |
| • Colelitiasis                              | 29 (80,6) |
| • Coledocolitiasis                          | 9 (25)    |
| • Colecistitis aguda                        | 7 (19,4)  |
| • Pancreatitis aguda                        | 8 (22,2)  |
| • Colangitis aguda                          | 1 (2,8)   |
| Colecistectomía                             | 28 (77,8) |
| Recidiva post-colecistectomía               | 17 (60,7) |
| Hepatolitiasis ecográfica                   | 32 (88,9) |
| Confirmación genética                       |           |
| -del total de pacientes                     | 10 (28)   |
| -de los pacientes que cumplen 3/3 criterios | 15 (41)   |

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados de síndrome LPAC

#### P-148. BÚSQUEDA DE PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA NO DIAGNOSTICADOS

Hilda Rodríguez, Ana Arencibia Almeida, Carmen Iglesias, Mario de Bonis, Javier Rodriguez, Cristina Suárez, Esther Rodriguez, Elisaul Suárez, Paula Moreno y Francisco Pérez-Hernández

Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica autoinmune crónica que sin tratamiento deriva en cirrosis. El diagnóstico se basa en parámetros de laboratorio siendo una posibilidad atractiva la identificación de pacientes sin diagnóstico clínico a partir de bases de laboratorio.

**Objetivos:** Identificar pacientes con criterios diagnósticos (bioquímicos y serológicos) de CBP que no tienen diagnóstico clínico (PPS) así como los que tienen alto potencial de desarrollo de CBP (pre-CBP).

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo realizado entre 2015-2020. Se cruzan los datos de todos los pacientes con positividad en algún anticuerpo de CBP (AMA o ANA específicos) con los niveles de fosfatasa alcalina (FA) por encima del límite superior de la normalidad (LSN). Se clasifican en 4 grupos: pre-CBP AMA+ (G1), pre-CBP AMA- (G2), CBP AMA+ (G3) y CBP AMA- (G4). Para la clasificación entre pre-CBP y CBP se utilizó el valor máximo de FA.

**Resultados:** Se registraron 635 determinaciones de anticuerpos positivos en 274 pacientes. El 27% (n = 75) son pre-CBP, el 81% AMA positivo. Cumplen criterios de CBP 199 pacientes (73%): 181 son AMA positivos (G3) y 18 AMA negativos (G4). En G3, 25/122 pacientes no estaban diagnosticados de CBP (20,5%). En G4, 13/18 (72%) no tenían diagnóstico clínico. En total, 38 PPS con criterios diagnósticos y de cronicidad para FA, 162 vs. 12 para GGT y 112 vs. 9 para AST. El 86,5% de la muestra total son mujeres. Mediana de edad 63,47. Niveles de IgM elevados el 59% de la muestra. Se diagnosticaron de cirrosis 43 pacientes (15,7%): ninguno del G2, 7% en G1, 20% en G3 y 16% en G4, aunque no alcanzó significación estadística. Estaban en seguimiento en nuestras consultas el 73% de G3, el 46% de G1, el 37% de G4 y el 29% de G2, con p < 0,001. También había diferencias en la realización de elastografías: se había realizado a 48% de los G3 frente al 26%, 21% y 14% en los de G4, G1 y G2 respectivamente. Se realizaron 47 biopsias hepáticas, 43 en pacientes que ya tenían criterios diagnósticos. Están en tratamiento específico 150 pacientes (54,7%), incluyendo el 67% de G3 y el 37% de G4 (p < 0,0001). Entre los 154 pacientes (56,2%) con diagnóstico clínico, hay 14 (9%) (4 de G1; 9 de G3 y 1 de G4), que no están en seguimiento en nuestras consultas y deben también considerarse PPS.

**Conclusiones:** El análisis de las bases de datos de laboratorio permite identificar pacientes con criterios diagnósticos de CBP que están perdidos en el sistema y pacientes con diagnóstico clínico que no hacen seguimiento en nuestras consultas. Entre los pacientes en fase pre-CBP el 42,7% está ya en seguimiento en nuestras consultas. La negatividad de los AMA retrasa el diagnóstico y tratamiento de la CBP.

#### P-149. SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES (AMA) POSITIVOS DETECTADOS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN EL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Mario Calvo<sup>1,2,3</sup>, Pablo Fernández<sup>1,2,3</sup>, Luis Miguel<sup>1,2,3</sup>, Alberto Martínez<sup>2,3,4</sup>, Arantza Alfranca<sup>2,3,4</sup>, Leticia González<sup>1,2,3</sup>, María Caldas<sup>1,2,3</sup>, Yolanda Real<sup>1,2,3</sup> y Luisa García-Buey<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España. <sup>2</sup>IIS-IP <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Madrid, España.

<sup>4</sup>Inmunología clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

**Introducción:** Los anticuerpos antimitocondriales (AMA) dirigidos al componente E2 del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (M2) tienen elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de colangitis biliar primaria (CBP). Sin embargo, 9 patrones de AMA (M1-M9) han sido descritos, no solo en enfermedades hepáticas, sino, también, en otras enfermedades autoinmunes y en individuos sanos con significado incierto.

**Objetivos:** Evaluar las características que presentan los pacientes AMA+ detectados en el Servicio de Inmunología del Hospital de la Princesa en los últimos 5 años y estudiar cuántos de estos pacientes son diagnosticados de CBP y adecuadamente seguidos.

**Métodos:** Es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de práctica clínica habitual en el que se han analizado los pacientes con AMA+ detectados en el Servicio de Inmunología clínica desde mayo 2018 hasta octubre 2022. La detección de AMA se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEP-2 y triple tejido; los epítotos de AMA y otros autoanticuerpos se estudiaron por Inmunoblot. Se registraron un total de 455 AMA+; se descartaron 139 por duplicidad. De un total de 316 pacientes AMA+ se analizaron variables demográficas, servicio de procedencia, otros autoanticuerpos, analítica hepática, IgM, diagnóstico clínico de CBP u otras enfermedades, elastografía hepática (EH) y tratamiento recibido. Se establecieron 3 grupos de pacientes: Grupo 1 con CBP clínico (AMA+ o AMA- sp100/GP210+) y FAL > LSN; Grupo 2 de posible CBP preclínico con AMA M2+/ sp 100/ GP 210 + y FAL < LSN; Grupo 3, pacientes sanos o con otras enfermedades sin afectación hepática (AMA+, M2-).

**Resultados:** La edad media fue de 63,5 años y 258 eran mujeres (81,6%). Los AMA+ por IFI tenían titulaciones > 1/1280 (61%); 1/320-1/1280 (24%), < 1/160 (14%) y 224 eran M2 positivos (71%). Los servicios solicitantes mayoritarios fueron Digestivo 107 (34%), Medicina Interna 57 (18%), Atención Primaria 56 (18%) y Reumatología 37 (12%). Tenían ANA+ 233 (74%) sp100+ 34 (11%) GP 210 22 (7%), antiLKM1 1 mujer (0,3%) entre otros, y una IgM > LSN 87 pacientes (28%). La FAL media fue 127 U/l y 104 pacientes tenían FAL > LSN (33%). La BR total e INR se encontraban en el rango de la normalidad en todos los pacientes. Pertenecieron al Grupo 1 un total de 138 pacientes (44%) siendo 74 de nuevo diagnóstico; de ellos en 127 se realizó EH con F0-F1 93 (73%), F2 12 (9%), F3 7 (6%), F4 15 (12%); todos tratados con AUDC Y 11 con AOC. En el Grupo 2 hubo 107 pacientes (34%) y en el Grupo 3, 71 (22%). Otras enfermedades fueron observadas y cuantificadas como la polimialgia reumática, el SAF, la tiroiditis, la esclerodermia, el síndrome Sjögren, la artritis reumatoide, o la sifilis.

**Conclusiones:** En nuestro estudio parece que la CBP está infra-diagnosticada y tan solo el 44% de los pacientes AMA+ habían sido seguidos y tratados como tal. Parece necesario implementar estrategias para mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.

#### P-150. IMPACTO DE LA INMUNIDAD EN LA MEJORA DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE CBP

Javier Rodríguez Jiménez<sup>1</sup>, Mario de Bonis<sup>1</sup>, Carmen Iglesias<sup>1</sup>, Hilda Rodríguez<sup>1</sup>, Paula Moreno<sup>1</sup>, Elisaul Suárez<sup>1</sup>, Cristina Suárez<sup>1</sup>, Esther Rodríguez<sup>1</sup>, Itahisa Marcelino<sup>2</sup>, Delia Almeida<sup>3</sup>, Francisco Pérez-Hernández<sup>1</sup> y Ana Arencibia Almeida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, España. <sup>2</sup>Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>3</sup>Laboratorio de Inmunología, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, España.

**Introducción:** El diagnóstico de la colangitis biliar primaria (CBP) se apoya en gran parte en la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimitocondriales (AMA) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI).

**Objetivos:** Analizar el papel de la autoinmunidad en el diagnóstico de CBP. Analizar las diferencias en la tasa de diagnóstico entre pacientes AMA positivo y AMA negativo. Proponer un algoritmo diagnóstico inmunológico que capte el mayor número de pacientes con criterios de laboratorio de CBP.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo realizado entre 2015-2020. Se realiza el seguimiento a pacientes con niveles de fosfatasa alcalina (FA) por encima del límite superior de normalidad (LSN) y algún anticuerpo específico de CBP. Se registran todos los autoanticuerpos presentes y se analiza la cronicidad de FA, GGT y AST.

**Resultados:** Se registraron 635 determinaciones de anticuerpos positivos en 274 pacientes. El 89% son AMA positivos y el 96% ANA positivos. El 85% (234) tienen positividad para AMA-ANA. Hay 30 AMA negativo, pero ANA positivo (12%). La frecuencia del patrón de tinción (IFI células Hep2) fue de patrón citoplasmático moteado reticular (AC21) en 219 pacientes, múltiples puntos nucleares (AC6) en 40 pacientes y MNP (AC12) en 21. Se profundizó a Immunoblot en 182 pacientes siendo positivos 179: 145 para AMA-M2, 117 para BPO, 55 para Gp210, 47 para Sp100 y 17 para PML. De los 145 AMA-M2 hay 18 que son AMA negativos, todos ANA positivos. Tiene diagnóstico clínico de CBP el 55,8% de la muestra: 96% AMA positivos (147) y 4% AMA negativos (6);  $p < 0,001$ . 99,3% ANA positivos (152) y 1% ANA negativos (1);  $p < 0,001$ . 121 pacientes sin diagnóstico; 80% AMA positivos (97) y 20% ANA negativos (24);  $p < 0,001$ ; 92% ANA positivos (112) y 7% (9) ANA negativos. Sensibilidad para AMA del 96% y para ANA del 99%. De los AMA positivos, hay 147 pacientes (60,2%) que están diagnosticados con CBP y 97 que no (39,8%); ( $p < 0,001$ ). El servicio de digestivo diagnostica un mayor número de pacientes con CBP en relación con la solicitud de AMA ( $p < 0,001$ ) seguido de Atención Primaria y Reumatología. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes no diagnosticados y diagnosticados para AMA ( $< 0,001$ ), ANA (0,007), Immunoblot (0,004), Gp210 (0,001), AMA-M2 (0,027), Sp100 (0,005) y cronicidad de FA, GGT y AST alteradas ( $< 0,001$ ).

**Conclusiones:** Aunque los AMA están presentes en el 90-95% de los pacientes con CBP, la IFI en HEp-2 para la detección de autoanticuerpos asociados a la enfermedad presenta mayor sensibilidad que la IFI en tejido de roedor (99,3 vs. 96%). Ante la sospecha de CBP la acción más eficiente es la combinación de IFI en Hep-2 con la detección de autoanticuerpos específicos en Immunoblot. El laboratorio de inmunología mediante la estandarización de algoritmos puede favorecer el diagnóstico de CBP sobre todo en pacientes cuya autoinmunidad ha sido solicitada por especialidades diferentes a Digestivo.

#### P-151. ODEVIXIBAT TREATMENT IN PATIENTS WITH RECURRENT EPISODIC CHOLESTASIS AND BIALLELIC MUTATIONS IN ATP8B1: A RETROSPECTIVE CASE SERIES

Angelo di Giorgio<sup>1</sup>, Hans Blokzijl<sup>2</sup>, Emmanuel Gonzalès<sup>3</sup>, Magdalena Salcedo<sup>4</sup>, Wendy van der Woerd<sup>5</sup>, Christine Clemson<sup>6</sup>, Lionel Thevathasan<sup>6</sup>, Velichka Valcheva<sup>6</sup>, Barbara Valzasina<sup>6</sup> and Henkjan J. Verkade<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Transplantation, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy.

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands. <sup>3</sup>Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatriques, Centre de Référence de l’Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques, FMSR FILFOIE, ERN RARE LIVER, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Université Paris-Saclay, Hépatinov, Inserm U 1193, Paris, France. <sup>4</sup>Hepatology and Liver Transplantation Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain. <sup>5</sup>Department of Pediatric Gastroenterology, Wilhelmina Children’s Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands.

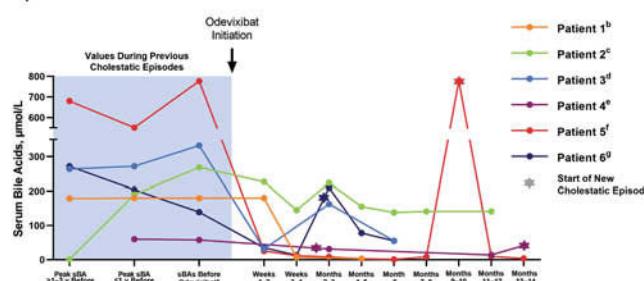
<sup>6</sup>Albireo Pharma, Inc., Boston, MA, USA. <sup>7</sup>Department of Pediatrics, University of Groningen, Beatrix Children’s Hospital/University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands.

**Introduction:** Recurrent episodic cholestasis, a rare disorder due to mutations in genes related to bile acid handling (eg, ATP8B1, encoding FIC1), is characterized by episodes of cholestasis and periods of remission. During episodes, patients may present with jaundice, abdominal pain, diarrhoea, elevated serum bile acids (sBAs), and pruritus. We report clinical features and response to odevixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, in patients with episodic cholestasis and biallelic mutations in ATP8B1.

