

COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 12-14 de febrero de 2020

Sesión Oral N.^º 1

Carcinoma hepatocelular

Moderadoras: Valle Cadahía (Oviedo) y Christie Perelló (Madrid)

CARACTERIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN EL MICROAMBIENTE DE LOS CARCINOMAS HEPATOCELULARES

S. Daniela¹, C. Montironi^{2,3}, M. Torres-Martin¹, H. Wang⁴, P. Haber¹, M. Puigvehí¹, M. Maeda¹, L. Wei-Qiang⁵, E. Harrods^{6,7}, P. Taik⁴, J. Chinburen⁸, E. Taivanbaatar⁸, E. Chinbold⁸, M. Donovan¹, S.N. Thung¹, J. Neely⁹, V. Mazzaferro¹⁰, J. Anderson⁹, S. Roayaie¹¹, M.E. Schwartz¹, A. Villanueva¹, S.L. Friedman¹, A. Uzilov⁴ y J.M. Llovet^{1,2,12}

¹Mount Sinai Liver Cancer Program, Department of Liver Diseases, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ²Liver Cancer Translational Research Group, Liver Unit, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

³Pathology Department, Hospital Clínic Barcelona, España.

⁴Sema4, Stamford, Connecticut, EEUU. ⁵Department of Pathology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, National University Hospital, Singapur. ⁶Royal Surrey County Hospital, Guildford, RU. ⁷University of Surrey, Guildford, RU. ⁸National Cancer Center, Ulaanbaatar, Mongolia. ⁹Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, EEUU. ¹⁰National Tumor Institute, Milan, Italia. ¹¹Department of Surgery, White Plains Hospital, White Plains, New York, EEUU. ¹²Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España.

Introducción: Los inhibidores del punto de control inmunitario generan respuestas sin precedentes en varios tipos de cáncer, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC). Sin embargo, solo responden alrededor del 15-20% de los pacientes tratados. Se ha demostrado que existen mecanismos oncogénicos específicos que reducen la inflamación del microambiente tumoral (TME) provocando respuestas clínicas ineficaces. El objetivo de este estudio es

caracterizar el TME y definir los perfiles inmunes inflamados y no inflamados (descritos en Sia et al Gastroenterology 2017) en CHC.

Métodos: Se ha caracterizado una cohorte de 240 CHCs que incluye las etiologías más comunes (VHC = 90, VHB = 75 y no infectados = 75). Se ha evaluado la presencia de infiltración inmune y estructuras linfoides terciarias (TLS ≥ 5) por histología. Mediante inmunofluorescencia múltiple se ha cuantificado CD8, PD-1 y PD-L1 y por inmunohistoquímica, CTLA4, TIM3, LAG3 y TIGIT. Todas las muestras han sido secuenciadas a nivel de RNA y exoma completo.

Resultados: La presencia de una alta infiltración inmune (14%) se asocia a la presencia de TLS (42% vs 14%, p = 0,006), a mayor expresión de LAG3 (58% vs 26%, p = 0,007), TIM3 (63% vs 20%, p < 0,001) y CTLA-4 (79% vs 44%, p = 0,006) y a una mayor intensidad por inmunofluorescencia para CD8 (39% vs 2%, p < 0,00005), PD-1 (41% vs 8%, p = 0,001) y PD-L1 (78% vs 9%, p < 0,00001). LAG3 (29%), TIM3 (48%), CTLA4 (25%) y TIGIT (4%) no muestran asociación con la carga mutacional tumoral (*tumor mutational burden*, TMB), aneuploidía o supervivencia del paciente. El 23% de los pacientes pertenecen a la clase 'Inmune' (72% presentan inmunidad 'Activa' y 28%, inmunidad 'Agotada'), sin diferencias entre etiologías. La clase 'Inmune Activa' se asocia a una mayor infiltración inmune (p < 0,0001), mayor número de casos positivos para CTLA4 y TIM3 (p = 0,04) y mayor intensidad de CD8 (76% vs 31%, p = 0,02), PD-1 (53% vs 22%, p = 0,031) y PD-L1 (41% vs 3%, p < 0,005). Los pacientes con activación de CTNNB1 (29%, clase 'Excluida') presentan menor intensidad de CD8, PD-1 y PD-L1, enriquecimiento de Tregs y menor frecuencia de células T CD4 en reposo (p < 0,05). La clase 'Intermedia' exhibe mayor frecuencia de mutaciones en TP53 (50% vs 26%, p < 0,005). Finalmente, la clase 'Inmune' presenta menor carga de aberraciones cromosómicas (amplias y focales) en comparación con el resto de clases y aunque no hay diferencias ni en el TMB ni en los neoantígenos, la clase Excluida contiene mayor número de inserciones y delecciones (indels) en comparación con la clase Inmune (0,27 indels/mb vs 0,17 indels/mb, p = 0,01).

