

# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

#### Sesión General 5

Moderadores:

Pablo Ruiz (Barcelona)

Josep Maria Argemi (Pamplona)

#### Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

##### LA PROTEÓMICA URINARIA IDENTIFICA EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LAS VÍAS DE LA INFLAMACIÓN COMO FACTORES CLAVE QUE DIFERENCIAN EL SÍNDROME HEPATORRENAL DE LA NECROSIS TUBULAR AGUDA EN PACIENTES CON CIRROSIS

L. Napoleone<sup>1,2,3</sup>, M. Azkargorta<sup>2,4</sup>, J. Gratacós-Ginès<sup>1,2,3</sup>, C. Solé<sup>1,2,3</sup>, A. Juanola<sup>1,2,3</sup>, A. Thu Ma<sup>1,2,3</sup>, M. Carol<sup>1,2,3,5</sup>, M. Pérez-Guasch<sup>1,2,3,5</sup>, A.B. Rubio<sup>1,2,3</sup>, M. Cervera<sup>1,2,3,5</sup>, A. Soria<sup>1,2,3</sup>, O. Bassegoda<sup>1,2,3</sup>, M. Morales-Ruiz<sup>2,3,5,6</sup>, N. Fabrellas<sup>1,2,3,5</sup>, I. Graupera<sup>1,2,3,5</sup>, J. Lozano<sup>2</sup>, E. Pose<sup>1,2,3</sup>, F. Elortza<sup>2,4</sup>, E. Solà<sup>1,2,3</sup> y P. Ginès<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, España. <sup>3</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. <sup>4</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, España. <sup>5</sup>Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona, España. <sup>6</sup>Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción:** El SHR y la NTA son dos causas frecuentes de insuficiencia renal aguda en la cirrosis que tienen un tratamiento bien diferenciado. A menudo, el diagnóstico diferencial es difícil porque no existen biomarcadores objetivos para diferenciarlos. Esta dificultad está relacionada con el conocimiento limitado que existe sobre los mecanismos patogénicos de estas dos situaciones clínicas.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias entre SHR y NTA mediante la utilización de la proteómica en muestras de orina de los pacientes, una técnica que permite la identificación de grandes cantidades de proteínas en líquidos biológicos.

**Métodos:** Se incluyeron de forma prospectiva 61 pacientes (38 pacientes con SHR, 23 con NTA) con diagnóstico de cirrosis ingresados por complicaciones de la enfermedad. Las proteínas en orina fueron analizadas por la técnica de cromatografía líquida a escala nanoacoplada a espectrometría de masas en tándem (nLC MS/MS: en sistema Orbitrap XL-ETD, Thermo). La proteómica diferencial Libre de Marcaje (Label Free Quantification) se realizó mediante el software Progenesis IQ. El análisis bioinformático se realizó mediante GenOntology y el análisis de las vías metabólicas mediante MetaboAnalyst 5.0.

**Resultados:** Se analizaron un total de 491 proteínas. Las proteínas aumentadas significativamente en el SHR vs. NTA corresponden a vías metabólicas relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación. En particular, algunas de las vías más alteradas corresponden al metabolismo del glucógeno, de la sacarosa, del nitrógeno, del glutatión, de la riboflavina, de la taurina, del ácido araquidónico, del triptófano y de la vía de la pentosa-fosfato. Varias proteínas están reguladas en manera diferencial y estadísticamente significativa en las dos condiciones.

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el estrés oxidativo y la inflamación desempeñan un papel muy importante en la patogenia del SHR. El estudio abre nuevas perspectivas en el diagnóstico diferencial del SHR y la NTA en la cirrosis, así como en la búsqueda de nuevas terapias dirigidas específicamente a determinadas proteínas o vías metabólicas.

##### LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA PREDICE EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

J. Liang<sup>1,2</sup>, J. Ampuero<sup>3,4,5</sup>, C. Lara<sup>3</sup>, I. Fernández<sup>1,2</sup>, C. del Prado Alba<sup>5</sup>, E. Claudio<sup>6</sup>, J. Castell<sup>6</sup> y M. Romero-Gómez<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedicine of Seville (HUVRI/CSIC/US), Sevilla, España. <sup>2</sup>University of Sevilla, España. <sup>3</sup>Digestive Diseases Unit, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. <sup>4</sup>Institute of Biomedicine of Seville (HUVRI/CSIC/US), Sevilla, España. <sup>5</sup>Department of Pathology, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España. <sup>6</sup>Department of Radiology, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, España.