**Methods:** Patient information was collected retrospectively.

**Results:** Six patients (5 males; age: 11-55 y; median age at symptom onset: 6 y) were included. Patients had 0-4 episodes per year (lasting ~40-240 d each) over the last 5-16 years; all 6 patients (100%) had high sBAs and severe pruritus leading to sleep or mood disturbances and/or inability to attend school, play sports, or work. Indications for odevixibat treatment included frequent cholestasis, pruritus, and poor response to conventional therapies. Odevixibat was initiated in all patients during a cholestatic episode at a dosage of 40 or 120 µg/kg/day; patients either stopped treatment after some time (patients 1 and 5) or continued on treatment (patients 2-4 and 6). Clinical signs and symptoms of cholestasis during an episode markedly improved in 4 patients (patients 1 and 4-6) and partially improved in 2 (patients 2 and 3). Three of 6 patients had rapid sBA reductions (fig.); all patients had improved pruritus and/or ability to resume daily activities. In 4 patients (patients 3-6) who continued on odevixibat, a new episode started ~50-270 days after odevixibat initiation; new episodes lasted approximately < 30-40 days.

**sBA Levels Before and After Odevixibat Initiation in Patients With Recurrent Episodic Cholestasis and Biallelic Mutations in ATP8B1**



\*Values taken at last available assessment before odevixibat initiation; <sup>b</sup>Patient 1 received odevixibat for approximately 7 weeks, after which time it was withdrawn; <sup>c</sup>Patient 2 had 2 previous episodes: the first occurred from approximately Aug 2008 until Jan 2009 (a combination of cholestasis and pruritus), at which time biliary diversion surgery was performed; after temporary resolution of symptoms, the patient had a new episode in June 2011; <sup>d</sup>Patient 3 had 2 previous episodes: the first occurred in 2008, the second in 2010; <sup>e</sup>Patient 4 had 2 previous episodes: the first occurred in 2008, the second in 2011; <sup>f</sup>Patient 5 had no symptoms until June 2011, when the current episode started; \*New episode in Patient 3 started in early May 2022 (patient admitted to being poorly compliant with medication); approximately 9 months after odevixibat initiation; sBAs are not available. \*The first episode for Patient 4 occurred approximately 10 months after odevixibat initiation; sBAs are not available. \*New episode in Patient 5 started in April 2022 (patient admitted to being poorly compliant with medication); approximately 9 months after odevixibat initiation; sBAs are not available. \*New episode occurred without medication adjustment in April 2022. The episode was self-limiting and did not require hospitalization; Patient 5 had been receiving odevixibat 120 µg/kg/day for approximately 7 months and achieved generally normalized sBAs; odevixibat dose was reduced to 40 µg/kg/day and was continued for approximately 2 months when a new episode started; the dose was increased to 120 µg/kg/day, and the episode resolved in approximately 1.5 months. Odevixibat was stopped in April 2022; <sup>g</sup>Episode started on home day as administration of COVID-19 vaccination booster (approximately 2 months after initiating odevixibat). sBA, serum bile acid; y, year.

**Conclusions:** In this case series, most patients with recurrent episodic cholestasis had improved sBA levels, pruritus, and impacts on daily life with odevixibat treatment during an episode. In patients who continued on treatment, odevixibat did not prevent recurrence of an episode.

#### Trasplante hepático “Básica”

#### P-152. SINGLE-CELL TRANSCRIPTOMICS REVEALS METABOLIC ADAPTATION DURING LIVER REGENERATION

Cristina Riobello<sup>1</sup>, Joan Blázquez Vicens<sup>1</sup>, Amaia Vilas Zornoza<sup>2</sup>, Eva Santamaría Monasterio<sup>3</sup>, Alba Capelo Díz<sup>1</sup>, Jorge Cañas Martín<sup>1</sup>, Alberto Tinahones Ruano<sup>1</sup>, María Jesús González Rellán<sup>4</sup>, Ana Senra<sup>3</sup>, Sara Arcelus Echávarri<sup>3</sup>, Marina Serrano<sup>5</sup>, Ana María Aransay<sup>6</sup>, Josepmaría Argemí Ballbé<sup>7</sup>, Leire Eguia Mendikute<sup>8</sup>, Asis Palazon<sup>8</sup>, Carmen Berasain<sup>3</sup>,

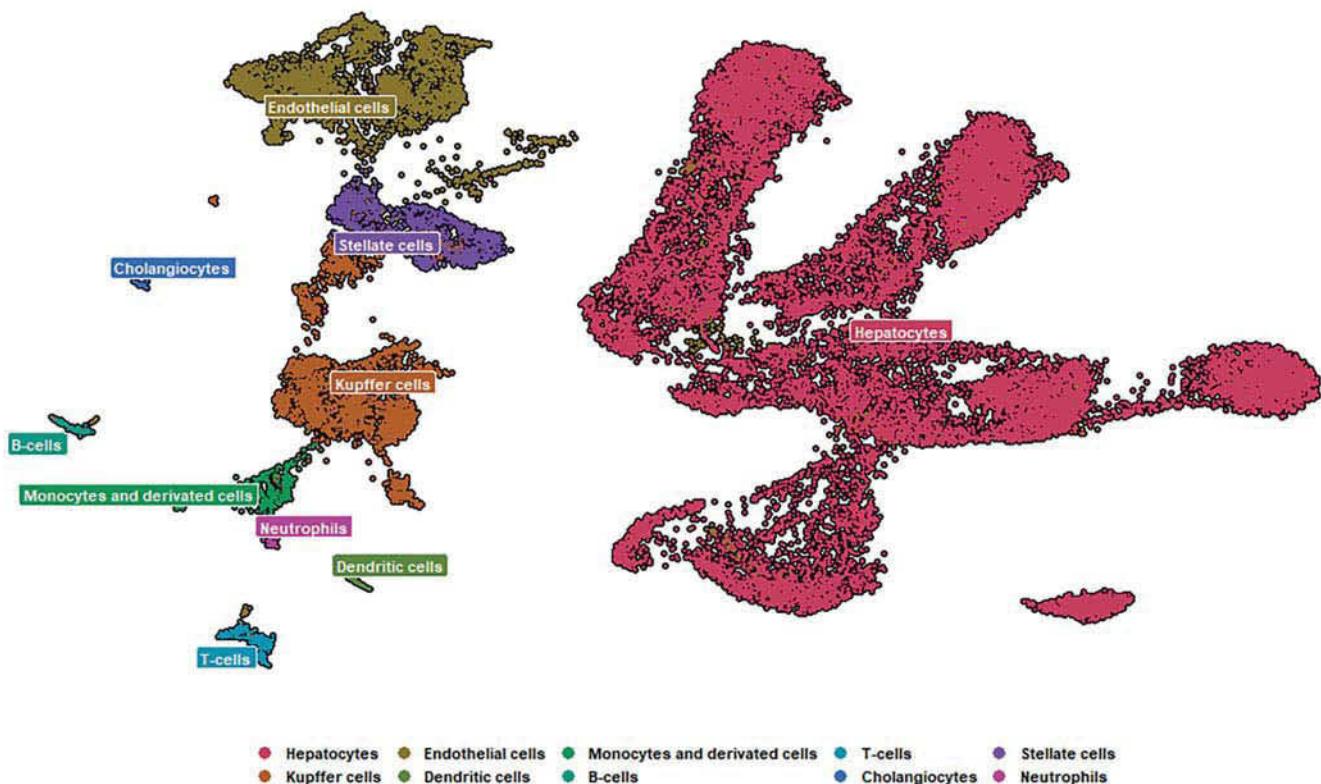


Figura P-152

Matías Ávila<sup>3</sup>, Rubén Nogueiras<sup>4</sup>, María Luz Martínez Chantar<sup>5</sup>, Juan Tunes-Vázquez<sup>9</sup>, Mikel Hernaez Arrazola<sup>10</sup>, Ashwin Woodhoo<sup>1</sup> and Marta Varela-Rey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease, CIMUS University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>2</sup>Hematology-Oncology Program, CIMA Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Spain.

<sup>3</sup>Hepatology Program, Center for Applied Medical Research (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. <sup>5</sup>Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Spain. <sup>6</sup>Genome Analysis Platform, CIC bioGUNE, Bizkaia Technology Park, Derio, Bizkaia, Spain. <sup>7</sup>Liver Unit, Clínica Universidad de Navarra, IdiSNA, Pamplona, Spain. <sup>8</sup>Cancer Immunology and Immunotherapy Lab, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Bizkaia Technology Park, Derio, Spain.

Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bizkaia, Spain. <sup>9</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Spain.. <sup>10</sup>Computational Biology Program, Center for Applied Medical Research (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain.

In clinical situations, the survival of the patient after tumor resection or after orthotopic liver transplantation is clearly determined by the ischemic damage suffered by the organ during the surgery and by its intrinsic capacity to regenerate. The capacity to regenerate after injury is dependent on a coordinated regulation of metabolism and hepatocyte division during liver renewal since malfunction of these processes usually leads to liver failure. For instances, metabolic alterations, including hepatic steatosis and NASH, have been associated with increased complications and

post-operative mortality after major liver resection. Although liver regeneration has been studied extensively at many levels, an analysis of the metabolic requirements for hepatocyte proliferation during liver regeneration *in vivo* has not been studied in depth. In this work, we have constructed a map of the cellular landscape of the regenerating liver, under normal and pathological situations, using single cell RNA sequencing of mice models and computational approaches. Altogether, our study provides a comprehensive view of the regenerating liver at single cell resolution of differential populations of cells in normal and steatotic livers. We have annotated the cell clusters obtained into 10 main cell types: hepatocytes, cholangiocytes, endothelial cells, stellate cells, Kupffer cells, monocytes and monocyte-derived cells, B cells, T cells, neutrophils and dendritic cells. And we have further analyzed the metabolic differences between control and steatotic groups in the different proliferating and non-proliferating cell populations.

#### P-153. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON ESQUISTOSOMIASIS MANSONI, EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA TERCARIO DE SÃO PAULO, BRASIL

Martina Zannini<sup>1</sup>, Patricia Zitelli<sup>2</sup>, Isabel María Requejo<sup>1</sup>, Laia Zamora<sup>1</sup>, Laura Lorenzo<sup>1</sup>, Miriam Valdivieso<sup>1</sup>, Eva Centelles<sup>1</sup>, Foix Valles<sup>3</sup> y Susana Nieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Enfermería UCI hepática, Hospital Clínic, Barcelona, España.

<sup>2</sup>Enfermería de investigación Hospital das Clínicas de São Paulo, Brasil. <sup>3</sup>Enfermería de investigación Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Introducción:** La esquistosomiasis es una enfermedad parasitaria aguda que puede cronificarse, causada por un trematodo del género Schistosomas. Es la enfermedad parasitaria con mayor mor-

bimortalidad después de la malaria y por su causa se producen cientos de miles de muertes anuales, aproximadamente 240.000 muertes/año. Aunque la enfermedad por este parásito no es propia del continente europeo, el aumento de los viajes internacionales, la inmigración y en general, el aumento de la movilidad de las personas hace que cada vez sea más común ver casos de esquistosomiasis en consultas clínicas de hospital. La forma crónica de esquistosomiasis hepatoesplénica representa un cuadro clínico muy complejo, que provoca hipertensión portal presinusoidal, que a su vez causa esplenomegalia, varices esofágicas y fibrosis portal. Cuando los tratamientos farmacológico, endoscópico y quirúrgico no funcionan sobre las complicaciones de la hipertensión portal anteriormente nombradas, el trasplante hepático se vuelve el único tratamiento indicado para resolver la insuficiencia hepática crónica causada por esquistosomiasis hepatoesplénica. El trasplante hepático en esquistosomiasis hepatoesplénica descompensada representa una realidad bastante común en Brasil, donde la enfermedad es endémica.

**Objetivos:** Caracterizar la prevalencia de pacientes trasplantados hepáticos por esquistosomiasis mansoni en el Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo entre 2010 y 2021.

**Métodos:** Investigación retrospectiva y descriptiva de los pacientes con esquistosomiasis mansoni trasplantados hepáticos. Se extrajo la información de las historias clínicas y fichas de investigación clínico-epidemiológicas de los pacientes trasplantados hepáticos (n total = 1.354) entre los cuales fueron hallados 24 pacientes con etiología de esquistosomiasis mansoni.

**Resultados:** La tasa de supervivencia de los pacientes trasplantados por esquistosomiasis hepatoesplénica (75%) resultó ser 4 veces mayor que la de mortalidad (25%). El trasplante hepático con etiología de esquistosomiasis simple representa el 33% mientras que el 67% está asociado a otra etiología concomitante. La edad media fue de 54,63 años, con prevalencia en hombres (58%). Aunque la trombosis de vena porta post trasplante resultó del 33% este dato no tuvo significancia estadística comparado con la trombosis de vena porta pretrasplante ( $P = 0,8016$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de esquistosomiasis como causa de trasplante hepático en el Hospital das Clínicas de São Paulo entre 2010 y 2021 resultó ser del 2%. La tasa de supervivencia a un año postrasplante en ese mismo periodo resultó ser del 75%, un 3% mayor respecto a la misma tasa entre trasplantados hepáticos por otras etiologías.

## Trasplante hepático “Clínica”

### P-154. VALIDACIÓN DEL ÍNDICE HEPÁTICO DE FRAGILIDAD COMO FACTOR PREDICTOR DE RESULTADOS ADVERSOS EN EL CONTEXTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

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

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Grupo de Hepatología y Trasplante Hepático. Valencia, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Unidad Hepática, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Trasplante Hepático, UGC de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, IMIBIC, Córdoba, España. <sup>5</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital

Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España, <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Grupo de investigación traslacional en patología digestiva, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, <sup>8</sup>Unidad de Cirugía Hepatobilíopancreática y Trasplante, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España, <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

**Introducción:** La fragilidad física es una condición prevalente en los candidatos a trasplante hepático (TH) y ha demostrado ser un factor independiente de resultados adversos tanto antes como después del trasplante, fundamentalmente en base a amplios estudios de cohorte prospectivos norteamericanos. El objetivo del estudio es validar el Índice Hepático de Fragilidad (IHF) como factor predictor de resultados negativos en el contexto del TH en territorio español.