Conclusiones: La caracterización del sistema inmune en el TME del CHC revela la existencia de perfiles inflamados (clase Inmune) y no inflamados (clases Intermedia y Excluida). Los perfiles no inflamados muestran menor infiltración inmune, y presencia de mecanismos oncogénicos asociados a resistencia a inmunoterapia (mutaciones en CTNNB1) y evasión inmune (alta aneuploidía y pérdida de TP53).

CRIVALVIR.CRIBADO UNIVERSAL VIH, VHB Y VHC EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA. PRIMER PROGRAMA FOCUS EN EUROPA EN UN DEPARTAMENTO DE SANIDAD PÚBLICA DATOS INICIALES

E. Ortega González¹, M. Diago Madrid^{2,3}, M. Martínez Roma⁴, M. García Deltoro⁵, M.D. Ocete Mochón⁶, C. Gimeno⁶, J.J. Urquijo Ponce², A. Fornos Garrigós⁷, R. Ros⁸ y A. Esteban Reboll⁹

¹Gerencia; ²Servicio de Digestivo; ³Fundación de investigación;

⁵Servicio de Enfermedades Infecciosas; ⁶Servicio de Microbiología;

⁷Dirección Médica de Primaria; ⁸Dirección de Enfermería de Primaria, Hospital General Universitario de Valencia, España.

³Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, España.

⁹Médico de Atención Primaria, Valencia, España.

Introducción: FOCUS (Fontlines Of Comunities in the United States) comenzó en 2010 en Estados Unidos como una iniciativa de salud pública de cribado VIH, VHB y VHC. FOCUS consideró a nuestro Departamento como piloto del primer programa FOCUS en atención primaria fuera de los Estados Unidos. Las evidencias actuales apuntan a que un examen universal de todos los individuos de 18 a 80 años podría ser la estrategia más efectiva y rentable, tanto desde una perspectiva individual como social de la erradicación del VHC. Con respecto al VIH se diagnostican 300 nuevos casos al año en Comunidad Valenciana, la estrategia más aceptada para evitar la transmisión es el “testar y tratar”.

Objetivos: Cribado universal en atención primaria del VIH, VHC y VIH, para cumplir los objetivos de ONUSIDA y OMS en VIH y en el VHC.

Métodos: La población asistida en el departamento es de 360.000 habitantes 48% hombres y 52% mujeres; 186.365 “Baby boomer” y 50.000 personas foráneas. La estructura sanitaria del Hospital General comprende 9 Centros Auxiliares, 5 Centros de Salud Integrados, 6 Centros de Salud Sexual y Reproductiva, 3 Centros de Conductas Aditiva y 3 Unidades de Salud Mental. Se realiza cribado Universal en personas de 18-80 años de los virus VIH, VHB y VHC en atención primaria. Se establecieron sesiones formativas y de actualización conocimientos de VHB, VIH, VHC destinadas a médicos y Enfermería de atención primaria y Unidades de Apoyo. Se procedió a la elaboración de posters y dípticos del programa CRIVALVIR. El programa de cribado está aprobado por el Comité Ético y de Investigación del Hospital General y se solicita el consentimiento informado para la realización de la prueba. El diagnóstico del VHC se realiza en un solo paso y se activa el aviso telemático de los resultado y citación con el especialista de los casos positivos de forma inmediata.