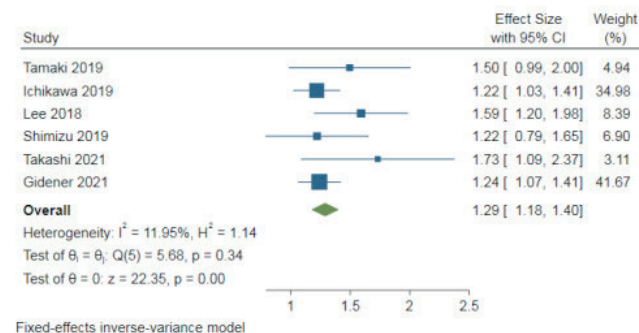
**Objetivos:** La elastografía por resonancia magnética (ERM) puede predecir de forma independiente la descompensación hepática

en pacientes con hepatopatía crónica, incluyendo el hepatocarcinoma. Sin embargo, los datos en la literatura son bastante heterogéneos. Hemos realizado una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la relación entre la ERM y los eventos hepáticos en pacientes con hepatopatía crónica.

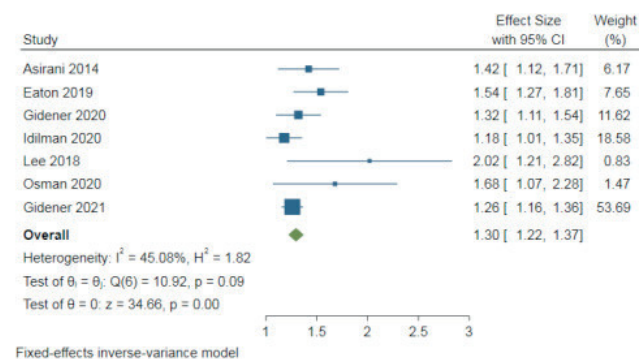
**Métodos:** Realizamos una búsqueda en PubMed, Embase y Cochrane Library de artículos publicados hasta el 1 de diciembre de 2021 que evaluaran la relación entre la elastografía por RM y la mortalidad por todas las causas en pacientes con hepatopatía crónica. Se escogieron artículos en los que hubiera un seguimiento prospectivo de al menos 6 meses y que describieran la relación entre la elastografía por RM y el desarrollo de eventos hepáticos (descompensación, hepatocarcinoma y mortalidad). Se calcularon los riesgos relativos (RR) estimados por unidad de elastografía y los intervalos de confianza al 95% utilizando el modelo de aleatorización de efectos.

**Resultados:** Se incluyen 11 estudios que comprenden un total de 3.821 pacientes con hepatopatía crónica. La elastografía por RM se asoció con un aumento significativo del riesgo de descompensación (7 estudios; RR, 1,30; IC95% 1,22-1,37, I<sup>2</sup> = 45,08%), hepatocarcinoma (6 estudios; RR, 1,29; IC95% 1,18-1,40, I<sup>2</sup> = 11,95%). Se observa una moderada heterogeneidad para la predicción de descompensación hepática, que podría estar justificada por la heterogeneidad geográfica según un subanálisis por grupos (países asiáticos frente no asiáticos).

#### Riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma



#### Riesgo de descompensación



**Conclusiones:** La rigidez hepática medida por ERM (kPa) se asocia con un mayor riesgo de descompensación de la cirrosis y hepatocarcinoma en pacientes con hepatopatía crónica. La elastografía por RM, por tanto, podría emplearse en la estratificación del riesgo de progresión en estos pacientes.