**Métodos:** Pacientes ambulatorios con cirrosis incluidos en lista de espera (LE) de TH entre el 07/11/2018-22/12/2020 en 5 centros trasplantadores españoles, fueron sometidos a  $\geq 1$  evaluaciones de fragilidad pretrasplante mediante el IHF (valores más elevados = mayor fragilidad). “Frágiles” y “robustos” fueron definidos si IHF  $\geq 4,2$  o  $< 3,2$ , respectivamente. Las regresiones de Cox evaluaron la asociación del IHF con la mortalidad en LE (muerte/exclusiones), las regresiones lineares con la duración de la estancia hospitalaria y en la unidad de críticos (UCI/REA) y las regresiones logísticas con las complicaciones postrasplante tanto precoces (< 30 días) como tardías (30-90 días) así como con la necesidad de retrasplante en los 6 primeros meses después del TH.

**Resultados:** De los 212 pacientes con cirrosis 26 (12%) fueron robustos, 107 (50%) prefrágiles y 79 (37%) frágiles y la mediana (rango intercuartílico-RIC-) del IHF fue de 3,9 (3,5-4,4). La mediana (RIC) de tiempo en LE de TH fue de 78 (30-153) días; 5(2%) pacientes murieron o fueron excluidos por estar demasiado enfermos para el trasplante. El IHF careció de valor predictivo en cuanto a mortalidad/exclusiones en LE de TH tanto en el análisis univariante como en el multivariante tras ajustar por edad y puntuación MELDNa (HR = 1,48;  $p = 0,586$ ). En el análisis univariante, cada aumento de 0,1 punto del IHF pretrasplante incrementó la estancia hospitalaria y en UCI/REA en 1,69 ( $p = 0,007$ ) y 1,24 ( $p < 0,001$ ) días, respectivamente y también incrementó de forma significativa el riesgo de complicaciones postrasplante tanto precoces (OR = 2,05;  $p = 0,002$ ) como tardías (OR = 1,85;  $p = 0,014$ ). Además, se observó una fuerte tendencia hacia que cada unidad adicional del IHF aumentara en casi 2 veces el riesgo de retrasplante ( $p = 0,095$ ). Estos resultados no cambiaron de forma sustancial tras el ajuste multivariante.

**Conclusiones:** En España, la fragilidad carece de impacto respecto a mortalidad/exclusiones pretrasplante posiblemente por el corto periodo en LE. Por el contrario, la fragilidad tiene un impacto, sobre todo en coste sanitario tras el trasplante por lo que sería necesario valorar si programas de pre- y rehabilitación reducen este efecto.

### P-155. NUEVAS ESTRATEGIAS PARA IDENTIFICAR DIANAS TERAPÉUTICAS DE LA FIBROSIS DE LAS ESTENOSIS ANASTOMÓTICAS BILIARES EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE HÍGADO

Alex Bofill<sup>1</sup>, Alejandro Fernandez-Simón<sup>1</sup>, Pablo Ruiz<sup>2</sup>, Yilliam Fundora<sup>3</sup>, Carla Montironi<sup>4</sup>, Manuel Morales-Ruiz<sup>5</sup> y Andrés Cárdenas<sup>2</sup>

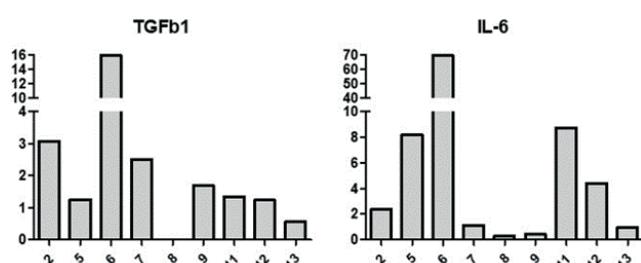
<sup>1</sup>Unidad de Endoscopia, Hospital Clínic, Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y

*Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>3</sup>Cirugía Hepatobiliar, Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona, España.*

**Introducción y objetivos:** La estenosis de la anastomosis biliar (EAB) es la complicación biliar más común en receptores de trasplante hepático (TH). El mecanismo exacto por el cual se desarrolla fibrosis se desconoce; sin embargo, se ha descrito una sobreexpresión TGF-B1 y de IL-6 en modelos animales. La colangioscopia digital (CD) permite una óptima visualización del árbol biliar y una adecuada toma de muestras del epitelio biliar. El objetivo de este estudio es determinar la expresión génica de TGF-B1 e IL-6 en muestras de la EAB. De forma adicional, confirmar el rol de la CD en las EAB y su papel como herramienta terapéutica personalizada. Se presenta un informe preliminar del estudio en marcha.

**Métodos:** Estudio prospectivo y unicéntrico de pacientes con EAB post-TH. Las muestras se han obtenido mediante CD y en pacientes operados para tratamiento de su EAB. Las muestras han sido preservadas en RNAlater para el procesamiento del RNA mensajero (mRNA). La expresión génica de TGF-B1 e IL-6 ha sido cuantificada con una PCR cuantitativa en "real-time".

**Resultados:** Se han analizado datos de 13 pacientes receptores de donante cadavérico. El 77% son hombres con una mediana de edad de 64 años (IQR 57-68). La etiología de la hepatopatía: NAFLD, alcohol, VHC y de causa autoinmune. La mediana de tiempo entre el TH y la muestra: 11,6 meses (IQR 5-19). La CD se ha realizado en 10 (3 se han operado); 4 con EAB tipo A (estenosis biliar con eritema y aspecto cicatricial) y 6 con EAB tipo B (estenosis biliar con edema, ulceración y esfacelación). La expresión génica de TGF-B1 y de IL-6 se describe en la figura. Uno de los pacientes desarrolló pancreatitis leve después de la CD.



**Conclusiones:** Datos preliminares del estudio muestran expresión génica de TGF-B1 e IL-6 en las EAB de los pacientes post-TH. Además se confirma el rol de la CD en las EAB. La sobreexpresión de dichos marcadores moleculares es una potencial diana terapéutica para el tratamiento de la EAB.

#### P-156. DIFERENCIAS ENTRE GÉNEROS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) POR INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE (IHAG) EN UNA COHORTE MULTICÉNTRICA ESPAÑOLA

Isabel Conde Amiel<sup>1,2</sup>, Sara Martínez Delgado<sup>1</sup>, Andrea Boscá Robledo<sup>1,2</sup>, María Senosiain Labiano<sup>3</sup>, Rosa Martín Mateos<sup>4</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>5</sup>, María Luisa González-Diéguez<sup>6</sup>, Sara Lorente<sup>7</sup>, Alejandra Otero Ferreiro<sup>8</sup>, María Rodríguez-Soler<sup>9</sup>, José Ignacio Herrero Santos<sup>10,11,12</sup>, Laia Aceituno<sup>13</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>14</sup>, Marina Berenguer Haym<sup>1,2,11,15</sup> y Victoria Aguilera Sancho-Tello<sup>1,2,11,15</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España. <sup>9</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>10</sup>Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>11</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>12</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Pamplona, España. <sup>13</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>14</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>15</sup>Universitat de València, Departamento de Medicina, Valencia, España.

**Introducción:** La IHAG es una enfermedad grave con una elevada morbilidad, cuyo pronóstico ha mejorado con el TH.

**Objetivos:** Evaluar posibles diferencias entre géneros en la etiología, el perfil y los resultados de los pacientes con TH por IHAG en una cohorte multicéntrica española.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y multicéntrico, donde se incluyeron los TH por IHAG en 11 hospitales españoles entre 2001-2020. Se recopilaron las características basales, los datos clínicos y analíticos, las complicaciones y los resultados precoces y tardíos post-trasplante.

**Resultados:** Se incluyeron 217 adultos trasplantados por IHAG (62% mujeres) con una proporción creciente de mujeres a lo largo del tiempo (57% 2001-2005, 54% 2006-2010, 69% 2011-2015, 67% 2016-2020) pero con una edad (mediana) similar: hombres 41 años, mujeres 41,5. Los antecedentes de consumo de alcohol, tabaco y drogas fueron mayores en los hombres ( $p < 0,05$ ). Las etiologías autoinmune y criptogénica fueron más frecuentes en mujeres (31 vs. 19% y 31 vs. 20%) mientras que la hepatitis B fue más frecuente en hombres (29 vs. 10%) ( $p = 0,007$ ). El cumplimiento de los criterios del King's College y la lesión renal aguda (LRA) pretrasplante estuvieron presentes con mayor frecuencia en los hombres (14 vs. 5%  $p = 0,016$  y 52 vs. 29%  $p = 0,001$ , respectivamente). La función renal, la GPT, las plaquetas y el MELD pre-TH estaban más alterados en los hombres ( $p < 0,05$ ). En cuanto a las complicaciones en el post-TH temprano, la LRA (73 frente a 53%) y la hemorragia (26 frente a 14%) fueron más frecuentes en los hombres, mientras que el rechazo lo fue en las mujeres (11 frente a 22,5%) ( $p < 0,05$ ). Entre las complicaciones tardías, la hipertensión arterial -HTA- (36 frente a 27%), la dislipidemia (25 frente a 11%), la enfermedad renal crónica (24 frente a 17%) y las complicaciones biliares (32 frente a 21%) fueron más frecuentes en los hombres, pero sin alcanzar significación estadística. La HTA, la LRA y la infección pre-TH se asociaron de forma independiente a una peor supervivencia (HR 2,6,  $p = 0,031$ ; HR 3,7,  $p = 0,004$  y HR 2,5,  $p = 0,03$ , respectivamente) sin diferencias entre géneros. Las causas de mortalidad, la supervivencia y el re-TH fueron similares en ambos grupos.

**Conclusiones:** La etiología y los antecedentes de abuso de sustancias tóxicas pre-TH fueron diferentes según el sexo. En el momento del TH, los hombres presentaban un mayor deterioro clínico, lo que dio lugar a una mayor tasa de complicaciones tempranas post-TH, con la excepción del rechazo. Sin embargo, las complicaciones a largo plazo y la supervivencia fueron similares en ambos grupos.

#### P-157. CAMBIOS RECIENTES EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO DE LOS DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE HEPÁTICO (RETH)

Mario Romero Cristóbal<sup>1</sup>, Fernando Díaz Fontenla<sup>1</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>1</sup>, Aranzazu Caballero Marcos<sup>1</sup>,

Enrique Velasco Sánchez<sup>2</sup>, Miguel Ángel Gómez Bravo<sup>3,4</sup>, Gloria de la Rosa<sup>4,5</sup>, Jose Ángel López Baena<sup>2</sup>, Rafael Bañares Cañizares<sup>1,6,7</sup>, Magdalena Salcedo Plaza<sup>1,6,7</sup> y Grupo RETH-Registro Español de Trasplante Hepático

<sup>1</sup>Sección de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Comité Científico del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH), España. <sup>5</sup>Organización Nacional de Trasplantes, España. <sup>6</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Introducción:** Los factores pronósticos del trasplante hepático (TH) cambian rápidamente, por lo que los análisis de supervivencia que obvian el periodo histórico pueden resultar imprecisos y desactualizados. Las técnicas de análisis demográfico permiten controlar el efecto periodo y precisar los patrones de cambio recientes. **Objetivos:** 1) Analizar los cambios recientes en la estructura de la población española de portadores de TH y generar proyecciones futuras; 2) Comparar la esperanza de vida (EV) de la población general con la de los receptores de TH según sus características basales y el periodo histórico.

**Métodos:** Estudio observacional con inclusión de todos los adultos receptores de TH en España (1984-2020) recogidos en el registro español. Se utilizó el test de Cuzick para analizar la significación de las tendencias temporales. Se obtuvieron las proyecciones mediante ajuste no lineal por mínimos cuadrados y la EV a partir de las tablas de vida. Se calcularon los años de vida potenciales perdidos (AVPP) comparando la EV con la de la población general (datos del INE).

**Resultados:** 25.387 pacientes recibieron TH en el periodo del estudio. La edad al TH aumentó progresivamente a lo largo de los años de calendario ( $p < 0,01$ ). Se observó igualmente una tendencia creciente continua en el número total de portadores de TH vivos, en su edad y en la proporción con más de 65 años ( $p < 0,01$  para todas). La proyección de la población de portadores de TH se estabilizaría en 2050 en 17200 pacientes en seguimiento (42% mayores de 65 años). La EV al TH ha aumentado sucesivamente durante los periodos 2005-10, 2010-15 y 2015-20, globalmente (13, 13,5 y 15,4 años, respectivamente), en todas las indicaciones (cáncer: 11, 12 y 14,9; cirrosis: 13,0, 13,5 y 15,3; fulminante: 16,5, 18,9 y 22 años, respectivamente) y etiologías (VHC: 11, 11,9 y 15,3; alcohol: 13,4, 13,5 y 14,2 años, respectivamente). El mayor aumento relativo se observa en los pacientes con VHC (28,6%) y con cáncer (24,2%) en 2015-20. El promedio de AVPP para un paciente concreto ha disminuido consecutivamente a lo largo de los períodos referidos, independientemente de la edad al TH (< 40 años: 38,3, 37,1 y 34,4; 40-60 años: 22,1, 21,5 y 19,5; > 60 años: 4,8, 4,3 y 2,3 años, respectivamente). Sin embargo, tomando como referencia la edad de los portadores en cada periodo (independientemente de la edad al TH), los AVPP globales se han estabilizado (12,6, 12,9 y 12,8, respectivamente), manteniéndose la tendencia favorable en menores de 40 años (25,9, 23,4 y 21,4 AVPP para cada periodo) pero empeorando la supervivencia en mayores de 60 años (1,9, 4,2 y 5,7 AVPP, respectivamente).

**Conclusiones:** A pesar de que el resultado del TH mejora progresivamente para cada etiología y edad al TH, los AVPP están incrementando recientemente en supervivientes mayores de 60 años. La población de portadores de TH crecerá de forma constante al menos hasta 2050, lo que debe considerarse en la política sanitaria y en la asignación de recursos.

#### P-158. VALIDATION OF MELD3,0 IN TWO CENTRES FROM DIFFERENT CONTINENTS

Marta Tejedor<sup>1</sup>, Jose María Bellón<sup>2</sup>, Margarita Fernández-de la Varga<sup>3</sup>, Peregrina Peralta<sup>4</sup>, Eva Montalvá<sup>5</sup>, Nazia Selzner<sup>4</sup> and Marina Berenguer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Spain. <sup>2</sup>Department of Statistics, Health Research Institute of Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Hepatology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Multi-Organ Transplant Program, Toronto General Hospital Research Institute, Toronto, Canada. <sup>5</sup>General Surgery and Liver Transplant, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

**Introduction:** A new scoring system, MELD3.0, has been proposed to stratify patients on the liver transplant (LT) waiting list (WL), as it seems to reduce the historical disadvantage of women in accessing LT. Our aim was to validate MELD3.0 in our populations.

