



PÓSTERES

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

Madrid, 12-14 de febrero de 2020

Básica

1. LA ABSTINENCIA ALCOHÓLICA REDUCE PERO NO INACTIVA LAS VÍAS MOLECULARES RELACIONADAS CON LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

E. Pose^{1,2,3}, M. Coll^{1,3}, E. Avitabile¹, I. Graupera^{1,2,3}, J.J. Lozano³, S. Ariño², A. Juanola^{1,2}, P. Sancho-Bru² y P. Ginès^{1,2,3}¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España.²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHD), España.

Introducción: Existe un debate acerca de si la cirrosis hepática es reversible después de la eliminación de la causa de la lesión hepática. La cirrosis alcohólica es un buen modelo para evaluar la reversibilidad de la cirrosis hepática, sin embargo existe poca información disponible sobre la posible reversibilidad de la enfermedad hepática tras la abstinencia.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar la posible reversibilidad de la cirrosis alcohólica y las vías moleculares implicadas en la regresión de la enfermedad hepática por alcohol (ALD).

Métodos: Dos grupos de pacientes fueron incluidos en este estudio. En primer lugar, se incluyó una cohorte de 30 pacientes con hepatopatía alcohólica en diferentes fases y 10 controles. Se realizó la extracción de ARN a partir de biopsias hepáticas y se analizó el transcriptoma. Se interrogaron vías funcionales previamente definidas que intervienen en la patogénesis de la enfermedad hepática alcohólica (incluidas las vías relacionadas con la fibrosis, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis). En segundo lugar, se realizó una prueba de concepto en 5 pacientes con cirrosis alcohólica evaluados en el momento del consumo activo de alcohol y tras una mediana de 5 años de abstinencia. La evaluación clínica y de laboratorio, el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y la biopsia hepática para secuenciación de ARN y la cuantificación de la fibrosis mediante sirius red se realizaron al diagnóstico y en el seguimiento. Las vías funcionales descritas anteriormente también fueron interrogadas en estos pacientes.

Resultados: La firma genética del hígado de los pacientes con hepatopatía alcohólica cambió drásticamente después de la abstinencia alcohólica a largo plazo. El análisis transcriptómico mostró que las vías funcionales relacionadas con fibrosis, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis estaban marcadamente aumentadas en pacientes con enfermedad hepática por alcohol "activa". De forma interesante, estas vías se desactivaron solo parcialmente tras la abstinencia alcohólica y los niveles de expresión génica no alcanzaron los encontrados en los controles. Además, la presión portal estimada por el GPVH disminuyó después de la abstinencia, pero aún así permaneció elevada en algunos pacientes (18,8 vs 7,0 mmHg respectivamente, $p = 0,02$). Finalmente, los 5 pacientes todavía tenían cirrosis en la segunda biopsia hepática, la fibrosis disminuyó ligeramente pero no de forma significativa (16% vs 9% $p = ns$).

Conclusiones: La abstinencia prolongada del alcohol en pacientes con cirrosis se asoció con una reducción pero no normalización en la hipertensión portal y una notable desactivación de las vías funcionales implicadas en la patogénesis de la ALD. Sin embargo, la cirrosis no desapareció y hubo una activación persistente de "bajo grado" de las vías funcionales relacionadas con la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos son intrigantes y deben ser evaluados en estudios adicionales.

2. EFECTO DE LA COMBINACIÓN DE LENVATINIB Y ANTI-PD1 SOBRE EL SISTEMA INMUNE EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

L. Torrens^{1,2}, C. Montironi^{1,2}, P. Haber¹, M. Maeda¹, M. Puigvehí^{1,3}, A. Kamphorst⁴, B. Saberi¹, D. Sia¹ y J.M. Llovet^{1,2,5}¹Liver Cancer Program, Division of Liver Diseases, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ²Laboratori de Recerca Translacional en Oncologia Hepàtica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.³Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc de Salut Mar, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España. ⁴Department of Oncological Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EEUU. ⁵Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, España.

Introducción: El lenvatinib es una terapia eficaz para el carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. Recientemente, los inhibidores de puntos de control inmunitario están revolucionando el manejo del cáncer. La combinación de lenvatinib y pembrolizumab (anticuerpo-Ac anti-PD1) está siendo evaluada en ensayos clínicos de fase Ib/II (NCT03006926) y III (NCT03713593) para el CHC. El objetivo de este estudio es investigar el efecto antitumoral e inmunomodulador de lenvatinib solo o en combinación con Ac anti-PD1.

Métodos: Se generó un modelo singénico de CHC mediante la inyección subcutánea de células Hepa1-6 en ratones C57BL/6J. Al alcanzar un volumen de 200 mm³, los ratones (n = 60) fueron aleatorizados para recibir placebo, lenvatinib, anti-PD1 o terapia combinada (lenvatinib + anti-PD1). Pasados 12 días de tratamiento, 5 ratones por grupo fueron sacrificados y se recogieron muestras de tumor y sangre para realizar análisis moleculares e inmunológicos (citometría de flujo, *array* de expresión génica e inmunohistoquímica). El resto de animales fueron monitorizados hasta alcanzar un volumen tumoral de 1.000 mm³ o 125 días de tratamiento para evaluar el crecimiento tumoral, supervivencia y respuesta al tratamiento (30% de reducción del volumen tumoral).

Resultados: Lenvatinib, anti-PD1 y la terapia combinada redujeron el crecimiento tumoral ($p < 0,05$) y mejoraron la supervivencia comparado con placebo (28 días en placebo, mediana no alcanzada en el resto; $p < 0,001$). La terapia combinada presentó un mayor efecto antitumoral comparado con lenvatinib pero no con anti-PD1. No obstante, la respuesta al tratamiento fue más rápida en el grupo tratado con terapia combinada comparado con lenvatinib, anti-PD1 o placebo (5, 8, 17 días y mediana no alcanzada, respectivamente; $p < 0,01$). Los tumores sometidos a anti-PD1 y terapia combinada presentaron un incremento de células T (79 y 76 vs 51%) y células dendríticas (9 y 8 vs 2%), y una reducción de células T citotóxicas exhaustas (2,2 y 1,9 vs 11,3%) en comparación con placebo ($p < 0,05$). Además, los ratones tratados con lenvatinib y terapia combinada mostraron una reducción de células T reguladoras comparado con placebo (1,7 y 0,3 vs 3,3% $p < 0,05$). No se detectó ningún cambio en el sistema inmune en sangre. El perfil de expresión génica en los tumores de ratones tratados con terapia combinada mostró una reducción en la proliferación celular e incremento de la apoptosis ($p < 0,05$). Todos los tratamientos indujeron un incremento en vías de señalización inflamatorias en comparación con el placebo, pero sólo el grupo tratado con terapia combinada presentó firmas genéticas asociadas a un sistema inmune activado.

Conclusiones: El lenvatinib ejerce un efecto inmunomodulador sobre el infiltrado tumoral asociado a una reducción de las células T reguladoras y activación de vías proinflamatorias. Su combinación con el anticuerpo anti-PD1 favorece la presencia de un infiltrado inmunológico activado y una respuesta al tratamiento más rápida.

3. LA HELICASA DHX15 ES CLAVE EN EL PROCESO DE ORGANOGÉNESIS HEPÁTICA Y EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

I. Portolés¹, J. Ribera¹, B. Córdoba-Jover¹, S. Sandalinas, B. González de la Presa¹, G. Casals^{1,2}, W. Jiménez^{1,3} y M. Morales-Ruiz^{1,2,3}

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Grupo de Trabajo de Valoración Bioquímica de la Enfermedad Hepática-SEQML. ³Departamento de Biomedicina, Universidad de Barcelona, España.

Introducción: DHX15 es una helicasa de RNA implicada en la maduración del pre-mRNA. Recientemente se ha demostrado que el gen DHX15 se encuentra sobreexpresado en pacientes con carcinoma hepatocelular, correlacionándose con un mal pronóstico. A su

vez, estudios preliminares realizados en nuestro laboratorio demuestran un aumento de expresión de DHX15 en hígados cirróticos de pacientes. Todos estos datos sugieren que la regulación de DHX15 es relevante en la fisiopatología hepática. Por este motivo, el objetivo del presente estudio fue el de caracterizar el efecto que tiene la supresión de DHX15 sobre la función hepática.

Métodos: Los experimentos *in vivo* se llevaron a cabo en los modelos experimentales de pez cebra (fondo genético Tg[flk1:EGFP];Tg[fabp10:RFP]) y ratón. Las deficiencias para el gen DHX15 se generaron mediante las técnicas de edición genética de Crispr/cas9 y TALEN RNA, respectivamente. El silenciamiento condicional de DHX15 en una línea inmortalizada de hepatocitos de ratón se realizó mediante la transducción de shRNA por infección lentivírica.

Resultados: La deficiencia de DHX15 en homocigosis (DHX15^{-/-}) se asoció a un 100% de letalidad embrionaria en ratones y en pez cebra a día 6 post-fertilización (dpf). A día 5 dpf, los embriones DHX15^{-/-} no desarrollaron hígado, en comparación con los animales wild-type. Como consecuencia de este fenotipo, los embriones DHX15^{-/-} fueron incapaces de metabolizar el contenido lipídico del saco vitelino. El análisis de la expresión de genes relacionados con la organogénesis hepática en los hepatocitos silenciados para el gen DHX15 (Hep-siDHX15; silenciamiento del 75%) reveló una disminución en la expresión de factores de transcripción organogénicos como Foxa1 y Gata4, implicados en el desarrollo del hígado en estadios tempranos (E7,5), y de Prox-1 y Onecut-2, que participan en la especificación hepática (E9,5). A su vez, las células Hep-siDHX15 mostraron una expresión diferencial de genes clave de las vías de la gluconeogénesis y la glucogénesis. En concreto observamos una disminución significativa en la expresión de PC, G6Pasa, PGM1 y UGP1. En concordancia con estos resultados, las células Hep-siDHX15 presentaron una menor producción de glucosa intracelular en comparación con la línea salvaje ($294 \pm 21,3$ vs $508 \pm 62,1$ nM glucosa, respectivamente; $p < 0,05$). Esta anomalía en el metabolismo de la glucosa fue también patente en los experimentos *in vivo*, donde observamos que los ratones DHX15^{-/-} tenían tendencia a producir menos glucosa tras la estimulación de la gluconeogénesis con piruvato.

Conclusiones: La deficiencia del gen DHX15 es letal en homocigosis en pez cebra y en ratón. Además, su función es indispensable durante el proceso de organogénesis hepática. Por otra parte, la deficiencia parcial de DHX15 en ratones y en hepatocitos está asociada a alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Todos estos datos apoyan un nuevo mecanismo de DHX15 como regulador clave de la función hepática.

4. LOS MACRÓFAGOS DEL TEJIDO ADIPOSO ADQUIEREN UN FENOTIPO PROINFLAMATORIO QUE SE ASOCIA A LA PRESENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE EGHNA EN RATÓN

C. Martínez¹, O. Bassegoda², S. Ariño¹, B. Aguilar¹, E. Pose², V. Hernández-Gea^{3,4}, P. Sancho-Bru^{1,4}, P. Ginès^{1,2,4}, M. Coli⁴ e I. Graupera^{1,2,4}

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Barcelona, España. ²Liver Unit Hospital Clínic de Barcelona, España. ³Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España.

Introducción: Distintos estudios demuestran que en la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EGHNA) existe una hipertrofia del tejido adiposo visceral asociada a un aumento del reclutamiento de macrófagos. Estos estudios apuntan a que los ácidos grasos y mediadores inflamatorios liberados por el tejido adiposo ejercen

un efecto a nivel hepático que contribuye a la progresión de EGHNA. El presente trabajo pretende evaluar la interrelación entre los macrófagos del tejido adiposo (ATMs) y la histopatología hepática en un modelo experimental de la EGHNA en ratón.

Métodos: 15 ratones fueron aleatorizados en tres grupos distintos recibiendo durante 9 semanas dieta deficiente en colina y rica en grasas (CDAHFD), dieta rica en grasa (HFD) o dieta control. En el tejido adiposo se analizó la presencia de macrófagos mediante inmunohistoquímica (IHC) de F4/80 y se aisló la fracción vascular estromal enriquecida en macrófagos. El fenotipo y la respuesta a mediadores proinflamatorios (LPS+IFN γ) de los ATMs se evaluó mediante qPCR. A nivel hepático, se cuantificó la fibrosis mediante sirius red y la presencia de células de Kupffer (KCs) mediante IHC de F4/80. Además, se aislaron las KCs utilizando inmunoselección magnética con anticuerpo F4/80 y se evaluó su fenotipo por qPCR.

Resultados: A nivel hepático, los animales tratados con dieta CDAHFD presentaron un aumento de esteatosis, infiltrado inflamatorio y fibrosis respecto a los ratones que recibieron dieta HFD y control. Los niveles séricos de ALT y AST fueron significativamente más elevados en el modelo de EGHNA. Los ratones del grupo EGHNA no presentaron hipertrofia del tejido adiposo ni un aumento significativo del infiltrado de macrófagos comparado con las otras dietas. Sin embargo, los ATMs aislados del modelo EGHNA presentaban una mayor expresión basal de citoquinas pro-inflamatorias (TNF α y CXCL5) así como una respuesta exacerbada (mediada por CCL2) a estímulos proinflamatorios comparados con los ATMs de los ratones HFD y control. Además, los ATMs aislados del modelo de EGHNA expresaban niveles más altos de CCL2 y TNF α comparado con las KCs aisladas de los mismos ratones. Finalmente, los niveles de expresión de CCL2 de los ATMs se asociaron a una mayor expresión hepática de marcadores de fibrosis (TIMP1, ACTA2) así como a una mayor acumulación de colágeno en el hígado.

Conclusiones: El modelo experimental de EGHNA basado en la dieta deficiente en colina y rica en grasas reproduce las características histopatológicas hepáticas fundamentales de la enfermedad e induce un perfil proinflamatorio de los macrófagos del tejido adiposo. La expresión del mediador proinflamatorio CCL2 secretado por los ATMs se asocia a la presencia de fibrosis hepática. Estos resultados sugieren que la modulación del perfil pro-inflamatorio de los ATMs podría resultar una buena estrategia para mitigar la inflamación y la fibrosis hepática en pacientes con EGHNA.

5. POTENCIAR LA AUTOFAGIA MEJORA Y ENLENTECE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA (EHDG)

M. Ruat¹, N. Suárez-Herrera¹, G. Campreciós^{1,2}, C. Montironi^{3,4}, C. Martínez⁵, E. Lafoz¹, H. García-Calderó^{1,2}, T. da Silva Ramos¹, M. Vilaseca¹, A. Oncins¹, M. Coll^{2,5}, I. Graupera^{2,5}, J.C. García-Pagán^{1,2} y V. Hernández-Gea^{1,2}

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Pathology Department, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁴Liver Cancer Translational Research Group, Liver Unit, IDIBAPS-Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, España. ⁵Liver Unit, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Barcelona, España.

Introducción: El mantenimiento del fenotipo endotelial es esencial para lograr una respuesta celular adecuada ante el daño hepático. La pérdida del fenotipo de la célula endotelial (LSEC) conocido como disfunción endotelial (DE) es un evento clave en el inicio y la progresión de la fibrosis durante el desarrollo del NASH (esteatohepatitis no alcohólica). Defectos en la autofagia endotelial exa-

cerban la DE y agravan la fibrosis hepática. La espermidina (SPD) es una poliamina capaz de activar la autofagia y con efectos beneficiosos conocidos en el endotelio cardiovascular. Nuestra hipótesis es que la potenciación de la autofagia con espermidina aliviaría el estrés oxidativo, mejoraría el fenotipo de la LSEC y por consiguiente la fibrosis hepática.

Métodos: La espermidina se administró a ratones (añadiéndola en el agua de bebida) durante dos semanas y concomitante con dieta deficiente en colina con 60%kcal de grasa (CDAH, modelo ya descrito de NASH) durante las 9 semanas siguientes. Evaluamos niveles de autofagia y su impacto en el daño hepático, el fenotipo endotelial, la respuesta antioxidante e inflamatoria y la fibrosis hepática. Se aislaron macrófagos primarios de los ratones NASH con o sin tratamiento con espermidina y se evaluó su respuesta a LPS *in vitro*. Finalmente, se pretrataron LSEC de ratón (TSEC) con espermidina y se indujo estrés oxidativo mediante la adición de H₂O₂ y se evaluó el daño mitocondrial y la viabilidad celular.

Resultados: Espermidina activó la autofagia en TSEC *in vitro* y en hígado total *in vivo*. Los ratones NASH tratados con espermidina presentaron una disminución en el tejido adiposo, así como una mejora de la glucosa basal sugiriendo una mejora en el fenotipo metabólico. Además, se evidenció un efecto hepatoprotector con mejora del fenotipo endotelial y reducción del grado de fibrosis. No se observaron cambios en el NAS score, pero sí en el grado de balonización hepatocitaria. El tratamiento con espermidina redujo el estrés oxidativo mitocondrial, activó la degradación selectiva de las mitocondrias disfuncionantes (mitofagia) y mejoró el fenotipo mitocondrial. Espermidina tuvo además un efecto antiinflamatorio en los ratones NASH caracterizado por una desactivación del inflammasoma NLRP3 y una reducción del fenotipo proinflamatorio de los macrófagos. No se evidenció toxicidad de ningún tipo. Finalmente, la potenciación de la autofagia con espermidina mejoró la respuesta endotelial al estrés oxidativo, aumentando la viabilidad, reduciendo el ROS y mejorando el fenotipo mitocondrial.

Conclusiones: La potenciación de la autofagia con espermidina mejora la respuesta endotelial al estrés oxidativo mediante la eliminación de mitocondrias disfuncionantes, mejora el fenotipo endotelial, reduce la inflamación y atenúa la fibrosis hepática durante la progresión de la enfermedad EHDG pudiendo ser una nueva y atractiva estrategia antifibrótica.

6. NUEVO ABORDAJE TERAPÉUTICO PARA EL TRATAMIENTO DEL HEPATOBLASTOMA: ENTENDIENDO SU DESREGULACIÓN EPIGENÉTICA MEDIANTE EL COMPLEJO DNMT1-UHRF1-G9A

M.G. Fernández-Barrena^{1,2,3}, Á. Clavería¹, L. Colyn¹, B. Sangro^{2,3,4}, P. Sancho-Bru^{2,5}, S. Cairo⁶, J. Carrillo Reixach^{2,7}, M. Arechederra¹, C. Armengol^{2,7}, C. Berasain^{1,2,3}, M.A. Ávila^{1,2,3} y M. Barcena¹

¹Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²CIBEREhd, España. ³IdiSNA, Pamplona, España. ⁴Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁵IDIBAPS, Hospital Clínic Barcelona, España. ⁶XenTech, Evry, Francia. ⁷Childhood Liver Oncology Group, Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Badalona, España.

El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático primario más común en niños que generalmente ocurre dentro de los primeros tres años de vida. Si bien es un tipo de tumor raro, su incidencia ha aumentado cuatro veces en las últimas décadas. El tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia (cisplatino o doxorrubicina) ha mejorado sustancialmente la supervivencia. Sin embargo, todavía existe un grupo muy relevante de pacientes que llega a presentar metástasis, invasión vascular y estadios avanzados del tumor. Molecularmente, el desarrollo de este agresivo tumor embrionario

es en gran parte desconocido. El HB presenta una sorprendente baja tasa de mutaciones, lo que sugiere que la desregulación epigenética puede jugar un papel muy importante en su desarrollo. De hecho, estudios recientes describen un silenciamiento epigenético aberrante de genes supresores de tumores, así como la sobreexpresión de determinados modificadores epigenéticos. El conocimiento de estos mecanismos puede dar lugar al desarrollo de nuevas terapias, y el descubrimiento de nuevos biomarcadores para una apropiada estratificación de los pacientes. En el presente trabajo hemos evaluado la relevancia que el complejo epigenético constituido por la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), la histona metiltransferasa G9a y la molécula adaptadora UHRF1 presenta en el HB. El análisis transcriptómico de muestras de pacientes con HB (n = 32) y tejido no tumoral (n = 18) demostró una sobreexpresión significativa y correlativa de G9a, DNMT1 y UHRF1 en HB, asociándose en los tres casos su sobreexpresión al pronóstico más desfavorable. A la vista de estas observaciones nos planteamos determinar el potencial antitumoral y su posible mecanismo de acción de nuestro nuevo inhibidor dual de G9a/ DNMT1, CM272. Se analizaron las líneas celulares de HB HepG2 y HuH6 junto con ocho líneas primarias derivadas tumores humanos. Todas las líneas celulares presentaron una muy elevada sensibilidad al compuesto CM272 a dosis muy reducidas ($GI_{50} < 400$ nM). Mecánicamente se observó una robusta reinducción de genes supresores de tumores silenciados en HB, tales como *HHIP*, *SFRP1*, *IGFBP3* o *RASSF1A* así como una drástica disminución en la expresión de genes implicados en vías metabólicas clave para la progresión tumoral, como *HK-II*, *PKM2*, *LDHA* o *PHGDH*. Por otro lado, tratamientos previos de CM272 sobre las líneas celulares condujeron a una significativa sensibilización de las mismas a un posterior tratamiento con cisplatino. De igual modo, estudios de combinación demostraron que el tratamiento combinado de CM272 y cisplatino produce un potente efecto sinérgico sobre la inhibición de la viabilidad celular de las líneas de HB.

Conclusiones: El complejo epigenético formado por DNMT1, G9a y UHRF1 puede presentar un importante papel protumorigénico en el HB. Su inhibición simultánea con compuestos como CM272 puede constituir una nueva herramienta farmacológica aplicada en monoterapia o en combinación con quimioterápicos convencionales.

7. ENDOTHELIAL AUTOPHAGY IS REQUIRED FOR LSEC PROLIFERATION AND ADEQUATE LIVER RECOVERY AFTER PHX

A. Oncins¹, G. Campreciós^{1,2}, M. Ruat¹, C. Montironi³, E. Lazo¹, H. García-Calderó^{1,2}, P. Olivas¹, J.C. García-Pagán^{1,2} and Vi. Hernández-Gea^{1,2}

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica Red de enfermedades hepáticas y digestivas, Spain. ³Pathology Department, Liver Cancer Translational Research Laboratory, BCLC Group, IDIBAPS, Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.

Introduction and objectives: Endothelial cells are key modulators of liver regeneration after partial hepatectomy (pHx) due to its secretion and angiocrine functions during the inductive (days 0-2) and proliferation phases (days 3-4), respectively. Autophagy is essential for LSEC homeostasis and an efficient response to stress, but its role during liver regeneration is unknown. We investigated the role of LSEC autophagy in liver regeneration after pHx.

Methods: 1) Autophagy levels during liver regeneration were determined in both isolated LSEC and hepatocytes from control rats at different time points (0, 2, 4 and 7 days) after 70%pHx. 2) Atg7control and endothelial-specific autophagy-deficient mice Atg7endo (Atg7-floxed;Ve-Cadherin-Cre) were also hepatectomized

and sacrificed at the same time points, and both anatomical and molecular studies were conducted.

Results: In hepatectomized control rats, LSEC autophagy increased at day 4 coinciding with their proliferative phase, whereas in hepatocytes the autophagic peak occurred at day 2, also coinciding with proliferation. Autophagy-deficient mice presented an insufficient antioxidant response after pHx and increased levels of oxidative stress. Proliferation was impaired in autophagy-deficient mice and vascular integrity was altered in Atg7endo compared to Atg7control livers. Hepatocyte proliferation was preserved and liver to body weight ratio at day 7 after pHx was similar between Atg7control and Atg7endo mice although hepatocytes from Atg7endo mice did display markers indicative of incomplete hepatocyte differentiation.

Conclusions: Endothelial autophagy is necessary for the proliferation of LSEC after pHx. Defects in LSEC proliferation may affect proper hepatocyte differentiation leading to incomplete recovery of overall liver function.

8. EL RECLUTAMIENTO HEPÁTICO DE NEUTRÓFILOS PROMUEVE LA EXPANSIÓN DE LA REACCIÓN DUCTULAR EN EL DAÑO CRÓNICO DEL HÍGADO

B. Aguilar-Bravo¹, S. Ariño¹, M. Coll^{1,2}, W.Y. Lee³, P. Kubes³ y P. Sancho-Bru^{1,2}

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Snyder Institute of Chronic Diseases, University of Calgary, Calgary, Canadá.

Introducción: La enfermedad hepática por alcohol (ALD), y en particular la hepatitis alcohólica, se caracteriza por una prominente infiltración de neutrófilos alrededor de la reacción ductular, cuya expansión se asocia a mal pronóstico de la enfermedad. Resultados preliminares de nuestro laboratorio han demostrado que en un contexto de daño crónico los neutrófilos presentan una dinámica de reclutamiento alterada, permaneciendo estáticos alrededor de la reacción ductular y adquiriendo un fenotipo envejecido y una funcionalidad alterada. El presente estudio tiene como objetivo estudiar el impacto de los neutrófilos infiltrantes en la reparación tisular.

Métodos: Se inhibió el reclutamiento de los neutrófilos en un modelo *in vivo* de daño crónico (1 y 3 semanas de dieta DDC) mediante la administración diaria intraperitoneal de SCH 527123, antagonista de los receptores CXCR1/2. El impacto sobre el daño hepático se analizó a nivel génico e histológico (KRT19, MPO, sirius red) mediante qPCR e inmunohistoquímica. Con el fin de interferir sobre la funcionalidad de los neutrófilos se empleó un ratón deficiente de la producción de ROS (Cyb-/-), y un KO de la enzima elastasa (NE-/-). En ambos modelos se administró dieta DDC durante 1 o 3 semanas y se analizaron mediante microscopía intravital.

Resultados: El análisis mediante microscopía intravital demostró que el bloqueo del reclutamiento de neutrófilos mediante un inhibidor de los receptores CXCR1/2, así como la deficiencia en la producción de ROS y de la actividad de la enzima elastasa en un modelo de daño DDC de 1 semana inducía una disminución clara del número de neutrófilos en las zonas periportales. Sin embargo, no se observaron cambios en cuanto a la expansión de la reacción ductular. Cuando el daño se prolongaba hasta 3 semanas, tanto la inhibición del reclutamiento de neutrófilos como de la actividad de la enzima elastasa, indujo, además de un menor número de neutrófilos infiltrantes, una clara disminución de la fibrosis, reacción ductular, y por consiguiente, una menor inflamación.

Conclusiones: En el contexto de un daño hepático crónico, el bloqueo del reclutamiento de neutrófilos viene acompañado de

una disminución del daño colestático, fibrosis e inflamación. De la misma forma, cuando se interfiere sobre la funcionalidad de los neutrófilos infiltrantes, se observa una disminución en el reclutamiento de los mismos así como una menor reacción ductular. Estos resultados sugieren que en las enfermedades crónicas, interferir tanto en el reclutamiento como en la funcionalidad de los neutrófilos podría mitigar la progresión de la reacción ductular y favorecer la reparación tisular.

9. EL AGONISTA PAN-PPAR LANIFIBRANOR MEJORA LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y LA FIBROSIS HEPÁTICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA

P. Aristu-Zabalza¹, Z. Boyer-Díaz¹, P. Broqua², J.L. Junien, G. Wettstein², J. Bosch^{3,4} y J. Gracia-Sancho^{1,3,4}

¹Barcelona Liver Bioservices, Barcelona, España. ²Inventiva, Daix, Francia. ³Liver Vascular Biology Research Group-Barcelona Hepatic Hemodynamic Lab, IDIBAPS & CIBEREHD, Barcelona, España. ⁴Hepatology, Department of Biomedical Research, Inselspital, Bern, Suiza.

Introducción y objetivos: La disregulación de los procesos neuroinflamatorios hepáticos juega un papel clave en el desarrollo de la disfunción microvascular hepática, conduciendo a la fibrogenesis, al aumento del tono vascular hepático y, en última instancia, a la hipertensión portal. Estudios previos han evidenciado los efectos beneficiosos del pan-agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) lanifibranor en modelos preclínicos de daño hepático leve. El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar los efectos de lanifibranor sobre la hemodinámica hepática y sistémica, la inflamación, el fenotipo de las células sinusoidales y la fibrosis, en un modelo preclínico de enfermedad hepática crónica avanzada.

Métodos: Ratas cirróticas (debido a 12 semanas de TAA) recibieron lanifibranor (100 mg/kg/día, po) o vehículo, durante 14 días (n = 12/grupo). Tras el tratamiento, se determinaron la hemodinámica hepática y sistémica *in vivo* (presión arterial media, MAP; presión portal, PP; flujo portal, PBF; y resistencia vascular hepática, RVH), los niveles séricos de AST, el grado de ascitis (0-III), la inflamación hepática (IL-6 e IL-10), la fibrosis (tinción con Sirius red, colágeno I, MMPs y TIMPs), la activación de las células estrelladas hepáticas (α-SMA, p-moesina y desmina) y la desdiferenciación de las células endoteliales sinusoidales hepáticas (ICAM-1, VCAM-1, E-Sel, y porosidad sinusoidal por microscopía electrónica de barrido).

Resultados: Las ratas cirróticas tratadas con lanifibranor mostraron una PP significativamente inferior a la de los animales tratados con vehículo (11,2 ± 0,5 vs 13,1 ± 0,4 mmHg; -14% p = 0,003), sin cambios significativos en el PBF, indicando una mejora en la RVH (0,53 ± 0,06 vs 0,75 ± 0,1 mmHg·min·mL⁻¹; -30% p = 0,02). De acuerdo con esta mejora en la hipertensión portal, la mayoría de los animales tratados con lanifibranor no presentaron ascitis (16% vs 67% p = 0,04). No se observaron efectos en la hemodinámica sistémica. Por otro lado, las ratas tratadas con lanifibranor mostraron una mejora en los niveles de AST (-31%), una marcada reducción de la inflamación hepática (-80%IL-6, +40%IL-10), una mejora del fenotipo de las células endoteliales sinusoidales hepáticas (-63%ICAM-1, -45%VCAM-1, -69%E-Sel, +25%porosidad sinusoidal) y las células estrelladas hepáticas (-45%α-SMA, -19%p-moesina, -36%desmina), así como una regresión significativa de la fibrosis (-32%en Sirius red, -38%colágeno I, -39%TIMP1, -39%TIMP2). Todo p < 0,05.

Conclusiones: Este estudio demuestra por primera vez que lanifibranor ejerce efectos beneficiosos en un modelo preclínico de cirrosis descompensada que conducen a una notable mejora de la fibrosis y la hipertensión portal. Nuestros resultados evidencian el

interés de la evaluación clínica de lanifibranor como tratamiento para la enfermedad hepática crónica avanzada.

10. TERAPIA FOTOTÉRMICA PLASMÓNICA (PPTT) CON NANORODS DE ORO (GNR) PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN RATONES

J. Ribera¹, C. Vilches², V. Sanz², I. Portolés¹, B. Córdoba-Jover¹, S. Sandalinas¹, P. Melgar-Lesmes^{1,3}, M. Navasa⁴, W. Jiménez^{1,3}, R. Quidant^{2,5} y M. Morales-Ruiz^{1,3,6}

¹Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREhd, Barcelona, España. ²ICFO-Institut de Ciències Fotòniques, Institut de Barcelonès de Ciència y Tecnologia, Castelldefels, España. ³Departamento de Biomedicina- Bioquímica, Universitat de Barcelona, España. ⁴Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREhd, España. ⁵ICREA-Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España. ⁶Grupo de trabajo para la valoración bioquímica de la enfermedad hepática-SEQCML, España.

Introducción: Las células estrelladas hepáticas (HSC) son la principal fuente de matriz extracelular en los hígados fibróticos. Como diana molecular, PDGFRβ tiene un interés terapéutico por su expresión en HSC activadas. Además, la activación de este receptor está vinculada a un mal pronóstico en pacientes cirróticos. Los GNR tienen propiedades fototérmicas únicas cuando se irradian con una frecuencia de luz visible. En esta situación, los electrones libres del metal experimentan una oscilación colectiva dentro de la red metálica, conocida como resonancia plasmónica de superficie, que finalmente decae al disipar su energía en forma de calor. Esta emisión de radiación energética se limita a escala nanométrica -afectación unicelular- sugiriendo un uso potencial en la ablación celular selectiva por calor. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue inducir la ablación fototérmica de las HSC activadas en hígados fibróticos de ratones usando GNR conjugados con anticuerpos anti-PDGFRβ (GNR-AbPDGFRβ) y PPTT.

Métodos: La fibrosis hepática se indujo en ratones mediante inyección intraperitoneal de CCl₄. Los GNR se funcionalizaron con anticuerpos contra PDGFRβ. La distribución tisular de las nanopartículas se analizó por espectrometría de masas y la ubicación subcelular de los GNR en el hígado se evaluó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM). La PPTT se realizó 10 días después del tratamiento con GNR-AbPDGFRβ (n = 15). La fibrosis hepática se cuantificó mediante tinción con Sirius-Red y el infiltrado de macrófagos por inmunofluorescencia con anticuerpos F4/80.

Resultados: Mediante TEM, observamos que los GNR-AbPDGFRβ se acumularon significativamente en el citosol de las HSC de ratones tratados con CCl₄ (39,7% de la dosis total inyectada). No se detectó presencia GNR-AbPDGFRβ en ningún otro tipo celular. Respecto a los hígados sanos, la acumulación de GNR-AbPDGFRβ fue significativamente menor y sólo se observó en el espacio de Disse. Cinco días después de la PPTT, los ratones fibróticos tratados con GNR-AbPDGFRβ mostraron una disminución significativa de la fibrosis hepática en comparación con aquellos que no recibieron GNR (2,3 ± 0,2 vs 4,1 ± 0,5% de área fibrótica por campo, respectivamente; p < 0,01). Esta reducción se correlacionó con una disminución significativa en el infiltrado hepático de macrófagos (8,5 ± 0,8 vs 12,0 ± 0,1% de células positivas para F4/80, respectivamente; p < 0,01) y en la actividad sérica de AST y ALT (83,67 ± 8,95 vs 207,7 ± 61,44 U/L AST, 22,40 ± 0,89 vs 28,75 ± 2,58 U/L ALT, respectivamente; p < 0,05).

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que los GNR recubiertos con AbPDGFRβ se unen específicamente a las HSC activadas. Además, la PPTT mediada por GNR-AbPDGFRβ disminuye la fibrosis, la inflamación hepática y el daño de los hepatocitos en el modelo experimental de fibrosis hepática inducida por CCl₄ en rato-

nes. Esta es la primera evidencia que demuestra la viabilidad de aplicar la terapia PPTT como estrategia antifibrótica.

11. RILPIVIRINA EJERCE SU ACCIÓN ANTI-INFLAMATORIA EN CÉLULAS NO PARENQUIMALES HEPÁTICAS MEDIANTE LA INHIBICIÓN DEL INFLAMASOMA NLRP3

A. B. Moragrega¹, A. Martí-Rodrigo¹, A. Gruevska¹, I. Fuster-Martínez¹, F. Lucantoni², A. M. Benedicto¹, J. V. Esplugues^{1,2,3}, N. Apostolova^{1,3} y A. Blas-García^{3,4}

¹Departamento de Farmacología; ⁴Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universitat de València, España. ²FISABIO-Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España. ³CIBERehd, España.

Introducción: La rilpivirina (RPV) es un fármaco ampliamente usado en la terapia antiretroviral que ha mostrado tener un claro carácter anti-esteatótico, anti-inflamatorio y anti-fibrótico en distintos modelos murinos de enfermedad hepática crónica; sin embargo, los mecanismos subyacentes no han sido completamente esclarecidos. Los macrófagos derivados de monocitos y las células de Kupffer son una pieza clave en el inicio, progresión y resolución de los trastornos hepáticos relacionados con la inflamación, mientras que las células estrelladas hepáticas (CEH) son la principal fuente de matriz extracelular y promotor del desarrollo de la fibrosis. En ambas poblaciones celulares hepáticas las vías de inflamación mediadas por NF- κ B y el inflamasoma NLRP3 son fundamentales en el desarrollo de inflamación y fibrosis y, por tanto, constituirían potenciales dianas terapéuticas para las enfermedades hepáticas crónicas.

Objetivos: Estudiar las rutas moleculares por las que RPV ejerce su papel anti-inflamatorio en dos de las principales poblaciones hepáticas asociadas con el proceso inflamatorio: las células estrelladas hepáticas y las células de Kupffer.

Métodos: Se realizaron experimentos *in vitro* con la línea celular humana LX-2 como modelo de CEH, y macrófagos derivados de monocitos (MDMs) obtenidos de células mononucleares de sangre periférica aisladas de donantes sanos como modelo de macrófagos. Ambos tipos celulares fueron tratados con concentraciones clínicamente relevantes de RPV (1-8 μ M) durante 48 h. Además, se realizaron experimentos clave en células LX-2 activadas a miofibroblastos con TGF- β (2,5 ng/mL). Las rutas moleculares involucradas se estudiaron mediante técnicas de biología molecular.

Resultados: La rilpivirina redujo la expresión del inflamasoma NLRP3 tanto en los MDMs como en las células LX-2, mientras que no indujo cambios en la vía de NF- κ B, estudiada a través de la fosforilación de la subunidad p65. RPV además inhibió de manera significativa, en ambos tipos celulares, la transcripción de la citoquina pro-inflamatoria IL1 β y de la quimioquina CCL2, que es liberada por CEH y células de Kupffer para reclutar monocitos al hígado ante procesos pro-inflamatorios.

Conclusiones: RPV ejerce una acción anti-inflamatoria directa sobre los macrófagos y las células estrelladas hepáticas que incluye la inhibición de la vía del inflamasoma NLRP3. Esta inhibición podría participar del efecto anti-fibrótico que produce RPV y constituir una nueva diana terapéutica para las enfermedades hepáticas crónicas.

12. LA EDAD DISMINUYE EL NÚMERO DE HEPATOCITOS DERIVADOS DE CÉLULAS PROGENITORAS INTRAHEPÁTICAS, PERO NO LA CAPACIDAD DE RESPUESTA DE DICHAS CÉLULAS TRAS UNA HEPATECTOMÍA PARCIAL EN RATONES

E. Vázquez-Ogando^{1,2}, R. Samaniego^{2,3}, C. Franco^{1,2}, M. Puerto^{1,2,4}, M. V. Gómez-Gaviro^{2,5}, A. Balarezo^{1,2}, R. Bañares^{1,2,4,6} y J. Vaquero^{1,2,4}

¹Hepatogastro Lab; ³Unidad de Microscopía Confocal; ⁵Laboratorio de Imagen Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²IIISGM, España. ⁴CIBERehd, España. ⁶Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.

Introducción: La capacidad de regeneración hepática disminuye con la edad, pero los mecanismos responsables y los efectos de la edad sobre cada fuente potencial de hepatocitos no se conocen del todo.

Objetivos: Evaluar el impacto de la edad sobre la contribución de las células progenitoras intrahepáticas para el recambio de hepatocitos en el hígado normal y tras una hepatectomía parcial (HP) en ratones.

Métodos: La cepa de ratón mT/mG (Jackson Lab) reportero de linaje celular se cruzó con ratones que expresan la Cre-recombinasa bajo el control del promotor de la albúmina. Las camadas resultantes (AlbCrexmT/mG) presentan expresión de la proteína Tomato-dye (mT) en todas las células salvo en hepatocitos, los cuales expresan EGFP. Ratones macho AlbCrexmT/mG adultos jóvenes (10-14 semanas de edad) o de edad avanzada (63-72 semanas de edad) se sometieron a una HP. A los 4 días, muestras de hígado se fijaron con formalina, se criopreservaron en sucrosa y se congelaron en OCT. La contribución de las células progenitoras intrahepáticas para el nacimiento de nuevos hepatocitos se evaluó mediante el conteo de hepatocitos mT+ (e.g. "albumin-naïve") mediante microscopía confocal de secciones gruesas (300 μ m) de tejido hepático clareadas con el protocolo CUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational analysis) y teñidas con DAPI. Los recuentos se relacionaron al número total de hepatocitos de cada sección.

Resultados: Comparado con adultos jóvenes, los ratones de edad avanzada presentaron una grandísima disminución de hepatocitos mT+ tanto antes (0,075% [0,023, 0,109] vs 0,005% [0,001, 0,012], $p = 0,003$) como después (0,098% [0,051, 0,115] vs 0,014% [0,002, 0,016], $p < 0,0001$) de la HP. Dichas diferencias resultaron de una menor proporción tanto de hepatocitos mT+ aislados ($p < 0,0001$) como de clusters de hepatocitos mT+ ($p < 0,01$). A pesar de estas grandes diferencias, el aumento relativo de hepatocitos mT+ tras la HP fue similar en ambos grupos de edad (Fold-change: Adulto joven: 1,378 [0,977, 1,378] vs Edad avanzada: 1,075 [0,941, 7,197], $p = 0,93$). Comparado con la situación basal, la HP aumentó en ambos grupos tanto la proporción de clusters de hepatocitos mT+ (Adulto joven, $p = 0,0078$; Edad avanzada, $p = 0,039$) como el porcentaje de hepatocitos mT+ localizados en dichos clusters (adulto joven, $p = 0,008$; edad avanzada: $p = 0,039$). El ratio del peso del hígado respecto al peso corporal tendió a ser menor en los ratones de edad avanzada a los 4 días tras la HP (3,15 [2,98, 3,57] vs 2,95 [2,66, 3,29], $p = 0,11$).

Conclusiones: El nacimiento de hepatocitos derivados de células progenitoras intrahepáticas declina drásticamente con la edad. Los resultados sugieren que la reducción del pool de células progenitoras intrahepáticas es responsable de dicho descenso, ya que la capacidad intrínseca de respuesta de estas células permanece intacta en edad avanzada.

Financiación: ISCIII (PI18/1833), Programas EXOHEP-CM (S2017/3727) y NanoLiver-CM (Y2018/NMT4949).

13. PAPEL ONCOGÉNICO DEL COMPONENTE DEL SPLICEOSOMA PRPF8 EN CARCINOMA HEPATOCELULAR

H. García-Fernández^{1,2,3,4}, J. L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, A. Lara-López^{1,2,3,4}, M. del Río Moreno^{1,2,3,4}, V. Amado^{1,5,6}, R. Ciria^{1,3}, M. E. Sánchez-Frías^{1,3}, M. T. Sánchez-Medianero^{1,3}, J. Briceño^{1,3}, M. de la Mata^{1,5,6}, M. Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, J. P. Castaño^{1,2,3,4}, R. M. Luque^{1,2,3,4} y M. D. Gahete^{1,2,3,4}

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

PRPF8 (Pre-mRNA-processing-splicing factor 8) es un factor de *splicing* con un alto grado de conservación entre especies, que se encuentra en el núcleo catalítico del spliceosoma, donde participa en el segundo paso del proceso de *splicing*. Una característica común a diversas patologías tumorales es la alteración del proceso *splicing* y la desregulación de diferentes componentes de la maquinaria que controla este proceso, lo que va asociado a la aparición de variantes aberrantes de *splicing* implicadas en el desarrollo y/o progresión tumoral. De hecho, mutaciones en PRPF8 se han asociado a diferentes patologías tumorales y su expresión se ha visto desregulada en varios tipos de cáncer, como de mama o de próstata, donde se relaciona con la aparición de variantes de *splicing* oncogénicas. Sin embargo, su implicación en el desarrollo y/o progresión de carcinoma hepatocelular (CHC) aún no ha sido descrita. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue analizar la expresión de PRPF8 en diferentes cohortes de CHC, y caracterizar su posible papel en el desarrollo y la progresión tumoral. Para ello, se determinó la expresión de PRPF8 en muestras procedentes de una cohorte retrospectiva de pacientes con CHC (n = 152 muestras: n = 57 CHC, n = 47 región adyacente no tumoral, n = 43 hígados cirróticos y n = 5 hígados sanos procedentes de autopsias), y se analizó *in silico* su expresión en 4 cohortes de pacientes con CHC seleccionadas en base a la existencia de 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 Chen Liver (197 pacientes)]. Estos análisis demostraron que la expresión de PRPF8 está significativamente elevada en muestras de CHC en comparación con tejido adyacente no tumoral, hígados cirróticos e hígados sanos, lo que fue consistentemente corroborado en las 4 cohortes analizadas *in silico*. Además, los niveles de expresión de PRPF8 en nuestra cohorte estaban asociados con mayor agresividad tumoral (tamaño del tumor, número de nódulos, etc.). Posteriormente, se caracterizó el papel funcional de este factor utilizando tres líneas celulares de CHC con distinto perfil de agresividad (HepG2, Hep3b y SNU-387, de menor a mayor agresividad, respectivamente). Así, el silenciamiento de este factor (mediante el uso de un siRNA específicos para PRPF8) indujo una clara reducción de la capacidad proliferativa de estas líneas celulares. Además, comprobamos que el silenciamiento de este factor también modulaba otras características de agresividad tumoral (migración y formación de tumorosferas y colonias), probablemente a través del control de genes clave en estos procesos funcionales (Ki67, CDK2, CDK4 y CDK6). El conjunto de los resultados de este estudio sugiere que los niveles de expresión del factor de *splicing* PRPF8 están desregulados en CHC, donde podría jugar un papel crucial en la modulación del desarrollo y/o progresión de esta patología.

14. LA DESREGULACIÓN DE COMPONENTES DE LA MAQUINARIA DE *SPlicing* Y FACTORES DE *SPlicing* ESTÁ ASOCIADA A CARACTERÍSTICAS DE AGRESIVIDAD EN HEPATOCARCINOMA

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

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

Una característica común de todas las patologías tumorales, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC), es la expresión aberrante de variantes de *splicing* con potencial oncogénico que están asociadas al desarrollo y/o progresión de estas patologías. En ocasiones, estas alteraciones están asociadas a la desregulación de la maquinaria responsable del proceso de *splicing* (spliceosoma y factores de *splicing*) y, por lo tanto, la identificación de componentes de esta maquinaria alterados podría ser clave en el desarrollo de nuevos biomarcadores de diagnóstico, pronóstico, o dianas terapéuticas. Así, los objetivos de este trabajo fueron: 1) explorar el patrón de expresión de componentes del spliceosoma y factores de *splicing* (n > 70) en diferentes cohortes de pacientes con CHC disponibles en bases de datos *in silico*, así como en dos cohortes retrospectivas de pacientes con CHC procedentes del HURS de Córdoba (n = 152 y n = 172 muestras, respectivamente), y 2) determinar el impacto funcional de la modulación de la expresión de algunos de los componentes claves alterados en CHC usando líneas celulares de CHC (HepG2, Hep3B y SNU-387). Así, se realizó un análisis *in silico* de datos de microarrays usando OncoPrint™, donde se seleccionaron 4 cohortes de pacientes con CHC en base a la existencia de 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 Chen Liver (197 pacientes)]. En concreto, se analizó *in silico* la expresión de 71 componentes del spliceosoma y factores de *splicing* seleccionados en función diferentes criterios (papel en el proceso de *splicing*, alteración en otros cánceres, relación con variantes de *splicing* importantes en CHC), observando que 39 de ellos (55%) se encontraban significativa y consistentemente sobreexpresados en todas las cohortes de pacientes con CHC. Estos datos fueron corroborados en muestras de dos cohortes retrospectivas de pacientes con CHC disponibles en el grupo. De hecho, la expresión de ciertos de estos factores estaba asociado con parámetros clínicos y del tumor (número de nódulos, tamaño tumoral, etc.) y presentaba gran capacidad de discriminar entre CHC y muestras control (AUC > 0,75 en curvas ROC). Además, el silenciamiento (mediante el uso de siRNA específicos) de ciertos componentes del spliceosoma y factores de *splicing* (PRPF40A, SND1, etc.), redujo significativamente la proliferación, migración y formación de tumorosferas, en tres líneas de CHC (HepG2, Hep3B y SNU-387). Por tanto, estos resultados indican que existe una profunda desregulación de la expresión de componentes del spliceosoma y factores de *splicing* en CHC, lo cual parece estar asociado con las características del tumor, y que la modulación de estos factores reduce la agresividad de células de CHC, por lo que podrían representar nuevas estrategias en el diagnóstico y/o tratamiento de pacientes con CHC.

15. EL SILENCIAMIENTO DEL GEN DEL SUSTRATO DEL RECEPTOR DE LA INSULINA TIPO 2 (IRS2) ATENÚA LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS INDUCIDA POR EL FACTOR DE CRECIMIENTO IGF1

P. Maraño-Barnusell¹, P. Rada², E. Rey¹, A. Villar-Lorenzo², C. García-Monzón¹, Á.M. Valverde² y Á. González-Rodríguez¹

¹Laboratorio de Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular, Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, CIBERehd, Madrid, España.

²Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España.

El daño hepatocelular es el principal desencadenante de la respuesta reparadora en el hígado que conduce a la fibrosis hepática. La activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) es crucial para el desencadenamiento del proceso fibrogénico ya que son la principal fuente de producción de componentes de la matriz extracelular, y también contribuyen al proceso inflamatorio con la secreción de citoquinas proinflamatorias. A este respecto, se ha demostrado que el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) actúa sobre las HSC favoreciendo su proliferación y la expresión de colágeno, uno de los marcadores de activación de estas células. De hecho, la expresión de la metaloproteasa 9 (MMP9), proteína implicada en la degradación de la matriz extracelular, está regulada en parte por las quinasas AKT y ERK1/2, ambas componentes fundamentales en la señalización mediada por el receptor del IGF1 (IGF1R). El sustrato del receptor de la insulina tipo 2 (IRS2) es un componente fundamental de la ruta de señalización de la insulina e IGF1, y tiene un papel clave en el metabolismo hepático, aunque su papel en la biología de las HSC no se ha estudiado. El objetivo del presente estudio fue explorar el papel del IRS2 en la activación de las HSC. Para ello, se ha trabajado con la línea de HSC humana LX2. Tras la estimulación con IGF1, se analizaron diferentes marcadores fibrogénicos por inmunofluorescencia así como la señalización mediada por el IGF1R mediante Western blot en células LX2 en las cuales se silenció el gen del IRS2, o se trataron con un inhibidor farmacológico de la activación de ERK1/2, PD98059, o de AKT, LY294002. Una vez definidas las condiciones experimentales para el tratamiento de las células LX2 con IGF1, se realizó una transfección estable con partículas lentivirales control (shControl) o shRNA IRS2 (shIRS2) obteniendo un 80% de disminución en la expresión del gen IRS2. El silenciamiento de IRS2 redujo la activación de estas células inducida por IGF1, preservando su fenotipo quiescente y mostrando una expresión reducida de los principales marcadores fibrogénicos, colágeno y α SMA. De hecho, en células silenciadas (shIRS2), tanto la fosforilación de AKT y ERK1/2 como la expresión de MMP9 inducidas por IGF1 se encontraron disminuidas comparando con las células controles. A continuación, se exploró el papel de las quinasas AKT y ERK1/2 en la activación de las HSC mediada por IGF1. El pretratamiento con PD98059, inhibidor de la activación de ERK1/2, de células LX2 estimuladas con IGF1 impidió la activación de las HSC y la inducción de la expresión de MMP9 mediada por este factor de crecimiento; estos efectos no se encontraron al inhibir la activación de AKT con LY294002 en las mismas condiciones. En conclusión, nuestros resultados han revelado que la vía de señalización mediada por IGF1R-IRS2-ERK1/2-MMP9 es un eje clave en la regulación de la activación de las HSC, pudiendo ser terapéuticamente relevante para combatir la fibrosis hepática.

16. A SYNERGISTIC EFFECT BETWEEN RILPILVIRINE AND SIMVASTATIN IN THE CONTEXT OF LIVER FIBROGENESIS IN VITRO

D. Verdú-Coloma¹, F. Lucantoni², A. Martí-Rodrigo¹, A. Gruevska¹, A. B. Moragrega¹, J. Gracia-Sancho³, J. V. Esplugues^{1,2}, A. Blas-García¹ and N. Apostolova¹

¹Universitat de Valencia, Spain. ²FISABIO, Valencia, Spain.

³IDIBAPS, Barcelona, Spain.

Introduction: When two drugs are used together, their positive pharmacological interaction can be either additive (the result obtained is a simple sum of the effects of each drug taken independently) or synergistic (combining the drugs leads to a larger effect than the simple sum). The advantage of designing treatment regimens of synergistic drug pairs for a particular disease provides the opportunity to lower the dosage of the individual agents, thereby

reducing toxicity while maintaining the desired effect. Many clinically used agents have been shown to be beneficial in liver disease and liver fibrosis including the widely employed lipid-lowering drugs statins (HMG-CoA reductase inhibitors); nevertheless efficient and specific anti-fibrotic therapies are still lacking. Among the different hepatic cell types, stellate cells (HSC) play a crucial role during fibrosis development due to the ability to get activated and transdifferentiate in proliferating and secretory myofibroblasts that produce extracellular matrix deposits. We have previously described that rilpivirine (RPV), a non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor currently employed as part of the first-choice combined anti-HIV treatment, is hepatoprotective and anti-fibrotic both *in vitro* and *in vivo* (Gut. 2019 doi: 10.1136/gutjnl-2019-318372).

Objectives: To analyze the possible synergy between simvastatin (SV) and RPV regarding their anti-fibrotic effect *in vitro*.

Methods: LX-2 cells activated with TGF- β were cultured with clinically relevant concentrations of RPV, SV or their combination for 24, 48 or 72h.

Results: RT-qPCR and Western blot studies revealed that SV potentiated the diminishing effect of RPV on the levels of several markers of HSC activation including *PDGFRB* and *SERPINE1* (mRNA, after 24h of treatment), and collagen type I and phosphorylated STAT3 (protein, 48h). Despite not having an effect on its own, RPV was found to enhance the capacity of SV to increase the protein levels of Nrf2, a transcription factor which regulates the defence to oxidative damage triggered by injury and inflammation. RPV also enhanced the SV-induced increase in the mRNA content of Nrf2 target gene *NQO1*. Moreover, the combination SV+RPV exerted greater cytostatic effect than the individual application of each drug, detected as a major drop in the cell viability and enhanced induction of apoptosis (Bivariate Annexin V/PI fluorescence analysis assessed by flow cytometry). The synergistic effect of RPV and SV regarding cell viability (measured by means of acid phosphatase assay) was accurately determined with a 6 x 6 dose matrix assay after 24, 48 and 72h of treatment.

Conclusions: We report a pharmacological synergy in the anti-fibrotic effects of RPV and SV in an *in vitro* model of activated HSC.

17. NUEVA CONTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES DEL SINUSOIDE HEPÁTICO A LA ACTIVIDAD INMUNITARIA EN CIRROSIS A TRAVÉS DE LA PRODUCCIÓN DE PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

E. Caparrós¹, A. Fernández-Iglesias^{2,3}, O. Juanola¹, J. Gracia-Sancho^{2,3} y R. Francés^{1,3,4}

¹Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan, España. ²Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, España. ³CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, España, Spain. ⁴IISISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, España.

Introducción: Las células endoteliales del sinusoide hepático (LSECs) actúan como células presentadoras de antígeno y participan en la respuesta inflamatoria durante la cirrosis. El objetivo fue evaluar la actividad antimicrobiana y de reparación de las LSECs en este contexto.

Métodos: Ratas control y con cirrosis inducida por inhalación de CCl₄ durante 12-14 semanas. Se purificaron LSECs a partir de los hígados perfundidos, por centrifugación diferencial y adhesión a colágeno, y se trataron con vehículo, LPS (1 ug/ml) o TNF α (1 ug/ml) durante 24h. Se analizó la expresión génica de péptidos antimicrobianos (AMPs), marcadores de reparación tisular Bcl2 y Bcl-XL y el receptor de IL-22. Defb1 fue evaluada en sobrenadantes de cultivo por ELISA.

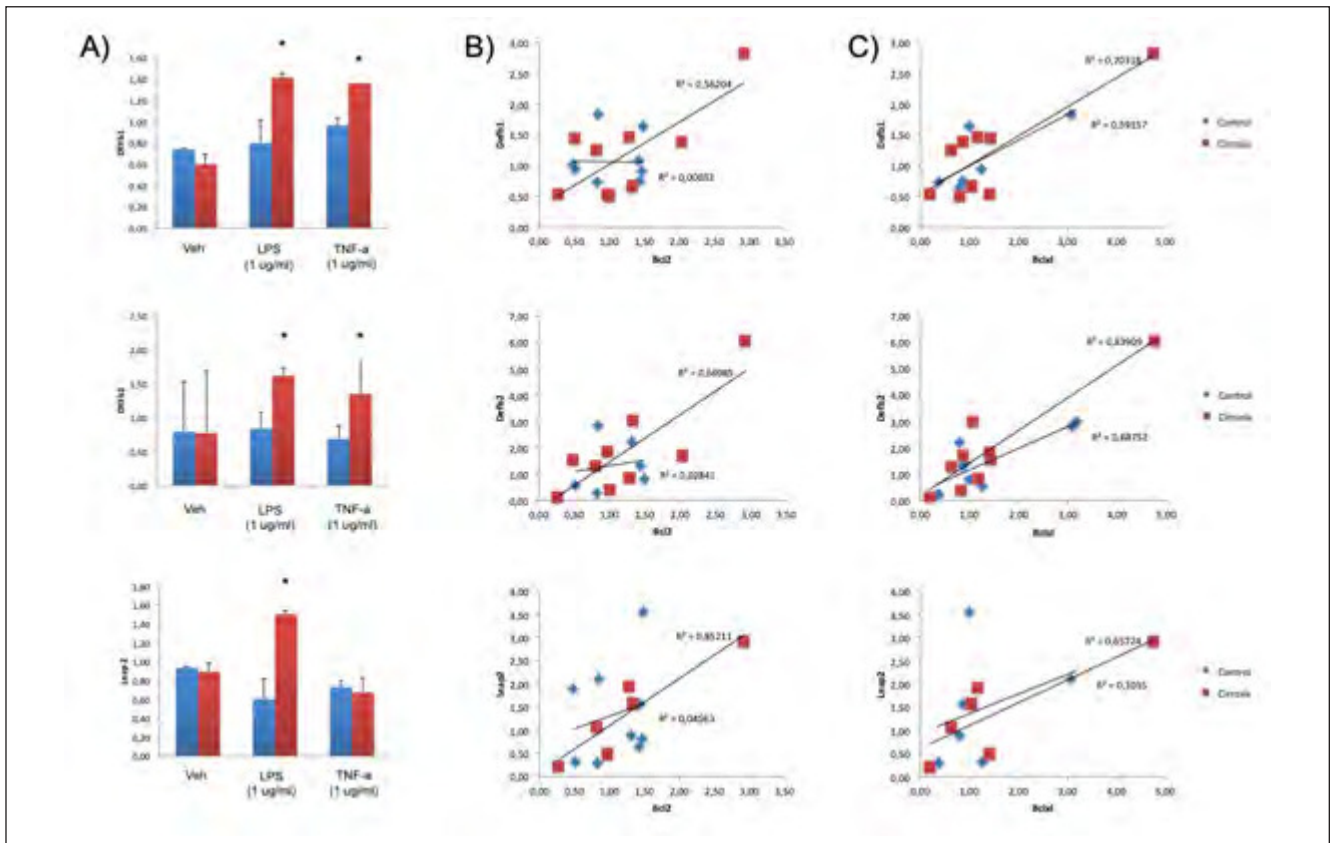


Figura P-17

Resultados: Las LSECs de ratas cirróticas aumentan la expresión génica de péptidos antimicrobianos Defb1, Defb2 y Leap2 en respuesta a LPS y TNFα (fig. 1A). El aumento de expresión se asocia con marcadores de reparación tisular Bcl-2 y Bcl-XL (figs. B y C, respectivamente). Las LSECs cirróticas muestran además un incremento significativo en la expresión génica de IL-22R en condiciones basales así como en respuesta a los estímulos inflamatorios: $1,22 \pm 0,28$ vs $0,91 \pm 0,51$ ($p = 0,06$; Veh), $1,62 \pm 0,09$ vs $0,81 \pm 0,36$ ($p = 0,01$, LPS) y $1,35 \pm 0,43$ vs $1,09 \pm 0,05$ ($p = 0,01$, TNFα). A nivel proteico, la concentración de Defb1 en los sobrenadantes de cultivo de LSECs de ratas cirróticas estimuladas con LPS ($5,23 \pm 2,66$) y TNFα ($13,25 \pm 2,30$) fue significativamente superior a la de cultivo de LSECs de ratas control con LPS ($0,84 \pm 0,79$; $p = 0,001$) y TNFα ($1,74 \pm 1,23$; $p = 0,001$).

Conclusiones: Este estudio demuestra una nueva contribución de las LSECs a la actividad inmunológica desarrollada en el hígado durante la cirrosis consistente en la producción de AMPs. Esta función de las LSECs podría estar mediada por IL-22, ya que su receptor está incrementado significativamente en estas células en presencia de LPS y TNFα.

18. EDUCACIÓN Y SEGUIMIENTO ESTRECHO DE PACIENTES CON CIRROSIS DESCOMPENSADA. RESULTADOS PRELIMINARES

C. Miranda Arroba, M. Entisne Santos, C. del Pozo, L. Martín Ramos, I. Fortea, Á. Puente, P. Iruzubieta, F. Casafont, P. Huelin y J. Crespo

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción: La cirrosis hepática (CH) es una enfermedad prevalente con una elevada morbilidad y mortalidad que condiciona múltiples ingresos por descompensaciones. La ascitis, encefalopatía hepática (EH), infecciones, hemorragia digestiva, insuficiencia renal o hepatocarcinoma pueden ser detectadas precozmente o evitadas. La educación sanitaria de los pacientes y sus cuidadores es vital para tener conciencia de la enfermedad, conocer los desencadenantes y protocolos de actuación, pudiendo mejorar así, su pronóstico. En las consultas asistenciales no disponemos de tiempo para una educación según las necesidades de cada paciente. Nuestro objetivo es implementar y evaluar un programa asistencial y educativo tras el alta de pacientes con CH descompensada.

Métodos: Estudio analítico observacional de cohorte prospectivo de pacientes consecutivos con CH que ingresaron por una descompensación. Tras el alta los pacientes incluidos realizaron 5 visitas de formación sobre su enfermedad, cuidado personal, dieta, alimentación, signos de alarma y se les proporcionó un teléfono para dudas. Se realizó seguimiento clínico y analítico durante el ingreso y en las consultas tras el alta y hasta que cumplieran un año de seguimiento o hasta la muerte o trasplante. Se realizaron test de conocimiento de la enfermedad, calidad de vida (CLQD, SF_36), alcoholismo (AUDIT-C), y satisfacción antes de empezar la formación y al final del seguimiento. Un grupo de pacientes que no quiso realizar la formación se utilizó como grupo control.

Resultados: Se analizaron 51 pacientes con formación y 33 sin formación que cumplían criterios de inclusión y que completaron el seguimiento. No existieron diferencias en las características basales clínicas ni de función hepática (MELD ni Child Pugh) entre ambos grupos. En el grupo control la edad media fue 60 (10), la etiología de la cirrosis fue en el 67%alcohólica, 14%tenían educación primaria incompleta, y únicamente un 14%carrera universitaria. Un 14%estaban trabajando activamente y el 12%no tenían cuida-

dor principal. Presentaron un Barthel 92 (13), Lawton 7 (2), MELD 17 (13-21). El 35% de los ingresos fueron por ascitis y el 26% por EH. La diferencia entre el cuestionario inicial y el del final del seguimiento sobre conocimiento de la enfermedad y el test AUDIT fueron estadísticamente mejores tras la formación. La visitas a urgencias (< 24h) fueron más frecuentes en el grupo formación pero no los reingresos que fueron más frecuentes en el grupo que no recibió formación (55 vs 42% sin llegar a una diferencia significativa (N = 33 vs 51). Al final del seguimiento, el grupo formación presentó una mortalidad menor (24 vs 39% p 0,09) y un Child Pugh mejor que los que no recibieron formación: 8 (6-9) vs 10 (7-11) p 0,016.

Conclusiones: Los resultados preliminares sugieren que la formación en pacientes con CH es útil y necesaria, mejorando la calidad asistencial, satisfacción de los pacientes y el control y mejoría de sus descompensaciones.

19. LA INHIBICIÓN COMBINADA DE HISTONA DEACETILASAS DE CLASE I JUNTO CON LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE5) COMO UNA NUEVA Y PROMETEDORA ESTRATEGIA ANTIFIBROGÉNICA EN EL HÍGADO

Á. Clavería¹, M. Bárcena-Varela¹, L. Colyn¹, S. Barace¹, J.M. Herranz^{1,2}, M. Arechederra¹, C. Berasain^{1,2}, M.A. Ávila^{1,2} y M.G. Fernández-Barrena^{1,2}

¹Programa de Hepatología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Actualmente no se disponen de terapias efectivas para la fibrosis hepática. La activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) es clave en la fibrogénesis. Esta activación conlleva un profundo remodelado epigenético que controlará en última instancia la expresión de cientos de genes implicados. Certos tipos de histona deacetilasas (HDACs), en especial las HDACs de Clase I (HDAC-I), se han identificado como activadoras del proceso fibrogénico y su inhibición es capaz de frenarlo. Sin embargo, la mayoría de los inhibidores de HDACs (HDACi) presentan graves efectos adversos por su falta de especificidad. Por otro lado, se ha observado cómo tras la activación de las HSC se produce un detrimento de la vía de señalización mediada por el GMP cíclico (cGMP). Esto es debido en parte a la menor disponibilidad de NO, activador natural de la guanilato ciclasa soluble (sGC), pero también a una menor expresión de la sGC y de la proteína quinasa G (PKG), mediadora de los efectos del cGMP. La represión de la expresión de la sGC ha sido en parte atribuida a mecanismos epigenéticos. Estas alteraciones son relevantes en la fibrosis, pues la activación de sGC, y por lo tanto el incremento de los niveles de cGMP en la HSC, inhiben el proceso fibrogénico. De acuerdo a estas premisas, hemos desarrollado un nuevo tipo de inhibidores duales primeros en su clase, cuya cabeza de serie es el compuesto CM414, que combinan una actividad inhibidora HDAC-I, junto con una actividad inhibidora de la enzima fosfodiesterasa 5 (PDE5), encargada de degradar el cGMP. De este modo, en una misma molécula se combinan dos potenciales estrategias antifibróticas que pueden resultar complementarias y sinérgicas. El tratamiento de las HSC humanas LX2 con CM414 inhibió muy eficazmente la actividad HDAC-I, incrementando significativamente la acetilación de histonas. Observamos una relevante inducción de la expresión de sGC y PKG. Estas respuestas, junto con la inhibición de la PDE5 condujeron a un incremento muy significativo de los niveles de cGMP lo cual se vio reflejado en la fosforilación de la proteína VASP (P-Ser-239), diana directa de PKG. El tratamiento con CM414 modificó significativamente el perfil de expresión génica inducido por el TGFβ en las células LX2, impidiendo la transcripción de genes profibrogénicos como *α-SMA*, *Col1a1* o *PDGFRβ*. Asimismo, observamos un prometedor efecto antifibrótico in vivo

en un modelo de daño o hepático agudo inducido por una única administración de CCl₄. Detectamos una inhibición significativa de la activación de las HSC en los ratones tratados con CM414, sin indicios aparentes de toxicidad. La inhibición dual de HDAC-I y PDE5 puede constituir una nueva estrategia antifibrótica. Nuestros resultados apoyan la realización de estudios en modelos de daño hepático crónico y fibrosis.

20. IMPLICACIÓN DEL FACTOR DE SPLICING SLU7 EN LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA

M. Recalde¹, M. Gárate¹, M. Jiménez¹, M. Elizalde¹, M. Azkona¹, M.A. Ávila^{1,2,3}, M. Arechederra^{1,2} y C. Berasain^{1,2,3}

¹Programa de Hepatología, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, España.

²Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA, Pamplona, España. ³CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Objetivos: Nuestros resultados más recientes demuestran que el factor de *splicing* SLU7 es esencial para la supervivencia de las células tumorales, incluidas las de hepatocarcinoma. Además, SLU7 es necesario para la correcta regeneración de los hepatocitos tras el proceso de hepatectomía parcial. Común en ambos contextos es el aumento de la proliferación celular. Hemos demostrado que SLU7 es necesario para la correcta progresión del ciclo celular y el mantenimiento de la integridad genómica. Durante la división celular, y con el objetivo de preservar la metilación del ADN, la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) copia los patrones de metilación del ADN de la hebra madre a las hebras hijas. Además, este mecanismo epigenético reversible tiene una función clave en la regulación de la expresión génica. Varios estudios publicados recientemente muestran que el grado de metilación del ADN controla el procesamiento de los intrones y exones durante el proceso de *splicing*, sugiriendo un “*link*” entre epigenética y *splicing*. En base a estos antecedentes, en el presente trabajo nos proponemos estudiar si existe una regulación cruzada entre el factor de *splicing* SLU7 y la metilación del ADN.

Métodos: Tras el silenciamiento de SLU7 con siRNAs en un amplio panel de líneas celulares transformadas de distintos orígenes (de hígado, colon, pulmón, mama o cérvix), se determinó la expresión de DNMT1 por qPCR y *Western blot*. Se midió la metilación global y específica de genes concretos y se estudió el mecanismo de regulación cruzada entre SLU7 y DNMT1 por diversas técnicas moleculares. Asimismo, esta regulación se estudió en otros contextos de célula no transformada y tras hepatectomía parcial en ratones control y deficientes de SLU7.

Resultados: El silenciamiento de SLU7 provoca una caída significativa de los niveles de proteína de DNMT1, sin afectar a su mRNA, en distintas líneas celulares transformadas. Como consecuencia, también observamos una caída de la metilación global del ADN y la re-expresión de genes concretos regulados por metilación. Además, SLU7 es necesario para mantener la expresión de DNMT1 en un contexto de célula normal proliferante, como por ejemplo durante el proceso de regeneración tras hepatectomía parcial. Ensayos de co-inmunoprecipitación revelan que SLU7 y DNMT1 interactúan entre sí.

Conclusiones: Nuestros resultados muestran por primera vez que el factor de *splicing* SLU7 es esencial para mantener la expresión de DNMT1 en el contexto de célula proliferante. SLU7 estabiliza a la proteína DNMT1 a través de una interacción directa con ella. Así, el silenciamiento de SLU7 provoca la rápida caída de DNMT1 y como consecuencia una caída global de la metilación de ADN. Profundizar en los mecanismos que controlan la expresión génica y su desregulación en situaciones patológicas puede ayudar a identificar y desarrollar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas.

21. METOXIEUGENOL PROMUEVE LA DESACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS Y ATENÚA LA FIBROSIS HEPÁTICA INDUCIDA POR CCL4 EN RATÓN

B. de Souza Basso¹, G. Viegas Haute¹, M. Ortega-Ribera², C. Luft¹, G. Luana Antunes¹, M. Scherer Bastos³, L. Pfeiff Carlessi¹, V. Giancarlo Levorse¹, E. Cassel⁴, E. Romanato Santarém¹, J. Gracia-Sancho^{2,5,6} y J. Rodrigues de Oliveira¹

¹PUCRS, Escola de Ciências, Laboratório de Pesquisa em Biofísica Celular e Inflamação, Porto Alegre, Brasil. ²IDIBAPS, Liver Vascular Biology Research Group, Barcelona, España. ³PUCRS, Escola de Ciências, Laboratório de Biotecnologia Vegetal, Porto Alegre, Brasil. ⁴PUCRS, Faculdade de Engenharia, Laboratório de Operações Unitárias, Porto Alegre, Brasil. ⁵CIBEREHD, España. ⁶Hepatology, Department of Biomedical Research, University of Bern, Suiza.

Introducción y objetivos: Metoxieugenol (4-Alil-2,6-dimetoxifenol; MET) es un compuesto natural presente en hierbas y especias como el safrán o la nuez moscada, utilizado en la industria alimentaria como aditivo debido a su sabor. Importantly, posee propiedades terapéuticas en enfermedades que cursan con inflamación. Nuestro objetivo fue investigar los efectos de MET en la regulación del fenotipo hepatocitario y la activación la célula hepática estrellada (HSC) y estudiar qué papel juega en la modulación de la fibrosis hepática en ratón.

Métodos: *In vitro*: HSC activadas de ratón (GRX) fueron tratadas con MET (30-250 μ M) durante 72h. La citotoxicidad del tratamiento se evaluó mediante el ensayo de MTT y la liberación de LDH al medio de cultivo. El fenotipo de las HSC se caracterizó a partir de la expresión de ARNm de los marcadores de activación α SMA y TGF β , la tinción Oil Red y el ensayo de contracción en geles de colágeno (n = 4). Los niveles de estrés oxidativo se evaluaron mediante TBARS y la liberación de LDH en células HepG2 pretratadas con 30 μ M de MET y estimulados con CCl₄ durante 6 horas (n = 4). *In vivo*: ratones BALB/c recibieron CCl₄ y MET (0,25 mg/kg i.p.) o vehículo durante 10 semanas en días alternos desde el inicio de la administración del tóxico (n = 9 por grupo). Se analizaron marcadores séricos y la expresión génica/proteica de marcadores específicos. El análisis histológico (H&E y Sirius Red) permitió analizar semi-cuantitativamente la esteatosis, el ballooning, la inflamación lobulillar y la fibrosis hepática. La dosis del tratamiento seleccionada se calculó considerando tablas de administración a humanos y utilizando ratios humano/ratón bien establecidos.

Resultados: *In vitro*: el tratamiento con MET promovió la desactivación de las HSC evidenciado por una disminución de su proliferación (-40%), una mejora de sus marcadores de activación a nivel de ARNm (-60% α SMA, -90% TGF β , +500 veces PPAR γ respectivamente), un incremento en las gotas lipídicas intracelulares (+50%) y una reducción de la contracción celular (-20%). MET también protegió a las células HepG2 frente al tratamiento con CCl₄ reduciendo sus niveles estrés oxidativo (-40% en TBARS; -20% en liberación de LDH). Todo p < 0,05. *In vivo*: la administración de MET protegió a los ratones contra el desarrollo de enfermedad hepática crónica. Los animales tratados con MET presentaron una reducción en los niveles de ALT (-50%), una mejora en todos los marcadores histológicos (a destacar -35% en fibrosis), reducción significativa en la expresión génica de α SMA, Col-1, TNF α y IL-6 (-15, -200, -5 y -40 veces respectivamente), acompañado de una reducción en los niveles proteicos de NF- κ B (-50%). Todo p < 0,05.

Conclusiones: Proponemos metoxieugenol como una potencial nueva terapia nutracéutica para mejorar la fibrosis hepática. Experimentos adicionales arrojarán luz al mecanismo molecular involucrado en el efecto terapéutico del compuesto así como su efecto en células primarias humanas.

22. DELETION OF XBP1 IN LIVER PARENCHYMAL CELLS AMELIORATES ACETAMINOPHEN (APAP)-INDUCED HEPATOTOXICITY VIA ACTIVATION OF IRE1 ALPHA-JNK1-ATG5-DEPENDENT AUTOPHAGY

H. Ye^{1,2}, K. Zheng^{1,2}, Y.A. Nevzorova^{2,3,4}, B. Martín-Adrados^{1,2}, L.J. Nelson⁵, M. Gómez del Moral⁶, I. Asensio^{7,8,9}, J. Vaquero^{7,8,9}, R. Banares^{7,8,9}, E. Martínez-Naves^{1,2} and F.J. Cubero^{1,2}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ORL, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain.

²12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, Spain.

³Department of Genetics, Physiology and Microbiology, Faculty of Biology, Complutense University, Madrid, Spain. ⁴Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany. ⁵Institute for Bioengineering (IBioE), Human Tissue Engineering, Faraday Building, The University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK. ⁶Department of Cell Biology, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain.

⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁸Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Spain.

Introduction and objectives: Drug-induced liver injury (DILI) is a leading cause of acute liver injury, including acetaminophen (APAP) overdose. APAP-mediated hepatotoxicity induces the unfolded protein response (UPR), a signaling system that triggers endoplasmic reticulum (ER) stress. However, the mechanisms underlying ER stress remains poorly understood, thus dampening the chances of pharmacologic therapy for DILI patients.

Methods: Mice harboring a conditional floxed allele of XBP1 (XBP1 f/f) were crossed with Alb-Cre expressing strain to obtain a liver parenchymal cells (LPCs)-specific knockout of XBP1 (XBP1 Δ hepa). For these experiments fasting male mice aged 10-12 weeks, were challenged with an intraperitoneal injection of APAP (500 mg/kg). For IP injection, APAP is first dissolved in DMSO then diluted to 50 mg/ml with PBS (the final concentration of DMSO is 0.09%). Control mice received an equivalent volume of PBS with DMSO. Mice were sacrificed from 0-48 hours later and tissues collected. Histopathological examination of livers, immunofluorescence (IF) and immunohistochemistry (IHC), Western Blot, Real Time (RT) - qPCR studies and transmission electron microscopy (TEM) were performed.

Results: Mice with deletion of XBP1 in LPCs showed significantly less sensitivity to APAP Δ hepa than floxed littermates. Twenty-four hours later, XBP1 animals displayed a significant decrease in serum ALT, AST and LDH levels in response to 500 mg/kg of APAP, compared f/f with XBP1 mice. Concomitantly, reduced necrotic foci in the liver parenchyma, TUNEL- detected hepatocyte death and maintenance of hepatocyte polarity - evaluated with ZO-1 IF - Δ hepa was characteristic of XBP1 animals. Less hepatic lipid accumulation evidenced by Oil Red O (ORO) staining alongside triglyceride and cholesterol levels were dramatically reduced in livers of XBP1 Δ hepa mice. Transcription of CYP2E1 was drastically diminished in XBP1 mice, associated with significantly lower oxidative stress (eg: 4HNE and DHE). Next, we investigated the UPR in these conditions. Increased mRNA and protein expression of pIRE α , Δ hepa associated with decreased BIP, CHOP and JNK activation were observed in XBP1 group. TEM analysis showed abundance of lipid bodies and autophagosomes in XBP1 Δ hepa animals. Interestingly, depletion of XBP1 in LPCs triggered JNK1 and ATG5 overexpression.

Conclusions: Our study overall demonstrated that ablation of XBP1 in LPCs ameliorates APAP-derived DILI via activation of autophagy in an IRE1 α -JNK1-ATG5-dependent mechanism. This finding provides the basis for therapies targeting the restoration of LPCs function after acute liver injury.

23. PAPEL DIFERENCIAL DE LA IL-1B EN LAS ALTERACIONES DE LA MEMORIA ESPECIAL Y NO ESPECIAL INDUCIDAS POR LA NEUROINFLAMACIÓN EN RATAS CON HIPERAMONEMIA CRÓNICA

L. Taoro-González¹, A. Cabrera-Pastor², C. Montoliu², M. Sancho-Alonso¹, Y.M. Arenas¹, F. Messeguer Estornell¹, T. Balzano¹, N. El Mili¹ y V. Felipo¹

¹Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

²INCLIVA, Valencia, España.

La neuroinflamación, la activación de la microglía y el aumento de IL-1b en cerebro contribuye al deterioro cognitivo leve en diversas enfermedades neurológicas, incluyendo la encefalopatía hepática mínima y en hiperamonemia. Los mecanismos implicados no se conocen bien. Diferentes tipos de memoria y de aprendizaje se modulan por diferentes circuitos neuronales que incluyen áreas de la corteza cerebral y el hipocampo. El deterioro cognitivo inducido por la hiperamonemia crónica incluye alteraciones en la memoria especial y no especial. En este estudio analizamos el papel de la IL-1b en el deterioro de diferentes tipos de aprendizaje y memoria en ratas hiperamonémicas: el reconocimiento de objetos nuevos o de la nueva localización de objetos, el aprendizaje espacial y la memoria de trabajo y de referencia. Analizamos cuales de estos tipos de aprendizaje y memoria están modulados por la IL-1b bloqueando el receptor de IL-1b *in vivo* en ratas control e hiperamonémicas. Analizamos los mecanismos implicados en el deterioro cognitivo inducido por la IL-1b mediante técnicas de inmunohistoquímica y western blot. Comprobamos que el bloqueo del receptor de IL-1b con un antagonista endógeno (IL-1Ra) administrado intracerebralmente revierte la activación de microglía en ratas hiperamonémicas en hipocampo, corteza peririnal (PER) y prefrontal (PFC), pero no en la corteza postrinal (POR). Esto se asoció a una recuperación del reconocimiento de objetos nuevos y de la memoria de trabajo, pero no de las tareas que implican un componente espacial (reconocimiento de nueva localización de objetos o memoria de referencia). Esta recuperación del reconocimiento de objetos nuevos y de la memoria de trabajo va asociada a cambios en la expresión en membrana de subunidades de los receptores de glutamato del tipo NMDA y AMPA en hipocampo. Los resultados obtenidos indican que: La hiperamonemia induce una activación de microglía dependiente de IL-1b que altera el circuito PER→hipocampo, alterando tareas no espaciales, que se restauran por el tratamiento con IL-1Ra. La hiperamonemia induce una activación de microglía, independiente de IL-1b en las conexiones POR→hipocampo, alterando tareas espaciales, que no se restauran por el tratamiento con IL-1Ra. Las alteraciones inducidas por la hiperamonemia en la memoria de trabajo espacial serían debidas a la inducción por la IL-1b de la activación de microglía en el circuito hipocampo→PFC, que también se restauran por el antagonista del receptor de IL-1b. Estos resultados indican que en hiperamonemia y encefalopatía hepática, la IL-1b está implicada en el deterioro de la memoria no espacial inducido por la neuroinflamación, mientras que el deterioro de la memoria espacial estaría mediado por otros factores pro-inflamatorios distintos de la IL-1b.

24. EL TRATAMIENTO CON BICUCULINA REDUCE LA NEUROINFLAMACIÓN EN HIPOCAMPO Y MEJORA EL APRENDIZAJE ESPACIAL Y LA ANSIEDAD EN RATAS HIPERAMONÉMICAS. PAPEL DE LOS RECEPTORES DE GLUTAMATO

M. Malaguarnera, M. Llinasola, T. Balzano, B. Gómez-Giménez, C. Antúnez-Muñoz, N. Martínez Alarcón, R. Madhania y V. Felipo

Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España.

