

# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## 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 2

**Moderadores:** Patricia Aspichueta (Bilbao) y Ignacio Martín (Vigo)

#### PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD AVANZADA EN INDIVIDUOS CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA Y ALT Estrictamente Normal

J. Ampuero<sup>1,2,3</sup>, R. Aller<sup>4</sup>, R. Gallego Durán<sup>2,3</sup>, J. Crespo<sup>5</sup>, J.L. Calleja<sup>6</sup>, C. García-Monzón<sup>7</sup>, J. Gómez-Camarero<sup>8</sup>, J. Caballería<sup>9,3</sup>, O. lo lacono<sup>10</sup>, R. Bañares<sup>3,11</sup>, J. García-Samaniego<sup>3,12</sup>, A. Albillos<sup>3,13</sup>, R. Francés<sup>3,14</sup>, C. Fernández-Rodríguez<sup>15</sup>, M. Diago<sup>16</sup>, G. Soriano<sup>17</sup>, R. Andrade<sup>3,18</sup>, R. Latorre<sup>19</sup>, F. Jorquera<sup>20</sup>, R.M. Morillas<sup>21</sup>, D. Escudero<sup>22</sup>, P. Estévez<sup>23</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>24</sup>, S. Agustín<sup>25</sup>, H. Pastor-Ramírez<sup>2,3</sup>, J. Bañales<sup>3,26</sup>, P. Aspichueta<sup>27</sup>, S. Benlloch<sup>28</sup>, J.M. Rosales<sup>29</sup>, J. Salmerón<sup>30</sup>, J. Turnes<sup>31</sup> y M. Romero-Gómez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/CSIC/Universidad de Sevilla, España. <sup>3</sup>CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

<sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Valladolid, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Tajo, Madrid, España.

<sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, IDIPAZ, Madrid, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>14</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo,

Hospital de Santa Creu i San Pau, Barcelona, España. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, España. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Son Llàtzer, Mallorca, España. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de León, España. <sup>21</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>22</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico de Valencia, España. <sup>23</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España. <sup>24</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>25</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>26</sup>Biodonostia Research Institute-Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco, San Sebastián, FibroScan. <sup>27</sup>Instituto de Investigación Biocruces, Universidad del País Vasco, Leioa, España. <sup>28</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>29</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. <sup>30</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>31</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Pontevedra, España.

**Introducción:** Existen pocos estudios evaluando el riesgo de esteatosis hepática metabólica (EHmet) avanzada en sujetos sin hipertransaminasemia (ALT < 40 UI/mL).

**Objetivos:** Conocer la prevalencia y determinar los factores asociados a fibrosis avanzada asociada a EHmet en pacientes con ALT normal; y describir valor de AST y ALT según estadio de fibrosis.

**Métodos:** Estudio multicéntrico transversal en 2414 pacientes biopsiados con EHmet del registro HEPAmet. Definición de ALT normal: hombre < 30 UI/mL; mujer < 19 UI/mL. El endpoint fue fibrosis avanzada (F3-F4).

**Resultados:** El 46,4% (1.121/2.414) de los pacientes tenían NASH y el 20% (482/2.414) fibrosis avanzada. La AST aumentó progresivamente entre estadios de fibrosis (F0 36 ± 46; F1 39 ± 29; F2 47 ± 37; F3 50 ± 31; F4 55 ± 43 UI/mL; p < 0.0001), mientras que ALT aumentó de F0 a F2 disminuyendo en F3 y F4 (F0 54 ± 59; F1 58 ± 47; F2 66 ± 59; F3 63 ± 43; F4 58 ± 73 UI/mL; p = 0,005). El 20% (482/2.414) de la cohorte tenía ALT normal, mostrando un porcentaje inferior de NASH (36,6% (160/437) vs 51,8% (954/1.841); p < 0,0001) y fibrosis avanzada (14,8% (68/458) vs 22% (408/1.855); p = 0,001) pero no de cirrosis (5,9% (27/458) vs 7,4% (137/1.855); p = 0,266). La edad [OR 1,04 (IC95% 1,01-1,08); p = 0,016], diabetes [OR 3,08 (IC95% 1,49-6,39); p = 0,002], plaquetas [OR 0,98 (IC95% 0,98-0,99);