**Methods:** A 2 centre retrospective review of medical charts of all adult patients included in the LT WL between 2015 and 2019 was conducted. Variables related to patient's demographics, liver function, etiology of liver disease and survival were collected.

**Results:** 619 patients were included, 61% were male, mean age 56 years. Mean MELD at inclusion was  $18.00 \pm 6.88$ , MELDNa 19.78  $\pm 7.00$ , MELD3.0 20.39  $\pm 7.25$  (MELD3.0 only available for 548 patients). AUC to predict mortality on the WL was 0.8791 (95%CI 0.81965-0.93850) for MELD, 0.9212 (95%CI 0.87571-0.96661) for MELDNa and 0.9439 (95%CI 0.91160-0.97611) for MELD3.0. MELDNa and MELD3.0 were better predictors than MELD ( $p = 0.06$  and  $p = 0.04$  respectively). In women, AUD for MELD was 0.8348 (95%CI 0.74380-0.92575), for MELDNa 0.8732 (95%CI 0.78544-0.96104) and for MELD3.0 0.9166 (95%CI 0.86975-0.96345), differences for the comparison between AUC in women vs. men for all 3 scores were non-significant. Better survival was found in the European cohort, attributable to shorter WL times ( $212 \pm 426$  vs.  $649 \pm 821$  days respectively,  $p < 0.001$ ) and less severely ill patients (patients on pressors or intubated at the time of LT were 0.7 vs. 4.4% and 0 vs. 5.3% respectively,  $p < 0.05$  for both comparisons), although no differences in post-LT survival were observed. In particular, no differences in post-LT survival between women and men were found. Etiology of liver disease was significantly different between the two cohorts, with a predominance of alcohol (56%) and virus related (34%) liver disease in the European one, and alcoholic (35%) and non-alcoholic (24.6%) fatty liver disease, followed by viral (18%) and primary sclerosing cholangitis (14.7%), being the leading causes in the Canadian cohort.

**Conclusions:** MELD3.0 has been validated in centers with significant heterogeneity and offers the highest mortality prediction for women on the WL without disadvantaging men.

#### P-159. ACCESS TO LIVER TRANSPLANT FOR WOMEN IN SPAIN: A NATIONAL REGISTRY ANALYSIS

Marta Tejedor<sup>1</sup>, Fernando Neria<sup>2</sup>, Gloria de la Rosa<sup>3</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>4</sup>, Andrea Boscá<sup>5</sup>, Yiliam Fundora-Suárez<sup>6</sup>, Francisco Sánchez-Bueno<sup>7</sup>, Marina Berenguer<sup>5</sup> and Grupo RETH<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Spain. <sup>2</sup>Bioinformatics and Statistics, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Spain.

<sup>3</sup>Organización Nacional de Trasplantes, Secretary to the National Spanish Liver Transplant Registry (RETH), Madrid, Spain. <sup>4</sup>Spanish Liver Transplant Registry, Scientific Committee, Valladolid, Spain. <sup>5</sup>Hepatology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. <sup>6</sup>Hepatopancreatobiliary Surgery &

*Transplantation, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.* <sup>7</sup>*Department of Surgery and Liver and Pancreas transplantation, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Spain.*  
<sup>8</sup>*Organización Nacional de Trasplantes, España.*

**Introduction:** Gender inequities in liver transplantation (LT) have been documented recently in several studies. Providing national data is crucial as poorer access to liver transplantation for women than men might be explained by different analytical approaches or different national contexts. Our aim was to describe the recipient profile over time in Spain, particularly regarding potential sex-related differences in access to LT.

**Methods:** All adult patients registered in the RETH-Spanish Liver Transplant Registry from 2000 to 2018 for LT were included. Baseline demographics, presence of hepatocellular carcinoma (HCC), cause and severity of liver disease, time on the waiting list (WL), access to transplantation, and reasons for removal from the WL were assessed.

**Results:** 9,427 patients were analyzed (77.6% men,  $55.3 \pm 8.6$  years of age). Mean MELD score was reported for 3,404 patients (36.1%), and was  $16.5 \pm 5.8$ . Women were less likely to receive a transplant than men (OR 0.84, 95%CI 0.73-0.97) and more likely to be excluded for deterioration (HR 1.21, 95%CI 1.02-1.44), despite similar liver disease severity (MELD score  $16.6 \pm 5.8$  vs.  $16.5 \pm 5.8$  respectively, NS) and only a slightly longer mean time on the WL ( $244 \pm 398$  days for women vs.  $213 \pm 324$  for men,  $p = 0.001$ ). In recent years, this difference in access to LT was less significant (before 2011 women's HR for exclusion was 1.51 [95%CI 1.01-2.26] vs. 1.17 [95%CI 0.97-1.41] after 2011) and could be attributed to overall shorter mean WL times after 2011 ( $398 \pm 602$  vs.  $154 \pm 217$  days respectively,  $p < 0.001$ ). When analyzed by MELD, WL times were similar by sex for patients with scores under 16 or above 20, but women had significantly longer mean WL times than men with MELD scores 16-20 ( $270 \pm 267$  vs.  $211 \pm 207$  days respectively,  $p < 0.001$ ). Women were shorter ( $170.5 \pm 9.7$  vs.  $158.5 \pm 9.8$  cm) but had a similar BMI compared to men. In women, the main indications for transplant were cholestatic liver diseases, autoimmune hepatitis and NASH, whilst in men it was alcohol ( $p < 0.001$ ). Women had less HCC than men (27.1 vs. 16.6%,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Shorter WL times contribute to a more equal access to LT by sex, as it prevents women from deteriorating while waiting and therefore being excluded from the list.

#### P-160. EVALUACIÓN DE COVID-19 PERSISTENTE EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS EN COMPARACIÓN CON INDIVIDUOS INMUNOCOMPETENTES

Ainhoa Fernández-Yunquera<sup>1</sup>, Elena Velilla<sup>1</sup>, Aranzazu Caballero<sup>1</sup>, Rosa Martín<sup>2</sup>, Ana Arias<sup>3</sup>, Laura Benítez<sup>3</sup>, José A. Pons<sup>4</sup>, Gerardo Blanco-Fernández<sup>5</sup>, Alejandra Otero<sup>6</sup>, Carmen Vinaixa<sup>7</sup>, Mario Romero<sup>1</sup>, Fernando Díaz-Fontenla<sup>1</sup>, Manuela Gómez<sup>1</sup>, Rafael Bañares<sup>1,8</sup> y Magdalena Salcedo<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>3</sup>Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. <sup>5</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España. <sup>6</sup>Hospital de A Coruña, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>8</sup>CIBERehd, España.

**Introducción y objetivos:** La expresión clínica de la enfermedad por SARS-CoV-2 puede ser diferente en los receptores de trasplante hepático (TH) debido a la exposición a fármacos inmunosupresores. El objetivo de este estudio fue estudiar prevalencia, características e impacto en la calidad de vida del COVID-19 persistente a 12 meses posinfección en pacientes TH en comparación con un grupo inmunocompetente.

**Métodos:** Estudio prospectivo observacional multicéntrico constituido por 43 pacientes TH y 86 controles pareados por edad y gravedad del COVID-19, con infección por SARS-CoV-2 en el primer pico epidémico. Sintomatología persistente se definió por síntomas mantenidos a las 12 semanas de la infección no presentados previamente. Se realizó evaluación sintomática a 6 y 12 meses y cuestionario de salud EQ-5D (con 5 dimensiones de salud), escala EVA, escala modificada de disnea y el cuestionario internacional de actividad física a 12 meses (IPAQ). Se analizaron variables relacionadas con la infección, inmunosupresión, niveles de anticuerpos IgG antinucleocápside, antiespícula y vacunación. Para detectar factores relacionados con sintomatología persistente a 12 meses se realizó un análisis de regresión logística.

**Resultados:** La presencia de sintomatología persistente fue más frecuente al 6º mes en el grupo inmunocompetente (57 vs. 37,2%,  $p = 0,034$ ), aunque fue similar al 12 mes (39,5 vs. 34,9%,  $p = 0,6$ ). Los síntomas específicos fueron diferentes siendo más frecuente la astenia ( $p = 0,009$ ) y el dolor muscular ( $p = 0,021$ ) en el grupo inmunocompetente y los problemas del sueño ( $p = 0,001$ ) y alopecia ( $p = 0,015$ ) en los TH. La presencia de sintomatología persistente se asoció a diferencias en las escalas de calidad de vida y disnea a los 12 meses siendo estos cambios más relevante marcados en el grupo inmunocompetente: EQ-3D 0,91 (DE 0,24) en pacientes sin sintomatología vs. 0,79 (DE 29,3) en pacientes con sintomatología ( $p = 0,021$ ), EVA 76,26 (ds:18,104) vs. 66, 52 (DE 17,946),  $p = 0,05$ , disnea 24,7 vs. 61,2% ( $p = 0,000$ ). No se hallaron diferencias en la escala IPAQ. La persistencia de sintomatología se asoció con títulos más bajos de anticuerpos antinucleocápside a los 6 (4,245 vs. 3,135,  $p = 0,017$ ) y 12 meses (1,922 vs. 1,18,  $p = 0,012$ ). El ingreso con COVID grave se asoció a sintomatología persistente en la cohorte global y en el grupo trasplante (OR: 3,846, IC95% 1,22-12,04,  $p = 0,021$ ) sin asociación con los niveles de tacrolimus, tipo de inmunosupresión, tratamiento recibido, ni con la vacunación al mes 12.

**Conclusiones:** La expresión clínica de la sintomatología persistente tras COVID es diferente en pacientes receptores de TH, con menor impacto en la calidad de vida y en la disnea persistente. La presencia de infección grave con necesidad de soporte ventilatorio y el menor desarrollo de títulos de anticuerpos antinucleocápside se asociaron al desarrollo de sintomatología persistente en ambas poblaciones.

#### P-161. LA PREVALENCIA DE DISFUCIÓN RENAL POSTTRASPLANTE HEPÁTICO ES MAYOR EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON CIRROSIS POR ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (EHNA)

Rubén Sánchez Aldehuelo<sup>1,2,3,4</sup>, Margarita Papatheodoridi<sup>4</sup>, Agustín Albilllos<sup>1,2,5</sup> y Emmanuel Tsouchatzis<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYCIS), Madrid, España. <sup>2</sup>Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>3</sup>Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido. <sup>4</sup>Institute for Liver and Digestive Health, University College London (UCL), Reino Unido. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

**Introducción y objetivos:** La disfunción renal (DR) es frecuente en receptores de trasplante hepático (TH), ensombreciendo su pronóstico a largo plazo. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) presentan factores de riesgo para desarrollar DR pre-TH como diabetes (DM), hipertensión u obesidad. Nuestros objetivos fueron: 1) Investigar la presencia de DR pre-TH; 2) Evaluar la DR pos-TH; 3) Identificar factores predictores de DR.

**Métodos:** Estudio retrospectivo del registro prospectivo de pacientes que recibieron TH en el Royal Free Hospital (Londres) entre enero 1995-abril 2022. EHNA fue considerada la etiología de la cirrosis si así constaba en el registro nacional de trasplante o si coe-

xistía cirrosis criptogenética con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o IMC  $\geq 25$  y DM. Se excluyeron los pacientes con muerte precoz (intra/pos-TH inmediato o sin alta hospitalaria). La DR fue definida como tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se incluyó una cohorte comparativa de cirrosis de etiología no-EHNA.

**Resultados:** Se realizaron 2.090 TH, 140 (6,7%) por EHNA. 16 pacientes (11,4%) presentaron muerte precoz. La mediana de seguimiento fue 49,5 meses (22,85-102,35). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla. El 60% de los pacientes presentó DR a 1 año y el 65,8% al fin del seguimiento. En el análisis multivariante encontramos como factores predictores de DR a 1 año: edad ( $p = .013$ ), la DR pre-TH ( $p < 0,001$ ), creatinina ( $p = 0,002$ ), varices ( $p = .045$ ), ascitis ( $p = .05$ ) y hemorragia variceal ( $p = 0,01$ ). El grupo EHNA presentó cifras de TFG menores frente al grupo no-EHNA a 1 año y al fin del seguimiento (56 vs. 63;  $p < 0,001$  y 63 vs. 55;  $p < 0,001$ ). En la regresión logística la cirrosis EHNA asoció mayor riesgo de DR durante el seguimiento (OR 2,5;  $p < 0,001$ ).