Resultados: Estos datos corresponden a los primeros 8.735 personas testadas, analizando diversos rangos de edad. En el total de la muestra se han detectado 11 pacientes VIH (0,13%), 43 VHC (0,49%) y 56 VHB (0,64%), el 82%, 63% y 78% eran nuevos diagnósticos. En el intervalo de edad de 35-65 se ha detectado 6 VIH (0,13%); 27 VHC (0,60%); 35 VHB (0,78%). Específicamente el caso VHC se observan porcentajes de prevalencia del 0,17% (19-34 años); 0,27% (35-64 años) y 0,41% (en mayores de 65 años). Las mayores prevalencias encontradas son de 0,94% en el intervalo 45-54 años y 0,64% en el de 55-64. En 32/43 (80%) pacientes VHC virémicos se practicó FibroScan; F0-1 (50%) 16/32; F2 8/32 (25%), F3 3/32 (9%), F4 5/32 (16%). En pacientes VHB se realizó FibroScan en 26/56 (46%) F 0-1 23/26 (88%); F2 1/26 (3%); F3 1/26 (3%) y F4 1/26 (3%).

Conclusiones: La estrategia de cribado se muestra pragmática y eficiente para el diagnóstico y la prevención de hepatitis virales y VIH. Podremos saber cuáles son los intervalos de edad más propicios para intensificar el cribado.

ASOCIACIÓN ENTRE SHUNTS PORTOSISTÉMICOS ESPONTÁNEOS Y RESPUESTA HEMODINÁMICA A LOS BETABLOQUEANTES EN PACIENTES CON CIRROSIS E HIPERTENSIÓN PORTAL

M. López Gómez¹, E. Llop Herrera¹, L. Téllez²,

M.R. Navarro Torres¹, C. Perelló¹, R. Romera², E. van der Brule¹, M. Hernández Conde¹, J. Martínez², J. Abad¹, J.L. Martínez¹, N. Fernández Puga¹, C. Ferre¹, M. Trapero Marugán¹, E. Fraga¹, A. Albillos² y J.L. Calleja¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. ²Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Introducción: La presencia de shunts portosistémicos espontáneos (SPSS) se ha correlacionado con un mayor riesgo de complicaciones y muerte. Se desconoce si la respuesta hemodinámica a los betabloqueantes (BB) puede estar condicionada por su presencia. Nuestro objetivo fue evaluar si la respuesta hemodinámica está relacionada con SPSS y su tamaño.

Métodos: Se revisaron prospectivamente imágenes radiológicas (TAC/RM) de pacientes cirróticos consecutivos que se sometieron a un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) con respuesta aguda, crónica o ambas a BB en dos centros terciarios.

Resultados: Desde 2013 a 2018, se incluyeron 72 pacientes. Las características basales se describen en la tabla. Las características

	BASAL (n=72)	AGUDA (n=46)	CRÓNICA (n=57)
Edad (años, DE)	55 (10,6)	54(11,9)	57(7,9)
Sexo (n,%)			
Varón	58(80,6)	37(80,4)	48(84,2)
Mujer	14(19,4)	9(19,6)	9(15,8)
Etiología(n,%)			
VHC	21 (29,2%)	16 (34,8%)	15(26,3)
VHB	5(6,9%)	0(0%)	5(8,8)
OH	35 (48,6%)	19 (41,3%)	29(50,9)
EGHNA	4(5,6%)	4(8,7%)	3(5,3)
Otros	7(9,7%)	7(15,2%)	5(8,7)
Parámetros de laboratorio			
Bilirrubina (mg/dl)	1,7 (1,6)	1,4(1,6)	1,8(1,3)
ALT (U/L)	38(29)	42(33)	36(30)
AST (U/L)	49(30)	51(36)	49(30)
Plaquetas (x103)	112(58)	111(52)	111(57)
Albúmina (g/dl)	3,5(0,7)	3,8(0,6)	3,3(0,7)
INR	1,3(0,3)	1,2(0,2)	1,4(0,3)
Descompensación previa(n,%)			
Descompensación hidrópica	34(47,2)	8(17,4)	32 (56,1)
Encefalopatía hepática	9(12,8)	1(2,2)	9(15,8)
Sangrado variceal	3(4,2)	3(6,5)	3(5,3)
Peritonitis bacteriana espontánea	1 (1,4)	0 (0)	1(1,7)
Hepatocarcinoma	4(5,5)	2(4,3)	2(3,5)
Parámetros ecográficos			
Diámetro bazo(cm)	14,1 (3,3)	13,7(4,1)	14(3,5)
Diámetro vena porta (mm)	13,7 (2,1)	13,9(2,1)	13,7 (2,1)
Velocidad vena porta (cm/seg)	17,5 (5,1)	19 (5,1)	17,4(5,5)
MELD	11(4)	10 (3)	7(2)
CHILD-PUGH	7 (2)	6(1)	12(3)
Profilaxis primaria o secundaria con BB(n,%)	69(95,8)	43(93,5)	56(98,2)
GPVH (mmHg, DE)	18,9(5,9)	14,5(5,5)	17,4(5,2)
SPSS (n,%)			
1 SPSS	48(66,7)	25(54,3)	39(68,4)
2 SPSS	20 (27,8)	13(28,2)	12(21,1)
3 SPSS	17(23,6)	6(13)	13(22,8)
4 SPSS	9(12,5)	5(13)	9(15,8)
Tamaño medio	2(2,8)	1(2,2)	2(3,5)
SPSS pequeños	11,5(7,4)	12,3(7,7)	11,7(7,7)
SPSS grandes	37(51,4)	15(32,6)	31(54,4)
	18(25)	10(21,7)	15(26,3)
Localización SPSS			
Periesplénico	23(31,9)	9(19,6)	20(35,1)
Espleno renal	4(5,6)	2(4,4)	2(3,5)
Paraurámbil	27(37,5)	12(26,1)	24(68,2)
Mesentérico	8(11,1)	2(4,4)	8(14)
Retroperitoneal	3(4,2)	1(2,2)	3(5,3)

