



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 5

Moderadores: Edilmar Alvarado (Barcelona) y Pedro Linares (León)

LA PLAQUETOPENIA Y ESPLENOMEGLIA PERSISTENTES TRAS TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO COMO MARCADORES DE DESARROLLO DE ENFERMEDAD VASCULAR PORTOSINUSOIDAL

Á. Puente¹, C. del Pozo¹, M. Serrano², Á. Giráldez³, L. Tellez⁴, J. Martínez⁴, M. Magaz⁵, L. Ibáñez⁶, J. García⁶, E. Llop⁷, C. Álvarez-Navascués⁸, M. Romero Gutiérrez⁹, J.I. Fortea¹, L. Rasines¹, C. López², A. Albilllos⁴, V. Hernández-Gea⁵, J.C. García-Pagán⁵, R. Bañares⁶ y J. Crespo¹

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander, España. ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, CIBEHED, España. ⁵Unidad de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, España. ⁶Servicio de Hepatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

Introducción: El oxaliplatino (OX), agente quimioterápico más usado en la neo y adyuvancia del cáncer de colon (CCR), se ha descrito como potencial agente etiológico de la Enfermedad vascular portosinusoidal (EVPS). Nuestro objetivo fue describir la historia natural de la EVPS-OX e identificar factores de riesgo para su desarrollo.

Material y métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo caso-control de pacientes diagnosticados de EVPS-OX incluidos en el re-

gistro REHEVASC, con antecedente de exposición a OX por CCR. Se evaluaron datos basales (B), fin de tratamiento (END-OX), años de seguimiento y fin de seguimiento/diagnóstico EVPS (F-IPH) en comparación 1:3 con controles (CCR sin EVPS) pareados por características basales, dosis de OX y tiempo de seguimiento.

Resultados: Se identificaron 41 casos con una edad media de $56,6 \pm 10,2$ años, sexo varón 53,7%, localización recto-sigma (58,5%), metástasis hepáticas (26,8%), dosis de OX (mediana, rango) = 1.364,5 mg (705-17.784 mg) y agentes antiangiogénicos (14,6%). El tiempo medio hasta el diagnóstico EVPS tras fin del OX fue $33,7 \pm 26,9$ meses, debutando con complicaciones de la HTP n = 13 (31,7%). 15 pacientes presentaron episodios de hemorragia digestiva, 14 ascitis y 9 trombosis portal. En los casos, el recuento plaquetario (PLT) se redujo marcadamente respecto al B al END-OX ($\times 10^9/L$): 269 ± 104 vs 120 ± 46 ; $p = 0,0001$ no recuperándose durante el seguimiento ni al F-EVPS (269 ± 105 vs 102 ± 36 ; $p = 0,0001$). En los 123 controles, el descenso PLT fue significativamente menor y se recuperó durante el seguimiento: B vs END-OX vs F-EVPS (274 ± 84 vs 142 ± 64 , vs 188 ± 73 , $p < 0,0001$). Al primer año post-OX un 29% de los casos tenía $< 100 \times 10^9$ PLT vs 5% de controles ($p < 0,001$). El Δ -PLT al END-OX y primer año fue significativamente mayor en los casos (-149 ± 96 vs $-132 \pm 93 \times 10^9/L$, $p < 0,0001$) y siguió descendiendo hasta el F-EVPS $\Delta-16 \pm 6 \times 10^9/L$ mientras que aumentó en los controles $\Delta54 \pm 71 \times 10^9/L$, $p = 0,0001$. El diámetro longitudinal esplénico (DLE) aumentó en los casos respecto al B a END-OX y a F-EVPS (cm) ($10,7 \pm 1,8$ vs $12,8 \pm 2,3$ vs $14,8 \pm 2,6$; $p < 0,0001$) y fue más pronunciado ($p < 0,001$) que en el control (END-OX $9,5 \pm 1,5$ y F-EVPS $9,8 \pm 2,7$, $p < 0,001$). Respecto a marcadores de riesgo de desarrollo de EVPS, el DLE fue la única variable que persistió significativa en todo el seguimiento (análisis multivariado OR 0,596 (0,449-0,790); $p < 0,0001$), mientras que el PLT, solo es significativo al END-OX OR 1,008 (1,000-1,016) $p = 0,05$. Siendo el aumento del DLE el mayor factor predictor de EVPS durante el tratamiento OR 43,94 (14,48-133,336) $p < 0,0001$, de forma que Δ DLE $> 3,1$ cm, al primer año post-OX tiene un AUC = 0,855 con S = 0,99 y E = 0,67 ($p < 0,001$) para EVPS; mientras que Δ PLT $> -202 \times 10^9$, el AUC = 0,653 con S = 0,92 E = 0,75 $p < 0,007$.

