

## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

## Sesión General 2

Moderadores:

Teresa Broquetas (Barcelona)

Javier Cubero (Madrid)

## Cáncer de Hígado "Clínica"

## ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS) EN PACIENTES CON CIRROSIS POR VHC Y DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Pablo Argüelles-Estrada<sup>1</sup>, Andrés Castaño-García<sup>1</sup>, Miriam Celada-Sendino<sup>1</sup>, Angela Suárez-Noya<sup>1</sup>, Pablo Flórez-Díez<sup>1</sup>, Sara Lamas-Alvarez<sup>1</sup>, Ana López-Mourelle<sup>1</sup>, Carmen Álvarez-Navascues<sup>1</sup>, Valle Cadahía-Rodrigo<sup>1</sup>, María Luisa González-Diéguez<sup>1</sup>, Manuel Rodríguez<sup>1,2,3</sup> y María Varela<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Oviedo, España. <sup>2</sup>ISPA.

<sup>3</sup>Universidad de Oviedo, España. <sup>4</sup>IUOPA, Oviedo, España.

**Introducción y objetivos:** En pacientes con infección crónica por VHC alcanzar la RVS reduce el riesgo de CHC (Kanwal *et al.* Gastroenterology. 2017;153(4):996-1005). El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la forma de presentación del CHC en los pacientes con infección crónica por VHC de acuerdo al estatus de la infección (RVS vs. sin RVS) y su supervivencia.

**Métodos:** Estudio prospectivo unicéntrico de todos los casos consecutivos de CHC secundarios a infección crónica por VHC registrados entre 1/junio/2015 y 31/agosto/2022. Se evaluaron las características basales, el primer tratamiento aplicado y la supervivencia, censurada a fin de seguimiento, fecha de trasplante o de *exitus*. Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, con RVS y sin RVS, en el momento del diagnóstico del CHC.

**Resultados:** Se incluyeron 280 pacientes, 75% varones, edad mediana 63,4 años, 81% Child A, 12% Child B. El 60% se diagnostica en el seno del programa de cribado y el 51,8% en estadio muy inicial/

inicial (BCLC-0/A). La mediana de supervivencia global fue de 24 meses. La mediana de tiempo entre alcanzar la RVS y el diagnóstico del CHC fue de 31 meses (IQR 8-53). El 55,4% (n = 155) se diagnosticó en RVS y 125 (44,6%) sin RVS. En el 37,6% de los pacientes sin RVS el CHC y la enfermedad hepática crónica se diagnosticaron a la vez. Los pacientes con RVS son más jóvenes (61,7 vs. 65,5; p = 0,001), se diagnostican más en el programa de cribado (74,2 vs. 42,4%; p < 0,001) y en estadios BCLC-0/A (62,5 vs. 38,4%, p < 0,0001). Asimismo, reciben con más frecuencia trasplante (14,2 vs. 3,2%) y termoablación (16,1 vs. 13,6%) y con menos frecuencia quedan en historia natural tras el diagnóstico (16,8 vs. 41,6% p = 0,0001). Los pacientes con RVS tienen mejor función hepática estimada mediante el índice ALBI (ALBI-1 64,3 vs. 34,1%, p < 0,001). La supervivencia global fue significativamente más alta en los pacientes con RVS (mediana 40 meses, IC95% 35,84-44,15) frente a la de los pacientes sin RVS (mediana 16 meses, IC95% 9,47-22,52) (p = 0,001). Los factores basales asociados de forma independiente con la supervivencia son la presencia de RVS (p = 0,038), estar en cribado (p = 0,005), el índice ALBI (p = 0,001) y el estadio BCLC (p = 0,0001).

**Conclusiones:** En nuestro medio todavía hay un número significativo de pacientes en los que el CHC es la primera manifestación de la infección crónica por VHC. En aquellos en que el CHC aparece tras alcanzar la RVS el estadiaje es más inicial y las opciones terapéuticas y la supervivencia son significativamente mejores.

