

COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 1

Moderadoras: María Luz Martínez-Chantar y Elena Gómez

SÍNDROME DISMETABÓLICO CON SOBRECARGA FÉRRICA (SDSF)-DIOS- Y SU RELACIÓN CON LAS MUTACIONES EN EL GEN HFE Y CON LA ESTEATOSIS HEPÁTICA

A. Castiella Eguzkiza^a, E. Zapata Morcillo^b, I. Urreta Barallobre^b, L. Zubiaurre Lizarralde^a, P. Otazua Mendizábal^c, J.M. Alustiza Echeverría^d, E. Salvador Pardo^d y J.I. Emparanza Knorr^b

^aHospital de Mendaro, Guipúzcoa. ^bHospital Universitario Donostia, San Sebastián. ^cHospital de Mondragón, Guipúzcoa. ^dOsatek Donostia, San Sebastián.

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

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

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

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

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

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

M. Fraile López^a, M.T. Ferrer^b, A.M. Matilla^c, J.L. Lledó^d, B. Mínguez^e, A. Hernández Albújar^f, C. Perelló^g, J. Fernández Castroagudín^h, C. Rodríguez de Lopeⁱ, M.D. Espinosa Aguilar^j, S. Montoliu^k, M. Sala^l, M. Romero Gutiérrez^m, S. Pascualⁿ, J.J. Urquijo^o, D. Morales Arráez^o, M.J. Blanco Rodríguez^p y M. Varela^a

^aSección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^bServicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ^cServicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ^dServicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^eServicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall

d'Hebron, Barcelona. ¹Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. ²Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ³Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁴Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ⁵Servicio de Digestivo, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. ⁶Servicio de Digestivo, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona. ⁷Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ⁸Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo. ⁹Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ¹⁰Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. ¹¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ¹²Servicio de Digestivo, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz.

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

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

Resultados: Se han registrado 65 pacientes (17 centros): en 58 REGO indicado tras SOR (grupo A); en 3 tras SOR y nivolumab (3^a línea) (grupo B); en 4 trasplante (grupo C). Grupo A: aplicabilidad 82,76%; 7 no ha recibido REGO por progresión sintomática y 3 por falta de autorización. En los 48 restantes: edad mediana 64 años, 79,2% hombres, etiología (%): 27,1 alcohol, 45,8 VHC, 10,41 VHB, 8,3 hígado graso. Al diagnóstico todos estaban asintomáticos, 89,4% Child A, estadios BCLC 0/A 39,6%, BCLC-B 39,6%, BCLC-C 20,8%. Tolerancia a SOR estimada mediante dosis final: 70,8% dosis plena (800 mg), 4,2% (600 mg), 25% (400 mg). Mediana de duración de REGO 3 meses (P25P75 1-6). EA más frecuentes de REGO: astenia, anorexia y SMP, el 16% presentó descompensación de la cirrosis. Un 45,8% había presentado DAE60, que se asoció con mayor supervivencia desde el inicio de SOR sin alcanzar en esta serie significación estadística: media 42,9 (IC95% 30,4-55,5) vs 28 meses (IC95% 19,5-37,2), p = 0,052. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de DAE60 para predecir SMP con REGO fue 88,8%, 80%, 72,7% y 92,3% respectivamente. En los 28 casos con evaluación radiológica al mes 3 de REGO un 35,7% (n = 10) presentó ausencia de progresión respecto al último control con SOR, en que todos habían progresado. La supervivencia mediana desde el inicio de SOR (SOR + REGO) ha sido 15 meses (P25-P75 10-22) y desde el diagnóstico del carcinoma hepatocelular 28,4 meses (P25-P75 20-43). El único factor global asociado a mayor supervivencia ha sido la ausencia de síntomas al inicio del tratamiento con SOR: ECOG PS 0 (n = 54) mediana 21 meses, media 41,9 (IC95% 26,1-57,7) vs ECOG PS 1 (n = 4), media 6,7 meses (IC95% 0,0-14,8), p = 0,026. Grupo B: aplicabilidad 33%, escaso nº de pacientes y escaso seguimiento para extraer conclusiones. Grupo C: en post- trasplante los EA más frecuentes son astenia, anorexia y diarrea. Ninguno ha presentado SMP.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bioquímica y Genética, Universidad de Navarra, Pamplona.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