Conclusiones: La persistencia de plaquetopenia y el incremento de DLE tras OX pueden ser considerados factores de riesgo de EVPS-OX y por tanto, estos pacientes pueden ser candidatos a un seguimiento específico de las complicaciones de la hipertensión portal.

LOS CRITERIOS DEFINITORIOS DE ESTEATOHEPATITIS METABÓLICA DESAPARECEN EN FIBROSIS AVANZADA Y CIRROSIS AUMENTANDO LAS TASAS DE FALLO DE SCREENING EN ENSAYOS CLÍNICOS

J. Ampuero^{1,2,3,4}, R. Aller⁵, R. Gallego^{2,3}, J. Crespo⁶, J.L. Calleja⁷, C. García-Monzón⁸, J. Gómez-Camarero⁹, J. Caballería^{3,10}, O. Lo Iacono¹¹, R. Bañares^{3,12}, J. García-Samaniego^{3,13}, A. Albillas^{3,14}, R. Francés^{3,15}, C. Fernández-Rodríguez¹⁶, M. Diago¹⁷, G. Soriano¹⁸, R. Andrade^{3,19}, R. Latorre²⁰, F. Jorquerá²¹, R.M. Morillas²², D. Escudero²³, P. Estévez²⁴, M. Hernández-Guerra²⁵, S. Augustín^{3,26}, J. Bañales^{3,27}, P. Aspichuela²⁸, S. Benlloch²⁹, J.M. Rosales³⁰, J. Salmerón³¹, J. Turnes³² y M. Romero Gómez^{1,2,3,4}

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

²Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ³CIBERehd, España.

⁴Universidad de Sevilla, España. ⁵Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁷Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. ⁸Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España. ⁹Hospital Universitario de Burgos, España.

¹⁰Hospital Clínic de Barcelona, España. ¹¹Hospital Universitario Tajo, Aranjuez, España. ¹²Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹³Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ¹⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

¹⁵Hospital General de Alicante, España. ¹⁶Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ¹⁷Hospital General Universitario de Valencia, España. ¹⁸Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²⁰Hospital Universitari Son Llátzer, Mallorca, España.

²¹Hospital Universitario de León, España. ²²Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ²³Hospital Clínico de Valencia, España.

²⁴Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España. ²⁵Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España.

²⁶Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

²⁷Biodonostia Research Institute-Hospital Universitario de Donostia, Universidad del País Vasco, San Sebastián, España.

²⁸Instituto de Investigación Biocruces, Universidad del País Vasco, Leioa, España. ²⁹Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

³⁰Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. ³¹Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. ³²Hospital Universitario de Pontevedra, España.

Introducción: El fallo de screening en ensayos clínicos (ECA) en esteatosis hepática metabólica (EHmet) es alto, siendo la falta de criterios definitorios de esteatohepatitis (NASH) una causa principal en fibrosis avanzada y cirrosis. La FDA posibilita la inclusión en ECAs tempranos si existe un factor metabólico, ALT > 40 UI/mL y F > 1 por elastografía (Siddiqui, Hepatology 2018).

Objetivos: Evaluar la presencia de criterios definitorios de NASH en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis por EHmet.

Métodos: Estudio multicéntrico transversal con 2249 pacientes con diagnóstico de EHmet mediante biopsia (Registro HEPAmet). Se evaluó NASH mediante NAS y SAF scores (incluyendo esteatosis,

Esteatosis hepática*						
	F0	F1	F2	F3	F4	P value
Pacientes	75,6%	86,9%	92,6%	92,5%	86,2%	<0,0001
Balonización hepática*						
	F0	F1	F2	F3	F4	P value
Pacientes	43,7%	70,7%	78,9%	76,5%	63,5%	<0,0001
Inflamación lobulillar*						
	F0	F1	F2	F3	F4	P value
Pacientes	50,7%	77,6%	87,5%	85,3%	76,7%	<0,0001
NAS score*						
	F0	F1	F2	F3	F4	P value
Media ± DT	2,4±1,7	3,5±1,7	4,2±1,7	3,9±1,5	3,4±1,7	<0,0001
NASH (NAS score ≥4)*						
	F0	F1	F2	F3	F4	P value
Pacientes	25,8%	49,1%	64,4%	63,2%	45,9%	<0,0001
NASH (SAF score)*						
	F0	F1	F2	F3	F4	P value
Pacientes	31%	56,5%	69,1%	65,5%	52,8%	<0,0001

* Valores significativamente inferiores en F4 versus F3 y F2 (p<0,05).

balonización e inflamación lobulillar), y fibrosis mediante Kleiner score.

