



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

## Sesión General 6

Moderadores:

Javier Martínez (Madrid)

Laura Ochoa (Logroño)

## Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

## UN PROBIÓTICO MULTIESPECIES AUMENTA LA RATIO GLUTAMINA/GLUTAMATO EN SUERO DE PACIENTES CON CIRROSIS. ANÁLISIS METABOLÓMICO

G. Soriano Pastor<sup>1,2</sup>, E. Román Abal<sup>1,2,3,4</sup>, L. Laghi<sup>5</sup>, J.C. Nieto Sachica<sup>6</sup>, Q. Lan<sup>5</sup>, M. Poca Sans<sup>1,2</sup>, E. Alvarado Tapias<sup>1,2</sup>, B. Cuyàs Espí<sup>1</sup>, S. Vidal Alcorisa<sup>4,6</sup>, C. Juárez Rubio<sup>1</sup>, C. Guarner Aguilar<sup>1,2,4</sup> y À. Escorsell Mañosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona, España. <sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>5</sup>University of Bologna, Cesena, Italia. <sup>6</sup>Institut de Recerca IIB-Sant Pau, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Algunos probióticos pueden mejorar la disbiosis intestinal, la barrera intestinal, la amoniemia y el estado proinflamatorio, así como la función cognitiva y el riesgo de caídas en pacientes con cirrosis. Con el objetivo de explorar los mecanismos implicados en dichos efectos, se analizaron los cambios en el metaboloma sérico de pacientes con cirrosis después del tratamiento con un probiótico multiespecies.

**Métodos:** Se realizó un análisis metabolómico mediante espectroscopía con 1H-NMR no dirigido en muestras de suero de 32 pacientes con cirrosis y disfunción cognitiva (Psychometric hepatic encephalopathy score [PHES] < -4) o caídas previas. Los pacientes se habían incluido en un ensayo previo doble ciego con placebo (Román, Hepatol Commun 2020) y se aleatorizaron para recibir un probiótico multiespecies (Vivomixx sobres), 450 × 10<sup>9</sup> ufc/12 horas durante 12 semanas, o placebo. Se analizaron muestras basales y al final del tratamiento. Se aplicó una corrección para comparaciones múltiples mediante el método Benjamini-Hochberg (false discovery rate [FDR] 5%).

**Resultados:** Los pacientes tratados con el probiótico (n = 17) presentaron una mejoría estadísticamente significativa en la función cognitiva y el riesgo de caídas (evaluados mediante el PHES y la velocidad de la marcha, respectivamente), el estado proinflamatorio (proteína C-reactiva y TNF- $\alpha$ ) y la barrera intestinal (*fatty acid binding protein* [FABP]-6) al final del tratamiento. No se observaron cambios en el grupo placebo (n = 15). Entre los 54 metabolitos séricos identificados, los principales resultados fueron un aumento en la glutamina (FDR p = 0,007), disminución del glutamato (FDR p = 0,03) y un aumento en la ratio glutamina/glutamato en el grupo probiótico (FDR p = 0,01), mientras que se observó un aumento del glutamato (FDR p = 0,02) y una disminución en la ratio glutamina/glutamato (FDR p = 0,03) en el grupo placebo. Hubo una correlación entre el cambio en la ratio glutamina/glutamato y el cambio en el PHES (r = 0,34, p = 0,05), el cambio en la velocidad de la marcha (r = 0,47, p = 0,008), y el cambio en FABP-6 (r = -0,37, p = 0,04).

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren una influencia del probiótico multiespecies Vivomixx sobre el metabolismo de la glutamina/glutamato, y por tanto en la capacidad de detoxificar el amonio, que podría contribuir a explicar los efectos beneficiosos observados en pacientes con cirrosis.

## Hepatitis virales “Clínica”

## IMPACTO DEL CRIBADO DE LA HEPATITIS C Y B EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO: EL CRIBADO DE LA HEPATITIS C ES COSTE-EFECTIVO