|                               | Población      | Función renal normal | Disfunción renal | p             |
|-------------------------------|----------------|----------------------|------------------|---------------|
| n                             | 124            | 59                   | 65               |               |
| <b>Sexo</b>                   |                |                      |                  |               |
| <b>Hombre</b>                 | 95 (76.61)     | 50 (84.75)           | 45 (69.23)       |               |
| <b>Mujer</b>                  | 29 (23.39)     | 9 (15.25)            | 20 (30.77)       | <b>0.042</b>  |
| <b>Edad</b>                   | 59.15±6.84     | 57.27±7.49           | 60.86±5.74       | <b>0.0032</b> |
| <b>IMC</b>                    | 30.88±4.54     | 31.14±0.64           | 30.67±0.57       | 0.59          |
| <b>Raza</b>                   |                |                      |                  | 0.445         |
| <b>Europeo</b>                | 102 (83.61)    | 47 (81.03)           | 55 (85.94)       |               |
| <b>Asiático</b>               | 16 (13.11)     | 10 (17.24)           | 6 (9.38)         |               |
| <b>Negro</b>                  | 3 (2.46)       | 1 (1.72)             | 2 (3.12)         |               |
| <b>Mongoloides</b>            | 1 (0.82)       | 0 (0)                | 1 (1.56)         |               |
| <b>Hipertensión</b>           | 43 (34.68)     | 25 (42.37)           | 18 (27.69)       | 0.086         |
| <b>Diabetes</b>               | 93 (75)        | 42 (71.19)           | 51 (78.46)       | 0.35          |
| <b>Dislipemia</b>             | 24 (19.51)     | 11 (18.64)           | 13 (20.31)       | 0.816         |
| <b>Obesidad</b>               | 70 (56.45)     | 32 (54.24)           | 38 (58.46)       | 0.636         |
| <b>ECV</b>                    | 8 (6.45)       | 5 (8.47)             | 3 (4.62)         | 0.382         |
| <b>CHC</b>                    | 34 (27.64)     | 21 (35.59)           | 13 (20.31)       | 0.058         |
| <b>Cirrosis criptogénica</b>  | 22 (17.74)     | 11 (18.64)           | 11 (16.92)       | 0.802         |
| <b>Varices</b>                |                |                      |                  | 0.99          |
| <b>No</b>                     | 35 (28.23)     | 17 (28.81)           | 18 (27.69)       |               |
| <b>Pequeñas</b>               | 36 (29.03)     | 17 (28.81)           | 19 (29.23)       |               |
| <b>Grandes/Síntomas rojos</b> | 53 (42.74)     | 25 (42.37)           | 28 (43.08)       |               |
| <b>Descompensación</b>        | 107 (86.29)    | 47 (79.66)           | 60 (92.31)       | <b>0.041</b>  |
| <b>Ascitis</b>                | 100 (80.65)    | 42 (71.19)           | 58 (89.23)       | <b>0.011</b>  |
| <b>Hemorragia variceal</b>    | 49 (39.52)     | 21 (35.59)           | 28 (43.08)       | 0.395         |
| <b>Encefalopatía hepática</b> | 49 (39.52)     | 24 (40.68)           | 25 (38.46)       | 0.801         |
| <b>TIPS</b>                   | 14 (11.29)     | 8 (13.56)            | 6 (9.23)         | 0.447         |
| <b>MELD</b>                   |                |                      |                  |               |
| <b>Todos</b>                  | 14 (11-18)     | 13 (12-16)           | 14 (11-20)       | 0.15          |
| <b>No CHC</b>                 | 15 (12-19)     | 15 (13-16)           | 16 (11-20)       | 0.644         |
| <b>Cr</b>                     | 84.5 (68-104)  | 68 (62-79)           | 103 (90-115)     | <0.001        |
| <b>Urea</b>                   | 5.5 (4.4-7.5)  | 4.45 (3.7-5.2)       | 7.1 (5.8-9.3)    | <0.001        |
| <b>TFG</b>                    | 56.5 (45-78)   | 78 (68-86)           | 45 (40-52)       | <0.001        |
| <b>Na</b>                     | 137 (134-140)  | 138 (136-141)        | 136 (134-139)    | <b>0.028</b>  |
| <b>Albúmina</b>               | 34 (30-37)     | 33 (31-37)           | 34 (29-37)       | 0.829         |
| <b>Bilirrubina</b>            | 36 (22-60)     | 41.5 (30-61)         | 31 (18-58)       | 0.057         |
| <b>INR</b>                    | 1.4 (1.2-1.55) | 1.4 (1.2-1.6)        | 1.4 (1.2-1.5)    | 0.491         |

IMC: índice de masa corporal; ECV: enfermedad cardiovascular; CHC: carcinoma hepatocelular; TFG: tasa de filtrado glomerular

**Conclusiones:** La DR es mayor al año y durante el seguimiento en pacientes con TH por EHNA frente a otras etiologías. Algunos factores previos al trasplante pueden predecir el desarrollo de DR en este grupo.

#### P-162. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA COMO INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO. RESULTADOS Y FACTORES CONDICIONANTES: RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA INTESTINAL ASOCIADA

Ainhoa Fernández-Yunquera<sup>1</sup>, Miguel Cova<sup>1</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>2</sup>, María Senosiain<sup>3</sup>, Isabel Conde<sup>4</sup>, Rosa Martín-Mateos<sup>5</sup>, María Luisa González-Diéguez<sup>6</sup>, Sonia Pascual<sup>7</sup>, Emilio Fábrega<sup>8</sup>, Alejandra Otero<sup>9</sup>, Cristina Corchado<sup>10</sup>, Laura Benítez<sup>11</sup>, Mario Romero<sup>1</sup>, Jordi Colmenero<sup>2</sup>, Javier Bustamante<sup>3</sup>, Marina Berenguer<sup>4</sup>, Fernando Díaz-Fontenla<sup>1</sup>, Luis Menchén-Viso<sup>1</sup>, Rafael bañares<sup>1</sup> y Magdalena Salcedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>7</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>9</sup>Hospital de A Coruña, España. <sup>10</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España. <sup>11</sup>Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

**Introducción:** El trasplante hepático (TH) por colangitis esclerosante primaria (CEP) está condicionado por la recurrencia de la CEP y el curso de la enfermedad inflamatoria (EI).

**Objetivos:** 1) analizar la incidencia y factores de recurrencia de CEP 2) analizar la evolución de la EI tras el TH y 3) determinar el impacto de ambas (recurrencia de CEP y EI) en los resultados del TH.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico de TH indicado por CEP (periodo 1991-2022). La recurrencia de la CEP se definió como colangiopatía con arteria hepática patente y sin antecedente isquémico. La actividad EI se evaluó mediante el índice endoscópico de Mayo y la histología. Se analizaron los factores asociados a recurrencia CEP y a los resultados del TH mediante análisis de regresión.

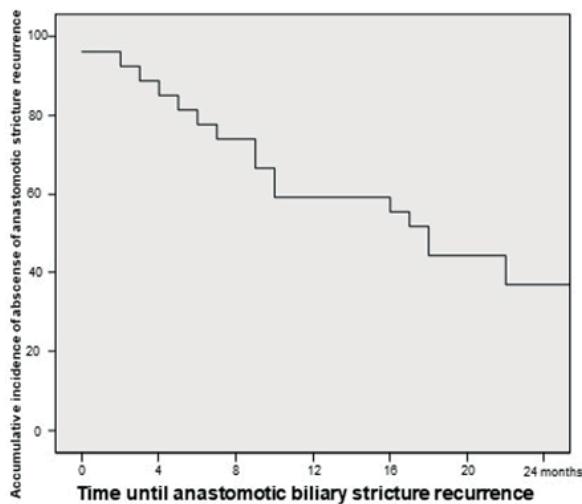
**Resultados:** 143 pacientes con TH por CEP (69,2% hombres, edad mediana al TH 46 (RIC 16), con seguimiento mediano post-TH 4,73 años (RIC 5,85). Asociaban EEII 90 (62,9%) pacientes: 81 antes del TH (66 colitis ulcerosa [CU]), 10 con colectomía). Se diagnosticó EEII de novo en 10 casos, tras el TH. Hubo recidiva CEP en 28 pacientes (19,6%), tras una mediana pos-TH de 4,17 (RIC 4,9) años. En el análisis univariante la ausencia de EI se relacionó con menor riesgo de recurrencia de CEP: OR 0,17 (0,04-0,80). No se asociaron con la recurrencia: sexo, edad, tipo de donación, inmunosupresión pos-TH (90,6% recibían tacrolimus + micofenolato), UDCA, periodo de estudio (antes/después de 2012), el tratamiento para EI, ni colectomía pre o pos-TH. La recidiva CEP fue más frecuente en la CU vs. Crohn (64,3 vs. 3,6%,  $p = 0,02$ ) y se asoció al desarrollo de colangitis (OR 7,43 (2,87-19,25)), hepatopatía del injerto (OR 13,5 (3,31-54,90)), hipertensión portal (HTP) (OR 11,84 (3,36-42,41)), y retrasplante (OR 16,17 (4,61-56,72)). La presencia de actividad endoscópica colónica fue más frecuente post-TH (52,4 vs. 38,4%,  $p = 0,7$ ) con necesidad de escalada terapéutica en 24,7%. La recidiva CEP no se asoció a la actividad endoscópica ni histológica, ni a cambios del tratamiento de la EI. En el seguimiento fallecieron 22 pacientes (15,6%). En el análisis univariado la edad al TH (HR: 1,034 (0,99-1,072)), el colangiocarcinoma (HR 5,763 (1,672-19,861)), la HTP (HR 2,843 (1,02-7,92)) y las complicaciones infecciosas (HR 2,376 (0,880-6,365)) se asociaron a menor supervivencia. En el análisis univariado la edad al TH (HR: 1,034 (0,99-1,072)), el colangiocarcinoma (HR 5,763 (1,672-19,861)), la HTP (HR 2,843 (1,02-7,92)) y las complicaciones infecciosas (HR 2,376 (0,880-6,365)) se asociaron a menor supervivencia. En el análisis multivariado solo la HTP resultó significativa (HR 3,8 (1,3-11,6)).  $p = 0,015$ .

**Conclusiones:** La frecuencia de recidiva de CEP tras TH en nuestro país es similar a la descrita en otras áreas geográficas y se asocia a peores resultados del TH. La presencia de EI, sobre todo CU, se asocia a recurrencia de la CEP. Se observa un peor control de la EI tras el TH, no relacionándose este con la recurrencia de la CEP.

#### P-163. RECIDIVA DE LA ESTENOSIS BILIAR ANASTOMÓTICAS TRAS TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO PREVIO EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO. FACTORES DE RIESGO Y OPCIONES DE TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

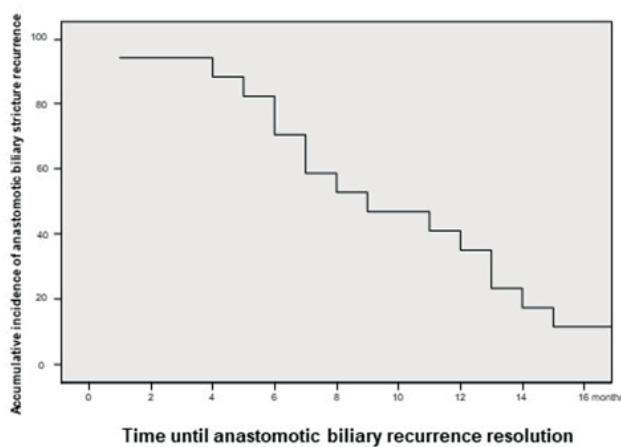
Esteban Fuentes Valenzuela, Marina de Benito Sanz, Irene Peñas Herrero, Carmen Alonso Martín, Ramón Sánchez-Ocaña,

**Figure 1.** Time to anastomotic biliary stricture recurrence amongst all patients presenting anastomotic biliary stricture recurrence.



**Figura P-163**

**Figure 2:** Time to endoscopic resolution of anastomotic biliary stricture recurrence following a second course of endotherapy using self-expandable metal stent and plastic stent.



Félix García Pajares, Carolina Almohalla Álvarez, Carlos de la Serna Higuera, Gloria Sánchez Antolín y Manuel Pérez-Miranda.

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** La recidiva es uno de los principales riesgos tras la remodelación de las estenosis biliares anastomóticas (EBA) tratadas con endoscopia.

**Métodos:** Serie retrospectiva de pacientes con trasplante hepático ortotópico (TOH) que hayan finalizado tratamiento endoscópico de EBA mediante prótesis biliar metálica o plástica. Los factores de riesgos de recidiva de EBA se analizarán mediante regresión de Cox. Objetivo principal: tasa de recidiva de la EBA (REBA) tras tratamiento endoscópico. Objetivos secundarios: tiempo hasta la recidiva de REBA, analizar la eficacia del tratamiento endoscópico de dichas recidivas y sus factores de riesgo.

**Resultados:** De 680 pacientes con TOH, 131 pacientes presentaron EBA y fueron manejados endoscópicamente. 119 (90,8%) presentaron resolución de la EBA, manejados con prótesis metálica [n = 57 (47,9%)], plástica [n = 19 (16%)] y combinado [n = 43 (36,1%)]. Tras una mediana de seguimiento de 55,5 meses (RIC 21,2-89,7), se observó REBA en 25 pacientes (21%) con media edad de 61,2 años ( $DE \pm 6,9$ ), tras una mediana 18 meses de haber finalizado tratamiento endoscópico previo (RIC 7-27) (fig. 1). Mediante regresión de Cox se halló como factor protector de recidiva, un tratamiento endoscópico previo prolongado (> 12 meses) (HR 0,031, p = 0,02). Se intentó tratamiento endoscópico mediante CPRE en 23 pacientes de los recidivados, drenaje USE-guiado en 1 paciente y actitud expectante en el restante. Se observó resolución de la REBA en 18/23 pacientes tratados mediante CPRE (78,2%), tras una media de 2,4 sesiones endoscópicas ( $DE \pm 0,8$ ) y mediana de 9 meses con prótesis (RIC 6-13) (fig. 2). En 21 se emplearon prótesis metálicas y 2 plástica. 1 paciente recidió por segunda vez, optándose por la cirugía.

**Conclusiones:** La EBA continúa siendo una complicación frecuente pos-TOH donde la CPRE es el tratamiento de elección. Sin embargo, hasta un 21% pueden presentar REBA, donde un nuevo tratamiento endoscópico es un tratamiento efectivo.

#### P-164. IMPACTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL PERFIL DE RIESGO CARDIOVASCULAR DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA DE VALLADOLID

Ana Gordo Ortega<sup>1</sup>, Cristina Martínez Cuevas<sup>2</sup>, Samuel Fernández Prada<sup>2</sup>, Carlos Maroto Martín<sup>2</sup>, Irene Peñas Herrero<sup>2</sup>, Carolina Almohalla Álvarez<sup>2</sup>, Félix García Pajares<sup>2</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>2</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. <sup>2</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** Los diferentes inmunosupresores disponibles pueden modificar el perfil cardiovascular de los pacientes trasplantados. Es necesario conocer qué impacto pueden tener estas modificaciones para poder llevar a cabo un seguimiento posttrasplante individualizado y enfocado no solo a prevenir el rechazo, sino también a prevenir eventos cardiovasculares mayores que pueden poner en detrimento no solo la calidad de vida, sino también la supervivencia de estos pacientes.

**Objetivos:** El objetivo primario es identificar si algún régimen de inmunosupresión se asocia con una mayor tasa de eventos cardiovasculares. El objetivo secundario es identificar si el uso de una determinada terapia inmunosupresora produce modificaciones en los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

**Métodos:** Para ello se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes transplantados en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre enero de 2016 y agosto de 2021. Se han analizado variables demográficas, tipo de terapia inmunosupresora, FRCV (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y obesidad) y eventos cardiovasculares mayores (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica) que hayan tenido lugar durante el seguimiento.