Resultados: Distribución de fibrosis: F0 38,2% (858/2249), F1 26,1% (588/2249), F2 15% (337/2249), F3 13,7% (307/2249) y F4 7,1% (159/2249), y NASH: NAS 44,2% (994/2249) y SAF score 49,6% (1116/2249). La tabla muestra pacientes con esteatosis, balonización, inflamación lobulillar y NASH en los diferentes grados de fibrosis. Según NAS, el 57,3% (267/466) de F3 y el 45,9% (73/159) de F4 tendrían NASH, mientras que serían F3 61,1% (285/466) y F4 52,8% (84/159) para SAF score (p = ns). Al combinar NAS o SAF score, los pacientes con NASH serían F3 67,8% (316/466) (p = 0,03) y F4 58,5% (93/159) (p = 0,02). Si tenemos en cuenta criterios FDA (presencia de un factor metabólico más ALT > 40 UI/mL), el porcentaje de NASH sería F3 81,1% (378/466) y F4 74,2% (118/159) (p < 0,0001 sobre NAS y SAF para F3 y F4).

INSERTAR FIGURA O-8

Conclusiones: Criterios definitorios de NASH desaparecen con la fibrosis hepática, por lo que la mitad de los pacientes F3 y F4 no pueden participar en ECAs. Añadir criterios clínicos de EHmet (como riesgo metabólico y ALT) al diagnóstico histológico incompleto de NASH en fibrosis avanzada y/o cirrosis podría beneficiar a pacientes cuyo objetivo en el ECA sea evitar la aparición de complicaciones de la cirrosis, trasplante y/o muerte.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS Y REPROGRAMACIÓN METABÓLICA EN LA FIBROGÉNESIS HEPÁTICA: EFECTO ANTIFIBROGÉNICO DE LA INHIBICIÓN DUAL DE G9a Y DNMT1

M. Bárcena¹, H. Paish², I. Uriarte^{1,3}, M. Recalde¹, M. Gárate¹, Á. Clavería¹, L. Colyn¹, M. Arechederra¹, M. Milkiewitz⁴, P. Milkiewitz⁵, B. Sangro^{3,6,7}, J. Oyarzábal⁸, F. Prósper^{7,9}, K. Rombouts¹⁰, F. Oakley², J. Mann², C. Berasain^{1,3,7}, M.A. Ávila^{1,3,7} y M.G. Fernández-Barrena^{1,3,7}

¹Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, RU. ³CIBERehd, España. ⁴Department of Medical Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia.

⁵Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Polonia. ⁶Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁷IdiSNA, Pamplona, España. ⁸Programa de Terapias Moleculares, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, Madrid. ⁹Programa de Oncohematología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ¹⁰Institute for Liver and Digestive Health, University College London, RU.

Introducción y Objetivos: La transdiferenciación de las células estelares hepáticas (HSC) en miofibroblastos es un proceso central en la fibrogénesis. Mecanismos epigenéticos como la metilación del DNA y de las histonas juegan un importante papel en este proceso. La acción coordinada entre histonas y DNA metiltransferasas, son como G9a (H3K9 mono y dimetiltransferasa) y DNMT1 es un evento común en la regulación de la expresión génica. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia de CM272, una nueva molécula inhibidora reversible y dual de G9a y DNMT1 y primera en su clase, en la inhibición de la fibrosis hepática.

Métodos: Analizamos la expresión de las proteínas G9a y DNMT1 en muestras de hígado humano cirrótico, modelos de fibrosis hepática en ratón y HSC de ratón en cultivo. La expresión de G9a y DNMT1 se inhibió mediante siRNAs en HSC humanas (LX2) y se estudiaron las respuestas transcriptómicas al TGFb1. El metabolismo glicolítico y la función mitocondrial se analizaron con tecnología Seahorse-XF. Analizamos la regulación de la expresión génica mediante inmunoprecipitación de cromatina y PCR específica de residuos metilados. La actividad antifibrogénica y la toxicidad de

CM272 se estudiaron en modelos de ratón: administración crónica de CCl₄ y ligadura del conducto biliar, y en "precision cut liver slices" (PCLs) humanas cultivadas en un nuevo bioreactor.

