

Gastroenterología y Hepatología

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 4

Moderadores:

Paula Iruzubieta (Santander)

Rubén Francés (Alicante)

Cáncer de hígado “Clínica”

EVALUACIÓN DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON SORAFENIB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA. ESTUDIO CARDIO-SOR

L. Carballo-Folgozo¹, M. Celada-Sendino¹, A. Castaño-García¹, Á. Suárez-Noya¹, Á. Gejo-Benítez¹, A. Nieto-Jara¹, C. del Caño Cerdán¹, R. Álvarez-Velasco², R. Lorca^{2,3}, C. Álvarez-Navascués¹, M.L. González-Díez¹, V. Cadahía¹, M. Rodríguez^{1,3,4} y M. Varela^{1,3,4,5}

¹Servicio de Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ³ISPA, Oviedo, España. ⁴Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, España. ⁵IUOPA, Oviedo, España.

Introducción: La eficacia del tratamiento sistémico en el carcinoma hepatocelular (CHC) depende de la adecuada selección de pacientes, del manejo correcto de complicaciones de la cirrosis y de la experiencia para tratar efectos adversos del tratamiento. El objetivo del estudio es evaluar la presencia de eventos cardiovasculares (CV) en una cohorte de pacientes con CHC tratados con sorafenib (SOR).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con CHC tratados con SOR de 2007-2019 en nuestro centro, a excepción de los tratados en ensayos clínicos o por recurrencia tras trasplante. Para clasificar el riesgo CV previo al inicio de SOR, diseñamos la escala CARDIOSOR que incluye: edad basal, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaco, enfermedad renal crónica e historia CV previa, dando un punto a cada ítem. Se realizó un seguimiento protocolizado que incluyó presión arterial y ECG basal, así como registro periódico de cambios ECG, presión arterial, eventos clínicos, efectos adversos, dosis y supervivencia.

Resultados: Se incluyeron 299 pacientes, con mediana de 66 años, 85% Child A, 73% BCLC-C, 67% ECOG-PS 0, 90% cirrosis (43% por alcohol), 53% fumadores, 28% obesos, 42% hipertensos, 32% diabetes, 25% dislipemia. La mediana de supervivencia fue 11,1 meses (IQR 5,6-20,5), 16 meses en ECOG PS 0 vs 5,3 meses en ECOG PS 1-2; $p < 0,001$. La mediana de duración del tratamiento fue 7,4 meses (IQR 3,3-14,7). Durante los 13,6 meses de mediana de seguimiento, 33 pacientes (11% del total) tuvieron al menos un evento CV mayor: insuficiencia cardíaca ($n = 11$), síndrome coronario agudo ($n = 11$), accidente cerebrovascular ($n = 12$) y enfermedad vascular periférica ($n = 8$), con mediana de tiempo entre inicio de SOR y evento de 12,7 meses (IQR 4,5-28). Un 33% del total (99 pacientes), sufrieron al menos un evento CV menor: diagnóstico o empeoramiento de hipertensión arterial ($n = 81$), QT largo ($n = 20$) y debut de fibrilación auricular ($n = 11$). La edad fue la única variable asociada de forma independiente con evento CV (HR 1,07; IC95% 1,03-1,12; $p = 0,002$). La escala CARDIOSOR permitió identificar a los pacientes (> 4 puntos) de mayor riesgo CV comparándolo con el grupo de 0-4 puntos (sHR 3,5; IC95% 1,5-8; $p = 0,003$). En 19 pacientes, la aparición de eventos CV fue la razón para la suspensión definitiva de SOR. Dos pacientes fallecieron por evento CV: uno por síndrome coronario y otro por accidente cerebrovascular.

Conclusiones: La incidencia de eventos CV en pacientes con CHC tratados con SOR en la práctica clínica es elevada, aparece de forma tardía y se asocia de forma independiente con la edad. Sin embargo, con un adecuado manejo multidisciplinar la mayoría de eventos CV no implican una suspensión definitiva de SOR. La escala CARDIOSOR es una herramienta clínica que podría ser útil para detectar los pacientes de mayor riesgo CV y, con ello, trazar un itinerario terapéutico secuencial y personalizado de acuerdo con el perfil de toxicidad farmacológica.