relacionadas con SPSS fueron: descompensación previa (70,2% vs 34,8%; p = 0,01), niveles de albúmina (3,2 SD 0,7 vs 3,7 SD 0,7; p = 0,004) y Child-Pugh (C 88,9%, B 87,5%, A 48,5%; p = 0,003). La respuesta aguda se realizó en 46 y en 34 (74%) fue positiva. Los factores relacionados con la respuesta aguda fueron la presencia de < 2 SPSS (Respondedores (R) 17,1% versus No respondedores (NR) 54,5%; p = 0,01). La respuesta crónica se realizó en 57 y en 33 (57,8%) fue positiva. Los factores relacionados con la respuesta crónica fueron la presencia de SPSS (R 56,7% vs NR 81,5%; p = 0,04) y la suma de los diámetros de las colaterales (R 8,5 SD 5,1 vs NR 14,4 SD 8,6; p = 0,02). 12 (38,7%) de 31 a quienes se les realizaron ambas mediciones, presentaron respuesta aguda y crónica a los BB y tuvieron una menor prevalencia de SPSS (respondedores agudos crónicos 25% frente a respondedores agudos no respondedores crónicos 70%; p = 0,04). Durante el seguimiento, 35 (48,6%) pacientes presentaron descompensación hepática y se relacionó con la presencia de SPSS (85,7% frente a 14,3%; p = 0,003).

Conclusiones: La presencia de SPSS parece tener un impacto en la respuesta hemodinámica a los BB y parece estar relacionada con la descompensación hepática en el seguimiento.

ESTABLECIMIENTO DE ORGANOIDES Y XENOINJERTOS DERIVADOS DE PACIENTES CON HEPATOBLASTOMA

J. Carrillo Reixach¹, B. Aguilar², L. Royo¹, M. Domingo Sabat¹, M. Garrido³, L. Guerra⁴, Y. Mozo⁵, C. Sábado⁶, G. Guillén⁷, J.A. Molino⁷, F. Hernández⁸, M.E. Mateos⁹, M. López Santamaría⁷, S. Cairo¹⁰, A. Villanueva¹¹, P. Sancho-Bru^{2,12} y C. Armengol^{1,12}

¹Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol IGTP, Childhood Liver Oncology Group, Badalona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer IDIBAPS- Hospital Clínic-University of Barcelona, Liver Unit, Barcelona, España.

³Hospital Vall d'Hebron, Pathology Department, Barcelona, España. ⁴University Hospital La Paz, Pathology Department, Madrid, España. ⁵University Hospital La Paz, Pediatric Oncology Department, Madrid, España. ⁶Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Oncology Department, Barcelona, España. ⁷Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Surgery Department, Barcelona, España.

⁸University Hospital La Paz, Pediatric Surgery Department, Madrid, España. ⁹University Hospital Reina Sofía, Pediatric Oncology Department, Córdoba, España. ¹⁰Xentech, Evry, Francia.