La hiperamonemia es un factor esencial en la inducción de la encefalopatía hepática. Hemos comprobado anteriormente que la

neurotransmisión GABAérgica está alterada en cerebro de ratas hiperamonémicas, estando aumentada en cerebelo e hipocampo. Hipotetizamos que en las ratas hiperamonémicas y en pacientes con encefalopatía hepática mínima: a) el aumento del tono GABAérgico contribuye a la inducción de la neuroinflamación, que se reduciría si disminuimos el tono GABAérgico; b) esto mejoraría el aprendizaje y la memoria espacial y c) la mejora del aprendizaje y la memoria estaría mediada por la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica en hipocampo. Para evaluar estas hipótesis tratamos crónicamente (diariamente durante 4 semanas) ratas control e hiperamonémicas con bicuculina, un antagonista del receptor GABAA, para reducir la activación de estos receptores. Evaluamos el efecto del tratamiento con bicuculina sobre la neuroinflamación en hipocampo, analizando la activación de microglía y astrocitos y el contenido de IL-1b. También analizamos el efecto sobre la neurotransmisión glutamatérgica, midiendo la expresión en membrana de subunidades de los receptores NMDA y AMPA y el efecto sobre el aprendizaje y memoria espacial en el laberinto radial de 8 brazos y sobre la ansiedad. El tratamiento con bicuculina revierte la activación de astrocitos y el aumento de IL-1b en hipocampo. No revierte la activación de microglía cuando esta se analiza mediante medición de parámetros morfológicos (perímetro, área), pero parece modificar el tipo de activación de pro-inflamatoria a anti-inflamatoria. La bicuculina revierte las alteraciones en la expresión en membrana de las subunidades GluA1 y GluA2 de receptor AMPA y de la subunidad NR2B, pero no las de las subunidades NR1 y NR2A del receptor NMDA. El tratamiento con bicuculina restaura el aprendizaje espacial y la memoria de trabajo en ratas hiperamonémicas y reduce su ansiedad. Estos datos indican que en ratas hiperamonémicas, el aumento de la activación de los receptores GABAA en hipocampo contribuye a la inducción de algunos aspectos de la neuroinflamación (activación de astrocitos) y de algunas de las alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica, que contribuyen al deterioro del aprendizaje y la memoria espacial y al aumento de la ansiedad. La modulación de la neurotransmisión GABAérgica podría mejorar la función cognitiva y la ansiedad en pacientes con encefalopatía hepática mínima.

25. MARAVIROC, A CCR5 ANTAGONIST, PREVENTS HEPATOCELLULAR CARCINOMA DEVELOPMENT BY SUPPRESSING MACROPHAGES AND THE LIVER PROGENITOR CELL RESPONSE IN A MURINE CHRONIC LIVER DISEASE MODEL

A. Passman^{1,2}, R.P. Strauss^{1,2}, S.B. McSpadden^{1,2}, M.L. Finch-Edmondson^{1,3,2}, A.S. Kramer^{1,2}, K.H. Woo², L.A. Diepeveen^{1,2}, W. Zhao¹, J.R. Blanco⁴, A. Martínez⁵, R. London^{1,2}, B.A. Callus^{6,1}, C.L. Elsegood^{7,1,2}, M.V. Baker¹, G.C.T. Yeoh^{1,2} and L. Ochoa-Callejero⁵

¹School of Molecular Sciences, University of Western Australia, Crawley, WA, Australia. ²Centre for Medical Research, Harry Perkins Institute of Medical Research, Nedlands, WA, Australia.

³Cerebral Palsy Alliance Research Institute, Discipline of Child and Adolescent Health, The Children's Hospital at Westmead Clinical School, The University of Sydney, NSW, Australia.

⁴Infectious Diseases Area, Hospital San Pedro-Center for Biomedical Research of La Rioja, Logroño, Spain. ⁵Oncology Area, Center for Biomedical Research of La Rioja, Logroño, Spain.

⁶Centre for Comparative Genomics, Murdoch University, Murdoch, WA, Australia. ⁷School of Biomedical Science, Curtin Health Innovation Research Institute, Curtin University, Bentley, WA, Australia.

Objectives: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer but ranks second in cancer-related deaths because

molecular and cellular mechanisms that cause HCC remain poorly understood, detection is often at late stages and treatments are largely ineffective. Studies suggest that macrophages and liver progenitor cells (LPC) are linked to HCC development.

Methods: The effects of Maraviroc (MVC), a CCR5 antagonist, was evaluated in the choline-deficient, ethionine-supplemented (CDE) dietary model of HCC.

Results: Mice fed the CDE diet (CDE) sustained liver injury, characterised by fibrosis, apoptosis, and ultimately HCC within 4 months. In contrast, mice fed the CDE diet and treated with MVC (CDE+MVC) displayed reduced liver injury and tumour burden. We hypothesize that MVC suppresses HCC development by attenuating the LPC response. Indeed, MVC reduces LPC numbers in CDE mice by 54%. Transcript abundance of several LPC-associated genes (*Sox9*, *Ncam1*, *Ck19*, *Cd133*, *M2pk*, *Cd24a*) correlated with this reduction. The CDE diet activates LPCs through an inflammatory response which elevates cytokines that induce proliferation through the AKT pathway. We confirm that MVC attenuates inflammation by reducing numbers of infiltrating CD45⁺ inflammatory cells and F4/80⁺ macrophages, as well as their migration.

Conclusions: These data provide strong evidence that MVC attenuates inflammatory cell recruitment to the liver, decreasing LPC numbers in liver of CDE-fed mice. Together with a previous study, these data suggest that MVC has potential as a therapeutic agent in chronic liver diseases where LPC numbers are increased and the incidence of HCC is enhanced.

Carcinoma hepatocelular

26. NUEVOS BIOMARCADORES PROTEICOS EN VESÍCULAS EXTRACELULARES DE SUERO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL COLANGIOCARCINOMA (CCA) EN PACIENTES CON COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (PSC)

A. Lapitz¹, M. Azkargorta^{2,3}, C. O'Rourke⁴, A. Arbelaiz⁵, A. Lacasta¹, M. Vesterhus⁶, P. Milkiewicz⁷, R. Jiménez-Agüero¹, I. Riaño¹, A. Landa¹, C. Ibarra⁸, J. Bustamante⁹, M.J. Perugorria^{1,3,9}, L. Bujanda^{1,3}, J.M. Falcón-Pérez^{10,3,9}, P. Rodríguez¹, J.B. Andersen⁴, F. Elortza², T. Folseraas⁶, T.H. Karlsen⁶ y J.M. Banales^{1,3,9}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastián, España.

²Proteomics Platform, CIC bioGUNE, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, España. ³National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), ISCIII, Madrid, España. ⁴Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca. ⁵Sorbonne Université, INSERM, Saint-Antoine Research Center, Paris, Francia.

⁶Norwegian PSC Research Center, Department of Transplantation Medicine, Division of Surgery, Inflammatory Medicine and Transplantation, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Noruega. ⁷Liver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Polonia. ⁸Hospital of Cruces, Bilbao, España. ⁹Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España. ¹⁰Laboratory of exosomes, CIC bioGUNE, Derio, España.

Introducción: El colangiocarcinoma (CCA) incluye un conjunto heterogéneo de tumores biliares con muy mal pronóstico. Su etiología es generalmente desconocida, aunque existen ciertas patologías de riesgo como la colangitis esclerosante primaria

(PSC). En la actualidad, no existen métodos diagnósticos no invasivos, tempranos y precisos para el diagnóstico del CCA. En este sentido, en los últimos años, se ha puesto de manifiesto el potencial de las vesículas extracelulares (EVs) como fuente de posibles biomarcadores mínimamente invasivos, ya que son contenedores de biomoléculas que se encuentran en los fluidos biológicos. Por ello, nos planteamos caracterizar el contenido proteico de las EVs en suero y determinar su valor como biomarcadores para el CCA.

Métodos: Las EVs se aislaron a partir de suero de pacientes con PSC (n = 39), CCA (n = 30; etiología desconocida), PSC-CCA (n = 25) así como de individuos sanos (n = 41) mediante ultracentrifugación diferencial. La caracterización de las EVs se realizó con microscopía electrónica de transmisión (TEM), *nanoparticle tracking analysis* (NTA, Nanosight) e *immunoblot*. El contenido proteico de estas vesículas fue determinado por proteómica basada en espectrometría de masas. La eficacia diagnóstica de las proteínas fue evaluada en dos cohortes de pacientes (análisis de las curvas ROC con *IBM SPSS statistics*). Además, la expresión (mRNA) de los biomarcadores candidatos fue evaluada en dos cohortes independientes de tejido tumoral y adyacente de pacientes con CCA (TCGA y Copenhagen), así como en células de CCA y colangiocitos normales.

Resultados: Las EVs aisladas presentan una morfología redondeada (TEM), un diámetro similar (180nm; NTA) y marcadores típicos de EVs tales como CD9, CD63 y CD81 (*immunoblot*). Mediante espectrometría de masas, se identificaron 635 proteínas en total y el análisis proteómico reveló un perfil proteico diferencial en los pacientes con PSC, PSC-CCA, CCA, e individuos sanos. Ciertas proteínas identificadas mostraron un alto valor diagnóstico para el CCA (PIGR aumentado: AUC 0,96, HEP2 disminuido: AUC 0,865), y para el diagnóstico del CCA en pacientes con PSC (FIBG aumentado: AUC 0,859 y HEMO disminuido AUC 0,859). Algunas de estas proteínas mostraron cambios similares en tejido tumoral de CCA en dos cohortes independientes de pacientes, así como en células de CCA en comparación con tejido adyacente al tumor o colangiocitos normales, respectivamente.

Conclusiones: Las EVs de suero contienen biomarcadores proteicos precisos para el diagnóstico del CCA, algunos de ellos comunes para los diferentes CCAs y otros específicos para los de etiología PSC. La abundancia en EV de suero de ciertas proteínas correlaciona con su expresión en tejido tumoral y células de CCA, pudiendo jugar un papel en la patogenia de la enfermedad.

27. ANÁLISIS POR SECUENCIACIÓN MASIVA DEL DNA CIRCULANTE EN CARCINOMA HEPATOCELULAR: UNA NUEVA HERRAMIENTA NO INVASIVA PARA DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES

M. Higuera¹, E. Vargas Accarino¹, J. Gregori^{1,2,3}, M. Torrens¹, M. Guerrero Murillo¹, M. Teresa Salcedo⁴, J. Martínez-Campriciós⁵, M. Pons⁵, I. Bilbao⁶, F. Rodríguez-Frías^{2,7}, J. Quer^{1,2} y B. Mínguez^{1,2,5}

¹Grupo de Investigación en Enfermedades Hepáticas, Vall d'Hebron Institut de Recerca, VHIR, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto Carlos III, Madrid, España. ³Roche Diagnostics S.L, Sant Cugat del Vallés, España. ⁴Servicio de Anatomía Patológica; ⁵Servicio de MII-Hepatología; ⁶Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática; ⁷Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción: Debido al incremento global del carcinoma hepatocelular (CHC), urge encontrar biomarcadores no invasivos que puedan guiar el tratamiento y reducir la mortalidad. El análisis del

cfDNA podría ser una nueva herramienta no invasiva interesante, que proporcione información molecular y con potencial aplicabilidad clínica en el diagnóstico, seguimiento y el estimación pronóstica de pacientes con CHC. Nuestro objetivo es evaluar la precisión del cfDNA como biomarcador en el CHC.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 25 pacientes con CHC en estadios iniciales sometidos a tratamiento quirúrgico y se secuenciaron 5 de los genes más relevantes/ prevalentes en CHC en tejido tumoral, tejido adyacente, sangre total y cfDNA. Se incluyeron 7 controles sanos.

Resultados: Los pacientes analizados fueron un 80% hombres. El 92% presentaba CHC único, con una mediana de 3,5 cm de tamaño. El 32% presentaba hepatopatía por VHC. Los niveles de cfDNA fueron significativamente más altos en pacientes con CHC ($2,2 \pm 0,37$ ng/ul) que en controles ($0,7 \pm 0,12$ ng/ul), correlacionando de forma positiva con el grado de diferenciación tumoral y niveles elevados de AFP. Se detectaron una media de 4 y 1,6 mutaciones por paciente en el cfDNA y el tejido tumoral respectivamente. La concordancia entre las mutaciones detectadas en el tejido tumoral y el cfDNA fue del 57%. La distribución de las mutaciones fue en el CHC: TERT 76% TP53 28% CTNNB1 20% y ARI-D1a 4% y en el cfDNA: TERT 92% TP53 72% CTNNB1 12% AXIN1 24% y ARID1a 8%. El análisis evolutivo de mutaciones en el cfDNA de un paciente evidenció la desaparición de estas, después del tratamiento curativo durante los primeros 20 meses de seguimiento, momento en el que se detectaron de nuevo mutaciones en TERT y TP53, así como un aumento de los niveles de cfDNA. El paciente presentó un nuevo CHC a los 37 meses de seguimiento, 17 meses después de la detección de nuevas mutaciones en el cfDNA. Además, el análisis de muestras de cfDNA previas al diagnóstico de CHC en dos de los pacientes detectó una mutaciones en TERT a frecuencias de entre el 8% y el 5% 10 y 12 meses antes del diagnóstico en cada uno de los pacientes, presentando una frecuencia de mutación del 10% y el 38% respectivamente en el momento de la resección.

Conclusiones: El análisis del cfDNA permite la detección de mutaciones en los genes alterados más prevalentes en la hepatocarcinogénesis. La mayoría de estas mutaciones coinciden con las presentes en el tejido tumoral y además, se evidencian otras no presentes en la muestra tisular, lo que sugiere que el cfDNA podría estar capturando más información, que la heterogeneidad tumoral dificulta en muestras tumorales parciales. Su detección precoz parece tener implicaciones diagnósticas relevantes y su seguimiento en el tiempo, capacidad predictiva diagnóstica y pronóstica que podría optimizar el manejo clínico del CHC.

28. IMPACTO DE UNA ESTRATEGIA LOCAL DE DOWNSTAGING(DS) EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO POR HEPATOCARCINOMA

A. Fernández Yunquera

Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Objetivos: Analizar el impacto de una estrategia de downstaging (DS) en la supervivencia libre de recidiva tras el trasplante.

Métodos: Evaluación prospectiva de un protocolo DS entre 2012-2017 adaptado a las características individuales de los pacientes. Pacientes con reducción de la masa tumoral a Milán in se siguieron 3-6 meses para valorar progresión. Una vez incluidos en lista eran priorizados localmente. Análisis: modelo de Cox multivariante: edad, etiología, tamaño tumoral, alfafetoproteína pretrasplante, microinvación en explante, grado de diferenciación, progresión dentro de Milán. Se seleccionaron para el modelo final variables con $p < 0,15$.

Resultados: Se trasplantaron 79 CHC, 13 (16,45%) con DS eficaz (TACE 5; TACE + radiofrecuencia: 6; Yttrio+TACE: 1; TACE+RF+Yttrio: 1). Tamaño tumoral medio en el momento de la DS de 75,7 mm (20,02). No hubo diferencias en etiología, MELD, alfafetoproteína. Los pacientes DS fueron más jóvenes [53,5 (2,8) vs 56,8 (5,9) años; $p = 0,005$] 14 pacientes (17,7%) presentaron recidiva o fallecieron. La supervivencia global libre de recidiva fue de 93% y 85% a 1 y 3 años, sin diferencias entre los pacientes con y sin DS (92% vs 93% y 64% vs 89% a 1 y 3 años; log-rank = 2,44; $p = 0,118$). En el análisis univariante, la microinvación vascular [(HR 2,41; IC95% 0,67-8,70); $p = 0,15$], el alcohol [(HR 3,37; IC95% 1,13-10,09); $p = 0,030$] y DS [(HR 2,47; IC95% 0,77-7,93); $p = 0,13$], se asociaron a la supervivencia libre de recidiva. En el análisis multivariado, únicamente el consumo de alcohol se asoció de forma independiente [(HR 3,41; IC95% 1,13-10,27); $p = 0,030$].

Conclusiones: Una estrategia selectiva de DS, permite la realización de trasplante en pacientes fuera de criterios de Milán sin impactar en la supervivencia libre de recidiva.

29. APLICABILIDAD DEL SCORE "SIX-AND-TWELVE" EN UNA COHORTE PROSPECTIVA DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN HEPÁTICA

M. Sanduzzi Zamparelli¹, M. Burrell², A. Darnell³, V. Sapena¹, M. Barrufet², P. Bermúdez², A. Sotomayor², N. Llarch¹, G. Iserte¹, E. Belmonte³, A. Forner¹, J. Rimola⁴, C. Ayuso⁴, J. Bruix¹ y M. Reig¹

¹BCLC group, Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²BCLC group, Radiology Department, Hospital Clínic, Barcelona, España. ³BCLC group, Radiology Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ⁴BCLC group, Radiology Department, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento recomendado para los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio BCLC-B y para los pacientes BCLC-A sin otra opción de tratamiento. El score "Six-and-twelve" divide a los pacientes candidatos a TACE de acuerdo a la suma del diámetro de la lesión de mayor tamaño y el número de lesiones y predice la supervivencia global (SG) de acuerdo a 3 puntos de corte ($G1 \leq 6$; $G2 > 6$ y ≤ 12 ; $G3 > 12$).

Objetivos: Evaluar la capacidad del score "Six-and-twelve" para predecir la (SG) en una cohorte prospectiva de pacientes tratados con TACE según esquema fijo a los 0-2-6 meses.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes candidatos a TACE entre 01/2014-03/2017 en el Hospital Clínic de Barcelona. Se analizó la SG de toda la cohorte y en cada uno de los estadios del BCLC según el score "Six-and-twelve".

Resultados: De un total de 105 pacientes (HCV 51,89% Child-Pugh-A 92,45% y BCLC-A/B: 46/59) incluidos, 90 recibieron al menos una sesión de TACE. La mediana de seguimiento de toda la cohorte fue de 24,4 meses y la SG 35,5 meses (IC95% 28,7-42,6). El score "Six-and-twelve" fue G1 en 60 pacientes, G2 en 30 y ningún paciente fue G3. La SG en los G1 fue de 42,6 meses (IC95% 29,8-49,0) y en los G2 de 29,0 (IC95% 21,1-36,2) un *C-index* de 0,54 (IC95% 0,46-0,62). Treinta y ocho pacientes G1 eran BCLC-A y 32 BCLC-B. Sin embargo, solo 5 pacientes BCLC-A fueron G2. La SG según el score "Six-and-twelve" fue similar al aplicarlo en los pacientes BCLC-A ($p = 0,39$) HR = 2,07 (IC95% 0,66-6,44) y BCLC-B ($p = 0,82$) HR = 0,85 (IC95% 0,42-1,7) por separados. La mediana de SG de G1 y G2 fue de 44,0 meses (IC95% 36,3-NE) y 36,2 (IC95% 17,8-NE) en pacientes BCLC A y de 27,6 (IC95% 22,3-49,0) y 28,7 (IC95% 18,4-35,5) en BCLC-B, respectivamente.

Conclusiones: La supervivencia en los pacientes G1 y G2 tratados con TACE es diferente pero su capacidad predictiva es muy baja. El score "Six-and-twelve" no identifica diferencias en la supervivencia cuando se analiza el estadio BCLC A y B por separado. Por lo cual, su utilidad en la práctica clínica es limitada, aunque se podría considerar una herramienta de estratificación en los ensayos clínicos.

30. LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN PORTAL Y EL TRATAMIENTO BILOBAR INFLUYEN EN EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON RADIOEMBOLIZACIÓN (TARE) CON ITRIO-90

L. Carrión Martín¹, L. Márquez Pérez¹, A. Clemente Sánchez¹, E. Ramón Botella², M. González-Leyte², M. Echenagusia², J. Orcajo Rincón³, D. Rincón¹, R. Bañares¹ y A. Matilla¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Radiología;

³Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción: La TARE es un tratamiento frecuentemente usado en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). Se ha sugerido la posible relación entre la TARE y el riesgo de deterioro de la hepatopatía y desarrollo de HTP. Mantener la función hepática es clave en la supervivencia de los pacientes. Nuestro objetivo fue conocer la incidencia de deterioro de función hepática en pacientes tratados con TARE y los factores asociados.

Métodos: Se incluyeron 63 pacientes consecutivos tratados con TARE (de febrero de 2012 a diciembre de 2018). Se analizaron variables clínicas, analíticas, del tumor y del procedimiento basalmente y a los tres meses del mismo. Se consideró "deterioro de función hepática" a la aparición de 1 o más de los siguientes factores: ascitis clínica, encefalopatía hepática o hemorragia por HTP, empeoramiento de MELD > 3 puntos alcanzando una puntuación > 9 o el empeoramiento de un estadio Child-Pugh (CP). Se consideró HTP clínicamente significativa (HTPCS) cuando existía un GPVH > 10 mmHg, había varices esofágicas o plaquetas < 85.000.

Resultados: La media de edad fue de 67,6 años (42-90) con un 88,9% de hombres. La mayoría de los pacientes eran estadios no precoces [10 (15,9%) A de la BCLC, 32 (50,8%) B y 21 (33,3%) C]. Un 58,7% de los pacientes había recibido tratamiento oncológico previo. Los pacientes eran cirróticos en el 76,2% de los casos, con función hepática conservada CP A5 o A6 (93,6% de los pacientes). La etiología más frecuente fue hepatitis C (33,3%) seguida de hepatitis C y enólica (23,8%) y enólica (17,5%). El tratamiento fue unilobar o segmentario en el 68,2% de los pacientes, siendo en el resto bilobar. La dosis media administrada fue de 2,12 GBq (0,47-11) y la mediana del ratio de dosis recibida por el tumor y el parénquima no tumoral fue 5,05 (1,3-82,57). Del total, un 58,1% progresaron con una media de tiempo de seguimiento de 19,6 meses y una mediana de tiempo a progresión de 5 meses. Casi un tercio de los pacientes (16/63; 25,4%) presentaron deterioro de función hepática a los 3 meses del tratamiento sin existir correlación con la progresión tumoral a los 3 meses (18 pacientes, el 28,6%). En el análisis univariante las variables asociadas con el deterioro de función hepática fueron: presencia de cirrosis [OR 8,85 (1,06-73,25, p = 0,014)], realización de tratamiento no selectivo bilobar [OR 3,1 (0,96-9,96, p = 0,056)], antecedente de descompensación clínica previa [OR 4,87 (1,00-23,27, p = 0,043)] y presencia de HTPCS [OR 12,50 (2,53-61,80, p = 0,000)]. En el análisis multivariante solo el tratamiento bilobar [(OR 3,86, 0,96-15,41 p = 0,057) y la presencia de HTPCS [(OR 14,18, 2,66-75,49 p = 0,000)] se asociaron con el deterioro de función hepática.

Conclusiones: La TARE en pacientes con CHC puede impactar sobre la función hepática y el riesgo de descompensación a los tres

meses, especialmente en pacientes con HTPCS o que reciban tratamiento bilobar. Estas variables pueden ser útiles en la selección de los pacientes candidatos a TARE.

31. PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ESTADIO 0 DE BCLC. CARACTERÍSTICAS Y SUPERVIVENCIA. COMPARACIÓN DE TERAPIAS ABLATIVAS PERCUTÁNEAS

M. Abanades Tercero¹, M. Romero Gutiérrez¹, T. Artaza Varasa¹, C. González de Frutos¹, J.J. Ciampi Dopazo², J.J. Sánchez Ruano¹, G. de la Cruz Pérez¹ y R.Á. Gómez Rodríguez¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Radiología Intervencionista, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, España.

Introducción: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la causa más frecuente de muerte en pacientes cirróticos. El estadio 0 de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) incluye tumores ≤ 2 cm, en estadio Child-Pugh A, con PS 0. Los tratamientos recomendados son ablación y resección quirúrgica, decisión condicionada por factores individuales.

Métodos: Se analizaron retrospectivamente las características y supervivencia de los pacientes con CHC estadio 0 (enero 2004-octubre 2019).

Resultados: De los 364 pacientes con CHC, 38 (10,4%) cumplían criterios de inclusión. Varones 81,6%. Mediana de edad 69 (45,5-84,7) años. Etiología de hepatopatía más frecuente: VHC (50%) y alcohol (34,2%). El 52,6% tenían HTP. El 26,3% tenían otro cáncer. La sospecha diagnóstica fue por cribado en 89,5%. El diagnóstico fue por cito-histología en 28,9%. Todos los nódulos menos 4 eran visibles en ecografía (89,5%), de las 24 RM realizadas se vio en 23 (95,8%), y de los 35 TC en 28 (80%). Mediana de AFP 4,2 (0-539) ng/ml. Tratamiento inicial: 84,3% ablación percutánea (etanolización 47,4% radiofrecuencia 34,3% y microondas 2,6%), 10,4% resección quirúrgica y 5,3% no tratados. Se remitieron a trasplante 34,2% y se trasplantaron 10,5%. Complicaciones en 5 pacientes (13,2%): 2 diseminación cutánea tras etanolización, (en 1 se realizó resección y TH 1 año posterior, y otra recibió tratamiento con sorafenib por recidiva intrahepática concomitante); 2 colección postquirúrgica resuelta espontáneamente; y 1 hemoperitoneo y colecistitis química tras etanolización autolimitados. La mediana de seguimiento fue 49,2 (3,9-117,8) meses. Se produjo remisión en 52,8% recidiva en 36,1% (< 2 años el 22,3% entre 2-5 años el 5,5% > 5 años el 8,3%); y no respuesta en 11,1%. La mediana de supervivencia global fue 73,9 ± 5 meses, con un 47,4% de éxitus (8 causa extrahepática y 10 hepática). Supervivencia acumulada: al año 100% a los 3 años 84,1% y a los 5 años 72,4%. La AFP y la bilirrubina (BR) fueron factores predictores de supervivencia, con medianas de supervivencia: AFP < 100 ng/ml 76,1 meses vs AFP ≥ 100 ng/ml 49,6 meses, p = 0,012; BR < 1 mg/dl 106,4 meses vs BR ≥ 1 mg/dl 63,8 meses, p = 0,007. La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con ablación percutánea (excluyendo puente al TH) fue del 66,9 ± 5,2 para etanolización vs 76,1 ± 7,9 para radiofrecuencia/microondas (p = 0,53).

Conclusiones: El 10,4% de los CHC se diagnosticaron en estadio 0. La detección fue principalmente por cribado. Preciso diagnóstico citohistológico un tercio. El TC visualizó menos lesiones. El tratamiento inicial principal fue la ablación, como terapia puente o con intención curativa. Las complicaciones fueron poco frecuentes, sin olvidar el riesgo de diseminación del tratamiento percutáneo, que no condicionó la actitud posterior. La AFP y la BR fueron factores predictores de supervivencia. La supervivencia de los pacientes tratados con ablación por etanolización vs radiofrecuencia/microondas no mostró diferencias estadísticamente significativas.

32. BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES METABOLÓMICOS EN SUERO PARA DISCRIMINAR ENTRE PACIENTES CON COLANGIOCARCINOMA DISTAL Y ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÁNCREAS

E. Herraiz^{1,2}, J.M. González-Santiago³, J.M. Banales^{2,4,5}, M.L. Gutiérrez⁶, A. Lapitz⁴, L. Muñoz-Bellvis⁷, A. La Casta⁴, E. Arretxe⁸, C. Alonso⁸, R.E. Castro⁹, M.A. Avila^{2,10}, M.L. Martínez-Chantar^{2,11}, M.J. Monte^{1,2}, E. Lozano^{1,2}, L. Bujanda^{2,4}, J.J.G. Marín^{1,2} y R.I.R. Macías^{1,2}

¹Laboratorio de Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), Universidad de Salamanca, IBSAL, Salamanca, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca, España. ⁴Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/ EHU), San Sebastián, España. ⁵IKERBASQUE, Fundación Vasca para la Ciencia, Bilbao, España. ⁶Centro de Investigación del Cáncer, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, IBSAL, CIBERONC, Salamanca, España. ⁷Servicio de Cirugía Gastrointestinal, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, CIBERONC, Salamanca, España. ⁸OWL Metabolomics, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio, España. ⁹Facultad de Farmacia, Universidad de Lisboa, Portugal. ¹⁰División de Hepatología, CIMA- Universidad de Navarra, Pamplona, España. ¹¹Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, CIC bioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio, España.

Introducción y objetivos: El diagnóstico diferencial de las lesiones localizadas en la cabeza del páncreas es un reto, ya que el colangiocarcinoma distal (dCCA) y el adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) comparten síntomas y son indistinguibles por técnicas de imagen. Sin embargo, las opciones terapéuticas para cada tipo de tumor son diferentes. En la actualidad no existen biomarcadores séricos precisos que permitan el diagnóstico precoz y diferencial de estos tumores de manera mínimamente invasiva. En este sentido, las ciencias ómicas están permitiendo identificar biomarcadores no invasivos para distintas enfermedades, incluidos distintos tipos de tumores. El objetivo de este trabajo fue determinar los perfiles metabolómicos en suero de pacientes con diagnóstico de dCCA o PDAC con el fin de identificar biomarcadores que permitan un diagnóstico diferencial.

Métodos: Se obtuvieron extractos en cloroformo/ metanol y metanol a partir de suero de pacientes con diagnóstico confirmado por anatomía patológica de dCCA o PDAC, procedentes de los Hospitales Universitarios de Donostia y Salamanca, así como de sujetos sanos (n = 40 por grupo divididos en una cohorte de investigación y una de validación) que se analizaron por UHPLC-MS para la determinación de aminoácidos y distintos tipos de lípidos.

Resultados: Se detectaron un total de 484 metabolitos en las muestras de suero que se incluyeron en los análisis multivariados y univariados. En ambas cohortes se encontraron diferencias en varios metabolitos entre los pacientes con tumores respecto a los sujetos control, destacando un incremento de triglicéridos, diglicéridos y ácidos biliares en sujetos con dCCA, y un aumento de casi todos los triglicéridos, diglicéridos y diacilglicerolfosfatidiletanolaminas en los pacientes con PDAC, además de ácidos biliares, ácidos grasos y fosfatidilinosítoles. Aunque se encontraron pocos cambios en los metabolitos circulantes en la comparación de los dos tipos de adenocarcinomas, hay que destacar un descenso en triglicéridos poliinsaturados, fosfatidiletanolaminas y lisofosfatidiletanolaminas en el suero de pacientes con dCCA y un aumento de algunos esteroides.

Conclusiones: Cambios específicos en las concentraciones de varios metabolitos en suero tienen utilidad para diferenciar pacientes con dCCA de pacientes con PDAC y también para el diagnóstico precoz de estos tumores.

33. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN MONGOLIA

M. Puigvehí^{1,2}, M. Torres-Martín¹, M. Maeda¹, T. Leonel³, H. Wang⁴, V. Orlando³, M. García-López³, W. Qiang Leow^{5,1}, C. Montironi⁶, G. Campreciós¹, S. Torrecilla⁶, C. Enkhbold⁷, E. Taivanbaatar⁷, A. Yerbolat⁷, A. Villanueva¹, A. Uzirov⁴, S. Pérez del Pulgar³, J. Chinburen⁸, X. Forns³, S. Roayaie⁹, D. Sa¹ y J.M. Llovet^{1,6,10}

¹Liver Cancer Program, Divisions of Liver Diseases and RM Transplant Institute, Tisch Cancer Institute, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EEUU. ²Secció d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Parc de Salut Mar, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España. ³Servei d'Hepatologia, IDIBAPS, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. ⁴Sema4, Stamford, Connecticut, EEUU. ⁵Pathology Department, Singapore General Hospital, Sngapur. ⁶Laboratori de Recerca Translacional en Oncologia Hepàtica, IDIBAPS, Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, España. ⁷Hepato Pancreatic Biliary Surgery Department, National Cancer Center, Ulaanbaatar, Mongolia. ⁸National Cancer Center, Ulaanbaatar, Mongolia. ⁹Department of Surgery, White Plains Hospital, White Plains, New York, EEUU. ¹⁰Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, España.

Introducción: El cáncer hepático es la 4a causa de mortalidad por cáncer (90% de casos carcinoma hepatocelular-CHC). Mongolia presenta la incidencias más alta del mundo (~100 casos por 100.000 habitantes/año), 4 veces mayor que en cualquier otro país. Los factores de riesgo en Mongolia incluyen la alta prevalencia de hepatitis víricas (virus hepatitis B-VHB, 9% virus hepatitis C-VHC, 7% y el consumo de alcohol. Sin embargo, otros factores como el virus hepatitis delta (VHD, prevalencia 75% en infectados por VHB), podrían explicar esa incidencia anormalmente elevada. El objetivo de este estudio es identificar rasgos moleculares específicos del CHC en Mongolia.

Métodos: Se recogieron muestras de CHC y tejido hepático pareado de 192 pacientes (National Cancer Center, Ulaanbaatar, Mongolia). Se determinó, en tejido no tumoral, la presencia de hepatitis víricas (qPCR), el genotipo viral (secuenciación directa) y el grado de fibrosis hepática. Se realizó secuenciación completa del exoma (WES) y de RNA total (RNAseq) en 151 y 106 muestras, respectivamente. Los datos de WES se utilizaron para detectar mutaciones y firmas mutacionales. El número de mutaciones se expresó como el número de mutaciones con alteración de proteína por megabase (mut/Mb). El perfil mutacional y transcriptómico en Mongolia se comparó con una cohorte occidental (n = 187, no publicada) y una asiática [Ahn et al, Hepatology 2014].

Resultados: Los pacientes de Mongolia, comparados con los occidentales, fueron más jóvenes (61 vs 66 años), con menor proporción de hombres (54% vs 80%), y con menos fibrosis hepática avanzada (F3-4) (38% vs 79% (p < 0,001). No hubo diferencias en el estadio tumoral (79% BCLC 0-A). Se detectó VHD en 89/ 106 (84%) muestras VHB+ en Mongolia, en comparación con 3/ 44 (7%) en Occidente (p < 0,001). Todas las muestras VHB+ y VHD+ en Mongolia fueron genotipo D y genotipo 1, respectivamente. Se detectaron el doble de mutaciones en Mongolia comparado con las cohortes occidental y asiática (4 mut/Mb vs 2,1 y 2,3, respectivamente, p < 0,001), sin diferencias entre etiologías. Los genes más diferencialmente mutados en Mongolia fueron TP53 (49,1% vs 31,6% 31,2%,

ARID1A (17,9% vs 8,8% 3,9% y *TSC2* (10,4% vs 0,9% 3% ($p < 0,05$). La firma mutacional 3, relacionada con reparación del ADN, se detectó en el 22% de muestras en Mongolia y el 5% en Occidente ($p = 0,002$), y específicamente en pacientes con infección por HDV en Mongolia (31% vs 11% $p = ns$). El análisis del transcriptoma se encuentra en progreso.

Conclusiones: Los pacientes con CHC en Mongolia son más jóvenes, con similar prevalencia entre sexos, siendo la etiología dominante la infección por VHB/ VHD. El CHC en Mongolia muestra rasgos moleculares singulares en contraste con pacientes occidentales y asiáticos, incluyendo un mayor número de mutaciones y una alta prevalencia de una firma mutacional relacionada con reparación del ADN. Ambos resultados sugieren la presencia de un genotóxico, probablemente ambiental, específico en Mongolia.

34. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DE LA MAQUINARIA DE RECONOCIMIENTO DE EXONES Y EL *SPLICING* ALTERNATIVO DEL GEN *SLC22A1* EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Ó. Briz^{1,2}, M.I. Martín Arribas³, M. Soto¹, M. Reviejo¹, R.I. Rodríguez Macías^{1,2}, M. Rodríguez Romero^{1,2}, M.A. Serrano^{1,2} y J.J.G. Marin^{1,2}

¹Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEFARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, España. ²Centro Nacional de Investigación Biomédica en Red para el estudio de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

³Hospital Universitario de Salamanca, España.

Introducción: Durante la carcinogénesis se producen cambios importantes en el fenotipo de las células, que se debe en parte a una alteración en el procesamiento del preARNm por el espliceosoma. En estudios previos hemos demostrado que el *splicing* alternativo aberrante desempeña un papel importante en la resistencia del carcinoma hepatocelular (HCC) al sorafenib, porque reduce la expresión funcional del transportador de cationes orgánicos OCT1 (gen *SLC22A1*). Este transportador es la principal vía de entrada del sorafenib en las células tumorales, un paso necesario para que el fármaco pueda interactuar con sus dianas intracelulares.

Objetivos: Investigar la relación entre la expresión en el HCC y en el tejido adyacente no tumoral de genes implicados en la maquinaria de reconocimiento de exones y el *splicing* alternativo del gen *SLC22A1*.

Métodos: Se realizó un estudio *in silico* a partir de datos obtenidos de bases de datos disponibles públicamente. La expresión de genes de la maquinaria de *splicing* (12 proteínas del complejo E, 23 proteínas que favorecen el *splicing* corto (SR) o largo (hnRNPs), y 8 quinasas y fosfatasas implicadas en la activación de proteínas de *splicing*) se determinó por TLDA y RT-qPCR en muestras pareadas de HCC y tejido adyacente no tumoral, que se habían obtenido con fines pronósticos o terapéuticos a partir de tumores extirpados quirúrgicamente.

Resultados: Se encontró un grado considerable de *splicing* alternativo aberrante del gen *SLC22A1* en el tejido adyacente al HCC, que se incrementó aún más en el tumor, pero no de una manera relacionada con el estadio tumoral. Las alteraciones del ARNm *SLC22A1* se asociaron a cambios profundos y complejos en el perfil de las proteínas de *splicing* que determinan el reconocimiento de los exones.

Conclusiones: El *splicing* alternativo aberrante puede desempeñar un papel importante en la pérdida de la expresión funcional del transportador OCT1 y, presumiblemente también de otras proteínas, lo que explica algunos rasgos fenotípicos característicos del HCC, como la reducción de la captación y respuesta al sorafenib. El presente estudio sirve de base a futuras investigaciones dirigidas a demostrar el efecto real de los cambios en la expresión de los ge-

nes del espliceosoma sobre la abundancia de proteínas y la repercusión funcional de los factores que interactúan en la maquinaria de reconocimiento de exones en el HCC.

35. HETEROGENEITY OF CIRCULATING TUMOR CELLS BASED ON ASIALOGLYCOPROTEIN RECEPTOR 1 (ASGPR1) EXPRESSION IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA AS PROGNOSTIC TOOL

A. Roa Colomo^{1,2}, M.Á. López Garrido³, M. González Sánchez³, F. Nogueras López³, M.D. Espinosa Aguilar³, A. Gila Medina³, J. Salmerón Escobar^{1,2,4}, Á. Rojas⁵, M. Romero-Gómez⁵, J. Muntané^{5,6}, P. Molina-Vallejo⁷, J.A. Lorente^{7,8}, M.J. Serrano^{7,9} and M.C. Garrido-Navas⁷

¹Gastroenterology and Hepatology Department, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain. ²Clinical Medicine and Public Health Doctoral Program, University of Granada, Spain.

³Gastroenterology and Hepatology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain. ⁴Medicine Department, Medicine School, University of Granada, Spain.

⁵Digestive Diseases Department, Virgen del Rocío University Hospital, SeLiver group, Institute of Biomedicine of Seville, University of Seville, Spain. ⁶Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain. ⁷GENYO-Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica, Granada, Spain. ⁸Legal Medicine Department, Medical School, University of Granada, Spain. ⁹UGC of Integral Oncology, Complejo Hospitalario de Granada, IBS Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Spain.

Introduction: Liquid biopsy is a promising tool on hepatocellular carcinoma (HCC). The prognostic utility of circulating tumor cells (CTCs) has been described in several solid tumors but their prognostic role in HCC is still under debate. A special difficulty relies on the use of a specific marker to isolate or detect CTCs from different solid tumors. In the case of HCC, some groups use Asialoglycoprotein receptor 1 (ASGPR1) to detect CTCs while others use EpCAM. However, the use of a single marker to detect CTCs limits the biological information gathered, since patients often show different CTCs subpopulations. In this work, we analyzed the heterogeneity present in the CTCs isolated from patients with HCC based on the presence or absence of ASGPR1 on cytokeratin positive CTCs.

Methods: Patients with HCC ($n = 59$), 11 of which had intended curative surgery or chronic cirrhosis patients ($n = 9$) were prospectively enrolled in this study. Peripheral blood samples were analyzed before treatment. Circulating tumor cells (CTCs) were isolated using positive immunomagnetic selection with a pan-cytokeratin (pan-CK) antibody. For CTCs characterization, a double immunofluorescence labeling method using both ASGPR1 and pan-CK antibodies was performed.

Results: CTCs were detected in 56% of the cirrhotic (5/9) and 76% of the HCC patients (45/59). Of them, CTCs were detected in 100% of the HCC patients subjected to curative surgery (11/11) compared to 71% of the individuals with advanced HCC (34/48). In patients positive for presence of CTCs, two subpopulations of CTCs were observed according to ASGPR1 expression: CTCs^{pan-CK+/ASGPR1+} in 80% (4/5) cirrhotic and 56% (25/45) HCC patients and CTCs^{pan-CK+/ASGPR1-} in 20% (1/5) cirrhotic and 44% (20/45) HCC patients. The subpopulation of CTCs^{pan-CK+/ASGPR1-} was preferentially detected in advanced stages, whereas the CTCs^{pan-CK+/ASGPR1+} subpopulation was mainly found in earlier stages with a significant ($p = 0.038$) negative correlation ($r = -0.3$) between ASGPR1 expression and child number.

Conclusions: Our results showed the presence of different subpopulations of CTCs based on presence or absence of ASGPR1. The

presence of the subpopulation of CTCs expressing ASGPR1 was associated with advanced stages of the disease. These preliminary results show the existence of heterogeneity in the population of CTCs, suggesting that each subpopulation identify a specific status of the disease. Therefore, detection and characterization of CTCs may be a clinical tool for risk stratification in these patients.

36. FIRMA EPIGENÉTICA DE RESPUESTA A SORAFENIB EN EL HEPATOCARCINOMA CELULAR AVANZADO

P. de la Cruz-Ojeda^{1,2}, R. González^{1,3}, E. Navarro-Villarán^{1,3}, M. Negrete¹, M.A. Rodríguez-Hernández^{1,3}, M.I. Gómez-Espejo⁴, Á. Rojas¹, I.M. Fernández-Luque⁴, M.F. Domínguez-Borrero⁵, M.Á. Gómez-Bravo^{1,2,3,4}, M. Romero-Gómez^{1,3,5,6}, L.M. Marín^{1,2,4}, M.T. Ferrer⁵, J.M. Praena-Fernández⁷, F.J. Padillo^{1,2,3,4} y J. Muntané^{1,2,3,4}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/ Universidad de Sevilla, España.

²Departamento de Cirugía, Universidad de Sevilla, España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERED), España. ⁴Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/ IBiS/ Universidad de Sevilla/ CSIC, Sevilla, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/ IBiS/ Universidad de Sevilla/ CSIC, Sevilla, España. ⁶Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Sevilla, España.

⁷Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad de Sevilla, España.

Introducción: Sorafenib es el tratamiento de primera línea en los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) en estadio avanzado, de acuerdo con la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC, estadio C). La supervivencia global de los pacientes tratados con sorafenib se incrementó (10.7 vs 7.9 meses) en el ensayo clínico SHARP. El sorafenib es un inhibidor inespecífico de los receptores tirosina quinasas, y otros componentes de la ruta Raf-MEK-ERK, que disminuye las vías de supervivencia de las células tumorales hepáticas. El perfil de expresión de miRNAs tiene un impacto en la iniciación y progresión del HCC.

Objetivos: El estudio determinó la alteración del perfil de expresión de miRNAs por sorafenib en diversos modelos experimentales in vitro e in vivo de HCC, y en el plasma de pacientes con HCC avanzado.

Métodos: Se analizaron los miRNAs diferencialmente expresados en células HepG2 tratados con sorafenib (6 y 24 horas) por qRT-PCR haciendo uso de la plataforma TaqMan® OpenArray®. Los miRNAs con expresión diferencial significativa se validaron y se sometieron a análisis bioinformático. Para determinar su impacto sobre la proliferación, apoptosis, migración e invasividad celular se llevaron a cabo ensayos funcionales con sus miméticos e inhibidores. El perfil de miRNAs de respuesta terapéutica a sorafenib se validó en modelos murinos generados por implante subcutáneo de células HepG2 en ratones inmunodeprimidos. La expresión de la firma de miRNAs se valoró en el plasma de pacientes antes del inicio del tratamiento con sorafenib y en el momento más cercano a la respuesta o progresión tumoral/ exitus.

Resultados: El sorafenib indujo la sobreexpresión de miR-27a-3p, miR-122-5p, miR-193b-3p, miR-200c-3p, miR-375 y miR-505-5p, y redujo la expresión de miR-551a, miR-148b-3p, miR-194-5p, miR-222-5p, miR-512-3p en células HepG2. Los ensayos funcionales revelaron una actividad antiproliferativa, y de reducción de la migración e invasividad celular de miR-27a-3p, miR-148-3p, miR-194-5p, miR-200c-3p y miR-512-3p. La administración de sorafenib incrementó la expresión de miR-27a-3p, miR-193b-3p, miR-200c-3p y miR-505-5p, y un descenso de miR-194-5p en los tumores obtenidos del xenoinjerto en el modelo animal. El incremento de miR-27a-

3p, miR-148-3p, miR-193b-3p, miR-200c-3p y miR-222-5p se relacionó con supervivencia superior a 7,9 meses en los pacientes con HCC en estadio avanzado tratados con sorafenib.

Conclusiones: El perfil epigenético basado en miR-27a-3p, miR-193b-3p, y miR-200c-3p se relaciona con el beneficio terapéutico en los modelos experimentales in vitro e in vivo, y en el plasma de los pacientes respondedores al tratamiento con sorafenib.

37. APLICABILIDAD DEL MODELO “SIX-AND-TWELVE” EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON DEB- TACE

M. Pipa-Muñiz¹, A. Castaño García², M.L. González-Diéguez², C. Álvarez-Navascués², V. Cadahía Rodrigo², S. Sanmartino³, A. Mesa⁴, M. Rodríguez^{2,5} y M. Varela^{2,6}

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. ²Servicio de Digestivo, Sección de Hepatología; ³Servicio de Radiodiagnóstico, Sección de Radiología vascular e Intervencionista; ⁴Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁵Universidad de Oviedo, España. ⁶IUOPA, Oviedo, España.

Introducción: La selección adecuada de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) es crucial para que la quimioembolización transarterial hepática (TACE) sea eficaz. El modelo “Six-and-Twelve” [Wang et al, J Hepatol. 2019;70:893-903] se ha desarrollado y validado en una cohorte asiática de candidatos ideales a TACE, a partir de la suma del número de nódulos y el tamaño del nódulo principal, clasificando a los pacientes en tres grupos con diferente supervivencia (grupo 1, < 6 puntos; grupo 2, 6- 12; grupo 3, > 12). Esta estratificación puede tener impacto en la práctica clínica y en los estudios de investigación. Este modelo ha sido validado recientemente en una cohorte francesa multicéntrica tratada con TACE convencional (n = 127) [Bourlière et al. J Hepatol. 2019;71:1051-2].

Objetivos: Evaluar la validez del modelo “Six-and-Twelve” en una cohorte de pacientes con CHC tratados con DEB-TACE.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico realizado en pacientes consecutivos tratados con DEB-TACE entre octubre/ 2008 y octubre/ 2017, fin de seguimiento 24/ octubre/ 2019. Criterios de exclusión: Child-Pugh ≥ 8, tratamiento en lista de espera de trasplante.

Resultados: De 270 pacientes tratados con DEB-TACE en ese periodo, 45 cumplieron algún criterio de exclusión; 3 pacientes presentaban Child ≥ 8, en 22 no pudo calcularse el Child-Pugh basal, en 18 no se disponía del nº de nódulos y/ o del tamaño del nódulo principal, 2 pacientes cumplían más de un criterio de exclusión. La cohorte final está compuesta por 225 pacientes: 187 hombres; 107 etiología alcohol, 70 VHC; Child A-5 n = 165, A-6 n = 43, B-7 n = 17; BCLC-0 n = 10, BCLC-A n = 102, BCLC-B n = 113. Diámetro mediano del nódulo principal 3,5 cm (IQR 2,5-4,8); número mediano de nódulos 2 (IQR 1-3). La mediana de supervivencia global (SG) fue 27 meses (IC95% 24,042-29,958). Hubo diferencias en la SG según el estadio BCLC-0-A vs B: 32 meses vs 24 meses, p = 0,004, así como según el estadio Child-Pugh A-5 vs A6-B7: 29 meses vs 20 meses, p = 0,005. Un 34% (n = 77) había tenido alguna descompensación clínica previa a la indicación de TACE vs 66% (n = 148) que no se habían descompensado nunca, sin diferencias significativas en la supervivencia (25 meses IC95% 20,734-29,266 vs 27 meses IC95% 23,458-30,542, p = 0,586, respectivamente). La mediana de la variable “Six-and-Twelve” fue 6 (P₂₅-P₇₅ 4,5-7,4). La estratificación por grupos y la SG en cada uno fue: grupo 1, n = 123, 31 meses (IC95%25,893-36,107) vs grupo 2, n = 101, 24 meses (IC95%19,576-28,424) vs grupo 3, n = 1, 27 meses (p = 0,048).

Conclusiones: El modelo “Six-and-Twelve” establece diferencias en la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática y carcinoma

hepatocelular tratados con DEB-TACE de la misma manera que el BCLC. Tanto en la cohorte francesa como en ésta el número de pacientes del grupo 3 (suma de tamaño y nº de nódulos > 12) es muy bajo y por tanto la aplicabilidad del modelo en nuestro medio es muy limitada.

38. ANÁLISIS PRELIMINAR DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS HEPÁTICOS EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON RADIOEMBOLIZACIÓN Y NIVOLUMAB: ENSAYO NASIR-HCC

M. de la Torre Aláez¹, A. Matilla², M. Varela³, M. Iñarrairaegui¹, M. Feig⁴, J.L. Lledó⁵, J.I. Arenas⁶, S. Lorente⁷, M. Testillanos⁸, C. Gómez⁹, L. Márquez², L. Gómez da Fonseca⁴, J.I. Bilbao¹⁰ y B. Sangro¹¹

¹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²Unidad de Hepatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ³Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁴Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universitat de Barcelona, España. ⁵Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁶Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ⁷Unidad de Hepatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España. ⁸Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España. ⁹Servicio de Oncología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹⁰Servicio de Radiología Intervencionista, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ¹¹Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra-IDISNA y CIBEREHD, Pamplona, España.

Introducción: NASIR-HCC es un ensayo clínico fase II diseñado para evaluar la seguridad de la combinación de radioembolización (RE) con esferas de resina marcadas con Yttrio 90 y el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (Nivo) en pacientes con hepatocarcinoma (HCC). El objetivo del presente estudio es un análisis preliminar de los acontecimientos adversos hepáticos tempranos y la posible sinergia en toxicidad entre ambos tratamientos.

Métodos: En el ensayo NASIR se han tratado 40 pacientes con HCC sin enfermedad extra hepática y con buena función hepática que no eran candidatos a resección, trasplante o ablación, ni eran buenos candidatos para quimioembolización por tratarse de a) tumores únicos mayores de 5 cm, b) tumores multinodulares que no pueden ser tratados de manera superselectiva y c) tumores unilobulares con invasión portal segmentaria o lobar. Tres semanas después del tratamiento con RE se inicia tratamiento con Nivo a dosis de 240 mg cada 2 semanas hasta toxicidad inaceptable, progresión tumoral o un máximo de 8 ciclos (1 ciclo = 3 dosis). Se realizó un análisis intermedio en los primeros 20 pacientes que completaron 2 ciclos de Nivo. Se identificaron los acontecimientos adversos hepáticos (AAh) y los acontecimientos adversos graves hepáticos (AAGh) identificando el grado (G) según la escala CTCAE v 4.0.

Resultados: Doce de los 20 pacientes (60%) eran cirróticos, 5 (25%) tenían un estadio Child-Pugh A6 y 10 (50%) tenían un grado ALBI 2. La distribución de los estadios BCLC fue: A 15% B 65% y C 20%. Se realizó RE bilobar en 7 pacientes (35%). Se produjeron 11 AEh en 10 pacientes (50%). Los AAh consistieron en elevaciones de la AST, ALT o GGTP (4), incremento de la bilirrubina (4), deterioro de la función hepática (1), obstrucción biliar maligna (1) y hemorragia digestiva alta (1). Cinco AAh (45%) fueron G1, 3 (27%) fueron G2 y 3 (27%) fueron G3 y no hubo AAh G4 o G5. Los AAh se resolvieron antes de terminar el ciclo 2 en 5 pacientes. Cuatro AAh se asociaron a progresión tumoral. Cinco AAh implicaron un retraso temporal del tratamiento con Nivo pero no se usaron corticosteroides

para tratar ningún AEh. El tratamiento con Nivo fue interrumpido definitivamente por obstrucción biliar maligna en un paciente. Se comunicaron 3 AAGh (elevación de bilirrubina, obstrucción biliar maligna y hemorragia digestiva alta).

Conclusiones: En este análisis intermedio los pacientes tratados con RE y Nivo presentaron AAh y AAGh con la frecuencia esperada y no parece observarse un efecto sinérgico en la toxicidad al combinar ambos tratamientos.

39. LA HIPERMETILACIÓN DEL PROMOTOR DE BNIP3 CONTRIBUYE A LA ADQUISICIÓN DE RESISTENCIA A SORAFENIB EN HEPATOCARCINOMA HUMANO

P. Fernández-Palanca, F. Fondevila, C. Méndez-Blanco, J. González-Gallego y J.L. Mauriz

¹Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), ISCIII, León, España.

Introducción: Dada la capacidad antiangiogénica del sorafenib, el tratamiento prolongado con dicho fármaco en hepatocarcinoma (HCC) avanzado conduce al establecimiento de un microambiente hipóxico, elemento determinante en el desarrollo de quimiorresistencia. Una reducción en la expresión de la proteína 3 de interacción con Bcl-2/ adenovirus E1B de 19 kDa (BNIP3), proteína mitocondrial involucrada normalmente en apoptosis y autofagia, se ha relacionado con un peor pronóstico y con la aparición de quimiorresistencia en diferentes tumores.

Objetivos: Estudiar, en un modelo *in vitro* de HCC con resistencia adquirida al sorafenib, la implicación de BNIP3 en dicha quimiorresistencia asociada a la hipoxia.

Métodos: Se emplearon la línea celular de HCC humano HepG2 y dos líneas con resistencia adquirida al sorafenib (HepG2S1 y HepG2S3) generadas a partir de ésta. Se usó CoCl₂ 100 µM como hipoximimético, y tricostatina A (TSA) 10, 50 y 100 nM y 5-aza-2'-desoxicitidina (5-Aza) 10 y 100 µM como inhibidores de las histonas deacetilasas y de las ADN metiltransferasas, respectivamente. La expresión de BNIP3 se evaluó mediante Western blot, inmunofluorescencia, PCR con retrotranscripción (RT-PCR) y RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR), y el estado de metilación de su promotor a través de PCR específica de metilación (MSP). La viabilidad celular se analizó con un ensayo MTT. Las cuantificaciones se realizaron con ImageJ y el análisis estadístico con GraphPad Prism 6.

Resultados: En comparación con las células parentales se detectaron bajos niveles de proteína y ARNm de BNIP3 en hipoxia en ambas líneas resistentes, indicando que la ausencia de expresión de BNIP3 se debe a una alteración aguas arriba. Muchos genes supresores de tumores son inhibidos por alteraciones epigenéticas como la metilación del ADN y la desacetilación de histonas. Tras la exposición a diferentes dosis de TSA no se percibieron cambios en la expresión de BNIP3, descartando la desacetilación de histonas como responsable del silenciamiento de BNIP3. Sin embargo, al examinar el estado de metilación de su promotor se obtuvieron niveles elevados de ADN metilado en HepG2S1 y HepG2S3 con respecto a la línea parental. El inhibidor 5-Aza demostró ser eficaz para prevenir la metilación, restableciendo la expresión de BNIP3 inducida por hipoxia, tanto a nivel de ARNm como de proteína, la cual provocó la muerte de las células resistentes. Esto sugiere que la hipermetilación de la región promotora de BNIP3 está implicada en su silenciamiento génico, pudiendo ser una diana molecular útil en la terapia del HCC.

Conclusiones: La quimiorresistencia al sorafenib parece estar relacionada con la metilación aberrante de BNIP3 y su consecuente silenciamiento génico bajo condiciones de hipoxia, lo que sugiere que la regulación positiva de BNIP3 podría mejorar la quimiosensibilidad de las células de HCC.

40. CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES COMO MARCADOR PREDICTIVO DE RESPUESTA A LA QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

P. de la Cruz-Ojeda^{1,2}, E. Navarro-Villarán^{1,3}, M. Negrete¹, M.A. Rodríguez-Hernández^{1,3}, M.I. Gómez-Espejo⁴, Á. Rojas¹, I.M. Fernández-Luque⁴, M.F. Domínguez-Borrero⁵, M.Á. Gómez-Bravo^{1,2,3,4}, M.J. Serrano⁶, M. Romero-Gómez^{1,3,5,7}, J.M. Álamo^{1,2,3,4}, M.T. Ferrer⁵, J.M. Praena-Fernández⁸, F.J. Padillo^{1,2,3,4} y J. Muntané^{1,2,3,4}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/ Universidad de Sevilla, España.

²Departamento de Cirugía, Universidad de Sevilla, España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ⁴Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/ IBiS/ Universidad de Sevilla/ CSIC, Sevilla, España.

⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío/ IBiS/ Universidad de Sevilla/ CSIC, Sevilla, España.

⁶GENYO, Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica, Granada, España. ⁷Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Sevilla, España. ⁸Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad de Sevilla, España.

Introducción: La quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento estándar para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) en estadio intermedio, de acuerdo a la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC, estadio B). TACE se considera una opción terapéutica de carácter paliativo para la que se precisa identificar biomarcadores de eficacia y respuesta. Las células tumorales circulantes (CTCs) presentes en la biopsia líquida han demostrado ser un biomarcador prometedor para la predicción del pronóstico y supervivencia de los pacientes en distintos procesos oncogénicos.

Objetivos: El presente estudio evalúa la presencia y evolución temporal de CTCs como marcador predictivo de la respuesta a TACE en pacientes con HCC en estadio intermedio. **Métodos:** El estudio incluye 16 pacientes con HCC en estadio BCLC B sometidos a TACE en el Hospital Universitario Virgen del Rocío entre noviembre de 2017 y junio de 2019, mayores de edad y con aceptación del consentimiento informado. La respuesta a TACE se evaluó al mes de la intervención según los criterios radiológicos mRECIST. Los pacientes fueron estratificados según respuesta completa (n = 4) y respuesta parcial (n = 12). Asimismo, las muestras sanguíneas para la determinación de CTCs se recogieron el día previo y al mes de la intervención. Las CTCs se enriquecieron y enumeraron utilizando el sistema de microfluidica Isoflux®. Se obtuvieron datos referentes a la presencia de CTCs individuales y en forma de acúmulos (clusters) en la sangre de los pacientes.

Resultados: Se detectaron CTCs en todos los pacientes estudiados. Los niveles circulantes se correlacionaron con parámetros de eficacia al tratamiento, y no con las características clínicas basales (etiología, cirrosis, número, tamaño y localización de tumores, nuevos tratamientos, niveles de glucosa, transaminasas, alfafo-toproteína). Los niveles de CTCs individuales se correlacionaron con el número de clusters (r = 0,6487; p = 0,0106) y número de CTCs/ cluster (r = 0,5791; p = 0,0259). Los pacientes con respuesta completa presentaron niveles basales de CTCs individuales y en forma de clusters mayores que los pacientes con respuesta parcial (p < 0,05), con descenso de los niveles de CTC individuales, clusters/ ml y CTCs/ clusters (p < 0,05) tras 1 mes de la TACE. La presencia de valores por encima de 164 CTCs/ ml, 19 clusters/ ml o 62 CTCs/ cluster antes de la intervención se consideraron marcadores de buen pronóstico. En cambio, los incrementos de 37 CTCs/ ml, 8

clusters/ ml o 43 CTCs/ cluster 1 mes tras TACE se consideraron marcadores de respuesta parcial.

Conclusiones: El perfil de liberación de CTCs se correlacionó con la eficacia de la TACE y permitió la predicción del pronóstico de los pacientes con HCC en estadio intermedio. Los niveles preoperatorios de CTCs, clusters y CTCs agrupadas aparecieron como predictores de respuesta completa, mientras que los incrementos post-TACE se establecieron como marcadores de respuesta parcial.

Complicaciones de la cirrosis

41. DETERMINACIÓN SECUENCIAL DE LOS CAMBIOS DE LOS NIVELES DE LOS BIOMARCADORES RENALES EN PACIENTES CON CIRROSIS Y SÍNDROME HEPATORRENAL. IMPLICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

C. Solé^{1,2}, E. Solà^{1,2,3,4}, M. Carol^{2,4}, N. Fabrellas^{2,4}, A. Juanola^{1,2}, L. Napoleone^{1,2}, P. Huelin^{1,2}, M. Cervera^{2,4}, M. Pérez¹, E. Avitabile^{1,2}, I. Graupera^{1,2,3}, E. Pose^{1,2,3} y P. Ginès^{1,2,3,4}

¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ⁴Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, España.

Introducción: El síndrome hepatorenal es una forma de AKI (AKI-HRS) que ocurre en fases evolucionadas de la enfermedad y es de carácter funcional. Recientemente, se ha sugerido que la vasoconstricción persistente en estos pacientes podría ocasionar daño tubular renal. El objetivo del estudio es investigar si existe daño tubular renal en el curso del AKI-HRS mediante la determinación urinaria secuencial de los niveles de neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) y interleukin-18 (IL-18), marcadores indirectos de daño tubular.

Métodos: Cohorte prospectiva de 48 pacientes hospitalizados por complicaciones de la cirrosis, 22 con AKI-HRS y 26 con necrosis tubular aguda (NTA). Se han analizado los valores urinarios de NGAL y de IL-18 en todos los pacientes al diagnóstico del AKI-HRS o NTA, y los días 3, 7 y 14 durante la hospitalización.

Resultados: Los pacientes con AKI-HRS presentaban una marcada alteración de la función hepática y renal. Once de 22 (50%) tuvieron resolución del AKI durante la hospitalización, mientras que los 11 (50%) pacientes restantes tuvieron AKI-HRS persistente. No hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes con resolución vs persistencia del AKI-HRS, excepto que la mortalidad a 3 meses en los pacientes con persistencia del AKI-HRS fue superior a la de los pacientes con resolución del AKI-HRS (64% vs 9% respectivamente; p = 0,026). No se observaron diferencias en los valores secuenciales de NGAL durante los 14 días de hospitalización entre los pacientes con AKI-HRS resuelto vs persistente. Por el contrario, los pacientes con NTA presentaban niveles de NGAL marcadamente más elevados en todas las determinaciones en comparación a los pacientes con AKI-HRS persistente. Los valores de NGAL a partir del día 3 en los pacientes con AKI-HRS persistente fueron < 200 µg/g, significativamente menores al grupo de NTA, con excepción de un único valor de NGAL de 458 µg/g, que disminuyó a < 50 µg/g a día 14. No se observaron diferencias en los valores de IL-18 entre los dos subgrupos de pacientes.

Conclusiones: Los hallazgos de este estudio demuestran que los pacientes con AKI-HRS no desarrollan signos de daño tubular renal durante el curso del AKI-HRS, lo que sugiere que la integridad tubular se mantiene al menos durante 14 días, incluso en pacientes con

AKI-HRS persistente. Estos hallazgos tienen implicaciones en el manejo de los pacientes con AKI, en particular en el contexto de trasplante hepático.

Ayudas a la investigación: FIS PI16/ 00043 Plan Nacional I+D+I and co-funded by ISCIII- Subdirección General de Evaluación and European Regional Development Fund FEDER.

42. INFLUENCIA DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN Y EN LA SUPERVIVENCIA DE LA CIRROSIS COMPENSADA CON HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

C. Villanueva^{1,2,3,4}, A. Albillos^{2,5,6,7}, J. Genescà^{2,4,8,9}, J.C. García-Pagan^{2,10,11}, J.L. Calleja^{2,12,13,14}, C. Aracil^{2,15,16}, R. Bañares^{2,17,18}, R. Morillas^{2,19,20}, M. Poca^{1,2,3,4}, B. Peña^{2,5,6,7}, S. Augustin^{2,4,8,9}, J.G. Abraldes^{2,10,11,21,22}, E. Alvarado Tapias^{1,2,3,4}, F. Torres^{10,11,21,23} y J. Bosch^{2,10,11,24}

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

²Ciberehd, España. ³Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁴Universidad Autónoma de Barcelona, España. ⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

⁶Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, España.

⁷Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁸Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁹Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, España.

¹⁰Hospital Clínic, Barcelona, España.

¹¹Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer, Barcelona, España.

¹²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

¹³Instituto de Investigación Puerta de Hierro, Madrid, España.

¹⁴Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

¹⁵Hospital Arnau de Vilanova, Lérida, España. ¹⁶Universitat de Lleida, España.

¹⁷Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

¹⁸Universidad Complutense de Madrid, España. ¹⁹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

²⁰Universidad Autónoma de Barcelona, España.

²¹Universidad de Barcelona, España.

²²University of Alberta, Edmonton, Canadá. ²³Unidad de Bioestadística Faculty of Medicine, Autonomous University of Barcelona, España.

²⁴Inselspital, Bern University, Suiza.

El pronóstico de la cirrosis es bueno hasta la aparición de descompensaciones. Las infecciones bacterianas son frecuentes en la cirrosis descompensada y se asocian a un mayor riesgo de fallecimiento. La incidencia y las implicaciones pronósticas de las infecciones bacterianas en la cirrosis compensada no están bien caracterizados. El objetivo del presente estudio consistió en investigar la incidencia de infección bacteriana en la cirrosis compensada y su influencia en el riesgo de desarrollar descompensación y en el de fallecer. Este es un estudio de cohortes anidado al RCT PREDESCI, un estudio multicéntrico doble-ciego y controlado con placebo que se evaluó la eficacia de los β -bloqueantes no selectivos (BBNS) en la prevención de descompensación de la cirrosis. Se incluyeron pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS-GPP ≥ 10 mmHg). Se registró el desarrollo de infecciones bacterianas durante todo el periodo de estudio. En el presente trabajo hemos evaluado a los pacientes que presentaron infecciones bacterianas (tanto si fueron tratados con BBNS como con placebo) respecto a los que no lo hicieron, empleando un análisis de regresión tiempo-dependiente y riesgo competitivo (considerando la muerte como evento competitivo). Se aleatorizaron 201 pacientes que fueron seguidos hasta la descompensación, la muerte o el trasplante, durante una mediana de 36 meses (RIQ: 24-47 meses). En este periodo, 34 pacientes (17%) presentaron al menos una infección bacteriana, siendo las respiratorias y las urinarias las más frecuentes. Presentaron alguna infección un 15% de los pacientes tratados con BBNS vs 19% de placebo (HR = 0,81, IC95% = 0,41-1,59). Nueve de los 34 (26%) pacientes con infección vs 26 de 167 (16%) sin infección desarrollaron descompensación (HR = 2,35,

IC95% = 1,02-8,42; $p = 0,047$), y 9 de 34 (26%) vs 20 de 167 (12%) desarrollaron ascitis (HR = 3,55, IC95% = 1,21-10,47; $p = 0,022$). La incidencia acumulada de ascitis fue mayor en los pacientes infectados ($p = 0,025$) tras ajustar por factores de riesgo, incluyendo MELD, albúmina y HVPB basales y recibir tratamiento con BBNS. Fallecieron 7 de los 34 (21%) pacientes con infección vs 12 de 167 (7%) sin infección (HR = 6,93, IC95% = 2,64-18,18; $p < 0,001$). El riesgo de fallecer también fue superior en los pacientes infectados ($p = 0,003$) tras ajustar por otros factores de riesgo incluyendo MELD, albúmina, HVPB basales y desarrollo de ascitis. La edad (HR = 1,04, IC95% = 0,99-1,07; $p = 0,005$), albúmina (HR = 0,42, IC95% = 0,18-0,95; $p = 0,037$) y el desarrollo de hepatocarcinoma (HR = 4,65, IC95% = 1,19-1,10; $p = 0,04$) se asociaron con el riesgo de presentar infección.

Conclusiones: En pacientes con cirrosis compensada e HPCS el desarrollo de infección bacteriana incrementa el riesgo de presentar descompensación, fundamentalmente ascítica, y empeora significativamente la supervivencia. Estos resultados sugieren considerar las infecciones bacterianas como una complicación potencial de la cirrosis compensada.

43. TIPS PRECOZ (TIPS PREVENTIVO) EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES DE ALTO RIESGO. METANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES

O. Nicoara-Farcu¹, D. Angrisani², A. Monescillo³, G. Han⁴, F. Torres^{5,6}, J. Bosch^{2,7,8}, G. Casanovas⁹, Y. Lv⁴, D. Fan⁹, V. Hernández-Gea^{2,7} y J.C. García-Pagan^{2,7}

¹Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology

"Octavian Fodor", Hepatology Department and "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Rumanía. ²Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IMDIM, University of Barcelona, España. ³Digestive Disease Department, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Tenerife, España.

⁴Department of Liver Diseases and Digestive Interventional Radiology, National Clinical Research Center for Digestive Diseases and Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an, China. ⁵Medical Statistics Core Facility, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic Barcelona, España. ⁶Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁷Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, España. ⁸Hepatology, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University, Bern, Suiza. ⁹State Key Laboratory of Cancer Biology, National Clinical Research Center for Digestive Diseases and Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an, China.

Introducción: El TIPS preventivo (p-TIPS), dentro de las primeras 72h tras la hemorragia por varices (HVA) en pacientes con alto riesgo de fracaso (definidos como aquellos con un GPPV ≥ 20 mmHg o con un Child-Pugh C < 14 puntos (CP-C) o Child-Pugh B con sangrado activo (CP-B+AB), logra un mejor control de la hemorragia, disminuye el riesgo de recidiva y mejora la supervivencia en comparación con el uso del tratamiento convencional combinado farmacológico + ligadura (F+L). Sin embargo, el número de pacientes tratados con TIPS en los diferentes estudios es bajo, y todavía es controvertido el posible efecto beneficioso del TIPS preventivo en pacientes CP-B+AB. El objetivo del presente estudio es la realización de un meta-análisis de datos individuales de estudios previos con el objetivo de reevaluar la eficacia del p-TIPS estudiando una serie amplia de pacientes.

Métodos: El meta-análisis incluye datos procedentes de 5 estudios previos: 2 ensayos clínicos aleatorizados y tres estudios observacionales. Los eventos, control hemorragia, recidiva, control ascitis, encefalopatía hepática y muerte o trasplante se evaluaron en el seguimiento de un año tras la HVA. Se construyeron modelos de evaluación de riesgo usando "propensity score" utilizando las características basales de los pacientes. Se realizó un modelo de análisis multivariable con regresión de Cox para predecir factores de supervivencia.

Resultados: Se incluyeron un total de 1.230 pacientes de los que 255 recibieron un p-TIPS y 975 F+L. Comparados con el grupo de F+L, los pacientes tratados con p-TIPS tuvieron una menor mortalidad (HR = 0,436; IC95%[0,311- 0,611]; $p < 0,001$). Este efecto beneficioso fue especialmente evidente en los pacientes CP-C (HR: 0,361; IC95%[0,239-0,546], $p < 0,0001$) con también una clara tendencia en los pacientes CP-B+AB (HR: 0,577; IC95%[0,329-1,013]; $p = 0,055$). En ambos grupos de pacientes, p-TIPS mejoró de forma significativa el control de la HVA, disminuyó la recidiva hemorrágica y disminuyó la incidencia de ascitis sin aumentar significativamente el riesgo de EH (HR: 1,152 [0,888-1,496], $p = 0,28$). En el análisis multivariante ajustado por el grado de Child-Pugh, MELD o bilirrubina confirmó p-TIPS como un factor independiente de supervivencia ($p < 0,0001$).

Conclusiones: p-TIPS mejora la supervivencia, el control de la hemorragia y de ascitis sin aumentar el riesgo de EH en pacientes CP-C < 14 , siendo por ello el tratamiento de elección en estos pacientes. En pacientes CP-B+AB, p-TIPS muestra una clara tendencia a aumentar la supervivencia, ello unido a un mejor control de la HVA y de la ascitis sin incrementar la EH, lo posiciona como una excelente opción de tratamiento en estos pacientes.

44. LIVER FATTY-ACID-BINDING PROTEIN (L-FABP) MEJORA LA CAPACIDAD DEL MELD-NA PARA PREDECIR EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA

A. Juanola^{1,2}, I. Graupera^{1,2,3}, S. Piano¹, Ch. Elia¹, C. Solé^{1,2,3}, O. Bassegoda^{1,2}, M. Carol^{2,3}, N. Fabrellas^{2,3,4}, M. Cervera^{2,3}, M. Pérez², L. Napoleone^{1,2}, E. Pose^{1,2,3}, F. Torres², E. Solà^{1,2,3,4} y P. Ginès^{1,2,3,4}

¹Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

⁴Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España.

Introducción: El Model for End-stage Liver Disease (MELD) es actualmente el mejor sistema para predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo, su capacidad predictiva no es perfecta. Liver fatty acid binding protein (L-FABP) es una proteína que se sobreexpresa en el hígado en relación a una lesión del tejido hepático pero que también se expresa en otros órganos como el riñón. En este contexto, la L-FABP podría ser un buen biomarcador pronóstico en pacientes con cirrosis descompensada a través de reflejar la disfunción multiorgánica.

Objetivos: Investigar la utilidad de la L-FABP urinaria (uL-FABP) como un biomarcador pronóstico en pacientes con cirrosis descompensada.

Métodos: La uL-FABP se determinó por medio de ELISA en una muestra de orina obtenida al ingreso en una cohorte prospectiva de pacientes con cirrosis hepática ingresados en el hospital por complicaciones de la enfermedad. Se realizó el seguimiento de los pacientes durante un período de 3 meses.

Resultados: Se incluyó un total de 305 pacientes (mediana MELDNa 21). Al final del seguimiento, 207 (67%) pacientes estaban

vivos, 85 (27%) habían fallecido y 17 (5%) habían sido trasplantados. Los pacientes que murieron presentaban niveles basales de uL-FABP más altos en comparación con los que sobrevivieron [mediana (IQR): 52 (24-107) vs 22 (13-56) $\mu\text{g/g creat}$, respectivamente; $p < 0,001$]. La uL-FABP se asoció de forma independiente a la mortalidad a 90 días en el análisis multivariado, junto con el MELDNa. Al estratificar a los pacientes por la mediana de MELDNa y uL-FABP, los resultados muestran que por el mismo valor de MELDNa los pacientes con niveles elevados de uL-FABP tenían una mayor mortalidad en comparación a los pacientes con niveles bajos de uL-FABP (54% si MELDNa ≥ 21 & uL-FABP > 30 vs 31% si MELDNa ≥ 21 & uL-FABP < 30 $\mu\text{g/g creatinina}$; $p < 0,001$). Ciento doce de los 305 pacientes (37%) tenían síndrome de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) al ingreso. Los niveles de uL-FABP fueron mayores en pacientes con ACLF en comparación con aquellos sin ACLF [45 (18-88) vs 25 (14-59); $p = 0,005$]. Los pacientes que presentaban fallo hepático, de coagulación y circulatorio mostraron niveles más altos de uL-FABP comparado con los pacientes sin fallo de órgano [hepático: 79 (36-137) vs 25 (13-60), $p < 0,001$; coagulación: 64 (24-136) vs 28 (15-64), $p = 0,003$; circulatorio: 81 (38-148) vs 25 (14-59), $p < 0,001$]. Diecinueve (10%) de 194 pacientes que no presentaban ACLF al ingreso lo desarrollaron durante el seguimiento. MELDNa y uL-FABP fueron los únicos dos factores predictivos independientes relacionados con el desarrollo de ACLF.

Conclusiones: Los niveles de L-FABP urinaria son un excelente biomarcador para predecir la supervivencia y el riesgo de desarrollo de ACLF en pacientes con cirrosis hepática descompensada. La uL-FABP puede mejorar la capacidad pronóstica del MELD Na.

45. HYPERCOAGULABLE STATE OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS DOES NOT PLAY A MAJOR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF PORTAL VEIN THROMBOSIS

F. Turon^{1,2}, E.G. Driever³, A. Baiges^{1,2}, E. Cerda¹, M.Á. García-Criado⁴, R. Gilabert⁴, C. Bru⁴, A. Berzigotti^{1,4}, I. Núñez⁴, L. Orts¹, J.C. Reverter⁵, A. Blasi⁶, S. Seijo¹, E. Reverter^{1,2}, J. Bosch^{1,2}, R. Borrás⁷, V. Hernández-Gea^{1,2}, T. Lisman³ and J.C. García-Pagán^{1,4}

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit; Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Spain. ²CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas), Spain. ³Surgical Research Laboratory, Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands. ⁴Centre de Diagnòstic per l'Imatge, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. ⁵Servei d'Hemoteràpia i hemostàsia. Hospital Clínic de Barcelona, Spain. ⁶Servei d'Anestesiologia i Reanimació, Hospital Clínic de Barcelona, Spain. ⁷Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

Several studies have shown that patients with cirrhosis are at higher risk of developing portal vein thrombosis (PVT). Severity of portal hypertension (platelet count, esophageal varices, portal blood velocity < 15 cm/s) and severity of liver disease (albumin levels, previous decompensation, Child and MELD scores), etiology of liver disease, obesity and use of non-selective BB have been suggested to facilitate PVT development. Nevertheless, it is currently thought that the hemostatic alterations found in patients with cirrhosis, which are directly related to the severity of liver disease, provide a unique background where different situations trigger PVT development. The aim of the current study was to evaluate the potential role of the hemostatic status on PVT development. This is a prospective single center study including a large cohort of consecutive patients with cirrhosis without PVT that were prospectively followed-up. Inclusion criteria were patients that were periodically submitted to US-Doppler screening bet-

ween December 2010 and April 2013 and had neither PVT nor HCC and that were not on anticoagulants. For each subject, baseline clinical and laboratory data were collected, as well as portal blood flow velocity. Additionally, baseline peripheral blood samples were stored at Biobank facilities for an exhaustive evaluation of plasma levels of hemostatic proteins, markers of inflammation and neutrophil extracellular traps, functional tests of coagulation, clot stability and fibrinolysis. Patients were followed-up every 6 months by imaging studies to identify PVT development until February 2019 or until orthotopic liver transplantation, death, TIPS placement or initiation of anticoagulation for any reason. 310 cirrhotic patients without PVT were included. 59% of patients were male with a mean age of 59 ± 11 years. The main causes of cirrhosis were HCV (55.8%) and alcohol (28%). 69% of patients were Child-Pugh A while 8% were Child-Pugh C. Medium or large varices were present in 41% patients, 17% had previous variceal hemorrhage and 42% had ascites. 23 patients developed PVT during a mean follow-up of 48 ± 27 months, which was always confirmed by angio-CT. Several functional tests and plasma levels of individual proteins showed more hypercoagulability in patients developing PVT during follow-up. However, Cox regression model including these parameters but adjusting them for different variables assessing the severity of liver failure, of portal hypertension and use of NSBB, found that the only variables independently associated with PVT development were portal velocity < 15 cm/sec, low albumin and low Factor X levels. The results of the current study do not support that the cirrhotic hypercoagulable features play a major role in the development of PVT. Indeed, the current study highlights liver failure and reduction of portal blood velocity as major risk factors for PVT development.

46. LA UTILIZACIÓN DE NOMOGRAMA COMO MÉTODO INDIRECTO PARA DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

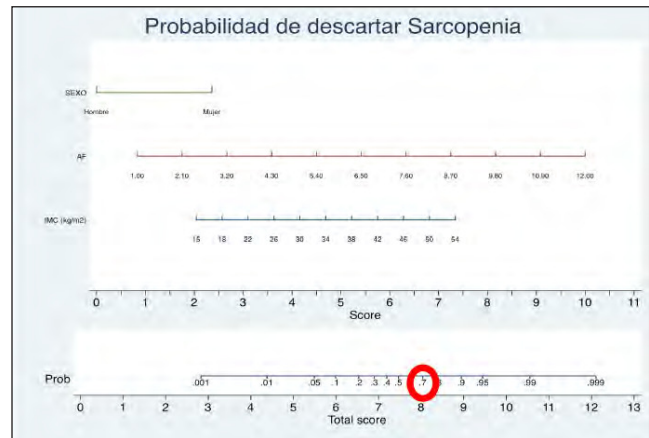
M. Hernández Conde, E. Llop Herrera, C. Perelló, M. López Gómez, L. Rodríguez, J. Abad, J.L. Martínez Porras, N. Fernández Puga, C. Ferre, M. Trapero, E. Fraga, J.L. Calleja Panero y C. Fernández Carrillo

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España.

Introducción: En cirrosis hepática (CH) la presencia de sarcopenia se ha asociado a peor pronóstico. El TC es el patrón oro para su diagnóstico. Sin embargo, es preciso encontrar métodos indirectos que permitan identificarla.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron consecutivamente todos los pacientes con CH y TC reciente valorados en la consulta. En el momento de inclusión se realizó: analítica, medidas antropométricas y bioimpedanciometría. El diagnóstico de CH se basó en la combinación de características clínicas, radiológicas, presencia de hipertensión portal, parámetros bioquímicos compatibles y/o biopsia confirmatoria. Los criterios de exclusión fueron: portar marcapasos o implantes metálicos, miembros amputados, insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis, VIH, trasplante renal o hepático previo, neoplasia que requiriese quimioterapia o radioterapia, hepatocarcinoma fuera de Milan, TIPS y falta de voluntad para participar.

Resultados: De 174 pacientes, 71 pacientes (40,8%) presentaron sarcopenia en TC. En el análisis multivariado, los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de sarcopenia fueron: sexo masculino (OR 33,6, IC95% 8,8-128,3; $p < 0,001$), IMC bajo (OR 1,2, IC95% 1,1-1,4; $p < 0,001$) y ángulo de fase en bioimpedanciometría bajo (OR 3,5, IC95% 2,0-5,9; $p < 0,001$). Este modelo presentó AUROC de 0,88. Con las variables resultantes del estudio multivariado, creamos un nomograma que nos permitiese



descartar sarcopenia. El punto de corte de probabilidad para descartar sarcopenia fue 0,70 (S76% E84% índice Youden 0,6).

Conclusiones: Dada la elevada prevalencia de sarcopenia en CH y las implicaciones pronósticas que presenta, es necesario realizar una evaluación nutricional en estos pacientes. Pero dado que el TC presenta exposición a radiación y limitada accesibilidad, proponemos utilizar este nomograma como método indirecto para descartar sarcopenia en aquellos pacientes en los que no exista indicación para realizar TC.

47. APLICACIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS GLIM PARA EL DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y UTILIDAD DE LOS DIFERENTES TEST DE CRIBADO

D. Casas Deza^{1,2}, E. Betoré Glaria¹, A. Sanz París³, V. Bernal Monterde^{1,2}, E.M. Fernández Bonilla¹ y J. Fuentes Olmo^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ³Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, España.