Cáncer de hígado “Clínica”

LA INTERVENCIÓN TELEMÁTICA DE ENFERMERÍA OPTIMIZA LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR EN TRATAMIENTO ORAL SISTÉMICO

G. Iserte Fort^{1,2,3}, N. Llarch Alfonso^{1,2,3}, N. Granel Domingo^{1,3,4}, V. Sapena Masip^{3,5,6}, M. Campos Gómez^{2,3,5}

M. Sanduzzi-Zamparelli^{3,4,5,6}, S. Muñoz Martínez^{3,4,5},
A. Forner Gonzalez^{2,3,6,7}, J. Bruix Tudó^{2,3,6,7} y M. Reig Monzó^{2,3,6,7}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unitat d'Oncologia Hepàtica, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM), Hospital Clínic Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ⁴Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica (FCRB), Barcelona, España. ⁵Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Unitat d'Oncologia Hepàtica, Hospital Clínic Barcelona, España. ⁶Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España. ⁷Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), Liver Unit, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDiM), Hospital Clínic Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La visita telefónica forma parte de los programas educativos de enfermería desde hace años y es una herramienta de seguimiento para pacientes con cáncer hepático. Esta herramienta permite una comunicación fluida entre el paciente y el equipo sanitario y permite identificar e intervenir precozmente ante los efectos adversos en contexto de los tratamientos, optimizando así el manejo de los pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la intervención enfermera de práctica avanzada (EPA) mediante la consulta telefónica a demanda en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado en tratamiento oral en segunda y/o tercera línea.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo que evalúa pacientes que iniciaron tratamiento convencional en segunda y/o tercera línea en la Unidad de Oncología Hepática (BCLC) del Hospital Clínic de Barcelona entre enero de 2017 y enero de 2020, y las llamadas que realizaron entre enero de 2017 y julio de 2020 o hasta suspensión del tratamiento.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 41 pacientes con CHC avanzado iniciaron tratamiento en segunda o tercera línea sin participación en un ensayo clínico. 20 de ellos recibieron tratamiento con regorafenib y 23 con cabozantinib (2 pacientes recibieron regorafenib en segunda línea y posteriormente cabozantinib en tercera línea). Se registraron 408 llamadas, el 25% de ellas pertenecían al periodo de confinamiento por la COVID-19 (14 de marzo-21 de junio de 2020). En nuestra cohorte, las EPA resolvieron el 100% de las llamadas administrativas de planificación y valoración de demoras, y el 43% (36% en regorafenib y 49% en cabozantinib) de las llamadas relacionadas con problemas de salud, incluyendo potenciales toxicidades relacionadas con el fármaco o descompensación de la cirrosis. En 9 ocasiones la respuesta a la llamada recibida fue derivar al paciente a urgencias. En pacientes con cabozantinib en segunda línea las EPA resolvieron hasta el 73,5% de las llamadas relacionadas con una potencial toxicidad del fármaco.

Conclusiones: El número de pacientes derivados a urgencias ha sido bajo y la mayor parte de los problemas se resolvieron por vía telefónica o añadiendo una visita presencial, evitando así la necesidad de acudir a urgencias. La consulta telefónica, gestionada por las EPA, impacta positivamente en el manejo ambulatorio de los pacientes con CHC en tratamiento sistémico, y ha sido clave para poder mantener estos tratamientos activos durante el periodo de confinamiento por la pandemia COVID-19.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, inmunología y DILI “Básica”