¹¹Catalan Institute of Oncology ICO, Translational Research Laboratory, Bellvitge, España. ¹²CIBER, Hepatic and Digestive Diseases, Barcelona, España.

Introducción y Objetivos: El desarrollo de modelos preclínicos de enfermedades raras es un paso necesario en la mejora de los tratamientos actuales. El objetivo del presente estudio es establecer innovadores modelos *in vitro* (organoides) e *in vivo* (xenoinjertos derivados de pacientes, PDX, ortotópicos) del principal cáncer hepático infantil, el hepatoblastoma (HB) que puedan utilizarse en un futuro como herramienta para evaluar nuevos fármacos antitumorales.

Métodos: Establecimiento de PDX: se implantaron fragmentos tumorales de tejido fresco en el hígado de ratones atómicos. Establecimiento de organoides: Se disgregaron y digirieron con las enzimas collagenasa/dispsasa fragmentos de tumor y de no hígado no tumoral adyacente; la suspensión celular resultante se sembró en Matrigel y se cultivó en un medio de cultivo enriquecido con factores de crecimiento. La caracterización patológica y molecular de los modelos y tumores primarios incluyó el estudio inmunohistoquímico e histológico así como el estudio del perfil de expresión génica y el análisis mutacional del gen CTNNB1 (secuenciación PCR-Sanger). Finalmente, se probó el efecto antitumoral del MN58b, inhibidor de la colina quinasa A (CHKA), en PDXs.

Resultados: Se establecieron 7 PDX ortotópicos (tasa éxito: 43%), 4 organoides tumorales y 6 no tumorales (tasa éxito: 31-46%,

respectivamente). La examinación patológica de los PDX en comparación con los tumores primarios mostró una histología similar. La presencia de las mismas mutaciones del exón 3 del gen CTNNB1 en los modelos establecidos (PDX y organoides tumorales) y los correspondientes tumores primarios así como la ausencia de esta mutación en los organoides derivados de tejido no tumoral confirmó la similitud de estos modelos con el tejido primario. El perfil de expresión génica de los modelos fue también similar a sus tumores primarios. A nivel de marcadores hepáticos, la expresión de AFP se conservó en los PDXs pero se perdió en el cultivo *in vitro*. Finalmente, el fármaco MN58b fue altamente eficaz en la inhibición del crecimiento tumoral de los PDX (p = 0,028).

Conclusiones: Hemos establecido y caracterizado dos modelos innovadores de HB *in vitro* e *in vivo* que son una excelente herramienta para estudios preclínicos que permitan testar nuevas estrategias terapéuticas para pacientes con HB.

Agradecimientos: Este estudio está realizado gracias a los proyectos AGAUR 2017-SGR-490, ChiLTERN (GA-668596), Asociación Española Contra el Cáncer (PROYE19044SANC).

LA DESREGULACIÓN DE LAS ENZIMAS DEL CICLO DE LA UREA SE ASOCIA A UN FENOTIPO MÁS AGRESIVO DE NAFLD

R. Gallego Durán^{1,2}, J. Ampuero^{1,2}, H. Pastor-Ramírez^{1,2}, L. Álvarez Amor^{3,4}, J.A. del Campo⁵, R. Montero Vallejo^{1,2}, S. Gato-Zambrano^{1,2}, D. Maya-Miles^{1,2}, R. Muñoz^{1,2}, Á. Rojas^{1,2}, A. Gil-Gómez^{1,2}, M.J. Pareja⁶, R. Millán^{1,2}, R. Aller⁷, R. Andrade^{2,8}, C. García-Monzón⁹, F. Martín Bermudo^{3,4}, F. Andreola¹⁰, R. Jalan¹⁰ y M. Romero-Gómez^{1,2}

¹SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ²CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Stem Cell Unit, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla, España. ⁴CIBER Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERdem), España. ⁵UGC Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España. ⁶Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España. ⁷UGC Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valladolid, España. ⁸UGC Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ⁹Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España. ¹⁰Institute for Liver and Digestive Health (ILDH), Royal Free Hospital, University College of London, Londres, RU.

Objetivos: Evaluar cambios en las enzimas del ciclo de la urea y su asociación con los diferentes estadios de NAFLD.