Characteristic	Unadjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
	Advanced Fibrosis	Advanced Fibrosis
Male sex	2.53 (1.46-4.40); p=0.001	
Age; years $\pm$ SD	1.07 (1.04-1.10); p=0.0001	1.04 (1.01-1.08); p=0.016
BMI $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	0.95 (0.92-0.98); p=0.002	
Arterial Hypertension	1.77 (1.05-3.00); p=0.033	
Type 2 diabetes mellitus	4.88 (2.84-8.38); p=0.0001	3.08 (1.49-6.39); p=0.002
Glucose $\pm$ SD (mg/dL)	1.01 (1.00-1.02); p=0.002	
Total cholesterol $\pm$ SD (mg/dL)	0.99 (0.99-1.00); p=0.013	
HDL-c $\pm$ SD (mg/dL)	1.01 (0.99-1.03); p=0.452	
LDL-c $\pm$ SD (mg/dL)	0.99 (0.98-1.00); p=0.017	
Triglycerides $\pm$ SD (mg/dL)	1.00 (1.00-1.00); p=0.888	
Hypertriglyceridemia	1.54 (0.92-2.60); p=0.104	
Albumin $\pm$ SD (g/dL)	0.71 (0.39-1.31); p=0.279	
Bilirubin $\pm$ SD (mg/dL)	1.96 (1.03-3.73); p=0.039	
Platelet count $\pm$ SD ( $\times 10^3/L$ )	0.98 (0.98-0.99); p=0.0001	0.98 (0.98-0.99); p=0.0001
AST $\pm$ SD (IU/mL)	1.15 (1.11-1.21); p=0.0001	1.10 (1.04-1.16); p=0.001
ALT $\pm$ SD (IU/mL)	1.09 (1.04-1.14); p=0.001	
GGT $\pm$ SD (IU/mL)	1.01 (1.01-1.02); p=0.0001	1.01 (1.00-1.01); p=0.015
Transient elastography (kPa)	1.08 (1.03-1.15); p=0.005	

p = 0,0001], AST [OR 1,10 (IC95% 1,04-1,16); p = 0,001] y GGT [OR 1,01 (IC95% 1,00-1,01); p = 0,015] se asociaron a fibrosis avanzada con ALT normal (tabla). La curva ROC fue 0,89 (IC95% 0,85-0,93; p < 0,0001) y el mejor punto de corte (*Youden's index*) (Se 81,5%, Es 83,1%; VPN 96,1%, VPP 46,9%; RV+ 4,82, RV- 0,22) separó adecuadamente el riesgo de fibrosis avanzada (46,9% (53/113) vs 3,9% (12/307); p < 0,0001).

**Conclusiones:** La ALT no es un buen marcador de EHmet, ya que disminuyó en pacientes con fibrosis avanzada, encontrando además que un 15% de ellos tenía F3-F4 con ALT normal. Edad, diabetes, AST, GGT, y plaquetas son esenciales en la detección de fibrosis avanzada en pacientes con EHmet y ALT estrictamente normal.

### RETIRADA DE LISTA DE TRASPLANTE HEPÁTICO POR MEJORÍA EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA POR ALCOHOL: ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA A LARGO PLAZO

E. Pose<sup>1</sup>, A. Torrents<sup>2</sup>, V. Pérez-Campuzano<sup>3</sup>, I. Campos-Varela<sup>4</sup>, J. Castellote<sup>3</sup>, Ll. Castells<sup>4</sup>, J. Colmenero<sup>1</sup>, J. Tort<sup>2</sup>, P. Ginès<sup>1</sup> y G. Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona, España. <sup>2</sup>Organització Catalana de Trasplantaments, Servei Català de la Salut, Barcelona, España.

<sup>3</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital de Bellvitge, IDIBELL, Universidad de Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, CIBERehd, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

**Introducción y Objetivos:** La salida de lista de espera (LE) de trasplante hepático (TH) por mejoría en paciente con cirrosis (CH) descompensada es factible en algunos casos en los que la causa es controlada, como en la infección por VHC. Existe poca información de este fenómeno en otras causas de CH, por lo que nos planteamos estudiar las salidas de LE de TH por mejoría en una cohorte multicéntrica, con especial foco en los pacientes con CH alcohólica (OH), en la que la abstinencia puede conducir a estabilización de la enfermedad a largo plazo.

**Métodos:** Estudio retrospectivo con datos de registro de la OCATT. Se incluyeron los pacientes incluidos en LE de TH en Cataluña entre 2007 y 2018 por CH descompensada por OH, VHC, enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedades colestásicas y otras causas. Se excluyeron causas mixtas de hepatopatía e indicaciones diferentes a CH descompensada. Se analizó la probabilidad de salida de LE por mejoría en toda la cohorte y en función de la etiología de la CH. Se estudiaron las características basales asociadas a la salida de LE por mejoría en los pacientes con CH OH y la evolución clínica de estos pacientes.