## Cáncer de hígado “Básica”

### TARGETING NAE1-MEDIATED PROTEIN HYPER-NEDDYLLATION HALTS CHOLANGIOCARCINOGENESIS AND IMPACTS ON TUMOR-STROMA CROSSTALK IN EXPERIMENTAL MODELS

P. Olaizola<sup>1</sup>, P.Y. Lee-Law<sup>1,2</sup>, M.G. Fernandez-Barrena<sup>3,4,5</sup>, L. Álvarez<sup>3</sup>, M. Cadamuro<sup>6</sup>, M. Azkargorta<sup>5,7</sup>, C.J. O'Rourke<sup>8</sup>, F.J. Caballero-Camino<sup>1</sup>, R.I.R. Macias<sup>5,9</sup>, J.J.G. Marín<sup>5,9</sup>, M. Serrano<sup>10</sup>, M.L. Martínez-Chantar<sup>5,10</sup>, M.A. Ávila<sup>3,4,5</sup>, P. Aspichueta<sup>5,11,12</sup>, D.F. Calvisi<sup>13</sup>, L. Fabris<sup>6,14</sup>, F. Elortza<sup>5,7</sup>, J.B. Andersen<sup>8</sup>, L. Bujanda<sup>1,5</sup>, P.M. Rodrigues<sup>1,5,15</sup>, M.J. Perugorria<sup>1,5,16</sup> and J.M. Bañales<sup>1,5,15,17</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands.

<sup>3</sup>Hepatology Program, CIMA. University of Navarra, Pamplona, Spain.

<sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Spain. <sup>5</sup>National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd, “Instituto de Salud Carlos III”), Spain. <sup>6</sup>Department of Molecular Medicine (DMM), University of Padua, Padua, Italy. <sup>7</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>8</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>9</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEPHARM) Group, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Spain. <sup>10</sup>Liver Disease Laboratory, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA). <sup>11</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>12</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain. <sup>13</sup>Institute of Pathology, University of Regensburg, Regensburg, Germany. <sup>14</sup>Department of Internal Medicine, Yale Liver Center (YLC), School of Medicine, Yale University New Haven, CT, USA. <sup>15</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. <sup>16</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain. <sup>17</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of malignant tumors with dismal prognosis. Alterations in post-translational modifications (PTMs), including NEDDylation, result in abnormal protein dynamics, cell disturbances and disease. Here, we investigate the role of NEDDylation in CCA development and progression.

**Methods:** Levels and function of NEDDylation, together with response to Pevonedistat (NEDDylation inhibitor) or CRISPR/Cas9 against NAE1 were evaluated in vitro, in vivo and/or in patients with CCA. Development of preneoplastic lesions in Nae1+/- mice was investigated using an oncogene-driven CCA model. The impact of NEDDylation in CCA cells on tumor-stroma crosstalk was assessed using CCA-derived cancer-associated fibroblasts (CAFs). Proteomic analyses were carried out by mass spectrometry.

**Results:** NEDDylation machinery was found overexpressed and overactivated in human CCA cells and tumors, correlating with poor prognosis. Most NEDDylated proteins found upregulated in CCA cells, after NEDD8- immunoprecipitation and further proteomics, participate in cell cycle, proliferation or survival. Genetic (CRISPR/Cas9-NAE1) and pharmacological (pevonedistat) inhibition of NEDDylation reduced CCA cell proliferation and impeded colony formation in vitro. NEDDylation depletion (pevonedistat or Nae1+/- mice) halted tumorigenesis in subcutaneous, orthotopic, and oncogene-

driven models of CCA *in vivo*. Moreover, pevonedistat potentiated chemotherapy-induced cell death in CCA cells *in vitro*. Mechanistically, impaired NEDDylation triggered the accumulation of cullin RING ligase or NEDD8 substrates, inducing DNA damage and cell cycle arrest. Furthermore, NEDDylation impairment in CCA cells reduced the secretion of proteins involved in fibroblast activation, angiogenesis, and oncogenic pathways, ultimately hampering CAF proliferation and migration.

**Conclusions:** Aberrant protein NEDDylation contributes to cholangiocarcinogenesis by promoting cell survival and proliferation. Moreover, NEDDylation impacts the CCA-stroma crosstalk. Inhibition of NEDDylation with pevonedistat may represent a potential therapeutic strategy for patients with CCA.

## Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

### DISREGULACIÓN DEL COMPARTIMENTO DE LINFOCITOS B CIRCULANTES EN LA CIRROSIS. RESULTADOS PRELIMINARES

L. Paule<sup>1,2</sup>, J. Martínez<sup>1,2,3</sup>, E. Castillo<sup>1,2</sup>, L. Muñoz<sup>1,2</sup>, F. Gea<sup>1,2,3</sup>, J. Monserrat<sup>1,2</sup>, M. Álvarez-Mon<sup>1,2,4</sup> y A. Albillos<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune, Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España.