J. Llaneras<sup>1</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>2</sup>, A. Rando<sup>3</sup>, R. Domínguez-Hernández<sup>4</sup>, F. Rodríguez-Frías<sup>3,5</sup>, M. Campins<sup>6</sup>, M.Á. Casado<sup>4,5</sup>, A. Blanco-Grau<sup>3</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>2,5</sup>, M. Arranz<sup>1</sup>, R. Esteban<sup>2,5</sup> y M. Buti<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>2</sup>Unidad del Hígado, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica y microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España. <sup>5</sup>CIBERHERD, Instituto de Salud Carlos III, España. <sup>6</sup>Servicio de Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** En España, se estima una prevalencia de VHB del 0,2-1,69% y de VHC activo del 0,22%. Todavía existe un porcentaje importante de personas que desconocen su infección, especialmente entre población vulnerable, para la cual los servicios de urgencias son el punto de acceso al sistema sanitario. Con el objetivo de fomentar el cribado de las hepatitis virales y preservar el hospital libre de hepatitis C, se inició un programa de cribado en urgencias, con posterior vinculación asistencial. Se evaluó si esta estrategia era coste-efectiva.

**Métodos:** Estudio prospectivo en urgencias de un hospital universitario. Simultáneamente se determinó HBsAg y anti-HCV en individuos > 16 años que requerían flebotomía. Se realizó ARN-VHC reflejo en los sujetos anti-VHC + y anti-VHD en los HBsAg+. Además de las características de los individuos y su vinculación posterior, se estimó la mortalidad de causa hepática, las complicaciones hepáticas y el coste asociado, mediante un modelo de Markov desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

**Resultados:** En total de 13.479 sujetos cribados entre febrero/20 y septiembre/21 se detectó HBsAg en 87 (0,6%) sujetos, anti-VHC en 553 (4%) y ARN-VHC en 100 (0,7%). En un caso se observó co-infección VHB/VHC y ningún caso de VHD. Los pacientes HBsAg+ eran más jóvenes y con más frecuencia varones que los sujetos anti-VHC+ (63 vs. 74 años,  $p \leq 0,05$ ; 68% vs. 51%,  $p \leq 0,05$ ). El 79% y el 92% de los individuos HBsAg y anti-VHC eran caucásicos. El 39% de los pacientes HBsAg+, el 46% de los anti-VHC+ y el 38% de los VHC-ARN+ desconocían la infección. Se estimó un grado de fibrosis avanzada por FIB-4 en el 24% de los HBsAg+ y en el 48% de los ARN-VHC+. Se detectaron factores de riesgo para el VHB en < 5% mientras que el 85% de los anti-VHC+ tenían algún factor de riesgo asociado, siendo los más frecuentes la coinfección por VIH, el consumo de sustancias y los trastornos psiquiátricos. El 58% de los pacientes HBsAg+ y ARN-VHC+, estaban vinculados. De los no vinculados 46% pacientes HBsAg+ y 53% pacientes ARN-VHC+ fueron derivados a un especialista. Principales razones para no derivar: deterioro cognitivo grave, baja esperanza de vida o problemas sociales graves. De las 53 hepatitis C remitidas al especialista, 27 recibieron DAAS y los 14 que ya han completado el seguimiento han alcanzado RVS. Esta estrategia reduciría en un 56% la mortalidad hepática por VHC y evitaría entre un 50-67% las complicaciones hepáticas asociadas al VHC ahorrando 247,942€ asociados a su manejo.

**Conclusiones:** El cribado simultáneo de la infección por hepatitis B y C mostró una prevalencia de VHB del 0,6% y de la infección activa por VHC del 0,7%, casi tres veces superior a la registrada en la población general. El perfil de los pacientes con hepatitis B y C es diferente. El cribado de VHC en urgencias es una estrategia coste-efectiva. Estos datos son importantes para fundamentar las directrices de las futuras guías clínicas.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### EL ANÁLISIS PROTEÓMICO DE LA DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS A PARTIR DE IPSCS IDENTIFICA RORALPHA COMO UNA DIANA ANTIFIBROGÉNICA

R.A. Martínez García de la Torre<sup>1</sup>, J. Vallverdú<sup>1</sup>, S. Ariño<sup>1</sup>, B. Aguilar-Bravo<sup>1</sup>, P. Cantalops Vilà<sup>1</sup>, L. Zannatto<sup>1</sup>, M. Azkargorta<sup>2</sup>, F. Elortza<sup>2</sup>, J.J. Lozano<sup>1,3</sup>, B. Antoine<sup>4</sup>, I. Graupera<sup>1,3,5</sup>, P. Ginès<sup>1,3,5</sup> y P. Sancho-Bru<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, España. <sup>2</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERehd, ProteoRed-ISCIII, Derio, España. <sup>3</sup>Centro de

Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>4</sup>Centre de Recherche Saint-Antoine UMR\_S938, Sorbonne Université-INSERM, Paris; AP-HP, Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, Francia. <sup>5</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España.