**Resultados:** Durante el período de estudio, 1.230 pacientes fueron incluidos en LE por CH descompensada (420 OH, 403 VHC, 70 EHGNA, 108 colestásicas, 229 otros). En toda la cohorte, un 6,2% de los pacientes salieron de LE por mejoría. La probabilidad de salir de lista por mejoría en pacientes con CH OH fue del 8,6% (n = 36), similar a la de los pacientes con VHC (7,7%, n = 31) y significativamente superior a la de los pacientes con EHGNA (1,4%, n = 1), enfermedades colestásicas (1,8%, n = 2) y otros diagnósticos (3,1%, n = 7) (p = 0,04). La salida de LE por mejoría en los pacientes con CH OH se produjo con más frecuencia en mujeres (18% vs 7%, p = 0,025) y en pacientes con una menor puntuación mediana de MELD a la entrada en LE respecto a los que se trasplantaron o fallecieron en LE: 14 (IQR 13-16) vs 20 (17-24) vs 17 (14-21), respectivamente (p < 0,001). Tras una mediana de seguimiento de 44 meses tras la salida de LE, el 67% de los pacientes (n = 24) seguían vivos sin trasplante (22 compensados, un paciente con hepatocarcinoma y otro con CH descompensada, ambos con contraindicaciones para TH), el 6% (n = 2) volvieron a ser incluidos en LE y se trasplantaron, el 11% (n = 4) falleció por causas no hepáticas, y el 17% (n = 6) falleció por causas hepáticas.

**Conclusiones:** La retirada de LE de TH por mejoría en pacientes con CH descompensada por OH y VHC es relativamente frecuente, siendo excepcional en otras etiologías. El género femenino y un MELD más bajo a la entrada en LE se asocian a una mayor probabilidad de salir de LE por mejoría en pacientes con CH OH. Tras la salida de LE por mejoría en CH OH, la incidencia de complicaciones hepáticas es similar a la reportada en la literatura en la retirada de LE por mejoría en pacientes con VHC.

### LA RESTAURACIÓN DE LA PROTEOSTASIS EN COLANGIOCITOS POLIQUÍSTICOS REDUCE EL ESTRÉS DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO E INHIBE EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POLIQUÍSTICA

Á. Santos-Laso<sup>1</sup>, L. Izquierdo-Sánchez<sup>1,2</sup>, P.M. Rodrigues<sup>1</sup>, B.Q. Huang<sup>3</sup>, M. Azkargorta<sup>2,4</sup>, A. Lapitz<sup>1</sup>, P. Muñoz-Garrido<sup>1</sup>, A. Arbelaz<sup>1</sup>, F.J. Caballero<sup>1,5</sup>, M.G. Fernández-Barrena<sup>2,6</sup>, R. Jiménez-Agüero<sup>1</sup>, J.M. Argemí<sup>6</sup>, T. Aragón<sup>6</sup>, F. Elortza<sup>2,4</sup>, M. Marzióni<sup>7</sup>, J.P.H. Drenth<sup>8</sup>, N.F. LaRusso<sup>3</sup>, L. Bujanda<sup>1,2</sup>, M.J. Perugorria<sup>1,2,9</sup> y J.M. Banales<sup>1,2,9</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. <sup>2</sup>Instituto Nacional para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Madrid, España. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, EEUU. <sup>4</sup>Plataforma de proteómica-CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Parque Tecnológico y Científico de Vizcaya, Derio, España.

<sup>5</sup>Departamento de Química Orgánica I, Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Universidad del País Vasco, San Sebastián, España. <sup>6</sup>Departamento de Hepatología, CIMA-Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>7</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. <sup>8</sup>Department of Gastroenterology and

Hepatology, Radboud University Medical Center, Nimega, Holanda. <sup>1</sup>IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, España.

**Introducción:** La enfermedad hepática poliquística (PLD) incluye un grupo de desórdenes genéticos caracterizados por desarrollo progresivo de múltiples quistes biliares intrahepáticos (> 10), que son la principal causa de morbilidad. Las terapias quirúrgicas y/o farmacológicas actuales muestran efectos beneficiosos modestos y de corta duración. Recientemente, se han identificado nuevos genes mutados causantes de la enfermedad, los cuales codifican para proteínas del retículo endoplasmático (RE) implicadas en la biogénesis y transporte de proteínas de nueva síntesis. Por ello, hipotetizamos que los colangiocitos poliquísticos presentan alteraciones de la proteostasis y consiguiente estrés de RE, promoviendo el desarrollo de la enfermedad.