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

**Introducción:** La disfunción del sistema inmune asociada a la cirrosis comprende un amplio espectro de anomalías que incluyen activación y disminución de las funciones efectoras del sistema inmune innato y adaptativo. La contribución de la disregulación del compartimento de linfocitos B a esta disfunción apenas se ha estudiado.

**Objetivos:** Investigar i) el estado de diferenciación/activación y función de linfocitos B en pacientes con diferentes estadios de cirrosis, incluyendo fracaso hepático agudo sobre crónico (ACLF), y ii) la influencia del microambiente metabólico en las anomalías encontradas.

**Métodos:** Análisis por citometría de flujo de linfocitos B circulantes: diferenciación (CD27/IgD), activación (CD40), subpoblaciones timo dependiente/independiente (CD5), expresión de inmunoglobulinas (Igs) y producción basal y PMA de citoquinas (IL1 $\beta$ , IL6, IL10). Estudio de apoptosis (AnexinaV+) de linfocitos B aislados (CD19+HLADR+) de controles sanos (CS) tras 48 horas en cultivo con medio suplementado al 20% con suero autólogo, heterólogo de CS y heterólogo de pacientes con cirrosis. Grupos: cirrosis (n = 15), ACLF (n = 9), CS (n = 10).

**Resultados:** Existe linfopenia B (células/ml) en ambos grupos de pacientes respecto a los CS (ACLF: 31.850; cirrosis: 29.450; CS: 95.400), debida a la disminución de todos los estadios de diferenciación estudiados (novatos, memoria, efectora y plasmablastos), y que es significativamente mayor en novatas (ACLF: 5.810, cirrosis: 16.220; CS: 54.110,  $p < 0,05$ ) y efectoras con cambio de isotipo (ACLF: 790; cirrosis: 2.360, CS: 9.470,  $p < 0,05$ ) de pacientes ACLF. Las subpoblaciones de linfocitos B timo dependientes y CD40+ están disminuidas en los dos grupos de pacientes, sin diferencias entre ellos. La expresión de Igs (excepto IgE) está disminuida en todas las poblaciones de ambos grupos de pacientes respecto a CS, siendo este descenso mayor en ACLF que en cirrosis (IgD: 7.120 vs. 25.760; IgA: 1.760 vs. 4.390;  $p < 0,01$ ). Tras estímulo con PMA los linfocitos B de ambos grupos de pacientes aumentan la expresión de IL1 $\beta$  respecto a CS (0,8, 0,8, vs. 0,4%,  $p < 0,05$ ). El PMA aumenta la ex-

presión de IL6 en todos los grupos, pero en menor ( $p < 0,05$ ) cuantía en ACLF (2,3%) que en cirrosis (4,0%) y CS (6,0%). La expresión de IL10 basal y tras PMA es mayor ( $p < 0,05$ ) en pacientes con cirrosis y con ACLF que en CS. Los linfocitos B de CS cultivados en medio suplementado con suero de pacientes cirróticos sufren un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de apoptosis (26,0%) respecto a los cultivados en suero autólogo (10,3%) o heterólogo de CS (13,6%).

**Conclusiones:** En la cirrosis, especialmente con ACLF, existe disregulación del compartimento de linfocitos B, que incluye alteraciones en la diferenciación, expresión de inmunoglobulinas y producción de citoquinas. La alteración metabólica de la cirrosis puede contribuir a la patogenia de esta disregulación y trastorno en la diferenciación.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### REVERSIÓN DE HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA MEDIANTE EL SILENCIAMIENTO DE MIR-873-5P

R. Rodríguez-Agudo<sup>1</sup>, N. Goikoetxea-Usandizaga<sup>1</sup>, M. Serrano-Maciá<sup>1</sup>, I. González-Recio<sup>1</sup>, P. Fernandez-Tussy<sup>1</sup>, D. Blaya<sup>2</sup>, J.M. Herranz<sup>3</sup>, S. Lachiongo-Ortega<sup>1</sup>, M. Mercado-Gómez<sup>1</sup>, C. Gil-Pitarch<sup>1</sup>, C. Fernández<sup>1</sup>, Á. Eguileor<sup>1</sup>, P. Petrov<sup>1</sup>, M. Bravo<sup>1</sup>, P. Sancho-Bru<sup>2</sup>, M.A. Ávila<sup>3</sup>, A. Martínez<sup>1</sup>, T.C. Delgado<sup>1</sup>, J. Mabe<sup>4</sup>, J. Simon<sup>1</sup> y M.L. Martínez-Chantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Liver Disease Lab, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance, BRTA, Derio, Bizkaia; CIBER Enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), España. <sup>2</sup>Laboratory of Liver Cell Plasticity and Tissue Repair, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>3</sup>Division of Hepatology and Gene Therapy, CIMA, University of Navarra; CIBERehd, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>4</sup>IK4-Tekniker, Eibar, España.