Resultados: La expresión de G9a y DNMT1 se detectó en células estromales en áreas de fibrosis activa en hígados humanos y de ratón. La expresión de ambos genes se incrementó durante la activación de HSC primarias de ratón en cultivo, y el TGFb1 indujo el reclutamiento de ambas proteínas a la subfracción cromatínica nuclear. La reducción de la expresión de G9a y DNMT1 (siRNAs) inhibió las respuestas fibrogénicas al TGFb1 en células LX2. El CM272 inhibió la reprogramación metabólica profibrogénica inducida por el TGFb1, y restauró la expresión de genes glucconeogénicos y la función mitocondrial. Los mecanismos implicados están directamente relacionados con la actividad farmacológica de la molécula, i.e. reversión de la hipermetilación del DNA y de la histona H3K9 en promotores de genes regulados. El CM272 inhibió la progresión de la fibrosis en los modelos de ratón y en las PCLs sin alterar parámetros indicativos de toxicidad.

Conclusiones: La inhibición dual de G9a y DNMT1 por compuestos como el CM272 puede ser una nueva estrategia terapéutica para tratar la fibrosis hepática.

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA CD8 ESPECÍFICA CONTRA EL VHB EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg NEGATIVO TRAS LA RETIRADA DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDOS

M. García-López¹, S. Lens¹, B. Testoni², Z. Mariño¹, S. Rodríguez-Tajes¹, E. García-Pras¹, T. Leonel¹, E. Perpiñán¹, J.J. Lozano³, F. Rodríguez-Frías⁴, G. Koutsoudakis¹, F. Zoulim², X. Forns¹ y S. Pérez del Pulgar¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Cancer Research Center of Lyon (CRCL), University of Lyon, UMR_S1052, UCBL, INSERM, U1052, Lyon, France. ³Plataforma de Bioinformática, CIBERehd, Barcelona, España. ⁴Unidad de Patología Hepática, Departamento de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Antecedentes y Objetivos: Diversos estudios han demostrado que tras suspender la terapia con análogos de nucleós(t)idos (NUCs), hasta un 20% de los pacientes con hepatitis B crónica pierde el antígeno de superficie (HBsAg). El control inmunológico y la eliminación de la infección por el VHB dependen en gran medida de las células T CD8+. El objetivo de este estudio fue analizar la respuesta CD8 específica contra el VHB y su relación con los marcadores virológicos periféricos e intrahepáticos tras la retirada de tratamiento con NUCs en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg negativo.

Métodos: Estudio prospectivo en 27 pacientes con hepatitis B crónica HBeAg negativo con supresión viral durante más de 3 años y sin cirrosis. Se obtuvo una biopsia en el momento de la retirada del tratamiento (basal) y muestras de suero y PBMC basales y en diferentes puntos durante el seguimiento. Se cuantificó el ADN-VHB intrahepático (iHBV-DNA), el ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA) y los niveles serológicos de ADN-VHB, HBsAg, antígeno relacionado con el core (HBcrAg) y ARN pregenómico (pgRNA). La respuesta inmune específica de las células T CD8+ (IFNy, TNFa y CD107a) se analizó por citometría de flujo después de la expansión *in vitro* en presencia de péptidos solapantes que abarcaban el core, la envuelta y la polimerasa viral.

Resultados: Tras una mediana de seguimiento de 34 meses después de la suspensión del tratamiento (IQR 26-37), 22 (81%) pacientes permanecen sin NUCs, de los cuales 8 (30%) han perdido el HBsAg, y 5 pacientes (19%) han requerido la reintroducción a la terapia. Todos los pacientes tenían iHBV-DNA y cccDNA basal detectable y el 39% y 48% presentaban pgRNA y HBcrAg en suero, respectivamente. Encontramos una correlación significativa entre el HBsAg y el iHBV-DNA ($r = 0,7$, $p < 0,0001$). Asimismo, los pacientes que perdieron el HBsAg tenían niveles más bajos de estos marcadores respecto a los demás pacientes (HBsAg, $p = 0,0001$; iHBV-DNA, $p < 0,0001$). A pesar de que la respuesta específica global frente al VHB fue baja, la proporción de células CD8 multifuncionales fue mayor en aquellos que se mantienen sin terapia respecto a los que requirieron reintroducción de los NUCs, tanto a nivel basal ($IFN\gamma+TNF\alpha+$, $p = 0,039$; $CD107a+IFN\gamma+TNF\alpha+$, $p = 0,062$) como después de 1 año de seguimiento ($p = 0,0089$ y $p = 0,02$, respectivamente). No encontramos ninguna asociación entre la respuesta inmune y los marcadores virológicos analizados.