**Métodos:** El estrés de RE fue determinado mediante análisis transcripcional y proteómico (*high throughput*), evaluación morfológica del RE (microscopía electrónica de transmisión, TEM) y medición de la actividad del proteasoma 20S, en diferentes modelos experimentales de PLD. Además, la rata PCK (modelo animal de PLD) fue empleada para evaluar los efectos de los modulares de estrés de RE - i.e., ácido 4-fenilbutírico (4-PBA: chaperona química) y tunicamicina (TM: inductor de estrés de RE) - en la progresión de la enfermedad, así como, sobre la expresión de los componentes de la respuesta a proteínas desplegadas (UPR), la actividad del proteasoma 20S, el destino celular (supervivencia/apoptosis) y el pro-teoma en colangiocitos poliquísticos.

**Resultados:** Diversos miembros de la UPR se encuentran sobreexpresados en tejido hepático de pacientes con PLD y de ratas PCK, así como en cultivos de colangiocitos poliquísticos, en comparación con sus respectivos controles. Los colangiocitos poliquísticos presentan una marcada dilatación del lumen del RE, alteraciones de los mecanismos de proteostasis, e hiperactivación del proteasoma 20S. El tratamiento crónico de las ratas PCK con 4-PBA redujo el peso del hígado, así como el volumen hepático y quístico, tanto en condiciones basales como tras la inducción de estrés RE con TM. *In vitro*, el 4-PBA disminuyó la expresión de los factores de la UPR y la actividad del proteasoma 20S, y normalizó la expresión de proteínas involucradas en síntesis, plegamiento, transporte y degradación proteica en los colangiocitos poliquísticos, frenando la hiperproliferación y apoptosis celular.

**Conclusiones:** La restauración de la proteostasis y consiguiente reducción del estrés de RE en colangiocitos poliquísticos, mediante la administración de chaperona química 4-PBA, retrasa la progresión de la enfermedad hepática poliquística en modelos experimentales, abriendo una nueva vía de tratamiento para los pacientes.

## DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA EN LA CIRROSIS COMPENSADA MEDIANTE VOLUMETRÍA HEPATOESPLÉNICA POR TC

M. Romero Cristóbal<sup>1</sup>, A. Clemente Sánchez<sup>1</sup>, E. Ramón Botella<sup>2</sup>, O. Lobete<sup>1</sup>, E. Velilla<sup>1</sup>, A.M. Matilla Peña<sup>1,3</sup>, M.M. Salcedo Plaza<sup>1,3,4</sup>, L. Márquez<sup>1</sup>, S. Alonso<sup>1</sup>, M.V. Catalina Rodríguez<sup>1</sup>, A. Fernández Yunquera<sup>1</sup>, F. Díaz Fontenla<sup>1</sup>, L. Ibáñez Samaniego<sup>1</sup>, D. Rincón Rodríguez<sup>1,3</sup> y R. Bañares Cañizares<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

<sup>3</sup>Ciberehd, España. <sup>4</sup>Universidad Complutense de Madrid, España.

**Introducción:** La presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) define la historia natural en la cirrosis compensada (CC) y condiciona el tratamiento en pacientes con carcinoma

hepatocelular (CHC). Recientemente, se ha descrito cómo diferentes dinteles de gradiente (GPVH) se asocian a un riesgo posquirúrgico progresivo. Por otra parte, se ha sugerido que la volumetría visceral por tomografía computarizada (TC) puede estimar el grado de hipertensión portal. Objetivos 1) comparar la capacidad de la volumetría por TC para la predicción de HPCS con la de otros métodos no invasivos (MNI): elastografía, plaquetas, PSR (platelet-spleen ratio) y LSPS (liver stiffness to spleen/platelet score) 2) Evaluar la capacidad de la volumetría para predecir HPCS en pacientes con cirrosis compensada y CHC.

**Métodos:** Se incluyeron 223 pacientes con CC con TC y cateterismo reciente. El volumen hepático (VH), el ratio volumen lóbulo izquierdo/derecho (LHI/LHD) y el volumen del bazo (VB) se calcularon mediante el software Philips Intellispace®. Mediante regresión logística se construyeron los modelos predictivos y se establecieron las predicciones de riesgo.