**Introducción:** La hepatopatía alcohólica (HPA), es una de las patologías dominantes en prevalencia, morbilidad y mortalidad, sin tratamientos efectivos. Está descrito que la ingesta crónica de alcohol produce pérdida de NAD, desequilibrios en la homeostasis lipídica hepática, daño por lipotoxicidad e inflamación. Dentro de este contexto, las sirtuinas, deacetilasas dependientes de NAD (especialmente SIRT1) tienen un papel clave en HPA. En estudios previos hemos demostrado que, durante el daño hepático, miR-873-5p modula directamente la expresión de glicina-N-metiltransferasa (GNMT), regulador clave del ciclo de la metionina. Este estudio identifica el uso de anti-miR-873-5p como una nueva diana para el tratamiento de HPA.

**Métodos:** Se analizaron los niveles de miR-873-5p y Gnm1 en muestras de hígado de pacientes con hepatitis alcohólica (n = 15) vs. hígados sanos (n = 8). En distintos modelos de ratón (BASH: dieta rica en grasas más alcohol y el modelo NIAAA: 10 días de consumo de etanol 5% en dieta líquida). Se evaluó también la expresión de miR-873-5p y Gnm1 en hepatocitos primarios con etanol (50 mM; 12h). El efecto del anti-miR-873-5p como potencial diana terapéutica fue estudiado en hepatocitos tratados con etanol y en el modelo NIAAA.

**Resultados:** El hígado de pacientes con HPA presentó mayores niveles de miR-873-5p frente a personas sanas, por otro lado, GNMT disminuyó en pacientes con diferentes grados de HPA. Asimismo, se identificaron mayores niveles de miR-873-5p y, en consecuencia, menores niveles de Gnm1, en los distintos modelos de ratón (BASH y NIAAA) y en hepatocitos con medio suplementado con etanol. El efecto protector de anti-miR-873-5p fue analizado en hepatocitos primarios, presentando una menor muerte y una reducción de la produc-



ción de especies reactivas de oxígeno mitocondriales, en comparación con el grupo control. Con el fin de conocer el mecanismo subyacente, se encontró que los hepatocitos primarios con anti-miR-873-5p expresaron mayores niveles de Sirt1 y Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nampt), enzima limitante en la producción de NAD, así como mayor ratio NADH/NAD. Además, la inhibición selectiva de NAMPT y SIRT1 (FK866 y EX527) revirtió el efecto protector de anti-miR-873-5p. La aproximación *in vivo* con el modelo NIAAA y el uso de anti-miR-873-5p en los días 4 y 8 demostró una reversión de la citotoxicidad derivada del etanol reduciendo los niveles en transaminasas séricas y una menor actividad de la caspasa-3. Las actividades de las enzimas alcohol deshidrogenasa y acetaldehído deshidrogenasa, enzimas que metabolizan el alcohol y que son dependientes de NADH, se vieron aumentadas en presencia del anti-miR-873-5p. Finalmente, la inhibición del miR-873-5p redujo los niveles de lípidos mediado por un aumento de capacidad oxidativa del hígado.