GENETIC AND PHARMACOLOGICAL INHIBITION OF XBP1 PROTECT AGAINST APAP HEPATOTOXICITY THROUGH THE ACTIVATION OF AUTOPHAGY

H. Ye^{1,2,3}, C. Chen^{1,2,4}, K. Zheng^{1,2,3}, B. Martín Adrados^{1,2}, L.J. Nelson⁵, M. Gómez del Moral⁶, I. Asensio^{7,8,9}, J. Vaquero^{7,8,9}, R. Bañares^{7,8,9}, M.A. Ávila^{9,10,11}, R.J. Andrade^{9,12}, M.I. Lucena^{1,12}, M. Luz Martínez-Chantar^{9,13}, H.L. Reeves^{11,45}, S. Masson^{14,15}, R.S. Blumberg¹⁶, Y.A. Nevzorova^{1,2,17}, E. Martínez Naves^{1,2} y F.J. Cubero^{1,2}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ²12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, Spain. ³Department of Anesthesia, ZhongDa hospital Southeast University, Nanjing, China. ⁴Department of General Surgery, Wuxi Xishan People's hospital, Wuxi, China. ⁵Institute for Bioengineering (IBioE), Human Tissue Engineering, Faraday Building, The University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, United Kingdom. ⁶Department of Cell Biology, Complutense University School of Medicine, Madrid, Spain. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁸Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain. ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. ¹⁰Hepatology Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. ¹¹Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra IdISNA, Pamplona, Spain. ¹²Unidad de Gestión Clínica de Digestivo, Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, Spain. ¹³Liver Disease Laboratory and Liver Metabolism Laboratory, CIC bioGUNE, CIBEREhd, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Bizkaia, Spain. ¹⁴The Liver Unit, Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. ¹⁵Newcastle University Translational and Clinical Research Institute, The Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom. ¹⁶Division of Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, and Harvard Digestive Diseases Center, Boston, MA, USA. ¹⁷Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany.

Introduction and objectives: Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity induces endoplasmic reticulum (ER) stress which triggers the unfolded protein response (UPR) in hepatocytes. However, the mechanisms underlying ER stress remain poorly understood, thus reducing the options for exploring new pharmacological therapies for patients with drug-induced liver injury (DILI).

Methods: HepaRG cells were treated with APAP (0-20 mM) for 24h. Eight-to-twelve-week-old C57BL/6 wildtype (WT), *Xbp1*-floxed (*Xbp1^{fl/fl}*) and hepatocyte-specific knockout *Xbp1* mice (*Xbp1^{Δhepa}*) were challenged with either APAP (0-300 mg/kg) or vehicle from 0-48h. Histopathological examination of livers, immunofluorescence and immunohistochemistry, Western blot, real time (RT)-qPCR studies and transmission electron microscopy (TEM) were performed. Pharmacological inhibition of XBP1 using STF-083010 (75 mg/kg) was also undertaken *in vivo*.

Results: Cytoplasmic expression of XBP1 coincided with severity of human and murine DILI. Transcriptional and translational activation of the UPR and sustained activation of JNK1/2 were major events in APAP hepatotoxicity, both in a human hepatocytic cell line and in a preclinical model of DILI. *Xbp1^{Δhepa}* livers showed decreased UPR and JNK1/2 activation but enhanced autophagy in response to APAP overdose. Finally, blockade of XBP1 splicing by STF-083010 mitigated APAP-induced liver injury.

Conclusions: Genetic and pharmacological inhibition of *Xbp1* specifically in hepatocytes ameliorated APAP-induced liver injury via activation of autophagy. These findings provide the basis for the therapeutic restoration of ER stress in DILI.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

PATOLOGÍA DUAL: INFLUENCIA DE LA COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN LA EVOLUCIÓN Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA RELACIONADA CON EL ALCOHOL

P. Solís-Muñoz¹, M. de la Flor-Robledo², A. Yubero Fernández³, E. Ochoa-Mangado⁴, N. Shah⁵ y M. Heneghan⁵

¹Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, España. ²Hospital Universitario Francisco de Vitoria, Madrid, España. ³Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España. ⁴Psicología, Fundación C.E.S.-Proyecto Hombre, España. ⁵Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España. ⁶Hospital King's College, Londres, Reino Unido.

Introducción: Se denomina patología dual (PD) a la coexistencia en un mismo individuo de, al menos, un trastorno por uso de sustancias y un trastorno psiquiátrico. Se trata de una entidad con una gravedad y complejidad mayor que la simple suma de un trastorno adictivo y uno psiquiátrico por separado. Existen muy pocos datos sobre la relación de la patología dual con la enfermedad hepática por alcohol (EHA).

Métodos: Se incluyeron de forma prospectiva pacientes con EHA y PD. Por cada paciente con enfermedad dual, se incluyó como control a al menos un paciente con EHA y trastorno por uso de alcohol (TUA) sin enfermedad psiquiátrica adicional. Se siguió la evolución de los pacientes semestralmente durante 5 años.