**Resultados:** El 81,2% de los casos fueron varones, el 80,7% presentaban CHC y en 70,1% la cirrosis fue viral (87,3% virus C). El GPVH medio fue 10,8 (5,1) mmHg y 52,7% tenían HPCS. La rigidez media fue 20,1 (13,8) Kpa. La mediana de tiempo entre el TC y el cateterismo y la elastografía fue de 1,0 (IQR 0,5-2,2) y 1,1 (IQR 0,5-4,0) meses, respectivamente. Tanto el LHI/LHD como el VB fueron variables independientemente relacionadas con HPCS (OR 7,1, p = 0,018 y OR 1,1, p = 0,000). El ABC para HPCS fue de 0,77 (IC95% 0,71-0,82) para VB, 0,71 (IC95% 0,64-0,77) para LHI/LHD y 0,81 (0,75-0,86) para el producto LHI/LHDxVB. No se encontraron diferencias en las ABC para predecir HPCS de LHI/LHDxVB y de otros MNI (LHI/LHDxVB 0,85 vs elastografía 0,82, ns; LHI/LHDxVB 0,85 vs elastografía y plaquetas 0,88, ns; LHI/LHDxVB 0,81 vs PSR 0,81, ns; y LHI/LHDxVB 0,85 vs LSPS 0,89, ns). En pacientes con CHC (n = 172), el ABC de LHI/LHDxVB alcanzó 0,83 (IC95% 0,77-0,89). Combinando los puntos de corte LHI/LHDxVB < 79 cc (S 97,7%, E 31,4%) para descartar HPCS y > 359 cc (S 36,1%, E 97,7%) para confirmarla, podrían clasificarse el 36,0% de los casos de la muestra (2,3% de falsos negativos y de falsos positivos).

**Conclusiones:** La volumetría por TC es una herramienta sencilla y accesible para la predicción de HPCS, con una eficacia similar a la de otros MNI. En pacientes con CHC, una única exploración por TC permitiría confirmar el diagnóstico de CHC, estadiarlo, y estimar el riesgo de HPCS para seleccionar los casos que requieren cateterismo.

## VALIDACIÓN PROSPECTIVA DEL VALOR PRONÓSTICO DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA EVALUADA POR FIBROSCAN EN LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA: ANÁLISIS INTERMEDIO DEL ESTUDIO FICUS

A. Parés<sup>1</sup>, O. Chazouilleres<sup>2</sup>, C. Schramm<sup>3</sup>, P.J. Trivedi<sup>4</sup>, D. Thorburn<sup>5</sup>, M. Farkkila<sup>6</sup>, A. Floreani<sup>7</sup>, C. Levy<sup>8</sup>, U. Beuers<sup>9</sup>, H. Ytting<sup>10</sup>, E. Zigmond<sup>11</sup>, B. Eksteen<sup>12</sup>, P. Invernizzi<sup>13</sup>, S. Lemoine<sup>2</sup>, A.W. Lohse<sup>3</sup>, G. Hirschfeld<sup>4</sup>, D. Roccarina<sup>5</sup>, K. Jokelainen<sup>6</sup>, N. Cazzagon<sup>7</sup>, L.P. Llovet<sup>1</sup>, N. Nogueira<sup>8</sup>, C. Ponsioen<sup>9</sup>, O. Shibole<sup>11</sup>, P.M. Crotty<sup>8</sup>, M. Carbone<sup>13</sup>, K.B. Belkacem<sup>2</sup>, A. Kemgang Fankem<sup>2</sup>, F. Gaouar<sup>2</sup>, Ch. Housset<sup>2</sup>, F. Carrat<sup>2</sup>, C. Corpechot<sup>2</sup>, International PSC Study Group y ERN Rare-Liver

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Hospital Clinic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. <sup>2</sup>Reference Center for Inflammatory Biliary Diseases and Autoimmune Hepatitis, Saint-Antoine Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Inserm UMR5938, Sorbonne University, Paris, Francia. <sup>3</sup>1<sup>st</sup> Department of Medicine, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Martin Zeitz Center for Rare Diseases, Hamburg, Alemania. <sup>4</sup>National Institute for Health Research (NIHR) Birmingham Biomedical Research Centre (BRC), University of