## Complicaciones de las cirrosis "Clínica"

## EL ACCESO ANTIGÉNICO MICROBIANO A LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA PROMUEVE UNA RESPUESTA INFLAMATORIA SELECTIVA DURANTE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA

Esther Caparrós Cayuela<sup>1,2</sup>, Benedikt Simbrunner<sup>3,4,5,6,7</sup>, Philipp Schwabl<sup>3,4,5,6,7</sup>, Philipp Königshofer<sup>3,4,5,6,7</sup>, David Bauer<sup>3,4</sup>, Rodri Marculescu<sup>8</sup>, Michael Trauner<sup>3</sup>, Bernhard Scheiner<sup>3,4</sup>, Mattias Mandorfer<sup>3,4,5</sup>, Thomas Reiberger<sup>3,4,5,6,7</sup> y Rubén Francés<sup>1,2,9,10</sup>

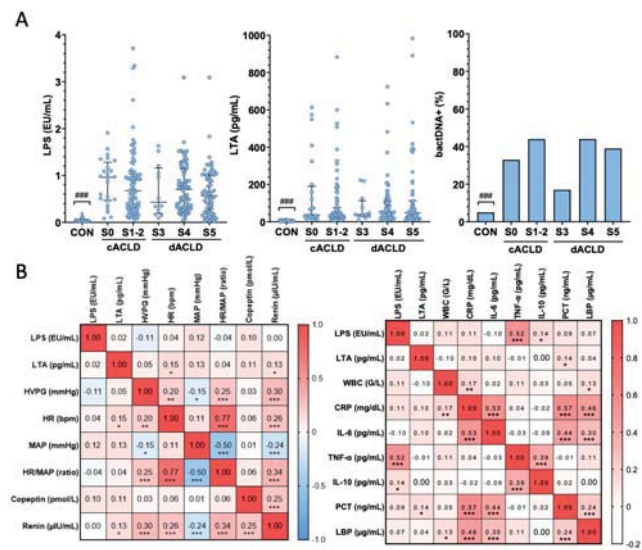
<sup>1</sup>Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan de

Alicante, España. <sup>2</sup>Instituto ISABIAL, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>4</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Laboratory, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>5</sup>Christian Doppler Laboratory for Portal Hypertension and Liver Fibrosis, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>6</sup>Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD), Vienna, Austria. <sup>7</sup>CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. <sup>8</sup>Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Austria. <sup>9</sup>CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>10</sup>Instituto IDIBE, Universidad Miguel Hernández, Elche, España.

**Introducción:** El acceso de antígenos bacterianos (TB) intestinales a la circulación promueve y agrava la inflamación sistémica, y se asocia con complicaciones de la cirrosis. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la TB en pacientes estratificados en grupos con enfermedad hepática crónica avanzada (ACLD) compensada y descompensada.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con ACLD (S0: PH subclínica (HVPG 6-9 mmHg), S1-2: PH clínicamente significativa (HVPG ≥ 10 mmHg, varices), S3: sangrado previo de varices, S4: un evento previo de descompensación no hemorrágica, y S5: ≥ 2 eventos de descompensación) sin descompensación aguda o infecciones (n = 249) y un grupo de voluntarios sanos (n = 40). Se recogieron variables clínicas y se midieron marcadores séricos de TB, inflamación sistémica y parámetros de disfunción circulatoria. Se realizó un seguimiento de 2 años.

**Resultados:** Los pacientes mostraron una mediana de GPVH de 18 (12-21) mmHg y el 56% tenían ACLD descompensada. Los valores de LPS, LTA y bactDNA no fueron significativamente diferentes entre las etapas clínicas de ACLD compensada y descompensada (fig. 1A), sin correlación significativa con HVPG y la hemodinámica sistémica. Las interacciones entre los antígenos en circulación sistémica con variables hemodinámicas y con variables inflamatorias se muestra en la figura 1B. TNF-α e IL-10 se correlacionaron con LPS (r = 0,523, p < 0,001/r = 0,143, p = 0,024). La presencia de bactDNA se asoció con niveles más altos de TNF-α (15,3 [6,31-28,1] vs. 20,9 [13,8-32,9] pg/mL). Durante una mediana de seguimiento de 14,7 (8,20-26,5) meses, GPVH, IL-6 y MAP fueron indicativos de descompensación o muerte relacionada con la enfermedad hepática, en contraste con los productos antigénicos en circulación.