Resultados: El reclutamiento de pacientes con EHA comenzó en 2017 e incluye un total de 83 pacientes con PD y a 86 pacientes con TUA sin patología psiquiátrica comórbida. Catorce pacientes en el primer grupo y 12 en el segundo no completaron el seguimiento (NS). La edad media fue de 41 años el grupo PD y 44 años en el grupo TUA (NS). El porcentaje de hombres fue 69,6% en el grupo PD y 72,9% en el grupo TUA (NS). Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en pacientes con EHA fueron los trastornos del ánimo y los trastornos por ansiedad. Numerosas variables sugieren una peor evolución en los pacientes con EHA y PD que en los que solo tenían TUA. Entre ellas, la cantidad de gramos de alcohol ingeridas (34,1 vs 22,7 g/día, $p < 0,001$), la fibrosis al inicio del estudio (8 vs 5,7 kPas, $p < 0,05$), la velocidad de progresión de la fibrosis (20,3% vs 8,1% avanzaron dos grados de fibrosis durante el estudio, $p < 0,05$), el número de ingresos psiquiátricos, de ingresos por hepatitis alcohólica o por descompensación de una cirrosis, así como la mortalidad fueron significativamente mayores. El tiempo en remisión inicial y continuada fue menor y el número de recaídas mayor. El número de pacientes con indicación de trasplante que se trasplantaron fue menor en los que tenían PD que en los pacientes con TUA únicamente. Dentro de los pacientes con PD, los que evolucionaban peor eran los que tenían trastorno del estado de ánimo, especialmente los pacientes con trastorno bipolar.

Conclusiones: La patología dual debe ser considerada como un factor de mala evolución en los pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol. Esta patología es frecuente en los pacientes con EHA y supone mayor gravedad, mayor rapidez en la evolución de la hepatopatía, así como mayores dificultades para lograr la remisión mantenida y para la realización del trasplante hepático.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

PAPEL DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA AGUDA POR VARICES

A. Villagrasa¹, V. Hernández-Gea^{2,3}, M. Ventura-Cots^{1,3}, R. Bataller⁴, Á. Giraldez⁵, B. Procopet⁶, L. Amitrano⁷, C. Villanueva^{3,8}, D. Thabut⁹, L. Ibáñez-Samaniego^{3,10}, G. Silva-Junior², A. Albillos^{3,11}, C. Bureau¹², J. Trebicka^{13,14,11,56}, E. Llop^{3,17}, W. Laleman¹⁸, J.M. Palazón¹⁹, J. Castellote²⁰, S. Rodríguez²¹, L.L. Gluud²², C. Noronha Ferreira²³, N. Cañete²⁴, M. Rodríguez²⁵, A. Ferlitsch²⁶, J.L. Mundi²⁷, H. Gronbaek²⁸, M. Hernández-Guerra²⁹, R. Sassatelli³⁰, A. Dell'Era³¹, M. Senzolo³², J.G. Abalde³³, M. Romero-Gómez³⁴, A. Zipprich³⁵, M. Casas³⁶, H. Masnou³⁷, M. Primignani³⁸, A. Krag¹⁶, M. Tantau⁶, M.A. Guardascione⁷, E. Alvarado^{3,8}, M. Rudler⁹, R. Bañares^{3,10}, J. Martínez¹¹, M. Angèle Robic¹², C. Jansen¹⁵, J.L. Calleja^{3,17}, F. Nevens¹⁸, J. Bosch^{2,3,39}, J.C. García-Pagan^{2,3} y J. Genesca^{3,40}

¹Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IMDIM, University of Barcelona, Barcelona, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ⁴Center for Liver Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EEUU. ⁵Clinical Management Unit of Digestive Diseases, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁶Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian Fodor", Hepatology Department and "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, Romania. ⁷Gastroenterology Unit, Ospedale A Cardarelli, Naples, Italia. ⁸Department of Gastroenterology, Hospital of Santa Creu and Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Hospital Sant Pau Biomedical Research Institute (IIB Sant Pau) Barcelona, España. ⁹Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, Francia. ¹⁰Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, CIBEREHD, Madrid, España. ¹¹Department of Gastroenterology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), University of Alcalá, Madrid, España. ¹²Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM U858, University of Toulouse, Toulouse, Francia. ¹³Department of Internal Medicine I, University of Bonn, Bonn, Alemania. ¹⁴European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif), Barcelona, España. ¹⁵Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona, España. ¹⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca. ¹⁷Liver Unit, España. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. ¹⁸Department of Gastroenterology and Hepatology of University of Leuven, Leuven, Bélgica. ¹⁹Hospital General Universitario Alicante, España. ²⁰Gastroenterology Department, Hepatology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, España. ²¹Gastroenterology and Hepatology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. ²²Gastrounit, Medical Division, University Hospital of Hvidovre, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Dinamarca. ²³Serviço de Gastrenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar, Lisboa Norte, Portugal. ²⁴Liver Section, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, IMIM

(Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, España.