Introducción: Diferentes sociedades científicas han propuesto los criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) para el diagnóstico de la desnutrición en los pacientes con cirrosis, sin embargo no se ha evaluado, por el momento, la prevalencia de dicha desnutrición aplicando estos criterios.

Objetivos: Analizar la prevalencia de desnutrición en una cohorte de pacientes con cirrosis según los criterios GLIM. Como objetivo secundario, evaluar la capacidad de los cuestionarios Liver Disease Universal Screening Tool (LDUST), Royal Free Hospital-Nutrition Priorizing Tool (RFH-NPT) y Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) como herramientas de cribado.

Material y métodos: Estudio prospectivo incluyendo consecutivamente a todos los pacientes con cirrosis en seguimiento en consultas de Hepatología del Hospital Miguel Servet durante los meses de abril y mayo de 2019. Inicialmente, un gastroenterólogo aplicó los test de cribado: LDUST, RFH-NPT y MNA-SF. Posteriormente, el diagnóstico de desnutrición se llevó a cabo según los criterios GLIM por un endocrinólogo ciego a los resultados de los test de cribado. La sarcopenia se evaluó mediante bioimpedanciometría.

Resultados: Se evaluaron 63 pacientes (38,1% mujeres, edad media $63,11 \pm 9,92$) con cirrosis (60,3% Child-A, 34,9% Child-B y 4,8% Child-C). Las causas más frecuentes fueron el alcohol (53%) y la hepatitis C (23,8%). La prevalencia de desnutrición según los criterios GLIM fue de un 38,1% (15,9% moderada, 22,2% grave). Los estadios avanzados de cirrosis se relacionaron con mayor prevalencia de desnutrición ($p = 0,033$). Considerando GLIM como patrón de

Tabla P-47. Índices de valoración de los test de screening

Test de screening	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RV+	RV-	Área bajo la curva	
LDUST	83%	61%	57%	85%	2,12	0,27	0,724	p < 0,001
RFH-NPT	82%	67%	80%	70%	2,48	0,26	0,744	
MNA-SF	87,5%	97%	92%	95%	29,16	0,24	0,925	

oro, el MNA-SF fue el test de cribado más preciso, siendo superior al RFH-NPT y al LDUST (tabla).

Conclusiones: De acuerdo a los criterios GLIM, la prevalencia de desnutrición en los pacientes con cirrosis es muy elevada, siendo grave en un 22%. El MNA-SF es el test de cribado más preciso, superior a test específicos para pacientes con cirrosis.

48. LA ELASTOGRAFÍA ESPLÉNICA MEDIDA POR ARFI PERMITE SELECCIONAR A UN SUBGRUPO DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Y BAJO RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN

E. Llop^{1,2,3}, C. Perelló^{1,2}, M. López^{1,2}, T. Fontanilla^{2,4}, M. Hernández Conde^{1,2}, J. Minaya^{2,4}, J. Abad^{1,2}, N. Fernández Puga^{1,2}, M. Trapero^{1,2,3}, C. Ferre^{1,2}, J.L. Martínez Porras^{1,2,3}, E. Fraga^{1,2} y J.L. Calleja^{1,2,3}

¹Aparato Digestivo; ²Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ³IDIPHIM, España. ⁴Ciberhd, España.

Introducción: El gradiente de presión venosa hepática (GPVH) predice el pronóstico en la cirrosis hepática (CH). Sin embargo, es una medida invasiva no disponible en la mayoría de centros. Nuestro objetivo fue evaluar si la elastografía hepático-esplénica medida con Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) era capaz de predecir el pronóstico en la CH.

Métodos: Se incluyeron de forma prospectiva pacientes consecutivos con CH de cualquier etiología y medición de GPVH. Se excluyeron pacientes con hepatocarcinoma fuera de criterios de Milán, trombosis portal y negativa a participar. El mismo día se les realizaba analítica y ecografía abdominal con ARFI hepato-esplénico. Se recogieron datos de FibroScan® hepático-esplénico si lo tenían de al menos 6 meses antes. El seguimiento se realizó hasta el momento del trasplante hepático, la muerte o el último seguimiento en consulta.

Resultados: Desde noviembre de 2010 a noviembre de 2019, se incluyeron 76 pacientes. 73,7% varones y edad media 56 (DE 8). Las principales etiologías: VHC 43,4% y EGHA/ EGHNA 42,1%. MELD medio 10,4 (DE 3,8) y Child Pugh A/ B/ C 80,9% 11,8% 7,3%. 58 (76,3%) tenían una CH compensada. El tiempo de seguimiento medio de los pacientes fue 41 meses (2-108). 10 (13,2%) fallecieron durante el seguimiento y 5 (6,6%) se trasplantaron. La media del GPVH (mmHg) fue 15,5 (DE 5,7), la elasticidad hepato-esplénica medida por ARFI (m/s) fue 2,6 (DE 0,7) y 3,2 (DE 0,5) respectivamente, la elasticidad hepato-esplénica (KPa) medida por FibroScan® fue 32,1 (DE 17,6) y 66,3 (DE 11,8). El GPVH mostró una correlación moderada con ARFI esplénico ($r = 0,5$; $p = 0,001$) y FibroScan® hepático ($r = 0,5$; $p < 0,001$). De los pacientes con CH compensada, 20 (34,5%) presentaron un primer episodio de descompensación hepática (DH) durante el seguimiento. Los factores relacionados con DH fueron: albúmina (g/dL) 3,7 (DE 0,6) vs 4,0 (DE 0,4); $p = 0,03$, MELD 12,0 (DE 2,9) vs 8,8 (DE 2); $p = 0,001$; GPVH 17,2 (DE 5,9) vs 13,4 (DE 5,1); $p = 0,01$, ARFI esplénico (m/s) 3,3 (0,5); $p = 0,04$ vs 3,0 (DE 0,5) y diámetro de bazo (cm) 15,4 (2,7) vs 13,2 (2,6); $p = 0,03$. En el análisis multivariado el MELD presentó una HR 1,3 (1,1-1,8); $p = 0,03$ y ARFI esplénico HR

3,7 (1,1-12,8); $p = 0,04$. El AUC de la curva ROC de ARFI esplénico y MELD para predecir DH fue 0,8 y 0,8 respectivamente. ARFI esplénico ≥ 3 m/s presentó elevada sensibilidad 95% y elevado VPN 94%. Los pacientes con ARFI esplénico ≥ 3 m/s presentaron una probabilidad acumulada de DH 12,24 meses 29% y 43,8% vs ARFI esplénico < 3 m/s 12,24 meses 5,6% y 5,6%; $p = 0,001$. Los únicos factores que se relacionaron con la muerte en la cohorte global fueron: MELD 18,3 (DE 2,8) vs 9,3 (DE 2,4); $p < 0,001$, albúmina (g/dL) 3,3 (DE 0,6) vs 4,0 (DE 0,5), la bilirrubina (mg/dL) 2,8 (DE 3,0) vs 1,4 (DE 1,4); $p = 0,02$ y el tamaño del bazo (cm) 16 (DE 3,7) vs 13,7 (DE 2,6); $p = 0,02$.

Conclusiones: El MELD y el ARFI esplénico predicen la DH en pacientes con CH compensada. Un ARFI esplénico < 3 m/s selecciona a un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de DH.

49. INFLUENCIA DEL USO DE HEMODERIVADOS EN PACIENTES CON HEMORRAGIA DIGESTIVA POR VARICES ESOFÁGICAS Y COAGULOPATÍA SEVERA

A. Amador, V. Pérez-Campuzano, M. García-Guix, M. Valenzuela, A. Cachero, S. Salord, R. Rota, C. Baliellas y J. Castellote

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat, España.

Introducción y objetivos: La coagulopatía en el paciente cirrótico es compleja y puede conducir tanto a eventos protrombóticos como a mayor facilidad al sangrado, existiendo un desequilibrio entre factores anticoagulantes y procoagulantes. Existen escasos estudios que evalúen la influencia de la reposición de plaquetas y/o derivados plasmáticos en pacientes con hemorragia digestiva por varices esofágicas (HDVE) con coagulopatía asociada y los datos disponibles no permiten hacer recomendaciones al respecto. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar el valor pronóstico de la coagulopatía en una cohorte de pacientes con cirrosis hepática y HDVE de un centro hospitalario, y evaluar la eficacia de la reposición de plaquetas/ factores de coagulación (P/ FC) en el control de la hemorragia y el efecto en la supervivencia.

Métodos: Entre 2007 y 2019 incluimos consecutivamente pacientes con cirrosis hepática y HD ingresados en nuestro centro, diferenciando aquellos con coagulopatía severa (plaquetas ≤ 50.000 o INR $> 1,8$ o fibrinógeno $< 1,5$) o sin ella. Analizamos la influencia de la presencia o no de coagulopatía severa en la evolución del episodio hemorrágico y en la mortalidad a los 42 días. En aquellos pacientes con coagulopatía severa a los que se realizó reposición de P/ FC, se evaluó la influencia de la reposición en el control de la hemorragia y en la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron consecutivamente 570 episodios de HDVE, 181 (31,8%) presentaron coagulopatía grave. Los pacientes con coagulopatía grave mostraron peor función hepática (MELD 21 ± 7 vs 13 ± 4 , $p = 0,000$; albúmina (27 ± 5 vs 28 ± 4 , $p = 0,01$), junto con mayor tasa de fracaso del tratamiento (21% vs 10% $p = 0,001$) y mayor mortalidad (30% vs 13% $p = 0,001$). En el análisis multivariante, ajustado por bilirrubina, creatinina, presencia de ascitis y albúmina, la coagulopatía no resultó ser factor independiente de mortalidad (HR 1,03 [0,57-1,8], $p = ns$). Los pacientes

con coagulopatía severa que recibieron reposición de P/FC tenían peor función hepática, mayor tasa de fracaso del tratamiento (27% vs 6,6% $p = 0,001$) y mayor mortalidad (30% vs 9% $p = 0,002$). En los pacientes con coagulopatía, el análisis multivariante ajustado por MELD, albúmina y ascitis, la reposición de P/FC no resultó ser factor predictor independiente de fracaso del tratamiento (HR 2,01 (0,74-5,4), $p = 0,17$) ni mortalidad (HR 1,27 (0,4-4,5), $p = 0,71$).

Conclusiones: En los pacientes cirróticos con hemorragia por varices esofágicas y coagulopatía grave, la reposición de P/FC no influye en el fracaso terapéutico ni en la mortalidad a los 42 días.

50. UTILIDAD DE LOS CRITERIOS NO INVASIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS ALCOHÓLICA: RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO

E. Avitabile¹, E. Pose^{1,2,3}, I. Graupera^{1,2,3}, M. Carol¹, M. Pérez¹, M. Cervera¹, A. Juanola^{1,2}, O. Bassegoda¹, C. Solè^{1,2,3}, E. Solà^{1,2,3}, P. Ginès^{1,2,3} y N. Fabrellas¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España.

²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

Introducción: La prueba de elección para el diagnóstico de la hepatitis alcohólica (HA) es la biopsia hepática. Sin embargo, en la práctica habitual el diagnóstico se realiza frecuentemente en base a criterios clínicos y analíticos. Actualmente en las guías clínicas se recomienda el uso de los criterios clínicos del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) para diagnóstico de HA. No existen estudios que hayan evaluado la concordancia de dichos criterios con el diagnóstico histológico de HA. El objetivo de este estudio fue evaluar la concordancia del diagnóstico clínico de HA por criterios del NIAAA con los criterios histológicos.

Métodos: Se analizó una cohorte prospectiva de pacientes con hepatopatía alcohólica a los que se les realizó una biopsia hepática en un período de 4 años. Se diferenciaron de forma retrospectiva dos grupos de pacientes en base a si existía sospecha clínica alta (empeoramiento de función hepática \pm descompensación de cirrosis en pacientes con consumo activo de enol) o baja de HA previa a la biopsia. La información clínica de los pacientes se recogió de forma prospectiva, así como la evolución posterior y pronóstico. Se revisaron a posteriori los criterios histológicos así como los criterios clínicos del NIAAA (ictericia en las 8 semanas previas, consumo de más de 40/60 g de alcohol en mujeres/hombres, AST > 50 UI/l, ratio AST/ALT > 1.5, con ambos valores < 400 UI/l, bilirrubina > 3 mg/dl y ausencia de potenciales factores de confusión) para diagnóstico de HA en todos los pacientes.

Resultados: 114 pacientes con hepatopatía alcohólica fueron incluidos en este estudio, de los cuales 63 (55%) presentaban sospecha de HA previa a la biopsia baja y 51 (45%) sospecha alta. En toda la cohorte 59 pacientes tenían criterios de HA en la biopsia y 48 cumplían criterios del NIAAA. El valor predictivo positivo (VPP) de los criterios del NIAAA para diagnosticar HA fue de 81% (34/48) y la tasa de falsos negativos (TFN) fue de 30% (20/66). En la subcohorte de pacientes con sospecha pre-biopsia alta de HA el VPP de los criterios del NIAAA fue de 84% (33/39) y la TFN de 53% (7/13). La supervivencia al año de toda la cohorte fue de 77%. Los pacientes que cumplían criterios histológicos y del NIAAA para diagnóstico de HA fueron los que presentaron una peor supervivencia (62%, seguidos de los que presentaban solo criterios histológicos (75%); en cambio los pacientes que solo cumplían criterios del NIAAA presentaron una supervivencia similar a la de los pacientes sin HA (87% en los dos casos) ($p = 0,039$).

Conclusiones: En una cohorte no seleccionada de pacientes con hepatopatía alcohólica la capacidad diagnóstica de los criterios clínicos del NIAAA para HA fue moderada, con una tasa no despreciable de falsos positivos y falsos negativos. Este hecho tiene relevancia clínica ya que los pacientes con diagnóstico histológico de HA presentan una menor supervivencia.

51. LAS FRACTURAS DE FÉMUR SE ASOCIAN A UNA ELEVADA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS

A. Brujats Rubirola¹, L. González González¹, M. Trias Torroglosa¹, R. Rojas Sayol², B. Cuyàs Espí¹, E. Alvarado Tapias¹, E. Román Abal^{3,4}, J. de Caso Rodríguez², C. Guarner Aguilar^{1,3}, G. Soriano Pastor^{1,3} y M. Poca Sans^{1,3}

¹Servicio de Patología Digestiva; ²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona, España. ³CIBERehd, España. ⁴Escuela Universitaria de Enfermería EUI-Sant Pau, UAB, Barcelona, España.

Introducción: Los pacientes con cirrosis presentan un riesgo elevado de caídas y fracturas. Las fracturas, especialmente las de fémur, y los procedimientos quirúrgicos relacionados son causa de descompensación y mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, los datos sobre el impacto clínico de una fractura de fémur en pacientes con cirrosis son escasos.

Objetivos: Analizar la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cirrosis que presentan una fractura de fémur.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes con cirrosis ingresados por fractura de fémur en nuestro centro en el período 2007-2019. Los pacientes se identificaron a través de los diagnósticos codificados por el departamento de documentación médica. Se evaluaron: características basales, función hepática, tipo de fractura, tratamiento (quirúrgico o conservador), complicaciones y mortalidad durante el ingreso.

Resultados: Se identificaron 102 pacientes, 14 de los cuales fueron excluidos por falta de datos adecuados. Se incluyeron en el análisis 88 pacientes (edad $75,6 \pm 11,0$ años, 52,2% mujeres). La etiología más frecuente fue el VHC (48,9%), el MELD al ingreso fue de $11,8 \pm 4,7$ y un 43,2% de los pacientes habían presentado o presentaban alguna descompensación de la cirrosis, las más frecuentes ascitis (35,2%) y encefalopatía (20,5%), y un 9% hepatocarcinoma. Las fracturas fueron consecuencia de caídas en el 96,5% de los pacientes, el 97,7% fueron de fémur proximal y se operaron el 86,3%. El tiempo medio hasta la cirugía fue de $5,3 \pm 4,3$ días. La mortalidad hospitalaria fue del 18,2% (16/88), principalmente relacionada con infecciones, siendo ésta significativamente inferior en los pacientes operados que en los no operados (13,1% vs 50% $p = 0,007$). La incidencia de complicaciones durante el ingreso fue del 56,8% siendo las infecciones (44,3%), la insuficiencia renal (35,2%), la ascitis (21,6%) y la encefalopatía (20,4%) las más frecuentes. En el análisis multivariado fueron factores predictivos independientes de mortalidad hospitalaria el MELD (OR 1,146, IC95% 1,018-1,290, $p = 0,02$) y la no realización de cirugía (OR 7,316, IC95% 1,838-29,117, $p = 0,005$). La mortalidad entre los 5 pacientes con un MELD > 21 (todos ellos operados) fue del 80%. Ni la edad ni el tiempo desde la fractura hasta la cirugía fueron factores predictivos de mortalidad.

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis y fractura de fémur presentan un riesgo elevado de descompensación y de mortalidad hospitalaria, similar al observado en otras complicaciones de la cirrosis como la peritonitis bacteriana espontánea o la hemorragia por varices. El grado de insuficiencia hepática al ingreso y la no realización de cirugía fueron factores predictivos de mortalidad. La prevención de las caídas y el manejo multidisciplinar, incluyendo la valoración precoz por las unidades de hepatología una vez se ha

producido la fractura, pueden contribuir a mejorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis.

52. EL ACLARAMIENTO RENAL MEDIDO POR IOHEXOL IDENTIFICA PACIENTES CIRRÓTICOS CON CREATININA NORMAL EN RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES

C. González Alayón¹, N. Negrín Mena², S. Luis Lima², M. Moreno¹, V. Felipe¹, N. Hernández¹, Y. González¹, R. de la Barreda¹, D. Morales¹, E. Quintero¹, E. Porrini² y M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Laboratorio de Función Renal (UCICEC). Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: La función renal es clave en el pronóstico de los cirróticos, donde cambios mínimos en la creatinina sérica se asocian a mayor morbilidad. Sin embargo, la estimación a partir de creatinina conlleva una sobreestimación de función renal, especialmente con niveles bajos. Alternativamente, los métodos de medición directa de aclaramiento plasmático de sustancias exógenas mejoran la estimación real. No obstante, existen pocos datos sobre su utilidad como predictores del riesgo de padecer eventos adversos graves (EAG). Los objetivos del presente estudio fueron evaluar capacidad predictora para EAG de la función renal medida por método directo en pacientes cirróticos, con creatinina normal, e identificar características asociadas a sobreestimación.

Métodos: Se ofreció participar desde mayo/2016 a octubre/2019 a pacientes cirróticos estables en el momento del estudio con valor normal de creatinina (< 1,4 mg/dL). A todos los pacientes se determinó aclaramiento plasmático de iohexol mediante método de gota de sangre seca (mGFR) y por creatinina, registrando variables clínico-analíticas. Los pacientes se agruparon según valor mGFR: < 90 ml/min (grupo sobreestimado) y ≥ 90 ml/min (grupo no sobreestimado). Se realizó seguimiento en el tiempo para identificar ingresos hospitalarios y/o mortalidad definidos como EAG.

Resultados: Se incluyeron 125 pacientes (64,6 ± 8,2 años, varones 82%), con etiología alcohólica (76%), Child A: 47% B: 42% C: 11% y puntuación MELD-Na: 13,8 ± 5,3. A pesar de nivel de creatinina normal (0,8 ± 0,2 mg/dL), el mGFR estaba disminuido (86,3 ± 28,3 ml/min) con 14,4% de pacientes con descenso moderado-grave. El grupo sobreestimado (n = 74) con respecto a no sobreestimado (n = 51) se asoció a: mayor edad (65,9 vs 62,6 años; p < 0,024), sexo femenino (26% vs 8%; p < 0,011), IMC menor (27 vs 30; p < 0,012), ascitis (58% vs 37%; p < 0,038) y AKI previo (53% vs 28%; p < 0,005) con superior incidencia de estadio ≥ 1B (74% vs 43%; p < 0,005). En el modelo multivariable fueron predictores de sobreestimación el sexo femenino [OR: 4,06; IC95%(1,29-12,77); p = 0,017], antecedente de AKI [OR: 2,95; IC95%(1,37-6,33); p = 0,006] e IMC menor [OR: 0,89; IC95%(0,81-0,98); p = 0,016]. Tras una mediana de seguimiento de 18 [7-30] meses, el grupo sobreestimado presentó mayor tasa de ingresos hospitalarios (43% vs 24%; p = 0,023), fallecimientos (22% vs 14%; p = 0,26) y en general EAG (47% vs 29%; p < 0,045). En el modelo de regresión de Cox, controlado por edad y Child, el grupo sobreestimado se presentó en riesgo de futuro ingreso hospitalario [HR: 2,24; IC95%(1,15-4,37); p = 0,018] así como EAG [HR: 1,94; IC95%(1,06-3,58); p = 0,033].

Conclusiones: La sobreestimación de la función renal se asocia al sexo femenino, IMC bajo y antecedente de AKI. El estudio de función renal mediante aclaramiento de iohexol permite identificar pacientes cirróticos, con creatinina sérica normal, en riesgo de EAG durante el seguimiento.

53. EL DÉFICIT DE ZINC PRESENTA IMPLICACIONES PRONÓSTICAS NEGATIVAS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

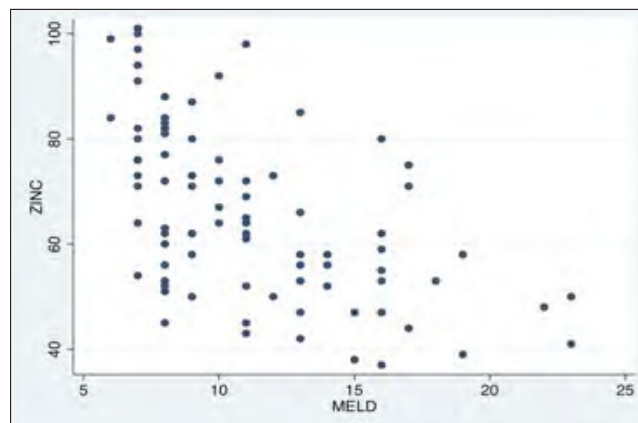
M. Hernández Conde, E. Llop Herrera, B. Tormo, C. Perelló, M. López Gómez, J. Abad, L. Rodríguez, J.L. Martínez Porras, N. Fernández Puga, C. Ferre, M. Trapero, E. Fraga y J.L. Calleja Panero

Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España.

Introducción: Uno de los micronutrientes que más se ha evaluado en la cirrosis hepática (CH), y que se ha asociado con mayor gravedad y peor pronóstico es el zinc.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron consecutivamente todos los pacientes con CH valorados en la consulta de Hepatología. En el momento de inclusión se realizó: analítica, medidas antropométricas y bioimpedanciometría. El diagnóstico de CH se basó en la combinación de características clínicas, imágenes radiológicas, presencia de hipertensión portal, parámetros bioquímicos compatibles y/o biopsia hepática confirmatoria. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de enfermedad respiratoria o cardiovascular crónica, insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis, coinfección por VIH, trasplante renal o hepático previo, antecedente de neoplasia que requiriese quimioterapia o radioterapia, hepatocarcinoma fuera de criterios de Milan, resección intestinal, portador de TIPs y falta de voluntad para participar en el estudio.

Resultados: Entre 2016 y 2019 se evaluaron 329 pacientes, de los que 254 cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. 56 pacientes (22,1%) presentaron déficit de zinc. En el análisis multivariado los factores que se asociaron de forma independiente el déficit de zinc fueron: etiología de CH por alcohol (OR 3,2, IC95% 1,4-7,4; p = 0,007), mayor Child-Pugh score (OR 1,3, IC95% 1,1-1,5; p < 0,001) y menor ángulo de fase (AF) en bioimpedanciometría (OR 0,3, IC95% 0,2-0,5; p < 0,001). En nuestro estudio evidenciamos una correlación moderada entre los niveles de zinc y la gravedad de la enfermedad hepática por MELD score (r = -0,47; p < 0,001). En cuanto a las implicaciones pronósticas, los pacientes con déficit de zinc presentaron mayor riesgo de descompensación de la enfermedad hepática (41,5 vs 11,3% p < 0,001), incluida EH (18,9 vs 2,6% p < 0,001), y mayor riesgo de mortalidad durante el seguimiento (21,2 vs 3,6% p < 0,001).



Conclusiones: El déficit de zinc es más frecuente en los pacientes con CH etilica, mayor gravedad de la enfermedad hepática y menor AF. Además, el déficit de este micronutriente tiene implicaciones pronósticas, tanto a nivel de descompensación de la enfermedad hepática, como de mortalidad, siendo sencilla su corrección con suplementos de zinc.

54. PERSPECTIVA INTERNACIONAL DE LA PREVALENCIA Y LA MORTALIDAD DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA SOBRE CRÓNICA (ACLF): REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

A. Juanola^{1,2}, G. Mezzano³, C. Solà^{1,2,4}, E. Pose^{1,2,4}, I. Graupera^{1,2,4}, O. Bassegoda^{1,2}, A. Cárdenas¹, P. Ginés^{1,2,4,5}, E. Solà^{1,2,4,5} y R. Hernáez⁶

¹Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Gastroenterología-Hepatología Hospital del Salvador-Universidad de Chile, Chile. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁵Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, España. ⁶Section of Gastroenterology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EEUU.

Introducción: La insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF) es una complicación frecuente en pacientes con cirrosis hepática y se asocia a elevada mortalidad. Se desconoce si existen variaciones regionales en la prevalencia y el pronóstico de este síndrome. El objetivo del estudio es evaluar de forma sistemática la prevalencia y la mortalidad del ACLF a nivel mundial.

Métodos: Búsqueda en EMBASE y PUBMED del 03/2013 al 05/2019. Dos investigadores realizaron la extracción de datos de forma independiente. La definición de ACLF se basó en los criterios del estudio CANONIC. Se incluyeron estudios de cohortes que reportaran datos de prevalencia y mortalidad. Los resultados se agruparon en cuatro regiones (Europa, Asia, América del Norte y del Sur). La heterogeneidad se estudió mediante las pruebas Q e I² y el sesgo de publicación mediante el test de Egger.

Resultados: Se identificaron 1.254 referencias únicas. De éstas, 36 estudios de cohortes cumplieron los criterios de inclusión, resultando un total de 48.784 pacientes con ACLF y 216.372 sin ACLF. La prevalencia de ACLF fue menor en Norteamérica en comparación con las otras regiones. La forma más grave de ACLF (ACLF3) fue más frecuente en Asia y Norteamérica. La mortalidad de ACLF a 90 días fue elevada (61%). A pesar de tener más frecuencia de ACLF3, la mortalidad global fue menor en Norteamérica en comparación a otras regiones. Sin embargo, destaca que Europa tuvo una mortalidad más baja de la forma más grave de ACLF (ACLF3). 16 estudios informaron de mortalidad a 28 días, siendo del 39% en ACLF (28% Norteamérica, 39% Europa, 44% Asia, 55% Sudamérica) en comparación con el 6% en pacientes sin ACLF (3% Asia, 4% Norteamérica, 6% Europa, 8% Sudamérica).

Conclusiones: La prevalencia mundial de ACLF es alta (44%) y se debe principalmente a ACLF1. La mortalidad general a 90 días es

alta (61%) y es atribuible a ACLF 2 y 3. Sin embargo, existe una variabilidad regional significativa, con menores tasas de mortalidad de ACLF3 en Europa.

55. EVALUACIÓN HEMODINÁMICA NO INVASIVA EN PACIENTES CIRRÓTICOS. ¿QUÉ LUGAR PUEDE OCUPAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

M. Elizondo Barceló¹, V. Medina López², I. Melogno Selanikio², F. Aquino Giménez², D. Cesar², E. Martínez Guerra², S. Melgar Lara², I. Farro Ventura³, V. Melogno Selanikio¹, M. Valverde Gómez¹ y S. Gerona Sangiovanni¹

¹Servicio de Hepatología, Hospital Central de las FFAA, Montevideo, Uruguay. ²Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. ³Cátedra de Ingeniería Biológica, Facultad de Ingeniería, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Introducción: Los pacientes cirróticos presentan un deterioro de la hemodinamia sistémica durante el curso de su enfermedad, con un estado hiperdinámico dado por la elevación del gasto cardíaco (GC) y disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). Recientemente se han desarrollado técnicas no invasivas que permiten valorar el estado hemodinámico sistémico, y podrían tener aplicabilidad en la práctica clínica.

Objetivos: Describir las características hemodinámicas de un grupo de pacientes cirróticos mediante un método no invasivo y asociar dichas características con la severidad de la enfermedad.

Métodos: Estudio observacional descriptivo. Se incluyeron pacientes con cirrosis avanzada, en lista de trasplante, asistidos en el Hospital Central de las FFAA. Fueron excluidos aquellos con alteraciones hemodinámicas por causas diferentes a la cirrosis. Se realizó monitorización hemodinámica continua no invasiva, utilizando el dispositivo Finapres® NOVA, se tomaron en cuenta al momento del análisis la presión arterial media, RVS y GC. Para el procesamiento de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS. Se estableció un índice de perfil hemodinámico (IPH) basado en la relación de las variables GC y RVS. El IPH se dividió en 5 categorías según su valor (0,5, 0,75, 1, 2 y 3); a mayor valor, peor estado hemodinámico. La gravedad de la cirrosis se evaluó mediante los scores de Child-Pugh, MELD-Na y estadios de D'Amico.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes. La media de edad fue de 56 ± 16,3 años. 55,8% fueron hombres. Respecto a la severidad de la cirrosis, 32,6% (n = 14) estaban en estadio A de Child-Pugh, 34,9% (n = 15) en estadio B, y 32,6% (n = 14) en estadio C. La mediana de MELD-Na fue 15,7 ± 7,3, en 19 pacientes el MELD-Na fue > 15. Según

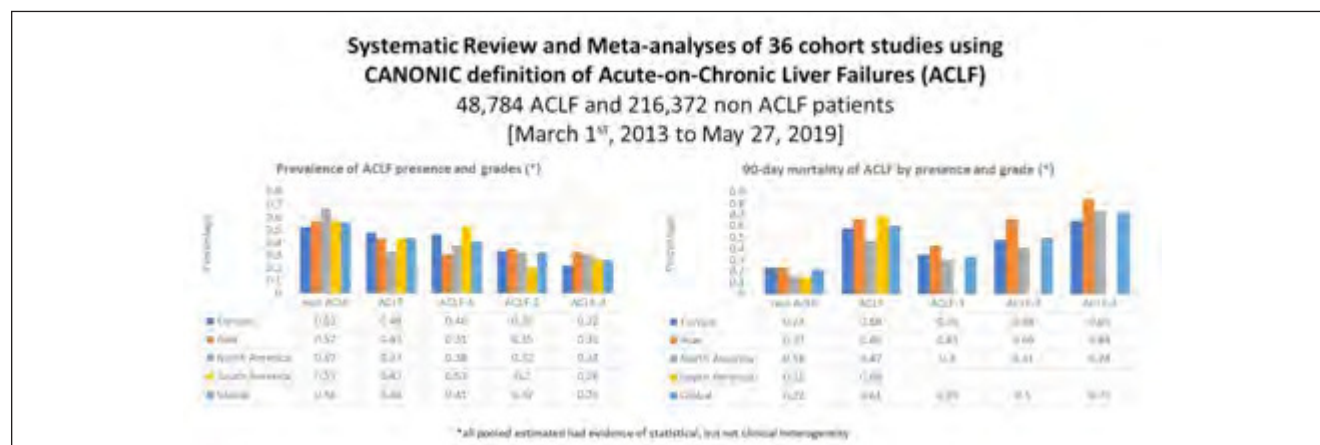


Figura P-54

estadios de D'Amico 71,2% tenían una cirrosis descompensada. Las asociaciones observadas presentaron una significancia del 0,005 entre los scores de severidad, D'Amico y Child-Pugh, y el estado hemodinámico, según el IPH, con coeficientes de Pearson de 0,420 (D'Amico-IPH) y 0,336 (Child-Pugh-IPH); no siendo así para la relación MELD-Na e IPH. De todas formas se objetivó una tendencia al aumento de la media del IPH a medida que aumenta el MELD-Na.

Conclusiones: De acuerdo a lo observado, existe una correlación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre el IPH y las clasificaciones de Child-Pugh y D'Amico. Respecto al MELD-Na no se pudo demostrar una asociación significativa, pero sí una tendencia a peoría de la hemodinamia a mayor MELD-Na. Los resultados concuerdan con la hipótesis de que a medida que la enfermedad progresa el perfil hemodinámico se deteriora. Un IPH, generado mediante valoración no invasiva, podría utilizarse como herramienta clínica para permitir ajustar tratamientos habituales de estos pacientes, como betabloqueantes no cardiosselectivos, diuréticos o paracentesis de gran volumen, evitando o minimizando posibles efectos adversos sobre la hemodinamia.

56. IMPACTO DE LA APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS ACLF Y EL ACLFScore EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL TERCIARIO

M.Á. Rodríguez-Gandía^{1,2}, D. Cabestrero Alonso³, R. Zapater López¹, G. Narváez Chávez³, L. Téllez Villajos^{4,1}, J. Martínez González^{1,2,4}, E. Rodríguez de Santiago¹, J. Higuera Lucas³, R. de Pablo Sánchez^{2,5} y A. Albillos^{1,2,4,5}

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología; ²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ³IRyCIS, Madrid, España. ⁴CIBERehd, España. ⁵Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España.

Introducción: El fallo hepático agudo sobre crónico (ACLF) permite detectar pacientes con cirrosis hepática descompensada y fallo orgánico con mortalidad $\geq 15\%$. Escalas pronósticas previamente utilizadas (MELD, Child, SOFA, APACHE) eran deficientes en caracterizar a estos pacientes y su mortalidad; con la ventaja de poder usarse de forma dinámica (ACLFscore).

Objetivos: Evaluar su impacto en el pronóstico de pacientes con cirrosis y descompensación aguda (DA) ingresados en UVI.

Métodos: Registro prospectivo de pacientes ingresados en UVI consecutivamente con cirrosis y DA (1/01/2016- 31/12/2017) incluidos 46 pacientes; se calculó ACLFscore al ingreso y día 3 comparados con 92 controles ingresados en UVI con cirrosis y DA (2013-2015).

Resultados: Características demográficas recogidas en la tabla 1. Pacientes ACLF: menor número de fallo de órgano respecto a controles (3,65 vs 2,22; $p < 0,001$), con menor fallo respiratorio al ingreso. El número de fallo de órgano se asoció en ambos grupos con mayor mortalidad en UVI y al mes. No diferencias al ingreso en APACHE, SOFA, SAPS, MELD o Child. Variables relacionadas con mortalidad en UVI en el grupo ACLF (tabla 2): presencia de fallo orgánico, grado de ACLF al día 3, ventilación mecánica, diálisis o vasopresores, MELD y valores máximos de bilirrubina, INR y leucocitos; número de fallo de órganos al ingreso y día 3, ACLFscore y el SAPS al ingreso. No se relacionó con mortalidad sepsis al ingreso, Child, APACHE, SOFA ni ACLFscore en día 3. Mortalidad en ambos grupos similar en UVI (30,4% y 30,4% y 30 días (45,7% y 43,5%). ACLFscore fue el mejor en predicción de mortalidad en UVI, a 28 y 90 días (fig.). ACLFscore > 70 ingreso y > 62 a día 3 indicativo de mortalidad Empeoramiento de ACLF en día 3 se relacionó con mortalidad a 28 y 90 días.

Conclusiones: La aplicación de los criterios ACLF ha permitido el ingreso en UVI de pacientes con menor número de fallo de órganos. El número de fallo de órganos y el ACLFscore son herramientas útiles en la predicción de la mortalidad.

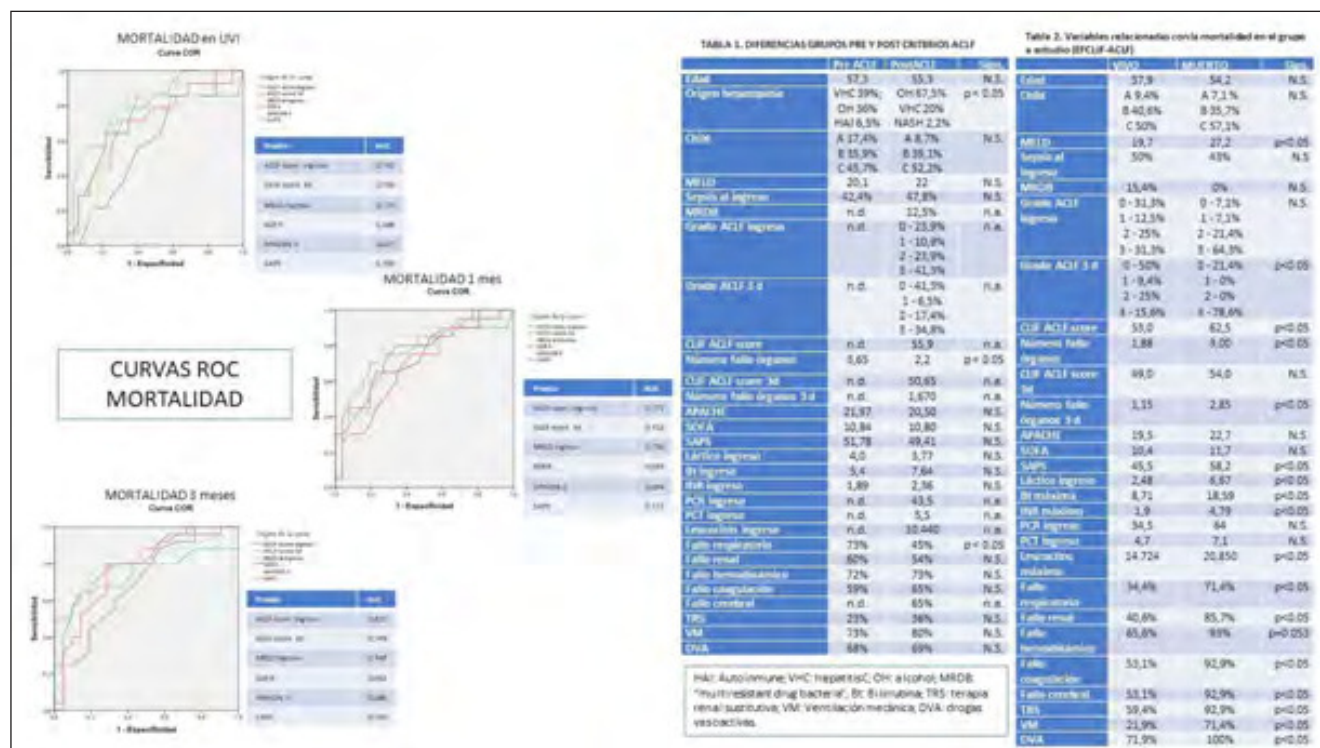


Figura P-56

57. RENDIMIENTO MOTOR Y COGNITIVO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA CON Y SIN ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

C. San Martín Valenzuela^{1,2,3}, J.J. Gallego⁴, A. Cabrera-Pastor⁴, A. Borrás Barrachina¹, A. Urios⁴, C. Giménez-Garzó⁵, V. Mestre Salvador¹, A. Fiorillo⁴, F. Casanova⁴, P. Correa-Ghisay³, D. Escudero-García⁶, J. Tosca⁶, C. Montón⁶, J. Ballester⁶, V. Roig^{4,7}, M.P. Ríos⁸, L. Durbán⁸, R. Tabares-Seisdedos^{1,3,9}, G. Selva-Vera^{1,3,10}, V. Felipo⁵ y C. Montoliu^{4,11}

¹Unidad de Autonomía Personal, Evaluación de Dependencias y Trastornos Mentales, Facultad de Medicina, Valencia, España.

²Departamento de Fisioterapia, Facultad de Fisioterapia, Universidad de Valencia, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, España. ⁴Fundación Investigación Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia, España. ⁵Laboratorio de Neurobiología, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España. ⁶Unidad de Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. ⁷Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

⁸Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁹Unidad Docente de Psiquiatría y Medicina Psicológica, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España.

¹⁰Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ¹¹Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

Introducción y objetivos: La encefalopatía hepática mínima (EHM) está asociada a deterioro cognitivo leve y fragilidad. Los pacientes con EHM presentan la coordinación motora alterada con respecto a los pacientes sin EHM, pero no hay estudios que evalúen el rendimiento motor con herramientas biomecánicas. Este estudio tiene como objetivos: 1) Identificar las diferencias motoras en pacientes con y sin EHM mediante evaluación biomecánica de la marcha, el equilibrio, la fuerza y velocidad motora de la mano; 2) identificar las diferencias cognitivas mediante test que miden deterioro cognitivo, fluidez verbal, aprendizaje y memoria a corto y largo plazo y memoria de trabajo; 3) caracterización del grado de depresión y de ansiedad y 4) evaluar potenciales correlaciones entre signos motores y desempeño cognitivo.

Métodos: Sesenta y seis pacientes cirróticos (38 sin y 28 con EHM, según la puntuación PHES) fueron evaluados con herramientas de evaluación en biomecánica. Variables medidas: marcha, equilibrio, fuerza y velocidad motora de la mano. Para caracterizar el rendimiento cognitivo se utilizaron las siguientes pruebas: el test Mini-Mental, que permite detectar el deterioro cognitivo y evaluar su gravedad; test de Fluidez Verbal (fluidez semántica y fonémica), test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), que mide aprendizaje y memoria a corto y largo plazo, y la Escala de inteligencia en adultos Wechsler III (WAIS), que mide memoria de trabajo. Se determinó el grado de depresión y de ansiedad de los pacientes mediante la escala de depresión y ansiedad de Hamilton. Mediante el test de evaluación de funcionamiento breve (FAST) se evaluó la capacidad de los pacientes para realizar sus tareas de la vida cotidiana.

Resultados: Los pacientes con EHM tuvieron un peor desempeño que los pacientes sin EHM en el funcionamiento cognitivo y en autonomía, en la memoria de aprendizaje y de largo plazo y en la fluidez verbal. El mismo patrón fue observado en la marcha, el desplazamiento del centro de presión, el coeficiente de variación de la fuerza de la mano y la velocidad motora de la mano. En pacientes con EHM se observó una alta correlación entre el equilibrio y el test FAST, entre la velocidad de marcha y los test relacionados con habilidades verbales, entre el coeficiente de variación de la fuerza de la mano y ansiedad y depresión, y entre el test de velocidad motora y los test FAST y TAVEC.

Conclusiones: Los pacientes con EHM muestran un peor desempeño motor y cognitivo que los pacientes cirróticos sin EHM. Estos resultados señalan que los pacientes con EHM podrían tener un deterioro del control del movimiento expresado como bradiquinesia. Este peor desempeño motor afecta a la funcionalidad de los pacientes. La rehabilitación motora de pacientes con EHM ayudaría a prevenir el deterioro motor y podría mejorar al mismo tiempo el rendimiento cognitivo general.

Financiación: FISPI18/00150 ISCIII co-funded by FEDER; Fundación Ramón Areces.

58. CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN SENSIBILIDAD MECÁNICA, TÉRMICA Y AL DOLOR EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA

D. Pega¹, M. Aiko², N. Peñaranda², J.J. Gallego¹, A. Cabrera-Pastor¹, A. Urios¹, F. Casanova¹, A. Fiorillo¹, C. Giménez-Garzó³, C. Ipiens², D. Escudero-García⁴, J. Tosca⁴, C. Montón⁴, J. Ballester⁴, V. Roig^{1,5}, M.P. Ríos⁶, L. Durbán⁶, P. Cases², V. Felipo³ y C. Montoliu^{1,7}

¹Fundación Investigación Hospital Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia, España. ²Servicio de Neurofisiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ³Laboratorio de Neurobiología. Centro Investigación Príncipe Felipe. Valencia, España. ⁴Unidad de Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España. ⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. ⁶Servicio de Digestivo, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. ⁷Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

Introducción y objetivos: La encefalopatía hepática (EH) asociada a la cirrosis es un síndrome neuropsiquiátrico complejo. Un 40% de los pacientes cirróticos presentan encefalopatía hepática mínima (EHM) con alteraciones motoras y cognitivas leves. Los pacientes cirróticos pueden presentar alteraciones en el sistema nervioso periférico, como la percepción somatosensorial. La percepción del frío y el dolor por calor está mediada por fibras nerviosas A-delta (mielinizadas, de pequeño diámetro) y fibras no mielinizadas C, respectivamente. La vibración se transmite por fibras de mayor diámetro mielinizadas (A-alfa). Se han descrito alteraciones en la sensibilidad térmica en pacientes con EH, que se correlacionaban con el grado de EH y con déficits en atención. El objetivo de este estudio es la caracterización de la sensibilidad térmica, a la vibración y al dolor en pacientes cirróticos y controles sanos, y evaluar si hay alteraciones asociadas a la EHM.

Métodos: Se incluyeron en el estudio 65 pacientes cirróticos, 41 sin EHM y 24 con EHM, según la puntuación del PHES (*Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*) y 35 controles sanos. Se evaluó la atención selectiva y sostenida mediante los test Stroop y d2. La evaluación y caracterización de los umbrales sensoriales se realizó mediante pruebas sensoriales cuantitativas mediante un dispositivo CASE IV. Se midieron los siguientes umbrales sensoriales: umbral de detección de vibración, que evalúa fibras nerviosas gruesas mielinizadas (A-alfa); umbral de detección de frío permite medida de fibras nerviosas finas mielinizadas (A-delta) y umbral de detección de dolor por calor que evalúa fibras C, no mielinizadas. Las pruebas se realizaron en mano y pie.

Resultados: Los datos muestran que los umbrales de vibración y detección de frío en el pie son significativamente más altos en pacientes con EHM en comparación con aquellos sin EHM. Esta hiposensibilidad se correlaciona con déficits en atención. Del mismo modo, el tiempo de reacción es significativamente mayor en las pruebas de percepción del frío y el dolor por calor al comparar pacientes con y sin EHM. Finalmente, la suma total de las pruebas

realizadas fuera del rango normal, muestra diferencias más significativas con el grupo de control cuando la mano es el sitio de prueba, aunque el pie parece estar más afectado por la presencia de EHM.

Conclusiones: Los pacientes con EHM presentan una disminución general de las capacidades cognitivas y sensoriales. Las pruebas sensoriales cuantitativas podrían utilizarse como un indicador de EHM y permitirían estudiar los efectos en el sistema sensorial antes y después de un tratamiento.

Financiación: FISPI18/00150 ISCIII co-fundado por FEDER; Fundación Ramón Areces.

Enfermedad hepática por depósito de grasa

59. OBESE PATIENTS CARRYING NAFLD-ASSOCIATED GENETIC VARIANTS PRESENT SPECIFIC SERUM AND LIVER LIPIDOMIC PROFILES: IDENTIFICATION OF A LIPIDOMIC SIGNATURE IN SERUM TO ESTIMATE THE LIVER FAT CONTENT

Á. Santos-Laso¹, L. Velaz¹, C. Alonso², E. Eizaguirre¹, I. Martínez-Arranz², R. Jiménez-Agüero¹, M.J. Pareja³, L. Izquierdo-Sánchez^{1,4}, I. Riaño¹, J.B. Andersen⁵, E. Arretxe², I. Mincholé², P. Ortiz², M.J. Perugorria^{1,4}, A. Landa¹, M. Krawczyk^{6,7}, F. Lammert⁶, R.E. Castro⁸, P. Aspichueta^{9,10}, M. Romero-Gómez^{4,11}, L. Bujanda^{1,4}, P.M. Rodríguez¹ and J.M. Bañales^{1,4,12}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain. ²OWL Metabolomics, Parque Tecnológico de Bizkaia, Derio, Bizkaia, Spain. ³Hospital of Valme, Seville, Spain. ⁴National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III), Spain. ⁵Biotech Research and Innovation Centre, Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark.

⁶Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany. ⁷Department of General, Transplant and Liver Surgery, Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Centre for Preclinical Research, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. ⁸Research Institute for Medicines (iMed.ULisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

⁹Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, UPV/EHU, Lejona, Spain.

¹⁰Biocruces Health Research Institute, Barakaldo, Spain.

¹¹Department of Digestive Disease, Institute of Biomedicine of Seville, University of Seville, Spain. ¹²Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

Introduction: Novel serum-derived metabolomic tests were generated to diagnose steatosis and NASH in obese patients. Here, we investigated: 1) whether obese individuals harboring the *PNPLA3* p.I148M, *TM6SF2* p.E167K, and *MBOAT7* p.G17E variants, associated with increased risk of steatosis and fibrosis, present specific lipidomic profiles in both serum and liver, and 2) the potential of particular lipidomic signatures to estimate the liver fat content.

Methods: Hepatic steatosis was determined by magnetic resonance imaging (MRI fat fraction) and by histopathology of liver tissue from obese individuals ($n = 114$; BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$). Serum lipidomic profile was analyzed by UPLC-MS and a specific signature was correlated with the liver fat content. In parallel, 225 obese patients were genotyped the *PNPLA3* p.I148M, *TM6SF2* p.E167K,

and *MBOAT7* p.G17E variants using allelic discrimination TaqMan assays. Serum ($n = 225$) and liver ($n = 53$) lipidomic profiles were measured.

Results: The *PNPLA3* p.I148M, *TM6SF2* p.E167K, and *MBOAT7* p.G17E variants were found in 42%, 10% and 72% patients, respectively. Patients harboring the *PNPLA3* p.I148M variant (in hetero- or homozygosity) were characterized by reduced levels of certain triglycerides ($p < 0.05$) in serum, while liver presented an accumulation of multiple di- and triglycerides (at least $p < 0.05$). Patients with the *TM6SF2* p.E167K variant showed decreased levels of certain ceramides, di- and triglycerides in serum compared to WT patients (at least $p < 0.05$). In addition, circulating glycerophospholipids, ceramides, and certain FA were decreased in patients with the *MBOAT7* p.G17E variant compared to WT patients (at least $p < 0.05$). Patients harboring the 3 variants (in hetero- or homozygosity) presented a completely altered lipidomic profile in serum compared to obese controls (non-carriers of these SNPs), namely a decrease in di-, triglycerides and saturated, mono- and polyunsaturated FA (at least $p < 0.01$). On the other hand, we identified a profile of 11 lipids in serum that, within a new algorithm, correlated with MRI fat fraction ($r = 0.815$; $r^2 = 0.664$; $p < 0.001$), the grade of steatosis and NAS score measured by histopathology.

Conclusions: Obese patients harboring genetic risk variants for NAFLD/NASH are characterized by specific lipidomic profiles, which may participate in disease pathogenesis and represent new tools to estimate prognosis. We also describe a novel lipidomic signature in serum that allows to estimate fat content in the liver of obese patients, embodying an innovative tool to monitor fat accumulation.

60. LA PLICATURA GÁSTRICA ENDOSCÓPICA (ENDOMANGA) MEJORA LA ESTEATOSIS Y FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON OBESIDAD TIPO I Y II. RESULTADOS PRELIMINARES A 6 MESES

M. Ble Caso¹, R. Turró¹, M. Rosinach¹, J. Michelena Escudero¹, R. Temiño¹, A. Mata Bilbao¹, H. Uchima¹, S. Ruiz^{1,2}, M. Cabrera^{1,2}, S. Fernández Balsells^{1,2} y J.C. Espinós¹

¹Unidad de Endoscopia y Pruebas Funcionales Digestivas; ²Unidad de Nutrición Bariátrica Endoscópica, Centro Médico Teknon/ Grupo Quirónsalud, Barcelona, España.

Introducción: En pacientes con obesidad existe una mayor prevalencia de esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica. El balón intragástrico es el tratamiento endoscópico de elección para la pérdida de peso a corto plazo. Sin embargo, la plicatura gástrica endoscópica (Endomanga) podría ofrecer mejores resultados a largo plazo. La fibrosis y la esteatosis hepática (EH) pueden estimarse de forma no invasiva con la elastografía de transición (ET) y el parámetro de atenuación controlada (CAP).

Objetivos y métodos: Estudio piloto prospectivo y multicéntrico destinado a 1) evaluar la seguridad y eficacia de la Endomanga y 2) su efecto en el estadio de fibrosis y EH (subcohorte de pacientes de Centro Médico Teknon (CMT)). Se incluyeron pacientes con obesidad grado I-II. Se utilizó la técnica endoscópica Incisionless Operating Platform™ (USGI Medical, San Clemente, CA, EEUU), con un patrón definido de disposición de plicaturas transmuralas con sutura g-Cath™EZ, para reducir el volumen/distensibilidad gástrica y entretener el vaciamiento gástrico. Evaluación basal, a los 2 y 6 meses (m) con ET+CAP (FibroScan®) y analítica.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes; 17/39 (44%) pacientes de CMT fueron analizados. 88% con obesidad grado II, edad media 46 ± 7 años (59% mujeres). No hubo efectos adversos graves. Basalmente un 29% tenían valores de ET en zona de riesgo para fibrosis ($ET > 8 \text{ kPa}$; media 9 ± 2) y un 71% presentaban $EH > 10\%$ ($CAP > 248 \text{ dB/m}$; media 320 ± 37). A los 2 y 6 m hubo una disminución en el

Exceso de peso total (%)	Índice de Masa Corporal (IMC)			Exceso de Peso Perdido (%)		Rigidez hepática (kPa)			Esteatosis (dBm)		
Basal	Basal	2 meses	6 meses	2 meses	6 meses	Basal	2 meses	6 meses	Basal	2 meses	6 meses
48	35	31	29	38	51	2,8	3,7	2,5	188	206	230
58	39	33	32	37	47	5,6	3,7	5,8	207	185	240
62	40	37	37	22	19	4,0	3,5	4,9	244	149	205
41	32	29	29	34	37	3,8	4,6	4,1	251	214	176
53	36	31	30	41	42	5,1	2,8	4,9	280	100	236
66	39	32	27	39	73	3,0	3,7	3,8	281	220	173
56	37	30	26	48	83	5,2	6,0	5,6	295	210	223
42	35	30	28	47	70	3,3	4,4	2,7	378	312	239
58	39	35	36	27	24	3,8	4,1	3,6	319	248	242
30	31	27	25	58	83	4,2	3,8	4,5	329	245	234
64	39	34	31	27	47	4,8	4,7	3,6	321	287	214
52	37	32	31	37	46	7,6	6,4	6,8	350	246	271
60	36	32	29	30	52	8,2	6,8	4,6	337	260	220
69	37	30	26	18	43	8,3	6,7	6,4	193	178	160
51	36	33	32	27	36	9,0	4,9	2,4	231	200	213
45	35	30	26	46	87	8,5	7,5	7,4	338	228	266
65	40	32	30	52	61	12,3	11,3	11,1	364	250	160

> 50%

< 50%

Sobrepeso25-30

Obesidad I30-35

Obesidad II35-40

15 - 29

30 - 50

>50

Riesgo de fibrosis

No

Sí

kPa

< 8

> 8

S0

S1

S2

S3

dBm

< 248

249 - 268

269 - 280

> 280

% Esteatosis

< 10

10 - 33

33 - 66

> 66

Figura P-60

porcentaje de exceso de peso total (EPT) en una media de 37 ± 11 y $53 \pm 20\%$ asociado a mejoría de fibrosis (ET < 8 vs ≥ 8 , $p = 0,01$) y de EH (CAP < 248 vs ≥ 248 , $p = 0,001$). Además, a los 6 m disminuyeron los niveles de triglicéridos ($p = 0,01$) y aumento el colesterol HDL ($p < 0,01$).

Conclusiones: La Endomanga ofrece resultados preliminares prometedores a 6 meses. Es segura, reduce el EPT en una media de 53% con una mejoría de fibrosis, EH y dislipemia. Es necesario un seguimiento a largo plazo.

61. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE UNA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN Y DERIVACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA Y SOSPECHA DE FIBROSIS HEPÁTICA DESDE ATENCIÓN PRIMARIA: RESULTADOS DE UN PROGRAMA FHC (FORMACIÓN, HERRAMIENTAS Y COMUNICACIÓN)

Y. Sánchez Torrijos¹, J. Ampuero¹, B. Sánchez-Barbero¹, R. Millán¹, I. Domínguez², I. Gabaldón³, I. Rivera⁴, M.Á. Ortiz⁵, M.M. Sánchez-Calle⁶, J. Cepello⁷, J.F. Suárez⁸, R. Ufano⁹, R. Lebrero¹⁰, F. Arias Sigo¹¹, C. Díaz¹², O. Mateos¹³, J.M. Guerrero² y M. Romero Gómez¹

¹UGC Aparato Digestivo; ²UGC Laboratorio, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³UGC Las Palmeritas, Distrito Sevilla, España. ⁴UGC San Pablo, Distrito Sevilla, España. ⁵UGC Camas, Distrito Aljarafe-Sevilla Norte, Sevilla, España. ⁶UGC El Greco, Distrito Sevilla, España. ⁷UGC Virgen de África, Distrito Sevilla, España. ⁸UGC El Porvenir, Distrito Sevilla, España. ⁹UGC Polígono Sur, Distrito Sevilla, Madrid. ¹⁰UGC Las Letanías, Distrito Sevilla, España. ¹¹UGC Bellavista, Distrito Sevilla, España. ¹²UGC

Amante Laffon, Distrito Sevilla, España. ¹³UGC El Cachorro, Distrito Sevilla, España.

Introducción: La enfermedad hepática metabólica grasa en riesgo de fibrosis avanzada es una entidad infradiagnosticada. Es necesario implantar programas de formación, proveer herramientas y comunicación (FHC) en atención primaria para mejorar su detección y derivación.

Objetivos: Comparar el rendimiento de cada uno de los métodos no invasivos en la selección de pacientes en riesgo de presentar fibrosis avanzada.

Métodos: Tras las sesiones FHC los profesionales de atención primaria solicitaron estudio de índice de fibrosis hepática (HFS, NFS, FIB4) a 850 pacientes en riesgo de enfermedad hepática metabólica grasa. Utilizamos como criterio de derivación el Índice combinado de fibrosis (ICF) ≥ 3 puntos. En pacientes con sospecha de fibrosis avanzada se realizó elastografía de transición (ET). Valoramos la seguridad diagnóstica, y el coste-efectividad de los diferentes MNI. A través del OR y de los intervalos de confianza (IC) de la proporción de pacientes derivados en cada test, se evaluó si la diferencia entre pacientes derivados y los costes de derivación resultante de cada MNI es estadísticamente significativa.

Resultados: Se solicitaron 850 determinaciones de HFS, NFS y FIB4 desde Atención Primaria. Presentaban DM2 23,3% obesidad 46,5% ALT normal 39,5% hombres 60% Presentaban riesgo de fibrosis: NFS: 37,9%(322/ 850); FIB4: 39,6%(337/ 850) y HFS un 17,5% (197/850). El ICF fue sugestivo de fibrosis avanzada (ICF ≥ 3) en 116/ 850 casos (13,6%) de la cohorte. Los pacientes con sospecha de fibrosis avanzada que se sometieron a la ET demostraron una rigidez > 8 kPa en 36/ 52 (69%). La proporción de pacientes derivados fue significativamente inferior con HFS en comparación con NFS (OR: 0,35, IC95% 0,28-0,44) y FIB4 (OR: 0,32, IC95% 0,26-0,40). El

coste medio de los 3 estudios se estimó en 0,70€ en diabéticos y 1,85€ en no diabéticos, lo que supone un presupuesto de 535,5€ para NFS, 595€ para FIB4 y 1.306,9€ para HFS. El coste medio por paciente derivado se sitúa en 570,78€ (Sánchez-Torrijos et al. 2019). El coste del manejo de esta cohorte de pacientes en riesgo rondaría los 485.163€, mientras que la derivación por método no invasivo alterado sería: HFS > 0.12 (N = 149) Coste: 85.046€ (IC95% 72.645-97.448); NFS > -1.455 (n = 322) Coste: 183.791€ (IC95% 167.969-199.613); FIB4 > 1.30 (n = 337) Coste: 192.353€ (IC95% 176.398-208.308).

Conclusiones: La implantación de un programa de cribado de fibrosis en pacientes con sospecha de EHMG-fibrosis utilizando Hepamet Fibrosis Score aumenta la precisión diagnóstica y es coste efectivo al ahorrar la derivación de la mitad de los pacientes, con una proporción considerable de costes ahorrados al sistema sanitario.

62. OBETICOLIC ACID (OCA) IMPROVES NON-INVASIVE MARKERS OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH): A SECONDARY ANALYSIS OF THE PHASE 3 REGENERATE STUDY

Q.M. Anstee¹, S. Harrison², A.J. Sanyal³, V. Ratziu⁴, M. Rinella⁵, Z.Y. Younossi⁶, J. Boursier⁷, S. Francque⁸, A. Geerts⁹, S. Petta¹⁰, E. Bugianesi¹¹, M. Romero-Gómez¹², J.M. Schattenberg¹³, S. Sarkar¹⁴, M. Bonacini¹⁵, M. Yataco¹⁶, M. Porayko¹⁷, A. Siddique¹⁸, J.F. Dufour¹⁹, T. Ferro²⁰, A. Venugopal²⁰, L. Zaru²⁰, R. Shringarpure²⁰, L. MacConell²⁰, Z. Goodman⁶ and R. Loomba²¹

¹Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ²Pinnacle Clinical Research Center, San Antonio, USA. ³Virginia Commonwealth University, Richmond, USA. ⁴Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. ⁵Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, USA. ⁶Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA, USA. ⁷Angers University Hospital, Angers, France. ⁸University of Antwerp, Antwerp, Belgium. ⁹Department Gastroenterology, UZ Ghent, Belgium. ¹⁰Section of Gastroenterology and Hepatology, PROMISE, University of Palermo, Italy. ¹¹University of Turin, Turin, Italy. ¹²Digestive Diseases Department, Virgen del Rocío University Hospital, University of Seville, Spain. ¹³Department of Medicine, University Medical Center, Mainz, Germany. ¹⁴University of California, Davis, Medical Center, Sacramento, USA. ¹⁵Quest Clinical Research, San

Francisco, USA. ¹⁶Transplant Center, Mayo Clinic, Jacksonville, USA. ¹⁷Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA. ¹⁸Virginia Mason Hospital and Seattle Medical Center, Seattle, USA. ¹⁹University of Bern, Bern, Switzerland. ²⁰Intercept Pharmaceuticals, San Diego, USA. ²¹University of California, San Diego, San Diego, USA.

Introduction: REGENERATE showed that OCA treatment improved histological liver fibrosis in NASH patients*. However, liver biopsy is an impractical tool to monitor patients' response to therapy. Non-invasive tests have been shown to be predictive of histologic changes and liver-related outcomes in NASH. Here, we evaluate the potential utility of non-invasive tests in monitoring NASH patients with fibrosis during treatment.

Methods: Patients with fibrosis stages 2 and 3 were randomized (1:1:1) to placebo, OCA 10 mg or OCA 25 mg QD. Change in non-invasive biomarker scores of fibrosis (FIB-4 index, AST to platelet ratio index [APRI]), FibroSure® and NASH (CK-18) and liver stiffness via transient elastography (TE, subset of patients) were assessed. Analyses of other non-invasive tests assessed in REGENERATE are ongoing.

Results: At baseline, average biomarker scores and liver stiffness were similar across treatment groups (ITT; placebo n = 311, OCA 10 mg n = 312, OCA 25 mg n = 308; 56% F3). Early changes in several serum markers can be indicative of histologic improvement. OCA treated patients showed improvement across several measures captured in REGENERATE as early as six months after treatment initiation: fibrosis scores (APRI and FIB-4), markers of fibrosis (FibroSure), and markers of definite NASH (CK-18) (table). Improvements were generally dose-dependent and maintained over the duration of 18 months. TE, a marker of liver stiffness and a surrogate for liver fibrosis, decreased from baseline in both OCA groups but increased with placebo at 18 months. Improvements in TE were dose and time dependent and were observed in both F2 and F3 patients; a greater dose-dependent response was observed in F3 patients.

Conclusions: Treatment with OCA resulted in early and consistent improvements across several inexpensive and readily accessible non-invasive measures of fibrosis and NASH, suggesting serum tests may be useful for monitoring early treatment response. Liver stiffness as assessed by TE also improved over time, with a clear, dose-dependent reduction by month 18, consistent with histologic improvement seen in REGENERATE.

*Interim analysis results at 18 months are based on surrogate endpoints and impact on clinical outcomes has not been confirmed. The REGENERATE study is ongoing to confirm the clinical benefit of OCA.

Tabla P-62. Change in Non-invasive Markers

LS Mean (SE) Chang from Baseline (p value)	Placebo (n = 311)	OCA 10 mg (n = 312)	OCA 25 mg (n = 308)
Early Change (at Month 6) in Serum-Based Biomarkers			
FIB-4	0.017 (0.04)	-0.099 (0.04) p = 0.0328	-0.120 (0.04) p = 0.0119
APRI	-0.018 (0.03)	-0.153 (0.03) p = 0.0011	-0.209 (0.03) p < 0.0001
CK-18 (M30), U/ L	43.7 (32.56)	-127.1 (32.4) p < 0.0001	-222.7 (32.45) p < 0.0001
FibroSure	0.022 (0.0069)	-0.051 (0.0069) p < 0.0001	-0.072 (0.0070) p < 0.0001
Change at Month 18 in Transient Elastography			
Liver Stiffness by TE (kPa)	1.11 (0.54)	-0.56 (0.55) p = 0.0187	-1.30 (0.56) p = 0.0008

63. HISTORIA NATURAL Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LA CIRROSIS COMPENSADA POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN CATALUÑA

O. Bassegoda¹, J. Rivera², I. Serra^{3,4}, R. Morillas^{4,5}, T. Broquetas^{4,6}, M. Vergara^{4,7}, A. Rodríguez^{4,8}, C. Aracil^{4,9}, S. Virolés^{4,10}, J. Carrión^{4,6}, A. Pardo^{4,8}, M. Serra^{1,1}, P. Ginès^{1,4}, I. Graupera^{1,4} y S. Agustín^{2,4}

¹ Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigaciones en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. ² Servei de Medicina Interna-Hepatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERehd, Barcelona. ³ Departament d'Hepatologia, Secció d'Hepatologia, Hospital Dr Josep Trueta, Girona. ⁴ Grupo de trabajo sobre Hígado graso no alcohólico de la Societat Catalana de Digestologia, España. ⁵ Secció de Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁶ Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ⁷ Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Sabadell, España. ⁸ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. ⁹ Institute of Biomedical Research, Arnau de Vilanova University Hospital (IRBLleida), Lleida, España. ¹⁰ Unitat de Digestiu-Servei de Medicina Interna, Hospital de Figueres, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, España. ¹¹ Center for Research in Health and Economics, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España.

Introducción: La mayoría de los estudios que evalúan la historia natural de la cirrosis están realizados en pacientes con cirrosis por alcohol o por virus de la hepatitis, de forma que existe muy poca información sobre la historia natural de la cirrosis por enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). En Catalunya, la Societat Catalana de Digestologia ha creado un grupo multidisciplinar para proponer guías locales de práctica clínica entre hepatólogos y otras especialidades y para conocer el alcance actual de la enfermedad en dicho entorno. El objetivo del presente estudio fue evaluar cuáles son los factores de riesgo y pronósticos de progresión de la EHGNA en pacientes con cirrosis compensada.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con cirrosis por EHGNA en 9 centros hospitalarios de Catalunya. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de cirrosis por EHGNA desde enero de 2010 hasta enero de 2019, identificados mediante registro electrónico. El diagnóstico de cirrosis se realizó mediante criterios clínicos, analíticos, ecográficos, elastográficos y/o histológicos. Se evaluó durante el seguimiento la aparición de descompensaciones, eventos cardiovasculares, cáncer o muerte.

Resultados: Se identificaron 446 pacientes con cirrosis por EHGNA, de los cuales 382 estaban compensados al diagnóstico y constituyen la población del presente análisis. La edad media al diagnóstico era de 65 ± 10 años, el 51% eran mujeres y el IMC medio fue de 32 ± 6 Kg/m². El 93% de pacientes presentaba algún factor de riesgo metabólico, el 65% tenía signos ecográficos de hipertensión portal y el 49% tenían varices esofágicas. El valor medio de elasticidad hepática fue de 26 ± 16 kPa. Durante el seguimiento medio de la cohorte ($3,6 \pm 2,4$ años), 92 (24%) pacientes desarrollaron alguna descompensación de la cirrosis, siendo la más frecuente la ascitis (18% de total) seguida de encefalopatía (9%), fracaso renal (9%), hemorragia digestiva (8%) y peritonitis espontánea (2%). Un 9% pre-

sentaron hepatocarcinoma. Durante el seguimiento fallecieron 37 pacientes (10%), siendo la causa más frecuente la hepática (33%), seguida del cáncer extrahepático (11%) y enfermedad cardiovascular (8%). Los fallecidos tenían una edad más avanzada, mayor gradiente de presión portal, mayor rigidez hepática, menor IMC y peor función hepática al diagnóstico. La única variable que se asoció de manera independiente a la mortalidad fue el valor de rigidez hepática [OR 1,04 (1,02-1,07); $p = 0,002$].

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis por EHGNA en nuestro medio se diagnostican en edad avanzada, tienen una distribución similar entre sexos y tienen una alta prevalencia de factores de riesgo metabólico. La descompensación más frecuente es la ascitis y la primera causa de muerte es la hepática. La identificación de los factores de riesgo de descompensación y muerte ayudarán a definir mejores estrategias de seguimiento y tratamiento en estos pacientes.

64. PAPEL DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR GLP-1 SOBRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA, ADIPOQUINAS Y LA GRAVEDAD HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

R. Busta¹, M.C. García¹, R. Sgüenza², M. Pina², N. Mora¹, B. Antolín¹, B. Burgueño¹, V. Bachiller¹, D. Primo³, O. Izaola³, M. Durá¹, N. Fernández², C. Laserna⁴ y R. Aller^{1,3}

¹ Servicio de Aparato Digestivo; ² Servicio de Radiología; ⁴ Medicina de Familia, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ³ Instituto de Endocrinología y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España.

Introducción y objetivos: El papel de la variante del receptor del péptido 1 del glucagón (GLP-1R) en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) no está claro. El objetivo de este estudio es investigar el papel de rs6923761 GLP-1R en la resistencia a la insulina, los niveles de adipoquinas y la gravedad histológica en pacientes con EHGNA. Hemos analizado una población de 152 pacientes caucásicos con hígado graso no alcohólico diagnosticado mediante biopsia hepática. Determinaciones: Parámetros antropométricos, glucosa en ayunas, insulina, resistencia a la insulina (HOMA-IR), colesterol total y sus fracciones y triglicéridos. Se determinaron adipoquinas (leptina, resistina, adiponectina). El polimorfismo rs6923761 se evaluó en todos los pacientes.

Resultados: 73 pacientes (41%) genotipo GG (genotipo de tipo salvaje) y 79 pacientes (52%) genotipos: GA (72) y AA (7) (genotipo de tipo mutante). El peso y el índice de masa corporal fueron más altos en los portadores de alelos A (105 ± 32 Kg frente a $116,2 \pm 28$ Kg; $p < 0,05$) y ($38,5 \pm 11$ kg/m² frente a $42,1 \pm 9,2$ kg/m²; $p < 0,05$), respectivamente. El HOMA-IR fue significativamente mayor en los portadores de alelos A ($5,2 \pm 2,7$ unidades frente a $3,5 \pm 2,7$ unidades; $p < 0,05$). La IL-6 era mayor en los portadores de alelos A y estos pacientes tenían niveles más bajos de adiponectina que los no portadores. Las tasas de esteatosis hepática, inflamación portal e inflamación lobulillar fueron más altas en los portadores del alelo A.

Conclusiones: Nuestros datos mostraron una asociación entre el polimorfismo GLP-1R (rs6923761) y la gravedad de la EHGNA valorada por biopsia hepática, la resistencia a la insulina y los niveles de adipoquinas.

65. MIRNA-200B COMO POTENCIAL BIOMARCADOR NO INVASIVO EN NAFLD

R. Montero Vallejo^{1,2}, R. Gallego Durán^{1,2}, L. Álvarez Amor³, L. López Bermudo³, J. Ampuero^{1,2}, H. Pastor-Ramírez^{1,2}, M.C. Rico^{1,2}, R. Millán^{1,2}, S. Gato^{1,2}, R. Muñoz Hernández^{1,2}, A. Gil-Gómez^{1,2}, Á. Rojas^{1,2}, D. Maya^{1,2}, M.D. Giráldez^{1,2}, M. Arias Loste⁴, J. Crespo⁴, F. Martín Bermudo³ y M. Romero Gómez^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/ Universidad de Sevilla, España. ²UGC de Enfermedades Digestivas & CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ³Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla, España. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Objetivos: Validar el potencial diagnóstico del miRNA-200b como biomarcador no invasivo en pacientes y en un modelo animal con NAFLD.

Métodos: Se extrajo el miRNA-200b-3p de 59 pacientes biopsiados, de los cuales 42/ 59 (71,2%) sufrían esteatohepatitis (NASH) y 15/ 59 (25,4%) fueron diagnosticados con fibrosis significativa (F2-F4). El miRNA-200b libre y exosomal fue aislado del plasma y se analizó su expresión por qPCR. Además, se genotipo el SNP rs738409 de PNPLA3 (n = 42). Por otro lado, se evaluó el miRNA-200b en ratones C57BL/ 6J sometidos a tres tipos de dietas: dieta control (n = 3); dieta rica en grasa, deficiente en colina y suplementada con 0,1% de metionina (CDA-HFD, n = 5) 16w, y un grupo tratado durante 8w con CDA-HFD y 8w con dieta control, llamado grupo reversión (n = 10). Los hallazgos histopatológicos fueron evaluados por Kleiner y se empleó SPSS v24.0 para el análisis estadístico.

Resultados: En esta cohorte, el 52,5% eran mujeres, la edad media de 50 ± 12 años y un 47,5% sufría diabetes tipo 2. En pacientes con NASH, se observó un incremento del miRNA-200b vs Esteatosis simple, tanto libre (n = 42) (fold change 3,2 ± 5,6 vs 0,51 ± 0,54; p = 0,011) como exosomal (n = 40) (fold change 7,7 ± 14,5 vs 1,1 ± 0,8; p = 0,024). No se encontró asociación de este microARN con la fibrosis, la diabetes ni con el alelo GG de PNPLA3. En el modelo animal, tras el consumo de la dieta de estudio, el grupo CDA-HFD presentó fibrosis y NASH. Se observó un incremento de expresión hepática del miRNA-200b respecto al control (fold change 62,6 ± 46,4; p = 0,036). En el grupo de reversión, la expresión en hígado del miRNA-200b se encontró disminuida respecto al grupo CDA-HFD (fold change 4,5 ± 11,7; p = 0,003), acercándose al grupo control (p = ns) (fig.).

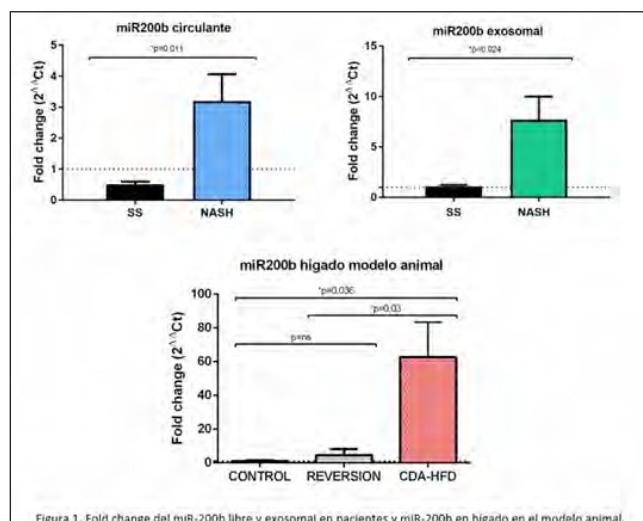


Figura 1. Fold change del miR-200b libre y exosomal en pacientes y miR-200b en hígado en el modelo animal.

Conclusiones: El miR-200b se observó incrementado en pacientes con NASH a nivel circulante, tanto libres como exosomales. Además, este miRNA se encontró incrementado en un modelo animal con NASH, y su expresión disminuyó al revertir la lesión hepática.

66. VALORACIÓN NO INVASIVA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA

P. Ibarrola Arevalo¹, J. Abad Guerra¹, E. Llop Herrera¹, M. Plans Tena², I. Ochoa Chamorro², J.M. Blanco Canseco², M. Hernández Conde¹, M. López Gómez¹, C. Perelló¹, J.L. Martínez Porras¹, N. Fernández Puga¹, C. Ferre Aracil¹, M. Trapero Marugan¹, L. Rodríguez¹, E. Fraga¹ y J.L. Calleja Panero¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ²Centro de Salud Valle de la Oliva, Madrid, España.

Introducción: La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (HGNA) abarca desde la acumulación simple de grasa en el parénquima hepático hasta el desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma (CHC). La prevalencia de HGNA en nuestro medio se estima en el 25,8% de la población general, la mayoría diagnosticados en Atención Primaria (AP). En los pacientes con diabetes (DM2), HGNA tiene una elevada prevalencia. La gravedad y el riesgo de progresión de HGNA es mayor en estos pacientes, con más probabilidad de fibrosis avanzada y de CHC. Por esto, es necesario el estudio de la fibrosis hepática en los pacientes con DM2 utilizando métodos no invasivos, dado el coste y el riesgo de complicaciones de la biopsia hepática.

Objetivos: Evaluar el grado de fibrosis hepática en un grupo de pacientes con DM2 del ámbito de AP con métodos no invasivos.

Métodos: Estudio descriptivo, prospectivo y multicéntrico que incluye pacientes con DM2 del ámbito de AP, sin antecedentes personales de enfermedad hepática. Se realizó anamnesis, exploración física, analítica y FibroScan (FS). Se calculó: FIB4, HEPAMET fibrosis Score y NALFD fibrosis score. Se consideró fibrosis significativa a FS > 12,5 Kpa, FIB4 > 3,25, HEPAMET Fibrosis Score > 0,47 y NALFD fibrosis score > 0,675.

Resultados: Se incluyeron 118 pacientes, 63% varones, con edad media de 64 años (DE 8,15), con IMC medio 29,44 (DE 4,63). 78 pacientes (66,1%) presentaban hipertensión arterial, 75 (63,6%) dislipemia, 21 (17,8%) hipertrigliceridemia y 102 (86,4%) sobrepeso. 99 pacientes (84%) presentaron FS < 7 Kpa, 12 pacientes (10%) FS 7-9,2 Kpa, 4 pacientes (3%) FS entre 9,2-12,5 Kpa y 3 (2,5%) FS > 12,5 Kpa. 1 paciente (0,8%) presentó FIB4 > 3,25, 10 pacientes (8,5%) NALFD Score > 0,675 y 2 pacientes (1,7%) HEPAMET Score > 0,47.

Tabla 1. Características basales de los pacientes (n=118)

Edad, años, media(DE)	64 (8.15)
Sexo (hombres), N(%)	74 (63)
HTA, N (%)	78 (66.1)
Dislipemia, N (%)	75 (63.6)
Hipertrigliceridemia, N (%)	21 (17.8)
Sobrepeso, N (%)	102 (86.4)
Fibroscan <7Kpa, N(%)	99 (84)
Fibroscan >12.5Kpa, N(%)	3 (2.5)
FIB4 >3.25, N(%)	1 (0.8)
NAFLD Fibrosis Score > 0.675, N(%)	10 (8.5)
HEPAMET Fibrosis Score >0.47, N(%)	2 (1.7)

Conclusiones: El 10% de los pacientes seleccionados con DM2 en AP tiene sospecha de presentar fibrosis hepática a pesar de no tener historia de enfermedad hepática. El 2,5% presentaba datos de sospecha de fibrosis avanzada.

67. ¿QUÉ UTILIDAD TIENEN LA ALT Y AST EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA?

J. Abad¹, E. Llop¹, P. Ibarrola¹, R. González¹, Y. Frías, P. Iruzubietta², M.T. Arias-Loste², J. Crespo², R. Aller³, R. Siguenza³, N. Mora³, M. Hernández¹, M. López¹, J.L. Martínez¹, N. Fernández¹, C. Perello¹, M. Trapero¹, C. Ferre¹, E. Fraga¹ y J.L. Calleja¹

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander España.

³Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

Introducción: La prevalencia de la enfermedad grasa del hígado se estima en un 25% de la población general. De los cuales, hasta un 30% presentan riesgo de desarrollar esteatohepatitis, enfermedad potencialmente progresiva a cirrosis y hepatocarcinoma. Para la sospecha diagnóstica y el seguimiento en consulta de estos pacientes se utilizan de forma rutinaria y repetida las transaminasas hepáticas, ALT y AST, pero desconocemos realmente si sus valores se relacionan con mayor gravedad o riesgo de progresión.

Objetivos: Describir el significado real de las transaminasas ALT y AST en la enfermedad grasa del hígado.

Métodos: 600 pacientes con enfermedad grasa del hígado diagnosticada con biopsia hepática informada por patólogos expertos utilizando NASH CRN Scoring System. En todos los pacientes se dispone de estudio analítico alrededor de la fecha de la biopsia. Según estudios previos y protocolos de ensayos clínicos se considera esteatohepatitis con enfermedad activa un NAS score ≥ 4 .

Resultados: Los datos de un total de 600 pacientes procedente de tres hospitales universitarios fueron analizados. La edad media fue 49,2 (DE 12,4), 53,4% varones, con IMC medio de 37,3 (DE 9,6). En cuanto a los datos histológicos, el 52,2% de los pacientes presentaban un NAS score mayor o igual a 4. La prevalencia de los diferentes estadios de fibrosis fue: F0 37,7%, F1 32,2%, F2 13%, F3 12,2% y F4 5%. Tanto ALT como AST presentaban una relación estadísticamente significativa con NAS score mayor o igual a 4. Pero al fraccionar la escala en esteatosis por un lado e inflamación y balonización por otro, la relación se mantiene con la esteatosis, no así con los otros dos factores indicadores de actividad inflamatoria. En cuanto a la fibrosis, existe una relación estadísticamente significativa con AST, así como con NAS score mayor o igual a 4. Fraccionando el NAS score, la relación estadísticamente significativa se mantiene con la balonización y la inflamación lobulillar, no así con el grado de esteatosis.

Conclusiones: ALT y AST son útiles para el diagnóstico y graduación de la esteatosis hepática, no así para valorar actividad ni progresión de la enfermedad grasa del hígado.

68. EFECTO DE LAS VESÍCULAS EXTRACELULARES HEPÁTICAS EN LA INFLAMACIÓN Y RESISTENCIA A INSULINA EN LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

R. Alén^{1,2}, I. García-Martínez^{1,2}, M. Izquierdo¹ y Á.M. Valverde^{1,2}

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols CSIC/ UAM, Madrid, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes. Enfermedades Metabólicas, CIBERDEM, España.