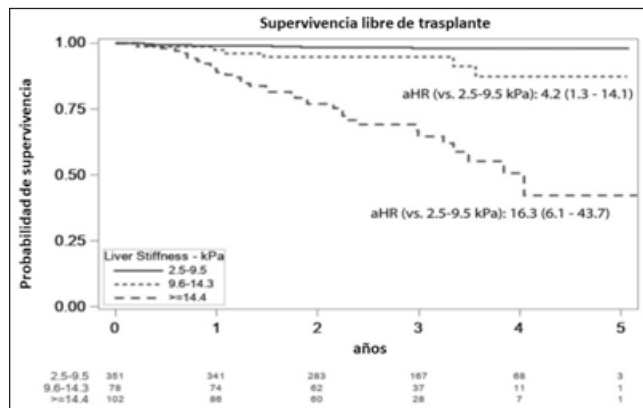


Birmingham, Birmingham, RU. <sup>5</sup>The Sheila Sherlock Liver Centre, The Royal Free Hospital, Londres, RU. <sup>6</sup>Clinic of Gastroenterology, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia. <sup>7</sup>Gastroenterology Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology-Discog, University of Padova, Padua, Italia. <sup>8</sup>Schiff Center for Liver Diseases, Gastroenterology and Hepatology, University of Miami, Miami, EEUU. <sup>9</sup>Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Países Bajos. <sup>10</sup>Hepatology, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. <sup>11</sup>Gastroenterology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel. <sup>12</sup>Snyder Institute for Chronic Diseases, University of Calgary, Calgary, Canadá. <sup>13</sup>Division of Gastroenterology and Center for Autoimmune Liver Diseases, San Gerardo Hospital, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza, Italia.

**Introducción y Objetivos:** No hay datos concluyentes para predecir la progresión de la colangitis esclerosante primaria (CEP) mediante herramientas simples. Estudios retrospectivos han observado que la rigidez hepática (LS) se asocia a eventos adversos, pero falta una validación prospectiva.

**Métodos:** Registro prospectivo de variables clínicas, biológicas y elastografía (LS, FibroScan) de pacientes con CEP sin complicaciones, al inicio y anualmente. Se evaluó el trasplante y la supervivencia como efecto principal y los eventos (ascitis, hemorragia, encefalopatía, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, bilirrubina > 6 mg/dL ≥ 3 meses, y lista de trasplante) como resultado secundario. Se utilizó el modelo proporcional de Cox para estimar la razón de riesgo ajustada a multivariantes (aHR). La LS se evaluó de forma continua o según niveles de fibrosis, y se analizó el rendimiento predictivo tiempo dependiente. Se presentan los resultados a los 2 años.

**Resultados:** 616 pacientes, con seguimiento (34, Q1-Q3: 24-43, meses) en 531. 66% varones de 43 ± 14 años; 71% enfermedad inflamatoria intestinal, 9% CEP de pequeño conducto, 5% hepatitis autoinmune, 76% con ácido ursodeoxicólico, y bilirrubina: 1,2 ± 1,3 mg/dL, fosfatasa alcalina (FA): 1,9 ± 1,7 LAN, y LS: 11,9 ± 12,6 kPa. Durante el seguimiento, fallecieron 15 pacientes y 31 fueron trasplantados. La LS a los 2 años (n = 339) aumentó en 50% de casos. La LS basal estuvo (ajustada por edad, sexo, bilirrubina y FA) asociada a riesgo de muerte o trasplante: aHR 1,05 (por aumento de kPa), IC95% (1,04-1,06), (p < 0,0001) (fig.). Rendimiento predictivo tiempo dependiente, ROC de 0,88. Este valor pronóstico fue de aHR 1,05 (por aumento de kPa), IC95% (1,03-1,06, p < 0,0001) para el resultado secundario.



**Conclusiones:** Este estudio valida el valor pronóstico de la elastografía hepática en la CEP y apoya su medición como herramienta de estratificación de riesgo en ensayos clínicos y como potencial variable subrogada.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL FACTOR DE SPLICING SF3B1 EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

M.D. Gahete<sup>1,2,3,4</sup>, J.L. López-Cánovas<sup>1,2,3,4</sup>, H. García-Fernández<sup>1,2,3,4</sup>, M. del Río Moreno<sup>1,2,3,4</sup>, T. Moreno-Montilla<sup>1,2,3,4</sup>, J.M. Jiménez-Vacas<sup>1,2,3,4</sup>, V. Amado<sup>1,5,6</sup>, R. Ciria<sup>1,3</sup>, M.E. Sánchez-Frías<sup>1,3</sup>, I. Gómez-Luque<sup>1,3</sup>, M.T. Sánchez-Medianero<sup>1,3</sup>, J. Briceño<sup>1,3</sup>, M. de la Mata<sup>1,5,6</sup>, M. Rodríguez-Perálvarez<sup>1,5,6</sup>, J.P. Castaño<sup>1,2,3,4</sup> y R.M. Luque<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España. <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, Córdoba, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>4</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Córdoba, España. <sup>5</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>6</sup>CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Córdoba, España.