²⁵Department of Gastroenterology, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. ²⁶Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ²⁷Department of Gastroenterology, University Hospital San Cecilio, Granada, España. ²⁸Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. ²⁹Gastroenterology Department, University Hospital of the Canary Islands, La Laguna, Tenerife, España.

³⁰Unit of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia, Italia.

³¹Gastroenterology Unit, ASST Fatebenefratelli Sacco, Department of Clinical and Biomedical Sciences, University of the Studies of Milan, Italia. ³²Multivisceral Transplant Unit, Gastroenterology, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University Hospital of Padua, Italia. ³³Cirrhosis Care Clinic, Division of Gastroenterology (Liver Unit), CEGIR, University of Alberta, Edmonton, Canadá. ³⁴Unidad de Hepatología, Hospital Universitario de Valme, CIBERehd, Sevilla, España. ³⁵First Department of Internal Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Alemania. ³⁶Liver Unit, Gastroenterology Department, Parc Tauli University Hospital, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I³PT, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, España. ³⁷Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España. ³⁸Division of Gastroenterology and Hepatology, IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital Foundation, University of Milan, Italia. ³⁹Department of Biomedical Research, Inselspital, Bern University, Suiza. ⁴⁰Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad caracterizada por la aparición de ictericia en contexto de consumo excesivo de alcohol que puede asociarse a complicaciones, como la hemorragia aguda por varices (HAV). El objetivo fue evaluar la prevalencia de HA en pacientes con HAV y comparar los eventos clínicos y la supervivencia entre distintos grupos: HA, cirrosis hepática relacionada con alcohol (CHA) con consumo activo (c-CHA) o abstinentes (a-CHA) y cirrosis viral.

Métodos: Subestudio de la cohorte TIPS precoz (p-TIPS), observacional-multicéntrico que incluye 2.138 cirróticos con una HAV recogidos entre 2011-2015. Se seleccionaron 916 pacientes, independientemente de si recibieron p-TIPS, divididos en: pacientes con criterios de HA (según la NIAAA), c-CHA (n = 285), a-CHA (n = 227) y cirrosis viral (n = 305). El motivo principal de exclusión fue la cirrosis de otras etiologías o mixtas. La supervivencia se evaluó mediante Kaplan-Meier y el test log-rank, realizándose un subanálisis estratificando los pacientes según el CLIF-C AD.

Resultados: Los pacientes con HA representaron el 10,8% de los 916 pacientes. Los pacientes con HA, tenían peor puntuación en las escalas pronósticas, mayor frecuencia de infecciones y hemorragia activa al ingreso. Los pacientes con HA y a-CHA presentaron las tasas de supervivencia más bajas a los 42 y 90 días (fig.). Los pacientes con a-CHA mostraron la peor supervivencia a 1 año (65,5%). Entre los pacientes con CLIF-C AD > 55, la peor supervivencia durante el seguimiento se observó en el grupo a-CHA, mientras que los pacientes del grupo c-CHA presentaron la mejor supervivencia. En cuanto a los pacientes con CLIF-C AD ≤ 55, aquellos con HA presentaron la peor supervivencia.

Conclusiones: La etiología de la cirrosis y el fenotipo de la enfermedad por alcohol influyen la supervivencia después de una HAV. Los pacientes con HA presentan peor resultado a corto plazo, y aquellos con a-CHA peor supervivencia a largo plazo.