**Conclusiones:** MiR-873-5p se posiciona como una diana terapéutica en el tratamiento de pacientes con HPA.

## Trasplante hepático “Clínica”

### INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO: PREVALENCIA, IMPACTO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

R. Martín Mateos<sup>1</sup>, L. Martínez Arenas<sup>2</sup>, Á. Carvalho-Gomez<sup>2</sup>, L. Aceituno<sup>3</sup>, V. Cadahía Rodrigo<sup>4</sup>, M. Salcedo<sup>5</sup>, A. Arias<sup>6</sup>, S. Lorente<sup>7</sup>, A. Odriozola<sup>8</sup>, J. Zamora Olaya<sup>9</sup>, J. Fortún<sup>10</sup>, N. Marcos Carrasco<sup>11</sup>, D. Rojo<sup>12</sup>, A. Cuadrado<sup>13</sup>, I. Campos-Varela<sup>14</sup>, Ó. Len<sup>15</sup>, L. Benítez Gutiérrez<sup>16</sup>, M.L. González Diéguez<sup>4</sup>, M. Blanes<sup>17</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>4</sup>, M. Varela<sup>4</sup>, M.L. Rodríguez-Perálvarez<sup>9</sup>, T. Serrano<sup>7</sup>, L.L. Castells<sup>14</sup>, E. Fábrega<sup>13</sup>, V. Cuervas-Mons<sup>16</sup>, M. Rodríguez García<sup>4</sup>, M. Berenguer<sup>18</sup>, J. Graus<sup>19</sup> y A. Albillos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. IRYCIS, CIBEREHD, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>2</sup>Unidad de Trasplante Hepático, ISS La Fe, CIBEREHD, Valencia. <sup>3</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Gregorio Maraón, CIBEREHD, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España. <sup>6</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>7</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España. <sup>8</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>9</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, CIBEREHD, Córdoba, España. <sup>10</sup>Servicio de Enfermedades infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>11</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. <sup>12</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>13</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. <sup>14</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, VHIR, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, España. <sup>15</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, VHIR, Universidad de Barcelona, España. <sup>16</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. <sup>17</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>18</sup>Unidad de Trasplante Hepático, ISS La Fe, CIBEREHD, Universidad de Valencia, España. <sup>19</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

**Introducción:** Las infecciones por bacterias resistentes a 3 o más familias de antibióticos (infecciones multirresistentes o IMR) son un problema de salud creciente.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia, impacto y factores de riesgo asociados a las IMR tras el trasplante.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo. Se incluyeron pacientes adultos trasplantados entre enero 2017 y diciembre 2019. Se recogieron factores de riesgo relacionados con la enfermedad hepática, el procedimiento quirúrgico, y el posoperatorio inmediato. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores de riesgo asociados a las IMR en los 90 primeros días postrasplante.

**Resultados:** Se incluyeron 1.089 trasplantes (1.004 pacientes) realizados en 9 hospitales españoles. La edad media fue 56,83 ± 9,31 años, el 72,5% (784) eran varones, y la enfermedad hepática por alcohol fue la etiología más frecuente 42,5% (452). En 442 trasplantes se produjeron infecciones bacterianas (40,6%), con un total de 706 infecciones (respiratorias 19,6%, urinarias 17,9%, bacteriemia 12,7% y colangitis 10,7%, entre otras). Se aislaron bacterias multirresistentes en 230 trasplantes (21,1%) (358 infecciones en total), siendo las más frecuentes *E. faecium* 88 (24,6%), *E. coli* 77 (21,5%) y *K. pneumoniae* 48 (13,4%). En el análisis multivariable, la estancia en UCI (0-3 meses pre-trasplante), las IMR (0-3 meses pre-trasplante), la terapia renal sustitutiva post-trasplante, y el número de concentrados de hematíes trasfundidos durante la cirugía, fueron identificados como factores predictores de IMR (tabla). La mortalidad a los 30, 90, 180 y 365 días fue significativamente mayor en los pacientes con IMR.

	A. univariable (p)	A. multivariable (p)
Índice de masa corporal	0.83	-
Nº de concentrados de hematíes	0.00	0.04
Nº de unidades de plaquetas	0.31	-
Plasma (cc)	0.93	-
MELD (bioquímico) pretrasplante	0.01	0.41
Edad	0.92	-
Anastomosis bilio-entérica	0.14	-
Terapia renal sustitutiva postrasplante	0.00	0.02
Rifaximina	0.17	-
Portadores de bacterias MR	0.00	0.21
Diabetes	0.48	-
Profilaxis previa con norfloxacin	0.33	-
VIH	0.31	-
Fallo hepático fulminante	0.44	-
Colangitis esclerosante primaria	0.44	-
Retrasplante	0.77	-
Infecciones por BMR en los 3 meses previos	0.00	0.03
Ingreso en UCI en los 3 meses previos	0.00	0.04
Hospitalización en los 3 meses previos	0.01	0.74