Métodos: (i) Se incluyeron 17 pacientes con NAFLD diagnosticados por biopsia para su evaluación inmunohistoquímica (IHQ) y de expresión génica por qPCR. Los pacientes se seleccionaron como esteatosis simple (SS, n = 10) y otro grupo con NASH y fibrosis (NASH-fibrosis, n = 7). La IHQ se realizó incubando las secciones hepáticas con anticuerpos anti glutamin synthetase (GS), ornithine transcarbamylase 1 (OTC1) y carbamoyl phosphate synthetase-1 (CPS1), y se evaluaron usando el plugin IHC Profiler de ImageJ. (ii) Se realizó el genotipado de la variante rs1047891 de CPS1 en 383 pacientes con diagnóstico histológico (iii) Se evaluó la expresión por IHQ de CPS1 en hígado de ratones C57BL/6J (n = 20) en diferentes grupos: control, dieta rica en grasa, deficiente en colina y con aporte 0,1% de metionina (CDA-HFD) y reversión (24w CDA-HFD y 4w control).

Resultados: (i) La evaluación transcriptómica de estas enzimas reveló una inhibición significativa en SS vs controles sanos (CS): CPS-1 (0,3 fold [IC95% 0,02-0,34]) vs CS (1 fold [IC95% 0,75-1,32])

($p = 0,0003$), sin ser significativa en NASH-fibrosis (0,5 fold [IC95% 0,02-1,35]) ($p = 0,2$). Se detectó una inhibición de OTC-1 en SS (0,28 fold [IC95% 0,05-0,42]) vs CS (1-fold [IC95% 0,84-1,18]) ($p < 0,0001$), y en NASH-fibrosis vs CS (0,50 fold [IC95% 0,06-1,19]) ($p = 0,01$). La expresión proteica de GS estaba disminuida en NASH-fibrosis ($p = 0,024$), y correlacionada negativamente con fibrosis ($r = -0,522$; $n = 17$; $p = 0,032$) y NAS Score ($r = -0,610$; $n = 17$; $p = 0,009$). Similarmente, CPS1 se encontró disminuida en NASH-fibrosis vs SS ($p = 0,004$), e inversamente correlacionada con fibrosis ($r = -0,736$; $n = 12$; $p = 0,006$), balonización ($r = -0,666$; $n = 12$; $p = 0,018$) y grado de esteatosis ($r = -0,562$, $n = 12$; $p = 0,037$). (ii) Tras el análisis multivariado, se encontró que el alelo A del SNP rs1047891 de CPS1 ejercía un efecto protector frente al desarrollo de fibrosis (O.R. 0,62 (IC95% 0,39-0,99); $p = 0,047$). (iii) Se observó una disminución de la expresión de CPS1 en los grupos CDA-HFD respecto al control, especialmente marcada en el grupo de 28w ($p = 0,01$), y fue significativo entre ambos grupos CDA-HFD, disminuyendo de manera paralela al incremento de la lesión hepática ($p = 0,04$). El grupo reversión normalizó las cifras de CPS1 hasta las del control ($p = ns$), siendo significativamente mayores que las de CDA-HFD 28w ($p = 0,002$).

Conclusiones: Tanto NASH como fibrosis se encontraron asociados a una reducción en los patrones de expresión génica y proteica de las principales enzimas mitocondriales del ciclo de la urea, CPS-1 y OTC-1, así como de GS. Ser portador del alelo A de una variante funcional localizada en CPS1 está asociado a la susceptibilidad del desarrollo de fibrosis. La desregulación de CPS1 fue validada en un modelo animal que simulaba el fenotipo hepático de NAFLD, pudiéndole otorgar un papel clave en la progresión de la enfermedad.

EL ANÁLISIS METABOLÓMICO DEL PLASMA DE PACIENTES CON CIRROSIS DEFINE LA EXISTENCIA DEL SÍNDROME DE ACUTE-ON- CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF) CLARAMENTE DIFERENCIADO DE LA CIRROSIS COMPENSADA Y DESCOMPENSADA

E. Solà^{1,2,3,4,5}, A. Juanola^{2,4,5}, C. Sole^{2,4,5}, E. Pose^{2,4,5}, M. Carol^{3,4,5}, P. Ginès^{2,3,4,5} y M.M. Davis¹

¹Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, EEUU. ²Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Universidad de Barcelona, España. ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. ⁵Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

Introducción: La progresión de la cirrosis se caracteriza por la existencia de inflamación sistémica, particularmente marcada en fases avanzadas. Sin embargo, no existe información sobre las vías metabólicas implicadas en este proceso. En este estudio realizamos un análisis metabolómico para definir estas vías en pacientes con cirrosis hepática.

