

# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 14-16 de junio de 2021

#### Sesión General 6

Moderadoras:

Meritxel Ventura (Barcelona)  
Carolina Armengol (Badalona)

#### Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

##### EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA BUDESONIDA COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE: ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

Á. Díaz-González<sup>1</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>2</sup>, E. Gómez<sup>3</sup>, I. Pérez-Medrano<sup>4</sup>, M. del Barrio<sup>1</sup>, L. Escudé<sup>5</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>6</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>6</sup>, A. Soria<sup>7</sup>, E. Molina<sup>8</sup>, C. Ferre-Aracil<sup>9</sup>, I. El Hajra<sup>9</sup>, A. Arencibia<sup>10</sup>, R. Morillas<sup>11</sup>, J. Gómez<sup>12</sup>, I. Conde<sup>13</sup>, B. Mateos<sup>14</sup>, D. Horta<sup>15</sup>, P. Estévez<sup>16</sup>, C. López<sup>17</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>18</sup>, J. Zamora<sup>19</sup>, M. García Retortillo<sup>20</sup>, J. Crespo<sup>1</sup> y M.C. Londoño<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España. <sup>5</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. <sup>6</sup>Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España y CIBERehd, España. <sup>7</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>11</sup>Hepatology

Department, Hospital Germans Trias i Pujol and Germans Trias i Pujol Research Institute, IGTP, Departament of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; Centro de investigación biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, CIBERehd, Badalona, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

<sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Terrassa, España. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, España.

**Introducción:** En pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) de presentación aguda no grave o aquellos con hepatitis crónica sin cirrosis, las guías recomiendan el uso indistinto de prednisona o budesonida como primera línea de tratamiento. Sin embargo, el uso de la budesonida es poco frecuente en la práctica clínica habitual.

**Objetivos:** 1) Describir el uso, eficacia y seguridad de budesonida como primera línea de tratamiento en pacientes con HAI y 2) Comparar la eficacia y seguridad de budesonida y prednisona utilizados en primera línea.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, retrospectivo de pacientes con HAI tratados con budesonida en primera línea entre los años 2009 y 2021 en 20 centros en España. Se recogieron las características clínicas, analíticas, y radiológicas basales y durante el seguimiento. Se analizó la tasa y el tiempo hasta la remisión bioquímica (RB) definida como la normalización de transaminasas e IgG. Se registraron los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Para comparar la eficacia de budesonida y prednisona se utilizó una cohorte retrospectiva de pacientes tratados con prednisona ( $n = 241$ ) en dos centros (H.U. Marqués de Valdecilla (HUMV) y H. Clínic (HCP)). El análisis de eficacia y emparejamiento de pacientes se realizó mediante “Inverse Probability Weighted (IPW) propensity score”.

**Resultados:** De un total de 2103 pacientes con HAI, 150 (7,1%) fueron tratados con budesonida. El 71,3% eran mujeres, con una mediana de edad de 62,8 años. El 81,2% presentaba ANA+, 50,8% anti-músculo liso+, 20,6% anti-LKM+ y 22,9% anti-SLA+. La mediana de AST fue 123,5 UI/L, ALT 175,5 UI/L, FA 114 UI/L, GGT 89 UI/L, bilirrubina 0,98 mg/dL, INR 1,04, IgG 1.694 mg/dL, y elastografía hepática 6,7 kPa. El 54,1% alcanzó la RB, con una mediana de tiempo hasta la RB de 5,2 meses (IQR 2,1-11,5). El 16,4% presentó al menos 1 efecto adverso, siendo los cutáneos los más frecuentes (22,7%), seguidos por el aumento de peso y la HTA (ambos 9,1%). Los pacientes tratados con prednisona (HUMV, HCP) presentaban unos valores significativamente más elevados de AST ( $p < 0,001$ ), ALT ( $p < 0,001$ ), GGT ( $p = 0,03$ ) y FA ( $p < 0,001$ ), y una tendencia hacia unos niveles más altos de IgG ( $p = 0,06$ ). El 86,7% de los pacientes tratados con prednisona alcanzaron la RB en una mediana de tiempo de 5,9 meses (IQR 2,5-15,8). El análisis mediante IPW propensity score evidenció una menor probabilidad de alcanzar RB en pacientes tratados con budesonida (-30,94% (IC95% -41,79% a -20,11%), con un riesgo relativo de 0,69 (IC95% 0,58-0,82;  $p < 0,001$ ) para RB.

**Conclusiones:** En práctica clínica real, la utilización de la budesonida como primera línea de tratamiento en pacientes con HAI es muy baja, y generalmente se administra a pacientes con una menor actividad de la enfermedad. A pesar de ajustar las características de los grupos con el IPW propensity score, la budesonida es inferior a la prednisona como fármaco de primera línea en pacientes con HAI en términos de eficacia.