**Introducción y objetivos:** Entender el desarrollo embrionario de las células estrelladas hepáticas (HSCs) y su activación es fundamental para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Mediante la diferenciación de iPSC a HSCs hipotetizamos que este protocolo puede ser una excelente herramienta para el descubrimiento de fármacos. Mediante la caracterización proteómica en el tiempo, prevemos comprender la dinámica de las proteínas e identificar los factores de transcripción implicados en el mantenimiento del fenotipo y la activación de las HSC.

**Métodos:** Se realizó proteómica de MS en 4 diferenciaciones independientes de iPSC a HSCs y HSCs humanas primarias. Siete ratones staggerer (RORA<sup>-/-</sup>) y sus wildtype littermates fueron tratados con CCl4 durante 4 semanas. Catorce ratones fueron tratados con CCl4 de los cuales siete se trataron con el agonista de RORA SR1078. Como validación se utilizaron ensayos de qPCR, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica. Se evaluó la expresión de RORA en una cohorte de 25 pacientes con enfermedad hepática crónica asociada a alcohol y a hígado graso.

**Resultados:** Los resultados proteómicos indicaron que la diferenciación de iPSC-HSC se produjo en tres etapas: fase indiferenciada (Día 0 a 4), etapa intermedia fetal (Día 6 a 8) y etapa de maduración final (Día 10 a 12). Los marcadores de HSC fetales, como VIM, ALCAM, FBLN1 y DCN se expresaron secuencialmente y fueron seguidos por los marcadores de las HSC maduras, recapitulando el desarrollo embrionario *in vitro*. El análisis de las vías de las iPSC-HSC y de las HSC primarias reveló que RORA es un importante factor de transcripción en el fenotipo de las HSC. Experimentalmente, evaluamos el efecto de RORA en el desarrollo de las HSC. Las iPSC-HSC durante la diferenciación fueron tratadas con SR1078, lo que aumentó la expresión de marcadores de fenotipo y quiescencia como RELN, PCDH7, LRAT y LHX2. A continuación, evaluamos el papel de RORA en la activación de las HSC mediante el tratamiento de las iPSC-HSC, que disminuyó la expresión de ACTA2 y aumentó la de los marcadores de quiescencia (LRAT y LHX2). Los estudios *in vivo* con los ratones staggerer, mostraron un aumento del contenido fibrótico y un aumento de la expresión génica de marcadores fibrogénicos como ACTA2, colágenos y MMPs en el grupo mutante. Además, el tratamiento con SR1078 de los ratones con CCl4 mostró una reducción de la deposición de colágeno y de la tinción de  $\alpha$ SMA, junto con una menor expresión de marcadores fibrogénicos. En los pacientes, la expresión de RORA se correlacionó negativamente con los marcadores fibrogénicos y el MELD score. Estos resultados sugieren que RORA desempeña un papel en la progresión de la fibrosis hepática.

**Conclusiones:** El presente estudio demuestra que el protocolo de diferenciación es una herramienta nueva y fiable para el estudio de las HSC y el descubrimiento de nuevas dianas antifibrogénicas. Además, identificamos a RORA como posible diana para mitigar la fibrosis hepática.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### IMPACTO DE LOS GENES RELACIONADOS CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET) EN LA RESPUESTA A LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA HIPOCALÓRICA: ANÁLISIS NUTRIGENÓMICO

S. Gato-Zambrano<sup>1</sup>, R. Montero-Vallejo<sup>1,2</sup>, R. Muñoz-Hernández<sup>1,2</sup>, L. López-Bermudo<sup>3</sup>, H. Pastor<sup>1,2</sup>, V. García-Fernández<sup>1</sup>, D. Primo<sup>4</sup>, C. Carnicero<sup>4</sup>, M. Martín<sup>4</sup>, Y. Sánchez-Torrijos<sup>1,2,5</sup>, M.C. Rico<sup>1,2,5</sup>,

G. Berna<sup>3</sup>, C. Lara<sup>1,5</sup>, A. Lucena<sup>1,5</sup>, J. Ampuero<sup>1,2,5</sup>,  
F. Martín-Bermudo<sup>3</sup>, R. Aller<sup>4</sup> y 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, España. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>3</sup>Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Sevilla, España. <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España. <sup>5</sup>UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

**Objetivos:** Analizar el impacto de las mutaciones en PNPLA3, MBOAT y TM6SF2 en la respuesta hepática y metabólica tras intervención dietética hipocalórica (1.500 kCal) con dieta mediterránea frente a dieta baja en grasas.