Conclusiones: La interrupción de la terapia antiviral es factible en una gran proporción de pacientes HBeAg negativo, especialmente en aquellos con niveles bajos de HBsAg. Los pacientes que se mantienen sin NUCs presentan una mayor frecuencia de células T multifuncionales y, por tanto, un menor perfil de agotamiento que podría contribuir al control de la infección por el VHB. No obstante, los marcadores inmunológicos analizados no pueden predecir con fiabilidad la evolución de estos pacientes tras la interrupción de los NUCs.

UNA FIRMA DE MICRORNAS CIRCULANTES IDENTIFICA RESPUESTA A BETA-BLOQUEANTES Y DISFUNCIÓN CIRCULATORIA GRAVE EN PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA

A. García García de Paredes¹, L. Téllez¹, N. Manicardi², L. Ibáñez³, F. Royo⁴, J. Bermejo⁵, C. Blanco⁶, C. Fondevila⁷, L. García-Bermejo⁶, J.M. Falcón⁴, R. Bañares³, J. Gracia-Sancho² y A. Albillas¹

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, CIBERehd, Madrid, España. ²Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS Biomedical Research Institute, CIBERehd, Barcelona, España. ³Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, IISGM, CIBERehd, Madrid, España. ⁴Exosomes Laboratory, CICbioGUNE, CIBERehd, Bilbao, España. ⁵Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, IISGM, Madrid, España. ⁶Biomarkers and Therapeutic Targets Group, IRYCIS, REDINREN, Madrid, España. ⁷Servicio de Cirugía General, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, CIBERehd, Barcelona, España.

Introducción y Objetivos: Los microRNAs (miRNAs) están desregulados en distintas patologías y existe un creciente interés en su papel como biomarcadores diagnósticos y pronósticos. El objetivo de este estudio fue evaluar: 1) la expresión sérica de una nueva firma de miRNAs en pacientes con cirrosis descompensada, 2) su capacidad para predecir respuesta hemodinámica y disfunción cardíaca con beta-bloqueantes no selectivos (BBNS).

Métodos: Se seleccionó una firma de ocho miRNAs (miR-452-5p, -429, -885-5p, -192-5p, -181b-5p, -122-5p, -34a-5p y -29a-5p) considerando su expresión diferencial en el secretoma de hepatocitos humanos cirróticos primarios o su identificación previa como biomarcadores de enfermedad hepática. Los niveles de miRNAs, cuantificados por RT-qPCR y normalizados con miR-103a-3p, se evaluaron en suero de pacientes con cirrosis descompensada ($n = 36$) y controles sanos ($n = 36$). Todos los pacientes (72% cirrosis alcohólica) tenían ascitis que era refractaria en 18 (50%), y fueron tratados con BBNS como profilaxis primaria o secundaria de hemorragia por varices. Se realizó un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y un ecocardiograma antes y un mes después de iniciar

tratamiento con BBNS. Se definió respuesta hemodinámica como una caída en GPVH > 10%.

Resultados: En comparación con los controles, los pacientes presentaron niveles séricos más bajos de miR-429, -885-5p, -192-5p, -181b-5p, -122-5p y -29a-5p (todos $p < 0,05$), sin diferencias en los niveles de -452-5p y -34a-5p. Los niveles de miR-452-5p, -429 y -181b-5p fueron menores ($p < 0,05$) en respondedores que en no respondedores a BBNS, y su área bajo la curva (AUC) combinada para identificar respuesta hemodinámica fue 0,8. La expresión de miR-181b-5p se correlacionó inversamente con la creatinina sérica ($\rho = -0,5$, $p < 0,01$) y fue mayor ($p = 0,008$) en pacientes con ascitis refractaria comparado con ascitis sensible a diuréticos, con un AUC de 0,77 para identificar ascitis refractaria. miR-452-5p y -885-5p se correlacionaron inversamente con las resistencias vasculares sistémicas basales ($\rho = -0,55$ $p = 0,01$; y $\rho = -0,6$ $p = 0,01$, respectivamente), y con la caída de la función sistólica tras BBNS en pacientes con ascitis refractaria ($\rho = -0,55$ $p = 0,01$; y $\rho = -0,53$ $p = 0,02$, respectivamente).