## Cáncer de hígado “Básica”

### ESTUDIO DEL PERFIL PROTEÓMICO DEL HEPATOBLASTOMA: IDENTIFICACIÓN DE UN PANEL PRONÓSTICO DE 3 PROTEÍNAS PARA MEJORAR EL MANEJO CLÍNICO DEL CÁNCER HEPÁTICO PEDIÁTRICO

J. Carrillo-Reixach<sup>1,2</sup>, M. Simon-Coma<sup>1,2</sup>, M. Azkargorta<sup>3</sup>, L. Guerra<sup>4</sup>, Á. del Rio<sup>1</sup>, L. Royo<sup>1</sup>, M. Domingo-Sàbat<sup>1</sup>, K. Kimura<sup>5</sup>, M. Failli<sup>6</sup>, R. Hernansaiz-Ballesteros<sup>7</sup>, M. Garrido<sup>8</sup>, F. Hernández<sup>9</sup>, G. Guillén<sup>10</sup>, C. Sábado<sup>11</sup>, E. Porta-Pardo<sup>11,23</sup>, I. Oi-Lin Ng<sup>14</sup>, G. Ramírez<sup>15</sup>, D. Plaza<sup>16</sup>, M. López-Santamaría<sup>9</sup>, B. Morland<sup>17</sup>, P. Czauderna<sup>18</sup>, M. Childs<sup>19</sup>, R. Maibach<sup>20</sup>, A. Valencia<sup>12</sup>, A. Clos<sup>21</sup>, H. Masnou<sup>21</sup>, F. Elortza<sup>3</sup>, M. Sala<sup>21,22</sup>, M. Annick Buendia<sup>23</sup>, J. Sáez-Rodríguez<sup>7</sup>, D. di Bernardo<sup>6</sup>, A. Akuchi<sup>15</sup>, M. Rosa Sarrias<sup>24</sup> y C. Armengol<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Childhood Liver Oncology Group (c-LOG), Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España.

<sup>3</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE - ProteoRed-ISCIII, Derio, España. <sup>4</sup>Pathology Department, University Hospital La Paz, Madrid, España. <sup>5</sup>Department of Molecular Biology and Biochemistry, Osaka University, Suita, Japón. <sup>6</sup>Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Naples, Italia.

<sup>7</sup>Institute for Computational Biomedicine, Heidelberg University, Faculty of Medicine, Bioquant, Heidelberg, Alemania. <sup>8</sup>Pathology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>9</sup>Pediatric Surgery Department, University Hospital La Paz, Madrid, España. <sup>10</sup>Pediatric Surgery Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>11</sup>Pediatric Oncology Department, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

<sup>12</sup>Barcelona Supercomputing Center (BSC), Barcelona, España.

<sup>13</sup>Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC), Badalona, España. <sup>14</sup>Department of Pathology, The University of Hong Kong, Hong Kong, China. <sup>15</sup>Pediatric Oncology Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>16</sup>Pediatric Oncology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>17</sup>Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Reino Unido. <sup>18</sup>Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Polonia. <sup>19</sup>Nottingham Clinical Trials Unit, Nottingham, Reino Unido. <sup>20</sup>International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Bern, Suiza. <sup>21</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, España. <sup>22</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. <sup>23</sup>INSERM, UMR 1193, Paul-Brousse Hospital, Hepatobiliary Centre, Villejuif, Francia. <sup>24</sup>Innate Immunity Group, IGTP, Badalona, España.

España. <sup>14</sup>Department of Pathology, The University of Hong Kong, Hong Kong, China. <sup>15</sup>Pediatric Oncology Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>16</sup>Pediatric Oncology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>17</sup>Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Reino Unido. <sup>18</sup>Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Polonia. <sup>19</sup>Nottingham Clinical Trials Unit, Nottingham, Reino Unido. <sup>20</sup>International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Bern, Suiza. <sup>21</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, España. <sup>22</sup>Gastroenterology Department, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España. <sup>23</sup>INSERM, UMR 1193, Paul-Brousse Hospital, Hepatobiliary Centre, Villejuif, Francia. <sup>24</sup>Innate Immunity Group, IGTP, Badalona, España.

**Introducción y objetivos:** El hepatoblastoma (HB) es el principal tumor hepático infantil. Sin embargo, es un tumor raro con una incidencia anual de 1 caso por millón de niños al año, lo que ha dificultado profundizar en sus bases moleculares especialmente en los casos más agresivos.

**Objetivos:** Realizar el primer estudio proteómico del HB e identificar nuevos biomarcadores y vías de señalización asociadas al pronóstico.

**Métodos:** Se estudiaron un total de 531 muestras de 184 pacientes pediátricos con cáncer hepático (*HB training set*: edad media: 24 meses, 57% niños; 36% muertes; *HB test set*: edad media: 27 meses, 62% niños; 11% muertes; carcinoma hepatocelular [CHC] *test set*: edad media: 114 meses, 65% niños; 55% muertes). El estudio proteómico de 22 muestras se realizó por 2D-DiGE-MALDI-TOF/TOF y *Label Free*. El análisis de las vías de señalización se realizó mediante RWR-FGSEA. Los biomarcadores pronóstico se validaron por Western blot (WB) e inmunohistoquímica en *training* y *test sets*, respectivamente. El impacto de los biomarcadores identificados en el pronóstico de otros tipos de cáncer se estudió utilizando los datos de expresión génica de la *TGCA database*.