Introducción y objetivos: La importancia de las vesículas extracelulares (EVs) en la señalización célula-célula ha ido en aumento en los últimos años. Sin embargo, el papel de las EVs en el interactoma entre los distintos tipos de células hepáticas durante la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es poco conocido. Los objetivos de este estudio fueron: 1) Determinar si en sistemas celulares en condiciones de NAFLD se modifica la secreción de EVs por los hepatocitos, 2) analizar si estas EVs modifican las respuestas inflamatorias de los macrófagos y, en consecuencia, alteran la

señalización de la insulina en los hepatocitos, y 3) estudiar los efectos *in vivo* de las EVs procedentes de ratones con NAFLD.

Métodos: Ratones C57/Bl6j se alimentaron con una dieta estándar (control) o una dieta alta en grasa (HFD) durante 14 semanas. La fracción enriquecida en exosomas (Exos) fue aislada a partir de: 1) Hepatocitos de ratones alimentados con dieta estándar (Exo^{Ch}) tratados con ácido palmítico (PA) (Exo^{PA}), 2) Hepatocitos de ratones alimentados con HFD (Exo^{HFD}) y 3) Plasma de ratones alimentados con dieta estándar (Circ-Exo^{Ch}) o HFD (Circ-Exo^{HFD}). Caracterizamos dichos Exos mediante Western blot, TEM y análisis de nanopartículas. Se estimularon macrófagos peritoneales (PECs) con dichos Exos durante 8h y se determinaron los niveles de citoquinas proinflamatorias mediante qPCR. Se añadieron Exos marcados con PKH67 a los PECs para estudiar su mecanismo de internalización. Se incubaron hepatocitos primarios durante 24h directamente con Exos o con el medio condicionado (CM) de los PECs previamente tratados con Exos para estudiar los efectos que provocan en la señalización de la insulina. Ratones C57/Bl6j fueron inyectados con Exos y se analizaron sus efectos *in vivo* en el hígado.

Resultados: La secreción de Exo^{PA}, Exo^{HFD} y Circ-Exo^{HFD} fue mayor comparada con los niveles de Exo^{Ch} y Circ-Exo^{Ch}. Los Exos fueron internalizados por los PECs vía endosomal, activando la degradación/reciclaje del receptor TLR4 y provocando una traslocación de NFκB al núcleo, e induciendo la secreción de citoquinas inflamatorias. Además, cuando se trataron hepatocitos con el CM de PECs tratados con Exo^{PA}, Exo^{HFD} y Circ-Exo^{HFD}, se inducía resistencia a la insulina y este mismo efecto se encontró cuando se trataron los PECs con dichos Exos directamente. Los ratones inyectados con Exo^{PA} y Exo^{HFD} mostraron activación de quinasas de estrés, inflamación y resistencia a la insulina en el hígado.

Conclusiones: Nuestros resultados han identificado un nuevo mecanismo molecular de interactoma hepatocito-macrófago-hepatocito donde los Exos aislados de hepatocitos o plasma bajo condiciones de NAFLD indujeron resistencia a la insulina directamente o a través de la respuesta proinflamatoria de los macrófagos. Un estudio en profundidad de los mecanismos de acción de estos Exos así como de su contenido podría proporcionar una herramienta no invasiva para el diagnóstico temprano de la NAFLD.

69. UN AUMENTO EN LOS NIVELES DE RESISTINA SECRETADOS POR EL TEJIDO ADIPOSO Y DE SU RECEPTOR HEPÁTICO DECORINA SE ASOCIA A UNA MAYOR INFLAMACIÓN Y FIBROSIS HEPÁTICAS EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

O. Bassegoda¹, C. Martínez², E. Avitabile¹, E. Pose^{1,2}, Á. Bofill¹, M. Cervera², M. Pérez², M. Carol², P. Sancho-Bru², P. Ginès^{1,2,3}, M. Coll³ e I. Graupera^{1,2,3}

¹Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), España.

Introducción: Las adipoquinas secretadas por el tejido adiposo juegan un papel fundamental en la progresión de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Datos previos derivados de modelos experimentales de EHGNA han demostrado que la resistina, una adipoquina secretada por los macrófagos del tejido adiposo cuyo receptor (decorina) se encuentra en el hígado, ejerce un efecto deletéreo a nivel hepático, pero su papel en pacientes con EHGNA no está bien establecido. El objetivo del presente estudio fue evaluar el papel del eje resistina-decorina en pacientes con EHGNA.

Métodos: Se determinaron los niveles séricos de resistina mediante ELISA en una cohorte de pacientes con EHGNA [n = 32: 5 con esteatosis simple (SS), 8 con esteatohepatitis con fibrosis (SHF), 13

con cirrosis (CH)] y 6 controles sanos (C) y se correlacionaron con el grado de esteatosis e inflamación (NAFLD activity score) y el grado de fibrosis hepática (NASH fibrosis stage) y con variables analíticas. En una segunda cohorte se incluyeron 17 pacientes con EHGNA (6 con esteatohepatitis con fibrosis y 11 con cirrosis) y 5 individuos sanos realizándose arrays de expresión génica en biopsias hepáticas. La expresión hepática del receptor de la resistina (decorina) en los arrays se correlacionó con los niveles de expresión génica de marcadores asociados a fibrosis, angiogénesis e inflamación.

Resultados: Los niveles séricos de resistina (ng/mL) fueron más elevados en los pacientes con EHGNA avanzada (SHF y CH), comparados con los pacientes con esteatosis simple o controles [16,2 (14,3-18,2) en SHF, 14,6 (13,6-17,4) en CH, 13,1 (12,4-15,3) en SS y 13,8 (12,1-15,6) en C]. Los niveles de resistina se correlacionaron significativamente con la presencia de inflamación hepática en la biopsia [16,8 (14,3-17,5) vs 13,6 (12,8-15,0) con y sin inflamación respectivamente, $p = 0,0073$] y con la presencia de fibrosis [16,0 (14,1-17,6) fibrosis vs 13,0 (12,4-15,2) sin fibrosis, $p = 0,02$]. Además, los niveles de resistina se correlacionaron positivamente con los niveles de AST ($r = 0,52$, $p = 0,013$) y ALT ($r = 0,39$, $p = 0,07$). Respecto al receptor de la resistina, la expresión hepática de decorina aumentó con la progresión de la enfermedad y sus niveles de expresión se correlacionaron positivamente con la expresión génica de marcadores clave de procesos biológicos hepáticos como: 1) fibrosis: ACTA2 ($r = 0,59$; $p = 0,004$), LOXL1 ($r = 0,56$; $p = 0,007$), TIMP1 ($r = 0,477$; $p = 0,0249$); 2) angiogénesis: VEGFC ($r = 0,5$; $p = 0,017$) y 3) inflamación: CXCL6 ($r = 0,45$; $p = 0,036$) y CCL2 ($r = 0,504$; $p = 0,016$).

Conclusiones: Los niveles séricos de resistina y la expresión hepática de su receptor, decorina, aumentan con la progresión de la enfermedad y se asocian a la presencia de fibrosis, inflamación y angiogénesis. Estos resultados sugieren que la interacción resistina-decorina juega un papel en la progresión de la EHGNA y pone de relieve la importancia del eje tejido adiposo-hígado en esta enfermedad.

70. RIESGO DE FIBROSIS Y ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE TRATADOS CON METOTREXATO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL DE DERMATOLOGÍA EN ESPAÑA: ESTUDIO FIRST

R. Rivera¹, M. Ferran², E. Vilarrasa³, M. Ribera⁴, E. Roe³, T. Kuerder⁵, A. Zayas⁶, L. Martínez-Molina⁷, J. Mataix Díaz⁸, I. M. Rodríguez-Nevado⁹, T. Usero-Bárcena¹⁰, D. de la Mano¹¹, C. García-Donoso¹, G. Guinea¹², V. Martín¹² y A. Oliveira¹³

¹Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Doce de

Octubre, Madrid, España. ²Departamento de Dermatología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España.

³Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

⁴Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, España.

⁵Departamento de Dermatología, Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España.

⁶Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.

⁷Departamento de Dermatología, Hospital de Viladecans, España.

⁸Departamento de Dermatología, Hospital Marina Baixa, Alicante, España.

⁹Departamento de Dermatología, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España.

¹⁰Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

¹¹Departamento de Dermatología, Hospital San Agustín, Avilés, España.

¹²Departamento Médico, Novartis Farmacéutica, Barcelona, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Objetivos: Los pacientes con psoriasis moderada-grave presentan mayor prevalencia y gravedad de enfermedad hepática grasa no alcohólica. El metotrexato (MTX) es un conocido fármaco hepatotóxico que pudiera influir en este riesgo. El estudio FIRST analizó el impacto de la psoriasis moderada-grave en la calidad de vida de pacientes tratados con MTX durante ≥ 16 semanas, respuesta clínica en psoriasis y riesgo de esteatosis y fibrosis hepática, en condiciones de práctica clínica habitual en 54 servicios de Dermatología en España.

Métodos: Estudio observacional, no intervencionista, transversal. Pacientes ≥ 18 años con psoriasis en placa moderada-grave tratados con MTX ≥ 16 semanas antes de la inclusión. Datos clínicos de psoriasis obtenidos en una única visita clínica rutinaria. Resto de datos recogidos retrospectivamente de historia clínica. Clasificación de hepatopatía: 1) riesgo de esteatosis (HSI, Hepatic Steatosis Index; riesgo alto ≥ 36). 2) riesgo de fibrosis avanzada F3-F4 (FIB-4 [bajo $< 1,3$; alto $> 2,67$; intermedio $1,3-2,67$]; NAFLD-FS [bajo $< -1,455$; alto $> 0,676$; intermedio $-1,455-0,676$]). Se correlacionaron las características basales y el riesgo de fibrosis.

Resultados: Se incluyeron 457 (96%) pacientes evaluables: hombres 56% edad media (DE) 53,3 (14) años, diagnóstico psoriasis 10,8 (12,8) años, IMC 28 (5,1) kg/m² (IMC > 25 72,4%), consumo de alcohol (> 30 g/d) 3% artritis psoriásica 18,4%. Comorbilidades: metabólicas 44% cardiovasculares 27,5% síndrome metabólico 22% psiquiátricas 13% filtrado glomerular < 90 mL/min 30%. Tratamiento MTX: dosis media 12,6 (4,6) mg/sem, tiempo medio 2,5 (2,7) años (43,5% > 2 años). El 64,1% de pacientes presentaba riesgo alto de esteatosis hepática. Un 37,2% presentaba riesgo intermedio/alto de fibrosis hepática avanzada por NAFLD-FS (32,9% y 4,3% respectivamente) y un 26,4% por FIB-4 (24,9% y 1,5% respectivamente). La dosis de MTX en el momento de la visita resultó significativamente inferior en los pacientes con riesgo intermedio/alto de fibrosis, tanto por NAFLD-FS ($< -1,455$: 13,2 mg/sem; $> -1,455$: 12,1 mg/sem; $p = 0,0181$) como por FIB-4 ($< 1,3$: 13,2 mg/sem; $> 1,3$: 11,7 mg/sem; $p = 0,0023$). Pese a ello, los pacientes con riesgo intermedio/alto de fibrosis avanzada mediante ambos índices llevaban más tiempo en tratamiento con MTX: NAFLD-FS $> -1,455$ 158,1 (203,3) sem vs $< -1,455$ 118 (114,6) sem ($p = 0,0356$); FIB-4 $> 1,3$ 181,7 (201) sem vs FIB-4 $< 1,3$ 108,6 (190,4) sem ($p < 0,0001$). Edad (64,2 [12] vs 46,6 [12,1] años; $p < 0,0001$) e IMC (29,8 [6] vs 26,7 [4,4] kg/m²; $p < 0,0001$) también se correlacionaron con el riesgo intermedio/alto de fibrosis.

Conclusiones: Los pacientes con psoriasis y un uso más prolongado de MTX presentan mayor riesgo de fibrosis hepática avanzada. MTX requiere una cuidadosa evaluación hepática en estos pacientes.

71. LA ESTEATOSIS COMO PRINCIPAL DETERMINANTE DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL A TRAVÉS DE LA RESTRICCIÓN DEL ÁREA SINUSOIDAL HEPÁTICA EN UN MODELO DE RATA A LARGO PLAZO DE ESTEATOHEPATITIS NO-ALCOHÓLICA INDUCIDO POR DIETA

A. Barberá¹, I. Raurell¹, T. García-Lezana², M. Bravo^{1,3}, J. Genesca^{1,3}, M. Martell^{1,3} y S. Augustin^{1,3}

¹Laboratorio de Enfermedades Hepáticas, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, España.

²Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, EEUU. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La hipertensión portal (HTP) puede estar presente en etapas pre-cirróticas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), incluso en ausencia de fibrosis. Los mecanismos subyacentes a este efecto apenas se conocen. Trabajos previos de nuestro grupo y otros grupos han demostrado que la

disfunción endotelial hepática (DE) debido a la resistencia a la insulina es responsable de este efecto en modelos dietéticos a corto plazo. Nuestro objetivo fue evaluar la persistencia de la HTP y de los mecanismos subyacentes en un modelo a largo plazo de EHNA en ratas.

Métodos: Ratas macho Sprague-Dawley se alimentaron durante 8 o 36 semanas con una dieta control/ agua (CD) o una dieta alta en grasas/ bebida de glucosa y fructosa (HFGFD). Después de la intervención dietética se evaluaron las características principales de EHNA lo que incluyó parámetros metabólicos y hemodinámicos, histología del hígado y vías implicadas. Además, se analizaron parámetros estructurales de secciones de hígado de rata de 8 y 36 semanas a través de un análisis de imagen digital.

Resultados: Las características histológicas de EHNA en los dos modelos dietéticos se reprodujeron de manera consistente (la esteatosis aumentó notablemente a las 36 semanas), pero ninguno de ellos indujo fibrosis. Sin embargo, la intervención de 36 semanas indujo un aumento significativo (40%) de la presión portal (PP) con respecto a los controles (12,1 vs 8,7 mmHg, $p < 0,001$), considerablemente mayor que en el modelo de 8 semanas (12,1 vs 10,7 mmHg, $p = 0,006$). Este aumento en la PP fue secundario a un aumento significativo de la resistencia vascular intrahepática. Sin embargo, en comparación con el modelo de 8 semanas, todas las características de la DE (disminución en la expresión de P-eNOS, P-Akt y KLF2) se normalizaron a las 36 semanas. El análisis de imagen de secciones de hígado reveló que el marcado aumento de la esteatosis a las 36 semanas estaba asociado a un aumento significativo del área hepatocitaria y a una disminución significativa del área sinusoidal, que se correlacionó inversamente con la PP. Este análisis proporcionó un valor crítico de área sinusoidal por encima del cual los animales no desarrollan HTP y por debajo del cual el flujo sinusoidal queda comprometido, aumentando la PP.

Conclusiones: La esteatosis del hígado *per se* (en ausencia total de fibrosis) es capaz de inducir HTP a través de una disminución del área sinusoidal hepática, secundaria al aumento del área hepatocitaria en un modelo de EHNA a largo plazo (36 semanas) inducido por dieta. El análisis de imagen del área sinusoidal podría ser capaz de predecir la presencia de HTP.

72. ¿TIENE RELEVANCIA LA ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

M. Pérez Carreras¹, B. Casis Herce¹, P. Bravo Arcicolar, M. Colado Olivares², A. Lara Fernández², C. Martín-Arriaz Arroba³, B. de las Heras Páez de la Cadena¹, Á. Hidalgo Romero¹, A. Martín Algibez¹, M. Manzano Alonso¹, O. Hernández Castro¹, P. Martínez Montiel¹ e I. Fernández Vázquez¹

¹Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ³Unidad de Investigación y Apoyo Científico, Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

Introducción: La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es causa frecuente de hepatopatía en sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y síndrome metabólico (SMet). No hay información concluyente sobre la gravedad de la lesión hepática ni del impacto de factores propios de la EII.

Objetivos: 1. Relacionar el SMet y factores propios de la EII con la EHGNA en una serie de pacientes de nuestra Unidad; 2. Analizar si existen diferencias en la EHGNA según el tipo de EII; 3. Determinar la gravedad de la EHGNA con marcadores no invasivos de fibrosis en esta población.

TABLA 1. Estudio comparativo de 82 pacientes con EII+EHGNA vs. EII+NO EHGNA

Variables	EHGNA (n=34)	NO EHGNA (n=48)	Significación estadística (p / IC95%)
Edad (años)	55 ± 13	47 ± 11	*p 0.005 IC95%: 1.010-1.106
Sexo Femenino	17 (50%)	29 (60%)	NS
Peso (Kg)	79 ± 10	67 ± 13	*p 0.0002 IC95%: 1.033- 1.125
IMC (kg/m2)	29 ± 3	24 ± 4	*p < 0.0001 IC95%: 1.185-1.610
Perímetro abdominal (cm)	99 ± 9	84 ± 13	*p < 0.001 IC95%: 1.061-1.174
HTA	15 (38%)	6 (12%)	*p 0.009 IC95%: 1.442- 13.018
Diabetes Prediabetes	6 (18%) 13 (38%)	0 (0%) 7 (15%)	*p 0.003 IC95%: 1.099-1.411
Dislipemia	16 (47%)	8 (17%)	*p 0.002 IC95%: 1.611-12.259
SMetabólico	21 (62%)	10 (21%)	*p 0.0002 IC95%: 2.3-16.383
Gamma-GT (U/L)	37 ± 36	22 ± 20	*p 0.009 IC95%: 0.966-1.032
Triglicéridos (mg/dl)	142 ± 64	97 ± 57	*p 0.0007 IC95%: 0.999- 1.013
Glucemia (mg/dl)	112 ± 32	91 ± 10	*p < 0.0001 IC95%: 0.997-1.044
E.Crohn Clasificación Montreal Fármacos (1) Cirugía y tipo	25 (68%)	31 (64%)	NS
C. Ulcerosa Clasificación Montreal Fármacos (1) Cirugía y tipo	8 (23%)	12 (24%)	NS
Colitis indeterminada (2)	3 (9%)	5 (10%)	
(3) Clasificación Montreal Fármacos (1) Cirugía y tipo	E.Crohn 23	C.Ulcerosa 8	NS

*p significativa < 0.05; NS: p no significativa

(1) Corticoides sistémicos Budesonida, Aminosalicilatos, Anti-TNF, Azatioprina, Vedolizumab, Ustekinumab

(2) Se excluyeron los casos de Colitis indeterminada en el estudio comparativo

(3) Comparación en el grupo de EHGNA (n=34) según el tipo de EII

Métodos: Estudio descriptivo, transversal y comparativo de 2 cohortes de pacientes con EII: EII + EHGNA (grados ecográficos 2-3 de esteatosis + grado 1 con CAP > 248 db/m) vs EII + No EHGNA (esteatosis grado 0 + grado 1 con CAP ≤ 248 db/m). Se excluyeron otras causas de hepatopatía y alcohol (AUDIT-C). Variables analizadas: epidemiológicas, antropométricas, analíticas, metabólicas, marcadores de fibrosis (NFS, FIB4, FibroScan), factores de EII (tipo, localización, extensión, actividad, cirugías, fármacos). Estadística: Programa SAS versión 9.4.

Resultados: Se incluyeron 82 sujetos con EII (diciembre 2018-marzo 2019): 34 (41,5%) EII + EHGNA y 48 (58,5%) EII + No EHGNA. Análisis comparativo entre ambos grupos y en el grupo de EII + EHGNA con Crohn vs colitis ulcerosa (tabla). Marcadores no invasivos de fibrosis en grupo EII + EHGNA (34/82): FIB4 (< 1,45: 71% intermedios: 29% > 3,25: 0%; NFS (< -1,455: 47% intermedios 44% > 0,675: 9%; FibroScan (< 8 Kpa 85% 8-18 Kpa 15% > 18 Kpa 0%).

Conclusiones: La presencia de EHGNA fue frecuente en nuestros pacientes con EII, especialmente en aquellos con mayor edad y SMet. Ningún factor asociado con la enfermedad intestinal ni con el tipo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, se relacionó con la EHGNA. Según los marcadores de fibrosis, la lesión hepática resultó ser leve en la mayoría de enfermos con EII y EHGNA de nuestra serie.

73. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS EN PACIENTES JÓVENES VERTICALMENTE INFECTADOS POR VIH (ESTUDIO NASHVIH)

I. Carrasco^{1,2,3}, S. Alcolea⁴, M.L. Montes⁴, M.L. Navarro^{1,2,3}, M.Á. Lancharro¹, J.I. Bernardino⁴, M.C. Busca⁴, A. Delgado⁴, L. Martín-Carbonero⁴, M.E. Valencia⁴, L. Escosa^{2,4}, M.J. Mellado^{2,4}, T. Sainz^{2,4} y A. Oliveira⁴

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España. ²Cohorte CoRISpe. España. ³Universidad Complutense de Madrid, España. ⁴Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: En los países occidentales la prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EGHNA) está aumentando en los últimos años. Según la bibliografía, en población pediátrica, adolescente y adultos jóvenes, la prevalencia de EHGNA se encuentra alrededor del 10%. En pacientes verticalmente infectados por el VIH, la larga exposición a la inflamación secundaria del virus y la toxicidad derivada del tratamiento antirretroviral (TAR) podría contribuir a un aumento de prevalencia de EHGNA.

Métodos: Se trata de un estudio piloto prospectivo. Se incluyeron pacientes verticalmente infectados de las cohortes CoRISpe y FARO, seguidos en unidades pediátricas y de adultos. Se analizan datos demográficos, clínicos e inmunoviroológicos. Se diagnostica hígado graso mediante ecografía y/o CAP (> 240 dB/m) y se estratifica el riesgo de los pacientes para fibrosis avanzada mediante índice APRI (< 0,5 fibrosis leve; > 1,5 fibrosis severa) y shear-wave elastography (SWE) y/o FibroScan (< 8 kPa).

Resultados: Se incluyeron 29 pacientes, 62,1% mujeres, con una mediana de edad de 18 años [RIQ: 14,50-23,50]. Todos estaban en TAR, con una mediana de CD4 922 cel/μl [RIQ: 615,0-1.052,50] y el 100% con carga viral < 200 cop/ml. La mediana de IMC fue de 20 kg/m² [RIQ: 18,40-24,20], con una prevalencia de sobrepeso (> 25 kg/m²) del 18,50%. Un 27,6% fueron diagnosticados de EHGNA mediante ecografía y/o CAP. De estos pacientes, un 37,50% tenían sobrepeso y no presentaban alteración de la bioquímica hepática excepto un paciente que presentaba un valor de GGT de 181 UI/L. La mediana de GPT fue 20,00 UI/L [RIQ: 15,50-26,75], de GOT 24,00 UI/L [RIQ: 17,00-29,00] y de GGT 16,50 UI/L [RIQ: 13,00-23,25]. Los pacientes con hígado graso presentaron un valor mediano de APRI de 0,22 [RIQ: 0,19-0,29] y 4,15 kPa [RIQ: 3,57-7,60] mediante SWE o FS. A pesar de que ningún paciente presentó valores con riesgo de fibrosis avanzada mediante APRI, un paciente (12,5%) lo hizo mediante elastografía (> 8 kPa). En el 80% APRI y elastografía fueron concordantes. El género (p = 0,433), IMC > 25 kg/m² (p = 0,136), tratamiento (p = 0,321) y estado inmunológico (p = 1,00) no presentaban asociación con la presencia de esteatosis.

Conclusiones: En pacientes con infección vertical por el VIH la prevalencia de EHGNA es elevada (27,6%), triplicando la prevalencia esperada en su grupo de edad. No se ha encontrado correlación entre alteración de la bioquímica hepática, los factores de riesgo del síndrome metabólico y la posibilidad de presentar hígado graso. Con la edad de esta población, todavía no parece existir fibrosis hepática avanzada. La ausencia de correlación de hígado graso con el IMC podría deberse a la propia infección VIH o al TAR. Dado que no hay relación con factores de riesgo de síndrome metabólico ni con la bioquímica hepática, no es posible establecer una población de riesgo a la que realizar despistaje, aunque debido a la prevalencia del 27,6% (1/4) de hígado graso, tal vez el despistaje debería ser universal en esta población.

74. EVOLUCIÓN NUTRICIONAL Y DE FUNCIÓN HEPÁTICA TRAS UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO

N. Pérez-Díaz del Campo¹, G. Recaredo¹, I. Abete¹, I. Cantero¹, B.A. Martín-Alejandro¹, J.I. Monreal², A. Benito^{3,4}, M. Elorz³, A. Martínez-Echeverría^{4,5}, J. Úriz^{4,5}, M.P. Huarte^{4,5}, J.A. Tur^{6,7}, J.A. Martínez^{1,4,7}, M.A. Zulet^{1,4,7}, J. Quiroga^{4,8,9} y J.I. Herrero^{4,8,9}

¹Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España. ²Departamento de Bioquímica; ³Servicio de Radiología; ⁴Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁵Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España.

⁶Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España. ⁷Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y stress oxidativo. Universidad de las Islas Baleares, España. ⁸CIBERObn, España. ⁹CIBERehd, España.

Introducción: El primer escalón en el tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa es el cambio de los hábitos de vida. El objetivo de este estudio es valorar los resultados de una intervención en los hábitos de vida sobre el perfil metabólico y hepático.

Métodos: 98 pacientes con sobrepeso/obesidad e hígado graso siguieron a lo largo de un año una dieta hipocalórica (disminución de la ingesta calórica en un 30% con respecto a su basal) y aumento de la actividad física (al menos 10.000 pasos/día) bajo supervisión por un dietista. Se alcanzó una pérdida del 5% y del 10% del peso basal en 79 (80%) y 51 (52%) de los sujetos, respectivamente. Se compararon los principales datos metabólicos y hepáticos basales con los obtenidos tras una pérdida de peso del 5% y del 10%.

Resultados: Tras una pérdida de peso del 5% se produjo una mejoría significativa en el metabolismo lipídico, glucídico y presión arterial con respecto a los valores basales; al alcanzar una pérdida del peso del 10% se observó una mayor mejoría, pero sin significación estadística. También se produjo una mejoría significativa de las transaminasas con una pérdida de peso del 5% sin encontrar diferencias significativas cuando la pérdida de peso alcanzó el 10%. Basalmente, un 38% de los hombres y un 25% de las mujeres tenían transaminasas elevadas, al perder el 5% del peso esta proporción se redujo al 18% y 9% al alcanzar el 10% se redujo al 6% y 6%. El Fatty Liver Index (FLI) basal (media: 79) disminuyó al alcanzar el 5% de pérdida de peso (media: 58; p < 0,001) y se redujo más al alcanzar el 10% (media 46; p < 0,001). La proporción de sujetos con FLI menor de 30 aumentó del 3% al 14% y al 21% y la de sujetos con FLI mayor de 60 se redujo del 88% al 53% y 23% al alcanzar el 5% y el 10% de pérdida de peso, respectivamente.

Conclusiones: La intervención sobre los hábitos de vida puede conseguir pérdidas significativas de peso, que se acompañan de rápidas mejorías en el perfil metabólico y hepático. Con pérdidas de peso mayores del 5% la mejoría metabólica es menos, pero se siguen obteniendo mejorías en el FLI.

75. IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN ESPAÑA

R. Aller de la Fuente¹, J. Crespo García², J.L. Calleja Panero³, J. Turnes Vázquez⁴, M. Romero-Gómez⁵, S. Agustín Recio⁶ y A. Sicras Mainar⁷

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ³Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. ⁴Hospital Montecelo, Pontevedra, España. ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁶Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. ⁷Health Economics & Outcomes Research, Real Life Data, Barcelona, España.

Objetivos: Determinar las consecuencias clínicas (progresión de la fibrosis) y económicas (uso de los recursos y costes sanitarios) del hígado graso no alcohólico en situación de práctica clínica habitual en España.

Métodos: Estudio observacional-retrospectivo realizado a partir de la revisión de los registros médicos de pacientes adultos ≥ 18 años que demandaron atención entre 2017-2018. Según el estadio de fibrosis (método de cálculo: FIB-4), los pacientes se clasificaron en 2 grupos: a) F0-F2 y b) F3-F4 (fibrosis avanzada). El seguimiento fue de 1 año. Principales medidas: comorbilidad, medicación concomitante y uso de recursos y costes. Los resultados se analizaron mediante análisis multivariante, p < 0,05.

Resultados: Se reclutaron 8.151 pacientes con una media de edad de 61,1 años y el 51,5% fueron hombres. Por grupos: a) fibrosis leve $n = 7.127$; 87,4% y b) fibrosis avanzada $n = 1.024$; 12,6% (6,8% con cirrosis hepática). Las comorbilidades más frecuentes fueron: 63% dislipemia, 52% obesidad, 52% hipertensión arterial y 35% diabetes. El promedio de fármacos fue de 2,1 medicamentos/paciente. Los pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) tuvieron un mayor promedio de medicación concomitante (2,5 vs 2,1; $p < 0,001$) y ratio AST/ALT (1,1 vs 0,8; $p < 0,001$). El promedio del coste (paciente-año) de los sujetos con fibrosis-avanzada corregido por covariables fue mayor (1.812€ vs 1.128€, $p < 0,001$). Los pacientes con diabetes presentaron una mayor edad, morbilidad, medicación concomitante, estadio de fibrosis y costes totales.

Conclusiones: Los pacientes con fibrosis-avanzada se asociaron a un mayor grado de comorbilidad y medicación concomitante, repercutiendo en unos mayores costes sanitarios para el Sistema Nacional de Salud.

76. CURRENTLY AVAILABLE NONINVASIVE TESTS ACCURATELY STAGE FIBROSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH)

J.L. Calleja¹, M. Romero Gómez², J. García Samaniego³, J. Crespo García⁴, J. Turnes Vázquez⁵, S. Augustin Recio⁶, S.A. Harrison⁷, E.J. Lawitz⁸, V. Wai-Sun Wong⁹, Q.M. Anstee¹⁰, M. Trauner¹¹, R. Bhandari¹², M.F. Abdelmalek¹³, A.J. Sanyal¹⁴, K. Patel¹⁵, V. Leroy¹⁶, C. Bureau¹⁷, M. Sasso¹⁸, K. Kersey¹⁹, R.P. Myers¹⁹, Z. Goodman²⁰ and Z.M. Younossi²⁰

¹Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ³Hospital Carlos III, Madrid, Spain. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. ⁵Hospital Montecelo, Pontevedra, Spain. ⁶Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain. ⁷Pinnacle Clinical Research, San Antonio, TX, USA. ⁸Texas Liver Institute, University of Texas Health San Antonio, TX, USA. ⁹The Chinese University of Hong Kong, China. ¹⁰Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ¹¹Medical University of Vienna, Austria. ¹²Delta Research Partners, Bastrop, LA, USA. ¹³Duke University Medical Center, Durham, NC, USA. ¹⁴Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA. ¹⁵University of Toronto, Toronto, ON, Canada. ¹⁶Centre Hospitalier Universitaire Grenoble, Grenoble, France. ¹⁷Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France. ¹⁸Echosens, Paris, France. ¹⁹Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA. ²⁰Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA, USA.

Introduction: There is a major unmet need for accurate and readily available noninvasive tests (NITs) to stage fibrosis in patients with NASH. Currently available NITs include physical biomarkers (BMs) such as liver stiffness measurement (LSM) by VCTE, circulating BMs, or combinations of physical and circulating BMs such as the recently described FibroMeter VCTE. The aim of this study was to compare the diagnostic performance of currently available NITs to stage fibrosis in patients with NASH.

Methods: The STELLAR studies enrolled patients with bridging fibrosis (F3) or compensated cirrhosis (F4) due to NASH (NAFLD Activity Score [NAS] ≥ 3). Screening liver biopsies were centrally (NASH CRN classification), and NITs including LSM by VCTE, FibroMeter, FibroMeter VCTE, ELF, FIB-4, NFS, and APRI were measured. The diagnostic performance of the NITs was described using areas under the receiver operating characteristic curves (AUROCs) and compared using the Delong test. Global performance was assessed using the Obuchowski index.

Results: Among 1406 patients with available liver histology and NITs, 59% were female and the median (IQR) age and BMI were 59 (13) years and 33 (9) kg/m², respectively. Fibrosis stage distribution

Table 1. Diagnostic performance of NITs for fibrosis.

	Physical BM	Specialized blood tests		Composite laboratory + circulating BM (FibroMeter VCTE)		Simple blood tests	
	LSM by VCTE	FibroMeter	ELF	FibroMeter VCTE	FIB-4	NFS	APRI
AUROC for F2+ Physical BM only (n=1406)	0.82 (0.78-0.85)	0.82 (0.78-0.85)	0.77 (0.71-0.83)	0.87 (0.82-0.92)	0.80 (0.75-0.85)	0.82 (0.77-0.87)	0.77 (0.71-0.83)
AUROC for F3+ Physical BM only (n=1406)	0.79 (0.75-0.83)	0.79 (0.75-0.83)	0.79 (0.75-0.83)	0.80 (0.81-0.80)	0.77 (0.73-0.81)	0.82 (0.78-0.86)	0.73 (0.69-0.78)
AUROC for F4+ Physical BM only (n=1406)	0.77 (0.73-0.81)	0.88 (0.83-0.93)	0.71 (0.66-0.76)	0.79 (0.76-0.81)	0.79 (0.67-0.91)	0.78 (0.70-0.86)	0.68 (0.60-0.76)
Obuchowski index	0.79 (0.75-0.83)	0.87 (0.83-0.91)	0.71 (0.66-0.76)	0.79 (0.76-0.81)	0.79 (0.68-0.91)	0.78 (0.70-0.86)	0.68 (0.60-0.76)

was: F0/ F1: 4% F2: 3% F3: 43% and F4: 49% 94% of patients had NASH. AUROCs ranged from 0.77-0.87 to identify $F \geq 2$, 0.71-0.85 for $F \geq 3$, and 0.63-0.79 for $F = 4$ (table). Based on the Obuchowski index, FibroMeter VCTE significantly outperformed all other NITs followed by LSM by VCTE alone. Specialized blood tests alone, such as FibroMeter and ELF, performed similarly to simple composite blood tests.

Conclusions: While single NITs generally performed well, the combination of a physical and a circulating BM of fibrosis (FibroMeter VCTE) significantly outperformed all other NITs for identification of $F \geq 2$, $F \geq 3$, and F4 in this cohort of patients with fibrosis due to NASH.

77. VALIDATION OF HISTOLOGIC AND NONINVASIVE MEASURES OF FIBROSIS AS SURROGATE ENDPOINTS OF DISEASE PROGRESSION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH)

M. Romero-Gómez¹, J.L. Calleja Panero², J. García-Samaniego³, J. Crespo García⁴, J. Turnes Vázquez⁵, S. Augustin Recio⁶, Q.M. Anstee⁷, M. Trauner⁸, E.J. Lawitz⁹, N. Bzowej¹⁰, R. Vuppalanchi¹¹, Z. Younes¹², M. Subramanian¹³, R.P. Myers¹³, K. Kersey¹³, V. Wai-Sun Wong¹⁴, S.A. Harrison¹⁵, Z. Goodman¹⁶ and T. Okanoue¹⁷

¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain. ³Hospital Carlos III, Madrid, Spain. ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. ⁵Hospital de Montecelo, Pontevedra, Spain. ⁶Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain. ⁷Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ⁸Medical University of Vienna, Austria. ⁹University of Texas Health San Antonio, San Antonio, TX, USA. ¹⁰Ochsner Medical Center, New Orleans, LA, USA. ¹¹Indiana University Medical Center, Indianapolis, IN, USA. ¹²Gastro One, Germantown, TN, USA. ¹³Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA. ¹⁴The Chinese University of Hong Kong, China. ¹⁵Pinnacle Clinical Research, San Antonio, TX, USA. ¹⁶Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA, USA. ¹⁷Saiseikai Suita Hospital, Suita City, Osaka, Japan.

Introduction: Surrogate endpoints that predict complications are necessary for approval of new therapies for NASH. We assessed associations between histologic and noninvasive fibrosis markers (NITs) with disease progression in NASH.

Methods: Patients with advanced fibrosis/F3 (Ishak stages 3-6) due to NASH (NAS ≥ 3) were enrolled in two placebo-controlled trials of selonsertib. The trials were discontinued after 48 weeks due to lack of efficacy; hence treatment groups were combined for this analysis. Liver fibrosis (baseline [BL] and W48) was staged according to the Ishak classification, hepatic collagen (HC) and α -SMA expression were quantified by morphometry, liver stiffness (LS) was measured by VCTE, and ELF and NFS were calculated. Cox regression and c-statistics were used.

Results: 1,679 subjects with bridging fibrosis/ F3 ($n = 802$) or cirrhosis/ F4 ($n = 877$) were randomized (median age 59 yrs, 60% fe-

Variable *	Bridging Fibrosis (Progression to Cirrhosis)		Cirrhosis (Adjusted Clinical Events)	
	HR (95% CI)	P-Value	HR (95% CI)	P-Value
Ishak stage				
BL 4 vs. 3	1.84 (1.29, 2.64)	0.0008	N/A	N/A
BL 6 vs. 5	N/A	N/A	7.76 (1.83, 32.83)	0.010
Hepatic collagen, %				
BL	1.24 (1.14, 1.32)	<0.0001	1.08 (1.03, 1.14)	0.004
Change from BL	1.20 (1.16, 1.23)	<0.0001	1.05 (1.01, 1.10)	0.020
α -SMA, %				
BL	1.10 (1.05, 1.15)	<0.0001	1.06 (1.01, 1.11)	0.011
Change	1.12 (1.09, 1.17)	<0.0001	1.04 (1.00, 1.09)	0.051
ELF				
BL	2.08 (1.74, 2.49)	<0.0001	3.79 (2.73, 5.26)	<0.001
Change from BL	1.42 (1.10, 1.84)	0.008	1.28 (0.75, 2.19)	0.36
NFS				
BL	1.54 (1.35, 1.74)	<0.0001	2.24 (1.64, 3.04)	<0.0001
Change from BL	1.78 (1.41, 2.34)	<0.0001	3.64 (1.90, 4.88)	<0.0001
LS by VCTE, kPa				
BL	1.07 (1.05, 1.09)	<0.0001	1.06 (1.04, 1.08)	<0.0001
Change from BL	1.04 (1.02, 1.06)	0.0005	1.04 (1.01, 1.07)	0.006

N/A, not applicable.

*Change from baseline values; For baseline values.

male, 74% with diabetes). During a median follow-up (FU) of 14.3 mos, 16% of subjects (117/748 with W48 biopsies) F3 progressed to F4. Risk of histological progression was greater with higher BL Ishak stage, HC, α -SMA expression, ELF, NFS, and LS by VCTE, as well as greater increases in these markers over time. BL ELF (c-statistic, 0.68) and LS by VCTE (0.70) more accurately discriminated progression to cirrhosis than the others markers. 26 cirrhotic subjects (3%) had clinical events. BL factors associated with clinical events included higher Ishak stage, HC, α -SMA, ELF, NFS, and LS. After adjustment for BL, increases in HC, α -SMA, NFS, and VCTE were associated with an increased risk of events. Prediction of future clinical events was greatest for BL ELF (0.84 vs 0.66 for Ishak stage and 0.62 for HC; both $p < 0.05$).

Conclusions: Clinical progression in patients with advanced fibrosis due to NASH is associated with greater fibrosis burden at BL and larger increases over time, measured histologically or by NITs. These data support the utility of NITs as endpoints in NASH CTs.

78. LNCRNA-H19 COMO MARCADOR DE PROGRESIÓN EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

Á. Rojas^{1,2}, A. Gil-Gómez^{1,2}, R. Muñoz-Hernández^{1,2}, R. Gallego Duran^{1,2}, S. Gato-Zambrano¹, R. Montero Vallejo¹, D. Maya Miles¹, M.J. Robles-Frías³, J. Ampuero Herrojo^{1,2,4} y M. Romero-Gómez^{1,2,4}

¹Seliver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³UGC Anatomía Patológica, ⁴UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: a) Aislar y caracterizar el perfil epigenético de células madres tumorales (CMT) hepáticas; b) analizar la expresión del H19 en un modelo animal de EHMG-CHC.

Métodos: *In vitro*, se aislaron y caracterizaron las CMT hepáticas, EpCAM+CD133+ (Facs-BD). *In vivo*, 31 ratones machos C57BL/6J se alimentaron con dieta HFHCC (40% Kcal grasas, 1% colesterol y 42 g/L glucosa/ fructosa en la bebida) (n = 26) o dieta control (n = 5), siendo sacrificados a 13, 26, 39 y 52 semanas. Se analizaron parámetros anatómicos, morfológicos, histológicos, bioquímicos y metabólicos. En ambos ensayos, se analizó el perfil transcriptómico y epigenético mediante arrays ClariomD y miRNA4.0, validando los resultados por qPCR.

Resultados: Las células EpCAM+CD133+ tenían mayor capacidad formadora de colonias y mostraron un incremento en la expresión de *NANOG* (fold-2,66 \pm 0,38; $p < 0,0001$), *OCT4* (fold-1,94 \pm 0,17; $p < 0,01$), *ABCL-T* (2,36 \pm 0,64, $p > 0,05$) y lncRNA-H19

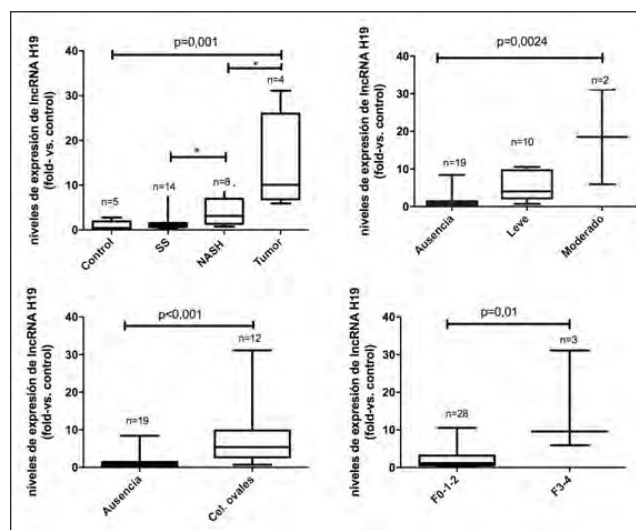


Figura P-78

(fold-2.18 \pm 0.32; $p = 0.003$). La dieta HFHCC durante 13, 23 y 39 semanas generó esteatosis (SS), observándose esteatohepatitis (NASH) a las 52 semanas. Se detectaron nódulos en el 33,3% de los ratones a las 52 semanas, que se clasificaron como adenomas y CHC bien diferenciado *Gpc3+*. Los niveles de expresión del *H19* a nivel hepático estaban aumentados en el grupo de NASH y CHC ($p = 0,001$) (fig. a). Asimismo, encontramos mayor expresión del H19 en presencia de balonización, proliferación de células ovales y fibrosis avanzada (F3-F4) ($p < 0,0024$, $p < 0,001$ y $p = 0,010$ respectivamente) (figs. b, c, d). Los niveles del H19 presentaron una correlación positiva con el NAS score ($r = 0,497$; $p = 0,004$) y varios parámetros bioquímicos: AST, ALT, colesterol y triglicéridos ($p < 0,05$). Sin embargo, no se encontró asociación con el grado de esteatosis ($p = 0,848$).

Conclusiones: Los niveles de expresión del lncRNA-*H19* están aumentados en tejido hepático de ratones con NASH y CHC así como en las CMT hepáticas. Los niveles de H19 se asociaron con parámetros de progresión de enfermedad.

79. LOS NIVELES DE PCSK9 SE CORRELACIONAN CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA (EHMG) DIAGNOSTICADOS POR BIOPSIA HEPÁTICA

S. Gato^{1,2}, R. Muñoz Hernández^{1,2}, R. Montero Vallejo^{1,2}, Á. Rojas^{1,2}, R. Millán Domínguez^{1,2}, D. Maya^{1,2}, J. Ampuero Herrojo^{1,2,3} y M. Romero Gómez^{1,2,3}

¹Seliver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³UGC Enfermedades de enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: La EHMG se asocia con un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, sobre todo en pacientes con NASH (non alcoholic steatohepatitis) y fibrosis. La Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) es secretada por el hígado y regula la homeostasis lipídica promoviendo la degradación del receptor del colesterol LDL, jugando un papel fundamental en la homeostasis del colesterol.

Objetivos: Evaluar los niveles de PCSK9 en pacientes con EHMG y analizar su correlación con la severidad de la patología.

	Esteatosis Simple (n=26)	NASH (n=43)	p valor
Sexo (n, % hombre)	13 (50%)	22 (51,2%)	0,588
Edad (años)	48,05 ± 13,74	55,21 ± 10,47	0,027
IMC (kg/m ²)	29,77 ± 5,84	35,29 ± 7,19	0,003
DM (n, %)	8 (30,8%)	24 (55,8%)	0,021
HTA (n, %)	7 (26,9%)	25 (58,1%)	0,005
TG (mg/dL)	109,73 ± 53,92	170,90 ± 77,61	0,001
AST (UI/L)	45,46 ± 36,39	47,76 ± 35,89	0,799
CT (mg/dL)	196,69 ± 34,54	180,26 ± 31,13	0,047
cLDL (mg/dL)	121,44 ± 28,54	105,46 ± 30,26	0,067
cHDL (mg/dL)	59,06 ± 11,88	45,19 ± 11,69	<0,001
GLUCOSA (mg/dL)	98,5 ± 51,15	126,76 ± 56,97	0,069
INSULINA (μU/mL)	13,70 ± 9,94	22,50 ± 14,04	0,158
HOMA	2,90 ± 2,17	5,96 ± 4,80	0,064

TABLA 1: Los datos están expresados como media ± SD para las variables cuantitativas y como n% para las variables cualitativas. IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, TG: triglicéridos, CT: colesterol total.

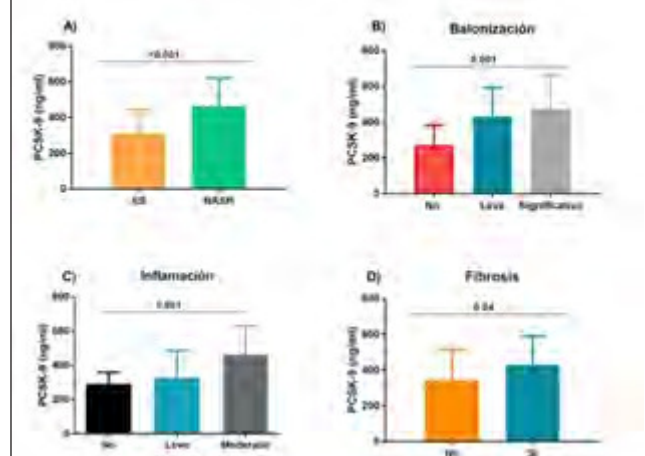


Figura P-79

Métodos: Se reclutaron 69 pacientes con EHMG diagnosticados por biopsia hepática. Se clasificaron según el SAF score como esteatosis simple (SS) (n = 26) o NASH (n = 43). Los niveles de PCSK9 se evaluaron mediante técnicas de Elisa.

Resultados: En la tabla observamos que el 50% de los pacientes eran varones en la cohorte de SS y el 51% en NASH (p = 0,588). La edad media fue de 48 ± 14 y 55 ± 10 en SS y NASH respectivamente (p = 0,027). Los niveles de TG eran mayores en pacientes con NASH comparado con los SS. El colesterol HDL estaba incrementado en pacientes con SS (p < 0,001), mientras que el colesterol LDL y el colesterol total se mantuvieron iguales. Como se representa en la figura 1a, la concentración de PCSK9 en NASH fue mayor que en los pacientes con SS (p < 0,001). Además, los niveles de PCSK9 eran menores en pacientes sin inflamación lobulillar (n = 6; 11,8%) que en aquellos con inflamación leve (n = 29; 56,9%) o moderada (n = 16; 31,3% p = 0,014). Los pacientes sin balonización (n = 21; 42%) tenían niveles de PCSK9 más bajos que aquellos con grado medio (n = 24; 48%) o significativo (n = 5; 10% p = 0,001). Observamos una estrecha correlación entre los niveles de fibrosis y PCSK9 (p = 0,028; r = 0,560), siendo mayor en pacientes con fibrosis (p = 0,04).

Conclusiones: La concentración de PCSK9 se correlaciona con el estadio de fibrosis, balonización e inflamación en pacientes con EHMG. PCSK9 podría ser el nexo de unión entre el estadio avanzado de la patología y el riesgo cardiovascular.

80. THE ECONOMIC COST AND HEALTH BURDEN OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN THE EU5 COUNTRIES

P. Newsome¹, J. Schattenberg², L. Serfaty³, A. Aghemo⁴, S. Augustin⁵, E. Tsochatzis⁶, A. Canbay⁷, V. de Ledinghen⁸, E. Bugianesi⁹, M. Romero-Gómez¹⁰, S. Ryder¹¹, H. Bantel¹², J. Boursier¹³, S. Petta¹⁴, J. Crespo¹⁵, L. Castera¹⁶, V. Leroy¹⁷, C. Le Pen¹⁸, F.U. Fricke¹⁹, R. Elliott²⁰, V. Atella²¹, J. Mestre-Ferrandiz²², L. Floros²³, A. Torbica²⁴, A. Morgan²⁵, S. Hartmanis²⁶, A. Trylesinski²⁷, S. Cure²⁷, E. Sirzaker²⁵, S. Vasudevan²⁶, L. Pezzulo²⁶ and V. Ratziu²⁸

¹University of Birmingham, Birmingham, UK. ²Department of Medicine, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany. ³Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France. ⁴Humanitas University and Humanitas Research Hospital IRCCS, Pieve Emanuele, Milan, Italy. ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron-Institut de Recerca, Barcelona, Spain. ⁶UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, London, UK. ⁷Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Germany. ⁸Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Bordeaux, France. ⁹Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy. ¹⁰Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain. ¹¹Nottingham University Hospitals, Nottingham, UK. ¹²Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany. ¹³Angers University Hospital, Angers, France. ¹⁴Section of Gastroenterology and Hepatology, PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy. ¹⁵Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. ¹⁶Department of Hepatology, Hôpital Beaujon, Université Paris-7, Paris, France. ¹⁷Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France. ¹⁸Paris-Dauphine, Paris, France. ¹⁹Technische Hochschule Nürnberg, Nürnberg, Germany. ²⁰University of Manchester, Manchester, UK. ²¹University Rome Tor Vergata, Rome, Italy. ²²Independent Economics Consultant, Madrid, Spain. ²³PHMR Limited, London, UK. ²⁴Bocconi University, Milan, Italy. ²⁵Deloitte, Canberra, Australia. ²⁶Deloitte, Victoria, Australia. ²⁷Intercept Pharmaceuticals, London, UK. ²⁸Sorbonne Université and Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France.

Introduction: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a chronic disease which can progress to end-stage liver disease (ESLD) if untreated. There is a high risk of particularly rapid progression to ESLD in people with advanced liver fibrosis due to NASH (fibrosis stages F3-F4), few of whom are under treatment care in EU5 countries (France, Germany, Italy, Spain and UK). This study estimates the prevalence of NASH and associated treatment socioeconomic burden in EU5 countries during 2018.

Methods: The socioeconomic burden of NASH per country was estimated using cost-of-illness methodology applying a prevalence approach to estimate the number of adults with NASH in a base period (2018), and the economic and wellbeing costs attributable to diagnosed NA. Wellbeing costs were estimated using the WHO burden of disease methodology, which includes societal wellbeing measures e.g. disability-adjusted life years (DALYs). The analysis was based on extensive literature review and consultations with clinical experts, health economists and patient groups to reach consensus. Epidemiological data were derived from two modelling studies (upper and lower bound). Resource-use estimates were based on literature and expert opinion to reflect current clinical practice. Unit costs were sourced from the literature and local fee schedules.

Results: In the EU5 in 2018, only a small subset of adults living with any-stage NASH were diagnosed due to the low probability of being diagnosed at < F3 stage (where there is usually minimal symptomatology). Of the 0.9-2.0 million adults estimated to have advanced liver fibrosis due to NASH, only 37.8-39.1% were diagnosed. Direct costs due to NASH were estimated at €619-1,292 mi-

Tabla P-80. Prevalence of NASH in adults in the EU5 countries

	Percentage of adult population (%)			
	Estimated		Diagnosed	
	All stages NASH	F3-F4 NASH	All stages NASH	F3-F4 NASH
EU5	1.89-4.03	0.37-0.79	0.22-0.51	0.15-0.33
France	2.20-3.60	0.33-0.56	0.12-0.20	0.08-0.14
Germany	1.40-4.10	0.27-0.79	0.35-0.99	0.18-0.53
Italy	1.70-4.40	0.36-0.95	0.06-0.16	0.05-0.14
Spain	2.20-3.90	0.47-0.84	0.04-0.07	0.02-0.04
UK	2.20-4.10	0.46-0.86	0.45-0.83	0.35-0.64

lilion/ year; 95% of these costs were incurred from the diagnosis and monitoring of patients with advanced liver fibrosis due to NASH. Adults with NASH experienced between 311,944 and 660,451 DALYs. Total wellbeing costs ranged from €41,536 to 90,379 million, primarily driven by the high rate of premature mortality in NASH patients.

Conclusions: This study provides a realistic estimate of the number of adults diagnosed with any-stage NASH and under treamer care in the EU5 in 2018. Prevention of progression to ESLD and appropriate management of adult NASH patients could result in reduced economic impact and improvements in wellbeing.

81. EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS Y DE LOS POLIFENOLES DEL ACEITE DE OLIVA VIRGEN EXTRA EN UN MODELO ANIMAL MURINO KNOCKOUT PARA EL RECEPTOR DE LDL

L. Álvarez Amor^{1,2}, A. Luque Sierra¹, L. M. Varela¹, J. López Beas¹, R. Gallego Durán^{3,4}, M. Romero Gómez^{3,4}, K. Hmadcha^{1,2}, B. Soria^{1,2} y F.M. Martín^{1,2}

¹CABIMER, Sevilla, España. ²CIBERDEM, España. ³Institute of Biomedicine of Seville (IBiS), SeLiver Group, Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/ Universidad de Sevilla, España. ⁴UCM Enfermedades Digestivas & CIBERehd, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción y objetivos: El síndrome metabólico (SM) es una combinación de factores de riesgo para la salud que incluye obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia y enfermedad hepática metabólica gras. El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios fisiopatológicos causados por el SM en un modelo animal murino knockout para el receptor de LDL alimentado con cuatro dietas diferentes.

Métodos: Ratones hembra KO Leiden LDLR -/- de 5 semanas de edad (n = 120), se distribuyeron en 4 grupos de 30 animales y se alimentaron durante 8 meses, con cuatro dietas diferentes: control, dieta rica en grasa (HFD-L, 45% de calorías procedente de la manteca de cerdo), dieta rica en grasa monoinsaturadas (HFD-MUFA-EVOO, 45% de la ingesta calórica procedente del aceite de oliva virgen extra) y dieta rica en grasas monoinsaturadas (HFD-MUFA-OL, 45% de la ingesta calórica procedente del aceite de oliva rico en polifenoles). Se evaluó su peso corporal, perfil lipídico (LDL, HDL, triglicéridos y colesterol total), glucemia, prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa (IPGTT), insulinemia, transaminasas (AST y ALT) e histología hepática (H-E, Oil Red y Sirius Red) y marcador GATA-4 en el hígado. Además, se analizaron los mecanismos involucrados en el SM mediante el análisis de la expresión génica hepática mediante un Microarray y se realizó qRT-PCR de los genes involucrados en estas rutas.

Resultados: Globalmente, los ratones Leiden LDLR -/- desarrollaron daño hepático severo. Todos los ratones alimentados con una dieta HFD mostraron un aumento significativo (p < 0,001) de peso corporal y daño hepático (transaminasas, hígado graso y fibrosis) (p < 0,05) vs control. Los ratones KO-HFD- MUFA-OL y KO-HFD-L mostraron un aumento significativo en la glucemia (p < 0,05) y la insulinemia (p < 0,05); sin embargo, los ratones KO-HFD-MUFA-EVOO mostraron un aumento menor en la glicemia y la insulinemia y menor resistencia a la insulina que los ratones HFD. El Microarray confirmó la desregulación de rutas metabólicas relacionadas con la enfermedad hepática metabólica grasa, la vía de degradación de ácidos grasos y el metabolismo de carbohidratos en todas las dietas con alto contenido en grasas. Dichos hallazgos en la expresión génica fueron validados mediante qRT-PCR.

Conclusiones: El HFD-EVOO redujo las anomalías metabólicas asociadas con la HFD, como la resistencia a la insulina, pero no mejoró el daño hepático, favoreciendo el hígado graso en ratones. Nuestros datos sugieren que la cepa Leiden LDLR -/- es susceptible de sufrir daño hepático severo cuando se alimenta con HFD, independientemente del perfil lipídico de la dieta.

82. ASSESSMENT OF PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROS) IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) TREATED WITH OBETICHOIC ACID (OCA): THE RESULTS FROM REGENERATE PHASE 3 CLINICAL TRIAL

Z.M. Younossi^{1,2}, M. Stepanova³, F. Nader³, R. Loomba⁴, Q.M. Anstee⁵, V. Ratziu⁶, S. Harrison⁷, A.J. Sanyal⁸, J. Trotter⁹, M.Y. Sheikh¹⁰, A.J. Montano-Loza¹¹, A. Oliveira¹², L. Stinton¹³, D. Sheridan¹⁴, V. Vargas¹⁵, L.L. Gluud¹⁶, R. Safadi¹⁷, J.M. Schattenberg¹⁸, M. Khalili¹⁹, D. Orr²⁰, M. Peck-Radosavljevic²¹, M. Allison²², G. Cawkwell²³, B. Wong²³, P. Bedossa²⁴, Z. Goodman¹ and M. Rinella²⁵

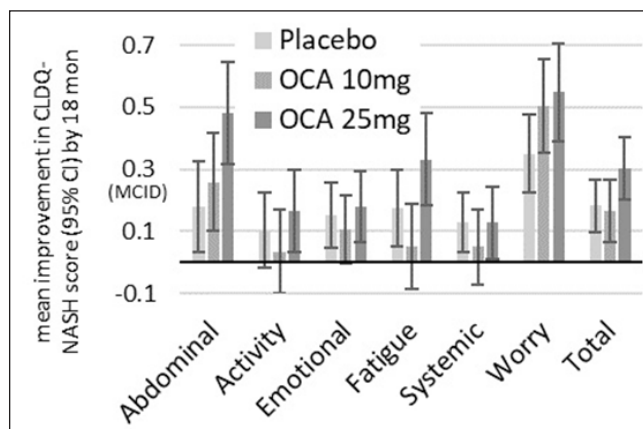
¹Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA, USA. ²Center for Liver Diseases, Department of Medicine, Inova Fairfax Medical Campus, Falls Church, VA, USA. ³Center for Outcomes Research in Liver Disease, Washington DC, USA. ⁴University of California, San Diego, San Diego, USA. ⁵Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ⁶Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. ⁷Pinnacle Clinical Research Center, San Antonio, USA. ⁸Virginia Commonwealth University, Richmond, USA. ⁹Texas Digestive Disease Consultants, Dallas, USA. ¹⁰Fresno Clinical Research Center, Fresno, USA. ¹¹Division of Gastroenterology and Liver Unit, University of Alberta, Edmonton, Canada. ¹²Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ¹³University of Calgary,

Calgary, Canada. ¹⁴University Hospitals Plymouth NHS Trust and University of Plymouth, Plymouth, UK. ¹⁵Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma, CIBERehD, Barcelona, Spain. ¹⁶Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Denmark. ¹⁷Hadassah Medical Organization, & Holy Family Medical Center, Nazareth, Israel. ¹⁸Department of Medicine, University Medical Center, Mainz, Germany. ¹⁹University of California, San Francisco, USA. ²⁰Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand. ²¹Abteilung Innere Medizin und Gastroenterologie (IMuG), Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Austria. ²²Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK. ²³Intercept Pharmaceuticals, New York, USA. ²⁴Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France. ²⁵Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, USA.

Introduction: OCA improved fibrosis without worsening steatohepatitis in the REGENERATE trial. Our aim was to assess PROs in NASH patients treated with OCA.

Methods: Non-cirrhotic NASH patients were enrolled in a phase 3, double-blind, randomized, placebo (PBO)-controlled, multicenter study of OCA. Chronic Liver Disease Questionnaire-NASH (CLDQ-NASH), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), and EuroQol (EQ-5D) were administered at baseline, 6, 12, and 18 months.

Results: There were 1,218 NASH patients, randomized to 10 mg (N = 407) or 25 mg (N = 404) of OCA or PBO (N = 407). Baseline PRO scores were (mean \pm SD): EQ-5D 0.814 \pm 0.173 (vs age- and country-matched population norms 0.855, $p < 0.0001$), CLDQ-NASH 5.16 \pm 1.13, NASH-related work productivity impairment 0.160, activity impairment 0.251; no difference across treatment groups. During treatment, baseline PRO improved by up to mean +6.1% of a PRO range size by month 6 ($p < 0.05$ for 8 out of 18 PRO scores), up to +7.5% by month 12 ($p < 0.05$ for all 6 CLDQ-NASH domain scores and overall score), and +7.7% by month 18 ($p < 0.05$ for 10 out of 18 domain scores) with OCA (Figure). For 25 mg OCA, improvements in Abdominal and Worry domain scores of CLDQ-NASH over time were significantly greater than in the other treatment arms ($p = 0.013$ and 0.043; respectively); all other PROs showed no difference between the two OCA arms and placebo ($p > 0.05$). In multivariate analysis, OCA 25 mg was independently associated with greater improvement in CLDQ-NASH Abdominal score: $\beta = 0.26 \pm 0.10$, $p = 0.006$. Patients experiencing fibrosis improvement, NAS score decrease (≥ 2 points), or NASH resolution, showed greater PRO improvements exceeding the minimal clinically important difference threshold in CLDQ-NASH ($p < 0.05$).



Conclusions: PRO scores for NASH patients are below population norms, suggesting NASH is not an asymptomatic disease. Effective treatment of NASH can improve PRO scores. No PRO do-

main measured during REGENERATE was negatively affected by OCA.

83. INFLUENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA (QT) DEL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO (CCM) EN LA ESTEATOSIS HEPÁTICA (EH)

R. Quiñones Castro¹, L. Alcoba Vega¹, R. González Núñez¹, C. Villar Lucas¹, R. Pérez Fernández¹, V. Cano López¹, C. Castañón López², L. F. Sánchez Cousido², M. Rojas², L. Martínez³, L. Vaquero Ayala¹, B. Álvarez Cuenillas¹, P. Linares Torres¹ y F. Jorquera Plaza¹

¹Servicio de Digestivo; ²Servicio de Oncología; ³Servicio de Radiología. Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: Obesidad y enfermedad grasa no alcohólica (EHGNA) se relacionan con mayor incidencia de cáncer de colon, y con hepatocarcinoma. La QT para el CCm, basada en fluoropirimidinas e irinotecan, se asocia con enfermedad hepática grasa y toxicidad sinusoidal.

Objetivos: Conocer la prevalencia de EHGNA y comorbilidad metabólica en pacientes con CCm que van a recibir QT en nuestro centro y analizar la influencia de la QT sobre la EH, la fibrosis hepática, variables metabólicas y composición corporal.

Métodos: Estudio prospectivo de pacientes con CCm que reciben QT. Recogimos variables antropométricas, analíticas, elastométricas y de composición corporal por bioimpedancia eléctrica (BIE) antes y tras la QT.

Resultados: 97 pacientes, edad media 68,8 \pm 11,8; hombres 66%. Perfil antropométrico basal: peso medio 70,0 \pm 13,5, IMC medio 26,25 \pm 3,9, circunferencia cintura (CC) media: 94,37 \pm 12,8. 58% tenían sobrepeso, obesidad (19%) y 62% CC elevada o muy elevada. Comorbilidad metabólica: 44% HTA, 36% DM, 40% dislipemia y 28,4% síndrome metabólico (SMet). Esteatosis hepática (EH) basal: 32% y 49% por índices FLI y HSI respectivamente y 44% por CAP (CAP > 248 dB/m). La EH se asoció significativamente con el SMet y el > n° variables del mismo (incremento de 20 dB/m por variable), con el IMC y la CC elevados. Fibrosis hepática basal: FibroScan medio de 5,98 \pm 3,8 KPa. Fibrosis avanzada en 3% FibroScan, 8,2% por índices (HFS, NAFLD-FS). Valores de composición corporal: índice de masa grasa (IMG) elevado 45% o muy elevado en 28%. La grasa visceral (GV) elevada en 53% y muy elevada en 27%. Hubo buenas correlaciones entre IMC, CC, CAP, FLI, HSI, IMG y GV ($p < 0,05$). Comparaciones tras recibir QT: 45 pacientes. Parámetros antropométricos: no cambios significativos globales. Aumentaron peso 36% y disminuyeron 51% Esteatosis post-QT: CAP medio (265 dB/m) aumentó 26 dB/m respecto al basal (ns). La con EH post-QT pasó del 44% al 58% ($p = 0,008$). La EH pos-QT se asoció con el incremento de peso, > IMC, > CC, > IMG y > GV y con la DM (286 vs 250 dB/m) y la RI (304 vs 254 dB/m), $p < 0,05$. Pacientes que perdieron peso tenían un CAP medio de 50 dB menos que los que ganaron ($p < 0,05$). Fibrosis hepática post-QT. La RHM pasó de 5,9 a 6,25 KPa ($p < 0,05$). HFS y NAFLD-FS aumentaron significativamente pos-QT en HTA y DM. El porcentaje de fibrosis avanzada por FibroScan aumentó del 3% al 9%. Cambios en composición corporal: post QT, incrementó el porcentaje de pacientes con IMG y GV elevados o muy elevados, estos aumentos podrían estar relacionados con la esteatosis post-QT. La GV post-QT aumentó en HTA ($p < 0,05$) y el IMG y la GV en los pacientes con SMet y con RI ($p < 0,05$).

Conclusiones: Pacientes con CCm tienen elevada prevalencia de factores de riesgo para EHGNA (obesidad, diabetes, dislipemia, HTA y SMet). Tras la QT se incrementa la EH y discretamente la RHM, la fracción grasa del organismo independientemente del peso, sobre todo en los pacientes con comorbilidad metabólica.

84. EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA (EH) EN PACIENTES CON PSORIASIS (PSO) E HIDROSADENITIS (HA)

R. Quiñones Castro¹, R. González Núñez¹, L. Alcoba Vega¹, C. Villar Lucas¹, R. Pérez Fernández¹, V. Cano López¹, N. Eiris Salvado², P. Fernández Canga², G. Ruiz-Carrillo Ramírez², L. Vaquero Ayala¹, B. Álvarez Cuenillas¹, P. Linares Torres¹ y F. Jorquera Plaza¹

¹Servicio de Digestivo; ²Servicio de Dermatología. Complejo Asistencial Universitario de León, España.

Introducción: Diferentes trabajos han comunicado una elevada prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) en pacientes con psoriasis (Pso) mediante datos analíticos, histológicos y ecográficos. No se conoce la utilidad del CAP-FibroScan en pacientes con Pso e hidrosadenitis (HA).

Objetivos: Conocer la prevalencia de esteatosis hepática (EH) en pacientes con Pso e HA mediante CAP- FibroScan y la relación con índices serológicos, variables antropométricas, analíticas y de composición corporal medidas por bioimpedancia eléctrica (BIE): índice de masa grasa (IMG) y la grasa visceral (GV).

Métodos: Estudio prospectivo de pacientes con PSo e HA de nuestro centro. Recogimos variables antropométricas, analíticas, elastoméricas y de composición corporal.

Resultados: Análisis descriptivo: 88 pacientes (73 Pso-14 HA). 40% mujeres, edad media 50 ± 13,5 años. Antropometría: 52%tenían sobrepeso, 25%obesidad. Pacientes con Pso tenían sobrepeso en 52%y obesidad en 26% vs pacientes con HA (sobrepeso 57% y obesidad 36%). IMC medio fue de 27,7 ± 4,9. El 29%y 45%tenían una circunferencia cintura (CC) elevada y muy elevada. Comorbilidad y factores de riesgo: 32%eran fumadores, el 24%tenían un consumo de alcohol de riesgo. 21%HTA, 19%diabetes, 51%hipercolesterolemia, 21%hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina (RI) 50%y 17%síndrome metabólico (SMt). Esteatosis: CAP medio fue de 256 ± 69. 60%de los casos tenían esteatosis por CAP (24%moderada y 36%grave) y por FLI en 45%. El 65%de los pacientes tenía un CAP > 238 dB/m. Fibrosis hepática: 75%tenían fibrosis leve F0-1, 18%F2, y 7%F3-F4. Análisis por BIE: 79%tenían elevado el IMG (40%elevado y 39%muy elevado) y el 73%la GV (38%elevada y 35%muy elevada). Análisis inferencial: pacientes con HA tendían a ser más jóvenes (ns), > IMC (ns), > RI (p < 0,05) > CAP (ns), > RHM (ns) vs pacientes con Pso. La HTA se asoció de forma significativa con > GV y > RI, y la diabetes con > sobrepeso/obesidad, RI, EH, > RHM y > GV. Pacientes con Sd Met tenían > CAP medio (274 vs 253 dB/m) y > GV (3,8 vs 2,4). El porcentaje de EH por CAP era directamente proporcional al nº creciente de variables del SMet (0 variables 25%EH, 1-3 variables 70%, 4 variables 100%). La EH se relacionaba con el IMC (normal: EH en 30% CAP medio 212 dB/m; sobrepeso: EH en 60% CAP medio 248 dB/m; obesidad: EH 90% CAP medio 316 dB/m). Hubo buena correlación entre la EH medida por CAP y los parámetros antropométricos (CC e IMC), índices serológicos FLI y HSI, y el IMG y la GV (p < 0,05).

Conclusiones: La prevalencia de EH moderada-severa mediante CAP en pacientes con Pso e HA de nuestra serie es del 60-65% superior a la población general y se asocia con la presencia de sobrepeso-obesidad, SMt, comorbilidad cardiovascular y masa grasa elevada. Un 25%tienen datos de fibrosis avanzada. Este grupo de pacientes tendrían que ser evaluados en unidades de Hepatología para despistaje de EHGNA y descartar enfermedad hepática significativa.

85. INCREMENTO DE MICROPARTÍCULAS APOPTÓTICAS DE ORIGEN HEPÁTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

R. Muñoz-Hernández^{1,2}, Á. Rojas¹, S. Gato¹, A. Gil-Gómez¹, R. Gallego Durán^{1,2}, R. Montero Vallejo¹, M.C. Rico Gutiérrez¹, M. Giraldez^{1,3}, J. Ampuero Herrojo^{1,2,3} y M. Romero Gómez^{1,2,3}

¹SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSC/ Universidad de Sevilla, España. ²Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³UGC Enfermedades de enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Introducción: Las micropartículas (MPs) se liberan en procesos de activación o apoptosis, actuando como vectores de comunicación intercelular y se han postulado como biomarcadores en enfermedades crónicas. Las MPs AnexinaV+EPCAM+ (Epithelial cell adhesion molecule) ASGPR+ (Asialoglycoprotein receptor) están elevadas en pacientes con hepatocarcinoma frente a pacientes con cirrosis, las MPs Anexina V+ EPCAM+ ASGPR+ CD133+ (MPs triples) discriminan entre pacientes control y desorden hepático (cirrosis y cáncer hepático).

Objetivos: Analizar el papel de las micropartículas de origen hepático en la progresión de esteatosis a esteatohepatitis.

Métodos: Se reclutaron 34 pacientes, 10 con esteatosis simple y 24 pacientes con esteatohepatitis en función del SAF Score. Se determinaron las micropartículas de origen hepático en plasma heparina mediante citometría de flujo por tamaño (0,2-1 µm-Megamix Plus SC protocol, BD) y por su expresión de fosfatidilserina en su superficie usando Anexina V. El origen celular se determinó mediante la tinción con los distintos anticuerpos; ASGPR, EPCAM y CD133.

Resultados: Presentaban esteatosis simple (n = 10), esteatohepatitis (n = 24), F0-F1 (n = 12); F2 (n = 11) y F3-F4 (n = 11). Los pacientes con esteatosis tenían niveles significativamente menores que los casos con esteatohepatitis tanto de MPs AV+ASGPR+ como de AV+EPCAM+ASGPR (561,7 ± 88,9 vs 1.593,7 ± 393,2, p = 0,025 y 18,3 ± 12,4 vs 70,1 ± 19,6, p = 0,021 respectivamente). Las MPs AV+EPCAM también se encontraron significativamente descendidas en esteatosis simple (318,4 vs 1.149 ± 195,3; p = 0,007. Los niveles de AV+EPCAM+CD133 y AV+EPCAM+ASGPR+CD133 se mantenían significativamente elevados en pacientes con esteatohepatitis (130,7 ± 33,3 vs 834,2 ± 147,6; p < 0,001 y 3,1 ± 1,9 vs 33,7 ± 13,4; p = 0,001, respectivamente). El área bajo la curva óptima se obtuvo con AV+EPCAM+CD133 alcanzando 0,925; (IC95% 0,823-1); p = 0,001, con una sensibilidad de 0,947 y especificidad de 0,571. Por otro lado, no existen diferencias significativas en cuanto a la cuantificación de MPs de origen hepático según estadio de fibrosis. Los niveles de MPs EPCAM+ CD133+ son significativamente mayores en aquellos pacientes con inflamación (n = 5; 26% 679,3 ± 125,3 vs sin inflamación n = 25; 165,8 ± 71,9, p = 0,002). Del mismo modo, las MPs EPCAM+CD133+ y las MPs triples se vieron significativamente incrementadas en pacientes con balonización (178,4 ± 40,7 vs 834,2 ± 147,6, p < 0,001 y 3,96 ± 1,5 vs 33,7 ± 58,2, p < 0,001, respectivamente). Además, observamos una correlación positiva entre los niveles de AST AV+EPCAM+ASGPR+; p < 0,001, r = 0,688, y con las triples (p < 0,001; r = 0,780).

Conclusiones: Las MPs de origen hepático se asocian mayor inflamación y progresión de la enfermedad hepática metabólica grasa. La cuantificación de MPs de origen hepático son nuevos biomarcadores que podrían permitir la determinación de esteatohepatitis en pacientes con enfermedad hepática metabólica grasa.

86. IMPACTO DEL APOYO SOCIAL PERCIBIDO Y LA FIBROSIS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA, SALUD MENTAL Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA)

J. Funuyet-Salas¹, M.Á. Pérez-San-Gregorio¹, A. Martín-Rodríguez¹ y M. Romero-Gómez^{2,3}

¹Facultad de Psicología, Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos, Universidad de Sevilla, España. ²SeLiver

Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/ CSIC/ Universidad de Sevilla, CIBERehd, Sevilla, España. ³UGC de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Objetivos: Se desconoce cómo influyen el apoyo social o la progresión del daño hepático sobre el perfil biopsicosocial de pacientes con EHNA. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron: 1) analizar si existen diferencias entre pacientes con ausencia y presencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en la calidad de vida, salud mental y estrategias de afrontamiento, en función de un alto o bajo apoyo social percibido, 2) analizar la influencia que en dichas variables ejercen los niveles de gravedad hepática: pacientes EHNA y EHNA, con ausencia y presencia de fibrosis significativa (FS), considerando los datos de la población general española para la calidad de vida.

Métodos: Se evaluaron 492 pacientes con EHNA diagnosticada por biopsia (290 hombres y 202 mujeres, con edad media de $54,90 \pm 11,74$ años) mediante los instrumentos SF-12, CLDQ-NAFLD, HADS, BDI-II, COPE-28 y MSPSS. Para responder al primer objetivo, se establecieron 4 grupos (G_1 , $n = 201$, ausencia de EHNA; G_2 , $n = 291$, presencia de EHNA; G_3 , $n = 245$, alto apoyo social; G_4 , $n = 247$, bajo apoyo social) y se llevó a cabo un análisis factorial 2×2 . Para responder al segundo objetivo, se establecieron 4 grupos en función de su gravedad, clasificados según la puntuación en esteatosis, actividad y fibrosis (SAF score; G_1 , $n = 70$, EHNA sin FS; G_2 , $n = 66$, EHNA con FS; G_3 , $n = 87$, EHNA con FS; G_4 , $n = 33$, EHNA sin FS), que fueron comparados mediante los estadísticos F de Snedecor (comparaciones post hoc: Tukey) y U de Welch (comparaciones post hoc: Games-Howell), en función del cumplimiento o no de la homocedasticidad. Además, se aplicó la prueba t para muestras independientes para comparar la calidad de vida (SF-12) con la población general española. Como índices del tamaño de efecto, fueron calculadas la d (variables continuas) y la w (variables categóricas) de Cohen.

Resultados: Fueron hallados efectos interactivos en vitalidad ($p = 0,047$), actividad ($p = 0,005$), ansiedad ($p = 0,044$) y negación ($p = 0,042$). En concreto, los pacientes EHNA (G_2) mostraban un perfil biopsicosocial de mayor riesgo cuando percibían menos apoyo social. Además, independientemente de EHNA, los pacientes con bajo apoyo social presentaron una menor calidad de vida, peor salud mental y un afrontamiento más desadaptativo, que aquellos con un alto apoyo social. Por otra parte, pacientes EHNA (G_2) y EHNA (G_3) con FS presentaron peor calidad de vida, en comparación con EHNA (G_1) y EHNA (G_4) sin FS, y con la población general española. Los pacientes con FS (G_3) también mostraron peor salud mental y afrontamiento que aquellos sin FS (G_1 y G_4).

Conclusiones: Independientemente de la presencia o ausencia de EHNA, un bajo apoyo social percibido y la FS se asocian con un perfil biopsicosocial de mayor riesgo en EHNA: peor calidad de vida y salud mental, y un afrontamiento más desadaptativo. Estos hallazgos señalan la relevancia de integrar la evaluación e intervención psicológica en los protocolos de seguimiento de estos pacientes.

A. Gallego¹⁰, E. Gómez-Domínguez¹¹, E. Fernández¹², M. Sala¹³, C. Ferre Aracil¹⁴, J.A. Carrión¹⁵, A. Castaño¹⁶, I. Conde¹⁷, M. Hernández-Guerra¹⁸, J.M. González-Santiago¹⁹, N. Chahri²⁰, P. Estévez²¹, C. Fernández-Rodríguez²², M. Diago²³, A. Parés¹ y Registro Col-Hai. AEEH.

¹Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla, España. ³Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. ⁴Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁵Hospital Universitario de Burgos, España. ⁶Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁷Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. ⁸Hospital Mútua Terrassa, España. ⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ¹⁰Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ¹¹Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ¹²Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹³Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona, España. ¹⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ¹⁵Hospital del Mar, IMIM, UAB, Barcelona, España. ¹⁶Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹⁷Hospital La Fe, Valencia, España. ¹⁸Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Barcelona. ¹⁹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ²⁰Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona, España. ²¹Hospital Álvaro Cunqueiro, Pontevedra, España. ²²Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ²³Consortio Hospital General de Valencia, España.

Introducción y objetivos: La colangitis biliar primaria (CBP) y la hepatitis autoinmune (HA) pueden presentarse de forma simultánea denominándose síndrome de solapamiento (SdS). Este síndrome puede manifestarse de inicio o bien surgir en el curso de la CBP. La historia natural y pronóstico de esta entidad no están plenamente establecidos. El objetivo de este estudio es determinar el curso y pronóstico del solapamiento de CBP y HA.

Métodos: Se analizaron 2.120 pacientes del registro Col-Hai. 1955 pacientes fueron inicialmente diagnosticados como CBP y 165 como SdS (7,8%). Se analizó la presentación clínica y analítica, así como signos de hipertensión portal (HTP), eventos de descompensación y trasplante o muerte de causa hepática. Además, los pacientes con CBP sin síndrome de solapamiento inicial que lo desarrollaron durante el seguimiento fueron evaluados de forma diferencial. Se analizaron 3 grupos: sin solapamiento (CBP), solapamiento inicial (SdS) y solapamiento durante el seguimiento (SdS-CBP).

Resultados: Los pacientes con SdS eran más jóvenes ($49,8 \pm 14$ vs $54,8 \pm 13$ años, $p < 0,001$) con mayor hipertransaminasemia ($2,7 \pm 2,4$ vs $1,6 \pm 1,5$ VLS, $p < 0,001$), gGT ($6,6 \pm 7$ vs $6,1 \pm 6$ VLS; $p = 0,001$) y menor bilirrubina ($0,9 \pm 1,5$ vs $1,5 \pm 2$ mg/dl, $p = 0,03$). Los criterios pronóstico GLOBE y UK fueron similares, pero en los pacientes con SdS la estratificación del criterio GLOBE por edad mostró una menor tasa de buen pronóstico (67 vs 92% , $p < 0,001$), con menor respuesta terapéutica según los criterios París I, París II y Rotterdam respecto a CBP. El tiempo para desarrollar cirrosis o signos de HTP fue menor ($11,8 \pm 1,5$ vs $18,1 \pm 0,7$ años, $p < 0,01$) que en los pacientes con CBP, sin diferencias en la mortalidad por causa hepática o trasplante. 25 pacientes con CBP ($1,3\%$) desarrollaron SdS-CBP al cabo de $7,9 \pm 4$ años. Los pacientes con SdS-CBP eran al inicio de la CBP más jóvenes ($44,2 \pm 12$ vs $54,8 \pm 13$ años, $p < 0,01$) pero con respuesta al tratamiento y criterios pronósticos GLOBE y UK similares respecto a los pacientes sin SdS. Estos pacientes progresaron más frecuentemente a cirrosis o HTP durante el seguimiento (54% vs 21% , $p < 0,001$) en un tiempo menor ($6,5 \pm 1,2$ vs $18,1 \pm 0,6$ años, $p < 0,001$) y también menor tiempo hasta muerte de causa hepática o trasplante que los pacientes con CBP ($17,4 \pm 1,9$ vs $29,5 \pm 0,5$ años, $p = 0,05$). No se hallaron diferencias en la supervivencia total libre de trasplante entre CBP y los pacientes con SdS-CBP. El pronóstico y supervivencia libre de trasplante fue similar entre SdS y SdS-CBP.

Enfermedades colestásicas

87. SOLAPAMIENTO DE HEPATITIS AUTOINMUNE Y COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO EN UNA COHORTE EXTENSA DE PACIENTES

A. Reig¹, L.P. Llovet¹, M. Romero-Gómez², M. Vergara³, A. Albillos⁴, F. Sáez-Royuela⁵, E. Fábrega⁶, J. Salmerón⁷, D. Horta⁸, R. Andrade⁹,

Conclusiones: El solapamiento CBP-HA se observa en pacientes más jóvenes y se asocia con una más rápida progresión de la enfermedad. Los criterios de respuesta al tratamiento y los criterios pronósticos no predicen la aparición de solapamiento durante el curso de la CBP.

88. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA CON ÁCIDO OBETICÓLICO O FIBRATOS EN LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA. RESULTADOS A LOS 12 MESES

A. Feig¹, C. Álvarez-Navascués², M. Vergara³, E. Gómez-Domínguez⁴, A. Gallego⁵, I. Pérez-Medrano⁶, E. Fábrega⁷, M. Hernández-Guerra⁸, M. Berenguer⁹, P. Estévez¹⁰, A. Arencibia¹¹, R.M. Morillas¹², D. Horta¹³, A. Albillos¹⁴, M. Casado¹⁵, G. de la Cruz¹⁶, E. Fernández¹⁷, E. Molina¹⁸, L. Hija¹⁹, M. Diago²⁰, C. Fernández-Rodríguez²¹, J.M. González-Santiago²², M. Sala²³, J. Gómez-Camarero²⁴, M. Romero-Gómez²⁵, F. Suárez López, V. Vargas²⁷, C. Ferre Aracil²⁸, R. Andrade²⁹, N. Chahri³⁰ y A. Parés³¹

¹Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, España. ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ³Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell, España. ⁴Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ⁶Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra & IIS Galicia Sur, Pontevedra, España. ⁷Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España. ⁸Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ⁹Hospital La Fe, Valencia, España. ¹⁰Hospital Álvaro Cunqueiro, Pontevedra, España. ¹¹Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. ¹²Hospital Germans Trias i Pujol, CIBERehd, Badalona, España. ¹³Hospital Mútua de Terrassa, España. ¹⁴Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹⁵Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. ¹⁶Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, España. ¹⁷Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁸Hospital Clínico de Santiago de Compostela, España. ¹⁹Hospital Osi Araba Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, España. ²⁰Consortio Hospital General de Valencia, España. ²¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ²²Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ²³Hospital Universitario Josep Trueta, CIBERehd, Girona, España. ²⁴Hospital Universitario de Burgos, España. ²⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, CIBERehd, Sevilla, España. ²⁶Hospital Universitario de A Coruña, España. ²⁷Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²⁸Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ²⁹Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España. ³⁰Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona, España. ³¹Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Recientemente han aparecido nuevos tratamientos para pacientes con colangitis.

Métodos: En 355 pacientes de 30 centros del registro ColHai sin respuesta a AUDC se añadieron fibratos.

Resultados: 277 pacientes se trataron más de 3 meses: 65 con OCA (dosis mediana 5 mg/día), 201 con fibratos (84% bezafibrato 400 mg/día y 16% fenofibrato 200 IQR160-299 mg/día) y 11 con OCA y fibratos. 90,9% eran mujeres de 55 ± 1 años. 98,4% habían recibido AUDC durante $7,5 \pm 0,3$ años, 11,8% tenían cirrosis o hipertensión portal y 13% solapamiento con hepatitis autoinmune. El tiempo de tratamiento de segunda línea fue de $8,4 \pm 0,2$ meses. Antes de inicio de OCA o fibratos no presentaban diferencias demográficas ni del perfil hepático o criterios pronósticos entre los 2 grupos de pacientes. Ambos fármacos disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) la fosfatasa alcalina (FA), la g-glutamyltransferasa (GGT) y las transaminasas, sin modificar los niveles de bilirrubina. Los fibratos mejoraron el criterio pronóstico GLOBE score ($p = 0,01$) y ambos tratamientos aumentaron el porcentaje de pacientes con buen

pronóstico según este indicador pronóstico. El descenso de FA fue mayor ($p = 0,002$) con fibratos, mientras que las transaminasas disminuyeron más en los pacientes con OCA ($p = 0,05$). Al inicio de la segunda línea terapéutica 126 pacientes tenían una FA $> 1,67$ veces el límite superior de la normalidad; el 54,7% alcanzaron el criterio POISE (1) a 12 meses. Los 11 pacientes que recibieron OCA y fibratos conjuntamente presentaban más síndrome de solapamiento (36% vs 9,2%, $p < 0,01$) hipertransaminasemia y colestasis al inicio del tratamiento. No presentaron cambios significativos tras 6 meses. El tratamiento se suspendió en 9% de pacientes con OCA (2,2% por falta de respuesta y 2,2% por intolerancia) y en 9,8% con fibratos (1,8% por falta de respuesta y 4% por intolerancia). 10,1% de los pacientes con OCA y 3,6% de los pacientes con fibratos presentaron efectos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento, principalmente prurito (3,5% de los pacientes con OCA). Un paciente tratado con fibratos tuvo un efecto adverso considerado grave.

Conclusiones: El tratamiento de segunda línea con ácido obeticoólico o fibratos mejoran el perfil hepático.

89. DURABLE RESPONSE IN THE MARKERS OF CHOLESTASIS THROUGH 5 YEARS OF OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF OBETICOLIC ACID IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS (PBC)

V. Vargas^{1,2,3}, F. Nevens⁴, M.L. Shiffman⁵, J.P.H. Drenth⁶, C.L. Bowlus⁷, P. Andreone⁸, K.J. Van Erpecum⁹, A. Liberman¹⁰, R. Pencek¹⁰, E. Smoot Malecha¹⁰, L. MacConell¹⁰ and M.H. Trauner¹¹

¹Servicio de MI-Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ²Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ³CIBERehd, Spain. ⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Belgium. ⁵Bon Secours Mercy Health, Liver Institute of Virginia, Richmond, VA, USA. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, The Netherlands. ⁷Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California Davis School of Medicine, USA. ⁸Department of Medical and Surgical Sciences, Maternal-Infantile and Adult Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy. ⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands. ¹⁰Intercept Pharmaceuticals, Inc, USA. ¹¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University Vienna, Vienna, Austria.

Introduction: Obeticholic acid (OCA) is a farnesoid X receptor agonist indicated for treatment of PBC. POISE was a placebo-controlled, phase 3 study of the efficacy and safety of OCA in PBC, and included a 12-month double-blind phase (DB) with a 5-year open-label extension (OLE). The OLE was to assess long-term safety of OCA and durability of OCA effects on serum markers of cholestasis.

Methods: Key inclusion criteria included PBC diagnosis, alkaline phosphatase (ALP) $\geq 1.67 \times$ ULN and/or total bilirubin (TB) $> \text{ULN}$ to $< 2 \times$ ULN, and on a stable dose of -or intolerant of- ursodeoxycholic acid. During the DB, 216 patients were randomized to daily placebo, OCA 5-10 mg (titrated after 6 months based on response and tolerability), or OCA 10 mg. 193/198 patients completing the DB enrolled in the OLE and received OCA. POISE composite primary endpoint was the percentage of patients with ALP $< 1.67 \times$ ULN, with a reduction of $\geq 15\%$ from baseline, and TB $\leq \text{ULN}$ at 12 months. This analysis pooled double-blind placebo (OCA baseline: OLE day 0) and double-blind OCA patients to evaluate the efficacy and safety of up to 72 months of OCA.

Results: 146 patients (76%) completed the protocol as specified following administrative shutdown of the study. 158 (82%) completed 4 years and 116 (60%) completed 5 years of OCA treatment; 52 patients who had received OCA in the DB completed 6 years on treatment. The percentage of patients meeting the primary end-

Table. Serum markers of cholestasis from baseline through 72 months of OCA treatment			
Mean (SD)	Baseline (N=193)	Change from baseline	
		12 months (N=185)	72 months (N=52)
Alkaline phosphatase (U/L)	317 (120)	-105 (88)*	-118 (128)*
Total bilirubin (μmol/L)	11.5 (7.0)	-0.9 (4.1) [‡]	-0.1 (4.5)
Aspartate aminotransferase (U/L)	51.2 (33.5)	-12.8 (24.7)*	-14.1 (18.2)*
Alanine aminotransferase (U/L)	56.7 (37.0)	-21.5 (24.4)*	-28.2 (29.4)*
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	275.2 (306.0)	-157.7 (205.1)*	-156.1 (200.1)*
Liver stiffness (kPa) [‡]	11.4 (9.4)	0.5 (5.6)	1.2 (10.1)

*p<0.0001; [‡]p=0.004; [‡]Baseline N=79, 12 months N=71, 72 months N=32; kPa, kilopascal. p-values for the within-treatment comparisons were obtained using a paired t test.

point was 46% at 12 months and 50% at 48, 60, and 72 months. Significant and durable reductions were observed for ALP, ALT, AST, and gamma-GT throughout the study (table). Mean TB remained stable through 72 months of OCA treatment. During the OLE, 8 patients (4%) discontinued treatment due to pruritus. Adverse events were consistent with the established safety profile of OCA in PBC, with no new safety observations during treatment out to 6 years.

Conclusions: OCA treatment resulted in sustained improvement in liver biochemistry during up to 6 years of follow-up.

90. BEZAFIBRATO ES MÁS EFICAZ QUE PLACEBO PARA ALIVIAR EL PRURITO DE LA COLESTASIS CRÓNICA: RESULTADOS DEL ENSAYO FITCH

A. Parés¹, E. de Vries², R. Bolier³, J. Goet⁴, J.P.H.M. Verbeek⁵, M. de Vree⁶, J.P.H. Drenth⁷, K.J. Van Erpecum⁸, C.C.M.J. Van Nieuwkerk⁹, R.P.J. Oude Elferink², H.R. Van Buuren⁴, U. Beuers², Netherlands Association for the Study of the Liver-C. Working Group y ERN Rare-Liver

¹Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España. ²Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Center, Location AMC, Amsterdam, Países Bajos. ³Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Center, Location AMC, Amsterdam, Países Bajos. ⁴Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. ⁵Department of Gastroenterology Hepatology, Maastricht University Medical Center, Países Bajos. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Groningen, Países Bajos. ⁷Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Países Bajos. ⁸Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Utrecht, Países Bajos. ⁹Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam UMC, VUMC, Países Bajos.

Introducción y objetivos: El prurito de la colestasis puede afectar gravemente la calidad de vida de los pacientes con enfermedades colestáticas, síntoma que manifiestan durante el curso de la enfermedad hasta el 70% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis biliar primaria (CBP). Las diferentes propuestas terapéuticas tienen una eficacia limitada y pueden provocar efectos secundarios graves. Presumimos que el bezafibrato, un agonista del receptor activado del receptor proliferador de peroxisomas (PPAR), podría aliviar el prurito asociado a la colestasis, actuando sobre la inflamación hepatobiliar y reduciendo la formación de un factor pruritígeno. El objetivo del ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (ensayo FITCH) fue evaluar el efecto del bezafibrato sobre el prurito en pacientes con CEP, CBP o colangitis esclerosante secundaria (CES).

Métodos: Los pacientes con prurito asociado con colestasis fueron reclutados en los Países Bajos y España entre 2016 y 2019. Los pacientes fueron elegibles si tenían una intensidad de prurito de al menos 5 sobre 10 en una escala analógica visual (EAV). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bezafibrato (400

mg/d) o placebo durante un período de 21 días. El objetivo primario fue una reducción del 50% del prurito determinado por la EAV.

Resultados: Se incluyeron 74 pacientes y 70 pacientes completaron el ensayo (44 CEP, 2 CES, 24 CBP). Los pacientes tratados con bezafibrato (n = 37) o placebo (n = 33) fueron comparables respecto a las características basales. El bezafibrato disminuyó el prurito ≥ 50% en el 38% de los pacientes (38% en CEP, 36% en CBP), resultado que se observó en el 12% de pacientes con placebo (p = 0,03). Este efecto se observó en la EAV evaluada por la mañana (p = 0,01) y por la tarde (p < 0,01) en comparación con placebo. También se observó un cambio positivo en la dirección del prurito durante el tratamiento con bezafibrato en comparación con placebo (p < 0,001). La fosfatasa alcalina sérica disminuyó en un 36% con bezafibrato pero no con placebo (p = 0,04) y se correlacionó con reducción de la EAV de prurito (p < 0,001). La actividad de la autotaxina sérica permaneció sin cambios durante el período de tratamiento en ambos grupos (bezafibrato: p = 0,99; placebo: p = 0,75) y no se correlacionó con los cambios en la EAV del prurito (p = 0,88).

Conclusiones: El bezafibrato es superior al placebo en la mejora del prurito en las enfermedades hepáticas colestáticas crónicas como la colangitis esclerosante primaria y la colangitis biliar primaria.

91. THE IMPACT OF PRURITUS ON PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PROS) IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) TREATED WITH OBETICHOIC ACID (OCA)

V. Vargas^{1,2,3}, Z.M. Younossi^{4,5}, M. Stepanova⁶, F. Nader⁶, R. Loomba⁷, Q.M. Anstee⁸, V. Ratziu⁹, S. Harrison¹⁰, A.J. Sanyal¹¹, J. George¹², S. Beckebaum¹³, D. Orr¹⁴, G. Mazzella¹⁵, L.L. Gluud¹⁶, R. Safadi¹⁷, J. Trotter¹⁸, J. Behari¹⁹, D. Sheridan²⁰, M.Y. Sheikh²¹, G. Cawkwell²², B. Wong²³, P. Bedossa²³, Z. Goodman⁴ and M. Rinella²⁴ on behalf of the REGENERATE Study Investigators

¹Servicio de MI-Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ²Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ³CIBERehd, Spain. ⁴Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, VA, USA. ⁵Center for Liver Diseases, Department of Medicine, Inova Fairfax Medical Campus, Falls Church, VA, USA. ⁶Center for Outcomes Research in Liver Disease, Washington DC, USA. ⁷University of California, San Diego, San Diego, CA, USA. ⁸Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK. ⁹Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. ¹⁰Pinnacle Clinical Research Center, San Antonio, TX, USA. ¹¹Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA. ¹²Westmead Hospital, Sydney, Australia. ¹³St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh, Essen, Germany. ¹⁴Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand. ¹⁵University of Bologna, Bologna, Italy. ¹⁶Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Denmark. ¹⁷Holy Family Medical Center, Nazareth, Israel. ¹⁸Texas Digestive Disease Consultants, Dallas, TX, USA. ¹⁹University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. ²⁰Derriford Hospital, Plymouth, UK. ²¹Fresno Clinical Research Center, Fresno, CA, USA. ²²Intercept Pharmaceuticals, New York, NY, USA. ²³Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France. ²⁴Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA.

Objectives: In a phase 3 trial, OCA improved liver fibrosis in NASH but was associated with pruritus. We assessed the impact of pruritus on PROs at baseline and during OCA treatment in NASH.

Methods: Non-cirrhotic patients with NASH were randomized to 10 mg, 25 mg OCA, or placebo (PBO). PROs related to pruritus were assessed at baseline, 6, 12, and 18 months using the CLDQ-NASH, WPAI, EQ-5D tools.

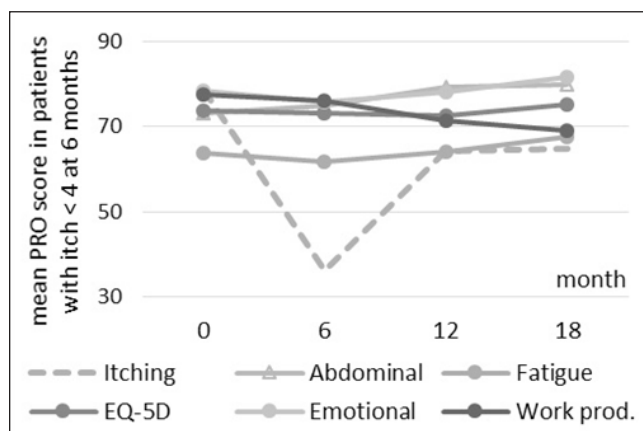


Figura P-91

Results: 1,218 NASH patients were included. Skin-related AEs: 17.4%(PBO), 27.5%(OCA 10 mg) and 51%(OCA 25 mg). At baseline, 21% reported pruritus (CLDQ Itch score ≤ 4) which negatively impacted all PRO domains ($p \leq 0.01$). Female gender, psychiatric, gastrointestinal, and skin-related comorbidities were associated with worse itch score ($\beta = -0.31$ to -0.40 , $p < 0.006$). On treatment, there was a low correlation between pruritus severity and CLDQ itch score ($r = -0.34$, $p < 0.001$). During treatment, patients receiving OCA 25 mg experienced worsening itch scores [mean decrease from baseline: -0.70 points at month 6, -0.53 at month 12, and -0.53 at month 18 (all $p < 0.01$)]; in 78% patients who ever reported pruritus, its de-novo incidence was in the first 6 months of treatment. Patients on 10 mg of OCA had worse itch score (mean -0.22, $p = 0.02$) at month 6 but no difference from baseline at 12 and 18 months ($p > 0.05$). Itch scores did not change in PBO group (all $p > 0.10$). Nevertheless, for both OCA doses, PROs were not lower than PBO at any time point (all $p > 0.05$). In addition, patients who had their itch scores in the lowest quartile at month 6 (score < 4) did not experience decreases in other PRO scores (all $p > 0.05$ compared to baseline), while their itch scores returned to baseline in subsequent months (fig.).

Conclusions: Pruritus with OCA 25 mg seems to be relatively mild without detectable negative impact on PROs. The peak severity of pruritus with OCA 25 mg was observed early in the treatment course without subsequent worsening. The study is ongoing to establish clinical benefit of OCA.

92. EL RECEPTOR ANTI-INFLAMATORIO TREM2 PROTEGE AL HÍGADO FRENTE AL DAÑO INDUCIDO POR COLESTASIS

I. Labiano¹, A. Esparza-Baquer¹, A. Agirre-Lizaso¹, P.M. Rodríguez¹, O. Sharif^{2,3}, E. Hijona¹, R. Jiménez-Agüero¹, P. Milkiewicz⁴, M. Milkiewicz⁵, F. Rodríguez-Romero⁶, P. Aspichueta^{7,8}, M.J. Monte^{9,10}, J.J.G. Marín^{11,12}, M. Vucur¹³, T. Luedde¹³, M. Marziani¹⁴, D.A. Mann¹⁵, L. Bujanda^{10,16}, J.M. Banales^{1,12,17} y M.J. Perugorria^{1,12,17}

¹Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV-EHU), San Sebastián-Donostia, España.

²Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. ³Department of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Austria. ⁴Liver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery of the Medical University of Warsaw, Poland. ⁵Department of Medical Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland. ⁶Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the

Basque Country, UPV/ EHU, Lejona-Leioa, España. ⁷Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country, UPV/ EHU, Lejona-Leioa, España. ⁸Biocruces Health Research Institute, Baracaldo-Barakaldo, España. ⁹Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, España. ¹⁰CIBERehd, España. ¹¹Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), University of Salamanca, IBSAL, CIBERehd, Salamanca, España. ¹²CIBERehd, España. ¹³Department of Internal Medicine III, RWTH University Hospital Aachen, Alemania. ¹⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. ¹⁵Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, RU. ¹⁶Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV-EHU), San Sebastián-Donostia, España. ¹⁷IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao-Bilbo, España.

Introducción: La colestasis es una característica común de distintas colangiopatías, incluidas la colangitis biliar primaria (PBC) y la colangitis esclerosante primaria (PSC). Esta condición causa inflamación hepática y daño en las células epiteliales del hígado, resultando en una respuesta regenerativa caracterizada por reacción ductular y activación de células de Kupffer (KCs), estrelladas (HSCs) e inmunes, derivando en el desarrollo de fibrosis biliar. La translocación de componentes bacterianos desde el intestino al hígado actúa como señal pro-inflamatoria al unirse a los receptores tipo "toll" (TLRs) que se expresan en KCs y HSCs, promoviendo la progresión de la enfermedad. Nuestro grupo y otros han demostrado que el receptor "triggering receptor expressed on myeloid cells 2" (TREM2) inhibe la señalización mediada por TLRs (Perugorria et al. Gut 2018).

Objetivos: Estudiar el papel del receptor TREM2 en situaciones de colestasis.

Métodos: La expresión de TREM2 se analizó en hígado de pacientes con PBC y PSC, así como en modelos murinos de colestasis en comparación con hígados sanos. Se realizó un modelo de colestasis obstructiva basada en la ligadura del conducto biliar (BDL) en ratones *wild type* (WT) y deficientes en *Trem2* (*Trem2*^{-/-}). En paralelo, se trataron ratones WT y *Trem2*^{-/-} con una mezcla de antibióticos, y posteriormente se les realizó el procedimiento de BDL. *In vitro*, se sobreexpresó experimentalmente TREM2 en HSCs y se analizaron respuestas inflamatorias y fibróticas. Además, se estudió el efecto del tratamiento con UDCA en la expresión de TREM2 en HSCs.

Resultados: La expresión de TREM2 está aumentada en hígado de pacientes con PBC y PSC, así como en modelos murinos de colestasis (BDL) en comparación con hígados sanos. Interesantemente, la expresión de TREM2 en pacientes correlaciona positivamente con marcadores inflamatorios, fibróticos y colestásicos. Los ratones *Trem2*^{-/-} muestran un aumento de la expansión biliar tras BDL. De manera similar, se detecta un aumento de la respuesta fibrótica en ratones *Trem2*^{-/-} tras BDL. Estos ratones también exhiben un aumento de la expresión de marcadores pro-inflamatorios y mayor reclutamiento de neutrófilos al hígado. Esto viene acompañado de mayor muerte celular por necroptosis sin observarse diferencias en apoptosis. El tratamiento con antibióticos suprime algunos de los efectos observados en los ratones *Trem2*^{-/-} tras BDL. *In vitro*, la sobreexpresión de TREM2 en HSCs induce un descenso en la expresión de marcadores profibróticos y pro-inflamatorios. Interesantemente, el tratamiento con UDCA induce la expresión de TREM2 en HSCs.

Conclusiones: La expresión de TREM2 se induce en hígado de pacientes con PBC y PSC, así como durante la colestasis experimental. TREM2 actúa como un regulador negativo de la respuesta inflamatoria durante el daño colestásico en ratones. El UDCA aumenta la expresión de TREM2 en HSCs, sugiriendo un nuevo posible mecanismo hepatoprotector de este ácido biliar en colestasis.

93. EFFECTS OF OBETICHOIC ACID ON APRI AND GLOBE SCORE IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

M.H. Harms¹, G.M. Hirschfield², A. Floreani³, M.J. Mayo⁴, A. Parés⁵, A. Liberman⁶, E. Smoot Malecha⁶, R. Pencek⁶, L. MacConell⁶, y B.E. Hansen^{2,7}

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

²Toronto Centre for Liver Disease, Toronto General Hospital, Toronto, ON, Canada. ³Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padova, Padova, Italy. ⁴UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA. ⁵Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, Spain.

⁶Intercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA. ⁷IHPME, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

Introduction: Categorical thresholds for the GLOBE score and the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI), have prognostic utility for transplant free survival in primary biliary cholangitis (PBC) and are predictive of earlier stage hepatic complications with combination of the two scores more predictive than either score alone. In the POISE trial, placebo (PBO), obeticholic acid (OCA) 5-10 mg, and OCA 10 mg were evaluated in patients with PBC who had an incomplete response to or were intolerant of ursodeoxycholic acid. OCA resulted in significant improvement compared to PBO in markers of cholestasis. This post-hoc analysis evaluated the effects of OCA biochemical response according to the GLOBE and APRI combined.

Methods: Proposed thresholds to stratify patients into high and low risk of liver transplantation and death (APRI < or > 0.54 and GLOBE < or > 0.3) were used. Patients were stratified into low-risk (APRI ≤ 0.54 and GLOBE ≤ 0.3), moderate-risk (APRI ≤ 0.54 and GLOBE > 0.3, or APRI > 0.54 and GLOBE ≤ 0.3), and high-risk (APRI > 0.54 and GLOBE > 0.3) groups. Patients in each risk group were assessed for categorical shifts in APRI and/or GLOBE score at Month 12 compared with baseline.

Results: 215 patients had baseline data for calculating GLOBE score (47 low-risk, 79 moderate-risk, and 89 high-risk). Within each risk category, the groups had generally comparable baseline demographics and APRI and GLOBE score (table). OCA therapy resulted in ≥ 1 stage improvement in 37% and 35% of patients in OCA 5-10 mg and OCA 10 mg groups, respectively, compared to 12% in the PBO arm (both p < 0.01). 37% of PBO progressed ≥ 1 stage, compared with 10% and 0% in the OCA 5-10 mg and OCA 10 mg groups, respectively (table). Results were similar when using GLOBE age-dependent thresholds.

Conclusions: Twelve month use of OCA is associated with improvements in the APRI and GLOBE score, consistent with a reduction in risk of liver related complications in patients with PBC.

93B. RIESGO DE DESARROLLO DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN PACIENTES CON POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES SIN COLESTASIS BIOQUÍMICA

L.P. Llovet¹, G. Soy¹, J. Gratacós-Ginès¹, E. Ruiz-Ortiz², O. Viñas², A. Parés^{1,3,4} y M.C. Londoño^{1,3,4}

¹Servicio de Hepatología; ²Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España. ³IDIBAPS, Barcelona, España.

⁴CIBERehd, España.

Introducción: La presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) es altamente específico (95%) para el diagnóstico de colangitis biliar primaria (CBP) en pacientes con fosfatasa alcalina (FA) anormal. Sin embargo, la presencia de AMA positivos en ausencia de otros signos de CBP se ha descrito con frecuencia. Existe muy poca evidencia sobre la importancia de este fenómeno y el riesgo de desarrollo de CBP en estos pacientes.

Objetivos: 1) Evaluar la prevalencia de AMA positivos en nuestro centro entre los años 2006 y 2010, y 2) Determinar la incidencia y los factores de riesgo de desarrollar CBP en pacientes con AMA positivos pero fosfatasa alcalina normal.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes con al menos una determinación de AMA en el laboratorio de inmunología. Los AMA fueron detectados por inmunofluorescencia indirecta en secciones de tejido de hígado, riñón, y estómago de rata. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: pacientes con diagnóstico previo de CBP (en tratamiento y seguimiento por hepatología), pacientes con un nuevo diagnóstico de CBP (AMA positivos, elevación de la FA y/o biopsia compatible), y pacientes sin diagnóstico de CBP (AMA positivo sin otros criterios de CBP).

Resultados: Durante el periodo del estudio se realizaron 35.740 determinaciones de AMA en 19.431 pacientes, 1.069 fueron positivas en un total de 365 pacientes (1,9%), la mayoría mujeres (n = 313, 86%) con una mediana de edad de 59 años (47-69) y una prevalencia de comorbilidad autoinmune del 35% (n = 131). En el 65% (n = 238) de los casos, la prueba se solicitó para estudio de alteración del perfil hepático, en el 20% (n=72) para estudio de enfermedad sistémica, y en el 15% (n = 55) restante por otros motivos. Ciento sesenta y dos pacientes (44%) tenían un diagnóstico previo de CBP y 54 (15%) fueron diagnosticados *de novo*. Ciento cuarenta y nueve pacientes (41%) presentaron AMA sin otros criterios de CBP. La mayoría fueron mujeres (n = 116, 78%) con una mediana de edad de 55 años (44-71). Sesenta y un pacientes (41%) presentaban comorbilidades autoinmunes, siendo las más frecuentes el síndrome de Sjögren (n = 19) y el lupus eritematoso sistémico (n = 15). Diez pacientes (6,8%) desarrollaron una CBP tras una mediana de 8 años de seguimiento. Los pacientes que desarrollaron CBP fueron mujeres (100% vs 75% p = 0,020), con comorbilidades autoinmunes (80%

Table: Progression and improvement in risk stage at 12 months based on changes in APRI and GLOBE

	Placebo	OCA 5-10 mg	OCA 10 mg
Low-risk (APRI ≤ 0.54 and GLOBE ≤ 0.3); n	18	11	18
Baseline APRI; mean (SD)	0.42 (0.10)	0.37 (0.09)	0.41 (0.06)
Baseline GLOBE score; mean (SD)	-0.46 (0.51)	-0.28 (0.40)	-0.43 (0.40)
Moderate-risk (APRI ≤ 0.54 and GLOBE > 0.3, or APRI > 0.54 and GLOBE ≤ 0.3); n	22	26	31
Baseline APRI; mean (SD)	0.76 (0.25)	0.88 (0.34)	0.89 (0.58)
Baseline GLOBE score; mean (SD)	-0.06 (0.42)	-0.30 (0.48)	-0.07 (0.52)
High-risk (APRI > 0.54 and GLOBE > 0.3); n	33	33	23
Baseline APRI; mean (SD)	1.70 (1.23)	1.54 (1.16)	1.64 (1.05)
Baseline GLOBE score; mean (SD)	1.14 (0.54)	0.90 (0.50)	1.31 (0.59)
Patients with progression by at least 1 risk stage at 12 months; %	37	10**	0***
Patients with improvement by at least 1 risk stage at 12 months; %	12	37**	35**

p<0.01. *p<0.0001: p-values comparing treatment to placebo were obtained using Cochran-Mantel-Haenszel test

vs 40% $p = 0,013$). No se encontraron diferencias significativas en los títulos de AMA, ANA o anticuerpos anti-célula parietal gástrica, o en los niveles de fosfatasa alcalina basales entre los pacientes que desarrollaron CBP durante el seguimiento y aquellos que no lo hicieron.

Conclusiones: La prevalencia de AMA positivos en nuestro centro es baja. Un porcentaje no despreciable de pacientes con AMA positivos no cumplen criterios de CBP. Sin embargo una minoría de los pacientes desarrolla CBP durante el seguimiento por lo que un seguimiento analítico de los pacientes con AMA positivos es fundamental.

Hepatitis víricas

94. FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS FRACASOS TERAPÉUTICOS CON AAD EN LA HEPATITIS C

N. Rodríguez-Ferreiro¹, P. Flórez¹, V. Jiménez-Beltrán¹¹, M.E. Álvarez-Argüelles², C. Rosado³, L. González-Diéguez¹¹, M. Varela¹, V. Cadahía¹, C. Álvarez-Navascués¹ y M. Rodríguez¹

¹Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo; ²Servicio de Microbiología; ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción: Desde la introducción de los tratamientos libres de IFN para la hepatitis C se han producido avances en la eficacia de los AAD, así como cambios en las características de los pacientes tratados.

Objetivos: Conocer la evolución en la tasa de fracasos terapéuticos y las características de los mismos en una serie de pacientes con hepatitis C tratados con AAD, sin IFN. **Métodos:** Se analizaron 1149 pacientes tratados consecutivamente con AAD entre jul/14 y mar/19, divididos en 2 periodos de tiempo (P-I: jul/14-jul/17; $n = 755$ y P-II: jul/17-mar/19; $n = 394$). Los fracasos terapéuticos fueron clasificados en virológicos y no virológicos. El abandono del tratamiento por cualquier motivo que condujo a falta de RVS, la muerte entre la finalización del tratamiento y el control de semana +12, así como la no realización de dicho control fueron catalogados como no virológicos.

Resultados: Globalmente, en 53/1149 (4,6%) se observó fracaso terapéutico [36/755 (4,7%) en P-I y 17/394 (4,3%) en P-II; $p = 0,72$]. Comparado con el P-I, los pacientes del P-II fueron más jóvenes [53,0 (46,7-59,6) vs 55,1 (49,9-64,0) $p < 0,001$], con mayor frecuencia inmigrantes (7,8% vs 3,9% $p = 0,001$), con antecedente de UDVP (48,5% vs 36% $p < 0,001$), en tratamiento anti-psicótico (11,4% vs 7,5% $p = 0,029$), infectados por GTO-3 (21% vs 11,9% $p < 0,001$) y *naïve* (75% vs 63% $p < 0,001$). Por el contrario, la proporción de pacientes con cirrosis fue mayor en el P-I (46,6% vs 14,4% $p < 0,001$). Un 56% de los pacientes del P-II frente a un 4,5% de los del P-I recibieron AAD pangenotípicos ($p < 0,001$). No hubo diferencias entre ambos grupos en sexo ($p = 0,35$), tratamiento con metadona ($p = 0,098$) o con antidepresivos ($p = 0,31$) o en el consumo excesivo de alcohol ($p = 0,15$). De los 36 fracasos terapéuticos del P-I, 23 (63,8%) fueron virológicos, mientras que 16/17 (94,2%) ocurridos en el P-II fueron no virológicos ($p < 0,001$). La causa más frecuente de fracaso no virológico en el P-II fue la no realización del control en semana +12 sin causa aparente (12/16; 75%). En el análisis univariado el fracaso no virológico se asoció con edad ≤ 55 años ($p < 0,001$), tratamiento con metadona ($p < 0,001$), inmigración ($p = 0,004$), antecedente de UDVP ($p = 0,042$) y P-II de tratamiento ($p = 0,016$), mientras que en el análisis multivariado las únicas variables asociadas independientemente con fracaso no virológico fueron el tratamiento con metadona (OR: 5,069; IC95%

2,338-10,989; $p < 0,001$) y ser inmigrante (OR: 5,536; IC95% 1,946-15,774; $p = 0,001$).

Conclusiones: A pesar del mejor perfil de los pacientes y de los fármacos, la tasa de fracasos terapéuticos se mantiene estable. Sin embargo, el tipo de fracaso ha cambiado siendo el principal actualmente el no virológico. En la actualidad es necesario realizar un esfuerzo dirigido a mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento y a las revisiones, especialmente en inmigrantes y en los que están en tratamiento con metadona.

95. UTILIDAD DE LOS MARCADORES NO INVASIVOS Y CAMBIOS EN LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (ET) TRAS LA RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA (RVS) EN LA PREDICCIÓN DE CHC EN PACIENTES VHC CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA COMPENSADA (C-ACLD)

S. Alonso^{1,2}, M.L. Manzano³, F. Gea⁴, M.L. Gutiérrez⁵, A. Ahumada¹, M.J. Devesa⁶, A. Oliveira⁷, B. Polo⁸, L. Márquez¹, I. Fernández³, J.C. Ruiz Cobo⁴, L. Rayón¹, D. Riado⁵, S. Izquierdo⁶, C. Usón¹, Y. Real⁹, D. Rincón^{1,2}, C. Fernández⁵ y R. Bañares^{1,2,10}

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España.

³Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

⁴Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

⁵Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁷Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España.

¹⁰Centro de Investigación Biomédica En Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España.

Introducción: Los pacientes con hepatitis C (VHC) y fibrosis avanzada presentan riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma (CHC) tras la RVS y por tanto requieren permanecer en programas de vigilancia. Debido a la variabilidad de la lesión hepática en pacientes con c-ACLD y a la posibilidad de mejoría histológica tras la RVS, una proporción de estos pacientes podrían no precisar un seguimiento indefinido.

Objetivos: Determinar la capacidad predictiva de la elastografía hepática y marcadores serológicos no invasivos y sus cambios, para identificar pacientes con bajo riesgo de desarrollo de CHC.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional que incluye pacientes de 8 hospitales universitarios de la Comunidad de Madrid con infección por VHC y fibrosis avanzada ($> 9,5$ kPa) o c-ACLD con RVS tras tratamiento con AAD desde enero de 2015 hasta diciembre de 2017. Se excluyeron pacientes coinfectados VIH, VHB, o con diagnóstico previo de descompensación o CHC. Se recogieron variables clínicas, marcadores serológicos no invasivos y rigidez hepática medida mediante ET basales, al año y a los 3 años del final del tratamiento. Se realizó una valoración clínica y una ecografía abdominal cada 6 meses en todos los pacientes. Aquellos con evaluación elastográfica y clínica al año fueron elegibles para el análisis final. Se realizó un análisis univariado, multivariado con regresión de Cox y se construyeron curvas COR y se eligieron valores de corte de las variables predictivas.

Resultados: Novecientos cuarenta y ocho de los 1.001 pacientes incluidos fueron finalmente incluidos. Los motivos de exclusión fueron pérdida de seguimiento ($n = 19$), eventos hepáticos ($n = 29$) y mortalidad de causa no hepática ($n = 5$) durante el primer año

tras el final del tratamiento. De los 948 pacientes (56% H; 44% M; edad media 62 a), 35 desarrollaron eventos hepáticos (3,7%, incluyendo 28 HCC (3%, durante una mediana de seguimiento de 43 meses (IQR 7). La presencia de hipertensión portal (signos ecográficos y/o varices esofágicas), las cifras basales de albúmina, rigidez hepática (Kpa), FIB-4 score, y los valores a 1 año de ET (Kpa), FIB-4 score and deltaTE (%), se asociaron a un riesgo aumentado de CHC en el análisis univariado. Mediante el análisis de regresión de Cox se identificó el valor basal de ET (HR 1,040; IC95% 1,017-1,064), albúmina (HR 0,400; IC95% 0,174-0,923), FIB-4 (HR 1,010; IC95% 1,005-1,015), y el deltaET (%) al año (HR 0,993; IC95% 0,987-0,998) como factores independientes de desarrollo de CHC. Los pacientes con valores basales de rigidez hepática < 20 Kpa, FIB-4 score < 4, albúmina > 4 g/dl y deltaET al año > 30% (23% de la población total) presentaron un riesgo muy bajo de CHC (0,5% vs 3,8% a los 3 años; log rank 0,03); (VPN 99%).

Conclusiones: Una sencilla combinación de marcadores basales no invasivos y cambios elastográficos tras la RVS identifican un subgrupo de pacientes con un riesgo muy bajo de desarrollo de CHC y que podrían no requerir un seguimiento indefinido.

96. LA CINÉTICA DEL VHB TRAS RETIRADA DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS EN LA HEPATITIS CRÓNICA B eAg(-) SE CORRELACIONA CON LA RESPUESTA T CD8+ VHB-ESPECÍFICA Y CON EL NIVEL DE AGHBs

J. Peña-Asensio^{1,2}, E. Sanz de Villalobos¹, J. Miquel¹, A. González-Praetorius¹ y J.R. Larrubia^{1,3}

¹Unidad de Hepatología Translacional, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Departamento de Biología de Sistemas;

³Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá, Madrid, España.

Introducción y objetivos: El tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (AN) controla la replicación del ADN viral en la hepatitis crónica B (HCB) eAg(-) pero se tiene que administrar de forma indefinida. La inhibición de la replicación viral podría disminuir la carga antigénica y con ello favorecer la restauración de la respuesta inmune adaptativa anti-HBV permitiendo la cura funcional. Para comprobarlo, se retiró el tratamiento a pacientes con HCB eAg(-) sin fibrosis avanzada y se midieron los niveles de ADN viral, ALT, AgHBs y la respuesta inmune VHB-específica.

Métodos: Retirada de AN a 20 pacientes con HCB eAg(-) y fibrosis < 3 que llevasen > 3,5 años en tratamiento. Se siguió a los pacientes durante un año. Se recogieron datos basales de ALT, ADN HBV, nivel de AgHBs. Mensualmente se midió el ADN VHB y ALT, y cuatrimestralmente el nivel de AgHBs. La detección de células T CD8+ VHB core₁₈₋₂₇ específicas se realizó *ex vivo* y tras proliferación antígeno específica mediante tinción con pentámeros por citometría de flujo. Los datos se analizaron después de un año de seguimiento tras retirada de AN. Todos los análisis estadísticos realizados fueron no paramétricos.

Resultados: Ningún paciente sufrió descompensación hepática y solo se detectaron dos flare-up sin consecuencias clínicas. El nivel de AgHBs se correlacionó de forma negativa con el tiempo de tratamiento ($r = -0,434$; $p < 0,05$). En el mes 2 se observó un pico en el nivel de DNA VHB (4,5 log, IQR 0,65), seguido de un pico de ALT en el mes 3 (41 IU/mL, IQR: 35). En el mes 5, todos los casos presentaban un DNA VHB < 2.000 IU/ml (2,6 log, IQR 0,6) y niveles normales de ALT. En el mes 12, el 60% de los casos mantuvo un DNA VHB < 2.000 IU/ml, el 30% < 20.000 IU/mL y un 15% perdió el AgHBs; todos se mantuvieron con niveles normales de ALT. El DNA VHB en el mes 12 se correlacionó de forma positiva con el nivel basal de AgHBs ($r = 0,487$; $p < 0,05$). En concreto, los pacientes con un AgHBs basal < 3,6 log tenían menor ADN VHB en el mes 12 (< 3,6

log: 1,4 VHB DNA log [IQR: 2,16]; > 3,6 log: 2,9 VHB DNA log [IQR: 1,4], $p < 0,05$) y más posibilidades de perder por completo el AgHBs (< 3,6 log: 75% > 3,6 log: 0% $p < 0,05$). Aquellos pacientes que perdieron el AgHBs tenían una mayor frecuencia *ex vivo* de células T CD8+ VHB core₁₈₋₂₇ específicas respecto al total de CD8+ (pérdida de AgHBs: 0,13% mantenimiento de AgHBs: < 0,02% $p < 0,05$) y mayor proliferación tras encuentro antigénico (pérdida de AgHBs: 30% mantenimiento de AgHBs: < 0,3% $p = 0,08$).

Conclusiones: La retirada de AN en pacientes con HCB eAg(-) no avanzada es segura y mantiene una respuesta virológica sostenida en el mes 12 en el 90% de los casos. Un nivel bajo de AgHBs basal predice la pérdida AgHBs y del ADN VHB y se correlaciona con una mejor respuesta celular T CD8+ HBV-específica.

97. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE CHC EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC VIRÉMICOS Y TRAS RVS

C. del Caño Cerdán, A. Castaño García, C. Álvarez-Navascués, M.L. González-Diéguez, V. Cadahia Rodrigo, M. Varela Calvo, Á. Suárez-Noya, A. Nieto-Jara y M. Rodríguez García

Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción: Aunque la RVS, lograda tanto con IFN como con AAD, reduce el riesgo de desarrollar CHC, los pacientes con cirrosis no están libres del tumor tras la misma.

Objetivos: Conocer los factores de riesgo de desarrollar CHC en pacientes virémicos (PV) y con RVS.

Métodos: Se analizaron 916 pacientes con cirrosis VHC Child A/ B, incluidos en un programa de vigilancia de CHC y seguidos prospectivamente a intervalos semestrales. De ellos, 557 (61%) eran PV y 359 con RVS (30-IFN y 305-AAD). Se analizaron 18 variables recogidas en el momento de la inclusión, incluidas diabetes, IMC y tabaco. Los PV fueron censurados si alcanzaban RVS y la fecha de RVS fue considerada como la de inclusión en aquellos con RVS.

Resultados: 69% varones, 53 años, 14% coinfectados VIH, 18% diabéticos, 19% descompensación previa, 57% varices, 90% Child A y 72% GTO-1. Los pacientes de ambos grupos fueron similares, salvo que los PV tenían menor consumo de tabaco (65% vs 74% $p = 0,016$) y estadio B de Child (11% vs 7% $p = 0,016$), menor recuento de plaquetas (126 vs 137; $p = 0,006$) y mayores niveles de AFP (12,8 vs 5,8; $p < 0,001$), ALT, AST y GGT ($p < 0,001$). Durante un seguimiento de 32,5 meses (12,7-50,3) 116 desarrollaron CHC (probabilidad 5 años: 16% incidencia anual (IA): 3,4%). La probabilidad fue mayor en PV que en RVS (5 años: 17,8% vs 12,9% IA: 4,19 vs 2,06; $p = 0,008$). Entre PV, 93 desarrollaron CHC y las variables asociadas con mayor riesgo en el univariado fueron: sexo masculino ($p = 0,012$), edad > 55 ($p = 0,003$), VIH negativo ($p = 0,033$), consumo de alcohol ($p = 0,012$), descompensación previa ($p = 0,001$), estadio B ($p = 0,001$), varices ($p < 0,001$), plaquetas < $110 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0,001$) y AFP > 6 ng/ml ($p = 0,036$). En el multivariado, sexo masculino (HR: 2,47; IC95% 1,46-4,17; $p = 0,001$), edad > 55 (HR: 2,42; IC95% 1,53-3,83; $p \leq 0,001$), plaquetas < $110 \times 10^3/\text{mm}^3$ (HR: 1,62; IC95% 1,03-2,56; $p = 0,036$), varices (HR: 2,20; IC95% 1,32-3,67; $p = 0,002$) y estadio B (HR: 2,69; IC95% 1,45-4,96; $p = 0,002$), se asociaron con mayor riesgo de CHC. Entre pacientes con RVS, 23 desarrollaron CHC y las variables asociadas en el univariado fueron: HBsAg positivo ($p = 0,024$), descompensación previa ($p = 0,002$), estadio B ($p < 0,001$), GTO no-1 ($p = 0,007$), AST > LSN ($p = 0,002$), GGT > LSN ($p = 0,01$) y plaquetas < $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p < 0,001$). En el multivariado, GTO no-1 (HR: 2,54; IC95% 1,08-5,93; $p = 0,031$), GGT > LSN (HR: 2,49; IC95% 1,06-5,83; $p = 0,036$), plaquetas < $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (HR: 3,55; IC95% 1,37-9,19; $p = 0,009$) y estadio B (HR: 3,99; IC95% 1,42-11,24; $p = 0,009$) se asociaron con mayor riesgo de CHC.

Conclusiones: En pacientes con cirrosis VHC, tanto virémicos como con RVS, factores relacionados con una fase más evolucionada de la enfermedad son los que tienen un mayor peso en el riesgo de desarrollar CHC. En pacientes con RVS, la infección por GTO distinto del 1 se asocia con un mayor riesgo. Es destacable que ni factores metabólicos ni el consumo de tabaco o la infección por VIH se asociaron en ninguno de los dos grupos con un incremento del riesgo.

98. FIB4 Y APRI PREDICEN EL RIESGO Y LA NECESIDAD DE CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON HEPATITIS C Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

J. Ampuero^{1,2,3,4}, I. Carmona⁵, J.M. Rosales⁶, M. Casado⁷, A. Aparicio⁸, A. Ortega⁹, Y. Sánchez¹, P. Cordero⁵, M. Estévez¹⁰, M. de la Mata^{3,8}, R. Andrade^{3,9} 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 Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ⁶Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. ⁷Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. ⁸Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

⁹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

¹⁰Hospital Poniente, El Ejido, España.

Introducción: Tras alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS) en hepatitis C (VHC), los pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada basal (> 10 kPa) deben seguir cribado semestral de hepatocarcinoma (HCC) según GPC EASL.

Objetivos: Evaluar el impacto de FIB4 y APRI en la predicción de HCC y necesidad de cribado en pacientes con VHC curados con antivirales de acción directa (AAD).

Casos de HCC por 100 personas-año						
	FIB4<3.25	FIB4>3.25	APRI<1.5	APRI>1.5	FIB4<3.25 & APRI<1.5	FIB4>3.25 & APRI>1.5
No cribado EASL	0,02	0,07	0,02	0,09	0,02	0,13
Cribado EASL	0,11	0,28	0,14	0,30	0,11	0,31
Incidencia anual de HCC**						
	FIB4<3.25	FIB4>3.25	APRI<1.5	APRI>1.5	FIB4<3.25 & APRI<1.5	FIB4>3.25 & APRI>1.5
Primer año	1,05%	4,1%	1,45%	4,02%	1,40%	4,31%
Segundo año	0,31%	1,66%	0,42%	1,77%	0,40%	1,91%
Tercer año	0,61%	2,57%	0,70%	2,87%	0,67%	3,08%
Cuarto año	0,35%	2,33%	0,58%	2,54%	0,56%	2,69%
Quinto año	0,56%	1,56%	0,44%	2,07%	0,44%	2,13%
Incidencia acumulada de HCC al año						
	FIB4<3.25	FIB4>3.25	APRI<1.5	APRI>1.5	FIB4<3.25 & APRI<1.5	FIB4>3.25 & APRI>1.5
No cribado EASL	0,4%	0%	0,4%	0%	0,4%	0%
Cribado EASL	1,4% ^a	4,4% ^a	2% ^a	4,3% ^a	1,9% ^a	4,6% ^a
Incidencia acumulada de HCC a los 3 años						
	FIB4<3.25	FIB4>3.25	APRI<1.5	APRI>1.5	FIB4<3.25 & APRI<1.5	FIB4>3.25 & APRI>1.5
No cribado EASL	0,4%	0%	0,8%	0%	0,8%	0%
Cribado EASL	2,4% ^a	8,3% ^a	3,2% ^a	8,7% ^a	3% ^a	9,2% ^a
Incidencia acumulada de HCC a los 5 años						
	FIB4<3.25	FIB4>3.25	APRI<1.5	APRI>1.5	FIB4<3.25 & APRI<1.5	FIB4>3.25 & APRI>1.5
No cribado EASL	0,8% ^a	2,9% ^a	0,8% ^a	3,2% ^a	0,8% ^a	4,3% ^a
Cribado EASL	2,9% ^a	10% ^a	3,8% ^a	10,5% ^a	3,6% ^a	11,1% ^a
Incidencia acumulada de mortalidad a los 5 años						
	FIB4<3.25	FIB4>3.25	APRI<1.5	APRI>1.5	FIB4<3.25 & APRI<1.5	FIB4>3.25 & APRI>1.5
No cribado EASL	0,8% ^a	3,3% ^a	0,8% ^a	5,5% ^a	0,8% ^a	8,3% ^a
Cribado EASL	5,7% ^a	11,6% ^a	6,3% ^a	10,9% ^a	5,4% ^a	11,2% ^a

** Incidencia anual de HCC para cribado semestral coste-efectivo: 1,5% (Kanwal *et al.* Hepatology 2019).

^a Diferencias estadísticamente significativas entre FIB4 <3.25 y FIB4 >3.25 (p<0.05).

^b Diferencias estadísticamente significativas entre FIB4 <3.25 y FIB4 >3.25 (p<0.05).

^c Diferencias estadísticamente significativas entre FIB4<3.25 & APRI<1.5 y FIB4>3.25 & APRI>1.5 (p<0.05).

Métodos: Estudio multicéntrico Andaluz que incluyó 1.180 pacientes con VHC, curados con AAD en 2015 y 2016. Excluidos pacientes con HCC con menos de seis meses de seguimiento, y HCC y trasplante antes del inicio del tratamiento. Pacientes seguidos hasta 5 años (36 ± 15 meses) o aparición de HCC (trasplante y exitus previo a HCC fueron considerados eventos competitivos).

Resultados: El 59,1% (697/1.180) tenían cirrosis y el 76,1% (898/1.180) criterios EASL de cribado semestral (cirrosis o > 10 kPa) tras RVS. El 5,3% (63/1.180) desarrollaron HCC, el 1,2% (12/1.180) se trasplantaron y el 5,2% fallecieron (61/1.180) antes de HCC, respectivamente. El sexo masculino [sHR 1,84 (IC95% 1,02-3,29); p = 0,041], cirrosis [sHR 4,91 (IC95% 1,69-14,3); p = 0,004], albúmina [sHR 0,51 (IC95% 0,32-0,83); p = 0,007], FIB4 > 3,25 [sHR 2,58 (IC95% 1,38-4,81); p = 0,003] y APRI > 1,5 [sHR 2,29 (IC95% 1,33-3,93); p = 0,003] predijeron HCC. No hubo diferencias entre el cribado de HCC según cirrosis (8,3% vs 1% o kPa > 10 (6,7% vs 1,1% p > 0,05). En la tabla se muestra HCC por 100 personas-año e incidencia acumulada para HCC y mortalidad según FIB4 y APRI basal. Los pacientes con pre y post-RVS FIB4 > 3,25 [OR 10,86 (IC95% 3,06-38,53); p < 0,0001] y APRI > 1,5 [OR 18,78 (IC95% 4,97-70,95); p < 0,0001] tuvieron mayor riesgo de HCC.

Conclusiones: FIB4 > 3,25 y APRI > 1,5 determinan el riesgo de HCC y mortalidad post-RVS en pacientes VHC con cirrosis y/o elastografía basal > 10 kPa. En pacientes con FIB4 < 3,25 y/o APRI < 1,5 existe un bajo riesgo de HCC y el cribado podría no ser coste-efectivo. En pacientes con FIB4 > 3,25 y APRI > 1,5 debería realizarse vigilancia semestral.

99. ESTUDIO DEL EFECTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA SOBRE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y LA COMPLEJIDAD DE QUASIESPECIES EN EL MODELO ANIMAL

C. Godoy Cruz^{1,2}, G. Camps³, J. Gregori^{4,1}, D. Tabernero^{1,2}, S. Sopena^{1,4}, M.F. Cortese^{1,4}, R. Casillas^{1,4}, M. Yll^{1,4}, A. Rando¹, R. López-Martínez¹, J. Quer^{2,4}, M. Riveiro-Barciela^{2,5}, R. Esteban^{2,5}, G. González-Aseguinolaza³, F. Rodríguez-Frías^{1,2} y M. Buti^{2,5}

¹Unidad de Patología Hepática, Departamentos de Bioquímica y Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ³Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁴Unidad Hepática, Laboratorio Enfermedades hepáticas-Hepatitis virales, Vall d'Hebron Institut Recerca-Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España.

Introducción: Los infecciones por el virus de la hepatitis D (VHD) se asocia a la supresión de la replicación del virus de la hepatitis B (VHB), pero se desconocen sus mecanismos de interacción. Recientemente se ha mostrado que la complejidad de la quasispecies del gen X del VHB (HBX) es más alta en pacientes con hepatitis crónica D que con hepatitis crónica B. Esto podría ser debido a la activación de la respuesta inmune innata del huésped por el VHD. El objetivo de este estudio fue analizar la posible influencia del sistema inmune innato sobre la quasispecies del VHB en un modelo animal de co-infección VHB/VHD.

Métodos: Se utilizaron un total de 35 ratones: C57BL/6 (wt, n = 17) y knock out para el receptor de IFNα (IFNαR KO, n = 18) divididos en dos grupos: Mono-infectados con VHB, mediante administración de vectores adeno-asociados recombinantes (rVAA) con el ge-

noma del VHB (rVAA-VHB), y co-infectados VHB/VHD mediante administración de rVAA-VHB + rVAA-VHD. En el sacrificio a día 7 y 14 post-infección (dpi) se obtuvieron muestras de suero en las que se cuantificó el ADN-VHB y el ARN-VHD por qPCR y se analizó la complejidad de la quasispecies (frecuencia de mutación [Mf] y número de haplotipos) del VHB en el extremo 5' *HBX* (nt 1255-1611) por secuenciación masiva. También se obtuvieron muestras de hígado en las que se analizaron los niveles relativos de expresión del ARNm de APOBEC3 y ADAR1 (enzimas mutagénicas del sistema inmune innato) por qPCR.

Resultados: Los niveles séricos de ADN-VHB fueron más bajos en ratones wt co-infectados que en los mono-infectados (mediana 7 dpi VHB/VHD 4,37 vs VHB 6,20 logcopias/mL, $p = 0,0286$; mediana 14 dpi 4,12 vs 6,65 logcopias/mL, $p = 0,0159$); pero no mostraron diferencias significativas entre co-infectados y mono-infectados IFN α R KO. Los ratones wt co-infectados mostraron una tendencia hacia una mayor complejidad de quasispecies del VHB que los wt mono-infectados y los co-infectados IFN α R KO. Los niveles de expresión de las enzimas APOBEC3 y ADAR1 fueron significativamente más altos en los ratones co-infectados wt que en los IFN α R KO (mediana APOBEC3 7 dpi wt $1,71E+03$ vs IFN α R KO $7,28E+02$, $p = ns$; 14 dpi wt $2,68E+03$ vs IFN α R KO $1,34E+03$, $p = 0,0079$; mediana ADAR1 7 dpi wt $2,76E+03$ vs IFN α R KO $8,13E+02$, $p = 0,0359$; 14 dpi $3,07E+03$ vs $6,94E+02$, $p = 0,0079$). En co-infectados wt existe una correlación positiva entre la expresión de ADAR1 y la Mf del VHB (Spearman $r = 0,767$, $p = 0,0214$).

Conclusiones: La mayor tendencia a la complejidad de la quasispecies del VHB en los ratones co-infectados wt que en los IFN α R KO, junto con la sobreexpresión de ADAR1 y la correlación de esta enzima con la Mf en los co-infectados wt, sugiere la posible influencia del VHD en la complejidad de la quasispecies del VHB a través del sistema inmune innato.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (FIS PI17/02233), co-financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

100. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA VHB HBeAg NEGATIVO

T. Broquetas¹, M. Micó², M. García-Petortillo¹, N. Cañete¹, M. Puigvehí¹, S. Coll¹, M. Batlle¹, A. Viu¹, E. Garrido¹, J. Romero¹, J.J. Hernández², X. Bessa¹ y J.A. Carrión¹

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, IMIM, Barcelona, España. ²Laboratori de Referencia de Catalunya, El Prat de Llobregat, España.

Introducción y objetivos: En pacientes con hepatitis crónica B (HCB) HBeAg negativo, la seroconversión del HBsAg es infrecuente con análogos de nucleós(t)idos (AN) (< 4% a los 10 años) (Buti et al Liver Int, 2019). Estudios recientes sugieren que la interrupción del tratamiento puede aumentar la tasa de seroconversión (Berg et al. JH 2017). El objetivo del estudio fue determinar la pérdida del HBsAg y los factores predictivos de seroconversión, tras la interrupción del AN en pacientes con HCB HBeAg negativo sin cirrosis. Como objetivo secundario se evaluó la seguridad de esta estrategia terapéutica.

Métodos: Estudio prospectivo, abierto de pacientes con HCB HBeAg negativo sin cirrosis con al menos 3 años de tratamiento con AN y DNA indetectable. Se determinaron los niveles de HBsAg (UI/mL), DNA, anti-HBs y transaminasas en las semanas 0, 4, 12, 24, 36, 48 y posteriormente cada 6 meses. Se determinaron los niveles basales de HBcrAg (log/mL). Los criterios de retratamiento fueron hepatitis aguda (ALT > 10xLSN confirmada a las 2 semanas o ALT 5-10xLSN confirmada a las 4 semanas) o hepatitis persistente (ALT 2-5xLSN y DNA > 2.000 UI durante al menos 6 meses).

Resultados: Desde diciembre de 2017 a octubre de 2019, se interrumpió el AN a 57 pacientes. La mediana (rango) de edad fue de 52 (29-80) años, el 74% eran varones. El tiempo de tratamiento previo con AN fue de 8,5 (3,2-17,3) años; tenofovir en 37 (64,9%), entecavir en 17 (29,8%), lamivudina en 2 (3,5%) y telbivudina en 1 (1,7%). Los niveles basales del HBcrAg fueron de 2,5 (< 2,0-4,1) y del HBsAg de 687 (0,2-14.637). Tras una mediana de seguimiento de 51 (4-99) semanas, 5 (8,8%) pacientes consiguieron la seroconversión del HBsAg: un paciente en semana 4, dos en semana 24 y dos en semana 36. Los pacientes con seroconversión tenían más tiempo de tratamiento (mediana: 14 años) y valores más bajos de HBsAg (19,8) que los pacientes que no eliminaron el HBsAg, 8 años ($p = 0,002$) y 827 UI/mL ($p = 0,003$) respectivamente. Se alcanzó la seroconversión en 5 (15,2%) de 33 pacientes con HBsAg < 1.000 ($p < 0,046$). Todos los pacientes que perdieron el HBsAg ($n = 5$) habían recibido un mínimo de 9 años de AN ($n = 24$) ($p = 0,006$). No existieron diferencias entre grupos en cuanto a la edad, el género, la etnia, el tipo de AN o los niveles de HBcrAg. Durante el seguimiento, solo 2 (3,5%) pacientes han requerido reiniciar el AN por hepatitis aguda, con excelente respuesta al mismo. El 96,5% de los pacientes se mantienen sin criterios de retratamiento.

Conclusiones: La parada de tratamiento con AN en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo aumenta la tasa de seroconversión del HBsAg y es una estrategia segura. Todos los pacientes que perdieron el HBsAg tenían niveles < 1.000 UI/mL y llevaban un mínimo de 10 años de tratamiento previo a la parada. Tras un año de seguimiento, el 96,5% de los pacientes se mantienen sin necesidad de tratamiento antiviral.

101. MICROELIMINACIÓN DE VHC: ESTUDIO DE INTERVENCIÓN SOBRE PACIENTES DIAGNOSTICADOS QUE NO ACCEDEN AL SISTEMA (ESTUDIO DE DOS FASES)

M.F. Guerra Veloz, P. del Pino Bellido, P. Cordero Ruiz, F. Bellido Muñoz, A. Caunedo Álvarez e I. Carmona Soria

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción: Se conoce que en España queda aún un porcentaje importante de pacientes con hepatitis C crónica que aún no acceden al sistema. Con la aparición del proceso diagnóstico en un solo paso se pretende mejorar la derivación en aquellos con carga viral detectable, no obstante, eso solo se aplica a los nuevos diagnósticos en nuestra área, pudiendo excluirse aquellas serologías positivas previas que no han completado el proceso diagnóstico/tratamiento.

Objetivos: Identificar y confirmar infección activa en aquellos pacientes que no han sido derivados a consulta. Recuperar a los pacientes con infección crónica que no han completado el tratamiento por inasistencia al sistema.

Métodos: Estudio analítico retrospectivo (primera fase) y de intervención (segunda fase) en el que se incluyeron todas las serologías IgG-VHC positivas entre 2013 y 2018 en el área sanitaria Virgen Macarena, previo a la implementación del diagnóstico de un solo paso. En la primera fase se identificaron sujetos no derivados, o perdidos en el sistema, se excluyeron del análisis pacientes coinfectados (VIH-VHC), y pediátricos. En una segunda fase tras establecer un circuito directo con atención primaria (AP) y centros de adicciones para derivación simplificada vía telemática y tras la creación de una consulta específica de hepatitis C (medico-enfermería), los sujetos con infección no confirmada o con pérdida seguimiento/ inasistencia fueron citados mediante carta/ llamada telefónica para la realización de: exploración, analítica, carga viral y FibroScan.

Resultados: Se han incluido 1.330 serologías positivas. Se muestra en la imagen el resumen de las dos fases. Tasa tratamiento 89% (138/ 155). 6,5% (9) de abandono tratamiento. 2,9% (4) recidivas. RVS 94%

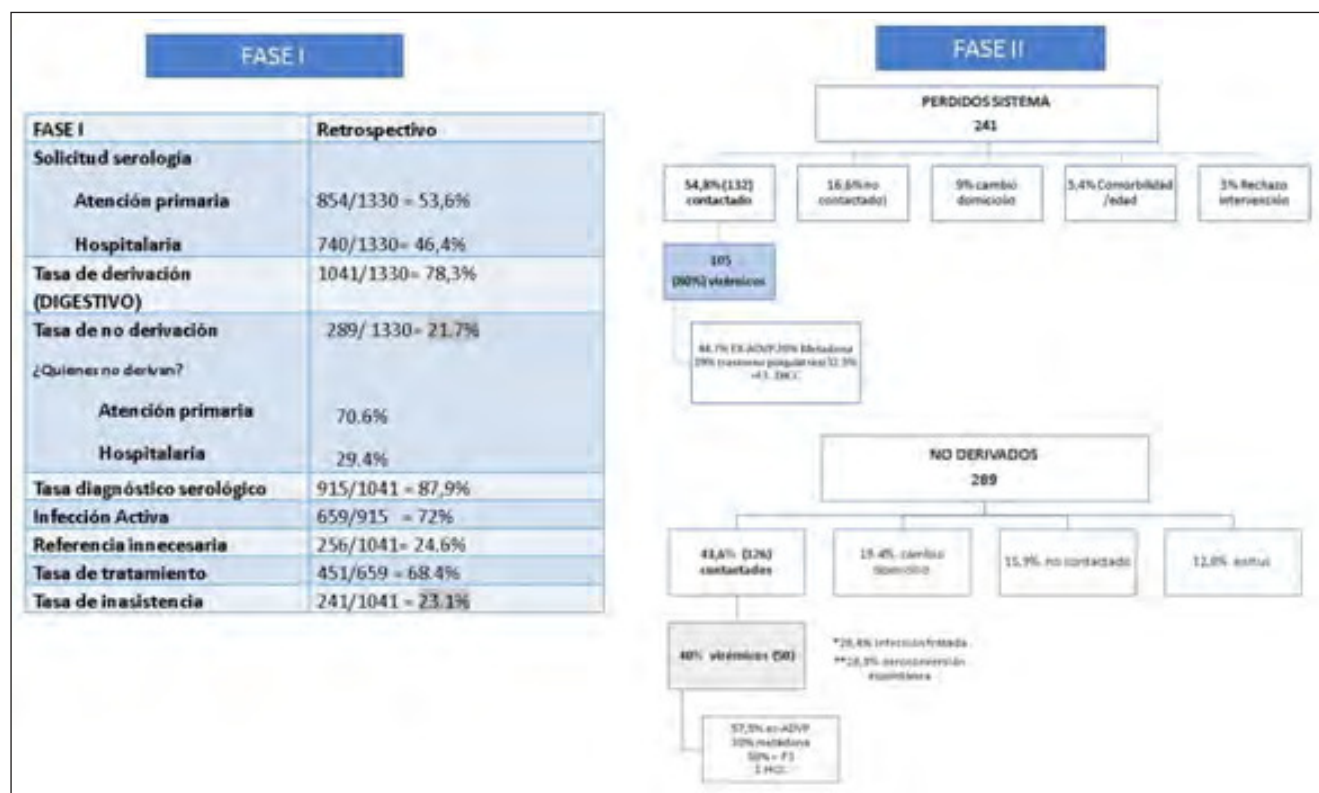


Figura P-101

Conclusiones: La simplificación del proceso de derivación→diagnóstico→tratamiento y el trabajo interdisciplinar se traduce en tasas altas de curación. Estos sujetos perdidos del sistema precisan de seguimiento por el alto porcentaje de fibrosis avanzada.

102. CARACTERIZACIÓN DE LA INFECCIÓN AGUDA Y ANÁLISIS DE CLUSTERS DE TRANSMISIÓN DEL VHC MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA EN PERSONAS QUE SE INYECTAN DROGAS EN CATALUÑA

A. Antuori¹, V. Montoya², V. Saludes^{1,3}, J. Joy^{2,4}, M. Krajden⁵, S. González-Gómez¹, C. Folch^{3,6}, J. Casabona^{3,6}, J. Colom⁷ y E. Martró^{1,3}

¹Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ²BC Centre for Excellence in HIV, Vancouver, BC, Canadá. ³Consortio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España. ⁴Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canadá. ⁵Public Health Laboratory, Hepatitis-Clinical Prevention Services British Columbia Centre for Disease Control (BCCDC), British Columbia, Canadá. ⁶Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i la Sda de Catalunya (CEEISCAT), Agència de Salut Pública de Catalunya, Badalona, España. ⁷Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Las muestras de sangre seca (DBS) constituyen una valiosa herramienta para mejorar el acceso al diagnóstico del VHC en personas que se inyectan drogas (PQID). Previamente demostramos que el VHC puede ser caracterizado genéticamente por secuenciación masiva a partir de DBS, obteniendo resultados equiparables al plasma, y generando información epide-

miológica útil como la identificación de infecciones agudas y de clusters de transmisión [Antuori A. J Hepatol. 2019;70:e323]. Objetivo: evaluar los factores asociados a la infección aguda y a pertenecer a un cluster de transmisión, con la finalidad de proporcionar información para el diseño y monitorización de intervenciones preventivas de salud pública.

Métodos: En el estudio HepCdetect II se reclutaron 410 PQID activos en cuatro servicios de reducción de daños de Barcelona (2016-17) [Saludes V. Int J Drug Policy 2019]. Se recogieron muestras de DBS para todos los participantes y de plasma para 300 de ellos. Se llevó a cabo la detección del RNA-VHC tanto del DBS como del plasma, y se amplificó un fragmento de 389 pb de la región NSSB en los individuos con infección activa. Posteriormente, se generaron librerías indexadas compatibles con la secuenciación paired-end de Illumina. Para identificar las infecciones agudas se utilizó el estimador de variabilidad intra-hospedador entropía de Shannon (SE). Se utilizó un subgrupo de controles con infección aguda (< 6 meses) y crónica conocidas para establecer un cut-off de SE mediante análisis de la curva ROC. También se identificaron los clusters de transmisión mediante análisis filogenético. Se aplicó un modelo de regresión logística multivariado para identificar los factores de riesgo asociados a la infección aguda y a pertenecer a un cluster de transmisión.

Resultados: El 13,5% (29/215) de los individuos con infección vírica fueron clasificados como infecciones agudas (se excluyeron cinco infecciones mixtas). Los factores asociados a la infección aguda fueron la edad < 30 años (AOR = 8,09), ≤ 5 años de uso de drogas inyectadas (AOR = 3,43), la no inyección diaria (AOR = 4,35), compartir rulo para esnifar cocaína (AOR = 2,89) y desconocer el propio estado frente al VHC (AOR = 3,62). El 46,8% (103/220) de los casos víricos formaban parte de un cluster de transmisión. La edad ≤ 30 años (AOR = 6,16), la infección aguda (AOR = 5,73) y la infección por el subtipo 1a (AOR = 4,78) fueron identificados como factores asociados a pertenecer a un cluster.

Conclusiones: Las técnicas de epidemiología molecular llevadas a cabo, que pueden realizarse incluso a partir de muestras mínimamente invasivas (DBS), nos han permitido caracterizar por primera vez en nuestro medio el perfil de las PQID con infección aguda y de aquellos actualmente involucrados en la transmisión del VHC. Esta información ayudaría a evaluar y monitorizar tanto los programas de reducción de daños como la incidencia de la infección por el VHC en este colectivo.

103. EFICACIA EN LA SUPRESIÓN DE LA REPLICACIÓN VIRAL DE LOS ANTIVIRALES GENÉRICOS EN LA HEPATITIS CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

E. Práxedes González, M. Casado Martín, J. López González, I. Moreno Moraleda, T. Jordán Madrid, A. Porcel Martín y J.L. Vega Sáenz

UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

Introducción y objetivos: El objetivo del tratamiento antiviral con análogos de nucleótidos en la hepatitis crónica por virus B es la supresión mantenida de la replicación viral (RV). Este objetivo se consigue en más del 95% de los pacientes tratados con Viread® (tenofovir disoproxil TDF) y Baraclude® (entecavir ETV). La aprobación y comercialización de los genéricos de ETV y TDF ha llevado en nuestro centro, en abril del 2017, al cambio de tratamiento en los pacientes tratados con Viread® y Baraclude®, por sus genéricos. El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar la eficacia en la supresión de la RV de los antivirales genéricos de TDF y ETV tanto en pacientes con supresión de la RV obtenida previamente con Viread® y Baraclude®, como en pacientes tratados desde el principio con antivirales genéricos.

Métodos: Se ha incluido la totalidad de pacientes con hepatitis crónica VHB de nuestra consulta de hepatología tratados con Viread® o Baraclude® antes de abril/2017 que cambiaron a TDF o ETV genéricos (grupo A) así como los pacientes que iniciaron tratamiento con antivirales genéricos desde un principio, con un seguimiento superior a un año (grupo B). Se han excluido aquellos con inicio del tratamiento con Viread® y Baraclude® posterior a octubre/2016 y aquellos con seguimiento inadecuado. El seguimiento de los pacientes consistía en evaluación semestral de la carga viral (CV) (DNA VHB) y de la adherencia. Se ha definido supresión de la RV como DNA VHB indetectable.

Resultados: Grupo A: 73 pacientes, 47 hombres y 26 mujeres, con una edad media de 52 años. 11 pacientes fueron tratados con Baraclude® y 62 con Viread®. Trece pacientes presentaban signos de cirrosis hepática y la mayor parte (95%) eran HBeAg negativo. De ellos, 3 nunca llegaron a tener CV indetectable; los 70 restantes lograron supresión de la RV con Baraclude® y Viread®; de ellos, 15 pacientes (21%) positivizaron el DNA VHB tras el cambio a antiviral genérico, manteniéndolo en el seguimiento (13 TDF, 2 ETV) 4 de los cuales eran cirróticos. Las CV oscilaron entre 13 y 96 UI/ml. La adherencia de todos los pacientes era correcta. Grupo B: 18 pacientes, 12 tratados con TDF y 6 con ETV. 10 pacientes lograron supresión de la RV, los 8 restantes (5 TDF y 3 ETV), mantienen CV positiva (18-300 UI/ml) pese a una correcta adherencia, 3 de ellos cirróticos.

Conclusiones: En 1 de cada 5 pacientes con hepatitis crónica VHB, el cambio de tratamiento de Viread® y Baraclude® a TDF y ETV genéricos no logra mantener la supresión de la RV, aunque con cargas virales inferiores a 100 UI/ml. Casi la mitad de los pacientes tratados inicialmente con genéricos no consiguen la supresión de la RV después de más de un año de tratamiento. Desconocemos la repercusión que ello puede tener a largo plazo en la evolución de los pacientes; no obstante en aquellos con cirrosis habría que ex-

tremar la vigilancia o valorar el uso de alternativas que aseguren la supresión de la RV.

104. IMPACT OF PRIOR TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (TDF) TREATMENT DURATION ON TENOFOVIR ALAFENAMIDE (TAF) SAFETY PROFILE IN VIRALLY SUPPRESSED CHRONIC HBV PATIENTS SWITCHED FROM TDF TO TAF

M. Buti Ferret¹, J.L. Calleja Panero², H.L. Yuen Chan³, P. Lampertico⁴, S. Hoon Ahn⁵, S.K. Fung⁶, H.S. Bae⁷, A. Ramji⁸, J. Sung Lee⁹, S.D. Shafran¹⁰, S.C. Gordon¹¹, C.G. Phan¹², A. Gaggar¹³, D. Lau¹⁴, K. Soo Byun¹⁵, K. Agarwal¹⁶ and Y.S. Lim¹⁷

¹Hospital General Universitario Vall d'Hebron y Cíbered, Barcelona, Spain. ²Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain. ³The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China. ⁴Fondazione Irccs Ca' Granda O. Maggiore Policlinico, University of Milan, Italy. ⁵Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea. ⁶Toronto General Hospital, University Health Network, Canada. ⁷St. Vincent Medical Center, Asian Pacific Liver Center, Los Angeles, CA, USA. ⁸Medicine, University of British Columbia, USA. ⁹Inje University College of Medicine, Korea. ¹⁰Department of Medicine, University of Alberta, Canada. ¹¹Henry Ford Health System, USA. ¹²Greater Houston Gastroenterology, USA. ¹³Gilead Sciences, Inc, Foster City, California, USA. ¹⁴Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, USA. ¹⁵Korea University Guro Hospital, Korea. ¹⁶Institute of Liver Studies, King's College Hospital, UK. ¹⁷Liver Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea.

Introduction: TAF, a novel tenofovir prodrug, has demonstrated noninferior efficacy to TDF with a superior bone and renal safety profile, in viremic chronic HBV (CHB) patients through week 96, and in virally suppressed patients switched from TDF to TAF at 48 weeks. The duration of prior TDF therapy may influence the degree and rate of recovery of bone and renal function following switch to TAF; therefore, we evaluate the impact of prior TDF treatment duration on the safety profile of TAF in virally suppressed patients.

Methods: In a double-blind, randomized, multicenter, active-controlled, Phase 3 study, 488 CHB patients with eGFR \geq 50 mL/min who were virologically suppressed on TDF 300mg daily for \geq 1 year (median 4.2 years), and on TDF as monotherapy for \geq 6 months were randomized (1:1) to switch to TAF or continue TDF for 48 weeks. In patients originally randomized to receive TAF, renal (serum creatinine [sCr], eGFR by Cockcroft-Gault [eGFR_{CG}]) and urine biomarkers of tubular function), bone (serial DXA scans at hip/spine and serum bone biomarkers), and lipid parameters were categorically evaluated by duration of prior TDF treatment: < 4 vs \geq 4 years.

Results: Of the 243 patients switched to TAF from TDF, 105 (43%) and 138 (57%) had received TDF for < 4 (median 2.7 [Q1, Q3] 1.8, 3.2) years, and \geq 4 (median 5.5 [Q1, Q3] 4.6, 7.8) years, respectively. Baseline demographics were similar between groups: 56% with age > 50 years, 74% male, 80% Asian, median eGFR_{CG} 91 mL/min, and 4% and 12% had osteoporosis at hip and spine, respectively. Similar changes in renal, bone, and lipid parameters following 48 weeks of TAF treatment were observed by TDF treatment duration. Comparable increases in median eGFR_{CG} (0.87 vs 1.03 mL/min, p = 0.95), median% decreases in tubular biomarkers (beta-2 microglobulin/creatinine ratio, -36.0 vs -36.1 μ g/g, p = 0.75; retinol binding protein/creatinine ratio, -15.8 vs -17.8, p = 0.67), increases in mean% change in hip (0.69 vs 0.64, p = 0.84) and spine (1.84 vs 1.67, p = 0.71) bone mineral density, and median% decreases in bone turnover markers (C-type collagen sequence, -29.8 vs -28.8

ng/mL, $p = 0.57$; procollagen type 1 N-terminal propeptide, -20.4 vs -17.7 , $p = 0.16$) were observed among patients previously treated with TDF for < 4 and ≥ 4 years, respectively. Changes in fasting lipid parameters were not influenced by treatment duration.

Conclusions: In virally suppressed patients on TDF a median of 4 years who switched to TAF treatment, improvements in bone and renal parameters and changes in fasting lipids were observed regardless of length of TDF usage.

105. ¿USAMOS ADECUADAMENTE LA ECOGRAFÍA PARA EL CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA EN LA HEPATITIS B CRÓNICA?: AUDITORÍA DE LA PRÁCTICA CLÍNICA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SEGUNDO NIVEL

M. Tejedor, I. Chico, M. de Lucas, R. Barranco, D. Alcalde, R. Briz, A. Calvache, L. Alonso Castillo, R. Rodríguez, M.C. López, R. Marruffo, P. Solís y M. Delgado

Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, España.

Introducción: La hepatitis B (HB) es un factor de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma (CHC). Los grupos de riesgo requieren cribado ecográfico semestral, pero las indicaciones difieren entre sociedades científicas. Esta falta de unidad puede redundar en un mal uso de los recursos.

Objetivos: Comparar el desempeño en la identificación de los pacientes en riesgo de desarrollar CHC de las distintas guías clínicas en la práctica diaria y la adherencia a las mismas.

Métodos: Auditoría interna de nuestra práctica clínica: revisión retrospectiva de las historias de los pacientes con determinación positiva de HBsAg entre 2015 y 2017. Comparación del seguimiento ecográfico realizado entre Enero 2015 y Diciembre 2018 contra las recomendaciones de distintas guías clínicas.

Resultados: 288 pacientes con HBsAg positivo se analizaron: 57% hombres, mediana de edad 45 años (IQR 37-53). El 74% fueron caucásicos, 7% africanos, 5% asiáticos y 9% otra etnia. El 93% fueron HBeAg negativo. El 2% presentaron coinfección delta. El 5% tenía antecedentes familiares (AF) de CHC. El 17% no tenía ninguna ecografía en dicho periodo. El 14% nunca fue visto por Digestivo. Usando la guía EASL, entre un 27 y un 40% de los pacientes cumplían indicación de cribado cada semestre. Entre los pacientes con indicación de cribado: 12-18% de pacientes se sometió a ecografía semestral, 42-51% a ecografía anual y el 31-45% no tenía ninguna ecografía por año estudiado. Entre los pacientes sin indicación de cribado: 2-6% de pacientes se sometió a ecografía semestral, 27-38% a ecografía anual y el 58-70% no tenía ninguna ecografía por año estudiado. Estas diferencias entre los grupos de cribado fueron significativas en todos los puntos temporales comparados ($p < 0.005$). El 38% de los pacientes no tenía elastografía en el periodo estudiado. No estaba documentada la etnia en el 6% de los casos, ni la presencia de AF CHC en el 37%. En el 30% no se disponía de serología delta. Estas limitaciones hicieron difícil establecer con precisión la indicación de cribado en base a las recomendaciones de AASLD y NICE. Se pudo establecer con certeza la indicación de cribado según la guía AASLD en un 11-13% de pacientes/ semestre: 12-25% de pacientes se sometió a ecografía semestral, 37-57% a ecografía anual y el 11-13% no tenía ninguna ecografía por año estudiado. Se pudo establecer con certeza la indicación de cribado según la guía NICE en un 9-13% de pacientes/ semestre: 9-27% de pacientes se sometió a ecografía semestral, 43-57% a ecografía anual y el 16-42% no tenía ninguna ecografía por año estudiado.

Conclusiones: La guía EASL logra detectar con fiabilidad la mayoría de los pacientes que requieren cribado. Tomando dicha guía como referencia, en el periodo estudiado hemos realizado entre 94 y 130 ecografías/ año por defecto, y entre 70 y 90 por exceso. Para mejorar nuestra adherencia a las recomendaciones actuales y es-

tandarizar nuestra práctica clínica, hemos protocolizado el seguimiento de la HB según la guía EASL.

106. ACEPTACIÓN Y VIABILIDAD DEL TEST DE GOTA DE SANGRE SECA COMO AUTO-TEST A DOMICILIO EN EL DIAGNÓSTICO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

C. Reygosa¹, J. Ramos², F. Díaz-Flores³, A. Alonso², F. Gutiérrez Nicolás², D. Morales Arraez¹, E. Quintero¹, G. Julia Nazco² y M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Farmacia Hospitalaria;

³Servicio de Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: El diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se ha convertido en la principal limitación para la eliminación de esta infección. En la actualidad se dispone de un test a partir de sangre capilar que simplifica el proceso diagnóstico al permitir su descentralización, pero permaneciendo integrado en el sistema de gestión informático ya que requiere ser remitido al centro para lectura. Su fácil transporte, bajo coste, alta precisión y sin que precise especial adiestramiento lo hacen un método atractivo para el auto-test por gota de sangre seca (auto-TGSS). Sin embargo, si bien ha sido evaluado en otras enfermedades infecciosas, no se ha estudiado en VHC.

Métodos: Se invitó a participar y realizar auto-TGSS a sujetos de entre 50-70 años mediante dos estrategias: 1) contacto por correo postal con envío de sobre con carta de invitación, consentimiento informado, instrucciones (dúptico y vídeo) y material para su realización, además de sobre prefranqueado para envío de muestras; 2) invitación a sujetos que acuden a Farmacia Hospitalaria para retirar preparación de colonoscopia por cribado de cáncer colorrectal, y entrega del mismo sobre qué estrategia 1 sin información adicional. Se registraron variables sociodemográficas de los sujetos participantes. Se hizo lectura de viremia a partir de muestras en tarjetas (Whatman®) en equipo Cobas 6800®. Análisis estadístico con chi-cuadrado para variables cualitativas y t-Student para cuantitativas.

Resultados: Se invitó a participar a un total de 202 sujetos (media 59,1 \pm 5,6 años, 50% hombres) que enviaron el auto-TGSS con una mediana de 6 días (rango 1-14) después de recibir la invitación. La participación de la estrategia por correo fue menor comparada a la estrategia en la que intervenía personal de Farmacia Hospitalaria (13,5% vs 57,1% $p < 0,001$). Los sujetos participantes y que entregaron el auto-TGSS con respecto a los que no entregaron no se diferenciaron en el sexo, lugar de residencia, vida laboral, nivel de estudios, diabéticos, convivencia con otra persona, miedo a agujas, participación en programa de cribado. En ambas estrategias, todas las muestras enviadas fueron válidas para su lectura con una media de 4,38 \pm 0,96 discos completos en cada tarjeta.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el auto-TGSS diagnóstico de VHC en domicilio es técnicamente viable. Sin embargo, la aceptación por parte de población general parece depender de la invitación realizada presencialmente por personal sanitario. El auto-TGSS podría ser una estrategia viable para el cribado de la infección de VHC con bajo coste, aunque se precisan campañas de concienciación que aumenten la participación.