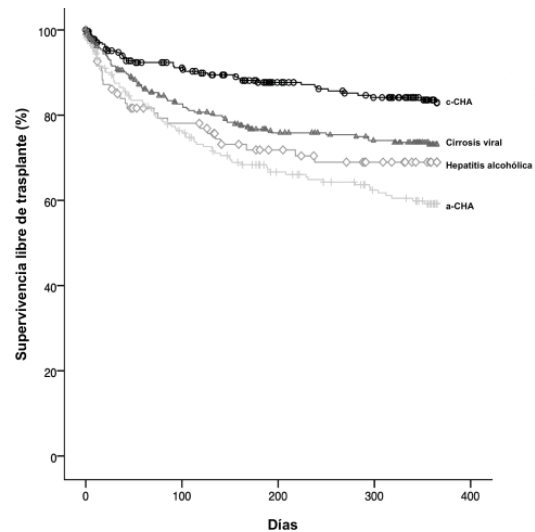


Figura. La supervivencia libre de trasplante a los 42 días fue del 83,6%, 93,3%, 86,3% y 90,4% para los grupos de HA, c-CHA, a-CHA y cirrosis viral. A los 90 días la supervivencia libre de trasplante fue del 79,8%, 93%, 79,6% y 84,8% respectivamente con diferencia estadística significativa tan sólo entre los grupos HA y c-CHA. A los 365 días la supervivencia libre de trasplante fue 72,7%, 86%, 65,5% y 76,6%. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el grupo c-CHA y el resto de grupos en todo momento.

Cirrosis hepática relacionada con alcohol, CHA; cirrosis hepática relacionada con alcohol con consumo activo, c-CHA; cirrosis hepática relacionada con alcohol en abstinencia, a-CHA.

Trasplante hepático “Básica”

CARACTERIZACIÓN PROTEÓMICA DE LA DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS ESTRELLADAS HEPÁTICAS A PARTIR DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS: NUEVAS HERRAMIENTAS PARA ENTENDER EL DESARROLLO DEL HÍGADO Y LA FIBROSIS

R.A. Martínez García de la Torre¹, J. Vallverdú¹, M. Azkargorta², F. Elortza², J.J. Lozano^{1,3} y P. Sancho-Bru^{1,3}

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, España.

²Proteomics Platform, CIC bioGUNE, Basque Research and Technology Alliance (BRTA), CIBERehd, ProteoRed-ISCII, Derio, Bizkaia, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Las células estrelladas hepáticas (HSC) son el principal tipo celular fibrogénico en las enfermedades crónicas del hígado. Entender el desarrollo embrionario de las HSCs y su activación es clave para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Mediante la adición secuencial de factores, hemos generado HSC humanas funcionales a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-HSC). En este trabajo hemos realizado un análisis proteómico para comprender cómo la diferenciación de las iPSC-HSC imita el desarrollo embrionario de las HSC y para descubrir las vías implicadas en la activación y la fibrosis hepática.

Métodos: Las iPSC-HSC humanas se obtuvieron siguiendo el protocolo de diferenciación descrito en Coll et al. 2018 y Vallverdú et al. 2021. Las muestras se recogieron y procesaron cada dos días para el análisis proteómico. Se analizaron cuatro diferenciaciones independientes y se utilizaron HSC primarias humanas como control. Se utilizó qPCR y citometría de flujo para la validación.

Resultados: El perfil proteómico secuencial de la diferenciación mostró una reducción de los marcadores pluripotentes (RIF1, POU5F1, DPPA4) y un aumento de los marcadores HSC (LUM, DCN, PTN, COL1A1 y MMP2) a lo largo de la diferenciación. Un análisis de correlación de Pearson indicó que la diferenciación se produce en tres etapas: fase indiferenciada (del día 0 al 4), etapa fetal inter-

media (del día 6 al 8) y etapa de maduración final (del día 10 al 12). Los marcadores de desarrollo de las HSC fetales, como VIM, ALCAM, FBLN1 y DCN, se expresaron secuencialmente en la fase fetal y se mantuvieron durante la fase de maduración, lo que indica la recapitulación del desarrollo embrionario in vitro. La comparación de las iPSC-HSC con las HSC primarias reveló que las vías de señalización implicadas en la activación de las HSC, como la de TGF β , PDGFR, la señalización del VEGF o la autofagia, se expresaban tempranamente en la fase fetal, mientras que la mayoría de las vías implicadas en la fibrosis hepática no se expresaban. Además, identificamos un grupo de proteínas que no cambiaban a lo largo de la diferenciación pero que se expresaban en gran medida en las HSC primarias. Mediante la herramienta bioinformática de DAVID predijimos que RORA podría estar regulando la expresión de dichas proteínas, regulando asimismo la diferenciación de HSC. Los experimentos in vitro con un agonista (SR1078) confirmaron que la señalización de RORA regula tanto la diferenciación de las HSC como el fenotipo quiescente.