Conclusiones: La firma de miRNAs circulantes seleccionada es capaz de identificar a los pacientes con cirrosis descompensada con mayor probabilidad de presentar respuesta hemodinámica, con disfunción circulatoria sistémica más grave y con un mayor deterioro de la función cardíaca con BBNS. En la cirrosis descompensada, la expresión de miRNAs séricos podría ser una herramienta útil para predecir respuesta a BBNS e identificar pacientes con enfermedad hepática más avanzada.

TRANSFERENCIA DEL EFECTO PROTECTOR DEL GENOTIPO MCJ-KO FRENTE AL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO A RATONES LIBRES DE GÉRMENES MEDIANTE EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA INTESTINAL

D. Porras¹, N. Goikoetxea-Usandizaga², M.V. García-Mediavilla^{1,3}, H. Rodríguez⁴, E. Nistal^{1,5}, M. Juárez-Fernández¹, S. Martínez-Flórez¹, M. Rincón⁶, M. Varela-Rey², J. González-Gallego^{1,3}, L. Abecia^{4,7}, J. Anguita^{4,8}, M. Martínez-Chantar² y S. Sánchez-Campos^{1,3}

¹Instituto Universitario de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, España. ²Liver Disease laboratory, CIC bioGUNE, CIBERehd, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, España.

⁴Inflammation and Macrophage Plasticity laboratory, CIC bioGUNE, Vizcaya, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ⁶University of Vermont, Department of Medicine and Immunobiology, College of Medicine, Burlington, EEUU. ⁷Departamento de Microbiología e Inmunología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España. ⁸Ikerbasque, Bilbao, España.

Introducción: El aumento de la actividad del complejo mitocondrial I por delección de la proteína J controlada por metilación (MCJ) es capaz de prevenir la acumulación lipídica hepática. Debido al papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), las adaptaciones inducidas por la deficiencia de MCJ podrían deberse a cambios en la composición de dicha microbiota.

Objetivos: Evaluar el efecto de una dieta deficiente en colina y rica en grasa (CDA-HFD) en ratones MCJ-knockout (KO) y determinar si los cambios asociados al genotipo pueden ser transferibles a ratones libres de gérmenes (GF) mediante trasplante de microbiota intestinal.

Métodos: Ratones MCJ- KO y wild type (WT) se alimentaron con dieta control o CDA-HFD durante 6 semanas (Modelo A). Se seleccionaron ratones donantes de cada grupo en base a parámetros relacionados con el desarrollo de NAFLD. Los ratones GF se coloni-

zaron con la microbiota de estos donantes y se les alimentó con dieta control o CDA-HFD durante 3 semanas (Modelo B). Se determinó el índice de actividad de NAFLD (NAS) y la expresión génica de marcadores relacionados con la aparición de fibrosis, alteración del eje intestino-hígado e inflamación.

Resultados: Los ratones alimentados con CDA-HFD mostraron un incremento de la expresión de marcadores de fibrosis, inflamación y alteración del eje intestino-hígado, parámetros que resultaron modulados por el genotipo MCJ-KO. Estos resultados permitieron seleccionar los donantes para el trasplante de microbiota cecal. La dieta CDA-HFD ocasionó daño hepático en los ratones GF manifestado por el incremento de la actividad de las transaminasas plasmáticas, de NAS y del acúmulo hepático de triglicéridos, relacionados con la alteración del eje intestino-hígado y el desarrollo de inflamación y fibrosis. En los GF, los fenotipos derivados del trasplante de microbiota intestinal manifestaron funcionalidades específicas asociadas al genotipo del donante. Los ratones colonizados con la microbiota de los donantes MCJ-KO y alimentados con la dieta CDA-HFD mostraron una reducción de la activación de las vías de señalización asociadas a fibrosis, independientemente de la dieta del donante. Sin embargo, la reducción de las actividades transaminasa y de los triglicéridos hepáticos, así como la inhibición de la expresión de marcadores proinflamatorios, que se correspondieron con los hallazgos histológicos hepáticos, se observaron únicamente en GF trasplantados con la microbiota del donante MCJ- KO/ CDA-HFD.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que los efectos beneficiosos del genotipo MCJ-KO asociados al desarrollo de NAFLD pueden ser transferidos a través de un trasplante de microbiota cecal, lo que sugiere que la microbiota intestinal podría estar implicada en los mecanismos subyacentes a su efecto protector.