107. EFECTO SOBRE LA FUNCIÓN RENAL TRAS TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

B.A. Polo Lorduy, S.A. Rodríguez Vargas, E. González Parra, D. Fresneda Cuesta, A. González Guirado, R. Calvo Hernández, M. Casanova Cabral y J.C. Porres Cubero

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Objetivos: Evaluación de la función renal tras el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD) en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFG) entre 60 y 90 ml/min/1,73 m².

Métodos: De los 470 pacientes tratados, se seleccionaron aquellos con una TFG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m² antes del tratamiento (n = 157). Se determinó su TFG basal y tras 12 semanas de tratamiento con AAD, así como otras variables basales como la edad y la carga viral. De 152 pacientes, 52% recibieron tratamiento con sofosbuvir (n = 79) y 48% con combinaciones libres de sofosbuvir (n = 73). Se excluyeron 5 pacientes por aparición de efectos secundarios.

Resultados: De los 470 pacientes tratados, 157 pacientes (33,40%) tenían una TFG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m². Tras 12 semanas de tratamiento, 79 pacientes (52%) obtuvieron un descenso medio de la TFG de 78,07 ± 8,28 a 67,03 ± 11,30 ml/min/1,73 m² (p < 0,001). Estos pacientes tenían una edad media de 71 ± 11 años y una carga viral de 3.127.814 IU/ml antes del tratamiento. 48 pacientes (31,6%) presentaron mejoría de la TFG (p < 0,001), con una edad media de 64 ± 14 años y una carga viral de 1.493.515 IU/ml. En los 25 pacientes restantes (16,4%) no hubo cambios en su TFG. En el 53,4% de los pacientes tratados con sofosbuvir se produjo un descenso de la TFG de 77,94 ± 8,06 a 73,47 ± 15,6 ml/min/1,73 m² (p < 0,01), mientras que el 46,8% de los que recibieron pauta libre de sofosbuvir tuvieron un descenso de la TFG de 78,22 ± 8,79 a 77,17 ± 12,18 ml/min/1,73 m² (p < 0,34). Sólo 18 pacientes (11,8%) del total (n = 152) presentaron un descenso clínicamente significativo de su TFG que condicionara la progresión en el estadio de su enfermedad renal crónica (ERC).

Conclusiones: La prevalencia de la TFG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m² fue del 33,40% en este grupo de pacientes con infección crónica por VHC antes del tratamiento con AAD. Más del 50% sufrieron deterioro de la función renal con un descenso de la TFG tras 12 semanas de tratamiento. Estos pacientes eran más mayores y tenían una carga viral más elevada antes del tratamiento en comparación con aquellos que no mostraron deterioro de la función renal. Este deterioro no fue clínicamente significativo en pacientes tratados con una pauta libre de sofosbuvir. Únicamente en el 12% de los pacientes se produjo un deterioro clínicamente significativo condicionando progresión del estadio de la ERC (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

108. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES BASALES DE MAL PRONÓSTICO DE RESPUESTA A SOFOSBUVIR/VELPATASVIR EN PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL: RESULTADOS DE LA COHORTE HEPA-C

J. Turnes^{1,2}, X. Forns^{3,4,5}, J.J. Urquijo⁶, F.A. Pérez Hernández⁷, J.M. Pascasio⁸, S. Pérez Chafeiro^{1,2}, I. Fernández⁹, R. Morillas¹⁰, A. Albillos¹¹, X. Torras¹², J.M. Rosales¹³, J.A. Carrión¹⁴, J.L. Calleja¹⁵, V. Bernal¹⁶, L. Grande¹⁷, E. Badía¹⁸, M. Prieto¹⁹, M. Delgado²⁰, M. Hernández-Guerra²¹, J. Castellote²², J. Crespo²³, J. González Santiago²⁴, L. Bonet²⁵, F. Menéndez Blázquez²⁶, I. Carmona²⁷, J. Moreno Palomares²⁸, J. de la Vega Fernández²⁹, C. Fernández Rodríguez³⁰, M. Fernández Bermejo³¹, D. Escudero-García³², J. Arenas³³, J. Salmerón³⁴, P. Bellot³⁵, B. Cuenca³⁶, J. García-Samaniego, J.M. Moreno Planas³⁸, M.D. Antón³⁹ y M. Diago⁶

¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ²IIS Galicia Sur, España. ³Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁴IDIBAPS Barcelona, España. ⁵CIBERehd, España. ⁶Hospital General Universitario de Valencia, España. ⁷Hospital Universitario Ntra. Sra. de la Candelaria, Tenerife, España. ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹⁰Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ¹¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid,

España. ¹²Hospital de Sant Pau, Barcelona, España. ¹³Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ¹⁴Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁵Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. ¹⁶Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁷Hospital Virgen de Valme, Sevilla, España. ¹⁸Hospital Universitario de Burgos, España. ¹⁹Hospital Universitario de La Fe, Valencia, España. ²⁰Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España. ²¹Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²²Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España. ²³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²⁴Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España. ²⁵Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España. ²⁶Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España. ²⁷Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ²⁸Hospital General de Segovia, España. ²⁹Hospital San Agustín, Avilés, España. ³⁰Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. ³¹Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España. ³²Hospital Clínico de Valencia, España. ³³Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, España. ³⁴Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. ³⁵Hospital General Universitario de Alicante, España. ³⁶Hospital Universitario de Getafe, España. ³⁷Hospital La Paz, Madrid, España. ³⁸Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España. ³⁹Hospital Dr. Peset, Valencia, España.

Introducción: Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) es un régimen antiviral pangenotípico que permite alcanzar tasas de curación de la hepatitis C (VHC) superiores al 95% en un rango amplio de pacientes, si bien la información de sus resultados en práctica clínica real en España es limitada.

Métodos: Estudio multicéntrico observacional de tratamiento del VHC en condiciones de práctica clínica real. Se incluyeron todos los pacientes con VHC introducidos en el registro Hepa-C, tratados con SOF/VEL entre abril del 2017 y septiembre del 2019. Se realizó un análisis por ITTm (pacientes que completaron 12 semanas de seguimiento posttratamiento) del efecto sobre la RVS de las características basales de los pacientes, el VHC, la utilización de ribavirina y la duración del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 1.691 pacientes, de los cuales 1.522 completaron el seguimiento necesario para la valoración por ITTm. El 62,1% eran varones, la edad media 56,1 años, 1.460 eran naïve, 415 tenían cirrosis de los cuales 44 eran Child-Pugh B-C, 495 antecedentes de ADVP, 165 diabéticos, 307 con enfermedad cardiovascular y 1.431 de raza caucásica. Respecto al genotipo del VHC (GT): 764 (45%) eran GT1, 623 (37%) GT3, 149 (9%) GT2, 119 (7%) GT4, 13 otros y 23 no estaban genotipados. 40 pacientes recibieron ribavirina y 22 pacientes se trataron 24 semanas. 1.522 pacientes alcanzaron RVS12, 22 presentaron recaída viral, 8 no respuesta y en 139 se perdió el seguimiento. La RVS por ITTm global fue del 98,7%. Los

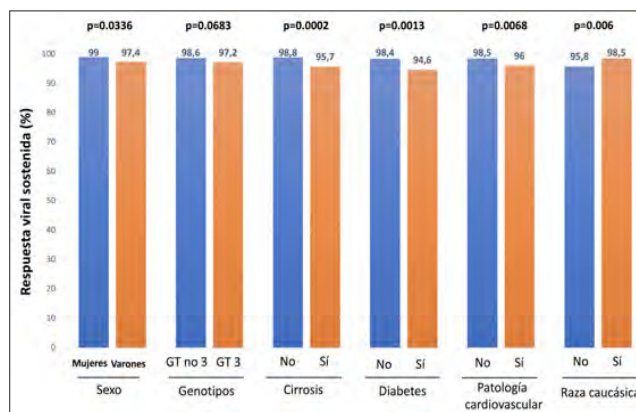


Figura P-108. RVS por ITTm en los subgrupos de pacientes con diferencias significativas en el análisis univariado.

pacientes varones, no caucásicos, con cirrosis, GT3, diabéticos o con enfermedades cardiovasculares mostraron una RVS inferior (fig.). El bajo número de fracasos virales no permite realizar un análisis multivariante de factores predictivos independientes de no respuesta.

Conclusiones: El tratamiento con SOF/VEL presenta una elevada efectividad en todos los subgrupos de pacientes con VHC. Sería necesaria una cohorte más amplia para identificar con mayor seguridad factores de mal pronóstico de RVS.

109. INFECCIÓN POR VHC EN EL SISTEMA PENITENCIARIO ESPAÑOL. LA ELIMINACIÓN, UN DESEO AL ALCANCE DE NUESTRA MANO

J. Cabezas^{1,2}, O. Muñoz Castrejón³, E. Acín García⁴, F. Fernández González⁵, C. Martínez Aznar³, M. Mateo⁶ y J. Crespo^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. ³Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria, Ministerio del Interior, Madrid, España. ⁴Dirección General de Instituciones Penitenciarias, Ministerio del Interior, Madrid, España. ⁵UAR Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

⁶Dirección de Programas, Centro de Inserción Social José Hierro, Secretaría General de Instituciones Penitenciarias, Ministerio del Interior, Madrid, España.

Introducción: El Plan Estratégico para la eliminación de la hepatitis C incluyó entre las poblaciones prioritarias de tratamiento a los internos de centros penitenciarios. Este hecho ha permitido la extensión del tratamiento a la práctica totalidad de los centros penitenciarios, facilitando el camino a la eliminación. Se han llevado a cabo diversos programas regionales de micro-eliminación en las prisiones españolas, pero no disponemos de información global de manejo de la hepatitis C en el sistema penitenciario español.

Métodos: Análisis del registro sistemático de los datos de sistema informático de la Coordinación de Sanidad Penitenciaria de España desde 2015 a 2019, incluyendo las 71 instituciones penitenciarias del Estado excepto las transferidas a la autonomía de Cataluña.

Resultados: Se ha analizado la población penitenciaria de los años desde enero de 2015 a junio de 2019 (2015: 49.976 internos; 2016: 49.224 internos; 2017: 47.803 internos; 2018: 47.901 internos; 2019: 47.499 internos). El índice medio de rotación fue del 58% (+47). El cribado de la infección por VHC fue del 60,9% (2015), 66,5% (2016), 48% (2017), 79% (2018) y 79% en 2019 ($p < 0,001$). La tasa de cribado fue más baja en los centros con mayor índice de rotación. La prevalencia de viremia a lo largo de los años ha disminuido de forma drástica (11%-2016-, 9%-2017-, 3%-2018-, 1,9%-2019-) ($p < 0,001$). El genotipo más frecuente globalmente ha sido el 1a (31%), seguido del 3 (18%) y 4 (12%); 1b (8%) y 1 (3%); siendo no determinado en un 28%. La proporción global de fibrosis avanzada (F3-4) fue del un 34% si bien ha disminuido de un 57% en 2015 a un 25% en 2019. La RVS fue independiente de la carga viral, genotipo, grado de fibrosis y características del centro penitenciario. La disminución de la prevalencia ha sido independiente de la comunidad, del tipo de prisión, del número de internos de las mismas o del índice de rotación. Se observó una disminución de la incidencia, pasando de 0.47 en 2010 a 0.29 (por 1000 internos/año) en 2018 ($p < 0,01$). La mortalidad media global en el sistema penitenciario es de un 0,28% en los últimos años. La relacionada con el VHC ha pasado del 0,018 en el año 2015 al 0,002% en el año 2018.

Conclusiones: La irrupción de los AAD para el VHC y su acceso universal en el sistema penitenciario ha propiciado un descenso significativo de la prevalencia del VHC. El sistema penitenciario provee de tasas de cribado y de tratamiento que se acercan a las

recomendaciones de la OMS para alcanzar la eliminación en este colectivo.

110. LA ERRADICACIÓN DEL VHC CON AAD PRODUCE UN AUMENTO DE PARTÍCULAS LDL PEQUEÑAS CON POTENCIAL ATEROGÉNICO EN LA RVS48

V. Bernal Monterde^{1,2}, D. Casas Deza^{1,2}, E.M. Fernández Bonilla¹, S. Espina Cadena^{1,2}, M. Fernández Esgueva³, A.M. Martínez Sapiña³, J. Fuentes Olmo^{1,2} y J.M. Arbonés Mainar^{2,4}

¹Servicio de Aparato Digestivo. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón, España. ⁴Unidad de Investigación Traslacional, CIBEROBN, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Zaragoza, España.

Introducción: El VHC interfiere en el metabolismo lipídico del huésped produciendo niveles bajos de VLDL y LDL-colesterol. Su erradicación con antivirales de acción directa (AAD) provoca un aumento de LDL-colesterol. Existen dudas acerca de si estos cambios pueden alterar el riesgo cardiometabólico de los individuos tratados con AAD y su persistencia a largo plazo.

Objetivos: Analizar la dislipemia asociada al VHC y su persistencia tras la erradicación y al año del tratamiento, mediante la técnica 2D DOSY RMN.

Métodos: Estudio prospectivo longitudinal incluyendo a todos los pacientes naïve tratados del VHC con AAD durante el 2018 en nuestro Servicio. Se estudió el perfil lipoproteico basal, al final del tratamiento y en RVS48 mediante la técnica habitual y mediante 2D DOSY RMN (Liposcale test, Biosfer Teslab). Esta técnica determina las concentraciones, el tamaño y el número de partículas para todas las clases y subclases de VLDL, LDL y HDL permitiendo una mayor caracterización del riesgo aterogénico.

Resultados: Se ha completado el seguimiento de 77 pacientes VHC: 39 (51%) F1, 13 (17%) F2, 14 (18%) F3, 9 (12%) F4. 54,5% mujeres. La mediana de edad fue 55 años (rango 33-83). La erradicación del VHC incrementó la concentración de colesterol-LDL ($p = 0,003$) y colesterol total ($p = 0,021$), así como de la ratio LDL/ HDL ($p = 0,022$) durante el tratamiento y en posteriormente hasta la RVS48. Los niveles de triglicéridos y de colesterol-HDL no presentaron cambios significativos. Las partículas VLDL y LDL también aumentaron significativamente al fin del tratamiento y al año, especialmente las LDL de pequeño tamaño, las de mayor carga aterogénica ($p < 0,0001$; tabla).

TABLA 1. Caracterización de lípidos y lipoproteínas circulantes.

Variable	Basal	Post-tto	RVS	RVS 48	P *
Concentraciones lipídicas (mediana [rango intercuartílico])					
Triglicéridos (mg/dl)	79.0 [61.0;107]	82.0 [67.0;116]	86.0 [68.0;115]	81.0 [66.0;119]	0.565
Colesterol total (mg/dl)	187 [162;222]	206 [177;242]	216 [170;244]	216 [178;248]	0.021
Colesterol LDL	112 [91.8;136]	130 [106;164]	135 [107;169]	141 [108;156]	0.003
Colesterol HDL (mg/dl)	53.0 [47.0;66.0]	54.0 [45.0;63.0]	52.0 [45.0;62.0]	55.0 [48.0;67.0]	0.498
Colesterol no HDL (mg/dl)	129 [108;156]	152 [125;183]	156 [125;190]	160 [119;178]	0.003
Ratio colesterol LDL/HDL	3.20 [2.70;4.30]	3.70 [3.20;4.40]	3.80 [3.10;4.80]	3.70 [3.20;4.60]	0.022
Número de lipopartículas (media [intervalo de confianza 95%])					
LDL (nmol/l)	1238 [1179;1297]	1379 [1310;1448]		1396 [1323;1469]	<0.0001
VLDL (nmol/l)	39.6 [33.9;45.3]	41.4 [35.9;46.9]		48.5 [39.5;57.5]	0.007
LDL de pequeño tamaño (nmol/l)	680 [652;708]	748 [711;784]		777 [733;822]	<0.0001
HDL (μmol/l)	27.9 [26.4;29.5]	27.2 [25.8;28.6]		28.2 [26.8;29.6]	0.2776

* P valor para la variación longitudinal usando un modelo lineal mixto.

Conclusiones: La erradicación del VHC mediante AAD provoca cambios lipídicos al finalizar el tratamiento que persisten al año del mismo. La caracterización de las lipoproteínas mediante RMN permite detectar un aumento de las partículas LDL pequeñas que podrían estar relacionadas con un mayor riesgo aterogénico.

111. REGULACIÓN GENOTIPO-DEPENDIENTE DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE MIRNAS INTRACELULARES MEDIADA POR EL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VHB

A.I. Gil-García¹, D. Raez², A. de Pablo Olaiz³, B. López-Quintana³, J.J. Montoya¹, P. Reeves⁴, J. Rogers⁴, P. Castán^{1,4}, M. Romero Portales^{3,5}, A. García-Sánchez⁵, A. Oliveira^{3,5}, J.C. Erdozain⁵, P. Castillo⁵, A. Madejón³ y J. García-Samaniego^{3,6,5}

¹Mirna Biosens, S.L., Madrid, España. ²Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERehd), España. ⁴ARCIS Biotechnology Holdings Ltd, RU. ⁵Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁶Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España.

Introducción: Los miRNAs son moléculas esenciales en la regulación de la expresión génica celular. La desregulación de la expresión de estas moléculas está en la base del desarrollo de muchas enfermedades, como el cáncer. Se dispone de poca información acerca del efecto que las proteínas del VHB pudieran tener sobre la regulación de la expresión de miRNAs.

Métodos: Se transfectaron por duplicado y de forma transitoria cultivos de la línea celular de hepatoma Huh7 con vectores de expresión que contenían las regiones codificantes completas de la forma larga del HBsAg de los genotipos VHB-C, VHB-A y de dos variantes de delección de Pre-S del genotipo A: VHB-A/ Del1 (delección de 4 aminoácidos) y VHB-A/ Del2 (delección de 17 aminoácidos). A los tres días de cultivo se analizaron los niveles intracelulares de los miRNAs hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-130b-3p y hsa-miR-484. Los resultados se normalizaron con los niveles de mRNA de RNAsaP y se expresaron como veces de inducción de los niveles de expresión de cada miRNA con respecto a un cultivo transfectado con un plásmido vacío. Se consideraron modificaciones significativas únicamente aquellas que presentaban incremento o inhibiciones en los niveles de expresión superiores al 20% con respecto al cultivo control.

Resultados: Las diferentes formas de HBsAg introdujeron cambios significativos en los niveles de expresión de los miRNAs analizados. El más estable fue el miRNA 106a en el que no se encontraron cambios en los niveles de expresión en ninguno de los ensayos de transfección. En el caso del miRNA 130b únicamente se observó un descenso en los niveles de expresión del 23% en las células transfectadas con el AgHBs del genotipo VHB-A/ Del2. Finalmente, el miRNA más sensible a la expresión de AgHBs fue el miRNA 484 que sufrió un incremento en los niveles de expresión en las células transfectadas con la proteína viral de los genotipos VHB-C, VHB-A y VHB-A/ Del2 (incremento con respecto a cultivo control: 26% 30% y 53% respectivamente).

Conclusiones: El antígeno de superficie del VHB presenta capacidad moduladora de los niveles de expresión de diferentes miRNAs, en un mecanismo genotipo-dependiente, que puede estar en la base del diferente comportamiento clínico de los diferentes genotipos de VHB. Así el HBsAg de los genotipos VHB-C, VHB-A y VHB-A/ Del2 induce incrementos significativos de los niveles de expresión del miRNA484, cuya sobreexpresión ha sido documentada en pacientes con hepatocarcinoma. Por el contrario, los niveles de expresión del miRNA 130b, cuya sobreexpresión también se asocia a hepatocarcinoma y se encuentra inhibido en hepatitis crónica B, se encuentran moderadamente inhibidos únicamente en las células transfectadas con el AgHBs del genotipo VHB-A/ Del2.

112. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN REGULADORA DE LOS MICRORNAS EN EL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS B

W. Zhang^{1,2}, A. Gil-Gómez^{1,2}, A.M. Pérez Gutiérrez³, M. Peña-Chilet³, J. Dopazo³ y M. Romero-Gómez^{1,2}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), SeLiver Group; ²UGC de Enfermedades Digestivas y CIBERehd; ³Clinical Bioinformatics Area, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Introducción: El cccDNA del VHB desempeña un papel fundamental en el control de la replicación del VHB. Los microARNs podrían regular la expresión del cccDNA y participar en la historia natural de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue explorar su función en la evolución clínica y la necesidad de tratamiento mediante el análisis del perfil de expresión diferencial en función de la cuantificación del HBsAg, como marcador subrogado de cccDNA de los pacientes con hepatitis crónica B.

Métodos: Se incluyeron 13 pacientes nunca tratados sometidos a biopsia hepática por hepatitis crónica B en la zona gris. Se excluyeron pacientes con coinfección con HCV, HIV, así como otras causas de daño hepático (hepatitis autoinmune, hepatitis alcohólica, hepatocarcinoma) o con enfermedades sistémicas (diabetes, hipertensión arterial). Los microRNAs fueron aislados del tejido hepático usando el Kit comercial mirVana miRNA Isolationy se analizó el perfil de expresión diferencial de los microARNs mediante microarrays (GeneChip miRNA 4.0 Assay Affymetrix, ThermoFisher CA, EEUU). Se incluyeron variables demográficas, serológicas, biológicas e histológicas. El análisis de expresión diferencial se llevó a cabo en función de cuantificación de HBsAg (HBsAg > 10.000 IU/ml, n = 6; frente a 7 HBsAg ≤ 10.000 IU/ml, n = 7) ajustando por la covariable HBeAg (HBeAg positivo, n = 3 frente a HBeAg negativo, n = 10). Se llevó a cabo un modelo de interacción entre ambas variables de forma que todos los pacientes se agruparon por alguna de las dos variables (o para las dos) y constituyeron el nuevo grupo de referencia del modelo conjunto. Además, se evaluó la expresión diferencial de los microRNAs en base a la evolución clínica: pacientes que recibieron indicación de tratamiento (n = 8) frente a los que no requirieron tratamiento en el seguimiento (n = 5).

Resultados: Se obtuvieron 185 microRNAs con expresión diferencial (p. valor < 0.05) según la cuantificación de AgHBs, de los cuales 137 soportaron el ajuste por FDR, de manera independiente a otras variables como sexo, edad, AST, ALT, HBV DNA, kPa, inflamación portal y lobulillar o fibrosis. Dentro de ellos 50 microRNAs se encontraron sobreexpresados y 74 microRNAs presentaron una expresión disminuida. Usando un fold change > 4, se comprobó que los microRNAs diferencialmente expresados let-7e-5p, miR-122-5p, miR-125b-5p, miR-192-5p, miR-193b-3p, miR-194-5p, miR-30c-5p coinciden con los previamente reportados. El análisis *in silico* se realizó mediante análisis de enriquecimiento de GO y KEGG. Los pacientes que no requirieron tratamiento en el seguimiento mostraban de forma diferenciada la expresión del miRNA-6806-3p.

Conclusiones: Existe expresión diferencial de los microRNAs en función de la expresión de AgHBs, lo que sugiere que la importancia de la regulación epigenética del cccDNA. El microRNA-6806-3p se expresa de forma diferencial en pacientes con enfermedad leve y estable en el tiempo que no requiere tratamiento.

113. CINÉTICA DE DETECCIÓN MIRNA-127-3P Y MIRNA-26B-5P PLASMÁTICO EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B EN ZONA GRIS DE TRATAMIENTO

A.I. Gil-García¹, A. de Pablo Olaiz², B. López-Quintana², J.J. Montoya¹, P. Reeves³, J. Rogers³, P. Castán^{1,3}, M. Romero^{2,4}, A. García-Sánchez⁴, A. Oliveira^{2,4}, J.C. Herdozain⁴, P. Castillo⁴, A. Madejón² y J. García-Samaniego^{2,4,5}

¹Mirna Biosens, S.L., Madrid, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERehd), España. ³ARCIS Biotechnology Holdings Ltd, RU. ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁵Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España.

Introducción: Los miRNA-127-3p y miRNA-26b-5p están implicados en el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC). Así, el miRNA 127 es un supresor de tumores en modelos experimentales y su baja regulación es un potencial marcador diagnóstico para CHC. Sin embargo, hay pocos datos sobre el perfil de estos marcadores en plasma de pacientes con hepatitis B crónica (HBC) y replicación viral activa.

Objetivos: Analizar la evolución de los niveles plasmáticos de miR-127-3p y miR-26b-5p en pacientes no tratados con HBC y replicación viral activa en zona gris de tratamiento.

Métodos: Este trabajo fue diseñado como un estudio de observación longitudinal en el que se incluyeron 2 muestras de plasma separadas en el tiempo (media \pm DE: 3,27 \pm 2,73 años) de 28 pacientes no tratados con HCB en la zona gris de tratamiento. Después de la extracción de ARN, los miR-127-3p y miR-26b-5p se amplificaron mediante RT-QPCR con sondas fluorescentes MGB. Se realizó la correlación con los niveles de ADN-VHB y el perfil de mutación relacionado con CHC de las regiones de codificación BCP/precure y preS.

Resultados: Los perfiles de expresión de ambos miRNAs mostraron oscilaciones durante el seguimiento en ambos casos, con diferentes patrones de evolución: el miR-127-3p fue indetectable durante el seguimiento en 17/28 (60,7%) pacientes, evolucionó de negativo a positivo en 7/28 (25%) y de positivo a negativo en 3/28 (10,7%), y permaneció detectable durante el seguimiento en 1/28 (3,6%). Se encontró un comportamiento similar en el miR-26b-5p, con 15/28 (53,6%) pacientes indetectables durante el seguimiento, 10/28 (35,7%) que evolucionaron de negativo a positivo y 3/28 (10,7%) de positivo a negativo. Las muestras positivas a los miRNAs mostraron una tendencia a presentar niveles más altos de ADN-VHB que las muestras negativas, aunque sin significación estadística, tanto en el caso del miRNA-127-3p [mediana (rango intercuartil): 1.791 (48-7.631) vs 2.169 (IQR: 656,7-6.591,5) UI/ml], y miR-26b-5p [1386 (IQR: 421-7.274,5) vs 3.829 (IQR: 1417,25-11.967) UI/ml], para muestras positivas y negativas, respectivamente. No se observaron diferencias en los perfiles de evolución de ambos miRNAs entre los diferentes genotipos del VHB analizados. Tampoco se observó correlación entre la positividad de miRNAs y la preexistencia de mutaciones relacionadas con CHC en las regiones codificantes BCP/core o de la presencia de mutaciones de delección en la región PreS.

Conclusiones: Los miRNAs 127-3p y miR-26b-5p, generalmente detectables en controles sanos, fueron indetectables en un porcentaje significativo de pacientes no tratados con HCB en la zona gris. La falta de estos marcadores es especialmente significativa para los miRNAs 127-3p, cuya regulación negativa se ha relacionado con el desarrollo de CHC en modelos experimentales.

114. ENFERMEDAD AVANZADA EN NIÑOS CON HEPATITIS C VERTICAL

L. Hierro¹, G. Muñoz Bartolo¹, L. Fernández Tomé¹, M.D. Lledín¹, E. Frauca¹, C. Camarena¹, Á. de la Vega¹, M. Alós¹ y P. Jara²

¹Servicio Hepatología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ) Madrid, España.

Introducción: Diferentes estudios estiman un riesgo de cirrosis de 0.9-2% en niños con hepatitis C. El objetivo del estudio fue evaluar el riesgo de fibrosis avanzada a lo largo de la edad pediátrica en una serie de niños con hepatitis C de transmisión madre-hijo.

Métodos: Se revisaron los datos de los casos de hepatitis C vertical observados en el centro. Fueron 150 niños (mujeres 58,6%), nacidos desde 1980 a 2014. En la evolución 3 niñas (2%) eliminaron la infección, el resto tuvieron infección crónica (definida por RNA-VHC positivo persistente a edad > 3 años). La distribución de genotipos fue: genotipo(g) 1 en 108, g2 en 4, g3 en 21 y g4 en 10. A lo largo de la evolución el 75% fueron tratados, según recomendaciones de la época, 12 con IFN, 94 con pegIFN/ribavirina, 25 con antivirales directos (solo autorizados en adolescentes). La infección VHC curó con algún tratamiento en 66 casos. El tiempo de seguimiento con infección activa fue de 13 años (rango 3,3 a 19). Se evaluaron los datos clínicos en todos. En 110 casos fue disponible biopsia (n = 67), elastografía (FIBROSCAN n = 35), o ambas (n = 8) para evaluar el estadio, en ellos la edad mediana fue de 10 años (rango 1-19). La probabilidad de fibrosis importante (F3 y F4) según la edad fue calculada mediante Kaplan Meier.

Resultados: No hubo signos clínicos de fibrosis avanzada en los pacientes no evaluados con biopsia o elastografía. En total por cualquiera de los métodos se identificaron 5 casos con fibrosis importante (4 F4, 1 F3), su edad era 7 a 16 años. Cuatro F4 tenían manifestaciones clínicas o de laboratorio de hepatopatía avanzada, los 4 padecían infección por g1a, ninguno otra enfermedad. En todos los F4 la infección curó con antivirales, pero los pacientes permanecieron con signos de enfermedad avanzada. La probabilidad, considerando todos los niños con hepatitis C crónica, de desarrollar fibrosis avanzada (por clínica, biopsia, o FibroScan) fue de 0,95% a los 10 años y 13,6% a los 18 años de edad. La probabilidad de desarrollar F3-F4 en 110 niños con biopsia o FibroScan fue de 1,2% a los 10 años, 9,4% a los 15 años y 15,4% a los 18 años de edad.

Conclusiones: Se observó enfermedad avanzada en el 3,4% de casos con hepatitis C vertical. El riesgo es muy bajo en los primeros 10 años, pero la probabilidad acumulada de F3-F4 fue de 15,4% a los 18 años. Es importante desarrollar estrategias (el cribado obligatorio en gestantes) para detectar y tratar a los niños infectados.

115. UTILIDAD DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA DETECCIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HEPATITIS C, NO CONTROLADOS EN UNIDADES ESPECIALIZADAS

C. Alonso Martín, C. Almohalla Álvarez, L. Sánchez Delgado, C. Maroto Martín, E. Fuentes Valenzuela, J. Tejedor Tejada, R. Nájera Vallejo, C. Cejudo Hontiyuelo, F. García Pajares y G. Sánchez Antolín

Unidad de Hepatología. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: El tratamiento de la hepatitis C con AAD es muy eficaz, seguro y con pocas interacciones. La eliminación de la enfermedad es un reto alcanzable. La falta de acceso de los pacientes diagnosticados a unidades especializadas para el tratamiento es una de ellas. La inteligencia artificial es una nueva herramienta que aplicada a la historia clínica electrónica (HCE), es capaz de analizar de una forma sencilla y rápida, los datos de la HCE en lenguaje natural, que de la forma tradicional supondría un esfuerzo humano muy importante. Savana es una herramienta de análisis masivo de los datos de la HCE disponible en nuestro centro.

Objetivos: Conocer la utilidad de una herramienta de análisis masivo de la HCE como Savana Manager, en la detección de pacientes con hepatitis C conocida pero sin control en unidades específicas en un centro hospitalario.

Métodos: Mediante el uso de Savana se realizó una búsqueda con el término "Hepatitis C" de manera global, y en cada servicio hospitalario. Posteriormente mediante análisis Excel, se detectaron todos los pacientes que tenían diagnóstico "Hepatitis C" y no esta-

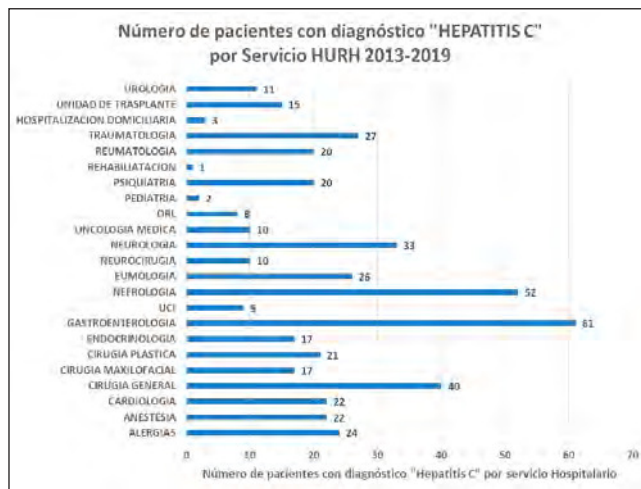


Figura P-115

ban incluidos ni en la U. Hepatología (UH) ni en Medicina Interna (MI).

Resultados: En la HCE desde 2013 hasta 2018, se detectaron 161.821 pacientes con una edad media de 49 años, con un 46% de varones. La búsqueda con el término "Hepatitis C" detectó 1.573 pacientes, de edad media 57 años y 65% varones. 852 pacientes eran vistos en UH y 353 en MI. 436 pacientes nunca habían sido vistos en UH ni en MI. En la figura se observa la distribución de pacientes según el servicio hospitalario en el que se le había atendido. Gastroenterología, Nefrología, Cirugía General, Traumatología y Psiquiatría fueron los servicios con más pacientes.

Conclusiones: La inteligencia artificial es una herramienta sencilla y accesible que permite detectar pacientes con hepatitis C no controlados en unidades especializadas.

116. IMPACTO DE UNA ESTRATEGIA DE ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR EN LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C (HCC)

S. Montoliu¹, M. Vilanova¹, J. Daniel², I. Sáenz de Miera¹, A. Rodríguez¹, L. Palacios³, A. Pardo¹, J.C. Quer¹ y Grupo de manejo de las hepatitis víricas del ICS-Camp de Tarragona

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España. ²Centro de Atención Primaria Salou, España. ³Dirección de Atención Primaria Camp de Tarragona, España.

Introducción: El manejo de la HCC implica un abordaje multidisciplinar para conseguir la eliminación, con la coordinación de los niveles asistenciales.

Objetivos: Evaluar el proyecto multidisciplinar de gestión de la HCC después de un año de implantación. El proyecto iniciado en mayo de 2018 consiste en la puesta en marcha de acciones para mejorar la atención en la HCC, aumentando la detección de pacientes y disminuyendo el número de casos detectados no tratados.

Métodos: Se han seleccionado 20 Equipos de atención primaria (EAP), en 12 se ha realizado la intervención (grupo intervención (GI)), y en otros 8 EAP no (grupo control (GC)). El proyecto consiste en: la creación de una red de "profesionales referentes expertos en HCC", realización de un curso acreditado de formación de expertos, identificación de profesionales de referencia en cada EAP, difusión de material estandarizado para sesiones formativas dirigidas a los profesionales, instrucción para realizar búsqueda activa de pacientes con serología positiva para VHC mediante la herramienta "dbsform", y la implantación del "diagnóstico de laboratorio en un

solo paso". Las variables de evaluación y seguimiento se recogen de la herramienta "dbsform" del sistema informático ECAP.

Resultados: Al año del inicio, se han comparado los resultados de los 12 EAP GI con los 8 EAP GC. De los indicadores de seguimiento, lo más importante era saber los pacientes candidatos a tratamiento, según el registro del ECAP, que no estaban tratados (VHC+ con viremia positiva) y enseñar a los profesionales cómo detectarlos y derivarlos a través del sistema de información. En 2018 (período mayo 2017-mayo 2018) se detectaron un total de 1.607 pacientes con serología VHC+: 672 (41,8%) tenían viremia desconocida (casos ocultos) y 333 (20,7%) viremia positiva (GI/ GC: 244/ 89). En 2019 (período mayo 2018-mayo 2019), se redujeron en 82 los pacientes víremicos (n 251 (16,3%)) a expensas de los EAP con intervención (GI/ GC: 162/ 89), mientras que en los EAP control no se modificó el número de pacientes víremicos. Es decir, se registraron en el ECAP un 33,6% menos pacientes víremicos en el GI, diferencias estadísticamente significativas (p 0,023).

Conclusiones: Esta estrategia de gestión clínica poblacional permite detectar casos ocultos en Atención Primaria. Los resultados miden el impacto de la intervención. El proyecto es de fácil aplicación con estrategias de liderazgo clínico y soporte directivo.

117. DIAGNÓSTICO EN UN SOLO PASO DE LA HEPATITIS C EN 2019: UNA REALIDAD EN ESPAÑA

J. Crespo¹, J. García-Samaniego², A. Aguilera³, J.L. Calleja⁴, J.M. Eiros⁵, A.J. Blasco⁶, P. Lázaro⁶ y F. García⁷

¹Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, CIBERehd, Madrid, España. ³Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, A Coruña, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, España. ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. ⁶Investigador independiente en Servicios de Salud, Madrid, España. ⁷Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS, Granada, España.

Introducción: Existe evidencia científica sobre la efectividad del diagnóstico en un solo paso (DUSP) para la eliminación de la hepatitis C. Una encuesta realizada en 2017 demostró que, a pesar de que el 80% de los hospitales españoles disponía de recursos para hacer DUSP, sólo se efectuaba en el 31%. Tras esa encuesta, se elaboró un documento de posicionamiento recomendando el DUSP avalado por las sociedades científicas SEIMC, AEEH, SEPD y por la Alianza para la eliminación de hepatitis víricas en España (AEHVE), acompañado de actividades formativas y de difusión. En este periodo, también se han empezado a utilizar nuevos tests de diagnóstico rápido y/o en gota seca (TDR y/o DBS) que utilizan suero y plasma, sangre capilar, o fluido crevicular, que facilitan la detección sin necesidad de venopunción, centrifugación, o congelación ni personal cualificado.

Objetivos: Evaluar la implantación del DUSP 2 años después de la primera encuesta; y conocer la situación actual del acceso a nuevas estrategias de diagnóstico en los centros hospitalarios españoles.

Métodos: Estudio transversal mediante encuesta dirigida a hospitales del Catálogo Nacional de Hospitales con los siguientes criterios de inclusión: 1) ser hospital general (se excluyen hospitales monográficos, e.g., psiquiátricos); 2) tener ≥ 200 camas; y 3) ser público o tener acreditación docente si es privado. A los hospitales seleccionados se les envió un cuestionario, elaborado por un comi-

té científico compuesto por hepatólogos y microbiólogos, con las variables de interés. El trabajo de campo se realizó en septiembre y octubre de 2019.

Resultados: De los 161 hospitales con criterios de inclusión, respondieron 129 (tasa de respuesta 80,1% vs 90 de 160 en la encuesta de 2017 (56,3%) ($p < 0,001$). El DUSP se efectúa en 115 de 129 (89%) de los centros que respondieron en 2019 vs 28 de 90 (31%) en 2017 ($p < 0,001$). De 2017 a 2019 el número de centros que utilizaba algún sistema de alerta para mejorar la continuidad asistencial aumentó del 68,9% al 86,0% ($p = 0,002$). En 2019, el acceso a TDR en los centros hospitalarios fue del 10,9% para la determinación de anti-VHC en gota seca, del 15,5% para el análisis de viremia en gota seca, del 37,2% para el test point of care de anticuerpos y/o viremia, y del 0,85% para la determinación de anti-VHC en saliva. En su conjunto, el 43,4% de los hospitales efectúa al menos una nueva estrategia de diagnóstico con TDR y/o DBS para la infección por el VHC.

Conclusiones: La proporción de hospitales que hacen DUSP ha aumentado significativamente desde 2017, llegando a ser del 89% en 2019. Las medidas recomendadas por SEIMC, AEEH, SEPD, y AEHVE podrían haber contribuido al incremento de la implantación del DUSP. Sin embargo, los nuevos modelos asistenciales de diagnóstico (TDR y/o DBS), herramientas clave para la eliminación de la hepatitis C en España, están disponibles en menos de la mitad de hospitales. Se necesitan medidas encaminadas a mejorar su implementación.

118. ACEPTACIÓN Y VIABILIDAD DE INTEGRAR EL CRIBADO DE VIRUS DE LA HEPATITIS C MEDIANTE TEST DE GOTA DE SANGRE SECA AL CRIBADO DE CÁNCER DE COLON: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

C. Reygosa¹, F. Díaz-Flores², M.M. Dorta³, M.L. Galván³, R. Llada³, M. Sánchez³, A. Jiménez⁴, E. Quintero¹, J.R. Vázquez³ y M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Laboratorio Central;

⁴Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ³Unidad de Atención Familiar y Comunitaria, La Laguna-Tenerife Norte, España.

Introducción: Para alcanzar los objetivos de eliminación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) de la OMS2030, se plantea el cribado en poblaciones con mayor prevalencia como es por cohorte etaria. En esta población están instaurados programas de cribado de cáncer colorrectal mediante test de sangre oculta en heces (TSOH). Por lo tanto, integrar el cribado del VHC mediante un diagnóstico poco invasivo como es el test de gota de sangre seca (TGSS) puede ser de gran interés. Sin embargo, se desconoce si ambos cribados pueden interferir en la participación. Nuestro objetivo fue evaluar la aceptación por parte de la población y viabilidad de incorporar al cribado del VHC al del CCR.

Métodos: Sujetos entre 50-70 años pertenecientes al cupo de cuatro médicos de Atención Primaria (MAP), fueron asignados aleatoriamente (NCT04037046) por edad, sexo y dirección domiciliaria según datos de tarjeta sanitaria a una de las tres intervenciones ($n = 203$) por correo postal: Invitación por carta por su MAP para realización de cribado de VHC por TGSS en su centro de salud; igual, pero realización simultánea de TGSS+TSOH; o carta de invitación del MAP y envío de kits para realización a domicilio de TGSS+TSOH (auto-test) con sobre prefranqueado para envío de muestras al laboratorio. Se registraron de los participantes variables sociodemográficas y relacionadas con el diagnóstico del VHC y CCR por cuestionario. Tras un mes sin respuesta los pacientes fueron contactados telefónicamente para confirmar que recibieron la carta. Se consideró virémico si > 15 UI (Cobas 6800®) y TSOH positivo si > 100 ng/ml (OC-Sensor kit®).

Resultados: Del total de 609 sujetos aleatorizados ($59,4 \pm 5,4$ años, 51,2% varones), y excluyendo 7,3% tras no haber recibido correo postal, participaron 132 (23,3%) sujetos con entrega del test en una mediana de 30,5 días (RIQ 46,2-13,8) después de la invitación; un 30% en la estrategia de TGSS, 28,4% en TGSS+TSOH, y 13,5% en la estrategia de auto-test ($p < 0,01$). En las dos primeras estrategias, un 19,8% reconocía tener antecedentes familiares de cáncer de colon, previamente al estudio un 38,7% y 25,2% se había realizado un TSOH oportunista o colonoscopia respectivamente, y un 9% admitía haberse realizado una serología para VHC; sin diferencias entre los grupos. Entre los participantes en la estrategia de TGSS comparada con TGSS+TSOH hubo diferencias con un mayor consumo de alcohol en la primera estrategia ($p = 0,028$). Todos los TGSS y TSOH enviados al centro para análisis se consideraron válidos objetivándose un 0,81% de viremia y 12,3% de positivos, respectivamente.

Conclusiones: El cribado del VHC por invitación desde MAP para realización de TGSS en el centro de salud es igual de aceptado cuando se asocia al cribado de CCR mediante TSOH, y sin que influya la previa realización de pruebas diagnósticas. Esta estrategia puede ser particularmente muy útil en comunidades autónomas donde el programa de cribado de CCR tiene una elevada participación.

119. RELACIÓN ENTRE COMORBILIDAD METABÓLICA, CARGA VIRAL E INDICADORES DE FIBROSIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

A. Pardo, A. Aliaga, A. Aparisi, B. Ramos, C. Zugasti, M. Vilanova, S. Montoliu, I. Sáenz de Miera y J.C. Quer

Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Tarragona, España.

Introducción: La relación entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA) i la infección por VHB es compleja y controvertida. Si bien hay indicios de que la replicación del VHB podría ejercer un efecto protector sobre la aparición de HGNA, la presencia de HGNA, por el contrario, puede asociarse a la progresión de la hepatitis vírica.

Objetivos: Determinar la relación entre la presencia de comorbilidad metabólica (CM), la carga viral (CV) y dos indicadores de fibrosis: FIB4 y elastografía de transición (ET) en pacientes infectados por VHB.

Métodos: En 352 pacientes con infección crónica por VHB, no coinfectados y no tratados previamente, se registraron en el momento de su valoración inicial cinco variables indicativas de CM: esteatosis ecográfica, $IMC > 30$ kg/m², $HOMA-IR > 3,2$, ferritina > 500 ng/ml y criterios habituales de síndrome metabólico, así como la cuantificación de DNA-VHB (UI/ml) y los valores de FIB4 i ET. Se consideró sospecha de fibrosis significativa (FS) un $FIB4 > 1,45$ y/o una $ET > 7,5$ kPa, y se definió CV baja como aquella < 2.000 UI/ml.

Resultados: 166 pacientes (47%) presentaban al menos una variable indicativa de CM y en 269 (76%) el DNA-VHB fue < 2.000 UI/ml. En 62 (18%) se estableció sospecha de FS por ET y en 73 (21%) por FIB4. Se observó una tendencia lineal entre el número de variables indicativas de CM presentes en el mismo paciente y la sospecha de FS. En cambio no se observó asociación entre CV y sospecha de FS. En el análisis multivariante el género masculino y la esteatosis ecográfica se mantuvieron como variables predictivas de sospecha de FS por ET, mientras que la edad y el $IMC > 30$ lo hicieron para la sospecha de FS por FIB4. Por lo que respecta a la relación entre CM y CV, la proporción de pacientes con criterios de síndrome metabólico fue significativamente superior en los pacientes con CV baja (27% vs 11% $p = 0,003$) así como la proporción de aquellos con $IMC > 30$ (17% vs 7% $p = 0,03$).

Conclusiones: En los pacientes infectados por VHB con CV baja la sospecha de FS se asocia más a la presencia de CM que al nivel de replicación viral. Por el contrario, los pacientes con CV más elevada presentan una menor proporción de variables indicativas de CM. Esta interacción cruzada entre HGNA y VHB debería tenerse presente al evaluar los indicadores de FS, tanto en el momento inicial de indicar el tratamiento como durante el seguimiento, después de conseguir la respuesta virológica.

120. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C Y RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA A TERAPIA ANTIVIRAL

P. Besó Moreno, Á. Algarra García, M.J. Suárez Dávalos, A. Polanco Jiménez, A. Pascual Romero, M.D. Antón Conejero, I. Ferrando Marrades, G. Vidal Iniesta y E. Moreno-Osset

Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Universidad de Valencia, España.

Introducción: Las principales guías de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) recomiendan el seguimiento semestral con ecografía hepática de pacientes con respuesta virológica sostenida (RVS) y fibrosis avanzada (f3-f4) previamente al tratamiento. El riesgo de aparición de un hepatocarcinoma (HCC) es menor en pacientes con estadio 3 de fibrosis. El objetivo de este estudio es valorar el riesgo de descompensación hepática y desarrollo de HCC en pacientes con RVS y estadio 3 de fibrosis.

Métodos: Se ha analizado de forma retrospectiva la historia clínica de los pacientes con hepatitis crónica por VHC sin antecedente de HCC, que finalizaron el tratamiento entre junio 1996 y agosto 2018 en nuestro servicio y que consiguieron una RVS, con un tiempo de seguimiento mínimo de 12 meses tras confirmarla (estimado desde la fecha de la carga viral en la semana 12 tras el tratamiento y el último contacto del paciente con algún centro de nuestro sistema sanitario). El estadio de fibrosis fue establecido por datos clínicos y ecográficos, mediante biopsia hepática o por elastografía hepática.

Resultados: Se han podido obtener los datos de 689 pacientes, 383 (55,6%) hombres, con una edad media al inicio del tratamiento de 55 años (25-82). El tiempo medio de seguimiento fue de 60,5 (12-64) meses. En el grupo de pacientes con estadio 3 de fibrosis el tiempo medio de seguimiento fue de 61,7 (15-228) meses. El 11% eran diabéticos y el 8,3% referían consumo crónico de alcohol. Tres pacientes estaban coinfectados con el virus de la hepatitis B. Habían sido tratados con interferón, asociado o no a otros antivirales, 132 (33,7%) pacientes, y 457 (66,3%) con terapias libres de interferón. El 30,5% de los pacientes habían sido tratados previamente. Respecto al estadio de fibrosis, 333 pacientes (48,3%) tenían una fibrosis leve o moderada (f0-f2), 116 (16,8%) fibrosis 3 y 205 (29,7%) fibrosis 4; en 35 no se determinó el estadio de fibrosis. La mayoría de los pacientes (75%) estaban infectados por el genotipo 1. Durante el seguimiento 18 pacientes (2,61%) presentaron una descompensación de su hepatopatía, siendo todos pacientes cirróticos. Desarrollaron un HCC 16 pacientes (2,3%), todos ellos con un estadio de fibrosis 4, 14 en una media de 16,5 meses (8-39) tras confirmar la RVS y 2 pacientes fueron diagnosticados durante el tratamiento antiviral. Han fallecido 19 pacientes (2,8%), de los cuales 7 ha sido por causa hepática.

Conclusiones: Los pacientes con hepatitis crónica por VHC estadio 3 de fibrosis y RVS presentan un riesgo muy bajo de descompensación hepática y de desarrollo de HCC. De confirmarse estos resultados en otros estudios, en estos pacientes no estaría indicado continuar el seguimiento cuando no hubiera otros factores de riesgo de progresión de la hepatopatía.

121. IMPACTO DEL ACCESO UNIVERSAL A ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL PERFIL DEL PACIENTE TRATADO DE HEPATITIS C

J. Llaneras¹, M. Riveiro-Barciela^{1,2}, M. Buti^{1,2}, J.I. Esteban-Mur^{1,2}, L. Castell^{1,2}, J. Navarro³, V. Vargas^{1,2}, J. Genesca^{1,2}, B. Mínguez^{1,2}, E. Pericas⁴, N. Boixadeu⁴ y R. Esteban^{1,2}

¹Unitat d'Hepatologia, Departament de Medicina Interna; ²Servei de Malalties Infeccioses; ³Direcció de Gestió de la Informació i Innovació. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

Introducción y objetivos: En el año 2017 el Plan Nacional permitió el acceso al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) de todos los sujetos con hepatitis C, independientemente del grado de fibrosis, estando previamente limitado su acceso a aquellos con fibrosis avanzada. El objetivo fue analizar el impacto del acceso universal a los AADs en el perfil del sujeto tratado de hepatitis C.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico a partir del registro de dispensación de todos los pacientes con hepatitis C tratados durante 2 periodos: restricciones (2014-2016) y acceso universal (2017-2019).

Resultados: Se registraron 2.384 combinaciones de AADs orales libres de interferón correspondiendo a 2.327 pacientes tratados, siendo el pico máximo el año 2015 (N = 622). El porcentaje de pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) tratados presentó una disminución significativa entre los dos periodos, aunque en 2019 un 23% de los sujetos tratados tenían fibrosis significativa y un 2% estaban descompensados. Se objetivó un incremento de coinfectados por VIH tratados, probablemente debido a menores interacciones en las nuevas pautas. El genotipo 1b fue el más prevalente (53%) aunque se objetivó un incremento de pacientes de otros genotipos (3 y 4) en el segundo periodo, probablemente por la aparición de combinaciones pangenotípicas. El tratamiento en pacientes con hepatocarcinoma o trasplante hepático ha presentado una importante disminución, sin registrarse casos durante 2019. Sete pacientes con recidiva tras AAD fueron re-tratados con SOF/VEL/VOX, alcanzando 100% de SVR12. Se observó una tendencia al aumento de SVR12 durante el acceso universal (95% vs 97% p = 0,1).

	Periodo con restricciones 2014-2016 (n=1094)	Periodo Acceso Universal 2017-2019 (n=1290)	Total (n=2384)	
Varones	613 (56%)	716 (56%)	1329 (56%)	p=0,8
Edad (años)	61±13	57±14	59±14	p<0.001
Fibrosis				p<0.001
F0-F1	60 (6%)	538 (42%)	598 (25%)	
F2	241 (22%)	405 (31%)	646 (27%)	
F3	253 (23%)	154 (12%)	407 (17%)	
F4	540 (49%)	193 (15%)	733 (31%)	
Cirrosis descompensada	38 (4%)	25 (2%)	63 (3%)	p=0,2
HCC	17 (2%)	4 (0,3%)	21 (1%)	p<0.001
Trasplante	52 (5%)	21 (2%)	73 (3%)	p<0.001
Coinfección VIH	116 (11%)	238 (19%)	354 (15%)	p=0.002
Genotipo 1b	693 (63%)	558 (43%)	1251 (53%)	p<0.001
AADs no pangenotípicos	1094 (100%)	605 (47%)	1709 (71%)	
AADs pangenotípicos	—	675 (53%)	675 (29%)	
RVS12	782/820 (95%)	983/1015 (97%)	1765/1835 (96%)	p=0.1

Media, SD; n (%).

HCC Hepatocarcinoma; AADs, Antivirales de acción directa.

Conclusiones: A pesar del acceso universal a los AAD pangenotípicos con una alta eficacia, un 23% de los pacientes tratados en el 2019 todavía presentaban fibrosis avanzada, por lo que se requieren estrategias de cribado que permitan identificar los sujetos infectados por VHC.

122. CAMBIOS EN PERCEPCIÓN DE SALUD, CALIDAD DE VIDA Y PRODUCTIVIDAD LABORAL TRAS TRATAMIENTO PARA HEPATITIS C EN PACIENTES CON FIBROSIS MÍNIMA O AUSENTE

M. Estévez Escobar¹, J.M. Rosales Zabal², F.L. Bellido Muñoz³, M.Á. López Garrido⁴, C. Molina Villalba¹, P. Cordero Ruiz³, I. Carmona Soria³, M. González Sánchez⁴, C. Molina Maldonado¹, C. Viñolo Ubiña¹ y M. Casado Martín⁵

¹UGC Digestivo, APES Hospital de Poniente, El Ejido, España.

²UGC Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, España. ³UGC Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. ⁴UGC Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España. ⁵UGC Digestivo, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

Objetivos: Evaluar el efecto del tratamiento con AAD en pacientes con infección crónica VHC con fibrosis baja (F0-F1) sobre astenia, percepción de calidad de vida y productividad laboral.

Métodos: Serie de casos longitudinal prospectiva multicéntrica, entre mayo 2018 y abril 2019. Pacientes monoinfectados con fibrosis baja (elastografía < 7,1 kPa o Fib-4 < 1,45) rellenaron cuestionarios validados FACIT-F (valora astenia y bienestar físico, social, emocional y funcional) y WPAI para hepatitis C (valora absentismo, presentismo y deterioro en rendimiento laboral y cotidiano), previo a terapia y en visita de RVS12.

Resultados: Se incluyeron 156 pacientes de los cuales 118 completaron los formularios en ambas visitas, en 5 centros hospitalarios, solo 1 no obtuvo RVS12. Se obtuvo mejoría significativa en la puntuación de los cuestionarios en RVS12 respecto al basal tanto a nivel global como en cada una de las sub-esferas (fig.), identificándose en el modelo de efectos mixtos las variables asociadas con menor o mayor magnitud de mejoría en FACIT-F global que se indican en la tabla anexa. En el análisis de las posibles variables aso-

ciadas un incremento en la puntuación global $\geq 10\%$ (obtenida por 59 pacientes, 50,4%), solo el empleo a tiempo completo se relacionó con dicha mejoría (54,2% vs 43,4% $p = 0,033$). En el cuestionario WPAI, no se registró mejoría significativa en porcentaje de absentismo, presentismo, ni deterioro de rendimiento en los pacientes empleados, pero sí un menor deterioro de actividades habituales atribuido a VHC, en RVS12, en la muestra total (de 21% a 14% $p = 0,013$).

Conclusiones: El tratamiento del VHC con AAD en pacientes con fibrosis mínima o ausente produce una mejora en el bienestar físico, social, emocional y funcional del sujeto, así como en su nivel basal de astenia, en especial en pacientes que trabajan a tiempo completo. Además, mejora el rendimiento para el desempeño de actividades cotidianas, si bien no modifica los índices de productividad laboral.

123. LA ABUNDANCIA DE HDAG EN EL EXPLANTE DE PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO SE ASOCIA CON LA INFECCIÓN DEL INJERTO POR EL VHD

E. García-Pras, S. Rodríguez-Tajes, T. Leonel, S. Lens, M. García-López, G. Koutsoudakis, E. Perpiñán-Mas, Z. Mariño, S. Pérez del Pulgar y X. Forns

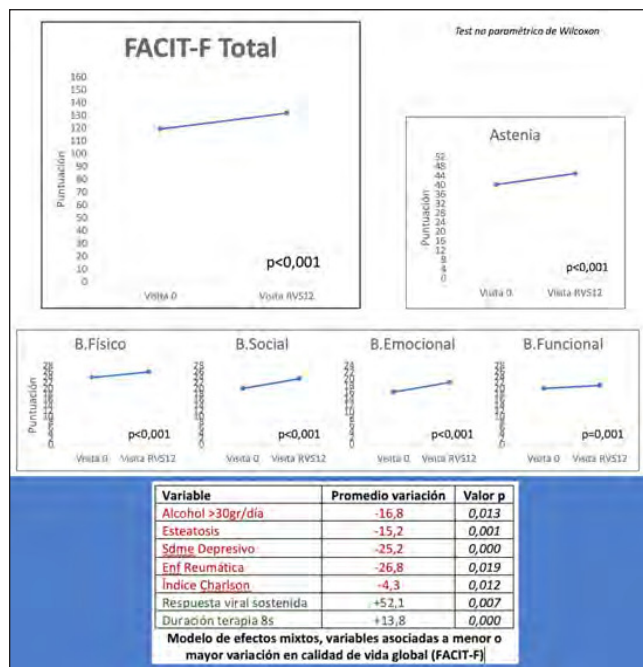
Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus ARN defectivo que necesita de la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) para generar sus viriones y propagar la infección en el hígado. El trasplante hepático (TH) es hoy en día la única opción terapéutica en pacientes con cirrosis descompensada o carcinoma hepatocelular infectados por el VHD. El TH es un modelo único que puede ayudarnos a entender algunos aspectos del ciclo de replicación de este virus satélite del VHB. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la presencia y localización del antígeno delta (HDAG) del VHD, y los antígenos de superficie (HBsAg) y core (HBcAg) del VHB en explantes e injertos de pacientes con cirrosis por VHD sometidos a TH.

Métodos: Se incluyeron 18 pacientes trasplantados hepáticos por coinfección crónica VHB/VHD. La detección de antígenos virales (HBsAg, HBcAg, y HDAG) se realizó en muestras parafinadas de explantes y biopsias postrasplante mediante inmunofluorescencia y microscopía confocal. Como controles negativos se utilizaron biopsias hepáticas obtenidas durante la reperfusión del nuevo órgano.

Resultados: El 76% de los explantes fueron positivos para el HDAG. El porcentaje mediano de hepatocitos HDAG+ fue del 6% (rango 5-20%) en 4 casos y < 0.1% en el resto de muestras analizadas. La presencia del HDAG era predominantemente nuclear y, en las muestras con mayor abundancia de HDAG (> 1%), se podían distinguir grupos de hepatocitos HDAG+. Aunque el HBsAg fue positivo en 12 de 17 explantes, la coexpresión de HBsAg y HDAG en hepatocitos fue un evento poco frecuente (< 0.1%) y no se detectó HBcAg en ninguno de los explantes. Todas las biopsias de reperfusión fueron negativas para los antígenos virales. En cuanto a las biopsias postrasplante ($n = 15$), todas fueron negativas para el HBsAg y HBcAg del VHB. Por el contrario, el HDAG se detectó en muestras de 4 pacientes en diferentes momentos: 3 días (P1, 4%), 1 mes (P2, $\leq 0,1\%$, 5 meses (P3, 2%) y en varios puntos entre los 2 días y los 3 meses (P4, rango 0,1-1%) después del TH. La mayoría de estos pacientes mostraban, en la muestra del explante, una elevada proporción de hepatocitos infectados por el VHD, en los que el HDAG se detectaba tanto en el citoplasma como en el núcleo. Además, se encontró coexpresión del HDAG y HBsAg en 2 de estos 4 explantes.

Conclusiones: La infección del injerto por el VHD es un evento frecuente en pacientes que presentan una elevada expresión de HDAG en el explante. La localización nuclear y citoplasmática del



HDAg en estos pacientes sugerirían una producción activa de viriones, que escaparía a la profilaxis con dosis altas de inmunoglobulina (HBIG). Los niveles bajos de expresión de HBsAg sugieren que el VHD requeriría cantidades mínimas de HBsAg para formar partículas infecciosas, siendo necesarios métodos más sensibles para poder dilucidar esta hipótesis.

124. VALOR DE LOS MARCADORES SEROLÓGICOS NO INVASIVOS EN LOS SUJETOS CON HEPATITIS CRÓNICA DELTA

A. Palom¹, M. Riveiro-Barciela^{1,2}, S. Rodríguez-Tajes³, C.A. Navascués⁴, J. García-Samaniego^{2,5}, S. Lens^{2,3}, M. Rodríguez⁴, R. Esteban^{1,2} y M. Buti^{1,2}

¹Servicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²CIBERehd, España. ³Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. ⁴Servicio de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁵Servicio de Hepatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La hepatitis crónica delta se asocia muy a menudo con fibrosis avanzada, que clásicamente se ha evaluado mediante biopsia, si bien cada vez los marcadores no invasivos la están sustituyendo. El objetivo fue valorar la utilidad de biomarcadores séricos (APRI, FIB-4) para identificar fibrosis avanzada, en una cohorte de sujetos anti-VHD positivos.

Métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo. Se consideró fibrosis avanzada según los niveles de elastografía de EASL para hepatitis crónica B (> 9 kPa si ALT normal; > 12 kPa si ALT elevada pero < 5x normalidad). Se evaluaron los biomarcadores séricos para identificación de fibrosis avanzada. Se comparó el score BEA de predicción de eventos clínicos con los valores de marcadores no invasivos.

Resultados: Se incluyeron 94 sujetos anti-VHD positivo: 61%varones, edad 47 ± 12 años, 77%caucásicos, 67%ARN-VHD detectable. La elastografía mostró en 36 (38%) fibrosis avanzada. Se observó una relación entre FIB-4 y elastografía y el riesgo leve/moderado/severo de eventos según el BEA score: elasticidad 7,5 vs 13,8 vs 30 kPa, $p < 0,001$; FIB-4: 1,27 vs 3,11 vs 6,25, $p = 0,001$. El área bajo la curva (ABC) para fibrosis avanzada de FIB-4 fue 0,83 (IC95% 0,74-0,92) y APRI 0,79 (IC95% 0,69-0,89). Los puntos con mayor índice Youden fueron FIB-4 ≥ 3,06 (sensibilidad 66,7%, especificidad 94,8%) y APRI ≥ 0,79 (sensibilidad 75,0%, especificidad 75,9%), siendo su rendimiento superior a los puntos de corte clásico (APRI ≥ 1,5 y FIB-4 ≥ 3,25) que presentaron una exactitud diagnóstica del 72% y 81% respectivamente (tabla). El rendimiento fue superior si ARN-VHD indetectable (ABC FIB-4 = 0,82, APRI = 0,82) que ARN-VHD detectable (ABC FIB-4 = 0,78, APRI = 0,72), posiblemente por niveles más altos de ALT (72 vs 31 UI/ mL, $p < 0,001$).

	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud diagnóstica
APRI ≥ 1,5 (clásico)	44,4%	89,7%	72,3%
APRI ≥ 0,79 (propuesta)	75%	75,9%	75,5%
FIB-4 ≥ 3,25 (clásico)	58,3%	94,8%	80,9%
FIB-4 ≥ 3,06 (propuesta)	66,7%	94,8%	84,0%

Conclusiones: El 38% de los sujetos anti-VHD positivo presentaban fibrosis avanzada. El FIB-4 permite descartar presencia de fibrosis; avanzada en la mayoría de los casos, con una especificidad del 95%

125. LA COINFECCIÓN POR VIH Y VHC REDUCE EL RIESGO DE DIAGNÓSTICO SUBÓPTIMO PERO AUMENTA EL RIESGO DE PERMANECER CON INFECCIÓN ACTIVA

C. Reygosa¹, F. Díaz-Flores², O. Crespo³, A. Hernández Bustabad¹, D. Morales Arráez¹, E. Quintero¹ y M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Laboratorio Central; ³Unidad Administrativa, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: Tras la aparición de los antivirales de acción directa, la efectividad del tratamiento en coinfectados (VHC+VIH) es equivalente a la de los mono infectados. Sin embargo, existen pacientes con diagnóstico subóptimo (anticuerpo positivo sin solicitud de RNA) y con RNA positivo que precisan ser evaluados, sin que se conozca si el porcentaje difiere entre mono infectados y coinfectados.

Métodos: Se analizaron dos cohortes de pacientes (2005-2007 y 2011-2012) con serología de VHC o RNA-VHC y se evaluó el porcentaje basal de pacientes con diagnóstico subóptimo y con RNA positivo realizando seguimiento hasta fallecimiento o finalización de recogida de datos. Se identificaron a los pacientes con coinfección por VIH. Se aplicó chi-cuadrado, t-Student, Kaplan-Meier y regresión logística.

Resultados: Se identificaron un total de 968 pacientes (74,1% hombres, 44,5 ± 12,5 años) con un 11,6% de coinfectados de los cuales basalmente el 60,1% con diagnóstico subóptimo y el 39,9% con RNA positivo. Tras una mediana de seguimiento de 8,3 años (rango 0-14,3), el 24,1% pasó a ser RNA negativo, 54% con diagnóstico subóptimo y 21,9% persistía RNA positivo. Los mono infectados comparados con los coinfectados tuvieron un porcentaje mayor de diagnóstico subóptimo (56% vs 39%) y menor de RNA positivo sin tratamiento (20% vs 39% $p < 0,001$). Las principales causas de no tratamiento en coinfectados fueron la pérdida de seguimiento (36%) y mala adherencia terapéutica (21%). La mortalidad global fue superior en el grupo de coinfectados (43,8% vs 24,5% $p < 0,001$) con un mayor número de eventos en el tiempo (log rank, $p < 0,001$), principalmente de causa infecciosa (36,7% vs 6,2% $p < 0,01$). El estado de coinfectado y ser usuario de drogas por vía parenteral fueron factores predictores para persistir con RNA positivo [HR: 2,502 IC95% (0,703-1,736) y HR: 6,523 IC95% (4,155-10,242)], respectivamente. Sin embargo, tener seguimiento en los últimos 36 meses ejercía como factor protector [HR 0,291 IC95% (0,168-0,504)].

Conclusiones: Ser coinfectado es un factor predictor para no ser tratado en nuestra cohorte de pacientes con diagnóstico subóptimo. Los pacientes coinfectados además de tener mayor mortalidad que los pacientes mono infectados, deben ser tratados si queremos prevenir nuevos casos de infección y alcanzar los objetivos de la OMS 2030.

126. EVALUACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS DE RESCATE EN PACIENTES CON HEPATITIS C Y SIN SEGUIMIENTO: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

A. Hernández Bustabad¹, D. Morales-Arráez¹, C. Reygosa Castro¹, O. Crespo², F. Díaz-Flores³, E. Quintero¹ y M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad administrativa; ³Servicio de Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: Un número elevado de pacientes con diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) permanece sin seguimiento y sin evaluación para recibir tratamiento. Su identificación y rescate dentro del sistema sanitario deben ser una prioridad para alcanzar los objetivos de la OMS 2030. Sin embargo, se desconoce cuál es la estrategia más eficiente para el rescate y atención

sanitaria de estos pacientes. Nuestro objetivo fue evaluar dos abordajes para conocer la estrategia más eficaz y eficiente de cara a poder implementarla en el resto de sujetos identificados en nuestra área de salud.

Métodos: A partir de un registro de pacientes de nuestra área de salud con serología positiva para VHC con carga viral desconocida o positiva durante los años 2005-07, 2011-12 y 2015-17 sin seguimiento, descartando los fallecidos, fueron asignados aleatoriamente (NCT04153708) hasta completar tamaño muestral ($n = 176$ en cada brazo) a una de las dos intervenciones: 1) contacto telefónico hasta en tres ocasiones para darle cita en consulta y 2) carta con cita por correo postal. Se evaluó la eficacia como tasa con la que acudieron a consulta y la efectividad por el uso de recursos de ambas estrategias. Análisis estadísticos con χ^2 , t-Student y regresión de Poisson.

Resultados: Se incluyeron un total de 352 sujetos entre ambas estrategias (74,6% hombres, media $51,3 \pm 13,3$ años) sin diferencias de sexo y edad entre ellos. Un 45,5% de los pacientes de la estrategia 1 con los que se estableció contacto telefónico acudieron a la cita de rescate en consulta (mediana 9 días, rango 1-17), frente al 24,2% ($p = 0,016$) de la estrategia 2 (12 días, rango 11-13). En la estrategia 1, se consiguió establecer contacto telefónico para dar cita en el 43,3% de los sujetos; mientras que en el resto: el 38,7% de los contactos no contestaron la llamada, en el 8,7% el número de teléfono no correspondía con el titular y el 9,3% no desearon participar. Por el contrario con la estrategia 2 (solo el 11% de las cartas fueron devueltas por error en la dirección domiciliar) fueron un 89% de cartas enviadas las que alcanzaron destino correcto ($p < 0,001$). Para evaluar la eficiencia de ambas estrategias, se analizó la ratio de contactos (n° de llamadas telefónicas y envío de correos postales) necesarios para que un paciente acuda a consulta, siendo en el envío de carta por correo postal, de 4:1, frente a la llamada, 11:1 (OR 3,03, IC95% (1,653- 5,549), $p < 0,001$).

Conclusiones: El rescate de pacientes con diagnóstico de hepatitis C sin seguimiento es factible mediante ambas estrategias siendo más eficaz la estrategia a través del contacto telefónico, si bien la estrategia por correo postal es más eficiente.

127. MORTALIDAD Y OPORTUNIDAD PERDIDA DE ATENCIÓN SANITARIA EN PACIENTES CON HEPATITIS C Y DIAGNÓSTICO SUBÓPTIMO

A. Hernández Bustabad¹, D.E. Morales Arraez¹, O. Crespo, F. Díaz-Flores³, C. Reygosa Castro¹, E. Quintero¹ y M. Hernández-Guerra¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad administrativa; ³Servicio de Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción: Los pacientes con infección activa (RNA positivo) por el virus de la hepatitis C (VHC) y con diagnóstico subóptimo (anticuerpos anti-VHC sin RNA conocido) tienen mayor riesgo de progresión de la fibrosis y presentación tardía de la enfermedad. Estos pacientes, en su mayoría, pese a ser usuarios activos del sistema sanitario, no son seguidos ni tratados del VHC, entendiéndose este escenario como oportunidades perdidas de atención sanitaria. Existen pocos datos sobre mortalidad y oportunidades perdidas en esta población, siendo relevante para identificar y planificar estrategias adecuadas de rescate.

Métodos: Se evaluaron pacientes con RNA realizado y/o con serología para VHC (anti-VHC) positivo en tres cohortes (durante los años 2005-07, 2011-12 y 2015-17) en nuestro laboratorio de referencia. Se clasificaron en cuatro grupos según la realización del RNA y su resultado, y se realizó seguimiento hasta fallecimiento o última visita. Se recopilaron variables clínicas para evaluar la mor-

talidad, tipo de asistencia sanitaria y área de influencia sanitaria. Análisis estadísticos con χ^2 , t-Student y curvas Kaplan-Meier.

Resultados: Se identificaron 3.062 pacientes (74,3% varones, media $44,5 \pm 14,6$ años) que cumplían criterios. Tras una mediana de seguimiento de 8,32 años (rango 0-14,3) los pacientes se clasificaron en "RNA negativo basal" ($n = 621$; 20,3%, "RNA negativo durante el seguimiento" ($n = 634$; 20,7%, "RNA positivo" ($n = 594$; 19,4%) y "anti-VHC positivo sin RNA" ($n = 1213$; 39,6%). En total, 634 (20,7%) pacientes fallecieron; 8,6%, 7,2%, 35,1% y 27,2% en cada grupo, respectivamente (log rank 79,3, $p < 0,001$). Las complicaciones de la cirrosis fueron la principal causa de muerte (33,9%), representando el 10,3%, 13%, 46,3% y 31,5% en cada grupo. Entre aquellos sujetos vivos con RNA positivo y/o diagnóstico subóptimo con pérdida de seguimiento susceptibles de ser rescatados por nuestro sistema sanitario ($n = 1.807$), actualmente el 54,2% permanece inscrito con tarjeta sanitaria en la misma área de salud. Estos pacientes usaron los servicios sanitarios para citas médicas y/o analíticas en los últimos 36 (64,8%), 12 (50,4%) y 6 meses (34,6%). La cohorte de años 2015-17 mostró menor mortalidad frente a la cohorte 2011-12 y, a su vez, sobre la de años 2005-07 (8,3 vs 15,1 vs 31,7%, $p < 0,001$), menor tasa de diagnóstico subóptimo (26,3 vs 37,9 vs 47,6%, $p < 0,001$) y mayor tasa de pacientes que permanecen en el mismo área sanitaria (66,1 vs 65,1 vs 36,4%, $p < 0,001$).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran una mayor mortalidad entre los pacientes con infección activa y diagnóstico subóptimo de VHC, siendo las complicaciones de la cirrosis la principal causa de muerte. Los pacientes vivos son susceptibles de ser rescatados y vinculados nuevamente a la asistencia sanitaria, pero se necesitan planes regionales de colaboración bien diseñados para conseguir una microeliminación eficiente entre los pacientes previamente diagnosticados y perdidos en el seguimiento.

128. ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA RESPUESTA A LA VACUNA DE LA HEPATITIS B A UNA DOSIS DOBLE (40 MCG) Y PAUTA ACELERADA EN PACIENTES CON CIRROSIS AVANZADA

S. Rodríguez Tajés^{1,2}, A. Pocurull¹, A. Alonso¹, S. Lens^{1,2}, Z. Mariño^{1,2}, A. Vilella³ y X. Forns^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. ²CIBEREHD, España. ³Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción: La vacuna contra la hepatitis B (VHB) está recomendada en adultos con alto riesgo de infección por VHB, incluidos aquellos con cirrosis (CH), para evitar que la infección por VHB pueda desencadenar complicaciones graves o la muerte. Sin embargo, en los pacientes con CH la tasa de respuesta a la vacuna a dosis habitual es baja debido a su disfunción inmunológica.

Objetivos: Evaluar la respuesta a la vacuna a dosis doble (40 ug) y pauta acelerada (0-1-2 meses) en pacientes con CH descompensada.

Métodos: Estudio prospectivo en el que se analizó el estado de inmunidad contra el VHB en todos los pacientes con CH ingresados en la planta de hepatología entre marzo de 2017 y abril de 2019. A los pacientes anti-HBs y anti-HBc negativo y sin criterios de exclusión (infección por VHB, más de 75 años, CHC BCLC B-D, expectativa de vida inferior a 3 meses) se les ofrecía vacunarse. La primera dosis de la vacuna HBVaxpro 40 ug se administraba durante el ingreso, y en el mes 1 y 2 en el servicio de Medicina Preventiva. Tras el primer ciclo se comprobaba la respuesta y a aquellos con anti-HBs < 10 U/ml se les repetía la misma pauta de vacunación (40 ug, 0-1-2 meses).

Resultados: Se analizaron 496 pacientes; 91 (18,3%) eran anti-HBs positivos, y en 182 (45%) se desestimó la vacunación por crite-

rios de exclusión. Se indicó la vacuna a 207 pacientes. Noventa y nueve (48%) completaron la primera tanda de vacunación, 28 fallecieron o se trasplantaron, 55 nunca acudieron y 25 no completaron la tanda por decisión propia o por pérdida de seguimiento. Así, la tasa de aceptación fue del 56% (51% en consumidores de enol y 69% en el resto, $p < 0,05$). De los 99, el 63% eran hombres, edad 61 (54-67) años. Las principales causas de CH fueron enol (45%), VHC (18%), NASH (14%) y autoinmune (8%). El 72% tenían un estadio de Child-Pugh B o C, un 32% tenían diabetes, un 33% eran fumadores y el 23% enol activos. Por protocolo, la respuesta a la primera tanda de vacunación fue del 22% y tras la segunda aumentó al 61% (respuesta a la segunda tanda 43%). El 19% presentó una repuesta mayor a 100 UI/ml. Por intención de tratar la respuesta fue del 20,3% (42 de los 207 pacientes). No se encontraron diferencias en la respuesta según el estadio de Child-Pugh (68%, 62% y 50% para Child-Pugh A, B y C respectivamente). El único factor predictor de no respuesta fue la etiología autoinmune (0% en la primera tanda y 40% en la segunda por protocolo).

Conclusiones: Más del 80% de los pacientes con CH ingresados en un servicio de hepatología de referencia no estaban protegidos contra el VHB. La respuesta a la vacuna a dosis doble y tanda acelerada fue baja (22%), aunque mejoró significativamente (61%) tras la segunda tanda. Los datos por intención de tratamiento refuerzan los consensos de las guías clínicas, que aconsejan la vacunación contra el VHB en pacientes con hepatopatía crónica antes de que desarrollen una CH avanzada (con tasas de respuesta superiores y mejor adherencia).

129. UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO DEL VHE EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS AGUDA E (HAE)

V. Jiménez-Beltrán¹, C. Castelló-Abietar², N. Rodríguez-Ferreiro¹, P. Flórez¹, A. Nieto-Jara¹, C. del Caño¹, Á. Suárez-Nora¹, L. González-Diéguez¹, M. Rodríguez², C. Álvarez-Navascués¹, S. Melón² y M. Rodríguez¹

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción: El diagnóstico estricto de HAE se basa en la presencia de RNA-VHE con o sin antiVHE-IgM. Sin embargo, dada la corta duración de la viremia, la presencia de antiVHE-IgM en un paciente con hepatitis aguda (HA) es usada como criterio diagnóstico, pese a las limitaciones de este marcador en el diagnóstico de infección aguda.

Objetivos: Conocer el comportamiento del AgVHE en una serie de pacientes con hepatitis aguda.

Métodos: Se determinó AgVHE en 27 pacientes diagnosticados de HAE por la presencia de antiVHE-IgM, en 10 pacientes con hepatitis aguda A (HAA), antiVHA-IgM positivo y en 10 pacientes con hepatitis aguda de probable origen tóxico (HAT). La determinación se realizó en la muestra obtenida en el diagnóstico en todos los casos y en una segunda muestra obtenida 3 meses después en 14 de los pacientes con HAE. El diagnóstico de HA se basó en ALT > 5xLSN. El AgVHE se determinó por ELISA (Wantai, Beijing, China), así como el antiVHE-IgM (DiaPro, Milán, Italia). La determinación de RNA-VHE se realizó mediante RT-PCR.

Resultados: De los pacientes con HAE, 89% varones, edad 57 años (47-65), 7 (26%) habían recibido trasplante. La hepatitis fue ictericia en el 52% grave en el 18% ALT 1.294 UI/ml (554-2.967), BT 4,2 mg/dl (1,6-10,6) y evolucionó a cronicidad en 5 (18%), todos trasplantados. El RNA-VHE fue positivo en 15/27 (55,5%) y el AgVHE en 24/27 (89%). Todas las muestras RNA-VHE positivo fueron AgVHE positivo. En trasplantados, el RNA-VHE fue positivo en 57% y el AgVHE en 100%. Los 3 pacientes antiVHE-IgM positivo y AgVHE ne-

gativo tuvieron niveles de ALT más bajos que los que fueron AgVHE positivo (582 vs 1.526), así como mayor nº de días desde el inicio de los síntomas hasta la determinación (6 vs 2). En la muestra obtenida 3 meses después del diagnóstico, el antiVHE-IgM fue positivo en 16/17 (94%) casos y el AgVHE en 3/14 (21%), todos con evolución a cronicidad. La positividad a los 3 meses en pacientes con infección autolimitada fue del 99% para el antiVHE-IgM y del 0% para el AgVHE. Los pacientes con HAA fueron todos varones, 45 años (28-48), todas ictericias, ALT 2.806 UI/ml (1.936-2.806) y BT 6,3 mg/dl (4,8-11). El AgVHE fue negativo en todos. Los pacientes con HAT fueron 70% mujeres, 55 años (45-63), 60% ictericias, ALT 1.754 UI/ml (900-1.555) y BT de 6,3 mg/dl (0,7-8,4). En todos los casos el AgVHE fue negativo.

Conclusiones: El AgVHE está presente al diagnóstico de HAE antiVHE-IgM positivo en una proporción muy superior a la del RNA-VHE y lo está en todos los casos RNA-VHE positivo, por lo que debería sustituir a este marcador en el diagnóstico de HAE. La duración de la antigenemia es inferior a la del anti-VHE IgM, lo que ofrece ventajas en el diagnóstico de infección aguda, pero es posible que esta corta duración impida en algunos casos el diagnóstico de HAE. En consecuencia, el AgVHE debería ser incorporado, junto al antiVHE-IgM, al perfil serológico para el diagnóstico etiológico de las hepatitis agudas.

130. MODELO EXTERNALIZADO DE CRIBADO Y ACCESO AL TRATAMIENTO CONTRA LA HEPATITIS C EN EL MAYOR CENTRO DE REDUCCIÓN DE DAÑOS DEL ÁREA DE BARCELONA

S. Lens^{1,2}, A. Miralpeix³, M. Gálvez³, E. Martró^{4,5}, N. González⁶, S. Rodríguez-Tajes^{1,2}, Z. Mariño^{1,2}, N. Ibáñez⁷, V. Saludes^{4,5}, J. Reyes^{5,8}, X. Majó⁷, J. Colom⁷ y X. Forns^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ²Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España. ⁴Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ⁵Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España. ⁶REDAN-La Mina. Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Barcelona, España. ⁷Subdirección General de Drogodependencias, Departamento de Salud, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España. ⁸Centro de Estudios Epidemiológicos sobre las ETS y Sda de Catalunya (CEEISCAT), Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción y objetivos: Para lograr los objetivos de eliminación del virus de la hepatitis C (VHC) de la OMS en los próximos años es preciso mejorar el acceso al tratamiento de las personas que se inyectan drogas (PID). Este proyecto evalúa si un modelo externalizado de consulta de Hepatología es eficaz para cribar y tratar a las PID con consumo activo en el mayor centro de reducción de daños del área de Barcelona.

Métodos: Detección de la infección VHC mediante pruebas point-of-care de anticuerpos y ARN (GenXpert®), estadije de fibrosis hepática (FibroScan® portátil), dispensación de terapia antiviral y evaluación de respuesta virológica sostenida (RVS12) en el centro. Se recogió sangre seca (DBS) al inicio del estudio, RVS12 y cada 6 meses para diferenciar fracaso virológico de reinfección. La adherencia se evaluó mediante visitas diarias o semanales.