**Resultados:** En total 145 pacientes fueron registrados. El 82,1% eran varones. La edad media fue de 61,47 años. El tiempo medio de seguimiento tras el trasplante ha sido de 48 meses. 36 (24,8%) pacientes están tratados con un anticalcineurínico en monoterapia;

74 (51%) con un anticalcineuríntico asociado a micofenolato de mofetilo y 18 (12,4%) asociado a everolímus. 17 (11,7%) pacientes están tratados con everolímus en monoterapia. Del total de pacientes, un 11% (16) presentó un evento cardiovascular mayor durante el seguimiento, sin que se haya encontrado una relación significativa con ningún régimen de inmunosupresión en concreto. Se ha visto que los pacientes tratados con everolímus desarrollan más dislipemia que los pacientes no tratados con este inmunosupresor, con un incremento de 2,71 veces ( $p = 0,000$ ). No se han encontrado otras relaciones significativas entre el régimen inmunosupresor y el desarrollo de nuevos FRCV en el seguimiento.

**Conclusiones:** No se ha encontrado una relación entre el tipo de inmunosupresión utilizado y el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores en esta cohorte de pacientes. Los pacientes tratados con regímenes de inmunosupresión que incluyen everolímus presentan tasas de dislipemia significativamente más altas que los pacientes no tratados con este inmunosupresor, pero sin que se evidencien diferencias significativas en cuanto a los eventos cardiovasculares mayores en ambos grupos. Estas modificaciones en los FRCV atribuibles al tratamiento inmunosupresor hacen necesario llevar a cabo un seguimiento integral de los pacientes, teniendo en cuenta no solo el estado del injerto sino también su perfil de riesgo cardiovascular.

#### P-165. EL TIEMPO DE ABSTINENCIA PREVIO AL TRASPLANTE HEPÁTICO SE RELACIONA CON LA RECAÍDA EN EL CONSUMO DE ALCOHOL, PERO NO CON LA MORTALIDAD. ESTUDIO TEMPOL

Gonzalo Trigo Gallego<sup>1</sup>, Mónica Leira Sanmartín<sup>2</sup>, Miguel Ángel Rodríguez Gandía<sup>1,3</sup>, Rubén Sánchez Aldehuelo<sup>1,4</sup>, Rosa Martín Mateos<sup>1,3,4,5</sup>, Julia López Cardona<sup>1</sup>, Sergio Escribano Cruz<sup>1</sup>, Alberto García Domínguez<sup>1</sup>,

Javier Graus Morales<sup>1</sup>, Francisco Gea Rodríguez<sup>1</sup> y Agustín Albillos Martínez<sup>1,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>3</sup>IRYCIS, España. <sup>4</sup>Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>5</sup>CIBERehd, España.

**Objetivos:** Clásicamente se han requerido 6 meses de abstinencia para incluir a un paciente con cirrosis enólica (CiOH) en lista de trasplante hepático (TH). Su impacto no está bien establecido. Los objetivos fueron: 1) Describir la población de pacientes trasplantados por CiOH; 2) Evaluar las tasas de recaída y su relación con el tiempo de abstinencia y valoración psiquiátrica pre-TH; y 3) Conocer el pronóstico pos-TH.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo del registro prospectivo de pacientes con TH por CiOH entre 2014-2019 en un centro de referencia. Se recogieron datos demográficos, fecha de abstinencia, inclusión en lista y TH, recaída en consumo de alcohol (clínica/biopsia) y los datos de valoración psiquiátrica pre-TH. Se definieron dos grupos: inclusión precoz (tiempo abstinencia-inclusión < 6 meses) y tardía (> 6).

**Resultados:** Hubo 82 trasplantes (90,2% hombres,  $57 \pm 7$  años), 5 de ellos (6,1%) con inclusión precoz, mediana 5,3 meses [4,3-5,5]. Características basales en la figura. La recaída fue más frecuente en el grupo precoz ( $p < 0,001$ ), pacientes más jóvenes (48 vs. 58 años,  $p < 0,05$ ). El TH precoz no se asoció con mayor mortalidad ni mal cumplimiento terapéutico (fig.). Un paciente de cada grupo tuvo disfunción del injerto por recaída, falleciendo. Solo 47/82 (57,3%) tuvieron evaluación psiquiátrica estructurada pre-TH, destacando ausencia de ítems como: dependencia (49%), apoyo familiar (57%), antecedente familiar de consumo (70%), tratamientos de deshabituación (25,5%), comorbilidad psiquiátrica (6%). 3 de los pacientes que recayeron tenían valoración psiquiátrica previa, frente a 1 que no ( $p = 0,4$ ).

##### A. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

| VARIABLE [medida]                                      | INCLUSIÓN PRECOZ (< 6 MESES) | INCLUSIÓN TARDÍA (> 6 MESES) | SIGNIFICACIÓN |
|--|------------------------------|------------------------------|---------------|
| Sexo [casos: hombres]                                  | 4/5 (80%)                    | 70/77 (90.1%)                | $p = 0.426$   |
| Edad al incluir en lista [mediana +/- IQR]             | 49 [34 - 64]                 | 58 [49-67]                   | $p = 0.086$   |
| Evaluación PSQ previa [casos]                          | 4/5 (80%)                    | 43/77 (55.8%)                | $p = 0.290$   |
| Child-Pugh [mediana +/- IQR]                           | 10 [6 - 14]                  | 8 [4-12]                     | $p = 0.042$   |
| MELD [mediana +/- IQR]                                 | 30 [11 - 49]                 | 15 [7-23]                    | $p = 0.015$   |
| Episodios previos hepatitis aguda enólica [casos]      | 0 (0%)                       | 4/77 (5.2%)                  | $p = 0.601$   |
| Seguimiento tras el trasplante [años; mediana +/- IQR] | 1.45 [0.65 - 7.2]            | 3.72 [2.3 - 5.2]             | $p = 0.416$   |
| Recaída en consumo de alcohol [casos]                  | 2/5 (40%)                    | 2/77 (2.6%)                  | $p < 0.001$   |
| Adherencia al tratamiento inmunosupresor [casos]       | 3/5 (60%)                    | 69/77 (89.6%)                | $p = 0.244$   |
| Mortalidad [casos]                                     | 3/5 (60%)                    | 22/77 (28.6%)                | $p = 0.139$   |
| Mortalidad de causa hepática [casos]                   | 3/5 (60%)                    | 9/77 (11.7%)                 | $p = 0.075$   |

##### B. ANÁLISIS SUPERVIVENCIA

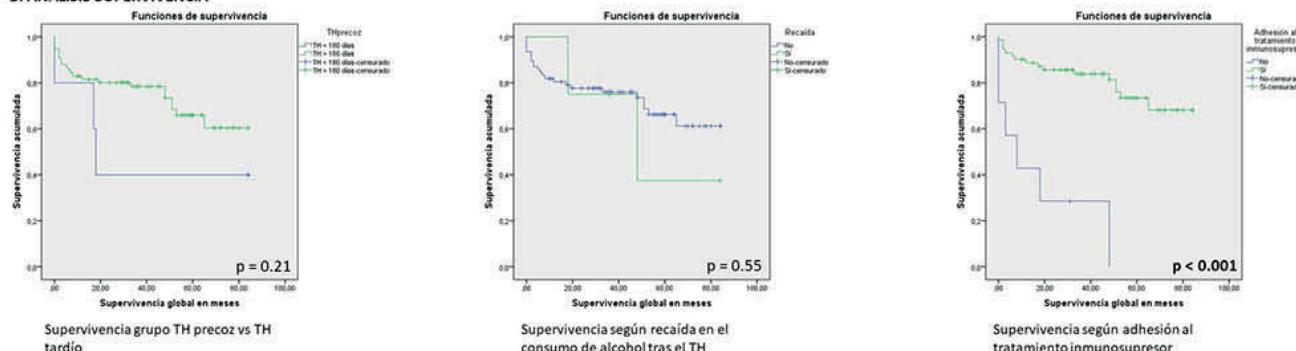


Figura P-165

**Conclusiones:** En los pacientes trasplantados por CiOH, la inclusión precoz se asoció con mayor recaída (aunque recaída baja), pero no impactó sobre la adherencia al tratamiento ni el seguimiento. Existe margen de mejora en la evaluación psiquiátrica, de cara a estratificar el riesgo de recaída en el consumo.

**P-166. LA RECUPERACIÓN DE ÓRGANOS SUBÓPTIMOS CON MÁQUINAS DE PRESERVACIÓN NORMOTÉRMICA (MPN) PROPORCIONA SIMILARES RESULTADOS CLÍNICOS A MEDIO PLAZO RESPECTO LA DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA**

Laura Rayón Moreno<sup>1</sup>, Mario Romero Cristóbal<sup>2</sup>, Manuel Abradelo de Usera<sup>6</sup>, Fernando Díaz Fontenla<sup>2</sup>, Ainhoa Fernández Yunquera<sup>2</sup>, Arantxa Caballero Marcos<sup>2</sup>, Luis Rodríguez-Bachiller Villaronga<sup>3</sup>, Rafael Bañares Cañizares<sup>1</sup>, José Ángel López Baena<sup>4</sup> y María Magdalena Salcedo Plaza<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>2</sup>Sección de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>3</sup>Sección HBP, Servicio de Cirugía General, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>4</sup>Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>5</sup>Sección Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>6</sup>Cirugía General, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

**Introducción:** El desbalance entre donación y demanda de trasplante hepático (TH) ha incrementado la oferta de órganos que asocian mayor riesgo de complicaciones, principalmente disfunción primaria y colangiopatía isquémica. Las máquinas de preservación normotérmica (MPN) son una alternativa prometedora en este contexto, sin embargo, se desconoce si sus resultados son similares a las técnicas convencionales.

**Objetivos:** Comparar los resultados del TH tras MPN *ex situ* con el TH tras donación en asistolia con perfusión regional normotérmica *in situ* (PRN).

**Métodos:** Se incluyeron todos los TH realizados con órganos preservados con MPN y con PRN de noviembre 2020 a noviembre 2022 en el HGUGM: 6 MPN y 25 PRN.

**Resultados:** No hubo diferencias en las características basales del donante y del receptor (tabla). Sin embargo, los injertos del grupo MPN fueron en mayor proporción esteatósicos (9,4 vs. 6,3%, p = 0,015) y con tendencia a mayor hipertransaminasemia en la donación (AST: 123,8 vs. 43,36, p = 0,596, ALT: 67,25 vs. 48,96, p = 0,648). En el intraoperatorio no hubo diferencias en los requerimientos transfusionales ni el soporte anestésico. Ninguno TH con MPN registró síndrome de reperfusión. En el posoperatorio inmediato destaca una tendencia a mejor PDR (42,34 vs. 19,78, p = 1,000), menor pico de transaminasas (AST: 1.619,83 vs. 2.966,67, p = 0,313, ALT: 1.230 vs. 2.089,42, p = 0,231) y menor estancia hospitalaria (días: 14 vs. 20,13, p = 0,277). No hubo diferencias en cuanto a función hepática y parámetros de colestasis a los 3 (GGT: 86,20 vs. 119,47, p = 0,692; FA: 102,6 vs. 107,43, p = 0,867) y 6 meses (GGT: 110 vs. 79,47, p = 0,642; FA: 98,66 vs. 130,23, p = 0,541), así como en la supervivencia global de paciente ni injerto a los 6 meses.

**Conclusiones:** La MPN posibilita el TH con órganos subóptimos, registrándose una tendencia a menor síndrome de reperfusión, mejor perfil de parámetros precoces de función hepática (PDR y pico de transaminasas), y similares resultados en términos de supervivencia de paciente e injerto a corto plazo.

|              | Características donantes |                 |        |
|--------------|--------------------------|-----------------|--------|
|              | MPN (n=6)                | PRN (n=25)      | P=0.05 |
| Edad         | 53,5 (15,66 DE)          | 54,8 (17,82 DE) | 0,871  |
| Sexo         |                          |                 | 1,000* |
| • Varón      | 66,6%                    | 56%             |        |
| • Mujer      | 33,33%                   | 44%             |        |
| IMC          | 27,4 (3,59 DE)           | 26,8 (5,31 DE)  | 0,823  |
| Estancia UCI | 5 (3,79 DE)              | 5,52 (5,24 DE)  | 0,822  |
| DM           | 0                        | 2               | 1,000* |
| HTA          | 2                        | 5               | 0,644  |
| Dislipemia   | 2                        | 5               | 0,576  |

|         | Características receptores |                 |        |
|---------|----------------------------|-----------------|--------|
|         | MPN (n=6)                  | PRN (n=25)      | P=0.05 |
| Edad    | 61 (5,47 DE)               | 57,32 (8,9 DE)  | 0,344  |
| Sexo    |                            |                 | 0,293* |
| • Varón | 100%                       | 72%             |        |
| • Mujer | 0%                         | 28%             |        |
| IMC     | 27,8 (3,4 DE)              | 27,7 (5,88 DE)  | 0,947  |
| MELD    | 13,33 (8,64 DE)            | 14,28 (6,78 DE) | 0,773  |

|                           | Características intraoperatorias y post-operatorias precoces |                 |        |
|---------------------------|--|-----------------|--------|
|                           | MPN (n=6)  | PRN (n=25)      | P=0.05 |
| TIF (min)                 | 242,50 (49,97)   | 290,61 (63)     | 0,096  |
| Flujo portal (m/min)      | 1316,67 (722)  | 1242,35 (641)   | 0,807  |
| Flujo arterial (m/min)    | 230 (93,59)  | 234,26 (134,91) | 0,943  |
| DVA                       | 9,4%   | 28,1%           | 0,527  |
| Complicaciones biliares   | 6,3%   | 18,8%           | 0,564  |
| Complicaciones arteriales | 3,1%   | 28,1%           | 0,394  |
| ReTHO                     | 0  | 2               | 0,428  |
| Disfunción primaria       | 0  | 1               | 0,541  |
| Rechazo agudo             | 0  | 6               | 0,254  |

**P-167. LA ATEROMATOSIS DEL DONANTE AUMENTA EL RIESGO DE TROMBOSIS ARTERIAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Rocío Tejero Jurado<sup>1,2</sup>, Javier Manuel Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, Paloma Elma Alañón Martínez<sup>1,2</sup>, María Prieto de la Torre<sup>1,2</sup>, Cristina Rodríguez Medina<sup>1,2</sup>, José Luis Montero<sup>1,2,3</sup>, Marina Sánchez Frías<sup>2,4</sup>, Javier Briceño<sup>2,5</sup>, Rubén Ciria<sup>2,5</sup>, Pilar Barrera<sup>1,2,3</sup>, Antonio Poyato<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos Pozo Laderas<sup>2,6</sup>, Manuel De la Mata<sup>1,2,3</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, España. <sup>3</sup>Centro de investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. <sup>4</sup>Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>5</sup>Unidad de Cirugía HPB y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

**Introducción:** La trombosis de la arteria hepática (TAH) puede provocar pérdida del injerto en el posttrasplante inmediato o complicaciones isquémicas de la vía biliar a largo plazo. Identificar factores de riesgo podría ayudar a implementar estrategias de prevención.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se revisaron todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante hepático desde el año 2012 a 2021. Se excluyeron retrasplantes y pacientes sin datos histológicos de arteria de donante o receptor. La ateromatosis de la arteria de donante y receptor fue evaluada por un patólogo experto en la pieza de explante y de implante de forma ciega a eventos clínicos. Se evaluaron los factores de riesgo de TAH mediante regresión logística uni- y multivariante.