**Resultados:** Identificamos 136 proteínas diferencialmente expresadas en HB en comparación con el hígado sano, relacionadas con ciclo celular, matriz extracelular y las vías de señalización EIF2, SLIT/ROBO y RUNX1. El análisis no supervisado de los datos proteómicos reveló dos grupos de tumores (PC-1, PC-2), asociados con las dos principales clases transcriptómicas C1/C2 ( $p < 0,03$ ). Del total de proteínas diferentemente expresadas en estos dos grupos de tumores, se seleccionaron 3 proteínas (CKAP4, C1QBP, CRYL1) que presentaban una expresión diferencial respecto al hígado no tumoral por WB ( $p < 0,05$ ). La clasificación de los pacientes según la combinación de estas 3 proteínas se asoció significativamente con la histología ( $p = 0,013$ ), el componente epitelial de los tumores ( $p = 0,003$ ) y la supervivencia en el *training* y *test sets* (*log rank* = 0,0083 y  $1,59 \times 10^{-4}$ ), respectivamente. Además, el panel de 3 proteínas se identificó como un factor pronóstico independiente (HR: 12,02, IC: 4,19-34,51,  $p < 0,0001$ ) para pacientes pediátricos con cáncer de hígado, mejorando así la estratificación de los pacientes pediátricos con cáncer hepático en combinación con la clasificación clínica actual CHIC (Meyers et al, 2017). Al obtener una correlación positiva entre la expresión génica y proteica de las 3 proteínas, se clasificaron 6.313 pacientes con 19 tipos de cáncer a partir de la expresión génica de los 3 biomarcadores y se confirmó que este panel es también un factor pronóstico independiente en pacientes con CHC, cáncer de pulmón, tiroides y riñón.

**Conclusiones:** A partir del estudio proteómico del HB, hemos identificado un panel de 3 proteínas de fácil aplicación en la práctica clínica que podría mejorar el manejo clínico no solo de los pacientes con HB sino también de pacientes con otros tipos de cáncer.

## Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

### IMPACT OF A LOSS-OF-FUNCTION VARIANT IN HSD17B13 ON HEPATIC DECOMPENSATION AND MORTALITY IN CIRRHOTIC PATIENTS

A. Gil-Gómez<sup>1,2</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, S. Gato<sup>1,2</sup>, R. Muñoz Hernández<sup>1,2</sup>, D. Maya Miles<sup>1,2</sup>, R. Gallego-Durán<sup>1,2</sup>, Á. Rojas Álvarez-Ossorio<sup>1,2</sup>, R. Francés Guarinos<sup>2,3</sup>, G. Soriano Pastor<sup>2,4</sup>, J. Ampuero Herrojo<sup>1,2,5</sup> and M. Romero Gómez<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Spain. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Spain.

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Dpt. Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Spain.

<sup>4</sup>Department of Gastroenterology Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>UGC Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

**Introduction and objectives:** A common splice variant in HSD17B13 (rs72613567: TA) was recently found to be associated with a reduced risk of developing chronic liver disease (NAFLD/ALD) and its related fibrosis and cirrhosis (Abul-Husn et al., NEJM 2018). By contrast, recent data showed worse outcomes in patients with advanced chronic liver disease carrying the mutation (Scheiner et al., Liver Int, 2020). In this study, we aimed to evaluate the prognosis of cirrhotic patients harboring this variant.

**Methods:** We performed a retrospective analysis in 442 prospectively recruited cirrhotic patients from three different hospitals in Spain followed-up for 5 years. Clinical, demographical and biochemical data was collected, and we performed a genotyping analysis for common variants previously associated to liver disease risk.

**Results:** The majority of patients were male (68.1%), mean age of  $59.4 \pm 12.1$  with predominance of alcoholic etiology (48%) over viral hepatitis (43%). Liver function was MELD  $12.4 \pm 5.3$ , Child A/B (87.1%). 268 (60.6%) patients harbored the wild-type T- of rs72613567, 130 (29.4%) were heterozygous and 44 (10.0%) homozygous for the variant TA. Surprisingly, patients homozygous for the TA - allele had higher MELD ( $p = 0.041$ ), Child-Pugh score ( $p = 0.014$ ), INR levels ( $p = 0.047$ ), as well as decreased albumin ( $p = 0.007$ ) at baseline. After multivariate analysis, we found that patients with the “low-risk” variant had indeed increased risk of hepatic decompensation (aOR 2.533; 1.071-7.373,  $p < 0.05$ ) and liver related mortality (aOR 2.184; 1.015-4.698,  $p < 0.05$ ). Specifically, these patients had increased risk of developing ascites (Log-R 8.7,  $p < 0.05$ ), hepatic encephalopathy (Log-R 5.5,  $p < 0.05$ ) and higher mortality (Log-R 4.5,  $p < 0.05$ ) at 5 years of follow-up. However, no differences were found in the frequency of HCC (24.5% in T-/TA vs 18.2% TA/TA,  $p = 0.232$ ). No association was found for the variant rs738409 in PNPLA3.