**Conclusiones:** La TB puede ocurrir en etapas compensadas de ACLD y desencadena una respuesta inflamatoria sistémica vía TNF-α e IL-10 pero no se asoció con la hipertensión portal y la disfunción circulatoria en pacientes con ACLD estable.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

### RECAÍDA PRECOZ TRAS UN EPISODIO DE HEPATITIS ASOCIADA AL ALCOHOL: IMPACTO CLÍNICO Y PERFILES DE RIESGO IDENTIFICADOS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

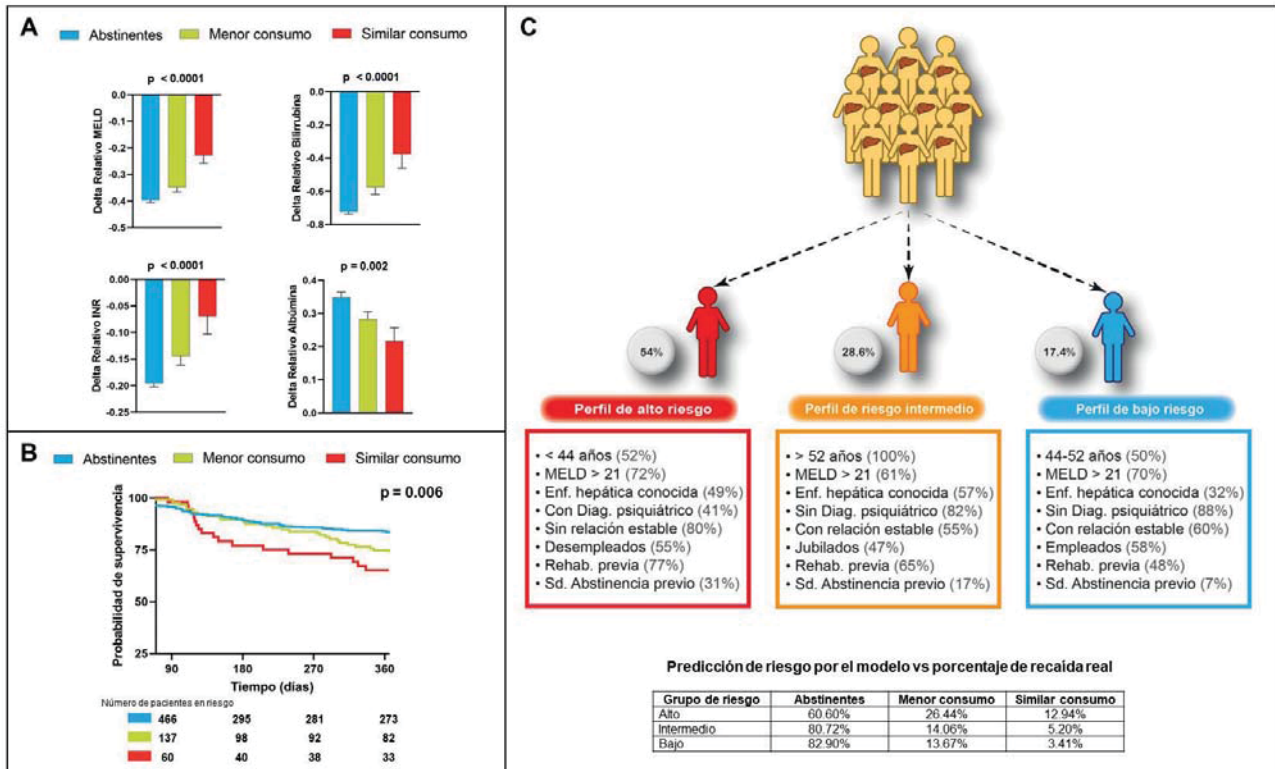
Ana Clemente-Sánchez<sup>1,2</sup>, Stephen R. Atkinson<sup>1,3</sup>, Luke D. Tyson<sup>3</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>1,2</sup>, Josepmaria Argemi<sup>1</sup>, Nikhil Vergis<sup>3</sup>, Sylvia Manimaran<sup>4</sup>, Marsha Y Morgan<sup>4</sup>, Andrew McQuillin<sup>5</sup>, Dalía Morales-Arrea<sup>1</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>1,2</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>1</sup>, Aline Oliveira-Mello<sup>1</sup>, Juan G Abrales<sup>6</sup>, Francisco Bosques<sup>7</sup>, Robert S Brown Jr<sup>8</sup>, Juan Caballería<sup>9,10</sup>, Guadalupe Garcia-Tsao<sup>11</sup>, Joan Genescà<sup>9,12</sup>, Michael Lucey<sup>13</sup>, Alexandre Louvet<sup>14</sup>, Philippe Mathurin<sup>14</sup>, Bernd Schnabl<sup>15</sup>, Debbie L Shawcross<sup>16</sup>, Elizabeth Verna<sup>17</sup>, Mark R. Thursz<sup>3</sup> y Ramón Bataller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), Pittsburgh, PA, EE.UU. <sup>2</sup>CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College, London, Reino Unido. <sup>4</sup>UCL Institute for Liver & Digestive Health, Department of Medicine, Royal Free Campus, University College London, Reino Unido. <sup>5</sup>Molecular Psychiatry, Faculty of Brain Sciences, University College London, Reino Unido. <sup>6</sup>Division of Gastroenterology, Liver Unit, University of Alberta, Edmonton, Canadá. <sup>7</sup>Hospital Sant José Tecnológico de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México. <sup>8</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Weill Cornell Medical College, New York, NY, EE.UU. <sup>9</sup>Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, EE.UU. <sup>10</sup>Liver Unit, Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>11</sup>Section of Digestive Diseases, Yale University, New Haven, Connecticut, Section of Digestive Diseases, Department of Veterans Affairs Connecticut Healthcare, West Haven, CT, EE.UU. <sup>12</sup>Liver Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. <sup>13</sup>Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison WI, EE.UU. <sup>14</sup>Service des Maladies de L'appareil Digestif et Unité INSERM U995, Hôpital Huriez, Lille, Francia. <sup>15</sup>Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, EE.UU. <sup>16</sup>Liver Sciences, James Black Centre, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, Reino Unido. <sup>17</sup>Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Columbia College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York, NY, EE.UU.