**Métodos:** Estudio multicéntrico de intervención nutricional en 66 pacientes obesos con EHmet confirmada histológicamente. Los pacientes (31 mujeres, 56 ± 13 años, 29 con esteatohepatitis, 45 con fibrosis significativa, 34 con HTA, 20 DM2 y 25 dislipemia), siguieron una intervención dietética hipocalórica durante 3 meses (32 dieta mediterránea y 34 dieta baja en grasas). La resolución de

la esteatohepatitis se valoró con el NASH resolution score y la regresión de la fibrosis con el Hepamet Fibrosis Score y elastografía transitoria. Los pacientes fueron genotipados para SNPs previamente descritos en la región de influencia de los genes de interés mediante PCR con sondas TaqMan. Se analizó el impacto de los SNPs en el delta de los parámetros metabólicos y hepáticos.

**Resultados:** Tras la intervención se redujo significativamente el IMC (34,6 ± 5,7 vs. 33,6 ± 5,9 kg/m<sup>2</sup>; p < 0,001), la fibrosis (13 ± 11 vs. 9 ± 6 kpa; p = 0,001) y el % de grasa corporal (37 ± 7 vs. 34 ± 8; p < 0,001). Los niveles de CT y LDL disminuyeron (184 ± 34 vs. 175 ± 35; p = 0,003, 106 ± 34 vs. 96 ± 32; p = 0,002). Así como, AST: 38,6 ± 30,8 vs. 29 ± 16; p = 0,007; ALT: 49 ± 43 vs. 38 ± 27; p = 0,002 y GGT: 92 ± 98 vs. 76 ± 86; p = 0,047. Los cambios según los genotipos se reflejan en la tabla 1. MBOAT se asoció a cambios en HOMA, CT, IMC y plaquetas. Los pacientes con alelo T mostraron mayor reducción de peso y del FLI. Mutaciones en PNPLA3 se asociaron a cambios en TG, AST y ALT y TM6SF2 influyó en TG, HDL y pérdida de peso.

**Conclusiones:** Las variantes de genes relacionados con la EHmet impactan en la respuesta a una intervención nutricional con dieta hipocalórica (resolución de esteatohepatitis, disminución de peso, CT y TG). El análisis genético mejorará la estratificación de pacientes con EHmet candidatos a intervención nutricional.

Tabla 1a	MBOAT			PNPLA3		
	CC (n=15)	CT (n=24)	TT (n=22)	CC (n=19)	CG (n=36)	GG (n=8)
Δ IMC	-1.7±1.7	-0.8±1.1	-0.7±1.0*	0.8±1.01	-1.19±1.2	-0.6±1.7
Δ % Pérdida IMC	5.2±4.5	2.9±2.6	2.6±2.5*	-2.5±2.9	-3.7±3.2	-2.8±3.7
Δ Pérdida grasa	5.8±10.5	4.4±2.9	2.1±3.7	5.8±10.5	4.3±2.9	2.1±3.7
Δ Pérdida peso	-3.1±5.7	-2.2±2.7	-2±3.1	-1.7±3.7	-2.8±3.4	-1.5±5.2
Δ HOMA	-0.81±3.07	1.02±2.1	-1.2±1.9**	0.07±2.05	0.1±2.6	-2.2±2.7
Δ TG	3.4±6.1.2	14.4±60	12.7±81.6	45.6±86.8	-3.6±55.1	-2.6±25.04
Δ CT	-4.5±25.1	-18.2±23.5	-0.7±12.9*	-6.6±21.4	-13.7±19.1	15.2±30.6*
Δ LDL	-5.2±22.2	-18.7±29.2	-4.5±14.1	-11.1±25.6	-13.3±22.3	-11.7±22.1
Δ AST	-18±39.9	-6.4±19.4	-5.1±23.2	-2.2±7.7	-6.6±17.7	-42.1±59.9**
Δ ALT	-20.6±24.3	-14±34.7	-2.9±12.4	-2.7±14.5	-14.8±33.3	-19.6±20.5
Δ GGT	-16.2±35.4	-30.2±81.4	1.15±37.8	0.47±32.4	-20.5±69.9	-43.8±55.9
Δ FLI	-3.1±6.4	-4.05±8.4	-3.1±6.4	0.25±8.6	-5.3±7.5	-6.1±11.9
Δ HFS	-0.03±0.06	0.01±0.08	0.02±0.09	0.02±0.08	-0.01±0.08	-0.03±0.07
Δ Kpa	-7.8±19.5	-1.9±4.5	-2.8±6.4	-5.2±17.9	-2.8±4.8	-4.3±8