Financiado por BFU2017-87960-R y GRS 1888/A/18. CIBERehd está financiado por el ISC III.

PROPIUESTA DE UNA HUELLA GENÉTICA PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS

A. Gil Gómez¹, J. Ampuero Herrojo^{1,2}, A. Rojas Álvarez-Ossorio¹, R. Gallego Durán¹, R. Muñoz-Hernández¹, R. Millán Domínguez¹, R. Francés³, G. Soriano⁴ y M. Romero Gómez^{1,2}

¹SeLiver Group, IBiS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC, Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla, España. ²UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Departamento de Clinical Medicine, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España. ⁴Departamento de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Introducción y Objetivos: Determinar el impacto de los factores genéticos en el desarrollo de encefalopatía hepática (EH) en pacientes con cirrosis.

Métodos: Se incluyeron pacientes con cirrosis hepática compensada [$n = 434$; estimación ($n = 294$), validación ($n = 140$)]. Los pacientes fueron seguidos durante 5 años hasta el desarrollo de EH, trasplante o exitus. Se genotiparon 60 SNPs en genes con implicación en la fisiopatología de EH. Igualmente, se determinó un haplotípico formado por 4 SNPs y la longitud de un microsatélite en el gen GLS (Romero-Gómez et al. Ann Intern Med 2010). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante regresión de Cox y Kaplan Meier. Las variables significativas se introdujeron en modelos multivariantes por riesgos competitivos de acuerdo al método de Fine y Gray.

Resultados: En la cohorte de estimación, el análisis por riesgos competitivos mostró que las mutaciones en GLS, junto con aquellas en la región de influencia de FUT2-(rs 601338), TLR9- (rs5743836),

SLC1A3-(rs2562582) y *SLC1A5*-(rs313853), además del MELD, albúmina, sodio y los episodios previos de EH estaban independiente-mente asociadas con el desarrollo de EH. Estos genes codifican para proteínas con una implicación dada en procesos tales como el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal mediante interacciones microbio-hospedador (*FUT2*), la respuesta immune mediada por patógenos (*TLR9*) y el transporte de glutamina (*SLC1A3* y *SLC1A5*). La combinación de estos factores de acuerdo al número de alelos de riesgo nos permitió definir tres niveles de riesgo en estos pacientes: bajo, intermedio y alto [sHR: 1; 6,5 (1,8-22,9), p = 0,004; 27,1 (7,5-96,8), p < 0,001, respectivamente] (índice C = 0,82). Este modelo de regresión mostró un rendimiento similar en la cohorte de validación [sHR: 1; 4,2 (1,2-14,3), p = 0,024; 10,0 (2,7-36,7), p < 0,001] (índice C = 0,78). La superviven-cia acumulada libre de EH a 5 años también se encontró influencia-da por esta huella genética: 95,3%, 77,9% y 42,5% para los grupos

de riesgo bajo, intermedio y alto (log-rank 53,1; p < 0,001) en la estimación y 85,2%, 56,0% y 40,0% (log-rank 14,1; p < 0,001) en la validación. Los grupos de riesgo no presentaron diferencias entre sí, no obstante, encontramos asociación entre huella genética y la severidad de los episodios. Más aun, la capacidad predictiva se mostró independiente a factores de riesgo conocidos como el MELD (≤ 10 ; log-rank 42,1 p < 0,001; > 10 ; log-rank 24,8 p < 0,001), epi-sodios previos de EH (No: log-rank 42,2 p < 0,001; Sí: log-rank 18,9 p < 0,001) y la presencia de EH mínima según FCP o PHES.

Conclusiones: La combinación de variantes desfavorables podría predecir EH. Esta huella genética podría implementarse en la práctica clínica como parte del proceso de toma de decisiones en el manejo de los pacientes con cirrosis hepática. Además, este tra-ba-jo pone de manifiesto el papel de estas rutas en la fisiopatología de EH y destaca el posible papel de nuevos genes como potenciales dianas terapéuticas.