**Resultados:** Entre los 443 trasplantes hepáticos llevados a cabo en nuestro hospital se incluyeron 247 pacientes con información histológica completa. Se identificaron 14 pacientes (5,6%) que presentaron TAH en el postrasplante, 13 de ellos (92,85%) con TAH precoz (en la primera semana post-TH). Comparados ambos grupos (con TAH vs. sin TAH), no existieron diferencias en cuanto a sexo (71,4 vs. 70% hombres,  $p = 0,99$ ), edad (55,07 años vs. 55,02,  $p = 0,985$ ), o indicación de trasplante, predominando en ambos grupos el hepatocarcinoma (53,8 vs. 41,8%,  $p = 0,393$ ). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el receptor fue similar en pacientes con y sin TAH: hipertensión arterial (35,7 vs. 38,2%,  $p = 0,853$ ), diabetes mellitus en tratamiento (21,4 vs. 30%,  $p = 0,493$ ) y dislipemia (14,3 vs. 17,6%,  $p = 0,99$ ). No hubo diferencias en cuanto a la toma pre-trasplante de antiagregantes (7,1 vs. 7,4%,  $p = 0,969$ ) ni anticoagulantes (0 vs. 2,2%,  $p = 0,592$ ), ni respecto a antecedentes de eventos cardiovasculares (0 vs. 1,7%,  $p = 1$ ) o cerebrovasculares (0 vs. 0,9%,  $p = 1$ ). Se objetivó un mayor riesgo de TAH en pacientes con ateromatosis en la arteria del donante (92,9 vs. 46,8%,  $p = 0,001$ ), pero no en la arteria del receptor (14,3 vs. 10,7%,  $p = 0,655$ ). El grado de esteatosis histológica de donante y receptor tampoco modificó el riesgo de TAH: 50 vs. 54,5% ( $p = 0,741$ ) y 10 vs. 17,9% ( $p = 0,99$ ), respectivamente. En el análisis multivariante tras controlar por uso de antiagregantes de forma profiláctica, el único factor de riesgo independiente de TAH fue la presencia de ateromatosis en el donante (OR 15,443 [IC95% 1,984-120,197],  $p = 0,009$ ).

**Conclusiones:** La ateromatosis de la arteria del donante es el principal factor de riesgo de TAH tras el trasplante por lo que se precisan herramientas no invasivas para la adecuada selección de donantes en este sentido. Además, se debería valorar el uso precoz de antiagregantes en pacientes que reciban donantes con ateromatosis de la arteria.

#### P-168. LA REACTIVACIÓN DE CITOMEGALOVIRUS (CMV) POSTRASPLANTE HEPÁTICO (TH) NO SE VE AFECTADA POR LA INFECCIÓN VIH

Isabel Terol Cháfer<sup>1</sup>, Sonia García García<sup>1</sup>, Carmen Vinaixa Aunes<sup>1,2</sup>, Marino Blanes Julia<sup>1</sup>, Javier Maupoey Ibáñez<sup>1</sup>, Ángela Carvalho-Gómez<sup>1</sup>, Marina Berenguer Haym<sup>1,2,3</sup>, Victoria Aguilera Sancho-Tello<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

**Introducción:** La reactivación de CMV pos-TH se asocia a mayor morbilidad. Se desconoce si la infección por VIH aumenta el riesgo. El objetivo del estudio es determinar si la primoinfección, reactivación, enfermedad y necesidad de tratamiento antiviral es mayor en pacientes infectados por VIH frente a no infectados.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes trasplantados desde junio 2004 a diciembre 2020 en nuestro centro. Cada paciente diagnosticado de VIH fue apareado con dos controles por edad, sexo, causa de hepatopatía y fecha de trasplante. Se recogieron la indicación de TH, características basales, relacionadas con VIH y con el CMV: serología donante (D) y receptor (R), reactivación, primoinfección, enfermedad y necesidad de tratamiento antiviral. Los pacientes de riesgo alto (D+/R-) recibieron profilaxis con valganciclovir. El resto, fue seguido mediante estrategia “preemptive” y se administró terapia anticipada en base a criterios clínicos.

**Resultados:** 156 TH fueron incluidos (52 VIH y 104 no-VIH). Las características basales fueron similares entre grupos con la excepción del sexo (87% varones) e IMC (inferior en VIH). La principal etiología de cirrosis fue VHC. El seguimiento fue similar (7,5 años en VIH; 8 en no-VIH). Características de CMV (tabla). No se encontraron diferencias para la reactivación, primoinfección, enferme-

dad y necesidad de tratamiento anticipado, sí para la carga viral de CMV máxima ( $p = 0,083$ ). El tiempo hasta la reactivación/primoinfección fue similar. El mismatch D/R ( $p = 0,006$ ) y la edad del receptor ( $p = 0,037$ ) se asociaron con la reactivación de CMV post-TH. No se asociaron significativamente con la reactivación de CMV: la infección VIH, los Cd4 basales, el MELD ni el CHC.

TABLA 1: Características relacionadas con CMV post-TH

|   | VIH (n=52)   | No VIH (n=104)   | p     |
|---|--|--|-------|
| Distribución por grupos                   | D/R+/:28(56%)<br>D/R+/-: 8(16%)<br>D/R-/:12(24%)<br>D/R-/-:2(4%) | D/R+/:68(72%)<br>D/R+/-:14(15%)<br>D/R-/:12(13%)<br>D/R-/-:1(1%) | 0.160 |
| Reactivación de CMV                       | 10(20%)  | 24(24%)  | 0.521 |
| Primoinfección                            | 6(12%)   | 6(6%)  | 0.182 |
| Enfermedad CMV                            | (1) 2%   | 2(2%)  | 0.687 |
| Necesidad de tratamiento antiviral        | -Descenso de IS: 7(13.5%)<br>-VGC: 6(11.5%)                      | 13(12.5%)<br>15(14%)   | 0.8   |
| Carga viral CMV (c/mL) en la reactivación | 2518   | 5453   | 0.47  |
| Carga viral máxima de CMV(c/mL)           | 5435   | 9263   | 0.36  |
| Tiempo hasta la reactivación(sem)         | 6.8  | 8  | 0.85  |
| Tiempo hasta la primoinfección (sem)      | 26   | 20   | 0.55  |

IS: inmunosupresión, VGC: valganciclovir

**Conclusiones:** La reactivación de CMV post-TH fue similar en pacientes con y sin infección VIH. Las variables asociadas a la reactivación fueron el mismatch serológico de CMV D/R y la edad del receptor. Las estrategias de terapia anticipada son igual de eficaces en ambos grupos.

#### P-169. UTILIDAD DEL GENDER-EQUITY MODEL FOR LIVER ALLOCATION (GEMA) EN UN CONTEXTO DE ACORTAMIENTO DE LA LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Manuel Luis Rodríguez Perálvarez<sup>1</sup>, Antonio Manuel Gómez Orellana<sup>2</sup>, Avik Majumdar<sup>3</sup>, María Dolores Ayllón<sup>4</sup>, Pedro Antonio Gutiérrez<sup>2</sup>, Pilar Barrera Baena<sup>1</sup>, David Guijo-Rubio<sup>2</sup>, César Hervás Martínez<sup>2</sup>, Manuel de la Mata<sup>1</sup> y Emmanuel Tsochatzis<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba, España.

<sup>2</sup>Departamento de Análisis numérico y computacional, Universidad de Córdoba, España. <sup>3</sup>AW Morrow Gastroenterology and Liver Centre and Australian National Liver Transplant Unit, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. <sup>4</sup>Unidad de Cirugía hepatobiliar y Trasplante hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>5</sup>Sheila Sherlock Liver Unit and UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido.

**Introducción:** Los modelos de priorización en lista de espera de trasplante hepático (TH) han sido entrenados para predecir mortalidad en lista a 90 días. Sin embargo, muchos centros tienen listas de espera más cortas, lo cual podría cuestionar su utilidad.

**Métodos:** Estudio observacional en dos cohortes poblacionales de adultos incluidos en lista de espera de TH electivo. El evento principal del estudio fue la mortalidad en lista o la salida de lista por empeoramiento en los primeros 30 días o 60 días tras la inclusión. Se utilizó el estadístico c de Harrell (Hc) para comparar la capacidad discriminativa de los modelos MELD-Na, MELD 3.0 y GE-

MA-Na (Gender-Equity Model for Liver Allocation; Rodríguez-Perálvarez *et al.* Lancet Gastro Hepatol, en prensa).

**Resultados:** Se incluyeron 7.133 pacientes del Reino Unido (33% mujeres) y 1.638 pacientes (26,4% mujeres) de Australia. La probabilidad de mortalidad o salida de lista por empeoramiento a 30 días y a 60 días fue de 2,6% y 4,5% en la cohorte británica, y de 2,7% y 4,6% en la cohorte australiana. En la cohorte británica a los 30 días, el modelo con mejor discriminación fue GEMA-Na ( $H_c = 0,818$ ; IC95% 0,783-0,853), seguido de MELD-Na ( $H_c = 0,796$ ; IC95% 0,759-0,834;  $p = 0,004$ ), y MELD 3.0 ( $H_c = 0,782$ ; IC95% 0,743-0,821;  $p < 0,001$ ). En la cohorte australiana a los 30 días, el modelo que mostró mejores predicciones fue GEMA-Na ( $H_c = 0,832$ ; IC95% 0,770-0,894), seguido de MELD 3.0 ( $H_c = 0,805$ ; IC95% 0,737-0,872;  $p = 0,030$ ), y MELD-Na ( $H_c = 0,789$ ; IC95% 0,717-0,861;  $p = 0,018$ ). Estos resultados fueron superponibles en el análisis a 60 días. La ventaja de GEMA-Na frente al resto de modelos fue más pronunciada en el subgrupo de mujeres, donde obtuvo  $H_c = 0,824$  (IC95% 0,767-0,882) a los 30 días y  $H_c = 0,814$  (IC95% 0,770-0,858) a los 60 días en la cohorte británica, y  $H_c = 0,856$  (IC95% 0,768-0,944) a los 30 días y  $H_c = 0,784$  (IC95% 0,680-0,889) a los 60 días en la cohorte australiana. En la cohorte total, el 51,6% de los pacientes modificarían su puntuación en dos o más puntos al comparar GEMA-Na con MELD-Na. Se realizaron 1,977 trasplantes a los 30 días (22,5%) y 3,013 trasplantes a los 60 días (34,4%). Comparando GEMA-Na con MELD-Na, existió priorización diferencial en 15% y 10,4% de los pacientes a 30 y 60 días, respectivamente. Comparando GEMA-Na con MELD 3.0, existió priorización diferencial en 15,3% y 12,8% de los pacientes a 30 y 60 días, respectivamente. Los pacientes diferencialmente priorizados por GEMA-Na vs. MELD-Na presentaron mayor riesgo del evento principal a 30 días ( $OR = 2,5$ ;  $p = 0,043$ ) y 60 días ( $OR = 4,2$ ;  $p = 0,005$ ). Del mismo modo, Los pacientes diferencialmente priorizados por GEMA-Na vs. MELD 3.0 presentaron mayor riesgo del evento principal a 30 días ( $OR = 7,3$ ;  $p = 0,009$ ) y 60 días ( $OR = 3,8$ ;  $p = 0,004$ ).

**Conclusiones:** El modelo GEMA es superior a MELD-Na y MELD 3.0 en un contexto de lista de espera de TH inferior a 90 días, particularmente en mujeres, ofreciendo la posibilidad de eliminar disparidades de género en el acceso al trasplante.

#### P-170. TIEMPO HASTA OBTENCIÓN DE NIVELES TERAPÉUTICOS DE TACROLIMUS EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

Paloma Elma Alañón Martínez<sup>1,2</sup>, Javier Manuel Zamora Olaya<sup>1,2</sup>, Rocío Tejero Jurado<sup>1,2</sup>, María Prieto de la Torre<sup>1,2</sup>, Cristina Rodríguez Medina<sup>1,2</sup>, José Luis Montero<sup>1,2,3</sup>, Pilar Barrera<sup>1,2,3</sup>, Antonio Poyato<sup>1,2,3</sup>, Juan Carlos Pozo Laderas<sup>2,4</sup>, Manuel de la Mata<sup>1,2,3</sup> y Manuel L. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, España. <sup>3</sup>Centro de investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. <sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

**Introducción:** La obtención precoz de niveles terapéuticos de tacrolimus en sangre tras el trasplante hepático (TH) se considera prioritario para evitar el rechazo del injerto. Sin embargo, un aumento demasiado brusco puede dar lugar a sobredosificación y efectos adversos. El objetivo del presente estudio fue estudiar el impacto pronóstico del intervalo de tiempo desde el TH hasta la consecución de niveles terapéuticos de tacrolimus.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos sometidos a TH entre 2012 y 2021. Se excluyeron aquellos pacientes sin información completa relativa a

niveles de tacrolimus. Se analizó el impacto del intervalo hasta niveles terapéuticos de tacrolimus (> 6 ng/mL) sobre el riesgo de rechazo agudo, disfunción renal, y mortalidad.