Tabla 1b	MBOAT		TM6SF2		PNPLA3		Alelo mutado	
	CC (n=16)	CT/TT (n=45)	CC (n=56)	CT (n=9)	CC (n=19)	GG/CG (n=47)	SI (n=34)	No (n=32)
Δ IMC	-1.72±1.7	-0.79±1.1**	-1.12±1.3	-0.3±0.4	-0.8±1	-1.1±1.4	-1.3±1.3	-0.7±1.15*
Δ % Pérdida IMC	-5.2±4.5	-2.7±2.5**	3.6±3.3	1±1.2	2.5±2.9	3.6±3.3	4.2±3.62	2.47±2.6*
Δ Pérdida grasa	-3.8±2.9	-3.4±4.1	-3.4±3.7	-4.2±4.5	-3.6±4.9	-3.5±3.3	-4.1±3.5	-2.9±4.1
Δ Pérdida peso	-3.2±5.7	-2.1±2.9	-2.6±3.9	-0.8±1.35**	-1.7±3.7	-2.6±3.7	-2.8±4.11	-1.8±3.4
Δ HOMA	-0.8±3.1	-0.66±2.3	-0.3±2.5	0.6±2.5	-0.07±2.05	-2.5±2.7	0.5±2.5	-0.8±2.36*
Δ TG	3.4±6.1.2	13.7±69.7	-1±50	98±107*	45±6	-3.48±51.8*	-1.8±42.1	24.6±84.9
Δ CT	-4.6±25.1	-10.5±21.2	-8.6±21	-11.9±30	-6.6±21.4	-13.7±19.2	-16.4±18.8	-1.4±22.9*
Δ LDL	-5.2±22.2	-12.2±25.5	-9.4±21.9	-17.6±36.9	-11.0±21	-10.2±25.6	-15.4±23.1	-5.3±24.9
Δ AST	-18±36.9	-6.3±21.1	-8.6±24.8	-14.6±36	-2.1±7.7	-12.4±30	-7.8±18.2	-11±32.9
Δ ALT	-20.2±24.3	-8.9±29.2*	-12.9±29.6	-3.7±13.2	-2.7±14.5	-15.5±31.6	-17.2±36.1	-6.3±15.8
Δ GGT	-16.2±35.4	-16.3±67	-16.1±63.7	-18.3±31.4	0.4±32.4	-23.4±68.2	-24.2±74.4	-8.1±41.3
Δ FLI	-4.4±11.6	-3.6±7.5	-4.6±7.4	1.3±13.7*	0.02±18.65	-5.46±18*	-5.7±18.1	-1.9±18.7*
Δ HFS	-0.03±0.06	0.01±0.08*	0.007±0.7	-0.03±0.14	-0.02±0.08	0.01±0.08	-0.004±0.05	-0.002±0.1
Δ Kpa	-7.9±19.6	-2.3±5.4	-2.7±4.5	-9.7±26.1	-5.2±17.9	-3.04±5.4	-1.2±3.6	-5.5±14.4

FLI: Fatty liver index; HFS, hepamet fibrosis score. Δ: Delta; valor a los 3 meses de la intervención menos el valor al inicio de la misma. \*\*\*P<0.001, \*\*P<0.01, \*P>0.05.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

### LA ELEVACIÓN AISLADA DE IGG NO SE ASOCIA CON PEOR EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE

Á. Díaz-González<sup>1</sup>, L. Carballo<sup>2</sup>, C. Álvarez-Navascués<sup>2</sup>, M. García-Retortillo<sup>3</sup>, J. Gómez<sup>4</sup>, D. Horta<sup>5</sup>, B. Mateos<sup>6</sup>, M. del Barrio<sup>1</sup>, M. Cobrerros<sup>1</sup>, S. Rodríguez-Tajes<sup>7</sup>, I. Olivas<sup>7</sup>, C. Amaral González<sup>8</sup>, M. Hernández-Guerra<sup>8</sup>, I. Castello<sup>9</sup>, I. Pérez-Medrano<sup>10</sup>, A. Arencibia<sup>11</sup>, A. Gómez<sup>12</sup>,

M. Rodríguez-Perálvarez<sup>12</sup>, J. Crespo<sup>1</sup>, M. Salcedo<sup>13</sup>, A. Barreira-Díaz<sup>14</sup>, M. Riveiro-Barciela<sup>14</sup>, M.C. Londoño<sup>7</sup> y Grupo de trabajo ColHai

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario



Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. <sup>7</sup>Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>14</sup>Liver Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, CIBERehd, Barcelona, España.