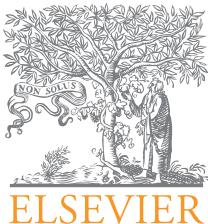
Resultados: Se incluyeron 12.515 sujetos (edad media 50,35 años; 41% hombres) (tabla). Prevalencia de anti-VHC = 1,23%, 40 de los cuales fueron ARN-VHC detectable (0,32%). La prevalencia fue mayor en varones ($p < 0,001$), nivel educativo bajo ($p < 0,001$) y

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

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

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

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



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 2

Moderadores: Xavier Torras y Beatriz Mínguez

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

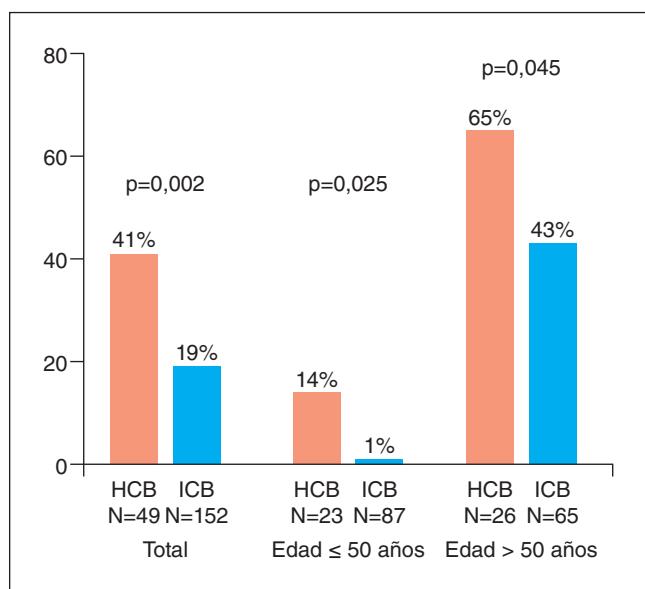
^cServicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ^dSezione di Gastroenterologia, DiBiMIS, Universidad de Palermo, Palermo, Italia. ^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

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

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

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

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



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

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR ASOCIADO A ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

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

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

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

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

Resultados: Los pacientes de la cohorte NASH-CHC presentaron una edad más avanzada que los de la cohorte NASH (media de edad 56 vs 65, $p < 0,001$) y una mayor prevalencia de género masculino (39% vs 76%, $p < 0,001$). Asimismo, los casos NASH-CHC presentaban mayor prevalencia de diabetes (49% vs 78%, $p = 0,001$), hipertensión (49% vs 81%, $p < 0,001$) y cirrosis (27% vs 75%, $p < 0,001$). El perfil de expresión de las muestras NASH mostró asociación con vías metabólicas en el grupo control (vs NASH-CHC, $p < 0,01$). Por el contrario, los tumores NASH-CHC mostraron activación de vías de señalización relacionadas con la transición epitelio-mesénquima ($p < 0,05$) y pro-inflamatorias (TNF-α-NFKb, TGFB1 y IL1, $p < 0,001$). El análisis no supervisado de los tumores NASH-CHC reveló la presencia de CHC de la subclase “proliferación” y “no proliferación” (~50% en cada caso). A nivel mutacional, los tumores NASH-CHC presentaron alteraciones en oncogenes ya descritos en CHC siendo CTNNB1 (32%), TP53 (19%), KEAP1 (6,5%) y SETD2 (6,5%) los genes más prevalentes, seguidos por ARID1A, ARID2, ATM, NFE2L2, JAK3 (3% de las muestras). Estos análisis también mostraron mutaciones ACVR2A - receptor de la familia TGFB- en un 13% de los NASH-CHC. El análisis de firmas mutacionales identificó 27 de las firmas previamente descritas en COSMIC (mediana: 4 firmas/tumor, rango de 1-8). Concretamente, firmas mutacionales descritas en cáncer de hígado (#5, #16, #24) se identificaron en un 30-50% de los pacientes, y firmas que hasta el momento no relacionadas con CHC (#8, #29), en ~20% de las muestras.

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

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

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

^aComplejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra.

^bInstituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultados: Los ratones WT-HFD desarrollaron un mayor número de tumores que los WT-CD (20,92 ± 3,31 vs 1,83 ± 0,47, p < 0,001), mientras que los ARMCX3-KO-HFD desarrollaron un menor número de tumores que el grupo WT-HFD (8,44 ± 1,76 vs 20,92 ± 3,31, p < 0,001). Aunque la expresión de ARMCX3 no presentó diferencias significativas, un 35% de HCC y un 12,5% de NASH (2/16), sobreexpresan ARMCX3 y un 30% de HCC muestran una IHC positiva. La expresión ARMC10, fue superior en muestras de HCC (3,9 ± 0,59, p < 0,001) y NASH (4,19 ± 0,37, p < 0,05), que además mostró una correlación positiva con la sobreexpresión de CTNNB1, comparado con LC (0,90 ± 0,18) y Cirrh (2,44 ± 0,67). Un 23% de muestras de HCC mostraron positividad en la IHC. El silenciamiento de ARMC10/ARMCX3 mediante siRNAs en tres líneas celulares de HCC disminuyó la viabilidad celular en más de un 70%. Además el número de colonias formadas y la capacidad de invasión fueron significativamente inferiores en las células silenciadas con siRNAs anti ARMC10 y ARMCX3.

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

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

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

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

^cIDIBAPS. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ^eUnitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Mataró. ^fEscola de Infermeria, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona. ^gCAP La Marina, Institut Català de la Salut, Barcelona. ^hDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Odense Patient Data

Exploratory Network (OPEN), Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. ⁱUnité d'Hépatologie, Hopital Avicenne, Francia. ^jNIHR Nottingham Digestive Diseases Biomedical Research Unit, University of Nottingham, Nottingham, Reino Unido. ^kDepartment of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Alemania. ^lInstitute of Digestive Disease, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. ^mDepartment of Hepatology,

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

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

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

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

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

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

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

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

^dHebron, Universitat Autònoma de Barcelona. ^eService d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, Francia. ^fDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. ^gSheila Sherlock Liver Unit and UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and UCL, Londres, Reino Unido. ^hHepatology, Clinic of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital and Department of Clinical Research, University of Bern, Suiza. ⁱDepartment of Gastroenterology, Seth G. S. Medical College & KEM Hospital, Mumbai, Maharashtra, India. ^jDigestive Organ Transplantation Division, Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brasil. ^kFirst Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Cà Granda Maggiore Hospital Foundation, Milán, Italia. ^lDepartment of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Bélgica. ^mDepartment of Gastroenterology, 3rd Medical Clinic, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology O Fodor, Cluj-Napoca, Rumanía. ⁿUnit of Internal Medicine, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bolonia, Italia. ^oAparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ^pDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, University of Alcalá, Madrid. ^qDivision of Pediatric Gastroenterology, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Países Bajos. ^rHepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ^sDivision of HPB and Transplant Surgery, Department of Surgery, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. ^tInterventional Radiology Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

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

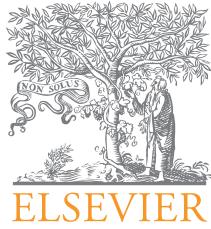
Métodos: Estudio multicéntrico internacional retrospectivo observacional. Los shunts portosistémicos intrahepáticos no han sido incluidos. Se han recogido datos demográficos, de imagen, analíticos y clínicos.

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

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

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

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



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 3

Moderadores: Jesús Bañales e Isabel Graupera

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

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

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

^eInstituto Nacional de Gastroenterología, La Habana, Cuba.

^fDipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS) University of Palermo, Italia. ^gHospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid. ^hHospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

ⁱHospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBPAS), Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona.

^jHospital Clínico de Valencia. ^kHospital Universitario de Burgos.

^lHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^mHospital General Universitario de Valencia. ⁿHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^oAgencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella.

^oHospital Universitario San Cecilio, Granada. ^pHospital Universitario de León. ^qInstituto de Investigación Sanitaria Biocruces; Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa. ^rHospital Universitario del Tajo, Aranjuez. ^sHospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ^tCIBERehd-Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante. ^uHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, CIBERehd. ^vHospital Universitario Fundación de Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ^wHospital Universitario La Paz, CIBERehd, IdiPAZ, Madrid. ^xComplejo Hospitalario Universitario de Vigo. ^yUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, CIBERehd, Málaga. ^zComplejo Hospitalario de Pontevedra.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^eCIBERehd, Barcelona. ^fLiver Cancer Translational Research Laboratory, Barcelona-Clínic Liver Cancer, Institut

^gd'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, CIBERehd, Universitat de Barcelona. ^hDepartment of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, EE. UU. ⁱCentre Hepatobiliaire Paul Brousse, Villejuif, Francia. ^jInstitució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona.