**Conclusions:** These findings suggest that the variant rs72613567: TA HSD17B13 has no protective effect, but indeed increases the risk of decompensation and death in patients with advanced chronic liver disease. Further studies focusing on the effects of HSD17B13 genotypes in patients with different stages of liver disease are needed.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### RELACIÓN ENTRE EL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSO HEPÁTICO Y LA PRESENCIA DE DESCOMPENSACIÓN EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

O. Bassegoda<sup>1</sup>, P. Olivas<sup>1</sup>, L. Turco<sup>2</sup>, M. Mandorfer<sup>3</sup>, M. Serra-Burriel<sup>4</sup>, L. Téllez<sup>5</sup>, W. Kwanten<sup>6</sup>, A. Laroyenne<sup>7</sup>, O. Farcau<sup>8</sup>, E. Alvarado<sup>9</sup>, L. Moga<sup>10</sup>, E. Vuille-Lessard<sup>11</sup>, I. Fortea<sup>12</sup>, L. Ibáñez<sup>13</sup>, G. Tosetti<sup>14</sup>, T. Vanwolleghem<sup>6</sup>, H. Larrue<sup>7</sup>, D. Burgos-Santamaría<sup>5</sup>, H. Stefanescu<sup>8</sup>, R. Paternostro<sup>15</sup>, A. Cippitelli<sup>16</sup>, S. Lens<sup>1</sup>, S. Augustin<sup>17</sup>, E. Llop<sup>18</sup>, W. Laleman<sup>19</sup>, J. Trebicka<sup>20</sup>, J. Chang<sup>21</sup>, H. Masnou<sup>22</sup>, A. Zipprich<sup>23</sup>, F. Miceli<sup>16</sup>, G. Semmler<sup>15</sup>, X. Forns<sup>1</sup>, M. Primignani<sup>24</sup>, R. Bañares<sup>13</sup>, A. Puente<sup>12</sup>, A. Berzigotti<sup>11</sup>, P. Emmanuel Rautou, C. Villanueva<sup>25</sup>, P. Ginès<sup>1</sup>, J.C. García-Pagán<sup>1</sup>, B. Procopet<sup>8</sup>, C. Bureau<sup>7</sup>, A. Albillos<sup>5</sup>, S. Francque<sup>6</sup>, T. Reiberger<sup>15</sup>, F. Schepis<sup>2</sup>, I. Graupera<sup>1</sup> y V. Hernández-Gea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Unit-Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Division of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia.

<sup>3</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria. <sup>4</sup>Epidemiology, Biostatistics, and Epidemiology Institute, University of Zurich, Zurich, Suiza.

<sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, España. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>6</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Antwerp University Hospital, Laboratory of Experimental Medicine and Pediatrics (LEMP), Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Bélgica. <sup>7</sup>Department of Hepato-gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, InSERM U858, University of Toulouse, Université Paul Sabatier Toulouse, Francia. <sup>8</sup>Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology “Octavian fodor”, Hepatology Department and “Iuliu Hatieganu” University of medicine and Pharmacy, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, Cluj-Napoca, Romania.

<sup>9</sup>Servei de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España. <sup>10</sup>Service d’Hépatologie, DMU Digest, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. <sup>11</sup>Hepatology, Inselspital, University Clinic of Visceral Surgery and Medicine (UVCIM), University of Bern, Suiza. <sup>12</sup>Gastroenterology and Hepatology Department, University Hospital Marqués de Valdecilla, Health Research Institute Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>13</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Gregorio marañón, Madrid, España. <sup>14</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Fundation IRCCS Ca’Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italia. <sup>15</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>16</sup>Division of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italia. <sup>17</sup>Liver Unit, Department of Internal medicine, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Institut de Recerca, Vall d’Hebron, Barcelona, España. <sup>18</sup>Liver unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autònoma de Madrid, CIBERehd, Madrid, España. <sup>19</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals Leuven, Leuven, Bélgica.

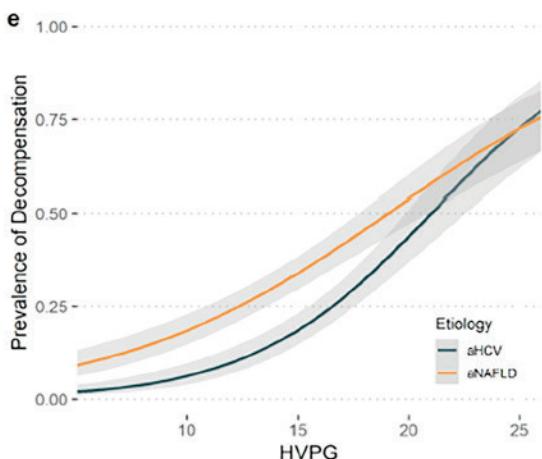
<sup>20</sup>Translational Hepatology, Department of Internal Medicine I, Goethe University Clinic Frankfurt, Alemania. <sup>21</sup>Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Alemania. <sup>22</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España. <sup>23</sup>First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Alemania. <sup>24</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Fundation IRCCS Ca’Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italia. <sup>25</sup>Servei de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España.