**Introducción:** El objetivo del tratamiento en la hepatitis autoinmune (HAI) es la remisión bioquímica (normalización de transaminasas e IgG). Sin embargo, se desconoce el impacto clínico y el manejo de la elevación aislada de IgG.

**Objetivos:** Describir la evolución de pacientes con HAI con transaminasas persistentemente normales según la evolución de la IgG.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, multicéntrico en el que se incluyeron pacientes con transaminasas persistentemente normales tras la inducción. Los pacientes se dividieron según los niveles de IgG en: a) Persistentemente normal (IgGn); b) Persistentemente elevada (IgGe); c) Brotes de IgG (IgGf).

**Resultados:** De un total de 1.578 pacientes, 318 (20%) tenían transaminasas persistentemente normales. La tabla recoge las características basales. La IgG estuvo persistentemente elevada en 81 (25%) pacientes y en 34 (11%) subió durante el seguimiento. Los pacientes con IgGf presentaban mayor porcentaje de AML+ ( $p = 0,03$ ) y unos valores basales más altos de IgG ( $p < 0,001$ ). La rigidez hepática (LSM)  $> 10,5$  kPa al diagnóstico se asoció con un mayor riesgo de IgGe (OR 6,3; IC95% 1,5-25,8). Se intensificó inmunosupresión en 21 (15%) pacientes con IgG anormal, alcanzando normalización en 9 (43%) pacientes. Durante una mediana de seguimiento de 4,6 años (IQR 3-7,7), la LSM empeoró en 13 (11%) pacientes, mejoró en 27 (24%) y se mantuvo estable en 75 (65%). Los valores de IgG durante el seguimiento no impactaron en la evolución de LSM ( $p = 0,8$ ). 26 pacientes (8%) desarrollaron cirrosis durante el seguimiento, sin diferencias entre grupos. La normalización de transaminasas más allá de 12 meses tras la inducción (OR 3,3; IC95% 1,1-

9,8) y la LSM  $> 10,5$  kPa en el momento de normalización de transaminasas (OR 5,9; IC95% 1,2-30,4) se asociaron con un mayor riesgo de cirrosis.

**Conclusiones:** La elevación aislada de IgG en pacientes con niveles persistentemente normales de transaminasas no impactó la evolución de los pacientes con HAI.

## Trasplante hepático “Clínica”

### EFICACIA DE UN PROTOCOLO MULTIDISCIPLINAR EN EL GRADO DE CONOCIMIENTO Y CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

L. Sastre<sup>1</sup>, R. García<sup>1</sup>, C. Viñals<sup>2</sup>, A.J. Amor<sup>2</sup>, G. Yago<sup>2</sup>, A. Hervás<sup>3</sup>, L. Sánchez<sup>2</sup>, J. Trabat<sup>2</sup>, J. Molero<sup>2</sup>, L. Escudé<sup>1</sup>, G. Pagano<sup>1</sup>, M. Blasco<sup>4</sup>, R. Gilabert<sup>5</sup>, P. Ruiz<sup>1</sup>, J. Colmenero<sup>1</sup>, M. Navasa<sup>1</sup>, E. Ortega<sup>2</sup> y G. Crespo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>3</sup>Fisioterapia, ICMDiM, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>5</sup>Servicio de Radiología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Introducción:** Los receptores de trasplante hepático (TH) presentan un elevado riesgo cardiovascular. Pese a ello, el grado de conocimiento y control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tras el TH es claramente subóptimo. Por ello, diseñamos un protocolo multidisciplinario para mejorar nuestro grado de conocimiento y control de los FRCV tras el TH.

**Métodos:** En 2017 se diseñó un protocolo multidisciplinario para homogeneizar la estratificación del riesgo, el manejo de los FRCV y los objetivos de tratamiento. Se comparó el grado de conocimiento y control de los FRCV al año del TH en los primeros 150 pacientes incluidos tras el protocolo (2018-2020) con una cohorte control que recibió TH entre 2015 y 2016 ( $n = 100$ ).