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

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

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

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

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

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

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

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

^bPlataforma de Proteómica, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII Parque Tecnológico y Científico de Bizkaia, Derio. ^cInstituto Nacional para el Estudio del Hígado y Enfermedades Gastrointestinales (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^dDepartamento de Medicina II, Saarland University Medical Center, Saarland University, Homburg, Alemania.

^eLaboratorio de Enfermedades Metabólicas Hepáticas, Departamento de Cirugía General, Hepática y de Trasplante, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia. ^fHospital de Cruces, Bilbao. ^gLaboratorio de Exosomas, CIC bioGUNE, CIBERehd, Derio. ^hGrupo de Medicina Traslacional, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Polonia. ⁱDepartamento de Gastroenterología, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. ^jGrupo de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca.

^kCentro de Investigación para la PSC, División de Medicina del Cáncer, Cirugía y Trasplante, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ^lInstituto de Investigación de Medicina Interna, Hospital Universitario de Oslo, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ^mDepartamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. ⁿIKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^aUnidad de Hepatología; ^bUnidad de Cirugía Hepatobiliar;

^cServicio de Radiología; ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

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

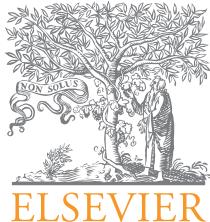
Objetivos: Evaluar la eficacia del uso de everolímus en la prevención de la recidiva pos-trasplante del hepatocarcinoma en aquellos pacientes de alto riesgo.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 454 pacientes que recibieron un primer trasplante hepático entre 2002 y 2017. Edad media $56,8 \pm 6,5$ años (28-67). El 87% fueron varones. Variables analizadas: Edad, sexo, indicación del trasplante, AFP basal, Nº y tamaño nódulos en Rx, nº y tamaño nódulos del explante, invasión vascular(IV), recidiva tumoral y uso de everolímus.

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

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

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



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 4

Moderadores: Marta Casado y Joaquín Cabezas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hospital La Paz, Madrid.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