Resultados: Se han incluido 375 individuos de forma prospectiva, 236 (63%) aceptaron el cribado VHC y 155 (66%) presentaron viremia positiva. De estos, 100 pacientes (65%) iniciaron tratamiento antiviral: mediana de edad de 42 años (P₂₅-P₇₅ 35-47), el 87% eran

hombres, el 40% extranjeros, el 37% no tenían hogar y el 65% habían estado previamente en prisión. En el momento de iniciar tratamiento, un 67% inyectaba drogas diariamente (51% más de una vez al día) a pesar de que el 39% estaba en terapia de sustitución de opiáceos. Con respecto a prácticas de riesgo, el 30% refería compartir agujas o parafernalia y el 45% tener relaciones sexuales sin protección. Un 39% consumía alcohol de forma concomitante [4 (2-8) unidades/día]. Únicamente 10/80 (12%) de aquellos con infección conocida habían recibido terapia antiviral previa. Además, un 17% presentaba coinfección por VIH aunque tan solo 8 recibían tratamiento antirretroviral. El valor basal de rigidez hepática fue 6,3 (4,9-7,8) kPa, un 14% presentaban fibrosis avanzada (>9,5 kPa). Todos los pacientes recibieron tratamiento pangenotípico durante 8-12 semanas. Los resultados preliminares mostraron >80% de adherencia al tratamiento en la mayoría de los pacientes (71,3%) y una tasa de RVS12 del 80% sin diferencias en cuanto al tipo o duración de terapia antiviral. La incidencia preliminar de infección fue del 12%. A pesar de que el hábito de consumo persistió en el 90% de los pacientes tratados, la frecuencia de consumo se redujo en un 40%.

Conclusiones: Este modelo de atención centrado en el paciente demuestra que el tratamiento contra el VHC se puede administrar con éxito a poblaciones difíciles como PQID con prácticas de alto riesgo. No obstante, es relevante mantener intervenciones educativas y preventivas así como cribado periódico para reducir la transmisión del VHC.

131. MICROELIMINACIÓN MÁS ALLÁ DE LOS MUROS DE LA PRISIÓN: SUJETOS CONDENADOS A PENAS NO PRIVATIVAS DE LIBERTAD, CRIBADO Y TRATAMIENTO INMEDIATO ASISTIDO CON NAVEGADOR Y TELEMEDICINA

S. Llerena^{1,2}, J. Cabezas^{1,2}, M. Mateo³, R. Álvarez³, M.M. Fernández³, C. Cobo⁴, A. Cuadrado^{1,2} y J. Crespo^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. ²Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. ³Servicio Médico, Centro de Inserción Social José Hierro, Santander, España. ⁴Servicio Médico Centro Penitenciario El Dueso, Santoña, España.

Introducción y objetivos: La población penitenciaria española se compone de dos grupos: aquellos que ingresan en prisión y los condenados a penas no privativas de libertad. Este último no ha sido estudiado. Los objetivos de este estudio son: 1. Descripción de esta población a nivel social, educativo, comorbilidades médicas y psiquiátricas. 2. Cribado y tratamiento del VHC en esta población. 3. Enlazar a esta población con programas de atención sanitaria para el manejo de las comorbilidades médicas, psiquiátricas y sociales.

Métodos: Estudio observacional prospectivo, en el que la población a estudio es toda aquella persona condenada a penas no privativas de libertad que acude al Centro de Inserción Social José Hierro (Santander) desde junio de 2019 hasta junio de 2021, entre 18 y 79 años y que den su consentimiento. Asistidos por el equipo médico y el navegador del centro se realiza el cribado sistemático de VHC mediante detección de anticuerpos por Oraquick® y aquellos positivos se detecta carga viral mediante GeneXpert® en sangre capilar. Todos los casos con carga viral detectable, son puestos en contacto con la consulta hepatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por telemedicina e iniciando tratamiento antiviral. La figura del Navegador facilita la continuidad asistencial tanto médica como social de estos individuos (acompañamiento a consultas, adherencia al tratamiento, etc.)

Resultados: Hasta el momento, se ha invitado a participar a 327 personas, 308 de ellos han sido cribados del VHC (aceptación del

94,2%). La prevalencia de antiVHC+ ha sido de 7,8% (24), lo que representa 5 veces la población general y de carga viral detectable del 3,2% (10), por encima de 10 veces la prevalencia de la viremia en la comunidad. En 16 de ellos ya se conocía antiVHC+ previamente (5,2%). Todos los pacientes han iniciado tratamiento antiviral bien en la unidad de hepatología o de infecciosas en caso de los coinfectados VIH detectados. En cuanto a las comorbilidades que presentaban se detectaron problemas relacionados con abuso de sustancias en 148 (48%), sospecha de trastorno mental grave en 25 (8,1%), estancia previa en prisión en 60 (19,5%). Se encuentran en seguimiento por Navegador en la actualidad por infección VHC o por otras comorbilidades 54 pacientes (16,5%).

Conclusiones: La población que cumple penas no privativas de libertad es un grupo complejo, difícil de abordar y con alta prevalencia de infección por VHC. Abordajes de microeliminación como este utilizando estrategias de diagnóstico rápido, telemedicina y el Navegador son necesarias en estas poblaciones vulnerables y complejas.

132. EVALUACIÓN DE LA ESTEATOSIS Y LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON VHC TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

L.V. Gutiérrez Gutiérrez, M. Morán Ortiz de Solorzano, A. Varela Silva, R. Calvo Hernández, B. Polo Lorduy, A. González Guirado y J.C. Porres Cubero

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Introducción: La esteatosis hepática es un hallazgo frecuente en la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) que puede influir en el pronóstico de la enfermedad, al condicionar una progresión más rápida de la cirrosis hepática y aumentar la presencia de algunas enfermedades extrahepáticas, que pueden contribuir a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. En este estudio se pretende determinar la prevalencia de la esteatosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica por VHC, tratados con antivirales de acción directa (AAD) y que presentaron respuesta viral sostenida (RVS), así como sus cambios secuenciales en el tiempo y su relación con la fibrosis hepática.

Métodos: Se usó la elastografía de transición con el parámetro de atenuación controlada (CAP) para evaluar la esteatosis hepática a un año, dos años y tres años de la RVS, así como la fibrosis hepática antes y después del tratamiento. Se excluyeron pacientes genotipo 3 o con otras causas secundarias de esteatosis hepática.

Resultados: Se incluyeron 153 pacientes. La prevalencia de la esteatosis hepática al año de la RVS fue de 44% y de la fibrosis hepática del 53%. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la media del CAP (dB/m) al año, con los dos ni los tres años de la RVS (un año posRVS 264,6 (72), dos años posRVS 264,4 (91), tres años posRVS 290,7, $p > 0,05$). La rigidez hepática (kPa) disminuyó significativamente un año después de la RVS y continuó mejorando hasta los dos años (pretratamiento 15,3 (11), al año posRVS 10,3 (7,3), dos años posRVS 7,8 (7,6), $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas en la fibrosis hepática al año de la RVS entre el grupo con esteatosis y el que no tenía esteatosis luego de la RVS ($p > 0,13$). Los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y gamma glutamil transpeptidasa disminuyeron al alcanzar la RVS ($p < 0,001$), como también aumentaron los niveles de albúmina ($p < 0,009$).

Conclusiones: La prevalencia de la esteatosis hepática un año después de la RVS lograda con AAD es elevada, por lo que se podría aconsejar su búsqueda activa por la posible implicación clínica y pronóstica en estos pacientes. Además, se observó una mejoría significativa de la fibrosis hepática al año de la RVS, que continuó hasta los dos años, y que se acompañó de una disminución de los

parámetros necroinflamatorios hepáticos y un aumento de los parámetros que pueden evaluar la función hepática. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre la magnitud de la disminución de la fibrosis hepática al año de la RVS y la presencia o no de esteatosis hepática, como tampoco entre el promedio de la esteatosis a los dos años y tres años de la RVS, aunque sí se observó una tendencia al alza de la misma.

133. LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (AAD) CONTRA EL VHC HAN MODIFICADO SUSTANCIALMENTE EL PERFIL DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS QUE REQUIEREN HOSPITALIZACIÓN

S. Rodríguez Tajés^{1,2}, A. Pocurull¹, J. Castillo¹, G. Casanova¹, L. Vega¹, S. Lens^{1,2}, Z. Mariño^{1,2} y X. Forns^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. ²CIBEREHD, España.

Introducción y objetivos: La eficacia del tratamiento de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD) ha causado un gran impacto en la composición de las listas de espera de trasplante hepático (Crespo et al, J Hepatol 2018). No obstante, existen muy pocos datos sobre su efecto en el perfil de pacientes con cirrosis hepática (CH) que requieren hospitalización. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto que los AAD han tenido en un Servicio de Hepatología.

Métodos: Revisión de todos los ingresos hospitalarios por CH en un servicio de hepatología de un centro de referencia desde 2011 hasta 2019. Se excluyeron los ingresos de pacientes con hepatitis aguda, de trasplantados hepáticos y de aquellos sin un diagnóstico de CH. Para el análisis se explotaron los datos del Sistema SAP recogiendo, entre otras, variables demográficas, causa de ingreso, días de ingreso, requerimiento de cuidados intensivos, y evolución (alta, muerte). La etiología de la CH y el diagnóstico por VHC se revisaron por duplicado (datos registrados en SAP y validados por un facultativo de forma individual).

Resultados: Hasta el momento se han obtenido datos de los años 2011, 2014, 2017 y 2018. Se han analizado 4.859 ingresos de un total de 6.922, correspondientes a un total de 2.279 pacientes. Tras aplicar los criterios de exclusión, se analizan 3.908 ingresos (1.333, 677, 1.095 y 893 por año respectivamente), correspondientes a 2.214 pacientes con CH. Se constató un descenso significativo en el número y proporción de ingresos correspondientes a pacientes con VHC (47% en 2011, 52% en 2014, 35% en 2017 y 31% en 2018, $p < 0,01$), en el número y proporción de pacientes que ingresaron por cirrosis VHC (50% en el 2011, 48% en el 2014, 35% en el 2017 y 33% en 2018, $p < 0,01$), así como en la razón del total de días de ingreso por año (43% 50% 36% y 27% respectivamente, $p < 0,01$). La proporción de pacientes VHC con ARN-VHC positivo se redujo significativamente del 93% en 2011 a un 31% en 2018, $p < 0,01$. Fue muy relevante constatar una reducción significativa en los episodios que requirieron ingreso en cuidados intensivos atribuibles a pacientes cirróticos por VHC (del 42% en 2011 al 27% en 2018, $p < 0,01$). Todo ello tuvo un gran impacto en la mortalidad atribuible a CH por VHC, cuyo peso relativo se redujo significativamente (49% 63% 33% y 26% por año, $p < 0,01$). Contrariamente, los ingresos debidos a CH por NASH se incrementaron significativamente (1,7% 2,8% 10,3% y 9,6% en 2011, 2014, 2017 y 2018 respectivamente), así como los debidos a CH autoinmune (1,3% 2,4% y 4,5% respectivamente).

Conclusiones: La eficacia de los AAD en el tratamiento de la hepatitis C ha reducido de forma significativa el peso que la CH por VHC tiene en las Unidades de Hepatología. Ello se constata también por un descenso en el requerimiento de cuidados intensivos y en la menor mortalidad atribuida a dicha patología.

134. INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C EN UNIDADES DE ATENCIÓN AL DROGODEPENDIENTE. CIRCUITO DE ATENCIÓN ESPECÍFICO Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

S. Acosta-López¹, L.G. Santiago Gutiérrez², J.C. Fernández Molina³, T. de la Rosa Vilar², M. Lara Pérez⁴, P. Díaz Ruiz⁵, A. la Serna Ramos⁶, M.Á. Rodríguez Pérez², R. Suárez Darías⁶, M.C. Alfonso Castillón⁶, A. González Rodríguez¹, T. Santana Rodríguez², C. Cabrera Hernández², D. Rodríguez Galloway², A. Tejera Estévez², J. Alcoba Flórez⁴, A. Arencibia Almeida¹, F.J. Merino Alonso⁵ y F.A. Pérez Hernández¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Microbiología;

³Servicio de Farmacia; ⁴Enfermería, Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. ⁵Adicciones San Miguel, Tenerife, España. ⁶Asociación Norte de Tenerife de Atención a las Drogodependencias, Tenerife, España.

Introducción: La OMS tiene como objetivo eliminar la infección por virus de hepatitis C (VHC) antes de 2030. La disponibilidad de los antivirales de acción directa (DAA) como tratamiento eficaz y seguro permite plantear este objetivo. La población atendida en las Unidades de Atención al Drogodependiente (UADs) tiene alta prevalencia de VHC y baja adhesión al sistema sanitario.

Objetivos: 1. Evaluar la aplicabilidad de un circuito asistencial diseñado específicamente con el objetivo de eliminar VHC en pacientes atendidos en las UADs. 2. Analizar las características de esta población. 3. Conocer las tasas de curación (SVR) con este plan.

Métodos: Estudio observacional y prospectivo basado en Práctica Clínica Real. Fueron analizadas las características basales de los pacientes (edad, sexo, experiencia o no con tratamientos previos, genotipo viral, estadio de fibrosis hepática) y la adherencia al tratamiento (asistencia a la primera consulta hospitalaria, finalización del tratamiento, SVR). El circuito diseñado incluye: 1) Intervención biopsicosocial y extracción de sangre capilar (técnica de "gota seca") en las UADs en usuarios con o sin diagnóstico previo (screening) de infección por VHC, 2) Determinación hospitalaria del RNA a partir de la muestra de sangre capilar extraída. Comunicación de resultados a las UADs y cita en las 3 semanas siguientes en una única consulta hospitalaria (historia clínica, analítica basal, elastografía hepática y dispensación del tratamiento), 3) Seguimiento, custodia, administración y vigilancia del tratamiento bajo observación en las UADs. 4) Confirmación de SVR mediante técnica de "gota seca" en las UADs o a través de venopunción en la consulta hospitalaria.

Resultados: Han iniciado tratamiento 114 pacientes, mayoritariamente varones (90%), entre 40 y 60 años (media 49,6), naïves al tratamiento (91%), con representación predominante de genotipo 1 a (41%), 3 (31%) y 4 (17%). Casi la mitad de ellos (44%) presentó fibrosis avanzada o cirrosis. El 94% de los pacientes remitidos tras la extracción de "gota seca" acudió a la consulta hospitalaria (67/72 en la primera cita). En el 93% (71/76) de los pacientes que han llegado a final de tratamiento disponemos de carga viral negativa en ese momento. Hasta ahora, 27 pacientes han completado seguimiento, y de ellos en 25 (92,6%) se ha demostrado SVR. No ha existido ningún fallo virológico (SVR 100% PP).

Conclusiones: 1. Un circuito específico basado en la actuación interdisciplinar y la atención a las necesidades específicas de la población de las UADs consigue una adhesión a tratamiento de HCV superior al 90%. 2. La población con HCV atendida en las UADs son mayoritariamente varones entre 40 y 60 años, naïves y con elevada representación de genotipos 1 a, 3 y 4. Más del 40% tienen fibrosis avanzada o cirrosis. 3. Acercando la atención al paciente de la UAD se consiguen tasas de curación (ITT) superiores al 90%.

135. VALIDEZ DEL FIBROSCAN HEPÁTICO Y ESPLÉNICO PARA LA VALORACIÓN DE VÁRICES ESOFÁGICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC TRATADOS CON ANTIVIRALES ORALES

C. Muñoz Codoceo, M. Amo Peláez, A. Martín Algibez, M.L. Manzano e I. Fernández Vázquez

Unidad de Hepatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción: El objetivo de este estudio fue evaluar la medición de la rigidez del hígado y el bazo mediante elastografía de transición, para la predicción de várices esofágicas, en pacientes con cirrosis hepática asociada al VHC tratados con los nuevos agentes antivirales de acción directa.

Métodos: Estudio observacional y transversal que incluyó aquellos pacientes con cirrosis hepática por VHC compensada que habían alcanzado una respuesta virológica sostenida tras el tratamiento con antivirales orales de acción directa. A cada paciente se le realizó una medición de la rigidez hepática y del bazo, ecografía abdominal completa y esofagoduodenoscopia. Así mismo, se analizaron datos clínicos y analíticos, y marcadores no invasivos como el modelo predictivo llamado "Liver stiffness-spleen diameter to platelet ratio score (LSPS)", el "varices risk score (VRI)" y el índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo.

Resultados: Se incluyeron setenta y cinco pacientes de forma consecutiva. Los valores del FibroScan® hepático (12,8 vs 21,5; $p = 0,003$), del FibroScan esplénico (32 vs 46,05; $p = 0,01$), LSPS (0,93 vs 2,22; $p = 0,0003$), índice número de plaquetas/diámetro mayor del bazo (1.272,7 vs 829,7; $p = 0,01$) y el VRI (-3,9 vs -1,02; $p = 0,0004$) mostraron diferencias significativas entre los pacientes sin/ con várices esofágicas. El mejor punto de corte para descartar la presencia de várices esofágicas fue de 11,4 kPas para la medición de la rigidez hepática y de 39,1 kPas para la medición de la rigidez del bazo. Sin embargo, la precisión diagnóstica fue moderada (AUROC: 0,606 y 0,644 respectivamente). La combinación de los diferentes parámetros no invasivos analizados no mejoró significativamente el rendimiento global de estas pruebas.

Conclusiones: La medición de la rigidez del hígado y el bazo mediante FibroScan® mostró resultados subóptimos para la evaluación no invasiva de várices esofágicas en pacientes cirróticos con VHC tratados con agentes antivirales de acción directa. Nuestros resultados sugieren que, por el momento, los métodos no invasivos no pueden sustituir a los procedimientos estándar para predecir la presencia de várices esofágicas en esta subpoblación.

136. BENEFICIOS CLÍNICOS Y AHORRO DE COSTES DE LA APLICACIÓN DE UNA ESTRATEGIA SIMPLIFICADA PARA EL TRATAMIENTO DE 8 SEMANAS CON GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (G/P) EN PACIENTES CON HEPATITIS C, NAÏVE Y NO CIRRÓTICOS. ESTUDIO JUST SIMPLE DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN ESPAÑA

J. Turnes Vázquez¹, D. Rincón Rodríguez², J.L. Calleja Panero³, M. Delgado Blanco⁴, J.M. Rosales Zabal⁵, R.J. Andrade Bellido⁶, M.L. Manzano Alonso⁷, J. Salmerón Escobar⁸, M.Á. López Garrido⁹, M. Calvo Sánchez¹⁰, J. Gómez-Camarero¹¹, E. Molina Pérez y A. Oliveira Martín¹³

¹Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra & IIS Galicia Sur, Pontevedra, España.

²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CIBEREHD, Universidad Complutense de Madrid, España. ³Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ⁴Hospital Universitario de A Coruña, España. ⁵Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Costa del Sol, Marbella, España.

⁶Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Instituto de

Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas CIBEREhd, Universidad de Málaga, España. ⁷Departamento de Hepatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁸Universidad de Granada, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Segovia, España. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Burgos, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela, España. ¹³Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España.

Introducción: Hasta la aparición de los nuevos antivirales de acción directa los tratamientos para la hepatitis C (VHC) requerían una monitorización muy estrecha por parte del especialista. Esto implicaba la realización de múltiples visitas y pruebas para asegurar un correcto diagnóstico y manejo de la enfermedad. El uso de tratamientos pangenotípicos de corta duración (8 semanas) junto con la implementación de una estrategia simplificada que combina el diagnóstico en un solo paso (D1SP) y baja monitorización, mejoraría la eficiencia en el manejo de la hepatitis C, reduciendo la carga asistencial de clínicos, farmacéuticos y pacientes sin comprometer la eficacia.

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo donde participaron 12 hospitales. Se incluyeron pacientes adultos, naïve, sin cirrosis, GT 1-6 diagnosticados de infección por VHC con D1SP a los que se les pauta G/ P 8 semanas con una baja monitorización (visita basal y visita 12 posttratamiento) entre abril y noviembre de 2018.

Objetivos: Evaluar los costes directos reales no farmacológicos asociados a esta estrategia combinada simplificada, describir el perfil del paciente, y evaluar la efectividad y seguridad de G/ P en vida real. Los costes individuales se obtuvieron de bases de datos públicas y estudios de costes.

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes en el estudio. El 48,6% fueron mujeres con 53 años de media de edad, el 12,9% fueron Gt3. La mediana de grado de fibrosis fue 5,4 kPa y la mediana de FIB 4 fue de 1,23. La efectividad de G/ P fue del 100% (66/ 66) (ITTm) y del 94,3% (66/ 70) (ITT). Un paciente discontinuó prematuramente el tratamiento y en 3 pacientes no se obtuvieron datos de seguimiento. No hubo discontinuaciones por razones de seguridad de G/ P, acontecimientos adversos graves, ni se notificaron anomalías de laboratorio de grado 3. Los costes directos no farmacológicos estimados de una estrategia tradicional para un tratamiento de 8 semanas son de 1.722-2.152€ (diagnóstico tradicional y de 1 a 2 visitas extras durante la monitorización) y para un tratamiento de 12 semanas entre 2.152-2.582€ (diagnóstico tradicional y de 2 a 3 visitas extras). El coste medio real por paciente tratado de forma simplificada fue de 1.146,51€ ($\pm 151,44$). El 7,1% (5/ 70) utilizó recursos sanitarios adicionales a esta estrategia. En el 68,5% de los casos se dispensó la medicación de G/ P en más de una visita a farmacia.

Conclusiones: El tratamiento de la hepatitis C con G/ P 8 semanas permite aplicar una estrategia simplificada en la evaluación y monitorización del paciente que conlleva, entre otros beneficios, un ahorro sustancial de costes sin afectar la efectividad y seguridad observada con estrategias tradicionales en otros estudios en vida real.

137. ANÁLISIS DE LA FRECUENCIA Y FENOTIPO DE LOS LINFOCITOS T REGULADORES EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C TRAS UNA TERAPIA LIBRE DE INTERFERÓN

E. Perpiñán, I. Jordán, M. García-López, M.C. Londoño, Z. Mariño, S. Lens, C. Bartres, S. Pérez del Pulgar, X. Forns y G. Koutsoudakis

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

Introducción: La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) aumenta la frecuencia de los linfocitos T reguladores CD4+ (Tregs), que se asocia a la inhibición de la inmunidad antiviral y progresión de la enfermedad hepática. Los antivirales de acción directa (AAD) logran altas tasas de respuesta virológica sostenida (RVS), independientemente del grado de fibrosis. Dado que el hígado juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune, la presencia de cirrosis hepática *per se* podría tener un impacto en el número y el fenotipo de los Tregs a pesar de lograr RVS.

Objetivos: Analizar los posibles cambios en la frecuencia y fenotipo de los Tregs durante y tras el tratamiento con AAD en pacientes infectados por el VHC con y sin cirrosis.

Métodos: Se incluyeron 52 pacientes con hepatitis crónica C (21 con cirrosis y 31 sin cirrosis). Mediante citometría de flujo se analizó la proporción y el fenotipo de los Tregs (CD4+CD25+Foxp3+) antes de iniciar el tratamiento (BL), a la semana 4 de tratamiento (S4) y a las semanas 12 y 48 después de finalizar el tratamiento (PT12 y PT48). Como grupos controles independientes, se recogieron muestras de 19 pacientes con cirrosis no VHC y de 14 individuos sanos.

Resultados: Antes del tratamiento, los pacientes con cirrosis por VHC presentaban una mayor frecuencia de los Tregs comparado con los controles sanos (3,49% vs 1,03% $p = 0,0023$) y con los pacientes VHC sin cirrosis (3,49% vs 0,83% $p < 0,0001$), pero sin diferencias significativas en comparación con los controles con cirrosis no VHC (3,49% vs 2,05% $p = ns$). Además, el análisis longitudinal hasta PT48 demostró que la frecuencia de los Tregs se mantuvo elevada en los pacientes con cirrosis por VHC a pesar de la RVS. El análisis fenotípico mostró que los Tregs de los pacientes VHC, tanto con como sin cirrosis, expresaban niveles más elevados de CD45RO (memoria) y HLA-DR (activación) que los controles sanos en todos los puntos analizados ($p < 0,05$).

Conclusiones: La infección por VHC causa alteraciones en el fenotipo de los Tregs, que no reversion tras la RVS. Sin embargo, la frecuencia de los Tregs está incrementada en los pacientes con cirrosis (con o sin VHC) y persiste elevada incluso tras el tratamiento con AAD. Por tanto, esta alteración asociada con la cirrosis podría intervenir en la restauración del sistema inmune y modular la evolución de la enfermedad hepática en estos pacientes tras la eliminación del VHC.

138. AADS PANGENOTÍPICOS Y FÁRMACOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR: POTENCIALES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

A. Scras Mainar¹ y R. Morillo Verdugo²

¹Real Life Data SLU, Madrid, España. ²Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

Objetivo: El desarrollo de nuevas moléculas antivirales de acción directa (AAD) frente al VHC esta revolucionado el tratamiento de esta enfermedad. El objetivo del estudio fue determinar las potenciales interacciones-medicamentosas entre los AAD pangenotípicos (AADp) asociadas al tratamiento sobre el sistema cardiovascular (SCV) en pacientes con infección por hepatitis C en España.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de carácter retrospectivo. La población de estudio se obtuvo a partir de los registros sanitarios de proveedores de salud de diversos centros de España (BIG-PAC) procedentes de siete Comunidades Autónomas Españolas. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de VHC (CIE-10-MC [B18.2]), atendidos durante el año 2017. Las variables recogidas fueron: demográficas, comorbilidad y farmacológicas (potenciales interacciones-medicamentosas). Los AADp analizados fueron: a) sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), b) glecaprevir/pi-

brentasvir (GLE/PIB) y c) sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX). De los 3.430 pacientes se identificaron los pacientes que estaban recibiendo como medicación crónica los grupos terapéuticos con acción sobre el SCV: anticoagulantes, terapia cardíaca, antihipertensivos, diuréticos, betabloqueantes, bloqueantes del canal de calcio y agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina. La descripción del tratamiento se obtuvo según la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC). Para determinar el potencial efecto de interacción se siguieron las recomendaciones de la Universidad de Liverpool y las guías de tratamiento del VHC, definiéndose las siguientes etiquetas a) contraindicación, b) significativas y c) débiles.

Resultados: En el estudio se identificaron 1.286 pacientes (37,5%) con VHC y medicación crónica para el SCV (edad media: 64,9 años ($\pm 12,5$); 55,6% varones). Entre los principios activos de acción sobre SCV y con potenciales interacciones medicamentosas con estos AADp destacaron: enalapril (N = 365), amlodipino (N = 150), acenocumarol (N = 77), olmesartan (N = 73) y valsartán (N = 60). El porcentaje de potenciales interacciones-medicamentosas sobre el SCV fueron: 4,5% contraindicaciones, 37,8% clínicamente significativas y 0,9% débiles. En función de los AADp, estos porcentajes fueron los siguientes: GLE/PIB (4,7%; 55,7%; 0,0%), SOF/VEL/VOX (7,8%; 49,6%; 1,4%) y SOF/VEL (0,9%; 8,2%; 1,4%), respectivamente.

Conclusiones: Uno de cada tres pacientes con hepatitis C tiene un uso concomitante de fármacos para el SCV. Es importante la selección de un AADp con buen perfil de interacciones con fármacos para el SCV para simplificar el tratamiento del VHC. 3. La presencia de IPs en los AADp puede incrementar el número de interacciones medicamentosas para el SCV. SOF/VEL presenta un menor nivel de interacciones que otros AADp.

139. EVALUACIÓN DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN PACIENTES VHC CON ENFERMEDAD MENTAL

L. Margusino-Framiñán¹, E. Bobadilla-Pérez², J.C. Yáñez-Rubal¹, A. Prieto-Pérez³, P. Cid-Silva¹, A. Rodríguez-Sotelo², V. Giménez-Arufe¹, A.I. Sanclaudio-Luhía³, Á. Mena de Cea⁴, F. Suárez López⁵, M. Delgado Blanco⁵, I. Martín Herranz¹ y Á. Castro Iglesias⁴

¹Servicio de Farmacia; ²Servicio de Psiquiatría; ³Servicio de Informática; ⁴Servicio de Medicina Interna; ⁵Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España.

Introducción: Los pacientes psiquiátricos infectados con el virus de la hepatitis C (P-VHC) presentan especificidades singulares (adherencia al tratamiento, interacciones farmacológicas, interacción del sistema de salud) que pueden condicionar el éxito del tratamiento antiviral. Dado que los ensayos clínicos con antivirales de acción directa (AADs) incluyeron en muchos casos la enfermedad psiquiátrica como criterio de exclusión y los estudios de la vida real en estos 242 y 229 P-HCV y 900 y 880 no P-HCV pacientes son prácticamente inexistentes, el objetivo principal de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad del mundo real de los AADs en P-VHC.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo, comparativo (P-VHC vs no P-VHC) durante 3 años. Se incluyeron pacientes adultos, con o sin tratamiento previo, fibrosis en estadio 0-4, cirrosis (compensada o no), coinfectados por VIH o pacientes con trasplante de hígado. Las variables principales de eficacia y seguridad fueron la respuesta virológica sostenida 12 (RVS12) y la tasa de eventos adversos graves relacionados con el fármaco (s-EAS) durante el tratamiento, respectivamente. Se aplicó el análisis estadístico por intención de tratar (ITT) y modificado ITT (m-ITT: datos observados), utilizando la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Estudio autorizado por la AEMPS y por el Comité de Ética de Investigación Clínica.

Resultados: La población estudiada fue de 1142/ 1109 pacientes (242/ 229 P-HCV y 900/ 880 no P-VHC) por ITT/ m-ITT respectivamente. Las principales enfermedades mentales en el VHC-P incluyeron trastornos debidos al uso múltiple de drogas (58,7%, trastornos depresivos (25,6%, trastornos de ansiedad fóbica (15,7%, esquizofrenia (14,9%) y trastornos de la personalidad y el comportamiento del adulto (14,1%). No hay diferencias basales entre ambas cohortes relacionadas con género, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, carga viral del VHC y la tasa de pacientes naïve ($p \geq 0,05$). La cohorte de VHC-P incluyó pacientes más jóvenes ($p < 0,0001$), infectados por genotipo 3 ($p = 0,0007$) o genotipo-4 ($p = 0,0328$) y cirróticos ($p = 0,0140$) en comparación con los no-P-VHC. La RVS12 en P-VHC vs no PHCV fue 92,6% vs 96,2% ($p = 0,02$) en el análisis ITT y 97,8% vs 98,4% ($p = 0,74$) en el análisis m-ITT. La tasa de s-EAs en P-VHC vs no- P-VHC fue 1,7% vs 0,8% ($p = 0,39$); solo la ansiedad fue más frecuente en P-VHC ($p = 0,01$).

Conclusiones: Los AADs han mostrado una menor efectividad en el P-VHC y el no-P-VHC, dado que no se conoce la RVS12 en un porcentaje significativo de P-VHC. No se observa una mayor incidencia de s-EAs o exacerbaciones de los síntomas psiquiátricos en el P-VHC en comparación con el no-P-VHC. El Sistema de Salud debe coordinar los esfuerzos para mantener una alta adherencia clínica del P-VHC, a fin de completar el control analítico microbiológico necesario para determinar la efectividad real del tratamiento antiviral.

140. PAPEL DE LA INMIGRACIÓN EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR LOS VHB Y VHC EN NUESTRO MEDIO. PROCEDENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Á. Suárez-Noya¹, C. del Caño¹, A. Nieto-Jara¹, P. Flórez¹, C. Álvarez-Navascués¹, M. Rodríguez², V. Cadahía¹, M. Varela¹, L. González-Diéguez¹ y M. Rodríguez¹

¹Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción: Los fenómenos migratorios constituyen uno de los factores más influyentes en la dinámica de la epidemiología de las hepatitis B y C.

Objetivos: Conocer la importancia de la inmigración en las hepatitis crónicas B (HB) y C (HC) en nuestro medio y comparar las características de los inmigrantes con HB y HC.

Métodos: Se analizaron todos los pacientes atendidos por HB ($n = 624$) y por HC ($n = 1.405$) entre ene/ 2014 y oct/ 2019. Se recogieron de forma prospectiva variables demográficas y clínicas. La evaluación de la fibrosis hepática se realizó por elastometría.

Resultados: La proporción de inmigrantes fue del 36% (222/ 624) en HB y del 5% (70/ 1405) en HC ($p < 0,001$). La proporción fue mayor entre los casos incidentes que entre los prevalentes, tanto en HB [62% (124/ 199) vs 23% (98/ 425); $p < 0,001$] como en HC [7,4% (51/ 688) vs 2,6% (19/ 717); $p < 0,001$]. Solo un inmigrante estaba coinfectado por VHB y VHC. No hubo diferencias entre inmigrantes con HB y HC en sexo (varones: 48% vs 53%; $p = 0,08$) ni en la proporción de coinfectados VIH (2,3% vs 1,4%; $p = 1$). Los inmigrantes con HC fueron de mayor edad [50 vs 35 años; $p < 0,001$], consumían alcohol con mayor frecuencia (13% vs 3,3%; $p = 0,009$) y una mayor proporción tenía F3-F4 (42% vs 7,6%; $p < 0,001$). El principal mecanismo de adquisición de la infección fue a través del consumo de drogas en la HC (22%), mientras que en la HB fue la transmisión vertical/ intrafamiliar (36%); ninguno de los inmigrantes con HB tenía antecedente de consumo de drogas. Los inmigrantes con HB procedían de 30 países, siendo los 5 con mayor número de casos Rumanía [RUM] (45), Senegal [SEN] (40), China [CHI] (37), Guinea Ecuatorial [GE] (17) y Portugal [POR] (13). En el caso de la HC procedían de 22 países, con mayor número de casos de RUM (14), GE

(10), República Dominicana [RD] (7), Rusia [RUS] (5) y POR (5). Ninguno de los emigrantes con HC procedía de CHI ni de SEN. Las áreas geográficas con mayor proporción de HB eran África Subsahariana (31%), Europa del Este (27%) y Asia (18%), mientras que para la HC eran Europa del Este (44%), África Subsahariana (14%) y América Central- Caribe (14%). Teniendo en cuenta el número de inmigrantes en nuestra área y su procedencia, los países con mayor proporción de población diagnosticada de HB fueron GE (28%), SEN (9%), CHI (7,2%), RD (3,9%) y POR (2,9%), mientras que de HC fueron GE (16%), RUS (3,6%), RD (1,4%), POR (0,8%) y RUM (0,5%).

Conclusiones: El papel de la inmigración en las hepatitis B y C se está incrementando y es significativamente mayor en la primera. Sin embargo, los inmigrantes con hepatitis C tienen una enfermedad hepática más avanzada. Existen diferencias importantes entre ambas en el mecanismo de adquisición y en los países y áreas de procedencia. Aunque numéricamente Rumanía es el país con mayor número de casos, tanto de hepatitis B como C, es destacable la elevada proporción de sujetos procedentes de Guinea Ecuatorial diagnosticados de hepatitis B o C.

141. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON AAD EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC Y VARICES ESOFÁGICAS SOBRE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y EL RIESGO DE DESARROLLAR CHC

A. Nieto-Jara, C. del Caño, Á. Suárez-Noya, M. Fraile, C. Álvarez-Navascués, L. González-Diéguez, M. Varela, V. Cadahía y M. Rodríguez

Sección de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción: La mayoría de la evidencia sobre el beneficio del tratamiento con AAD se basa en el análisis de series con RVS. La presencia de varices esofágicas (VE) define un estadio de cirrosis con mayores probabilidades de presentar complicaciones y desarrollar CHC.

Objetivos: Conocer la influencia del tratamiento con AAD en cirrosis-VHC (CC) conVE sobre la supervivencia libre de trasplante (SLT) y el riesgo de desarrollar CHC.

Métodos: Se analizaron todos los pacientes con CC, víremicos, Child A/ B y con VE incluidos en un programa para el diagnóstico precoz de CHC, seguidos prospectivamente a intervalos semestrales ($n = 383$). De ellos, 146 (38%) recibieron AAD, considerando el inicio del tratamiento como el momento de inclusión. El seguimiento se censuró en el mes 54. Varones 70% mediana de edad 55 años, 33% con descompensación previa, 81% Child A. Se analizaron 16 variables clínico-analíticas recogidas en la inclusión.

Resultados: Los tratados con AAD fueron de más edad (55 vs 53; $p = 0,012$) y obtuvieron RVS con mayor frecuencia (95% vs 4%; $p < 0,001$), sin observarse diferencias en el resto de variables entre ambos grupos. Durante un seguimiento de 42 meses (27-54), 104 (27%) recibieron trasplante ($n = 33$) o fallecieron ($n = 71$) (SLT-54 meses: 68%). En el univariado, descompensación previa ($p < 0,001$), consumo de alcohol ($p = 0,001$), ALT > LSN ($p = 0,024$), plaquetas < $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$, estadio B ($p < 0,001$), GTO-no1 ($p = 0,006$), IMC 25-30 ($p = 0,019$), inclusión anterior a 2005 ($p < 0,001$) y no haber recibido AAD ($p = 0,001$) se asociaron con menor SLT. La SLT a 54 meses fue del 61,5% en el grupo sin AAD y del 80% en el que recibió AAD. En el multivariado, GTO-no1 (HR: 1,724; IC95% 1,082-2,749; $p = 0,022$), descompensación previa (HR: 2,812; IC95% 1,737-4,551; $p < 0,001$) y estadio B (HR: 2,156; IC95% 1,307-2,749; $p = 0,03$) se asociaron con mayor riesgo de muerte/ trasplante, mientras que el tratamiento con AAD se asoció con menor riesgo (HR: 0,463; IC95% 0,283-0,760; $p = 0,002$). Durante un seguimiento de 39 meses (21-54), 56 (15%) desarrollaron CHC. En el univariado,

edad > 53 años ($p = 0,007$), presencia de HBsAg ($p = 0,014$), descompensación previa ($p = 0,007$), plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0,016$) y estadio B ($p = 0,003$) se asociaron con mayor riesgo de CHC. La probabilidad a los 54 meses de desarrollar CHC fue del 21% en los que no recibieron AAD y del 13,4% en los que los recibieron ($p = 0,16$). En el multivariado, edad > 53 (HR: 2,407; IC95% 1,334-4,340), presencia de HBsAg (HR 4,970; IC95% 1,540-16,042; $p = 0,007$), plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (HR: 1,858; IC95% 1,009-3,422; $p = 0,047$) y estadio B (HR: 2,539; IC95% 1,397-4,616) se asociaron con mayor riesgo de CHC, mientras que no se observó asociación con haber recibido AAD (HR: 0,614; IC95% 0,312-1,210; $p = 0,15$).

Conclusiones: El tratamiento con AAD, independientemente de la RVS, aumenta la supervivencia libre de trasplante hepático en pacientes con cirrosis por VHC, Child A o B y varices esofágicas, sin que ello conlleve un incremento en el riesgo de desarrollar CHC.

142. EFICACIA DE LA TELEMEDICINA ASOCIADA A LA DISPENSACIÓN DE TRATAMIENTO Y TEST DE VIREMIA DE GOTA SECA DESCENTRALIZADOS COMO ESTRATEGIA DE RESCATE EN UN PROGRAMA DE MICRO-ELIMINACIÓN DE HEPATITIS C EN UNIDADES DE ATENCIÓN A LAS DROGODEPENDENCIAS

D. Morales Arraez¹, M.J. Medina Alonso², F. Díaz-Flores³, F. Gutiérrez⁴, V. Pérez⁵, G. Santiago Gutiérrez⁵, J. Nazco⁴, E. Quintero^{1,6} y M. Hernández-Guerra^{1,6}

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, España. ²Unidad de Atención a las Drogodependencias ANTAD, Tenerife, España. ³Laboratorio Central; ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ⁵Unidad de Atención a las Drogodependencias San Miguel, Tenerife, España. ⁶Instituto Universitario de Tecnologías Biomédicas CIBICAN, Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología, Universidad de La Laguna, España.

Introducción: Pese a incorporar test diagnósticos descentralizados como el test de gota de sangre seca (TGSS) en Unidades de Atención a las Drogodependencias (UAD) y facilitar el cribado in situ de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), un porcentaje elevado de pacientes no completan la cascada de atención, fundamentalmente por razones socio-económicas dificultando alcanzar los objetivos de la OMS 2030. Nuestro objetivo fue evaluar si en este contexto la telemedicina es una estrategia eficaz para el rescate de estos pacientes.

Métodos: De enero/ 2017 hasta julio/ 2018, dentro de un programa de microeliminación de VHC en las UAD basado en TGSS anti-VHC, se registraron después de un año los perdidos de seguimiento, y se les ofreció TGSS con viremia (Cobas 6800), además de según el centro de origen a) telemedicina (Webex-Cisco), y custodia de tratamiento por el personal de la UAD o b) acudir con cita abierta al hospital según el circuito convencional.

Resultados: De un total de 512 sujetos consecutivamente incluidos en el programa, el 55,6%(99/ 178) de los pacientes (85,5% hombres, $46 \pm 9,5$ años) que requirieron ser citados en consulta tras resultado anti-VHC positivo no completó el programa. Fueron 44 pacientes los que no acudieron a la cita con el especialista, 25 que no completaron la evaluación y 30 (de 68 tratados) que quedaron pendientes de determinar respuesta viral sostenida. La estrategia de telemedicina consiguió un mayor porcentaje de pacientes rescatados que completaron el programa en comparación con la estrategia convencional (57,4 vs 30,6% $p = 0,026$), especialmente, en aquellos pacientes pendientes de completar evaluación (77,8 vs 16,7% $p = 0,041$) (fig.).

Conclusiones: La estrategia de rescatar pacientes no adherentes en programas de cribado de VHC en las UAD mediante telemedicina

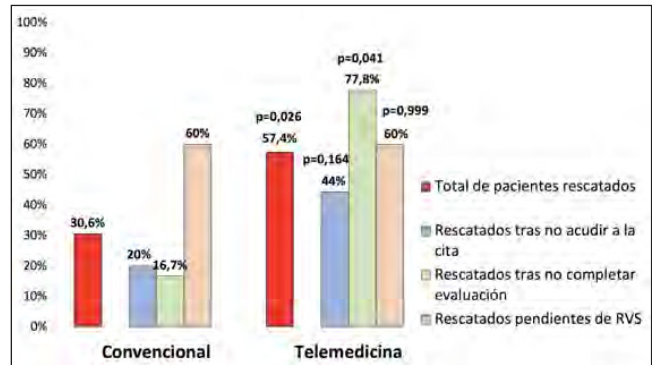


Figura P-142

asociada a la custodia de tratamiento y test de TGSS de viremia, es eficaz y facilitará la micro-eliminación en población difícil de tratar.

143. INTERLEUCINA-15 RESTAURA LA REACTIVIDAD DE LA POBLACIÓN PERIFÉRICA MEMORY-LIKE EXHAUSTA VHB-ESPECÍFICA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B EAG(-)

J. Peña-Asensio^{1,2}, E. Sanz de Villalobos¹, J. Miquel¹, A. González-Praetorius¹ y J.R. Larrubia^{1,3}

¹Unidad de Hepatología Translacional, Hospital Universitario de Guadalajara, España. ²Departamento de Biología de Sistemas; ³Departamento de Medicina y especialidades clínicas, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

Introducción y objetivos: Las células memory-like periféricas (MLP) antígeno (Ag)-específicas se definen por la expresión del factor de transcripción TCF1 y son las encargadas de generar la progenie (P) efectora y de mantener la vigilancia en los tejidos. Esta población podría estar agotada durante la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). La interleucina (IL)-15 podría inducir la proliferación homeostática de esta población y generar una P con mejor capacidad efectora.

Métodos: Se seleccionaron 6 pacientes HLA-A2+ con infección crónica B eAg(-) coinfectados con citomegalovirus (CMV). Se aislaron las células mononucleares de sangre periférica y se cultivaron con los péptidos VHB-core₁₈₋₂₇ y CMVpp65₄₉₅₋₅₀₄ durante 20 días con IL-2 o IL-15. Las células Ag-específicas se visualizaron mediante tinción con complejos pentaméricos HLA-A2/ péptido (pentámeros) por citometría de flujo. Las células MLP se definieron como Pentamero⁺TCF1⁺FSC^{alto} y la P como Pentamero⁺TCF1⁻. En el día 7, se comprobó el fenotipo (PD-1, CD127, Glut1, Mitotracker green (MTG), PGC1α) en la población MLP y en el día 12 la función efectora (IFNγ, TNFα, CD107a) de la población P.

Resultados: Las dinámicas observadas en la población MLP fueron diferentes entre CMV y HBV. El pico de proliferación de las células MLP observado el día 7 en CMV y en día 6 en VHB era 10 veces más bajo en HBV. Como consecuencia de la proliferación de las MLP, se observó un pico de proliferación de las P el día 9 en ambos grupos, pero en VHB el número de células era 12 veces menor. Las células MLP VHB- específicas tenían mayor expresión de PD-1 y Glut1 y menor CD127, MTG y PGC1α que las de CMV. Esto se correlacionó con menor secreción de IFNγ y TNFα y menor expresión de CD107a en las células P VHB- específicas. El tratamiento *in vitro* con IL-15 de las células VHB-específicas aumentó 6 veces el número de células MLP, aumentó su tamaño mitocondrial y disminuyó la expresión de Glut1 y mantuvo esta población elevada hasta el día 9 con una disminución progresiva en la fase de contracción. Este cambio en la población MLP se correlacionó con un aumento de la población P y sus funciones efectoras.

Conclusiones: El tratamiento *in-vitro* con IL-15 aumenta el número de células memory-like periféricas y modifica su metabolismo hacia uno menos glicolítico lo que permite generar una progenie más abundante y con mejor capacidad efectora.

144. DIFICULTAD EN EL CRIBADO Y TRATAMIENTO DEL VHC EN PACIENTES CON TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS O PATOLOGÍA DUAL, A PESAR DEL MANEJO CENTRALIZADO EN EL CENTRO DE ATENCIÓN Y SEGUIMIENTO

C. Marcos-Fosch¹, F. Palma-Álvarez², A. Rando-Segura³, C. Daigre², M. Riveiro-Barciela¹, J. Llaneras¹, M. Perea², F. Rodríguez-Frías³, R. Esteban¹, L. Grau-López² y M. Buti¹

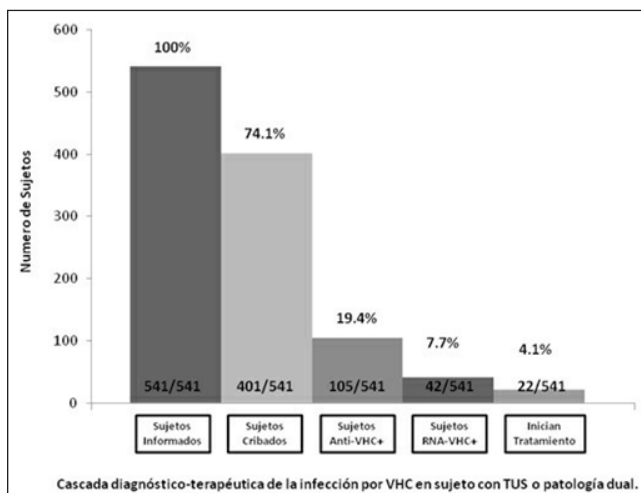
¹Servicio de Hepatología; ²Servicio de Psiquiatría; ³Servicio de Microbiología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La eliminación de la hepatitis C es un objetivo de la OMS para el 2030. Para ello, son necesarias estrategias de cribado y tratamiento de poblaciones de riesgo con menor acceso al sistema sanitario. El objetivo del estudio fue establecer un programa de cribado y tratamiento de VHC en sujetos con trastorno por uso de sustancias (TUS) o patología dual (psiquiátrica + TUS) atendidos en un Centro de Atención y Seguimiento (CAS).

Métodos: Estudio prospectivo de cribado y tratamiento de VHC en sujetos con TUS o patología dual seguidos en un CAS desde noviembre/2018 a junio/2019. Se determinó en el suero los anticuerpos anti-VHC y de forma refleja el RNA-VHC. En los casos RNA-VHC+ se evaluó la lesión hepática y se inició el tratamiento en el propio CAS.

Resultados: Se propuso participar a 541 sujetos y 401 (74%) aceptaron. El 75% eran varones, la edad media 45 años y el 61% tenían patología dual. 105 (26,2%) fueron anti-VHC+ y 42 (10,5%) RNA-VHC+. Solo se inició tratamiento a 22 casos dada la alta pérdida de seguimiento. Aquellos anti-VHC+ tenían mayor frecuencia de politoxicomanía ($p < 0,001$), ingresos en comunidades terapéuticas ($p < 0,001$), TUS a sustancias ilegales ($p < 0,001$), uso de vía inyectada ($p < 0,001$), número de episodios de sobredosis ($p < 0,001$), uso de terapia de sustitución de opioides ($p < 0,001$), trastornos de personalidad ($p = 0,02$) y síntomas psicóticos por sustancias ($p < 0,001$). Los sujetos RNA-VHC+ eran en mayor proporción mujeres ($p = 0,02$), más jóvenes ($p = 0,003$), con más consumo de cocaína en los últimos 6 meses ($p = 0,02$) y mayor deterioro de la calidad de vida mental ($p = 0,04$) que los RNA-VHC negativo.

Conclusiones: Existe una dificultad importante para el acceso al cribado y tratamiento de la hepatitis C en sujetos con TUS o pato-



Miscelánea

145. ENVISION, A PHASE 3 STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF GIVOSIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNAI THERAPEUTIC, IN ACUTE HEPATIC PORPHYRIA PATIENTS

D. D'Avola¹, P. Ventura², L. Gouya³, M. Balwani⁴, D.C. Rees⁵, P. Stein⁶, U. Stölzel⁶, P. Aguilera Peiró⁷, D.M. Bissell⁸, H.L. Bonkovsky⁹, S. Keel¹⁰, C. Parker¹¹, J.D. Phillips¹¹, S. Silver¹², J. Windyga¹³, G. Ross¹⁴, P. Stewart¹⁵, B. Ritchie¹⁶, J. Oh¹⁷, P. Harper¹⁸, J.D. Wang¹⁹, J.G. Langendonk²⁰, A. Ivanova²¹, Y. Horie²², K.E. Anderson²³, M.D. Cappellini²⁴, D. Vassiliou¹⁸, S. Monroy²⁵, P. Petrides²⁶, T. Adachi²⁷, D. Kuter²⁸, S. Scalera²⁹, C. Penz²⁹, G. Liu²⁹, A. Smon²⁹, J. Ko²⁹ and E. Sardh¹⁸

¹Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain. ²Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy. ³Centre Français des Porphyries, Paris, France. ⁴Mt. Sinai Icahn School of Medicine, New York, USA. ⁵King's College Hospital, UK. ⁶Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Germany. ⁷Hospital Clínic Barcelona, Spain. ⁸University of California, San Francisco, California, USA. ⁹Wake Forest University NC Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA. ¹⁰University of Washington, Seattle, Washington, USA. ¹¹University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA. ¹²University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA. ¹³Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warsaw, Poland. ¹⁴Melbourne Health-Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia. ¹⁵Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. ¹⁶University of Alberta Hospital, Edmonton, Canada. ¹⁷Konkuk University Hospital, Konkuk University Medical Center, Seoul, South Korea. ¹⁸Porphyria Centre Sweden, Centre for Inherited Metabolic Diseases, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. ¹⁹Center for Rare Disease and Hemophilia, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan. ²⁰Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands. ²¹St. Ivan Rilski University Hospital, Sofia, Bulgaria. ²²Tottori University School of Medicine, Tottori, Japan. ²³University of Texas Medical Branch, Galveston Texas, USA. ²⁴University of Milan, Milan, Italy. ²⁵Instituto Nacional de Pediatría de México, Mexico City, Mexico. ²⁶Praxis für Hämatologie und Onkologie am Isartor, Munich, Germany. ²⁷Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan. ²⁸Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA. ²⁹Amylin Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts, USA.

Objectives: Acute Hepatic Porphyria (AHP) is a family of rare genetic diseases due to enzyme defects in heme synthesis involving acute intermittent porphyria (AIP), hereditary coproporphyria (HCP), variegate porphyria (VP), and ALAD-deficiency porphyria. Induction of 5-aminolevulinate acid synthase 1 can lead to accumulation of neurotoxic heme intermediates aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG), resulting in neurovisceral attacks and chronic manifestations. Givosiran, an investigational RNAi therapeutic, targets liver ALAS1 to reduce ALA/PBG and is being evaluated for its ability to reduce attacks and disease manifestations.

Methods: ENVISION (NCT03338816), a Phase 3 global, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open label extension (OLE), evaluated the efficacy and safety of subcutaneous givosiran in AHP. The primary endpoint was composite annualized attack rate in AIP over six months. Secondary end-

points at six months included ALA/ PBG levels, hemin use, composite attack rate in all AHP patients, daily pain, fatigue, nausea, and quality of life.

Results: Ninety-four AHP patients enrolled. Givosiran treatment led to significantly fewer composite attacks in AHP patients relative to placebo ($p < 0.00000001$), as well as reductions in ALA/ PBG, hemin use, and composite attacks in all AHP patients ($p < 0.0001$). Adverse events were reported for most patients (placebo = 80.4% givosiran = 89.6%, and serious adverse events were reported in 20.8% of givosiran and 8.7% of placebo patients. There was one discontinuation in a patient on givosiran due to a transaminase elevation, and 93/ 94 patients continued in the OLE phase.

Conclusions: In a Phase 3 study, givosiran treatment led to clinically meaningful efficacy with an acceptable tolerability profile.

146. ABORDAJE DE LA TOXICIDAD HEPÁTICA TRAS EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT EN VIDA REAL

P. Cordero Ruiz¹, M.L. Herrera Cadena¹, F. Bellido Muñoz¹, M.F. Guerra Veloz¹, L. de la Cruz Merino², Á. Cuando Álvarez³ e I. Carmona Soria¹

¹Servicio de Gastroenterología; ²Servicio de Oncología médica;

³UGC de Gastroenterología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Introducción y objetivos: Los inhibidores de checkpoint (CPI) estimulan el sistema inmunitario del huésped, esto puede inducir eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario. El objetivo del estudio es evaluar la etiología, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones en las enzimas hepáticas, de pacientes tratados con CPI, en una cohorte en vida real, debido a los escasos datos disponibles.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico de pacientes tratados con CPI entre 2017 y 2019. Se identificaron los pacientes con alteración de las enzimas hepáticas (AST, ALT y bilirrubina), se revisó la etiología, el estudio diagnóstico, manejo y evolución clínica en cada caso.

Resultados: Se incluyeron setenta pacientes, tratados con nivolumab ($n = 31$), pembrolizumab ($n = 22$), atezolizumab ($n = 6$), durvalumab ($n = 5$), ipilimumab ($n = 2$) y una combinación ($n = 4$, 3 nivolumab + ipilimumab y 1 pembrolizumab + ipilimumab). Dieciséis pacientes tuvieron alteración de las enzimas hepáticas (22,8%). La evaluación diagnóstica incluyó técnicas de imagen hepáticas en 12 (75%) y serología viral en 1 (6,25%). No se realizó ningún estudio de autoinmunidad o biopsia hepática. Ningún paciente fue derivado a hepatología y solo un caso fue consultado vía telefónica. La alteración de las enzimas hepáticas se atribuyó a la progresión de la enfermedad en 5 (31,25%) casos, sepsis urinaria en 1 (6,25%) y toxicidad hepática inmunomediada en 10 (62,5% de todas las alteraciones de las enzimas hepáticas y 14,3% de la cohorte total). La hepatotoxicidad inmunomediada fue inferior a 1,5xULN en 1 (6,25%) paciente, grado 1/4 en 2 (12,5%), grado 2/4 en 6 (37,5%) y grado 4/4 en 1 (6,25%). Solo el paciente con toxicidad grado 4 recibió tratamiento con esteroides y micofenolato mofetilo, normalizando las enzimas hepáticas tras 2 meses. Los pacientes con hepatotoxicidad inmunomediada \leq grado 1 continuaron la inmunoterapia, 5/6 pacientes con toxicidad grado 2 y el paciente con toxicidad grado 4 reiniciaron la inmunoterapia tras normalizar la bioquímica hepática. Un paciente no reinició tratamiento por progresión de la enfermedad.

Conclusiones: Las elevaciones de las enzimas hepáticas son comunes en pacientes tratados con CPI, sin embargo la mayor parte de las alteraciones son asintomáticas y autolimitadas. El estudio etiológico es infrecuente en nuestra cohorte. La colaboración del hepatólogo en estos casos puede ser útil tanto en el estudio etiológico

como el abordaje de los casos de hepatotoxicidad inmunomediada.

147. LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN ES EL MEJOR MÉTODO NO INVASIVO PARA PREDECIR DAÑO HEPÁTICO AVANZADO EN PACIENTES TRAS CIRUGÍA DE FONTAN: ESTUDIO MULTICÉNTRICO INTERNACIONAL

L. Téllez^{1,2,3,4}, A. Payancè⁵, E. Rodríguez-Santiago^{1,2,3,4}, E. Garrido^{1,2,3,4}, V. Paradis⁵, A. Plessier⁵, A. Clemente^{3,6,7,8}, D. Rincón^{3,6,7,8}, D. Valla⁵, R. Bañares^{3,6,7,8}, P.E. Rautou⁵ y A. Albillos^{1,2,3,4}

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, España.

³CIBERehd, España. ⁴Universidad de Alcalá, Madrid, España.

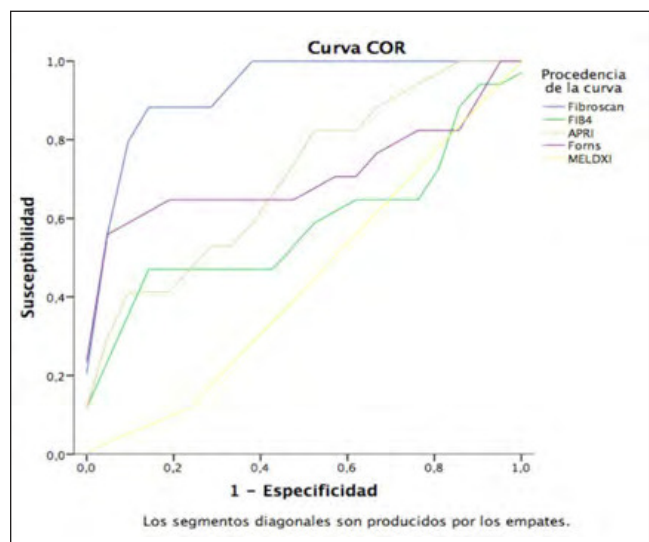
⁵Hôpital du Beaujon, Francia. ⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁷Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁸Universidad Complutense, Madrid, España.

Introducción: La valoración no invasiva de la fibrosis hepática tras cirugía de Fontan (CF) es compleja, ya que la elastografía de transición (ET) puede estar sobrestimada por la congestión y la biopsia en pacientes anticoagulados supone un riesgo.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la ET en el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada tras CF.

Métodos: Estudio multicéntrico, transversal y analítico. 45 pacientes con CF fueron evaluados mediante análisis, FibroScan®, ecografía, RM/ TC, biopsia y GPVH entre 2015-2019. Se valoró la fibrosis portal y sinusoidal, inflamación y dilatación sinusoidal. Se utilizaron las escalas de METAVIR y Congestive Hepatic Fibrosis Score (CHFS) para estadificar la fibrosis.

Resultados: (Mediana, RI). 42 pacientes que cumplían los criterios de calidad de la biopsia/ ET fueron incluidos. En 39/ 42 (92,8%) se detectó algún grado de fibrosis, siendo avanzada (CHFS 3-4) en 19/ 24 (42,9%). La inflamación portal fue mínima en 2/ 42 (4,8%) o ausente en el 95,2%. Aquellos con fibrosis hepática leve (CHFS 0-2) presentaron menor rigidez hepática (16,4 [14,4-20,7] vs 40,4 [28,0-66,8] kPa, $p < 0,01$). La ET se correlacionó con la fibrosis portal ($\rho = 0,67$, $p < 0,01$), sinusoidal ($\rho = 0,57$, $p < 0,01$), METAVIR ($\rho = 0,66$, $p < 0,01$) y CHFS ($\rho = 0,79$, $p < 0,01$). Los pacientes con fibrosis avanzada presentaban mayor presión enclavada hepática, pero un GPVH similar, que aquellos con fibrosis leve. La ET permitió discriminar adecuadamente la fibrosis avanzada con un AUROC 0,92



(0,84-1,0), $p < 0,01$. Para el punto de corte de 21,1 kPa, la sensibilidad fue del 89% y la especificidad del 80%. En comparación con el resto de métodos no invasivos (FIB-4, APRI, Forns y MELD-XI), la ET fue el que mejor predijo fibrosis avanzada (fig.).

Conclusiones: 1) La ET es el mejor método no invasivo para estimar la fibrosis hepática avanzada tras CF, con un punto de corte superior al utilizado en otras etiologías; 2) Los marcadores serológicos habitualmente utilizados son subóptimos para estimar la fibrosis tras CF.

148. HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) AGUDA: EVOLUCIÓN CLÍNICA Y VALORACIÓN DEL MELD-NA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EPISODIOS DE PRESENTACIÓN AGUDA

L. Arias Fernández, M. Senosiáin Labiano, P. Salvador Bengoechea, J.R. Fernández Ramos, M. Testillano Tarrero, M.J. Suárez Regueiro y F.J. Bustamante Schneider

Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España.

Introducción: Analizamos la presentación y evolución de pacientes con hepatitis autoinmune de presentación aguda con ingreso en hospital terciario y la utilidad del delta MELD-NA como predictor de respuesta a corticoides y necesidad de trasplante hepático (TOH) en nuestra cohorte.

Métodos: Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de base prospectiva de pacientes con HAI de presentación aguda que ingresaron en nuestro centro entre septiembre/ 2016 y abril/ 2019. Recogimos variables epidemiológicas, clínico-analíticas y anatomopatológicas y realizamos un estudio descriptivo y análisis de supervivencia.

Resultados: En este periodo ingresaron un total de 30 pacientes con criterios de HAI aguda en nuestro centro, con una mediana de seguimiento de 36,1 meses (IC95% 7,2-65). La mediana de edad fue de 56,57 años (IQR 39-65,2). El 74% eran mujeres. 17 (56%) presentaron HAI aguda no severa (ictericia sin coagulopatía), 8 (43%) HAI grave y 5 (16%) FHF (fallo hepático fulminante). Al ingreso la mediana del MELD-NA fue 17,5 (IQR 13,8-21,8), bilirrubina 9,2 (IQR 5,8-13,9), INR 1,3 (IQR 1,17-2,03). 5 presentaban imagen radiológica compatible con cirrosis. Un total de 25 pacientes recibieron corticoides a dosis 1 mg/kg y uno 0,5 mg/kg. En 4 pacientes no fue posible instaurar tratamiento médico por desarrollo de FHF. En 3 se escaló la dosis de corticoides y en 6 se añadió micofenolato al tratamiento médico. 8 pacientes (30%) desarrollaron ascitis y 5 (16%) encefalopatía hepática (EH). Los pacientes trasplantados fueron 8 (26%), 5 por FHF y los otros 3 por mala evolución clínica a pesar del tratamiento médico. 4 (13%) pacientes fallecieron, todos por aspergilosis (2 en el pretrasplante y 2 en el posttrasplante). Todos los fallecidos recibieron inmunosupresión y todos los fallecidos y trasplantados presentaban un MELD-NA ≥ 19 al inicio del tratamiento. La mediana de MELD-NA al inicio del tratamiento corticoideo fue de 18,5 (IQR 15,8-20,3) y al 7º día de 13 (IQR 11-16). En 23 pacientes fue posible analizar la respuesta del MELD-NA al séptimo día de tratamiento corticoideo: 21 pacientes presentaron una caída del MELD-NA ≥ 2 puntos, los dos pacientes que no respondieron fallecieron por aspergilosis (uno en el pretrasplante y posttrasplante). Las curvas de supervivencia según respuesta resultaron significativamente diferentes (log-rank chi-cuadrado 12,13, $p < 0,000$).

Conclusiones: Casi el 50% ingresaron con criterios de severidad siendo preciso el trasplante en el 26% por lo que es necesario un alto índice de sospecha clínica para un inicio precoz del tratamiento médico. La EH, MELD-NA alto al ingreso y la ausencia de mejoría del MELD-NA tras el tratamiento corticoideo parecen asociarse a mal pronóstico y necesidad de trasplante. Los pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor y precisan trasplante tienen un riesgo elevado de padecer infecciones oportunistas.

149. ¿ES LA BIOPSIA HEPÁTICA GUIADA POR ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (BH-USE) UNA ALTERNATIVA A LAS TÉCNICAS TRADICIONALES?

M.T. Álvarez-Nava Torrego¹, Y. Rodríguez Gil², F.J. Salamanca Santamaría², C. Ibarrola de Andrés², I. Solana López³, P.J. Hernández Velasco³, F. de la Morena López⁴, C. de la Serna Higuera⁵, I. Fernández Vázquez¹, Á. Sánchez Guerrero⁶, J. Díaz Tasende¹ y M. Pérez Carreras¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Departamento de Anatomía Patológica; ³Departamento de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid, España.

Introducción: La posibilidad de acceder a ambos lóbulos hepáticos desde la cavidad gástrica y duodenal mediante USE supone una atractiva alternativa a las vías tradicionales de BH, percutánea (BHP) y transyugular (BHTY), en el diagnóstico de las enfermedades parenquimatosas del hígado (EPH). Publicaciones recientes confirman que la BH-USE es un procedimiento preciso y seguro en pacientes con riesgo o contraindicación para la BHP y en aquellos con indicación de USE por cualquier motivo y sospecha de EPH. Sin embargo, existen escasos estudios que la comparen con las técnicas tradicionales de BH y ninguno en nuestro medio.

Objetivos: Comparar el rendimiento diagnóstico, adecuación de las muestras, complicaciones e impacto clínico de la BH-USE con las vías tradicionales (BHP y BHTY) en nuestro medio.

Métodos: Estudio observacional que compara pacientes de un estudio multicéntrico prospectivo español de BH-USE centralizado en nuestro hospital (abril/ 17-mayo/ 19) con un n° equiparable de BHP y BHTY seleccionadas aleatoriamente y de forma retrospectiva en el mismo periodo. Variables analizadas (tabla). Se definieron adecuadas las muestras de BH siguiendo los criterios del Royal Co-

VARIABLES COMPARADAS		BH-USE n=30	BHP n=30	BHTY n=29
EDAD (MED.)		56 ± 12	48 ± 10	48 ± 17
SEXO		70% mujeres	50% mujeres	69% mujeres
MOTIVO DE ELECCIÓN DEL ABORDAJE E INDICACIÓN DE BH-USE (%)		Colectasia sin obstrucción biliar (53%) Otra indicación de USE y sospecha de hepatopatía (40%) con BH planada (23%) sin BH planada (17%) Contraindicación por otra vía (17%) Motivo: ascitis	Abstrusa asintomática sospecha de hepatopatía (100%)	Contraindicación por otra vía (100%) Motivos: coagulopatía (41%), ascitis (37%), otros (18%)
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DEFINITIVO (%)		80%	97%	89%
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO MÁS FRECUENTE (%)		EHGNA (37%) $p=0,325$	Sin alteraciones patológicas significativas (23%)	HAI (85%)
VARIABLES SOBRE CALIDAD DE LA MUESTRA	Nº de cilindros:	8,3 ± 2,8	1,8 ± 0,8	3,8 ± 2,8
	LCM (mm)			
	media (rango):	9,2 ± 9 (1-30)	14,9 ± 0,9 (4-30)	14,9 ± 3,8 (7-45)
	Nº de EPC:			
	media (rango):	7,5 ± 7 (2-34)	8,8 ± 3,2 (1-18)	7,5 ± 4,8 (2-20)
	Muestra histológica adecuada			
Hº EPC:		57%	50%	59%
Hº EPC + longitud > 15mm		17%	37%	31%
COMPLICACIONES (%)		0%	13%	6%
MANEJO (%)		Dolor (3%) Ascitosis asintomática (3%) Conservador (100%) $p=0,211$	Sangrado (7%) Dolor (3%) Fiebre (3%) Conservador (50%) Intervencionismo (50%)	Dolor (3%) Fiebre (3%) Sangrado (3%) Conservador (87%) Intervencionismo (13%)
IMPACTO CLÍNICO (%)		87%	90%	86%
		$p=0,064$		

Tabla 1. Análisis comparativo de 30 casos de biopsia hepática guiada por ecoendoscopia (BH-USE) vs. percutánea (BHP) vs. transyugular (BHTY).

EHGNA: enfermedad grasa hepática no alcohólica; HAI: hepatitis autoinmune; LCM: longitud del cilindro mayor; EPC: espacios porta completos.

*significación estadística $\alpha < 0,05$.

llege of Pathologist (> 6 espacios porta completos, EPC) y los de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (> 6 EPC y longitud del cilindro mayor ≥ 15 mm). Estadística: test Kruskal Wallis (variables continuas), test χ^2 (discretas), significación $p < 0,05$.

Resultados: Se presentan en la tabla.

Conclusiones: La BH-USE es una alternativa útil y segura para diagnosticar EPH con un rendimiento diagnóstico e impacto clínico equiparables a las técnicas tradicionales según los resultados de nuestra serie. Aunque las muestras de BH-USE fueron más fragmentadas y por ello de menor longitud, la calidad histológica resultó similar a la de las otras vías. La inclusión de más pacientes permitirá establecer el lugar de la BH-USE en el algoritmo diagnóstico de las EPH en un futuro próximo.

150. EVOLUCIÓN CLÍNICA A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE WILSON SEGUIDOS EN DOS CENTROS DE REFERENCIA

Z. Mariño¹, A. Oliveira², A. Pocurull¹, L. Hierro³, C. Bartrés¹, P. Castillo², V. Hernández-Gea¹, J. García-Samaniego², C. Badenas⁴ y X. Forns¹

¹Hepatología, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. ²Hepatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ³Hepatología, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España. ⁴Servicio de Genética y Bioquímica Molecular, Hospital Clínic, CIBERER, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad rara del metabolismo del cobre, con afectación hepática y neuropsiquiátrica. Dada su baja prevalencia poblacional (1/30.000), el conocimiento clínico de la enfermedad es limitado, por lo que es crucial profundizar en el estudio de su evolución.

Métodos: Estudio colaborativo de 2 Unidades de Hepatología en España. Evaluación retrospectiva de pacientes con EW: presentación clínica, tratamiento y evolución tras seguimiento prolongado. Se consideró buena adherencia al tratamiento si toma > 80% dosis. Las variables se expresaron en n (% y medianas (RIQ₂₅₋₇₅); las diferencias se evaluaron mediante t-test/ U Mann Whitney (cuantitativas) o chi-cuadrado (categóricas). La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados: Cohorte de 107 pacientes con EW con un seguimiento mediano de 15 años. La edad al diagnóstico fue de 17 años (12-29); el 55% fueron varones. La manifestación inicial más frecuente fue el aumento de transaminasas (55%, con ALT al diagnóstico 92,5 UI/L (41-178); en 11(10,3%) casos se detectó cirrosis (CH) al diagnóstico. El 86,9% de los pacientes cumplían ≥ 4 puntos del score diagnóstico de Leipzig. El fenotipo mayoritario fue de hepatopatía crónica (H2, 72%); 7 (6,5%) casos se presentaron como EW fulminante (fenotipo H1) requiriendo TH urgente. El tratamiento inicial mayoritario fue la D-penicilamina (66,4%). Durante el seguimiento, se modificó el tratamiento en el 49% (efectos adversos 39,6% por protocolo 26,4% falta de eficacia 20,7% otros 13,3%); el 73,5% de los cambios fueron de quelante (D-penicilamina/trientina) a no quelante (sales de zinc). A pesar de una buena adherencia global a la medicación (65,4%) y normalización de ALT (57%), 21 pacientes (19,8%) desarrollaron CH en el seguimiento, sin observar asociación con tipo de tratamiento al diagnóstico, cambio de tratamiento durante el seguimiento o peor adherencia. La edad al diagnóstico fue significativamente superior en pacientes que desarrollaron CH que en pacientes sin CH [24,5-11,34] vs 14,5 (12-24) años] ($p = 0,013$). El tiempo de seguimiento en pacientes con CH fue significativamente menor que en los no CH (9,3 vs 17,3 años, $p = 0,001$), condicionado por tasas de trasplante hepático y muerte significativamente superiores (31,3% y 15,6% a los pacientes sin CH (4,1% y 0% $p < 0,01$). En 79 pacientes de la cohorte se realizó elastografía (ET) (mediana: 15 años) con valor 6,1 (4,9-8,5) KPa. La ET fue superior

en los pacientes con CH (9,1 KPa) que en pacientes sin CH (5,6 KPa, $p < 0,001$), aunque menor a los puntos de corte establecidos para otras patologías hepáticas.

Conclusiones: La progresión a CH en pacientes con EW en seguimiento en 2 centros de referencia es notable. Los datos obtenidos no sugieren que el tipo de tratamiento se asocie con una progresión diferente de la enfermedad. Los valores de ET en pacientes con EW y CH en esta serie resultaron significativamente inferiores a los validados para otras hepatopatías crónicas.

151. COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES SEROLÓGICOS PARA PREDECIR EL AUMENTO DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA EN LA POBLACIÓN GENERAL SIN ENFERMEDAD HEPÁTICA CONOCIDA: BUSCANDO UN ALIADO PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

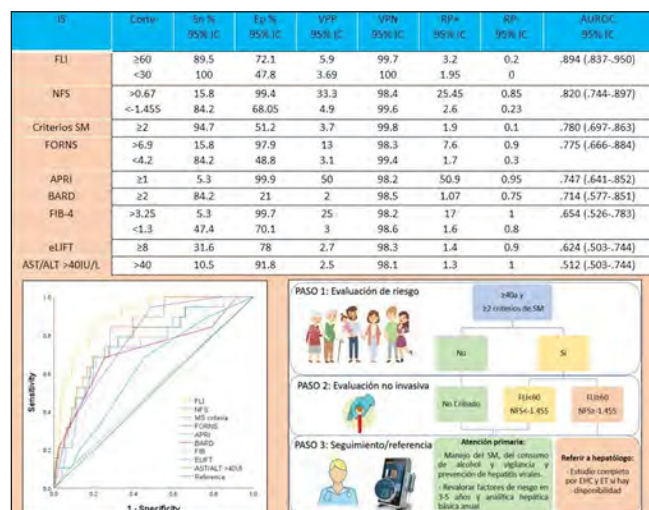
P. Coste, E. Llop, C. Perelló, M. Hernández, M. López, J. Abad, C. Ferre, J.L. Martínez, N. Fernández y J.L. Calleja

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

Introducción y objetivos: El pronóstico de la enfermedad hepática (EH) depende del estadio de fibrosis. La mala correlación de las transaminasas (TNS), la complejidad de la biopsia y la baja disponibilidad de la elastografía transitoria (ET) postulan a los índices serológicos (IS) como estrategia de cribado con alta aplicabilidad y bajo costo. Se evaluará su precisión para la detección de valores de ET sugestivos de fibrosis significativa (FS) en una población general sin EH conocida.

Métodos: Estudio transversal, base poblacional, en sujetos de 40 a 70 años, elegidos al azar, excluyendo portadores de EH conocida o comorbilidad avanzada. Se estudiaron con mediciones, análisis de sangre y ET, determinando FS con un corte $\geq 9,2$ kPa sonda M y $\geq 7,8$ kPa XL. La precisión diagnóstica de los IS fue determinada mediante curvas ROC.

Resultados: Al excluir 8 (0,8%) HBsAg (+) y 8 anti-VHC (+), se analizaron 986 sujetos. Edad media 56 años, 56,8% mujeres, 95,8% caucásicos, 8,6% TNS > 40 UI/L, 9,5% consumo riesgoso de alcohol y 24,4% síndrome metabólico (SM) (1 criterio: 33,9% 2: 25,3% 3: 17,1% 4: 5,9% 5: 1,4%). La prevalencia de rigidez sugestiva de FS fue de 1,9% (EGHNA 1,4%, alcohol 0,4%), 75% tuvo TNS ≤ 40 UI/L y 77,8% CAP > 280 dB/m ($p < 0,01$). El SM (OR 3,4, 1,3-9,0; $p = 0,01$), fue el único factor independiente asociado con la FS, con prevalencia creciente según número de criterios (0: 0% 1: 0,3% 2: 2,8% 3: 2,4% 4: 6,9% 5: 14,3% $p < 0,01$). El FLI y NFS fueron los más precisos, con AUROC de 0,89 (IC95% 0,84-0,95) y 0,82 (IC95% 0,74-



0,90), respectivamente. El corte predefinido para FLI ≥ 60 (Sn 89,5%, Ep 72,1%, VPN 99,9%) y NFS $\geq -1,455$ (Sn 83,3%, Ep 68%, VPN 99,6%) mostraron adecuada precisión diagnóstica. Con estos resultados, se propone un algoritmo de cribado poblacional (Sn 84,2%, Ep 75,2%, VPN 99,6%).

Conclusiones: Esta cohorte de sujetos de 40 a 70 años sin EHC conocida, evidenció una alta prevalencia de FS, el SM fue el único factor relacionado con su presencia y los IS más precisos para su detección fueron el FLI y el NFS.

152. ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DÉFICIT DE ALFA-1-ANTITRIPSINA: PACIENTES PERDIDOS EN EL SISTEMA

M.Á. Ruiz-Ramírez¹, C. Urteaga², A. Díaz Sánchez³, C. Prior de Castro⁴, C. Prados⁵, E. Zamarrón⁵, D. Romero⁵, P. Castillo¹, J.C. Erdozain¹, A. García-Sánchez¹, M. Romero¹, J. García-Samaniego^{1,6}, G. Ruiz Fernández¹, P. Mora¹ y A. Oliveira¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ⁴Servicio de Genética; ⁵Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Araba, Vitoria, España. ³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, España. ⁶CIBERehd, España.

Introducción: La enfermedad hepática por déficit de alfa-1-antitripsina (D-AAT) tiene muy baja prevalencia, considerándose enfermedad rara. Se han descrito pacientes perdidos en el sistema en VHB, VHC y colangitis biliar primaria. Investigamos si este problema también ocurre en D-AAT.

Métodos: Análisis en 2 hospitales de estudios genéticos homocigotos para alelo Z (PiZZ) y/o valores AAT $\leq 0,6$ g/L (Sens y Esp $> 90\%$ para PiZZ) entre 2012-2019. Se revisaron informes clínicos y resultados de laboratorio de bases de datos hospitalarias y de comunidad autónoma. Se consideraron perdidos en el sistema a aquellos sin diagnóstico o tratamiento específico de D-AAT. Se contactó con los pacientes para ofrecerles analítica, ecografía abdominal, elastometría y genotipo en los no estudiados. Se excluyeron otras enfermedades hepáticas. Según recientes publicaciones, se consideraron puntos de corte en elastometría: $5,45 \text{ kPa} \geq F2$, $8,45 \text{ kPa} \geq F3$ (AUROC 0,69 y 0,92, respectivamente). Afectación hepática en ecografía si hiperecogenicidad del parénquima o nodularidad del reborde. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética.

Resultados: Se identificaron 71 pacientes (fig.). De 36 pacientes evaluables, 17 (47%) se clasificaron como perdidos en el sistema (edad media $61 \pm 16,6$ años; 59% mujeres; cifra media AAT $0,46 \pm$

$0,1 \text{ g/L}$; normalidad mantenida bioquímica hepática 65%). De los 17 pacientes, 5 (29%) estaban en seguimiento por Digestivo y/o Neumología por otros motivos (hígado graso, EPOC, otros) sin sospecha de D-AAT. 11 pacientes aceptaron ser estudiados (mediana \pm DE): plaquetas $243 \pm 48 \times 10^3/\mu\text{L}$; GPT $26 \pm 29 \text{ UI/L}$; HOMA $1,7 \pm 2,5$, IMC $21 \pm 3,8$ (0% IMC ≥ 30). Datos ecográficos y elastométricos en 10 pacientes: hiperecogenicidad 50% nodularidad 10% elastometría: media $5,95 \pm 1,5 \text{ kPa}$; $\geq 5,45 \text{ kPa}$ 70%; $\geq 8,45 \text{ kPa}$ 10%.

Conclusiones: Casi la mitad de los pacientes con déficit de AAT se encuentran perdidos en el sistema. De ellos, más de la mitad presentan datos de riesgo de enfermedad hepática, en ocasiones avanzada.

153. CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA EL USO DE LA SONDA PEDIÁTRICA DEL FIBROSCAN®, COMPARADA CON LA SONDA M UTILIZADA HABITUALMENTE Y SU CORRELACIÓN HISTOLÓGICA

C. Molera Busoms^{1,2}, J. González Pérez¹, J. Quintero Bernabeu^{3,2}, C. Bartres Viñas⁴, J. Juampérez Goñi^{2,3}, V. Varea Calderon^{1,2}, X. Forns Bernhardt⁴ y J. Martín de Carpi^{1,2}

¹Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

²Unidad Integrada de Hepatología Compleja y Trasplante Hepático Pediátrico (HSJD-HVH), Barcelona, España. ³Unidad de Gastroenterología, Hepatología, Soporte Nutricional y Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Unidad de Hepatitis, Servicio de Hepatología, Hospital Clínico, IDIBAPS y CIBEREHD, Barcelona, España.

Objetivos: El uso del FibroScan® está ampliamente validado en la población adulta. Los estudios pediátricos son heterogéneos, poco validados y en muchas ocasiones se emplea la sonda M, hecho que podría sobrestimar la fibrosis. El objetivo es describir la experiencia con la sonda pediátrica, valorando si es fiable, fácilmente reproducible y precisa para detectar fibrosis, si tiene limitaciones, efectos secundarios y comparar sus resultados con la sonda M y con la histología.

Métodos: Estudio retrospectivo descriptivo y analítico de pacientes de la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico de dos centros con evaluación mediante FibroScan®. Se recogieron datos referentes a edad, sexo, patología de base, efectos secundarios, histología y parámetros elastográficos. Sólo se realizó registro con ambas sondas (S y M) a pacientes mayores de 10 años. Se analizaron los resultados mediante SPSS v.21® y GraphPad Prism 7®.