**Resultados:** Antes del TH, la prevalencia de MAFLD y de obesidad fueron significativamente superiores en la cohorte posintervención, mientras que la prevalencia de otros FRCV y de disfunción renal fue superior sin llegar a la significación estadística. A los 12 meses del TH, la proporción de pacientes en que se midió la presión arterial (88 vs. 56%) y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (96 vs. 72%) y de colesterol HDL/LDL (67 vs. 33%) fue significativamente superior en el grupo posintervención ( $p < 0,001$ ). En pacientes con hipertensión, se consiguió mantener la presión arterial en niveles objetivos ( $< 140/90$  mmHg) en más pacientes en el grupo post-intervención que en el grupo control (64 vs. 36%,  $p = 0,02$ ). En pacientes diabéticos, los niveles de HbA1c se mantuvieron en objetivo ( $< 7\%$ ) en el 85% de pacientes en el grupo posintervención y el 70% de pacientes en el grupo control ( $p = 0,1$ ). En pacientes con dislipemia, los niveles de colesterol fueron significativamente inferiores en el grupo post-intervención (184 [160-210] mg/dl que en el grupo control (212 [186-240]),  $p = 0,02$ ). El uso de fármacos antihipertensivos ( $p = 0,1$ ), antidiabéticos ( $p = 0,03$ ) e hipolipemiantes ( $p = 0,03$ ) se incrementó en la cohorte posintervención.

**Conclusiones:** El desarrollo de un protocolo multidisciplinario consigue un mayor grado de conocimiento y control de los FRCV en receptores de TH pese a un peor perfil metabólico. El seguimiento de esta cohorte permitirá comprobar si esto se traduce en menor incidencia de eventos cardiovasculares.

	Total (n=318)	IgGe (n=81)	IgGn (n=203)	IgGf (n=34)
Edad	57,2 (45,8 – 66,4)	56,8 (45,5 – 65,7)	56,8 (44,7 – 66,9)	62,4 (50,4 – 68,4)
HAI al diagnóstico				
Fallo hepático agudo	6 (1,8)	2 (2,4)	3 (1,5)	1 (2,9)
Aguda grave	55 (16,8)	20 (24,7)	30 (14,8)	5 (14,7)
Crónica	102 (31,2)	28 (34,6)	61 (30,1)	12 (35,3)
Aguda no grave	164 (50,1)	31 (38,3)	109 (53,6)	16 (47,1)
Cirrosis al diagnóstico (n, %)	41 (12,9)	10 (11,2)	29 (14,3)	3 (8,8)
ALT (U/L)	582 (223 – 1190)	588 (315 – 1140)	579 (214 – 1248)	426 (112 – 1006)
Bilirrubina (mg/dl)	2 (0,8 – 8)	1,9 (0,9 – 8)	2,1 (0,8 – 8)	1,1 (0,8 – 6,6)
INR	1,1 (1 – 1,3)	1,2 (1,03 – 1,4)	1,1 (1 – 1,2)	1,2 (1 – 1,2)
ANA (n, %)	254 (80,6)	68 (77,3)	162 (79,8)	34 (100)
AML (n, %)	129 (40,9)	27 (30,3)	85 (42,3)	21 (61,8)
Anti-SLA (n, %)	6 (2,5)	1 (1,2)	3 (1,5)	2 (5,8)
IgG (mg/dl)	1900 (1380 – 2570)	2125 (1565 – 2780)	1700 (1271 – 290)	2940 (2210 – 3269)
Cirrosis seguimiento (n, %)	26 (8,8)	6 (9,8)	14 (7,8)	4 (11,1)

Las variables continuas se expresan como medianas e IQR

## Cáncer de hígado “Clínica”

### LA COMBINACIÓN SECUENCIAL DE REGORAFENIB Y NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR QUE PROGRESAN A LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (ENSAYO GOING). ANÁLISIS INTERMEDIO Y PERFIL DE SEGURIDAD