**Introducción:** La hipertensión portal es el mayor predictor de descompensación hepática y muerte en los pacientes con cirrosis.

La cateterización de las venas hepáticas con la medida del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) es la técnica estándar para estimar la presión portal. Existe controversia en lo que respecta a la precisión de la estimación que ofrece el GPVH del gradiente de presión portal en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). En este estudio nuestro objetivo es investigar si los puntos de corte tradicionales del GPVH se relacionan con la presencia de descompensación hepática en pacientes con EHGNA en fase de fibrosis avanzada.

**Métodos:** Estudio transversal multicéntrico europeo que incluyó 548 pacientes con EHGNA en fase avanzada y 444 con hepatitis por virus C (RNA positivos) en fase avanzada (HVCa) con una evaluación detallada de la hipertensión portal incluyendo GPVH, gastroscopia y una prueba de imagen hepática. Examinamos la relación entre la etiología, el GPVH y la descompensación mediante modelos de regresión.

**Resultados:** Ambos grupos tenían similares edades, sexos y puntuaciones de Child Pugh y MELD. La mediana de GPVH fue menor en el grupo de EHGNA respecto al de HVCa (13 vs 15 mmHg). Sin embargo, la prevalencia de descompensación y de varices de riesgo fue mayor en el grupo de EHGNA (32% vs 25%,  $p = 0,019$  y 32% vs 27%,  $p = 0,103$ ) respecto al de HVCa. Los pacientes con EHGNA descompensados tenían menor GPVH (17 mmHg vs 19 mmHg,  $p = 0,001$ ) y la prevalencia de descompensación era mayor en el grupo de EHGNA que en el grupo de HVCa para cualquier valor de GPVH.



**Conclusiones:** Los pacientes con EHGNA en fase avanzada presentan mayor prevalencia de descompensaciones hepáticas para cualquier valor de GPVH comparados con los pacientes con HVCa. Se requieren estudios longitudinales para identificar puntos de corte de GPVH que predigan la descompensación y el desarrollo de eventos a largo plazo en la población con EHGNA avanzada.

## Trasplante hepático “Clínica”

### LA EXPOSICIÓN ACUMULADA A TACROLIMUS AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Rodríguez-Perálvarez<sup>1</sup>, R. Alejandre Altamirano<sup>1</sup>, J. Zamora Olaya<sup>1</sup>, T. Di Maira<sup>2</sup>, M. Gastaca<sup>3</sup>, S. Pereira<sup>4</sup>, A. Fernández-Yunquera<sup>5</sup>, T. Serrano<sup>6</sup>, I. Herrero<sup>7</sup>, R. González Grande<sup>8</sup>, Á. López Garrido<sup>9</sup>, J. Colmenero<sup>10</sup>, C. Dopazo Taboada<sup>11</sup>, D. Diaz Bethencourt<sup>12</sup>, A. Sánchez Martínez<sup>13</sup>, S. Pascual<sup>14</sup>, C. Almohalla Álvarez<sup>15</sup>, A. Cuadrado Lavín<sup>16</sup>,

A. Curell García<sup>11</sup>, M. Senosiain<sup>3</sup>, C. Bernal<sup>4</sup>, A. Caballero Marcos<sup>5</sup>, S. Lorente<sup>6</sup>, F. Nogueras<sup>9</sup>, M. Iñarrairaegui<sup>7</sup>, E. Berge Garrido<sup>12</sup>, S. López Ortega<sup>8</sup>, P. Mas Serrano<sup>14</sup>, A.M. Corcho-Castaño<sup>15</sup>, A. Boscá Robredo<sup>2</sup>, F. Casafont Morencos<sup>16</sup>, V. Aguilera<sup>2</sup>, A. Valdiveiros<sup>3</sup>, C. Borrás<sup>6</sup>, M.D. Espinosa Aguilar<sup>9</sup>, M. Jiménez<sup>8</sup>, J. Rivera<sup>10</sup>, S. Acosta López<sup>12</sup>, E. Fuentes-Valenzuela<sup>15</sup>, E. Fábregas García<sup>16</sup>, M. Salcedo Plaza<sup>5</sup>, J.A. Pons<sup>13</sup>, F. Rotellar<sup>7</sup>, M.Á. Gómez Bravo<sup>4</sup>, P. Salvador<sup>3</sup>, I. Bilbao<sup>11</sup>, M. Navasa<sup>10</sup>, M. Berenguer<sup>2</sup>, A. González<sup>12</sup> y G. Crespo<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología y Cirugía de Trasplante hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba, España.

<sup>2</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital La Fe e Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, CIBERehd, Valencia, España. <sup>3</sup>Unidad de Cirugía Hepatobiliar, Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, España.

<sup>4</sup>Unidad de Cirugía de Trasplante Hepático, España. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital General Universitario e Instituto de Investigación biomédica Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. <sup>6</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>7</sup>Unidad de Hepatología y Cirugía de Trasplante Hepático, Clínica Universitaria de Navarra, IdiSNA, CIBERehd, Pamplona, España.