Objetivos: Investigar los cambios en el perfil metabolómico en plasma de pacientes con cirrosis en relación a la progresión de la enfermedad y, particularmente, identificar si existe un perfil específico en el ACLF.

Métodos: Análisis metabolómico no-dirigido en muestras de plasma de 70 pacientes con cirrosis: 27 cirrosis compensada, 22 descompensación aguda sin ACLF (AD) y 21 ACLF. Se analizaron un total de 940 compuestos mediante *Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy* (UPLC- MS/MS).

Resultados: Los metabolitos significativamente aumentados (fold change > 2 , $p < 0,001$) en pacientes con ACLF en comparación a pacientes con AD se agruparon en las vías del metabolismo de aminoácidos, nucleótidos y en la vía de interconversión de pentosa y glucuronato. Entre ellos, uno de los más aumentados en ACLF fue el N-acetiltriptófano junto a otros componentes de su vía metabó-

lica. Estos metabolitos están descritos en procesos inflamatorios e inmunomoduladores. El lactato y sus derivados, productos de la glicolisis aeróbica, también estaban significativamente elevados en ACLF en comparación a pacientes con AD. La S-adenosilhomocisteína (SAH) mostró un aumento progresivo desde cirrosis compensada a pacientes con AD, estando marcadamente elevado en ACLF. La SAH se ha implicado en disfunción endotelial, estrés oxidativo y respuesta proinflamatoria. Para explorar el papel de SAH, se aislaron monocitos de sujetos sanos y se cultivaron en medio de cultivo con adenosina, producto de la vía metabólica de SAH. Los monocitos cultivados con adenosina expresaron niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6) significativamente superiores a los monocitos cultivados en medio control. Ocho metabolitos estaban significativamente reducidos en los pacientes con ACLF en comparación con AD. Estos metabolitos se integraron en la vía metabólica de glicerofosfolípidos. Finalmente, se definió una firma de 32 metabolitos, agrupados en las vías del metabolismo de aminoácidos y carbohidratos, que permite diferenciar de forma precisa el ACLF la cirrosis compensada y descompensada sin ACLF (AUROC 0,901).

Conclusiones: el ACLF muestra un perfil metabolómico característico en comparación a la cirrosis descompensada sin ACLF, incluyendo principalmente metabolitos implicados en la proteólisis, la glicolisis aeróbica y la inmunomodulación. Este perfil metabolómico parece reflejar un estado de aumento de demanda energética que podría traducir el estado marcadamente proinflamatorio característico del ACLF. Estos resultados confirman desde un punto de vista metabólico la existencia del síndrome de ACLF claramente diferenciado de la cirrosis descompensada.

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A CORTICOIDES EN HEPATITIS AGUDA GRAVE DE ORIGEN AUTOINMUNE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

E. Sánchez Rodríguez^{1,2,3,4}, L. Téllez^{1,2,3,4}, L. Llovet^{3,5,6,7}, A. Gómez-Outomuro⁸, P. Álvarez López^{7,9,10}, F. Díaz^{3,11,12,13}, M. Rivero-Barciela^{7,9,10}, M. García-Eliz^{3,14,15}, C. Amaral^{3,16,17,18}, Y. Sánchez-Torrijos^{3,19,20,21}, J.I. Fortea^{22,23,24}, C. Ferre-Aracil^{3,25,26,27}, M. Rodríguez-Perálvarez^{3,28,29}, M. Abadía^{27,30,31}, J. Gómez-Camarero³², E. Rodríguez-Santiago^{1,2,3,4}, I. Omella Usieto^{3,25,26,27}, A. Oliveira^{27,30,31}, J.L. Calleja^{3,25,26,27}, J. Crespo^{22,23,24}, M. Romero-Gómez^{19,20,21}, M. Hernández-Guerra^{3,16,17,18}, M. Berenguer^{3,14,15}, M. Salcedo^{3,11,12,13}, M. Rodríguez⁸, M.C. Londoño^{3,5,6,7} y A. Albillos^{1,2,3,4}

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²IRYCIS, España.