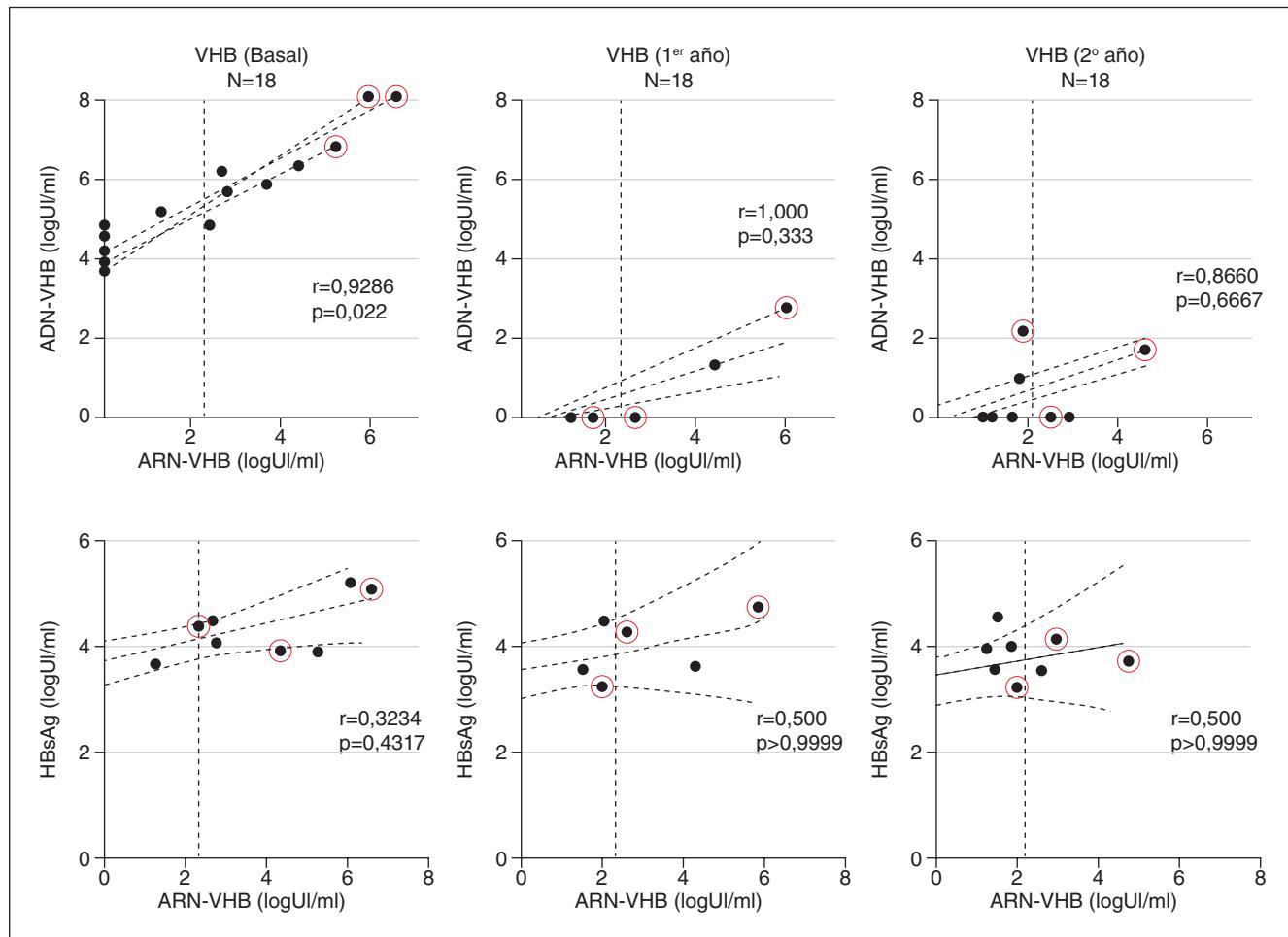


Figura. Correlación entre ARN-VHB y ADN-VHB (fila superior) y entre ARN-VHB y HBsAg (fila inferior) de las muestras basales, primer año y segundo año en tratamiento con Nas. La línea roja vertical discontinua marca el límite de detección del ARN-VHB: Los puntos rodeados por un círculo rojo corresponden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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hepatología, Departamento de Digestivo, Hospital Universitario Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. ^aUnidad de Hepatología, Consorcio Sanitario de Terrassa, Barcelona. ^bServicios Médicos Penitenciarios, Servicio Catalán de la Salud. ^cCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ^dUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. ^eServicio Médico del Centro Penitenciario de Ponent, Barcelona. ^fUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí I3PT, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell. ^gServicio Médico del Centro Penitenciario Quatre Camins, Barcelona.

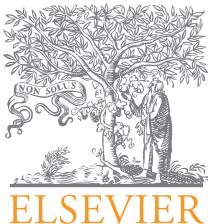
Introducción y objetivos: La prevalencia de la hepatitis C crónica (HCC) en los reclusos en nuestro país es del 10-12%, muy superior a la de la población general, siendo la transmisión y la reinfección un grave problema de salud pública. En Cataluña, el tratamiento de la HCC se realiza a través del Servicio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

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

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

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

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



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 5

Moderadores: José Manuel González-Navajas y Ángeles Castro

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

S. Lens^a, M. García-López^a, Z. Mariño^a, M. Bonacci^a, S. Rodríguez-Tajes^a, E. Perpiñán^a, F. Rodríguez-Frías^b, B. Testoni^c, G. Koutsoudakis^a, M. Buti^b, F. Zoulim^c, S. Pérez de Pulgar^a y X. Forns^a

^aServicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona. ^bMedicina Interna, Sección de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, CIBERehd.

^cINSERM, U1052, Cancer Research Center of Lyon (CRCL), University of Lyon, Lyon, Francia.

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

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

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

Resultados: Hasta el momento se han incluido 20 pacientes, la mayoría (85%) hombres con mediana de edad de 52 años. La duración media de la terapia con NUC fue de 9 años; 16 (80%) recibieron tenofovir. El valor mediano (IQR) de los niveles basales de qHBsAg fue 1439 UI/ml (558-3379) y se correlacionó significativamente con los niveles de iHBV-DNA ($\rho = 0,7$; $p < 0,01$) y HBcrAg ($\rho = 0,5$; $p < 0,05$) pero no con los niveles de cccDNA. Tras una mediana de seguimiento de 43 semanas, 16 pacientes (80%) permanecieron sin tratamiento antiviral y 5 (25%) presentaron pérdida del HBsAg. Un 40% y 50% de los pacientes presentaron picos de ALT (> 3 UNL) y de carga viral (> 20.000 UI/mL), respectivamente, durante el seguimiento. Los pacientes con pérdida del HBsAg presentaron niveles basales significativamente más bajos de qHBsAg (63 vs 2122 UI/ml, $p < 0,01$) y de iHBV-DNA (0,04 vs 0,98 copias/célula, $p < 0,01$). No hubo eventos adversos relacionados con la interrupción de la terapia.