El pronóstico del carcinoma hepatocelular (CHC) es muy pobre a pesar de las opciones de tratamiento disponibles, especialmente en pacientes diagnosticados en fase avanzada. Por ello, es necesaria la identificación de nuevas dianas moleculares y el desarrollo de nuevos tratamientos. Una característica común en las patologías tumorales es la alteración o expresión aberrante de variantes de *splicing* que pueden actuar como oncogenes, lo que suele estar asociado a la desregulación de la maquinaria responsable del proceso de *splicing*. Puesto que el factor de *splicing* SF3B1 es uno de los componentes clave del spliceosoma y su actividad puede ser bloqueada farmacológicamente por inhibidores específicos, nos propusimos analizar la desregulación de este factor y explorar su posible implicación en el desarrollo y/o progresión del CHC. Para ello, se analizó la expresión de SF3B1 en dos cohortes retrospectivas de muestras de pacientes con CHC (n = 152 y n = 172 muestras), en las que se observó que SF3B1 está claramente sobreexpresado (ARN y proteína; respecto a tejido control-sano), donde se asocia con su agresividad (tamaño tumoral, número de nódulos, etc.). Estos datos se confirmaron mediante análisis *in silico* de cuatro cohortes de pacientes con CHC en las que existían datos de expresión génica en muestra control (hígado sano) y muestra tumoral (CHC) [Wurmbach Liver (75 pacientes), Roessler Liver (43 pacientes), Roessler Liver 2 (445 pacientes) y Mas liver (115)] y en los que se observó una consistente sobreexpresión de SF3B1. Además, los datos del TCGA confirmaron esta sobreexpresión y mostraron una clara asociación entre niveles elevados de SF3B1 y peor pronóstico (menor supervivencia) de los pacientes. *In vitro* observamos que el silenciamiento de SF3B1 (reducción mayor al 90% en ARNm y proteína) disminuye la capacidad proliferativa y de migración de tres líneas celulares de CHC (HepG2, Hep3B y SNU-387). De igual manera, el tratamiento *in vitro* con Pladienolide-B, un inhibidor farmacológico de SF3B1, reduce la proliferación, migración y formación de tumoresferas y colonias en las tres líneas celulares, donde se asoció con la modulación de la expresión de genes clave en estos procesos funcionales (CDK2 y CDK4) y con la expresión de variantes de *splicing* con potencial oncogénico en CHC (CCDC50-2 y KLF6sv1). Además, el PladienolideB ejerce un efecto sinérgico con sorafenib sobre su capacidad de inhibir la proliferación celular, especialmente en las líneas celulares más agresivas (Hep3B y SNU-387). Finalmente, el tratamiento intratumoral con Pladienolide-B redujo el crecimiento tumoral *in vivo* de tumores xenógrafos inducidos por células Hep3B, efecto que fue comparable al del sorafenib. Por tanto, los resultados de este trabajo indican que el factor de *splicing* SF3B1 está sobreexpresado en CHC y que su inhibición (silenciamiento/Pladienolide-B), en monoterapia o asociado con sorafenib, podría representar una nueva estrategia de terapia para pacientes con CHC.

# EFFECTIVIDAD EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL DE GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR DURANTE 8 SEMANAS EN PACIENTES CON HEPATITIS C NAÏVE CON CIRROSIS HEPÁTICA: RESULTADOS DE LA COHORTE HEPa-C

J. Turnes<sup>1,2</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>3</sup>, R. Souto-Rodríguez<sup>1,2</sup>, I. Fernández<sup>4</sup>, J.A. Carrión<sup>5</sup>, B. Cuenca<sup>6</sup>, J.M. Pascasio<sup>7</sup>, J.M. Moreno Planas<sup>8</sup>, J. Moreno Palomares<sup>9</sup>, P. Bellot<sup>10</sup>, M. Delgado<sup>11</sup>, J. Salmerón<sup>12</sup>, Z. Mariño<sup>13,14,15</sup>, J.M. Rosales<sup>16</sup>, A. Oliveira<sup>17</sup>, R. Morillas<sup>18</sup>, M. Diago<sup>19</sup>, J. Crespo<sup>20</sup>, J. González Santiago<sup>21</sup>, B. Mateos<sup>22</sup>, X. Torras<sup>23</sup>, E. Badía<sup>24</sup>, L. Bonet<sup>25</sup>, F. Menéndez Blázquez<sup>26</sup>, V. Bernal<sup>27</sup>, P. Márquez Rodríguez<sup>28</sup>, J. Arenas<sup>29</sup>, M. Prieto<sup>30</sup> y S. Pérez Cachafeiro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>2</sup>IIS Galicia Sur, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Getafe, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. <sup>9</sup>Hospital General de Segovia, España. <sup>10</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>11</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>13</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>14</sup>IDIBAPS, España. <sup>15</sup>CIBERehd, España. <sup>16</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella, España. <sup>17</sup>Hospital La Paz, Madrid, España. <sup>18</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>19</sup>Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>21</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>23</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, España. <sup>24</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>25</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España. <sup>26</sup>Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España. <sup>27</sup>Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>28</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España. <sup>29</sup>Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, España. <sup>30</sup>Hospital Universitario de La Fe, Valencia, España.