³CIBERehd, España. ⁴Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁵Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁶IDIBAPS, España.

⁷Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁸Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁹Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ¹⁰VHIR, España. ¹¹Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹²IISGM, España. ¹³Universidad Complutense de Madrid, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Fe, Universidad de Valencia, España. ¹⁵Universidad de Valencia, España. ¹⁶Liver Unit, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ¹⁷CIBICAN, España. ¹⁸Universidad de la Laguna, Tenerife, España. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ²⁰IBiS, España. ²¹Universidad de Sevilla, España. ²²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²³IDIVAL, España. ²⁴Universidad de Cantabria, Santander, España. ²⁵Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ²⁶IISPH, España. ²⁷Universidad Autónoma de Madrid, España. ²⁸Department of Hepatology and Liver Transplantation, Hospital Universitario Reina Sofía,

Córdoba, España. ²⁹IMIBIC, España. ³⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ³¹IDIPAZ, España. ³²Hospital Universitario de Burgos, España.

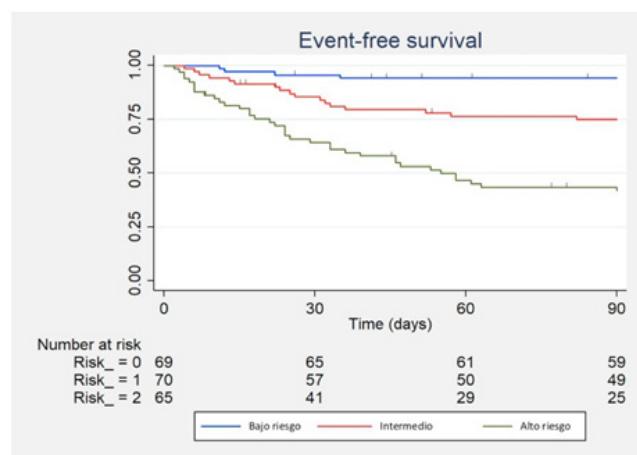
Introducción: La hepatitis autoinmune con presentación aguda grave (HAI-AG) supone un reto para los especialistas en trasplante hepático (TH). Su historia natural y manejo han sido poco estudiados, careciendo de recomendaciones estandarizadas. El uso de corticoides sigue siendo controvertido y no existe acuerdo sobre los criterios de respuesta.

Objetivos: Identificar factores predictores respuesta a corticoides en pacientes con HAI-AG.

Métodos: Estudio multicéntrico y retrospectivo que incluyó todos los pacientes con HAI-AG, definida como la presentación aguda de una HAI y un INR \geq 1,5, entre 2002-2018 en 13 centros terciarios. Se realizó un análisis multivariante (regresión de Cox) para identificar las variables asociadas con un pronóstico desfavorable (muerte o TH a los 90 días) y se desarrolló un modelo para predecir la respuesta a corticoides.

Resultados: (Media DE). 242 pacientes consecutivos fueron incluidos (74,4% mujeres) con edad media de 4.917 años. La supervivencia libre de TH o muerte a los 90 días fue del 62,6%. El uso de corticoides se asoció de forma significativa a un mejor pronóstico (HR ajustado: 0,18, IC95%: 0,11-0,29%). El tratamiento con corticoides fracasó en 59/205 (28,8%) (mortalidad-90 días: 15,5%; necesidad de TH: 15,6%). Los factores asociados a este fracaso fueron la edad, la puntuación MELD, la presencia de ascitis y de encefalopatía al ingreso. En base a estos datos se confeccionó un modelo predictivo de riesgo: edad en años \times 0,02 puntos + MELD > 25

(1 punto) + ascitis (0,9 puntos) + encefalopatía (0,75 puntos). Una puntuación < 1 punto predijo una alta probabilidad de respuesta al tratamiento (supervivencia libre de trasplante a los 90 días > 88%), mientras que una puntuación > 1,7 puntos predijo una respuesta baja (fig.).



Conclusiones: El tratamiento con corticoides es eficaz en el tratamiento de los pacientes con HAI-AG. Una mayor edad, MELD y la presencia de encefalopatía y ascitis al ingreso permiten conocer precozmente la probabilidad de respuesta a corticoides.