La recaída en el consumo de alcohol influye negativamente en la supervivencia a largo plazo en la hepatitis asociada al alcohol (HA). No se ha evaluado específicamente el impacto de la gravedad de la recaída precoz a largo plazo en HA. Objetivo: determinar la prevalencia de la recaída en los 3 meses tras ingreso, su impacto en la función hepática, supervivencia y desarrollar una herramienta para estimar el riesgo. Se recogieron datos sociodemográficos, bioquímicos y de abstinencia a 90 días de 672 (cohorte del ensayo STO-PAH y el consorcio de NIAAA InTeam). Se clasificó a los pacientes

en función de la gravedad de la recaída y se comparó la evolución de los parámetros de función hepática y la supervivencia al año según estas categorías. Se empleó un algoritmo de *machine learning* llamado "Latent Class Regression (LCR)" considerando la gravedad como covariable de la recaída para identificar perfiles latentes con diferente riesgo de recaída. La recaída a los 3 meses fue del 30%. Los pacientes con recaída experimentaron una menor mejoría de la función hepática a los 90 días de manera dosis-dependiente. La gravedad de la recaída se asoció a un descenso significativo de la supervivencia al año ( $p = 0,006$ ). Se identificó tres perfiles latentes: Alto riesgo, jóvenes, desempleados y sin relación estable. La

mayoría con intentos de rehabilitación previa y un porcentaje relevante de antecedentes psiquiátricos y síndrome de abstinencia; Riesgo intermedio, pacientes de mayor edad, jubilados, con relación estable y con enfermedad hepática conocida en su mayoría; y Bajo riesgo pacientes de mediana edad con empleo y relación estable en su mayoría sin que se conociera la existencia de enfermedad hepática previa. La prevalencia real de recaída grave en cada clase fue del 12,94%, 5,20% y 3,41%, respectivamente. La recaída precoz es un evento frecuente con impacto en la recuperación de la función hepática y mortalidad al año. LCR identifica perfiles con distinto riesgo.



## Hepatitis virales "Clínica"

### EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y VIROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B DURANTE EL EMBARAZO Y EL POSPARTO

Anna Pocerull Aparicio, Thais Leonel, Ester Garcia Pras, Cristina Collazos, Zoe Mariño, Sofía Pérez del Pulgar, Xavier Forn y Sabela Lens

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. CIBEREHD.