M. Sanduzzi Zamparelli<sup>1</sup>, A. Matilla<sup>2</sup>, J.L. Lledo<sup>3</sup>, S. Muñoz-Martínez<sup>1</sup>, M. Varela<sup>4</sup>, M. Iñarrairaegui<sup>5</sup>, C. Perelló<sup>6</sup>, B. Minguez<sup>7</sup>, N. Llarch<sup>1</sup>, L. Márquez<sup>8</sup>, A. Guerrero<sup>3</sup>, G. Iserte<sup>1</sup>, A. Castaño-García<sup>4</sup>, L. Carrión<sup>8</sup>, J. Rimola<sup>9</sup>, Á. García-Criado<sup>9</sup>, G. Doménech<sup>10</sup>, L. Boix<sup>1</sup>, J. Bruix<sup>1</sup> y M. Reig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>BCLC group, Liver Unit, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, España. <sup>2</sup>Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. <sup>3</sup>Gastroenterology & Hepatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, Madrid, España. <sup>4</sup>Liver Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, IUOPA, FINBA, Oviedo, España. <sup>5</sup>Liver Unit and HPB Oncology Area, Clínica Universidad de Navarra IDISNA and CIBEREHD, Pamplona, España. <sup>6</sup>Gastroenterology Department. Hepatology Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, CIBERehd, Madrid, España. <sup>7</sup>Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Liver Diseases Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>8</sup>Gastroenterology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>9</sup>BCLC Group, Radiology Department, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, España. <sup>10</sup>Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS-Hospital Clinic, Barcelona, España.

**Introducción:** Regorafenib (Rego) y nivolumab (Nivo) están aprobados para el tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado. El ensayo GOING (NCT04170556) es un estudio de fase I/IIa iniciado por el investigador que evalúa la seguridad de Rego-Nivo en pacientes con CHC que progresan y toleran el sorafenib (cohorte A) o que interrumpen el tratamiento con atezolizumab mas bevacizumab (cohorte B).

**Métodos:** Los pacientes reciben Rego en monoterapia durante los primeros 2 ciclos (dosis inicial 160 mg/día, 3 semanas de tratamiento con 1 de descanso, la dosis se ajusta según los eventos adversos [EA]) y Nivo se introduce el día 1 del ciclo 3 (los primeros 10 pacientes a 3 mg/kg; en caso de no presentar EA graves (EAG), 240 mg cada dos semanas). El tratamiento continúa hasta EA inaceptables, progresión sintomática, decisión del paciente o muerte. La seguridad se valora según la tasa de: EA, EA relacionados con el tratamiento (Tr-EA), EA que conducen a la interrupción del tratamiento y la tasa de muerte. Se realizó un análisis de futilidad cuando el 32,8% de la cohorte A presentó al menos datos de evaluación de la respuesta radiológica según RECIST 1,1 a la semana 16.

**Resultados:** Se incluyeron cincuenta y un pacientes en la cohorte A el 15-05-2021. En este análisis de seguridad se consideraron los primeros 30 (BCLC-C 73%) pacientes. Todos desarrollaron al menos un EA, 29 (96,7%) tenían Tr-EA de cualquier grado y 10 (33,3%) tenían grado 3 (no se reportaron grados 4 o 5). Diez (33,3%) pacientes presentaron un EA relacionado con Rego, 4 (13,3%) relacionado con Nivo y 4 (13,3%) con Tr-AE grado 3 de especial interés. La tabla describe los Tr-AE que han ocurrido en > 10% de los pacientes. Cuatro pacientes interrumpieron el estudio por decisión del investigador, 2 por progresión sintomática y 2 por EA (uno Tr-EA). Uno de los pacientes que discontinuó fue operado posteriormente y se documentó la necrosis completa por anatomía patológica.

**Conclusiones:** La combinación secuencial de Rego-Nivo tiene un buen perfil de seguridad. Un tercio de los pacientes desarrollaron Tr-AE de grado 3/4 y no se observaron muertes relacionadas con el tratamiento. El análisis de futilidad permitió continuar el ensayo.

Perfil de los Tr-AE ocurridos en > 10% en los 30 pacientes incluidos en el análisis intermedio

Evento adverso	Cualquier grado		Grado 3	
	Pacientes, n	Pacientes, %	Pacientes, n	Pacientes, %
Síndrome mano-pie	17	56,6	3	10,0
Astenia	13	43,3	-	-
Diarrea	11	36,7	1	3,3
Hiporexia	9	30,0	-	-
Hipertensión arterial	9	30,0	2	6,7
Elevación de las transaminasas	9	30,0	1	3,3
Elevación de la bilirrubina	6	20,0	1	3,3
Elevación de AST	6	20,0	1	3,3
Dolor abdominal	6	20,0	-	-
Disfonía	5	16,7	-	-
Elevación de ALT	4	13,3	-	-

\*Ningún TrAE ha sido de grado 4-5.