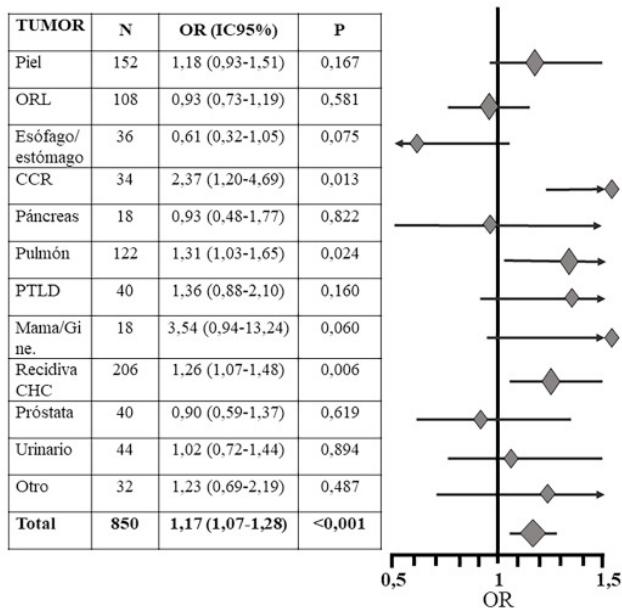
<sup>8</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España. <sup>9</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España. <sup>10</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>11</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>12</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de la Candelaria, Tenerife, España. <sup>13</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España. <sup>14</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital General de Alicante, ISABIAL, CIBERehd, Alicante, España. <sup>15</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Rio Hortega, Valladolid, España. <sup>16</sup>Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

**Objetivos:** Determinar el impacto de la exposición acumulada a tacrolimus sobre la aparición de cáncer tras el trasplante hepático (TH).

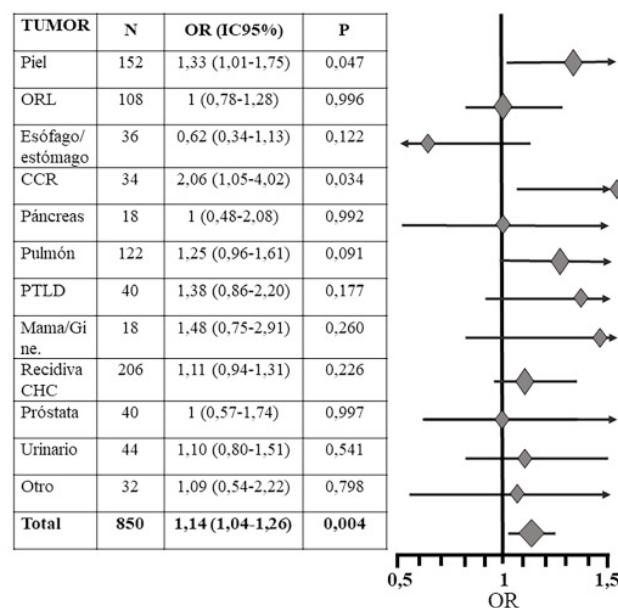
**Métodos:** Estudio casos-controles anidado en una cohorte multicéntrica de pacientes adultos sometidos a TH (2010-2015) con supervivencia superior a 1 año ( $n = 2,495$ ). Cada caso de cáncer post-TH fue apareado con un control (sin cáncer tras un periodo de seguimiento idéntico) mediante propensity score basado en: edad, sexo, hábito tabáquico, etiología de la cirrosis y presencia de hepatocarcinoma. La exposición acumulada a tacrolimus (EAT) fue calculada mediante el área bajo la curva de niveles valle durante los primeros 12 meses post-TH (PMID: 31107827). Se calcularon las odds ratio (OR) para el riesgo de cada tipo de cáncer mediante regresión logística.

**Resultados:** Se incluyeron 850 pacientes (425 parejas de casos y controles). La edad media fue de  $58,1 \pm 7,5$  años (13,9% mujeres). Los tipos más frecuentes de cáncer post-TH fueron: recidiva de hepatocarcinoma (24,2%), cáncer de piel (17,9%), pulmón (14,4%), área ORL (12,7%), urinario (5,2%), próstata (4,7%), trastornos linfoproliferativos (4,7%), esófago-estómago (4,2%) y cáncer colorrectal (4%). El cáncer fue diagnosticado en estadio localmente avanzado o metastásico en el 53,7% de los pacientes. Entre los pacientes con cáncer post-TH, el 41,4% fallecieron como consecuencia del mismo tras una mediana de 8 meses. La EAT fue superior en los casos en comparación con los controles tanto a los 3 meses como a los 12 meses del TH (785 vs 725;  $p < 0,001$  y 2,904 vs 2,748;  $p = 0,004$  respectivamente). Un incremento de EAT del 20% en el primer año post-TH aumentó el riesgo de cáncer en un 14,4% ( $p = 0,004$ ). El

### Efecto EAT 3 meses post-TH



### Efecto EAT 12 meses post-TH



efecto del incremento de la EAT sobre cada tipo de cáncer específico se muestra en la figura.