Conclusiones: La caracterización proteómica de la diferenciación de las iPSCs permitió la recapitulación del desarrollo embrionario de las HSC y las vías implicadas en la activación celular in vitro. Este estudio indica que la diferenciación iPSC-HSC es un buen modelo para estudiar la biología de las HSC y explorar los mecanismos de la fibrosis hepática.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA: PREVALENCIA Y RELEVANCIA PRONÓSTICA

P. Solís-Muñoz^{1,2}, M. de la Flor-Robledo³, N. Shah⁴, L. Alonso del Castillo-Herrera¹, I. García-Ruiz⁵, J. Argemi⁶, C. García-Monzón⁷, R. Bataller⁶ y M. Heneghan⁴

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España. ²Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España. ³Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. ⁴Institute of Liver Studies, Hospital King's College, Londres, Reino Unido. ⁵Laboratorio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁶Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Medicine, Pittsburgh Liver Research Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, EEUU. ⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Santa Cristina, España.

Introducción: La enfermedad hepática por alcohol se caracteriza por disfunción mitocondrial y posterior producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. La hepatitis alcohólica (HA) es la forma más grave de esta enfermedad y es necesario desarrollar nuevas terapias basadas en mecanismos patogénicos. Nuestro objetivo fue evaluar el estado de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) en la HA y valorar si esto tenía valor pronóstico.

Métodos: Se incluyó a 98 pacientes: 17 de ellos con HA no grave, 81 con HA grave y 12 controles sanos. A todos ellos se les realizó una biopsia hepática. Parte del tejido se congeló para la determinación de la actividad de la CRM. La actividad de la CRM y de la enzima citrato-sintetasa se midió usando un espectrofotómetro DU-650. La expresión de genes clave de la CRM se realizó por RN-Aseq del tejido hepático.

Resultados: La actividad de la CRM se encontró disminuida tanto en los pacientes con HA no grave (entre el 31,5% y el 44,3%) como en los que tenían HA grave (entre el 6,1% y el 35,8%) con respecto a los controles sanos. El complejo I (C-I) es el que mejor se correlacionó con el pronóstico de estos pacientes. Se encontró una estrecha correlación negativa entre la actividad del C-I y el índice de Maddrey (-0,86) y buena para el índice de MELD (-0,79). En los pacientes con hepatopatía alcohólica, al igual que en los pacientes con NAFLD, la expresión de los genes nucleares de la CRM está disminuida mientras que la de los genes mitocondriales está aumentada con respecto a otras hepatopatías. Sin embargo, no hubo diferencias entre los distintos fenotipos de enfermedad hepática por alcohol. De todos los factores clínicos y analíticos evaluados, los que se asociaron significativamente con la actividad del C-I fueron el INR, la creatinina, la respuesta a corticoides, la bilirrubina, el índice de MELD y el de Maddrey. Una actividad disminuida del C-I se correlacionó con una ausencia de respuesta a corticoides y una mayor mortalidad a los 28 días y a los dos meses en los pacientes con HA grave. El AUROC de la actividad del C-I fue de 0,85 para valorar la mortalidad antes de 2 meses. El punto de corte ideal de la actividad del C-I para detectar a los pacientes con peor pronóstico fue el 16,3%. Una actividad por debajo del 16,3% fue capaz de detectar el 83,9% de los pacientes fallecidos. La mortalidad global fue de 35,7%, mientras que la de los pacientes con actividad del complejo I < 16,3% fue del 66,7%. Los pacientes con actividad del complejo I menor de 16,3% tratados con corticoides y NAC fue menor que en aquellos tratados con corticoides únicamente, aunque este subanálisis se basó en un número bajo de pacientes.

Conclusiones: La disfunción de la CRM es frecuente en pacientes con HA. Una menor actividad del complejo I se relaciona con ausencia de respuesta a corticoides y con mayor mortalidad en los pacientes con HA grave. La NAC asociada a corticoides podría ser útil en los pacientes con mayor disfunción mitocondrial.