**Resultados:** Entre los 443 pacientes sometidos a TH, se incluyeron 358 pacientes con información completa sobre exposición a tacrolimus. De ellos, 267 (74,6%) eran hombres, con una edad media de  $54,88 \pm 10$  años. La indicación más frecuente de TH fue el hepatocarcinoma ( $n = 162$ , 45,8%). La etiología predominante de la enfermedad hepática fue el alcohol ( $n = 174$ , 48,7%), seguida del virus C ( $n = 123$ , 34,5%). Todos los pacientes recibieron tacrolimus y corticoides en descenso, asociado en su mayoría a micofenolato mofetilo ( $n = 348$ , 97,8%). La inducción con basiliximab fue usada en 85 pacientes (24,4%). El tiempo medio hasta alcanzar el primer nivel terapéutico de tacrolimus fue de  $10,98 \pm 5,42$  días: 13,78 días con basiliximab vs. 10,2 días sin basiliximab ( $p < 0,001$ ). En pacientes que no recibieron basiliximab, alcanzar niveles terapéuticos de tacrolimus antes de 7 días no tuvo impacto en el filtrado glomerular al mes post-TH (88,01 vs. 88,02 mL/min;  $p = 0,99$ ). Tampoco hubo diferencias entre pacientes con niveles terapéuticos antes o después a 7 días en cuanto a rechazo agudo probado por biopsia (11,5 vs. 7,3%;  $p = 0,26$ ), rechazo agudo tratado empíricamente (15,1 vs. 18,8%;  $p = 0,47$ ), infección bacteriana (22,1 vs. 14,8%;  $p = 0,14$ ), reactivación de CMV (48,8 vs. 54,9%;  $p = 0,36$ ) o retrasplante (1,4 vs. 3,8%;  $p = 0,67$ ). Igualmente, en los pacientes que recibieron basiliximab, la obtención de niveles terapéuticos en la primera semana no modificó el filtrado glomerular al mes post-TH (83,81 vs. 82,60 mL/min;  $p = 0,94$ ) y no produjo diferencias en términos de rechazo agudo probado por biopsia (0 vs. 6,9%;  $p = 1$ ), rechazo tratado empíricamente (0 vs. 11,1%;  $p = 0,59$ ), infección bacteriana (25 vs. 22,5%;  $p = 1$ ), reactivación de CMV (33,3 vs. 55,6%;  $p = 0,15$ ), o retrasplante (7,7 vs. 5,7%;  $p = 1$ ). La supervivencia post-TH no se vio influenciada por el intervalo hasta obtención de niveles terapéuticos de tacrolimus tras controlar por el uso de basiliximab ( $RR = 0,99$ ;  $p = 0,89$ ).

**Conclusiones:** El intervalo hasta la obtención de niveles terapéuticos de tacrolimus tras el TH no tiene ningún impacto pronóstico. El incremento de dosis debería ser gradual para evitar picos de exposición que puedan producir toxicidad.

#### P-171. INCIDENCIA DE TUMORES DE NOVO TRAS TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) EN PACIENTES VIH VERSUS NO-VIH: UN ESTUDIO COMPARATIVO UNICÉNTRICO

Sonia García García<sup>1</sup>, Isabel Terol Cháfer<sup>1</sup>, Carmen Vinaixa Aunes<sup>1,2</sup>, Víctor Argumánez Tello<sup>1</sup>, María García Eliz<sup>1</sup>, Andrea Bosca Robledo<sup>1</sup>, Marino Blanes Julia<sup>1</sup>, María Victoria Aguilera Sancho-Tello<sup>1,2</sup> y Marina Berenguer Haym<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari I Politècnic La Fe, Valencia, España.

<sup>2</sup>CIBERehd, Instituto Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

**Introducción:** La aparición de tumores de novo es una de las principales causas de muerte tras el TH, junto con las enfermedades cardiovasculares. Además, la infección por VIH se asocia con un mayor riesgo de tumores, siendo la segunda causa de muerte global. Nuestro objetivo es describir la incidencia de tumores de novo en pacientes TH infectados por VIH en comparación a TH no infectados por VIH.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes sometidos a TH entre junio de 2004 y diciembre de 2020 en un único centro trasplantador. Cada paciente diagnosticado de VIH fue apareado con dos controles de misma edad, sexo, causa de hepatopatía y fecha de trasplante. Se recogieron las características basales, etiología de la hepatopatía de base, variables relacionadas con el VIH, variables pos-TH y tumores de novo post-TH.

**Resultados:** MUESTRA: Se incluyeron 156 pacientes TH (52 VIH y 104 no-VIH). La principal etiología fue infección por VHC (90% del grupo VIH y 86% del no-VIH), seguido por el alcohol. La media de seguimiento fue de 7,5 años (0-13) en el grupo VIH y 8,2 años (0-14) en el no-VIH. Características pre-TH: La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres. La media de edad fue significativamente inferior en el grupo de pacientes VIH (48 años) que en los controles (51,8 años) ( $p = 0,0022$ ). La media de linfocitos CD4+ en pacientes VIH en el momento del trasplante fue de 394 células/mm<sup>3</sup> (63-1114). El índice de masa corporal (IMC) fue significativamente inferior en pacientes infectados por VIH (24,8 vs. 27,1;  $p = 0,0016$ ). Resultados pos-TH: Un total de 22 tumores *de novo* fueron diagnosticados durante el seguimiento, 9 de ellos en pacientes VIH (17%) y 13 en no-VIH (12%),  $p = NS$ . La incidencia de tumores *de novo* en pacientes VIH y no-VIH a los 3, 5 y 10 años pos-TH fue de un 5 vs. 2%, 7 vs. 4,6% y 16 vs. 12,8%, respectivamente. Pese a la mayor incidencia observada en la población VIH, los resultados no fueron significativos ( $p = log-rank 0,35$ ). El tiempo medio de diagnóstico desde el TH fue similar en ambos grupos (6,25 años en el grupo VIH y 6,18 en el no-VIH,  $p = NS$ ). Todos ellos fueron tumores sólidos, salvo dos casos de neoplasias hematológicas (ambos en pacientes VIH) y 4 tumores cutáneos (2 en cada grupo). La recurrencia de hepatocarcinoma fue similar en pacientes VIH (6,3%), y no-VIH (21,6%),  $p = NS$ . Durante el seguimiento, fallecieron 17 pacientes VIH (33%) y 33 pacientes no-VIH (32%). La primera causa de muerte fue la aparición de tumores *de novo*: 5 pacientes VIH y 8 no-VIH. La supervivencia global a los 5 años pos-TH fue similar (80% VIH vs. 82% no-VIH;  $p = log-rank 0,64$ ). El tabaquismo tras el TH fue el único factor asociado significativamente al desarrollo de tumores *de novo* ( $p = 0,008$ ) en nuestra cohorte.

**Conclusiones:** En el escenario post-TH, la aparición de tumores *de novo* es similar en pacientes VIH y no-VIH. Fumar tras el TH es un factor asociado al desarrollo de tumores *de novo*. En el futuro, son necesarios estudios prospectivos y multicéntricos para confirmar estos datos.

## P-172. TRATAMIENTO ECOENDOSCÓPICO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES RECEPTORES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Esteban Fuentes Valenzuela, Marina de Benito Sanz, Irene Peñas Herrero, Carlos de la Serna Higuera, Ramón Sánchez-Ocaña, Carmen Alonso-Martín, Carolina Almohalla Álvarez, Félix García Pajares, Gloria Sánchez Antolín y Manuel Pérez-Miranda

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**Introducción:** Las complicaciones de la vía biliar en pacientes receptores de trasplante hepático ortotópico (TOH) suelen tratarse mediante CPRE. Cuando esto no es posible, el manejo tradicional era drenaje percutáneo interno-externos prolongados. Sin embargo, se podría realizar un abordaje mediante intervenciones anterogradadas ecoendoscópico (USE-guiadas), aunque su eficacia y seguridad son desconocidas.

**Métodos:** Analizamos una serie de casos retrospectiva unicéntrica que incluye pacientes receptores de TOH con acceso USE-guiado a la vía biliar entre 2001 y 2022 en los que no se consiguió un abordaje mediante CPRE. Los objetivos fueron evaluar el éxito técnico, el éxito clínico a corto (30 días) y largo plazo (resolución completa sin necesidad de cirugía o de tratamiento percutáneo) y los eventos adversos relacionados con el procedimiento.

**Resultados:** De 770 trasplantados se realizó procedimiento ecoendoscópico por complicaciones biliares en 18 pacientes (16 varones, mediana de edad de 62 años). Las indicaciones de TOH fueron cirrosis descompensada ( $n = 12$ ) y hepatocarcinoma ( $n = 6$ )

con reconstrucción biliar con colédoco-coledocostomía T-T ( $n = 13$ ) y hepaticoyeyunostomía en Y de Roux ( $n = 5$ ). Las complicaciones biliares que motivaron el acceso USE-guiado fueron: descompresión anastomótica ( $n = 9$ ), estenosis anastomótica ( $n = 4$ ), estenosis no anastomótica ( $n = 4$ ) y migración interna de prótesis biliar ( $n = 1$ ). En 4 pacientes existía drenaje percutáneo previo. Se realizaron un total de 20 procedimientos: *rendez-vous* ( $n = 5$ ), enteroanastomosis de acceso ( $n = 4$ ), hepaticogastrostomía ( $n = 8$ ), coledocoduodenostomía ( $n = 3$ ). Se observó un éxito técnico del 85% ( $n = 17$ ) y éxito clínico a corto plazo del 80% ( $n = 16$ ) y a largo plazo del 70% ( $n = 14$ ). Se realizó intervención transfistulosa en el 60% ( $n = 12$ ): anastomosis magnética ( $n = 7$ ), CPRE transprotésica ( $n = 4$ ) e inserción de prótesis ( $n = 1$ ). Hubo un 25% de EAs relacionados con el procedimiento: bacteriemia ( $n = 2$ ); colangitis aguda ( $n = 2$ ); colocación fallida de prótesis de aposición luminal ( $n = 1$ ). Dos pacientes requirieron finalmente tratamiento quirúrgico y 2 pacientes fallecieron por shock séptico no relacionado con procedimiento endoscópico. Ningún paciente requirió tratamiento percutáneo.

**Conclusiones:** El manejo anterogradado USE-guiado se está definiendo como una nueva alternativa de tratamiento en casos seleccionados de pacientes trasplantados con complicaciones biliares tras una CPRE fallida o vía biliar no accesible.

## P-173. ¿ES ÚTIL LA GESTIÓN EN HEPATOLOGÍA? EFICIENCIA DE LA AMBULATORIZACIÓN DEL ESTUDIO PRETRASPLANTE HEPÁTICO

Irene Peñas Herrero<sup>1</sup>, Soledad Sañudo García<sup>2</sup>, Sandra Izquierdo Santervás<sup>3</sup>, Isabel Ruiz Nuñez<sup>1</sup>, Jorge Ruiz Rodríguez<sup>1</sup>, Alicia SanJose Crespo<sup>1</sup>, Cristina Martínez Cuevas<sup>1</sup>, Félix García Pajares<sup>1</sup>, Carolina Almohalla<sup>1</sup>, Carmen Alonso Martín<sup>1</sup>, Felisa Benito Matía<sup>2</sup>, Beatriz Burgueño Gómez<sup>1</sup> y Gloria Sánchez Antolín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>2</sup>Servicio de Admisión, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

**Introducción:** La evaluación pretrasplante hepático de los pacientes es una parte fundamental en los programas del trasplante. Permite establecer la indicación y descartar la presencia de contraindicaciones que pongan en riesgo la supervivencia del paciente o del injerto a corto y medio plazo. Este estudio se realizaba clásicamente con el paciente hospitalizado. La pandemia por SARS-CoV-2 ha puesto en evidencia la importancia de la ambulatorización de múltiples procesos entre ellos el estudio pretransplante hepático. En nuestro Centro, desde 2011 se realiza el estudio desde una consulta ambulatoria específica, que incluye al menos 2 visitas presenciales según el estudio realizado en el hospital que remite al paciente.

**Objetivos:** Estudiar la eficiencia de implantar la ambulatorización del estudio pretrasplante hepático, tras comparar los costes asociados al estudio realizado mediante hospitalización convencional vs. la realización del estudio en consulta específica ambulatoria.

**Métodos:** Estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo, en el que se compara el coste del estudio pretrasplante desde 2001 hasta 2011 en régimen de hospitalización, frente a el coste del estudio pretrasplante ambulante desde el año 2011 en una consulta externa específica.

**Resultados:** De todos los pacientes remitidos, el 78,53% fueron hombres, edad media 56,1 años (DE 7,08). La causa más frecuente de la cirrosis fue enólica en un 54,16% de los pacientes y por VHC la segunda causa (23,53%). Las causas de remisión más frecuentes fueron la cirrosis descompensada (42,29%) y el hepatocarcinoma (37,28%). Durante la primera etapa del estudio mediante hospitali-

zación convencional se remitieron 764 pacientes. Este tipo de estudio pretrasplante conllevaba una media de 22,97 días (DE 11,75) hospitalizados, lo que supone un coste de 9.388,76 euros por paciente según los precios públicos de nuestra comunidad (408,74 euros/día). En la consulta pretrasplante ambulatoria se evaluaron un total de 1089 pacientes durante un periodo de 10 años, con una media de 5,1 (DE 3,64) consultas/paciente, las cuales 2,2 (DE 1,67) eran consultas presenciales mientras que el resto de las revisiones fueron no presenciales. El coste total para completar el estudio ascendió a 843,83 euros por paciente. La diferencia entre ambos costes fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** El estudio pretrasplante mediante un circuito ambulatorizado desde una consulta específica conlleva una importante disminución de los costes de la evaluación de cada paciente, lo que contribuye a mejorar la sostenibilidad del sistema sanitario. Además, mejora la seguridad del paciente al evitar hospitalizaciones innecesarias y el riesgo de infecciones nosocomiales y otras complicaciones iatrogénicas asociadas a ingresos prolongados. También permite mantener la actividad de trasplante con normalidad en periodos con elevada ocupación hospitalaria sin interferir con la actividad hospitalaria como durante la pandemia por SARS-CoV-2.