**Conclusiones:** La exposición acumulada a tacrolimus en los primeros 12 meses post-TH aumenta el riesgo de cáncer, particularmente de tumores de piel, pulmón, cáncer colorrectal y recidiva de hepatocarcinoma.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Clínica”

### EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PROLONGA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CIRROSIS Y TROMBOSIS VENOSA PORTAL (TVP): METANÁLISIS DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES (ESTUDIO IMPORTAL)

A. Guerrero<sup>1</sup>, L. del Campo<sup>2</sup>, F. Piscaglia<sup>3</sup>, T. Reiberger<sup>4</sup>, G. Han<sup>5</sup>, F. Violi<sup>6</sup>, C. Noronha<sup>7</sup>, L. Téllez<sup>1</sup>, J.C. García Pagán<sup>8</sup>, T. Artaza<sup>9</sup>, D. Valla<sup>10</sup>, V. La Mura, A. Luca<sup>12</sup>, C. Stanciu<sup>13</sup>, M. Senzolo<sup>14</sup>, L. Amitrano<sup>15</sup>, F. Durand<sup>16</sup>, H. Stefanescu<sup>17</sup>, B. Scheiner<sup>4</sup>, S. Basili<sup>6</sup>, M. Magaz<sup>8</sup>, F. Nery<sup>18</sup>, S. Chevret<sup>19</sup>, M. Primignani<sup>20</sup>, I. Girleanu<sup>13</sup>, J. Zamora<sup>2</sup> y A. Albillos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYS), CIBEREHD, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Bioestadística clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal (IACYS), CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP) Madrid, España. <sup>3</sup>Division of Internal Medicine, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia. <sup>4</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>5</sup>Department of Liver Disease and Digestive Interventional Radiology, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, China. <sup>6</sup>Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza-University of Rome, Rome, Italia. <sup>7</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Santa María, Lisbon, Portugal. <sup>8</sup>Hepatic

Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Institut de Malalties Digestives i Metaboliques, Hospital Clínic-Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBEREHD, University of Barcelona, Barcelona, España.

<sup>9</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España. <sup>10</sup>Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP, Clichy; and CRI-UMR 1149, Université de Paris and Inserm, Paris, Francia. <sup>11</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center and Fondazione Luigi Villa, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milan, Italia. <sup>12</sup>Department of Diagnostic and Therapeutics Services, España. Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies (ISMETT), University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), Palermo, Italia. <sup>13</sup>University of Medicine and Pharmacy "Gr. España. T, España. Popa" Iasi, Romania. <sup>14</sup>Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgical and Gastroenterological Sciences, University Hospital of Padua, Padua, Italia. <sup>15</sup>Gastroenterology Unit and Department of Radiology, A, España. Cardarelli Hospital, Naples, Italia.

<sup>16</sup>Hepatology and Liver Intensive Care, Hospital Beaujon, University Paris VII Diderot, Clichy, Francia. <sup>17</sup>Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "O Fodor", Gastroenterology Department, Cluj-Napoca, Romania. <sup>18</sup>Hepatology Unit, Hospital Beaujon, Clichy, Francia. <sup>19</sup>Hospital Saint-Louis, SBIM, Paris; Inserm, Université Paris Diderot, UMR 7117, Paris, Francia.

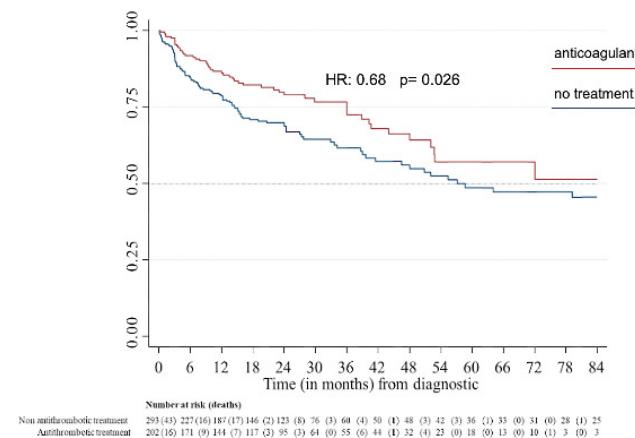
<sup>20</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Milan, Italia.

**Introducción y objetivos:** El uso de anticoagulantes (AC) en pacientes con cirrosis y TVP es controvertido. Aunque las series observacionales y metanálisis de datos agregados han demostrado su seguridad y eficacia para la recanalización, se desconoce si ello se traduce en mayor supervivencia. Objetivos: estudiar la eficacia de la AC en la supervivencia y recanalización en pacientes con cirrosis y TVP mediante un metanálisis de datos individuales

**Métodos:** Inclusión de estudios publicados hasta 1-6-2020 que comparaban eficacia de AC (HBPM o AVK) vs no tratamiento en cirrosis y TVP. Se solicitaron datos individuales a los autores, que se analizaron en one-stage metanálisis para supervivencia global y

recanalización del trombo. Mortalidad analizada como variable tiempo al evento con Hazard Ratios (HR) calculadas por modelo efectos mixtos multivariante y recanalización por regresión logística. Los análisis se ajustaron por edad, Child, etiología y localización y extensión de TVP. La supervivencia descrita con Kaplan-Meier (PROSPERO # CRD42020140026).