**Introducción:** Glecaprevir/pibrentasvir (G/P) es un régimen antiviral con actividad pangénotípica que permite alcanzar tasas de curación de la hepatitis C (HC) superiores al 95%. La duración recomendada del tratamiento en los pacientes naïve con cirrosis compensada, hasta fechas recientes, era de 12 semanas. Los resultados del estudio Expedition-8 demostraron que, en este subgrupo de pacientes, el tratamiento con G/P puede reducirse a 8 semanas sin pérdidas de eficacia (Brown et al, J Hepatol 2019), pero se desconocen los resultados en condiciones de práctica clínica real.

**Métodos:** estudio multicéntrico observacional de tratamiento de la HC en condiciones de práctica clínica real. Se incluyeron todos

		Duración del tratamiento con G/P				p
		8 semanas		12 semanas		
		n	%	n	%	
Género	Hombre	9	64.29%	60	60.00%	NS
	Mujer	5	35.71%	40	40.00%	NS
Raza	Caucásica	13	92.86%	75	75.00%	NS
	Otra/ND	1	7.14%	25	25.00%	NS
Edad (años)	<45	0	0.00%	13	13.00%	NS
	45/54	7	50.00%	30	30.00%	NS
	55/64	2	14.29%	32	32.00%	NS
	>65	5	35.71%	25	25.00%	NS
ADV	no	11	78.57%	71	71.00%	NS
	si	3	21.43%	29	29.00%	NS
VHB	no	14	100.00%	99	99.00%	NS
	si	0	0.00%	1	1.00%	NS
Genotipo VHC	ND	0	0.00%	3	3.00%	NS
	1	12	85.71%	63	63.00%	NS
	2	0	0.00%	2	2.00%	NS
	3	1	7.14%	25	25.00%	NS
	4	1	7.14%	7	7.00%	NS
Child-Pugh	A5	11	78.57%	68	68.00%	NS
	A6	1	7.14%	10	10.00%	NS
	A (puntuación ND)	2	14.29%	20	20.00%	NS
	B7	0	0.00%	2	2.00%	NS
		n	Mediana (rango IQ)	n	Mediana (rango IQ)	
Elastografía (Kpa)		14	21.9 (15.7-31.8)	92	17 (14.9-23.4)	NS
		n	Media (IC95)	n	Media (IC95)	
Edad (años)		14	61.89 (54.84-68.94)	100	58.53 (55.97-61.08)	NS
MDRD4 (ml/min)		13	98.62 (86.63-110.62)	76	92.71 (83.29-102.14)	NS
Bilirrubina (mg/dL)		14	0.74 (0.59-0.88)	87	0.93 (0.74-1.11)	NS
Albúmina (g/dL)		13	4.13 (3.9-4.35)	90	4.12 (4.01-4.23)	NS
INR		11	1.03 (0.99-1.07)	78	1.09 (1.06-1.12)	NS
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> )		14	155 (128.63-181.37)	99	148.31 (135.09-161.53)	NS

Tabla 1: características basales de los pacientes

los pacientes con VHC introducidos en el registro Hepa-C, genotipos 1-6, naïve y con cirrosis compensada, que recibieron tratamiento con G/P entre septiembre del 2017 y marzo del 2019, y que completaron la evaluación de respuesta a las 12 semanas posfinalización. Se excluyeron pacientes con VHC-VIH. Se analizaron las características basales de los pacientes y la RVS en función de la duración del tratamiento (8 o 12 semanas).

**Resultados:** 114 pacientes naïve con cirrosis recibieron tratamiento con G/P, 14 durante 8 semanas y 100 durante 12 semanas. El 60,53% varones, con una edad media de 59 (31-89) años, 26% genotipo 3. El 69,3% tenía una función hepática Child-Pugh A5, el 9,6% A6 y el 1,76% B7. No se observaron diferencias en las características basales entre los pacientes tratados 8 o 12 semanas (tabla). Los 14 pacientes tratados 8 semanas y 98/100 tratados 12 semanas alcanzaron RVS12. Los dos casos de fracaso virológico, ambos genotipo 1, fueron por recaída viral y ausencia de respuesta no tipificada, respectivamente.

**Conclusiones:** Los resultados preliminares de la cohorte Hepa-C muestran una elevada efectividad del tratamiento con G/P durante 8 semanas en pacientes con VHC naïve y con cirrosis compensada, comparable a la observada en los pacientes tratados 12 semanas.