**Conclusiones:** Las IMR son muy prevalentes tras el trasplante hepático y tienen un elevado impacto pronóstico. El *E. faecium* es el patógeno más frecuentemente aislado. Se podrían considerar nuevas estrategias farmacológicas con el fin de prevenir las IMR en pacientes con factores de riesgo.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### PREVALENCIA Y CONSECUENCIAS DE LA PRESENCIA DE HEPATITIS ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON CIRROSIS POR ALCOHOL INGRESADOS POR DESCOMPENSACIÓN

M. Celada-Sendino, L. Carballo-Folgo, C. Álvarez-Navascués, A. López-Mourelle, P. Argüelles-Estrada, S. Lamas-Álvarez, M. Varela, M.L. González-Diéguez, V. Cadahía, A. Castaño-García, L. Franco y M. Rodríguez

Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

**Introducción:** Hasta que en 2016 el NIAAA describió criterios para establecer el grado de certeza en el diagnóstico de hepatitis alcohólica (HA) (Crabb DW et al. Gastroenterology 2016), la demostración de esteatohepatitis era imprescindible para su diagnóstico. Con los nuevos criterios (clínicos y biológicos), se puede establecer el diagnóstico de HA probable sin necesidad de biopsia hepática, siempre que no existan factores de confusión. **Objetivos:** Conocer la prevalencia de HA definitiva (con biopsia) o probable según los criterios del NIAAA en pacientes con cirrosis por alcohol (CA) no abstinentes ingresados por una descompensación, así como analizar las consecuencias de su presencia. **Pacientes:** Se analizaron todos los ingresos por CA descompensada entre jul/2016 y jul/2021 (n = 620). De ellos, 73 fueron excluidos por tener otra posible causa de enfermedad hepática y 80 por tener CHC. De los 467 restantes, 242 tenían abstinencia > 2 meses, mientras que en 210 la abstinencia era < 2 meses y constituyeron el grupo de estudio. Los ingresos fueron recogidos de forma prospectiva. La mayoría (78%) varones, con edad de 57 años y MELD 18. Las descompensaciones más frecuentes fueron ascitis (37,6%), hemorragia por varices (19%) y encefalopatía (17%).

**Resultados:** 99/210 (47,1%) ingresos cumplieron criterios de HA definitiva (n = 31) o probable (n = 68). En 80/99 (81%) ingresos con HA, el Maddrey fue  $\geq 32$  puntos. Comparando los ingresos con HA con aquellos sin HA, no hubo diferencia en el sexo (p = 0,91). Los

ingresos con HA ocurrieron en pacientes más jóvenes (55 vs. 59 años; p < 0,001) y con mayor MELD (22,2 vs. 14,7; p < 0,001). La tasa de cirrosis no conocida al ingreso fue superior en los ingresos con HA (44,4% vs. 31,5%), aunque sin alcanzar significación (p = 0,10). La presencia de hemorragia por varices fue más frecuente en el grupo sin HA (26% vs. 11%; p = 0,006), sin observarse diferencias en otras descompensaciones. Los ingresos en pacientes con HA precisaron con mayor frecuencia ingreso en UCI (25,2% vs. 14,4%; p = 0,048) y tuvieron una mayor mortalidad hospitalaria (33,3% vs. 8,1%; p < 0,001). La tasa de reingresos en los 30 días siguientes al alta fue similar en ambos grupos (17% vs. 20%; p = 0,61). La supervivencia a 1 y 3 años fue de 75% y 56% en pacientes sin HA y de 44% y 40% en aquellos con HA (p < 0,001). Durante el seguimiento, únicamente 7 pacientes fueron trasplantados (3 en no-HA y 4 en HA).

**Conclusiones:** La mitad de los pacientes con CA no abstinentes que ingresan por una descompensación cumplen criterios de HA definitiva o probable. La HA afecta a pacientes jóvenes, con frecuencia sin diagnóstico previo de cirrosis, conlleva una elevada mortalidad y una muy escasa aplicabilidad del trasplante hepático. Todo ello hace necesario la implantación de medidas preventivas con respecto al consumo de alcohol, del incremento en el diagnóstico precoz de la enfermedad hepática por alcohol y del desarrollo de nuevas y eficaces formas de tratamiento de esta entidad.