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

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

I. Labiano^a, A. Esparza-Baquer^a, O. Sharif^{b,c}, P. Milkiewicz^d, M. Milkiewicz^e, M. Marzoni^f, E. Hijona^a, R. Jiménez-Agüero^a, D.A. Mann^g, L. Bujanda^{a,h}, J.M. Bañales^{a,h,i} y M.J. Perugorria^{a,h,i}

^aDepartamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), San Sebastián. ^bDepartment of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Austria. ^cResearch Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. ^dLiver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery of the Medical University of Warsaw, Warsaw, Polonia. ^eDepartment of Medical Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia. ^fDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. ^gInstitute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, William Leech Building, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. ^hCentro de Investigación Biomédica en Red, CIBERehd, San Sebastián. ⁱIKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao.

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

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

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

Resultados: Los niveles de mRNA de TREM2 se encontraron aumentados en el hígado de pacientes PSC y PBC en comparación con hígado sano, así como en el hígado de ratones WT tras BDL. Los animales Trem2^{-/-} sometidos a BDL mostraron un aumento de daño hepático en comparación con los ratones WT, con mayor aumento de necrosis hepatocitaria e infiltración de células inmunes. Estos resultados se vieron acompañados de un aumento en los niveles de expresión génica de marcadores biliares (CK19, CK7) y proliferativos (Ki67, PCNA) en células de los conductos biliares, indicando que los animales Trem2^{-/-} sufren mayor reacción ductular que los ratones WT en respuesta a BDL. La tinción de Rojo Sirio, así como los niveles de expresión génica de Col1a1 y aSMA, revelaron un aumento de fibrosis hepática en los ratones Trem2^{-/-} en comparación con los ratones WT tras BDL. Además, la expresión génica de citoquinas pro-inflamatorias (IL6, TNFa) y quemoquinas (Cxcl1, MCP1) se encontró aumentada en el hígado de ratones Trem2^{-/-} en comparación con ratones WT tras BDL. KCs aisladas de ratones Trem2^{-/-} y tratadas con LPS mostraron un aumento en los niveles de expresión génica de marcadores pro-inflamatorios (IL6, TNFa, Cxcl1) en comparación a los detectados en KCs derivadas de ratones WT.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^cGastroenterología y Hepatología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, CIBEREHD, Madrid. ^dServicio de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ^eServicio de Enfermedades Digestivas, Marqués de Valdecilla University Hospital, IDIVAL, Santander.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 21-23 de febrero de 2018

Sesión oral n.º 6

Moderadores: Santiago Tomé y Mercedes Iñarrairaegui

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^aHospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.

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

^lHospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^mHospital

Universitari Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona. ⁿConsorci Sanitari de Terrassa, Barcelona. ^oHospital Universitario de Basurto, Vizcaya. ^pHospital General Universitario de Valencia.

^qHospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ^qHospital Universitario Mútua de Terrassa, Barcelona. ^rHospital Universitario de Burgos. ^sHospital Costa del Sol, Málaga. ^tHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^uHospital 12 de Octubre, Madrid.

^vHospital Universitario Joan XXIII, Tarragona. ^wHospital Universitario La Ribera, Valencia. ^xHospital de Mataró, Barcelona.

^yHospital Universitario Puerto Real, Cádiz. ^zHospital San Pedro, La Rioja. ¹Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ²Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁴Hospital Esperit Sant, Barcelona.

⁵Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. ⁶Hospital Francesc de Borja, Valencia. ⁷Hospital San Jorge, Huesca. ⁸Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^aCIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ^bInstituto ISABIAL-FISABIO, Hospital General Universitario de Alicante.

^cUniversidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. ^dGrupo de Ecofisiología Bacteriana, IATA-CSIC, Valencia. ^eLaboratorio de Hemodinámica Hepática, IDIBAPS-CIBERehd, Barcelona.

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

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

Métodos: Se realizó la ligadura del conducto biliar (BDL) en ratas, y un subgrupo de animales recibieron *B. pseudocatenulatum* CECT7765 (10^9 UFC/día/ig) la semana previa a la laparotomía. Se evaluaron parámetros hemodinámicos por tecnología Doppler, marcadores bioquímicos y la composición microbiana del íleon en todos los animales mediante Illumina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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