**Resultados:** Cinco estudios con un total de 500 pacientes evalúan el efecto de AC (n = 205) vs ningún tratamiento (n = 295). La mediana de seguimiento fue 25,0 meses (IC95%: 15-52), 115 pacientes (39%) murieron en grupo sin tratamiento y 53 (25,8%) en el de AC. La AC aumentó la supervivencia (HR: 0,68, IC95% 0,48-0,95, p = 0,026) (fig.). La recanalización, parcial o completa, fue más frecuente en AC (61,4 vs 37,2%; OR: 3,2; IC95% 2,12-4,88, p = 0,000), siendo independiente del tipo de AC (HBPM: OR 2,7, IC95% 1,53-4,77, p = 0,001 y AVK: OR 2,8, IC95% 1,24-6,34, p = 0,013). Beneficio en supervivencia se debió principalmente a la recanalización (análisis mediación: HR recanalización: 0,55, IC95%: 0,37-0,81, p = 0,003).



**Conclusiones:** El tratamiento AC aumenta la supervivencia global en pacientes con cirrosis y TVP. El efecto beneficioso de la AC depende en gran medida de la recanalización portal.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### PAPEL PRONÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL INFILTRADO HEPÁTICO POR IgG4 EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE Y SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO

A. Barreira-Díaz<sup>1,2</sup>, M.T. Salcedo-Allende<sup>3</sup>, F. Martínez-Valle<sup>4</sup>, O. Orozco-Gálvez<sup>4</sup>, M. Buti<sup>1,5</sup> y M. Riveiro-Barciela<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Departamento

de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

<sup>3</sup>Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Instituto Carlos III, Madrid, España.

**Introducción y objetivos:** Existe escasa evidencia sobre el papel del infiltrado por IgG4 en pacientes con hepatitis autoinmune. Nuestro objetivo fue valorar si la expresión de IgG4 en células plasmáticas en el hígado de pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) y síndrome de solapamiento (SS) se correlaciona con las características clínicas, analíticas y terapéuticas de estos pacientes.

**Métodos:** Estudio unicéntrico retrospectivo que incluye todos los pacientes diagnosticados de HAI y SS desde 2009 mediante biopsia hepática. La presencia de 10 células plasmáticas IgG4 por campo de gran aumento se consideró significativa.

**Resultados:** Se incluyeron 109 pacientes: 77% HAI y 23% SS, 61% mujeres, edad 51 (IQR 40-63) años. Al diagnóstico el 19% presentaron hepatitis aguda grave, 15% cirrosis, 83% ANAs ≥ 1/80 y 18% ANCAs. El 21% presentaban otras enfermedades autoinmunes, 11% diabetes y 17% HTA. Veinte (18%) tenían infiltrado significativo por IgG4, 24% entre los SS y 17% HAI (p = 0,29). La presencia de IgG4 se asoció a enfermedad hepática más severa, siendo el 35% de sujetos cirróticos al diagnóstico (p = 0,01). La edad de diagnóstico fue mayor en sujetos con infiltrado por IgG4, con más HTA y prurito al debut y menor frecuencia de patología autoinmune concomitante (tabla). Analíticamente, el infiltrado por IgG4 se asoció a mayores niveles de IgG, menores de albúmina y mayor presencia de ANCAs, principalmente atípicos. Los pacientes con infiltrado por IgG4 requirieron fármacos de segunda línea con menor frecuencia (6% vs 34%, p = 0,02) y el tiempo hasta la suspensión de la corticoterapia fue mayor (22 vs 14 meses, p = 0,04). La tasa de respuesta completa y el tiempo hasta la misma fue similar.

	Infiltrado significativo por IgG4 (N=20)	Ausencia de IgG4 (N=89)	valor p
Mujer	45%	64%	0.09
Edad, años	57	49	0.02
Debut hepatitis aguda	15%	5%	0.12
Prurito	16%	3%	0.07
Cirrosis	35%	10%	0.01
Patología autoinmune	5%	25%	0.04
Hipertensión arterial	40%	11%	0.01
AST, IU/mL	633	758	0.59
Bilirrubina, mg/dL	3.9	5.0	0.47
Albúmina, mg/dL	3.2	3.6	0.04
IgG, UI/mL	2475	1893	0.06
ANAs ≥ 1/80	95%	84%	0.19
ANCAs+	38%	14%	0.03
Respuesta completa	68%	72%	0.49
Tiempo a respuesta completa, meses	8 (2.5-14)	5 (1.5-13)	0.65

**Conclusiones:** La expresión hepática de IgG4 en pacientes con hepatitis autoinmune y síndrome de solapamiento se asoció con enfermedad hepática más avanzada. El descenso de corticoides fue más lento en estos pacientes, aunque la necesidad de tratamiento con fármacos de segunda línea fue menor.