Resultados: Se incluyeron 141 registros (54,5% varones), 110 realizados con la sonda S y 48 con la M. En 19 pacientes se obtuvieron registros de ambas sondas y en 18 se disponían de resultados de biopsia. La edad mediana fue 12 (8,5) años. La etiología más frecuente fue la hepatitis crónica por virus B (VHB) (29,8%), seguido de la hepatitis crónica por virus C (VHC) (19,9%), la hepatitis autoinmune (HAI) (7,8%) y el seguimiento de pacientes tras trasplante hepático (TH) (5%). Para la sonda S se obtuvo una mediana de rigidez hepática de $5,4 (2,6) \text{ KPa}$ con una mediana de SR de 100 (0) y para la sonda M la media fue de $6,7 \pm 2,3 \text{ KPa}$ y la mediana de SR de 100 (0). Se observó asociación estadísticamente significativa entre los valores KPa de la sonda S y los resultados de la biopsia según la clasificación por METAVIR ($p < 0,05$). Se realizó una comparación con los valores de KPa entre la sonda S y la M, encontrándose correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$, $r = 0,94$). Los SR para sonda S y M fueron equivalentes. Se relacionó el SR de la sonda S con la edad y se obtuvo una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$, $r = 0,3$) por lo que a mayor edad, mayor SR. No se halló esta correlación al comparar la edad con la sonda M ($p > 0,05$). Un 10% presentó efectos secundarios en forma de dolor leve (5%) y dolor moderado (5%). Se constató la asociación estadís-

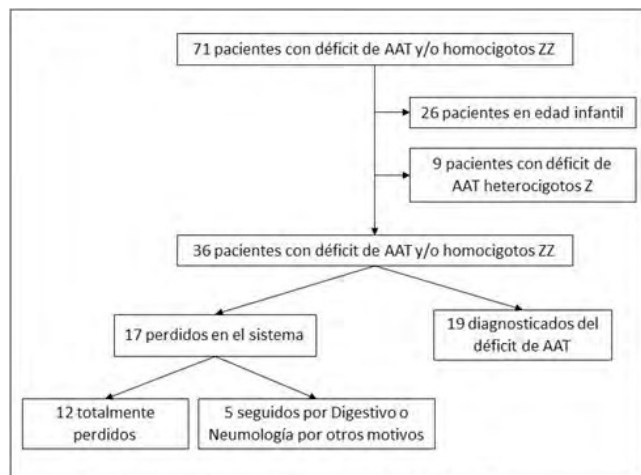


Figura 1. Diagrama de pacientes con déficit de AAT y/ PiZZ

ticamente significativa ($p < 0,05$) entre los efectos secundarios y la edad, refiriendo dolor moderado los lactantes de menor edad.

Conclusiones: El empleo de la sonda Sen el FibroScan® constituye un método de diagnóstico no invasivo, fiable y preciso para la detección de fibrosis hepática en edad pediátrica, con una reproducibilidad en nuestra serie del 100%. Sus valores de rigidez hepática correlacionan con los de la sonda M, con una asociación significativa con los hallazgos histológicos. Si bien hasta un 10% de los pacientes presentó dolor, este fue de carácter leve-moderado y transitorio, por lo que consideramos que la prueba es altamente segura.

154. TACROLIMUS COMO TRATAMIENTO EFECTIVO EN SEGUNDA LÍNEA EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

C. Ferre Aracil¹, M. Riveiro-Barciela², M. Trapero Marugán¹, M. Rodríguez-Perálvez³, L.P. Llovet⁴, L. Téllez⁵, Y. Sánchez Torrijos⁶, F. Díaz Fontenla⁷, P. Álvarez-López⁸, M. de la Mata³, M.C. Londoño⁴, B. Tormo Lanseros¹, R. Bañares Cañizares⁷, J.L. Calleja¹ y M. Salcedo Plaza⁷

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ²Servicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona, España. ³Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMBIC, CIBERehd, Córdoba, España. ⁴Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. ⁵Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁶UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁸Servicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica del hígado con riesgo de progresión a fallo hepático, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Una proporción significativa de los pacientes presentan intolerancia o no responden adecuadamente a los tratamientos recomendados en primera línea (esteroides y tiopurinas). El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del tacrolimus como tratamiento de segunda línea en pacientes con HAI, en un entorno de práctica clínica real.

Métodos: Estudio retrospectivo y multicéntrico nacional que incluyó pacientes tratados durante al menos tres meses con tacrolimus como tratamiento de segunda línea de la HAI, entre 2000 y 2018. La efectividad del tratamiento fue definida como la normalización de los niveles de transaminasas y de IgG.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes tratados con tacrolimus en el análisis final. El 83% fueron mujeres con una edad mediana de 48 años (IQR 13). El 30% de los pacientes presentaban antecedentes de otras patologías autoinmunes y en el 83% disponía de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. La presentación clínica de la HAI fue: alteraciones analíticas asintomáticas en el 29%, hepatitis aguda en el 52%, enfermedad hepática crónica compensada en el 14% y descompensada en el 5%. El 13% recibió tacrolimus por toxicidad o intolerancia de los tratamientos previos mientras que los restantes pacientes lo recibieron debido a la ausencia de eficacia de los mismos (el 100% había recibido prednisona o budesonida, el 96% tiopurinas, el 22% micofenolato de mofetilo y un paciente ciclosporina). La mediana de tiempo recibiendo tacrolimus fue de 16 meses (IQR 20). Los tratamientos concomitantes administrados junto a tacrolimus fueron: prednisona o budesonida en el 70%, tiopurinas en el 26% y micofenolato de mofetilo en el 26%. Solo un 9% de los pacientes no recibió ningún tra-

tamiento concomitante. El tratamiento con tacrolimus fue efectivo en 18 pacientes (78%; IC95% 55,20-91,92%). La respuesta se mantuvo en el 100% de los casos con una mejoría significativa de todas las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT y FA) y de la IgG durante todo el seguimiento. En los valores de elastografía (disponibles sólo en 9 pacientes), también se apreció una mejoría no significativa (17,8 vs 8,1 kPa; $p = 0,1$). Únicamente se retiró el tacrolimus en un paciente al tercer mes debido a neuropatía y ototoxicidad graves. En el 83% de los pacientes no se reportó ningún efecto adverso significativo y tampoco hubo diferencias significativas entre los niveles de creatinina basales y los del último seguimiento. Los pacientes respondedores tuvieron significativamente mayor edad que los no respondedores (41 ± 13 vs 27 ± 10 años; $p = 0,049$).

Conclusiones: Tacrolimus es un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes con HAI no respondedores o intolerantes a los tratamientos clásicos de primera línea.

155. EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

R. Martín Mateos^{1,2,3,4}, D. Boixeda de Miquel¹, J. Graus¹, D. Zamora⁵, N. Marcos Carrasco¹, A. Guerrero García¹, E. Sánchez Rodríguez¹, D. Rojo Lázaro¹ y A. Albillos^{1,2,3,4}

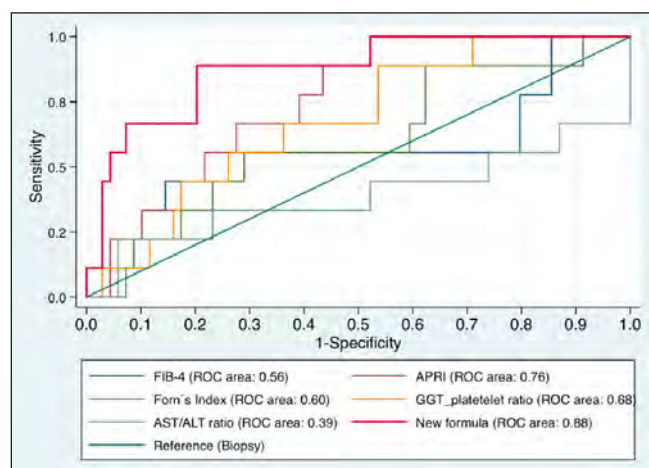
¹Servicio de Gastroenterología; ²Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ³Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España. ⁴Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España.

Introducción: Las guías clínicas de hemocromatosis hereditaria (HH) sugieren realizar una biopsia hepática para descartar fibrosis avanzada en pacientes con ferritina > 1.000 ng/mL y/o alteración de las transaminasas. Sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo no exento de riesgos.

Objetivos: Valorar la precisión diagnóstica de distintas fórmulas basadas en parámetros clínico-analíticos para el diagnóstico de fibrosis avanzada en la HH.

Métodos: Análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva (1995-actualidad). Se analizaron las fórmulas: FIB-4, Forns index, APRI, AST:ALT, y GGT-to-platelet ratio. Posteriormente se elaboró un modelo multivariante de regresión logística para predecir la presencia de fibrosis avanzada basado en los resultados de nuestra cohorte.

Resultados: Se incluyeron 85 pacientes con biopsia hepática y diagnóstico de HH (68,2% C282Y/ C282Y y 31,7% C282Y/ H63D). Edad



media: $46,2 \pm 12$ años, varones: 77,7% y mediana de ferritina: 793,6 $\mu\text{g/L}$ (p25-p75: 484-1.180). La prevalencia de fibrosis $\geq \text{F3}$ determinada mediante biopsia fue 10,6% y la mediana de concentración de hierro en tejido hepático de 5.180 $\mu\text{g/g}$ (2.250-10.333). El score APRI (AST-to-platelet ratio index) fue el más preciso para detectar fibrosis avanzada (AUROC = 0,74). Las demás fórmulas mostraron un bajo rendimiento diagnóstico (fig.). Dada la baja rentabilidad de las formulas actuales, desarrollamos un modelo predictivo en el que las variables estadísticamente significativas resultaron ser la ferritina y la ALT. Con estos datos se elaboró una fórmula (ferritina*ALT/ 1.000) que mostró un AUROC = 0,88 (IC95% 0,76-0,99). El mejor punto de corte para predecir la presencia de fibrosis avanzada fue 84 (88% sensibilidad y 81% especificidad).

Conclusiones: Las fórmulas actuales para detectar fibrosis avanzada no muestran un buen rendimiento en los pacientes con HH. Una nueva fórmula basada en los niveles de ferritina y AST mejora la precisión diagnóstica y requiere validación externa.

156. HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS NO RELACIONADOS CON HIPERTENSIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA SOMETIDOS A UN PROGRAMA DE CRIBADO DE VARICES

A. Santos Lucio, I. Rodríguez Tirado, A. Aparicio Serrano, J. Jurado García, P. Barrera Baena, Á. González Galilea, A. Poyato González, M. Pleguezuelo Navarro, G. Costán Rodero, L. Casáis Juanena, J.L. Montero Álvarez, M. de la Mata, A.J. Hervás Molina y M.L. Rodríguez Perálvarez

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba.

Objetivos: Determinar la prevalencia de lesiones endoscópicas no relacionadas con hipertensión portal en pacientes con cirrosis. Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de dichas lesiones.

Métodos: Estudio transversal unicéntrico sobre una cohorte consecutiva de pacientes con cirrosis hepática sometidos a endoscopia digestiva alta para valorar la presencia/ control de varices esofagogástricas en un periodo de 5 años (01/ 11/ 2013 a 01/ 11/ 2018). Se excluyeron pacientes menores de 18 años.

Resultados: El análisis incluyó 379 pacientes con cirrosis hepática, 22,2% mujeres, con una edad media $57,5 \pm 11,4$ años. La etiología mayoritaria de la cirrosis fue enólica (54,6% $n = 207$), seguida de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (14,2% $n = 54$). La función hepática fue Child-Pugh $6,8 \pm 2,1$ puntos y MELD $11,7 \pm 5$ puntos. En 272 pacientes (71,8%) se habían reportado datos de hipertensión portal en la ecografía previa. El 58% de los pacientes eran fumadores o exfumadores. La prevalencia de lesiones endoscópicas no relacionadas con la hipertensión portal fue del 39,6% ($n = 150$): 15,8% gastritis erosiva, 4% úlcera péptica, 12,7% duodenitis, 13,5% esofagitis y 10% hernia de hiato. En 96 pacientes se objetivó patología péptica (gastritis erosiva, duodenitis y/o úlcera), estando indicada la toma de ureasa. De ellos se tomó en 54 pacientes (56,2%), siendo positiva en el 44,4% de los casos ($n = 24$). La presencia de lesiones endoscópicas no relacionadas con hipertensión portal no estuvo influida por la edad ($p = 1$), el género ($p = 0,28$), la función hepática (MELD $p = 0,71$, Child-Pugh $p = 0,54$), la presencia de hipertensión portal ecográfica ($p = 0,14$) ni por la cirrosis por virus C ($p = 0,88$). Los pacientes fumadores presentaron tendencia a mayor prevalencia de lesiones endoscópicas no relacionadas con hipertensión portal (43,2% vs 34,6% $p = 0,09$), la cual fue significativa en el caso de úlcera péptica (6,4% vs 0,6% $p = 0,005$) y duodenitis péptica (17,3% vs 6,3% $p = 0,002$). La prevalencia de lesiones endoscópicas no relacionadas con hipertensión portal en pacientes con cirrosis enólica y/o historia de tabaquismo fue del 43% ($n = 101$).

Conclusiones: Los pacientes cirróticos fumadores, particularmente aquellos de etiología enólica, presentan mayor prevalencia de lesiones endoscópicas no relacionadas con la hipertensión portal, siendo algunas de ellas graves. El cribado endoscópico en estos pacientes debería ser más exhaustivo.

157. PREVALENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE

G. Lledó-Ibáñez¹, L. P. Llovet², L. Sastre², G. Espinosa¹ y M.C. Londoño^{2,3,4}

¹Servicio de Enfermedades Autoinmunes; ²Servicio de Hepatología, Hospital Clínic Barcelona, España. ³IDIBAPS, Barcelona, España. ⁴CIBEREHD, España.

Introducción: Estudios retrospectivos han evidenciado que entre un 30 y 40% de los pacientes con enfermedad hepática autoinmune (EHAI) presentan enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Sin embargo, ningún estudio ha realizado una búsqueda dirigida de síntomas y signos de EAS y por lo tanto la prevalencia de estas enfermedades puede estar infraestimada.

Objetivos: Determinar la prevalencia de EAS y el impacto de las mismas en la evolución de la enfermedad en pacientes con EHAI.

Métodos: Estudio transversal realizado entre octubre de 2018 y mayo de 2019 en el que se incluyeron 203 pacientes con EHAI seguidos en la consulta externa de Hepatología. Se registraron los pacientes con diagnóstico previo de EAS. En pacientes sin diagnóstico de EAS se realizó un cuestionario dirigido a la búsqueda de síntomas relacionados con EAS. En aquellos con síntomas de EAS se realizaron pruebas complementarias específicas.

Resultados: Se analizaron 157 pacientes con hepatitis autoinmune (HAI), 26 con colangitis biliar primaria (CBP), 3 con colangitis esclerosante primaria (CEP), 14 con HAI/ CBP y 3 con HAI/ CEP. Cuarenta pacientes (20%) tenían un diagnóstico previo de EAS. En los 163 pacientes restantes se identificaron 33 diagnósticos nuevos de EAS en 28 pacientes. La EAS más frecuente fue el síndrome de Sjögren (SS) con 20 pacientes, seguido del lupus eritematoso sistémico (LES) con 4, y artritis reumatoide (AR) y otros cuadros poli-articulares con 4. En 5 pacientes se identificaron síndromes de solapamiento (3 LES/ SS, un LES/ síndrome antifosfolípido, un SS/ esclerosis sistémica). En pacientes con HAI la presencia de EAS se asoció con una mayor necesidad de corticosteroides ($p = 0,048$) y mayor tiempo de inmunosupresión ($p = 0,003$). La tasa de remisión de la HAI fue mayor en pacientes sin EAS asociada (HR de 2,3; IC95% 1,11-4,9; $p = 0,025$). En pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas y variantes clínicas no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Conclusiones: La búsqueda sistemática de EAS en pacientes con EHAI es fundamental, no sólo por su alta prevalencia, sino porque puede condicionar el pronóstico de la enfermedad.

158. SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS E EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE: PAPEL DE LOS FALSOS POSITIVOS

L.P. Llovet¹, J. Gratacós-Ginès¹, O. Ortiz¹, S. Rodríguez-Tajes¹, S. Lens^{1,2,3}, E. Reverter^{1,2,3}, E. Ruiz-Ortiz⁴, J. Costa⁵, O. Viñas⁴, X. Forns^{1,2,3}, A. Parés^{1,2,3} y M.C. Londoño^{1,2,3}

¹Servicio de Hepatología; ⁴Servicio de Inmunología; ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Clínic, Barcelona, España. ²IDIBAPS, Barcelona, España. ³CIBEREHD, España.

Introducción: Estudios recientes han observado una mayor seroprevalencia del virus de la hepatitis E (VHE) en pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) sugiriendo que el virus podría jugar un papel

en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, este aumento en la seroprevalencia del VHE podría ser explicado por la presencia de anticuerpos falsamente positivos en el contexto de la hipergammaglobulinemia típica de la HAI activa.

Objetivos: 1) Determinar la prevalencia de los anticuerpos IgM e IgG frente al VHE y ARN-VHE en una cohorte de pacientes con HAI, 2) Estudiar el impacto de la presencia de anticuerpos frente al VHE en el pronóstico de los pacientes y 3) Evaluar el papel de la hipergammaglobulinemia y los autoanticuerpos en la positividad de la serología frente al VHE.

Métodos: Se incluyeron 105 pacientes en los que se evaluó la infección del VHE (IgG anti-VHE, IgM anti-VHE y RNA-VHE) entre los años 2014-2018: 50 pacientes con HAI crónica (más de un año de tratamiento) y 55 con una hepatitis aguda (30 pacientes con HAI aguda y 25 con una hepatitis aguda de etiología no autoinmune). Se analizaron variables clínicas y analíticas de todos los pacientes.

Resultados: La seroprevalencia de la infección por VHE fue mayor en los pacientes con HAI aguda (17% vs 10% en la HAI crónica y 8% en los pacientes con hepatitis aguda no autoinmune). Únicamente un paciente en el último grupo presentaba positividad para ARN-VHE siendo diagnosticado de una hepatitis aguda por VHE. Los pacientes con HAI aguda e IgG anti-VHE positivos eran mayores (58 años vs 40 años; $p = 0,006$), presentaban unos niveles de IgG (27 g/dL vs 13 g/dL; $p = 0,030$) y unos títulos de ASMA (1:160 vs 1:80; $p = 0,045$) significativamente más elevados, y con mayor frecuencia presentaban otra enfermedad autoinmune (60% vs 16% $p = 0,030$). De la misma manera, en el momento de la determinación de VHE, aquellos pacientes con IgG anti-VHE positivos presentaban niveles de IgG (17 g/dL vs 11 g/dL; $p = 0,009$) y títulos de ANA (1:160 vs 1:60; $p = 0,026$) y ASMA (1:80 vs 1:40; $p = 0,021$) significativamente más altos que los pacientes con serología VHE negativa. No se encontraron diferencias significativas en el número o dosis de inmunosupresores ni en la presencia de brotes durante el seguimiento entre los pacientes con serología positiva o negativa para el VHE.

Conclusiones: La seroprevalencia del VHE en nuestra cohorte de HAI es similar a la de la población general. La mayor seroprevalencia del VHE en los pacientes con HAI aguda con niveles más elevados de gammaglobulinas y autoanticuerpos sugieren la presencia de una reactividad cruzada entre el VHE y antígenos hepáticos (falsos positivos) que podría sobreestimar la seroprevalencia del VHE.

159. LOS NIVELES DE LDH Y EL PATRÓN COLESTÁSICO SE ASOCIAN A UNA PEOR RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN PACIENTES CON MELANOMA Y HEPATOTOXICIDAD RELACIONADA CON LOS INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO (ICIS)

L.P. Llovet¹, D. Pesantez², C. Carrera³, A. Arance² y M.C. Londoño^{1,4,5}

¹Servicio de Hepatología; ²Servicio de Oncología; ³Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁴IDIBAPS, Barcelona, España. ⁵CIBEREHD, España.

Introducción: El tratamiento con ICIs se ha asociado a un amplio espectro de efectos adversos inmunomediados (EAi) entre los que se incluye la toxicidad hepática (THi).

Objetivos: Describir las características y el pronóstico de los pacientes con melanoma metastásico que presentaron THi.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo, unicéntrico, en el que se incluyeron 204 pacientes con melanoma metastásico tratados con ICIs entre 2007-2017. El grado de toxicidad hepática se definió según las guías ESMO como grado 1 (G1): AST/ALT < 3 límite superior de la normalidad (LSN), G2: AST/ALT 3-5 LSN, G3: AST/ALT > 5 LSN y las guías EASL como patrón colestásico: ALT/FA < 2, hepatocelular: ALT/FA > 5, o mixto: 2 > ALT/FA < 5.

Tabla 1. Distribución de la toxicidad hepática inmunomediada relacionada con los ICIs

Guía clínica ESMO	Todos (n=39)	Anti-CTLA4 (n=22/119)	Anti-PD1 (n=7/87)	Tratamiento combinado (n=10/49)
Grado 1 (n, %)	18 (46)	13 (59)	4 (57)	1 (10)
Grado 2 (n, %)	7 (18)	2 (10)	2 (29)	3 (30)
Grado 3 (n, %)	14 (36)	7 (32)	1 (14)	6 (60)
Guía clínica EASL-DILI	Todos (n=39)	Anti-CTLA4 (n=22/119)	Anti-PD1 (n=7/87)	Tratamiento combinado (n=10/49)
Patrón colestásico (n, %)	7 (18)	3 (14)	3 (43)	1 (10)
Patrón hepatocelular (n, %)	28 (72)	16 (73)	4 (57)	8 (80)
Patrón mixto (n, %)	4 (10)	3 (14)	0 (0)	1 (10)

Denominadores: número de tratamientos con cada ICI entre 2007-2017.

Resultados: La mayoría de los pacientes eran hombres (115, 56%) con una mediana de edad de 62 años (15-86). Treinta y un pacientes (19%) presentaron THi (tabla). Los pacientes con M1 hepáticas (n = 13, 33%), presentaron con mayor frecuencia un patrón colestásico o mixto (46% vs 19% $p = 0,08$). Veinte pacientes (51%) recibieron corticoterapia (100% G3, 71% G2, 6% G1), especialmente aquellos en tratamiento combinado (90% vs 43% y 36% $p = 0,02$). Veinticinco pacientes (64%) normalizaron el perfil hepático tras una mediana de 58 días (12-386). Los no respondedores presentaron niveles más elevados de LDH a nivel basal (1,4 LSN vs 1 LSN, $p = 0,02$), y de GGT (241 U/L vs 66 U/L, $p = 0,01$) y FA (260 U/L vs 132 U/L) en la THi, así como menos EAi (14% vs 48% $p = 0,04$). Entre los no respondedores, 10 (71%) murieron por complicaciones no relacionadas con la THi en los primeros 3 meses y un paciente con patrón colestásico respondió a AUDC.

Conclusiones: Los pacientes en tratamiento combinado suelen presentar una THi más severa, aunque el pronóstico de estos pacientes no es peor. La presencia de niveles más elevados de LDH previo al tratamiento con ICIs, el patrón colestásico de la THi y la ausencia de otros EAi parece asociarse con una peor respuesta a la corticoterapia.

160. DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE Y EL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS: FACTORES HISTOLÓGICOS DETERMINANTES

L. Cuevas del Campo¹, E. Gómez-Domínguez¹, B. Agredano Ávila², Y. Rodríguez Gil², R. Muñoz Gómez¹, A. Martín Algibez¹, M.L. Manzano Alonso¹, M. Amo Peláez¹ e I. Fernández Vázquez¹

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

Introducción: La biopsia hepática continúa siendo fundamental en el diagnóstico diferencial entre la hepatitis autoinmune (HAI) y el daño hepático inducido por fármacos (DILI), sin embargo, ninguno de los hallazgos histológicos son patognomónicos.

Objetivos: Identificar los hallazgos histológicos más característicos de ambas entidades y diseñar un modelo predictivo que facilite el diagnóstico clínico en la práctica habitual.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de registros histológicos de pacientes con diagnóstico de certeza de HAI o DILI (scores diagnósticos de HAI y CIOMS-RUCAM, y datos clínicos y evolutivos). Los registros fueron revisados por patólogo especialista, reevaluando de manera estandarizada 31 variables histológicas. En el análisis comparativo se empleó chi-cuadrado y test no paramétricos. Se calculó odds ratio (IC95%) por regresión logística de las variables estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes (14 DILI y 18 HAI), con características basales similares. De las variables histológicas estudiadas, presentaron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos: infiltrado lobulillar de neutrófilos y plasmáticas,

Figura 1. Modelo predictivo histológico para el diagnóstico diferencial DILI y HAI

	Valor semicuantitativo	Puntos para DILI
Porta (PMNs)	0-1	0
	2-3	1
Porta (plasmáticas)	0-1	0
	2-3	-4
Lobulillo (PMNs)	0 hasta <1	0
	≥1 (incluye 2-3)	3
Lobulillo (plasmáticas)	0 hasta <1	0
	≥1 (incluye 2-3)	-4
Coolestasis canalicular	0	0
	1-2	2

infiltrado portal de neutrófilos y plasmáticas, y colestasis canalicular. A partir de estos resultados, se diseñó un score de valores semicuantitativos estratificados de estas variables (fig.) para calcular probabilidad de presentar DILI sobre HAI, con un AUC de 0,931. Las puntuaciones entre -4 a -8 presentaron una probabilidad entre 75,51-91,12%, y entre 3-6 presentan una probabilidad entre 13,23-21,77% de ser HAI. Las puntuaciones entre -3 a 2 presentan probabilidades intermedias, definiéndose como *borderline*.

Conclusiones: La biopsia hepática es una herramienta fundamental en el diagnóstico diferencial de HAI y DILI. Nuestro modelo predictivo puede mejorar la capacidad de hacer un diagnóstico diferencial entre ambas entidades mediante el estudio histológico.

161. HISTORIA NATURAL DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS QUE DEBUTAN CON UNA TROMBOSIS VENOSA ESPLÁCNICA

M. Magaz¹, A. Álvarez-Larrán², A. Pereira², F. Turon¹, J.C. Hernández-Boluda³, E. Alvarado⁴, B. de Riba Soler⁴, C. Navascués⁵, R. Díaz⁶, L. Téllez⁷, Á. Puente⁸, I. Fortea⁸, M. Romero⁹, C. González Alayón¹⁰, E. Llop¹¹, I. Mata Vázquez¹², M. Noronha Ferreira¹³, J. Ferrusquía-Acosta¹, A. Baiges¹, J.L. Calleja¹¹, J. Crespo⁸, A. Albillos⁷, R. Bañares⁶, C. Villanueva⁴, V. Hernández-Gea¹, F. Cervantes², J.C. García-Pagán¹ e Investigadores de GEMFIN¹⁴

¹Laboratorio de Hemodinámica hepática, Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España. ²Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ³Departamento de Hematología, Hospital Clínic-INCLIVA, Valencia, España. ⁴Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Sant Pau, Barcelona, España. ⁵Servicio de Hepatología, Hospital Universitario de Oviedo, España. ⁶Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁷Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁸Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Valdecilla, Santander, España. ⁹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario de Toledo, España. ¹⁰Servicio de Hepatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ¹¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. ¹²Unidad de Hematología y Hemoterapia, Hospital Costa del Sol, Marbella, España. ¹³Servicio de Gastroenterología e Hepatología, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Portugal. ¹⁴GEMFIN (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas), España.

Introducción y objetivos: La policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE) son neoplasias mieloproliferativas (NMP) caracterizadas por un aumento del riesgo de trombosis. En una minoría la trombosis venosa esplácnica (TVE) es la forma de debut. Estos pacientes parecen tener características biológico/ fenotípicas diferentes del resto de pacientes con PV/ TE (más jóvenes, predominio femenino y asociados a baja carga mutacional de JAK2V617F).

Su historia natural no ha sido bien descrita. El objetivo fue caracterizar la historia natural de los pacientes con PV y TE que debutan con una TVE en comparación con pacientes de la misma edad sin esta complicación al diagnóstico.

Métodos: Se identificaron pacientes de 3 registros nacionales multicéntricos prospectivos (Registro PV, Registro TE y AEEH/ CIBEREHD de enfermedades vasculares hepáticas (REHEVASCO). De un total de 3.705 pacientes con PV/ TE, 118 (3,2%) presentaron TVE como primera manifestación de NMP. El objetivo principal fue la supervivencia y secundarios riesgo de retrombosis, sangrado, progresión de la enfermedad o aparición segundas neoplasias. Estos objetivos fueron evaluados mediante análisis regresión de COX ajustado por edad, sexo y presencia de TVE al debut. Para objetivos diferentes de supervivencia se realizó análisis de riesgos competitivos.

Resultados: Los pacientes con PV/ TE y TVE al debut (25 síndrome Budd-Chiari (SBC), 74 trombosis eje esplenoportal (TVP), 3 casos mixtos (BC+TVP) y 16 no especificados) eran significativamente más jóvenes, predominio de PV y menor prevalencia de factores riesgo cardiovascular. Estos pacientes tuvieron un riesgo ajustado por edad y sexo incrementado de muerte (HR: 2,47, IC95% 1,5-4,01, p < 0,001), trombosis venosa (IRR: 3,4, IC95% 2,1-5,5, p < 0,001), segundas neoplasias (IRR: 2,4, IC95% 1,4-4,2, p = 0,002) y sangrado mayor (hemorragia sintomática en órgano crítico o asintomática asociada a necesidad transfusión o caída de hemoglobina de > 20 g/ L: IRR: 7,2, IC95% 4,3-12,1, p < 0,001). No se documentó ningún caso de transformación leucémica y 7 (6%) progresaron a mielofibrosis tras seguimiento de 6 años.

Conclusiones: Los pacientes con PV y TE que debutan con TVE presentan una supervivencia reducida en comparación con aquellos con PV/ TE sin TVE de su misma edad y sexo. El exceso de mortalidad parece más relacionado con la propia enfermedad hepática, la mayor incidencia de sangrado y aparición de segundas neoplasias que con la evolución de la PV/ TE de base.

162. EL GENOTIPO H63/H63D Y EL ALELO H63D ESTÁN ASOCIADOS EN PACIENTES CON HIPERFERRITINEMIA CON EL DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO

A. Castiella¹, E. Zapata¹, I. Urreta², L. Zubiaurre¹, P. Otazua³, M.D. de Juan⁴, J.M. Alustiza⁴, M.J. Sánchez-Iturri¹ y J.I. Emparanza²

¹Servicio de Aparato Digestivo; ²Servicio de Epidemiología Clínica; ³Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Mondragón, España. ⁵Servicio de Radiología, Osatek Donostia, San Sebastián, España.

Introducción: El síndrome metabólico (SMt) está presente en el 25% de la población de los países occidentales. El SMt se asocia frecuentemente con hiperferritinemia (HF) y esto puede ser producido por mutaciones en el gen HFE (Ann Hepatol. 2015;14:333-9). Las mutaciones con el gen HFE, como la H63D/ H63D, se pueden asociar con el SMt.

Métodos: Estudio prospectivo de 312 pacientes consecutivos con HF (> 200 µg/ L mujeres/ > 300 µg/ L hombres) incluidos en el período 2010-2013. El síndrome metabólico ha sido definido por los criterios habituales (Circulation. 2009;120:1640-45). El estudio del gen HFE se realizó por PCR multiplex en tiempo real (LC 1.0). La detección simultánea de mutaciones C282Y, H63D y S65C se realizó usando LC-Red 640, LC-Red 705 y sondas de hibridación marcada con fluoresceína (Tibmolbiol, Berlín, Alemania).

Resultados: En 276 pacientes (240 hombres, 36 mujeres), de 312 con HF, dispusimos de todos los parámetros para determinar la presencia de SMt. De ellos, 135 pacientes tenían criterios de SMt (115/ 240 hombres (48%), 20/ 36 mujeres (55,6%). En todos los pa-

cientes con SMT se determinaron mutaciones del gen HFE: peso/ peso 41 (30,37%; C282Y/ C282Y 1 (0,74%; C282Y/ peso 7 (5,19%; H63D/ H63D 21 (15,56%; H63D/ peso 51 (37,78%; C282Y/ H63D8 (5,93%; S65C/ peso 5 (3,70%; H63D/ S65C1 (0,74%). La frecuencia del genotipo se comparó con el de los controles (población general) de la misma región (Tumour Biol. 2015;36(9):6959-63). La mutación H63D/ H63D en el grupo SMT fue del 15,56% vs 3,70% en el grupo control ($p = 0,000$). La frecuencia alélica de la mutación H63D fue del 37,78% en el grupo SMT vs 20,37% en el grupo control ($p = 0,000$). Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones: El genotipo H63/ H63D y el alelo H63D están asociados en pacientes con hiperferritinemia al desarrollo de síndrome metabólico.

Trasplante hepático

163. PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DELTA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE 174 PACIENTES

S. Rodríguez Tajés^{1,2}, M. García Eliz³, I. Campos-Varela^{2,4}, A. Caballero Marcos⁵, A. Cachero Ros⁶, C. Loinaz Seguro⁷, M.Á. Gómez Bravo^{2,8}, M. Rodríguez-Perálvarez^{2,9}, E. Fábrega¹⁰, M.L. González-Dieguez¹¹, C. Vinaixa Aunés³, J.M. Pascasio Acevedo^{2,8}, I. Fernández Vázquez⁷, C. Baliellas⁶, L.I. Castells^{2,4}, M. Salcedo⁵, M. Prieto Castillo³, M. Navasa^{1,2} y X. Forns^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España. ²Ciberehd, España. ³Unidad de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

⁴Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

⁵Unidad de Trasplante Hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁶Unitat d'Hepatologia, Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut Català de la Salut, Barcelona, España. ⁷Unidad de Cirugía HBPO-Trasplante, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁸Hospital Universitario Virgen del Rocío, IBI, Sevilla, España. ⁹Unidad de Hepatología-Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba, España. ¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. ¹¹Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Introducción y objetivos: La coinfección crónica por la hepatitis B (VHB) y delta (VHD) es la forma más grave de hepatitis viral, con una rápida progresión a cirrosis (CH), lo que puede llevar a la necesidad de un trasplante hepático (TH). En general se acepta que la profilaxis post-TH incluya un análogo nucleós(t)ido (AN) e inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG), que prevendría la reactivación del VHD en caso de reaparición del HBsAg. El objetivo es describir el manejo de la profilaxis VHB/ VHD en el TH en España, así como analizar la recurrencia y su impacto.

Métodos: Estudio retrospectivo en 10 centros en el que se recogieron variables relevantes del pre-TH, TH y post-TH de todos los pacientes trasplantados por coinfección VHB/ VHD entre 1988 y 2018.

Resultados: De un total de 987 pacientes con TH por VHB, 174 (17%) tenían una coinfección por VHD. El 75% eran hombres, edad en el TH 45 (36-52), 77% eran españoles y un 15% de Europa del Este. La causa del TH fue CH descompensada (68%), CH descompensada y CHC (19%), CHC (9%) o hepatitis fulminante (4%). El MELD fue 18 (15-22) y el CHILD 10(9-11). Todos eran HBsAg positivo pre-TH, el 17% tenían el ADN-VHB detectable y el 55% recibían algún tratamiento para el VHB. El ARN-VHD se había determinado en 76 (44%) de los pacientes y el 84% eran positivos, solo 12% habían recibido tratamiento para el VHD. El 11% tenían una coinfección por VHC y el 8% por el VIH. La mediana de seguimiento post-TH fue de 7,8 (2,3-15,1) años. El 97% recibieron HBIG en el post-TH inmediato, pero solamente el 42% continuaban recibiendo, con una mediana de tiempo de administración de 18 (7-52) meses. El motivo de interrupción fue en un 11% por abandono del paciente y un 66% por protocolo del centro. El anti-HBs persiste positivo en 56% de los pacientes, y ha negativizado en 44%. El 40% recibió lamivudina, el 50% adefovir/ entecavir/ tenofovir y un 10% no recibió profilaxis con AN post-TH. El HBsAg se positivizó en 19 pacientes (11%), el 48% en el primer año post-TH y 21% en el segundo; 6 (32%) seguían con HBIG, pero solamente 2 (10%) tenían anti-HBs > 10 U/ ml. Nueve pacientes recibían lamivudina, uno tenofovir y 9 ningún AN. El VHB-ADN se positivizó en 11 (7%), 9 coincidiendo con reaparición del HBsAg y en 7 (63%) asociaron un incremento de transaminasas. En 2 de ellos se detectó el ARN-VHD positivo y uno falleció por complicaciones secundarias a la cirrosis que desarrolló. La supervivencia (pacientes) a los 1, 5 y 10 años del TH fue del 94,7, 90 y del 88,2 respectivamente.

Conclusiones: A pesar de las recomendaciones del uso de HBIG en pacientes trasplantados por coinfección VHB/ VHD, una gran proporción de pacientes no realiza profilaxis con HBIG 2 años después del TH. El impacto no parece ser relevante pues los casos de reactivación VHD son muy esporádicos, incluso en caso de reaparecer el HBsAg. A pesar de las limitaciones del estudio, estos datos obligarían a revisar las recomendaciones actuales sobre el uso de HBIG.

164. PROTOCOLO DE ADJUDICACIÓN DE ÓRGANOS DE DONANTES CON HEPATITIS C EN EL TRASPLANTE RENAL: ¿UNA OPCIÓN SEGURA?

A. Franco¹, M. Rodríguez-Soler^{2,3}, E. Merino⁴, L. Gimeno⁵, N. Balibrea¹, M. Díaz-Cuevas¹, C. Miralles², P. Bellot^{2,6}, J.M. Palazón², F.J. Pérez-Contreras¹ y S. Pascual^{2,6}

¹Servicio de Nefrología; ²Unidad Hepática; ³Unidad de Enfermedades Infecciosas; ⁴Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Alicante, España. ⁵ISABIAL, Alicante, España. ⁶CIBEREHD, España.

Introducción: La aparición de los antivirales de acción directa (AAD) como tratamiento para la hepatitis C (VHC) y las técnicas moleculares rápidas para la detección de carga viral (CV) han hecho posible el planteamiento de trasplantar riñones de pacientes con VHC en receptores seronegativos.

Objetivos: Evaluar la evolución clínica de pacientes VHC-IgG negativo receptores de injertos renales procedentes de donantes VHC-IgG positivo.

Métodos: Se elaboró un protocolo de actuación donde se incluyeron donantes VHC-IgG + (excluyendo pacientes con drogadicción activa/ institucionalización en el último año) a los que se determinó la CV de VHC y VIH (test xpert HCV/ HIV). Se descartaron los donantes VIH. Se establecieron dos grupos de donantes: Grupo I no virémicos: VHC-IgG + y CV negativa. Grupo II virémicos: VHC-IgG + y CV positiva. Todos los receptores eran seronegativos, se les informó del protocolo y firmaron un CI. En el Grupo I no se administró tratamiento y se realizó seguimiento tras el trasplante mediante carga viral quincenal durante 3 meses. En el Grupo II se inició tratamiento en el receptor desde 6 horas antes del trasplante, con glecaprevir 300 mg/ pibrentasvir 120 mg, durante 8 semanas. Posteriormente se les realizó CV a las primeras 24 horas tras el tras-

plante, semanal durante el primer mes, quincenal durante los 3 primeros meses y se comprobó la RVS en la semana 12 postratamiento.

Resultados: Desde febrero de 2017 hasta marzo de 2019 se realizaron 17 trasplantes de donantes VHC-IgG+, 12 hombres y 5 mujeres, media de edad 55,5 años, procedentes de 13 donantes cadáver, 11 hombres y 2 mujeres, media de edad 54,5 años. 6 donantes eran virémicos y 7 no virémicos (4 de ellos tratados previamente). De los 17 trasplantes, 8 procedían de donantes no virémicos y 9 de donantes virémicos. 9 injertos no entraron en el protocolo (2 se trasplantaron a pacientes VHC, 2 por problemas con la extracción y 5 se remitieron a otros hospitales). Se realizó un seguimiento mínimo de 6 meses. En ningún receptor de donante no virémico se detectó CV positiva en el seguimiento y 2 seroconvirtieron (25%). En 5 receptores trasplantados de donantes virémicos se detectó CV positiva tras el trasplante (todos < 100 UI/mL) y en los 4 receptores restantes la CV fue negativa. Todos negativizaron la CV a partir de la primera semana de tratamiento con AAD en post-trasplante y 7 de estos receptores presentaron seroconversión (63%). Los dos receptores (del mismo donante virémico) que no seroconvirtieron partían de una CV muy baja en el donante (en tratamiento con AAD en el momento de la donación). No se objetivaron efectos secundarios en relación con el tratamiento con AAD. Todos los receptores mantenían función renal entre CKD-EPI 35-65 ml/min, a los 6 meses del trasplante. Una paciente falleció por pancreatitis aguda (donante no virémico).

Conclusiones: Nuestros resultados respaldan este protocolo para optimizar de forma segura el trasplante renal procedente de donantes con hepatitis C en receptores seronegativos.

165. ¿ESTAMOS ASISTIENDO A UN CAMBIO EN EL PERFIL Y EN LA INDICACIÓN DEL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO? RESULTADOS DE UN ESTUDIO UNICÉNTRICO Y RETROSPECTIVO

J. Herreras¹, V. Aguilera^{1,2}, L. Puchades^{1,2}, T. di Maira^{1,2}, M. Berenguer^{1,2} y M. Prieto^{1,2}

¹Unidad de Hepatología y Trasplante hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

²CIBERehd, España.

Introducción: El perfil de paciente candidato a trasplante hepático (TH) está cambiando con una tendencia hacia mayor indicación de TH por EHNA así como un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y síndrome metabólico (SM) en series de EEUU y Europa. Los eventos cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte tardía no relacionada con el injerto. Los datos en nuestro medio respecto al cambio de indicaciones, cambios en el perfil del candidato a TH así como de evolución post-TH son escasos.

Objetivos: (i) Describir las indicaciones y el perfil metabólico de pacientes candidatos a TH entre 2012-2017 pre TH y post TH. (ii) Analizar cambios en la indicación de TH, FRCV y presencia de SM entre dos cohortes (2012-2014 vs 2015-2017) de candidatos a TH. (iii) Describir la incidencia de eventos cardiovasculares post TH global y según la cohorte estudiada, las variables asociadas con el ECV y la mortalidad por ECV.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluye todos los pacientes TH realizados entre 2012-2017 seguidos hasta 30/06/2019. Se analizan variables clínicas, FRCV (hipertensión arterial-HTA, diabetes mellitus-DM, dislipemia-DL, obesidad-IMC > 30 kg/m², tabaquismo) SM, y ECV en el contexto del TH. Se comparan las características de esta población en dos periodos: 2012-2014 vs 2015-2017.

Resultados: El número de TH fue 490. La indicación más frecuente fue el VHC (33%) y el alcohol (30%). La EHNA representó un 7%. La prevalencia de FRCV pre-TH fue: 29% HTA, 29% DM, 25% obesidad, 14%DL, 15%tabaquismo. El porcentaje de SM pre-TH fue

del 18%. Al año post-TH la prevalencia de FRCV fue 44%HTA, 33% DM, 19%DL, 29%obesidad y 11%tabaquismo. Un 24% de los trasplantados desarrolló un SM al año post-TH. Al comparar las dos cohortes temporales se observó un aumento de indicación de TH por EHNA: 4%al 11% y un aumento de la prevalencia de la HTA (42% vs 45%), obesidad (16% vs 21%) y SM (22% vs 26%) pre-TH respectivamente. La incidencia de ECV post-TH fue del 11% similar en ambas cohortes (12%vs10%), pese a un menor tiempo de seguimiento. Las variables basales asociadas al desarrollo de ECV fueron: la edad: 62 vs 55 años, p 0,001 y la presencia de síndrome metabólico pre-TH (44% vs 15% p = 0,001). La mortalidad global por ECV fue del 10% (quinta causa más frecuente) observándose una tendencia a aumento de mortalidad por ECV en los años más recientes (8% en 2012-2014 y 12% en 2015-2017).

Conclusiones: La indicación de TH por NASH y los FRCV basales (SM, obesidad y HTA) están aumentando los últimos años. El porcentaje de ECV post-TH es similar al descrito en la literatura, sin cambios importantes entre ambas cohortes pese a un tiempo de seguimiento menor en la cohorte más reciente. Una mayor edad al TH y la presencia de SM se asocian con el desarrollo de ECV. La mortalidad por ECV parece aumentar en las cohortes más recientes. Un control estricto del SM es fundamental para disminuir la incidencia de los ECV post-TH.

166. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LA HEPATITIS POR VIRUS B DE NOVO POSTRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE 172 CASOS

C. Sendra¹, L. Puchades^{2,3,4}, J.M. Sousa^{1,3,5}, Ll. Castells^{3,6}, M.M. Salcedo^{3,7}, S. Rodríguez-Tajes^{3,8}, J. Herreras⁹, I. Campos-Varela^{3,6}, F. Nogueras¹⁰, A. Arias¹¹, M.C. Balliellas¹², A. Otero¹³, E. Otón¹⁴, E. Fábrega¹⁵, F. Díaz Fontenla^{3,7}, L. González-Diéguez¹⁶, I. Fernández Vázquez¹⁷, X. Forns^{3,8}, J.A. Pons¹⁸, I. Narváez¹⁹, B. Mateos²⁰, S. Pascual^{3,21}, R. Charco^{3,22}, M. Prieto^{3,23} y J.M. Pascasio^{1,3,5}

¹UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

²Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

³CIBERehd, España.

⁴Instituto Carlos III, Río Ortega (CM17700006), Madrid, España.

⁵Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España.

⁶Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

⁷Unidad de Trasplante hepático, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

⁸Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España.

⁹Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

¹¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, IDIPHIM, Madrid, España.

¹²Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

¹³Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario A Coruña, España.

¹⁴Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España.

¹⁵Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

¹⁶Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

¹⁷Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

¹⁸Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

¹⁹Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Badajoz, España.

²⁰Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

²¹Unidad de Hepatología, Hospital General Universitario, Alicante, España.

²²Servicio de Cirugía

Hepatobiliopancreática y Trasplantes, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ²³Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

Introducción: Existe poca información acerca de las características clínicas y evolución de la hepatitis B de novo (HBN) post-trasplante hepático (TH). Tampoco es conocida la respuesta al tratamiento en cuanto a tasa de aclaramiento del HBsAg, ni si es posible suspender la terapia antiviral en los pacientes que pierden el HBsAg en este contexto de inmunosupresión.

Objetivos: Conocer la presentación y características clínicas, respuesta al tratamiento antiviral y evolución clínica y virológica de la HBN post-TH.

Métodos: Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo de pacientes diagnosticados de HBN post-TH de 17 hospitales españoles. Se analizaron: serología del virus B (VHB) de donante y receptor, tiempo y forma de presentación clínica, profilaxis y terapia antiviral, respuesta al tratamiento y evolución clínica y virológica de la HBN post-TH. Fueron excluidos del análisis los pacientes menores de 18 años, infectados por el VIH o que recibieron un trasplante combinado de otro órgano no hepático.

Resultados: 172 pacientes, 68% hombres, de 53 ± 9 años, TH (1991-2017). El 74% de los receptores tuvieron serología VHB (-) y el 79% de los donantes fueron antiHBc (+). Sólo el 32% de los pacientes habían recibido profilaxis antiviral y el 26% de ellos la habían suspendido antes del diagnóstico de HBN. La HBN fue detectada 22 meses (P25-P75: 12-46) post-TH. La mayoría de los pacientes estaban asintomáticos y los niveles de ALT (UI/l) fueron: ≤ 40 (33%), 41-200 (46%), 201-400 (7%), > 400 (15%). El 20% presentaron hiperbilirrubinemia ($> 1,5$ mg/dl) y el 5% fallo hepático (INR $> 1,5$ y/o descompensación). Recibieron terapia antiviral, 167 (95%), 74% entecavir y/o tenofovir en primera, segunda o tercera línea de tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 76 meses (P₂₅-P₇₅: 28-147) desde el diagnóstico de la HBN, el 77%, 65% y 44% fueron ADN-VHB (-), HBeAg (-) y HBsAg (-), respectivamente. En 21 pacientes HBsAg (-) el tratamiento antiviral fue interrumpido y ninguno presentó reactivación del VHB, tras una mediana de seguimiento desde la suspensión de 67 meses (P₂₅-P₇₅: 28-113). Al final del seguimiento, 2 pacientes habían desarrollado fallo hepático agudo y 31 (18%), cirrosis (en 25 casos descompensada), que sólo en el 46% fue secundaria al VHB. Ocho pacientes recibieron un re-TH (en 5 debido al VHB) y 45 (26%) fallecieron (sólo 7 casos a causa del VHB).

Conclusiones: Aunque la mayoría de los pacientes con HBN recibieron un injerto antiHBc (+), en un 20% de los casos el donante fue antiHBc (-). Menos del 25% de los pacientes estaban recibiendo profilaxis antiviral al tiempo del diagnóstico de la HBN, la mayoría de ellos estaban asintomáticos, un tercio con ALT normal y sólo el 5% presentaron fallo hepático. Al final del seguimiento, 80% de los pacientes alcanzaron ADN-VHB (-) y más del 40% eran HBsAg (-). La terapia antiviral puede ser interrumpida con seguridad en los pacientes que consiguen aclarar el HBsAg, a pesar del contexto de inmunosupresión del TH.

167. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO EN PACIENTES CIRRÓTICOS CANDIDATOS POTENCIALES A TRASPLANTE HEPÁTICO: LA REVACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B CON TRES DOSIS DE 40 MG ES MÁS EFICAZ QUE UNA DOSIS SIMILAR AISLADA, ADMINISTRADA COMO REFUERZO EN NO RESPONDEDORES A UN CICLO COMPLETO PREVIO

Á. Giráldez-Gallego^{1,2}, R. Valencia³, E. Rodríguez-Seguel^{4,5}, Á. Morillo³, C. Salamanca³, R. Ruiz^{4,5}, M.T. Ferrer^{1,2}, M. Cuaresma^{4,5}, J.M. Sousa^{1,2}, T. Desongles⁶, A. Rodríguez⁶, L. Grande², F. Camino³, C.M. Rosso^{4,5}, M.F. Domínguez², A. Gash³, J.L. Márquez², M.Á. Gómez-Bravo⁷, J. Ampuero Herrojo^{1,2,8}, J. Pérez² y J.M. Pascasio Acevedo^{1,2,8}

¹Instituto de Biomedicina de Sevilla, España. ²Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo; ³Medicina Preventiva y Salud Pública; ⁴Unidad de Investigación, Servicio de Aparato Digestivo; ⁵Farmacia Hospitalaria; ⁶Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁷Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla, España. ⁸Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área de Enfermedades Hepáticas (CIBERehd), España.

Introducción: La vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) está indicada en el contexto del trasplante hepático (TH). El objetivo principal fue comparar la respuesta obtenida con dos pautas diferentes de revacunación frente al VHB (HBVAXPRO® 40 µg, Aventis-Pasteur, MSD) en potenciales candidatos a TH, no respondedores previos (antiHBs < 10 mUI/ml) a un ciclo de vacunación (0-1-2 meses) con tres dosis de 40 µg. Como objetivo secundario pretendimos identificar los factores asociados con la inmunogenicidad obtenida.

Métodos: Ensayo clínico unicéntrico, fase III, abierto (NCT01884415). Se incluyeron 121 pacientes que recibieron aleatoriamente: A) una dosis de refuerzo al 4º mes (n = 60; pauta clásica), vs B) un ciclo adicional similar de tres dosis de 40 µg a los 0-1-2 meses (n = 61; pauta experimental). Se emplearon los test de chi-cuadrado y de t de Student o U de Mann-Whitney, según procediera. Se realizó un análisis uni/multivariante para evitar el potencial efecto de variables de confusión o modificadoras de la respuesta.

Resultados: La edad media fue de $56,6 \pm 7,9$ años. Las variables habituales estaban distribuidas de forma similar en ambos brazos: varones, 74,4%; obesos, 31,4%; diabéticos, 24,8%; antiHBc+, 9,1%; hepatocarcinoma, 14%; alcohol, 52,1%; VHC+, 32,2%; MELD ≥ 15 , 24%; MELD-Na ≥ 15 , 36,4%; y, Child-Pugh (CP) B-C, 54,5%. Un 76,7% de los pacientes en la rama A (46/60) y un 82% en la rama B (50/61) terminaron el ensayo completo; los casos perdidos presentaban similares características que los que terminaron el estudio. En el análisis por intención de tratamiento la eficacia (antiHBs ≥ 10 mUI/ml al mes de la última dosis) fue mayor en el grupo B (n = 29, 47,5%) que en el grupo A (n = 15, 25%; OR 2,72 (IC95% 1,26-5,88), p = 0,010. La tasa de respuesta por protocolo fue del 58% en el brazo B y del 32,6% en el brazo A; OR 2,85 (IC95% 1,24-6,57), p = 0,013. Además, en los respondedores, el título de antiHBs (mUI/ml) fue inferior en el grupo A que en el B: 27 (P₂₅-P₇₅: 20-93) vs 108 (P₂₅-P₇₅: 24-264); p = 0,011. En el análisis univariante sólo los parámetros que evaluaban la gravedad de la hepatopatía mostraron también relación con la respuesta vacunal. El brazo B (vsA) mantuvo su efecto beneficioso (OR 3,43, IC95% 1,51-7,84; p = 0,003) cuando se ajustó para las dos variables que se mantuvieron relacionadas de forma independiente en el análisis multivariante: albúmina (OR 2,41, IC95% 1,16-5,01; p = 0,019); y, creatinina (OR 0,14, IC95% 0,02-0,83; p = 0,03).

Conclusiones: La revacunación con tres dosis de 40 µg es más eficaz que la pauta clásica de refuerzo con una dosis aislada de 40 µg, en pacientes cirróticos potenciales candidatos a TH, no respondedores a un ciclo previo completo con tres dosis similares. Este efecto beneficioso se mantuvo de forma independiente cuando se ajustó a factores que miden gravedad de la hepatopatía y que también se relacionan con la respuesta a la vacunación.

Instituto de Salud Carlos III (EC11-452). EudRACT: 2011-005372-42.

168. CYTOMEGALOVIRUS SPECIFIC POLYFUNCTIONAL T-CELLS CONTROL CMV REACTIVATION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Â. Carvalho-Gomes^{1,2}, A. Cubells^{1,2}, C. Pallarés^{1,2}, M. Berenguer^{1,2,3}, F.X. López-Labrador^{4,5} and V. Aguilera^{1,2}

¹Hepatología y trasplante hepático, IIS La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. ²Ciber-EHD,

Spain. ³University of Valencia, Spain. ⁴Virology Laboratory, Genomics and Health Area, FISABIO-Public Health, Generalitat Valenciana, Valencia, Spain. ⁵CiberESP, Spain.

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is the most common opportunistic infection after liver transplantation (LT). Recent data propose IFN- γ release by T-cells as a marker of immunological protection against CMV reactivation after LT. Among T-cell functional assays, intracellular cytokine staining (ICS) allows quantification of polyfunctional T-cells simultaneously secreting several cytokines. The kinetics of polyfunctional T-cells could be a more specific marker to identify patients that achieve spontaneous CMV control, thereby optimizing expensive and potentially toxic antiviral therapy. We sought to characterize the kinetics of the (CMV)-specific cell-mediated immune response (CMI) associated with the spontaneous control of CMV replication posttransplantation.

Methods: Forty-nine liver recipients were included prospectively to evaluate clinical, virological features and CMV-specific CMI during the first year after LT. Patients included 44 anti-HCV positive and 5 with alcoholic liver disease; 10 with high (D+/R-) and 39 with low or intermediate risk (36 D+/R+, 3 D-/R+) for CMV reactivation. CMV-specific polyfunctional T-cells (CD3/CD4/CD8/CD69/CD107a/IFN γ /TNF α) were characterized using intracellular ICS after stimulation with overlapping peptide pools for CMV pp65, IE-1 and IE-2 and a positive control (SEB) for 6h. All possible combinations of functional T-cell subpopulations were analysed using boolean gates with the FlowJo (V10.2) software.

Results: CMV reactivation after LT occurred in 24/49 patients (18 D+/R+ and 6 D+/R-). Eight patients needed preemptive (6) or treatment (2), and in 16 patients, viremia was controlled spontaneously or by reducing immunosuppression. In CMV pp65 stimulated pre-LT PBMC samples (n = 43), 53.5% or 62.8% of the patients had a detectable immune response (at least one cytokine) before LT, in CD8+ T-cell and CD4+ T-cell compartments, respectively. These patients had less severe CMV replication episodes (p < 0.05). Only 27.9% or 21.0% of patients were able to produce CMV-specific CD8+ or CD4+ polyfunctional T-cells, respectively. Patients with CMV-specific polyfunctional CD4+ T-cells pre-LT had less CMV reactivation episodes (p = 0.0032).

Conclusions: The quantification of CMV-specific polyfunctional T-cell responses with ICS assays needs further evaluation as a marker for (i) spontaneous control of CMV reactivation and (ii) establishing the optimal immunosuppression.

This work is supported by Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III Spanish Ministry of Economy Directorate of Science (Project PI13/01770; PI18/01759), CIBER-EHD and CIBER-ESP.

169. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS

C. Borao, S. García, M. Hernández, S. Lorente, L. Cortés y M.T. Serrano

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España.

Introducción: Los factores de riesgo, prevalencia y pronóstico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) tras el trasplante hepático (TH) no están tan bien estudiados.

Objetivos: Analizar la prevalencia, factores de riesgo y pronóstico de la EHGNA tras el TH en nuestro medio y estudiar hábitos dietéticos y estilo de vida en estos pacientes.

Métodos: Análisis retrospectivo de la población trasplantada entre 2008 y 2017. La presencia de EHGNA se determinó mediante ecografía y/o biopsia hepática. Los pacientes con seguimiento me-

nor de 6 meses y aquellos que no tenían una prueba diagnóstica fueron excluidos. Se seleccionaron 80 pacientes (40 con EHGNA y 40 sin EHGNA) a los que se les realizó una encuesta telefónica para estudiar los hábitos dietéticos y el estilo de vida.

Resultados: 207 pacientes fueron incluidos en el análisis. El 33,3% presentaban EHGNA tras el TH, siendo más prevalente en mujeres que en hombres (45,1% vs 29,5%; OR 1,9; IC95% 1,025-3,76; p < 0,05). No encontramos relación estadísticamente significativa entre EHGNA y diabetes post-TH, HTA, obesidad o dislipemia. Si se ha observado un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares en los pacientes con EHGNA (17,4% vs 7,2%; OR = 2,7; IC95% 1,1-6,59; p < 0,05). En cuanto a hábitos nutricionales y estilo de vida, el picoteo entre comidas se asoció con EHGNA (p = 0,019, OR: 3,444, IC95% 1,310-9,058). También la práctica de ejercicio físico fue mayor en pacientes sin EHGNA. Andar al menos 45 minutos al día fue asociado a una menor presencia de esta enfermedad (OR: 0,234, IC95% 0,084-0,653; p = 0,008).

Conclusiones: La prevalencia de EHGNA tras el TH es alta, afecta más a mujeres y se relaciona con la aparición de eventos cardiovasculares tras el TH. En cuanto a los hábitos y el estilo de vida, el ejercicio físico parece un claro factor protector y por el contrario, el picoteo y no la composición de la dieta se relaciona con la EHGNA tras el TH.

170. ALTERACIONES DEL ESFÍNTER BILIAR EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO SEGÚN CRITERIOS DE ROMA IV

A. Fernández-Simón^{1,2}, O. Sendino², K. Chávez-Rivera², J. Colmenero^{2,3}, G. Crespo^{2,3}, Y. Fundora^{2,3}, P. Ruiz^{2,3}, C. Fondevila^{2,3}, M. Navasa^{2,3} y A. Cárdenas^{2,3}

¹Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, España. ²Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, España. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS) y Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España.

Introducción: Las alteraciones del esfínter de Oddi en pacientes trasplantados de hígado (TH) son poco frecuentes. El objetivo del estudio consiste en describir la presencia y evolución de los pacientes con estenosis papilar y alteración funcional del esfínter biliar (AFEB) tras TH, según los criterios actualizados de Roma IV.

Métodos: Se ha realizado una revisión de todas las colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (CPRE) realizadas en pacientes sometidos a TH con anastomosis colédoco-coledocal desde enero de 2003 hasta enero de 2018. Se han obtenido datos clínicos y endoscópicos de la historia clínica de los pacientes y de una base de datos obtenida de manera prospectiva. Se han analizado datos clínicos y analíticos del momento en el que se realizó la CPRE y un mes posterior a ésta.

Resultados: 1.162 pacientes fueron sometidos a TH entre enero de 2003 y enero de 2018. 271 pacientes post-TH fueron sometidos a 691 CPRE en este periodo. Veinte pacientes reunieron los criterios actualizados de Roma IV para el diagnóstico de estenosis papilar (previamente denominado disfunción del esfínter de Oddi tipo I) (20/1162, 1,7%). Doce pacientes (1,03%) cumplieron criterios diagnósticos de AFEB según Roma IV (previamente denominado disfunción del esfínter de Oddi tipo II). Se realizó esfinterotomía biliar a todos los pacientes del grupo de estenosis papilar (20/20) y a 8 pacientes del grupo AFEB. Un mes tras la esfinterotomía, los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGT descendieron en un 60% 70% y 45% de los pacientes respectivamente en el grupo de estenosis papilar y en un 42% 58% y 42% respectivamente en el grupo de AFEB. El 35% (7/20) de los pacientes con estenosis papilar presentaron algún diagnóstico adicional, mientras que todos los pacientes

con AFEB presentaron un diagnóstico alterno en el mes posterior a la CPRE.

Conclusiones: La estenosis papilar en solitario o en combinación con un diagnóstico adicional es la causa de colestasis en una proporción pequeña de pacientes TH (1,7%) que son sometidos a CPRE como parte del estudio de colestasis. Nuestros datos no apoyan la existencia de una entidad como la AFEB en los pacientes TH. La esfinterotomía biliar un procedimiento seguro y efectivo para tratar la estenosis papilar en pacientes tras TH.

171. COMPLICACIONES EN TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTE EN ASISTOLIA VS DONANTE EN MUERTE CEREBRAL: RESULTADOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

M. Fernández de la Varga¹, V. Aguilera Sancho-Tello^{1,2,3}, S. Béjar Serrano¹, P. del Pozo del Valle¹, J. Maupoey Ibáñez⁴, A. Boscá Robledo⁴ y M. Prieto Castillo^{1,2,3}

¹Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red del Área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Instituto de Investigación Sanitaria (IIS La Fe), Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia. ⁴Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Introducción: El uso de donantes en asistolia (DA) en trasplante hepático (TH) se ha asociado con mayor incidencia de complicaciones, especialmente colangiopatía isquémica y fallo primario del injerto, en comparación con el donante en muerte cerebral (DMC).

Objetivos: Primario: comparar la incidencia de exitus y pérdida del injerto en el TH con DA con el TH con DMC en un hospital de tercer nivel. Secundario: comparar la incidencia de complicaciones biliares y vasculares, fallo primario del injerto (FPI), rechazo, días de hospitalización, reingresos y evolución analítica.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo en pacientes sometidos a TH con DA entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2018, comparados con un grupo control de pacientes con DMC apareados por edad y sexo del receptor, edad del donante, indicación de TH y MELD mediante *Propensity Score Matching*.

Resultados: Los 51 TH con DA llevados a cabo durante el periodo de estudio se aparearon con 51 TH con DMC. Se realizó extracción súper-rápida en 57% vs uso de ECMO en 43%. El 76% fueron hombres, la media de edad al TH fue de 59 años. La principal indicación de TH fue el HCC (68% en DMC vs 61% en DA), seguida de la cirrosis por alcohol (21% en ambos grupos). La mediana de MELD fue 11 en DMC y 13 en DA. La anastomosis con Kehr fue más frecuente en el grupo DA (53 vs 82%). Los pacientes sometidos a TH con DA tuvieron más alteraciones de la vía biliar (9,8% vs 1,9%) sin significación estadística ($p = 0,2$). El pico de GOT/ GPT el primer día fue mayor en el grupo con DA ($p \leq 0,001$). La incidencia de rechazo fue similar en ambos: 5,9% y 3,9% en DMC vs DA ($p = ns$), así como de alteraciones vasculares, 3,9% en ambos ($p = ns$). El tiempo de hospitalización post-TH fue similar (13 días [9-18] en DMC vs 14 días [10-19] en DA, $p = 0,55$), así como el número de reingresos (entre 0 y 1 en ambos, $p = 0,08$). Hubo más FPI (2 casos [3,9%] vs 0; 1 de ellos con extracción con ECMO y otro con extracción súper-rápida) y más insuficiencia renal post-TH (21,6% vs 11,8%) en el grupo de donación en asistolia, sin alcanzar la significación estadística ($p = ns$). El exitus hasta fin de seguimiento fue similar en ambos (8 [16%] en DMC vs 9 [18%] en DA, $p = 0,071$) así como la pérdida del injerto (9 [18%] en ambos grupos, $p = ns$). Sin embargo, el tiempo hasta el exitus y hasta la pérdida del injerto a fin de seguimiento fueron superiores en el grupo DMC, $17,5 \pm 9$ y $16 \pm 10,5$ meses respectivamente, vs 7 ± 7 y 5 ± 6 meses en grupo DA ($p = 0,015$ y $p = 0,018$ respectivamente).

Conclusiones: El uso de DA es una estrategia adecuada para ampliar el pool de donantes, con resultados similares al uso de DMC. No se observaron diferencias en el exitus, la pérdida del injerto, el FPI, las complicaciones biliares ni el rechazo entre ambos grupos.

172. MIOCARDIOPATÍA DEL CIRRÓTICO: PREVALENCIA, REPERCUSIÓN Y EVOLUCIÓN DESPUÉS DE TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Arias¹, C. Guadalix¹, S. García², L. Benítez¹, M.J. Citores³ y V. Cuervas-Mons^{1,2,3}

¹Servicio de Medicina Interna, Unidad de Trasplante hepático;

²Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid,

España. ³Instituto de Investigación Puerta de Hierro, IDIPHIMSA, Madrid, España.

Objetivos: Los objetivos del trabajo fueron: (1) estudiar la incidencia de miocardiopatía del cirrótico (MCC) en pacientes en espera para trasplante hepático (TH), (2) evaluar la relación entre MCC y los eventos cardiovasculares (ECV) durante el primer mes post-TH, y (3) valorar la reversibilidad de la MCC después del TH.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes adultos trasplantados por cirrosis en nuestro centro durante los años 2008-2018. Los ECV analizados fueron insuficiencia cardíaca, arritmia, cardiopatía isquémica, y parada cardíaca. Se correlacionaron los ECV con factores clásicos de riesgo cardiovascular pretrasplante, y con parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos preTH. La MCC se definió por los criterios de Nagueh 2016.

Resultados: Se analizaron 135 pacientes cirróticos de los cuales el 29,8% cumplían criterios de MCC en el momento de inclusión en lista. Los pacientes con MCC tenían mayor edad, mayor puntuación MELD, mayor prevalencia de hipertensión arterial y de aurícula izquierda dilatada. En el estudio multivariante, la edad fue el único factor de riesgo independiente de MCC. Durante el primer mes posttrasplante 21 pacientes (15,5%) desarrollaron 23 ECV y la MCC no fue factor predictor de ECV. La supervivencia del paciente al primer mes posttrasplante fue 97,1%. Cuatro pacientes (2,9%) fallecieron; ninguno de causa cardiovascular y ninguno con MCC previa. Al año del TH las alteraciones de la MCC habían revertido en la mitad de los pacientes.

Conclusiones: La MCC es una entidad frecuente en pacientes cirróticos en lista de TH, siendo la mayor edad factor de riesgo relacionado con su desarrollo. La MCC no se relacionó con el desarrollo de ECV ni con la mortalidad durante el primer mes posttrasplante, y revierte después del trasplante en la mitad de los pacientes, la mayoría de ellos al año del mismo.

173. ¿ES ÚTIL LA BIOPSIA POSREPERFUSIÓN COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO?

E. Fuentes Valenzuela¹, B. Madrigal Rubiales², R. Nájera Muñoz¹, J. Tejedor Tejada¹, C. Maroto Martín¹, L. Sánchez Delgado¹, C. Almohalla Álvarez¹, F. García Pajares¹, C. Alonso Martín¹, E. Asensio³, B. Pérez Saborido³, M.Á. Torres Nieto² y G. Sánchez Antolín¹

¹Unidad de Hepatología, Unidad de Trasplante hepático; ²Servicio de Anatomía patológica; ³Unidad de Cirugía hepatobiliar, Unidad de Trasplante hepático, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: La biopsia posreperfusión (BPR) permite establecer el daño por isquemia reperfusión (DIR). Se desconoce su impli-

cación a medio plazo. El objetivo de nuestro estudio fue determinar la correlación de la gravedad de los resultados histopatológicos de la BPR con la función del injerto a corto plazo, medio plazo y sus factores predictores.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de todos los pacientes trasplantados hepáticos (TOH) entre 2001-2014 con BPR. Se determinaron los factores independientes de desarrollo de DIR mediante regresión de Cox y la supervivencia mediante Kaplan Meier. La disfunción primaria temprana del injerto (DPTI) fue definida como bilirrubina total > 10 mg/dl, INR > 1,6 o GPT > 2.000 UI/L durante la primera semana postrasplante.

Resultados: Se realizaron 433 TOH en este periodo, de los cuales se realizó BPR a un total de 280 pacientes (64,6%). La indicación más frecuente fue la cirrosis Child B-C (67,9%). En 18 pacientes (5,4%) se observaba una BPR con DIR severo. Los pacientes con DIR grave presentaban una mayor tendencia a desarrollo de DPTI y mala función inicial ($p = ns$). El tiempo de isquemia fría fue un factor predictivo independiente HR 1,006 (IC95% 1,001-1,011) de desarrollo de DIR grave. Se objetivó una tendencia a una menor supervivencia en los pacientes con DIR grave (fig.), aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,061$). La supervivencia al año y quinto año en los pacientes con DIR severo era 67% y 44% frente al resto donde era 84% y 68% respectivamente. Aquellos que desarrollaban una DPTI presentaban una menor supervivencia global, estadísticamente significativo ($P = 0,02$) (fig.).

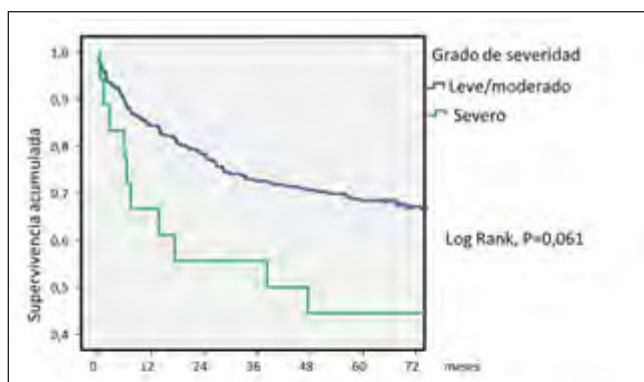


Figura 1. Supervivencia según grado de DIR en la BPR

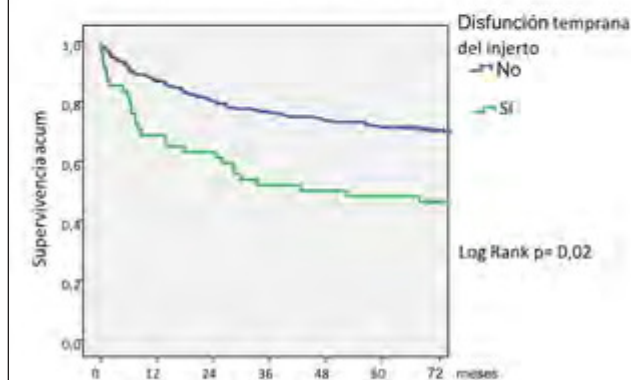


Figura 2. Supervivencia según la presencia de DPTI

Conclusiones: La isquemia fría es un factor independiente asociado al desarrollo de DIR grave post-TOH. Los pacientes con DIR grave presentan tendencia a una menor supervivencia y un mayor desarrollo de DPTI del injerto. La aparición de DPTI se asoció en nuestra serie a menor supervivencia a los cinco años.

174. GRADO DE ADHERENCIA A LA ABSTINENCIA DE ALCOHOL EN LOS PACIENTES EVALUADOS PARA TRASPLANTE DE HEPÁTICO. ¿PODEMOS SER OBJETIVOS?

C. Alonso Martín, J. Tejedor Tejada, R. Nájera Muñoz, E. Fuentes Valenzuela, C. Maroto Martín, L. Sánchez Delgado, F. Sánchez Martín, C. Almohalla Álvarez, F. García Pajares y G. Sánchez Antolín

Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: La cirrosis hepática avanzada de origen alcohólico es la indicación más frecuente de trasplante de hígado (TOH) en España. La recomendación en la mayoría de los grupos trasplantadores es un período de abstinencia enólica ≥ 6 meses pre-TOH. En los últimos años, se han desarrollado técnicas con una alta sensibilidad y especificidad para detectar la ingesta de alcohol hasta 5 días previos como la medición del etilglucurónido (ETG) en orina.

Objetivos: Conocer el éxito de la abstinencia alcohólica en pacientes evaluados para TOH y determinar su correlación con la anamnesis y los datos analíticos.

Métodos: Análisis prospectivo de la medición del ETG en orina de los pacientes evaluados para TOH desde enero 2017-marzo 2019, y su correlación con la anamnesis en la consulta pre-TOH de hepatología y psiquiatría y con los parámetros analíticos. Consideramos datos analíticos compatible con el consumo de alcohol: Volumen corpuscular medio (VCM) > 100 fL y gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) > 300 U/L.

Resultados: Se incluyeron 162 pacientes remitidos a la consulta pre-TOH, 84, 13% hombres con una media de 57,8 años ($DE \pm 7,06$). La etiología de cirrosis más frecuente fue la alcohólica (64, 13%) y la hepatitis C (16, 55%). El ETG fue positivo en 10 pacientes (6, 2%), nueve pacientes alcohólicos y uno VHC. El 80% y 70% de pacientes reconocieron su consumo en consulta de hepatología y psiquiatría, respectivamente. Los pacientes con ETG positivo presentaban niveles de transaminasas, GGT y bilirrubina mayores que pacientes con ETG negativo. Aquellos pacientes fueron excluidos del programa de pre-TOH.

	HISTORIA CLÍNICA NO ABSTINENCIA		HISTORIA CLÍNICA SI ABSTINENCIA	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS
VCM	100,28	9,75	93,46	10,23
GOT	90,28	54,52	46,6	23,08
GPT	51	36,75	24	6,91
GGT	365,28	351,66	308,2	225,82
BRT	3,62	3,04	2,575	1,78

Conclusiones: En nuestra serie, el 6,9% de los pacientes remitidos a consulta pre-TOH habían consumido alcohol. El 80% de los consumidores reconocen la falta de abstinencia en la entrevista clínica. La determinación de ETG es una técnica eficaz y objetiva en el cribado del consumo de alcohol para garantizar la abstinencia en el candidato a TOH.

175. EFICACIA DE LAS PRÓTESIS METÁLICAS AUTOEXPANDIBLES EN EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES POSTRASPLANTE HEPÁTICO. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN UN SOLO CENTRO

E. Fuentes Valenzuela¹, J. Tejedor Tejada¹, A. Yaiza Carbajo López¹, R. Nájera Muñoz¹, C. Maroto Martín¹, L. Sánchez Delgado¹, R. Sánchez-Ocaña Hernández², F. García Pajares¹, C. Almohalla Álvarez¹, C. Alonso Martín¹, G. Sánchez Antolín¹ y M. Pérez-Miranda Castillo²

¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Endoscopias, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: Los problemas biliares (PB) representan una de las complicaciones más frecuentes tras el trasplante ortotópico hepático (TOH). La inserción de múltiples prótesis plásticas mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la técnica más extendida actualmente, sin embargo requiere múltiples sesiones hasta su resolución. Las prótesis metálicas autoexpandibles (PMA) parecen ser una alternativa terapéutica.

Objetivos: Describir eficacia y seguridad de las PMA en el manejo de las complicaciones biliares post-TOH.

Métodos: Estudio retrospectivo en que se han incluido todos los pacientes trasplantados con patología biliar anastomótica a los que se les ha realizado CPRE e inserción de PMA entre 2008 y 2018 en nuestro centro. Se analizaron datos técnicos, complicaciones y resultados. Se excluyeron los pacientes tratados inicialmente con prótesis plásticas y patología biliar isquémica.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes, el 72,09% varones; de edad media $55 \pm 10,5$ años. El 93% presentaban una estenosis anastomótica (40/43), 4,7% estenosis + fuga (2/43) y el 2,3% fuga (1/43). La mediana de aparición de PB fue 104 (58-567) días desde el TOH. La mediana de seguimiento de los pacientes es de 52 (rango 21-68) meses. El éxito terapéutico tras CPRE fue del 90,7% (39/43). 2 pacientes fueron retrasplantados y 2 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el PB. Se necesitaron una mediana de 2 sesiones (puesta y retirada) y una media de $8 \pm 4,6$ meses con la prótesis *in situ* para la resolución de la estenosis. Se detectaron complicaciones en un 7% (3/43): un sangrado postesfinterotomía, una colangitis y una pancreatitis. La tasa de recidiva fue el 23,1% (9/39) tras una media de seguimiento de 23 ± 13 meses.

Conclusiones: Las PMA son eficaces y seguras en el manejo de las complicaciones biliares post-TOH requiriendo menos exploraciones endoscópicas para su resolución que con las plásticas.

176. ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA DE NOVO AL QUINTO AÑO POSTRASPLANTE HEPÁTICO. FACTORES PREDICTIVOS

J. Tejedor Tejada¹, E. Fuentes Valenzuela¹, R. Nájera Muñoz, L. Sánchez¹, C. Marot¹, F. García Pajares¹, C. Almohalla Álvarez¹, F. Sánchez Martín¹, C. Alonso Martín¹, B. Pérez Saborido y G. Sánchez Antolín¹

¹Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo; ²Unidad de Cirugía General Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Introducción: La prevalencia de enfermedad hepática grasa (EHGNA) *de novo* alcanza el 20-30% al quinto año postrasplante hepático (TOH). La EHGNA se asocia con un aumento de la morbilidad cardiovascular.

Objetivos: Describir la proporción de EHGNA *de novo* al quinto año post-TOH e identificar sus factores predictivos.

Métodos: Análisis retrospectivo unicéntrico de los TOH realizados desde enero 2001-diciembre 2014. Definimos EHGNA como la evidencia radiológica de esteatosis *de novo* en ausencia de otras etiologías. Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas e histológicas. Se analizaron los factores predictivos de EHGNA *de novo* al quinto año post-TOH mediante análisis multivariante y se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Se incluyeron 252 pacientes con un primer TOH que alcanzaron el quinto año post-TOH, 78,6% hombres con 54,9 años

(DE $\pm 9,5$). El alcohol (46%) y hepatitis virales (39,7%) fueron las principales etiologías de cirrosis. La incidencia de EHGNA *de novo* al quinto año fue 36,1%. La incidencia de eventos cardiovasculares fue de 24,2% y el 21,2% en pacientes con y sin EHGNA, respectivamente ($p = 0,58$). En el análisis multivariante, el sexo (OR 5,40, IC95% 1,94-15,03), la obesidad (OR 3,72, IC95% 1,27-10,89), el síndrome metabólico (OR 4,69, IC95% 1,98-11,14) y la diabetes *de novo* (OR 2,79, IC95% 1,19-6,53), fueron predictivos de EHGNA *de novo*. El 58-86% del grupo con EHGNA desarrolló fibrosis significativa ($\geq F2$). La supervivencia media en el grupo EHGNA fue de 166,3 frente 173,6 meses en el grupo control ($p = 0,502$).

Conclusiones: La EHGNA *de novo* al quinto año post-TOH es frecuente y se asocia con comorbilidades cardiovasculares. El sexo, la obesidad, la diabetes *de novo* y el síndrome metabólico fueron factores asociados con el desarrollo de EHGNA *de novo*. Una proporción significativa de pacientes con EHGNA presentaban una fibrosis avanzada con herramientas no invasivas. Este grupo de pacientes tiende a una peor supervivencia.

177. MICRORNA 155-5P, 122-5P Y 181A-5P PERMITEN IDENTIFICAR PACIENTES CON DISFUNCIÓN DEL INJERTO POR RECHAZO EN LOS PRIMEROS MESES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

P. Ruiz¹, O. Millán², G. Crespo¹, M. Brunet² y M. Navasa¹

¹Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología; ²Laboratorio de Farmacología y Toxicología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Universidad de Barcelona España.

Introducción y objetivos: El rechazo mediado por células T (RMCT) es la forma más común de rechazo en trasplante hepático (TH), pero las pruebas de laboratorio habituales no son capaces de diferenciarlo de otras causas de disfunción del injerto (DI). Los microRNA (miRNA) son moléculas de RNA no codificante detectables en plasma, cuya expresión se relaciona con determinados procesos patológicos. El objetivo de este estudio fue analizar el papel diagnóstico de 4 microRNA (155-5p, 122-5p, 181a-5p y 148-3p) para RMCT en pacientes con DI, y comparar su precisión con otros métodos basados en parámetros de uso rutinario en el control analítico del paciente con TH.

Métodos: Estudio prospectivo, observacional, en pacientes adultos sometidos a TH, excluyendo trasplantes dobles de hígado y riñón. Se realizó seguimiento durante los 12 primeros meses tras el TH. Los pacientes con DI (AST, ALT y/o bilirrubina mayor de 2 veces el límite superior de la normalidad con pruebas de imagen sin hallazgos que lo justificaran) fueron sometidos a biopsia hepática, y al mismo tiempo se obtuvo plasma para el análisis de los miRNA mediante real-time PCR.

Resultados: En los 145 pacientes incluidos, se diagnosticaron 49 episodios de DI: 21 fueron episodios de RMCT y 28 obtuvieron diagnósticos alternativos. Aquellos con RMCT presentaron una expresión significativamente superior de miRNA 155-5p, 122-5p y 181a-5p ($p < 0,001$). La combinación de miRNA 155-5p y 122-5p obtuvo un área bajo la curva ROC para el diagnóstico de RMCT del 0,93, con sensibilidad del 90,5%, especificidad del 92,9% y valores predictivos positivo del 90,5% y negativo del 92,9%. Esta precisión resultó significativamente superior a la de los métodos no invasivos basados en parámetros rutinarios de laboratorio. Además miRNA 155-5p permitió identificar a todos los pacientes con RMCT de entre aquellos que desarrollaron DI durante las dos primeras semanas tras el TH.

Conclusiones: Durante los primeros meses del TH la combinación de miRNA 155-5p y 122-5p permite diferenciar el RMCT de otras causas de DI. miRNA 155-5p es especialmente preciso durante las dos primeras semanas tras el TH.