**Introducción:** Durante el embarazo se producen cambios inmunológicos que garantizan la tolerancia del feto, pero que pueden tener un impacto en la historia natural de la hepatitis crónica B. Aunque algunos de los cambios que se producen son conocidos, los nuevos marcadores virológicos del VHB permite abordar mejor su estudio. El objetivo de nuestro trabajo es analizar en detalle la cinética de los marcadores bioquímicos y virológicos de la infección por el VHB durante y tras el embarazo ya que los datos son muy limitados.

**Métodos:** Se siguieron de forma prospectiva pacientes embarazadas con hepatitis crónica B en el Hospital Clínic de Barcelona

desde 2018 a 2021. Como control, se incluyó un grupo de mujeres embarazadas sin hepatitis B. Se realizó seguimiento durante el segundo y tercer trimestre de la gestación y en la semana 6 y 48 en el postparto. Se analizaron parámetros de la biología hepática y marcadores virológicos (ADN-VHB, qHBsAg y HBcrAg) en los diferentes puntos del seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes y 9 controles sin VHB. La mediana de edad fue de 34 (30-39) años y el 45% eran de origen asiático. En relación a la fase de la historia natural de hepatitis crónica B, el 86% eran infecciones crónicas HBeAg negativo, dos pacientes infección HBeAg positivo y una paciente hepatitis crónica HBeAg negativo. Tres pacientes (14%) precisaron tratamiento antiviral durante la gestación para prevenir la transmisión vertical. En las 19 pacientes sin tratamiento antiviral durante la gestación, se observó un aumento de los niveles de qHBsAg en la semana 6 después del parto respecto al 3er trimestre de gestación en el 74% de los pacientes (mediana 2.900 UI/mL vs. 4.820 UI/mL;  $p < 0,01$ ) sin que se acompañara de un aumento significativo del ADN-VHB. Los valores de HBcrAg fueron positivos en el 54% de pacientes (mediana de 4 log/mL) y se mantuvieron estables en el embarazo y el postparto. En las 3 pacientes tratadas se observó un descenso significativo del ADN-VHB pero no hubo cambios en qHBsAg y HBcrAg. A nivel bioquímico, 4 pacientes (18%) presentaron un *flare* (elevación de ALT más

de 2 veces el valor basal) a las 6 semanas del parto (2 pacientes bajo tratamiento antiviral), frente a ninguna paciente en el grupo control. Es importante destacar que tras más de 5 años en fase de infección crónica HBeAg-negativo, 2 pacientes (9%) perdieron el HBsAg a los 4 y 18 meses en el postparto. Desde el punto de vista de los recién nacidos, todos recibieron vacuna e inmunoglobulina anti-hepatitis B y no se detectaron casos de transmisión vertical.

**Conclusiones:** La cinética del qHBsAg indica que durante el embarazo e inmediatamente tras el parto existe un menor control virológico. No obstante, en algunas pacientes se produce un fenómeno de reconstitución inmune en el postparto que en algún caso se puede asociar a curación funcional. Actualmente estamos analizando los cambios en la respuesta inmune específica contra el virus en esta cohorte.

## Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI "Básica"

### LA INHIBICIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR EL RECEPTOR ALK3 PROTEGE DEL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR PARACETAMOL

Patricia Maraón<sup>1</sup>, Esther Rey<sup>1</sup>, Hanghang Wu<sup>2</sup>, Carmen Choya-Foces<sup>3</sup>, Antonio Martínez-Ruiz<sup>3</sup>, Carmelo García-Monzón<sup>3</sup>, Francisco Javier Cubero<sup>2</sup> y Águeda González-Rodríguez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

<sup>2</sup>Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, CIBERehd, Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España. <sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC), CIBERdem, Madrid, España.

El daño hepático inducido por paracetamol (APAP) es la principal causa de daño hepático agudo en países occidentales. Dada su progresión fulminante y la falta de tratamientos efectivos, la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas es de gran importancia. En este estudio, se pretende evaluar el papel de la señalización de las proteínas morfogenéticas óseas (en inglés *bone morphogenetic proteins*, BMP) mediante el estudio de los receptores BMP tipo 1: ALK2 y ALK3 en modelos de hepatotoxicidad inducida por APAP. Más específicamente, se estudió el papel de dicha ruta de señalización en mecanismos moleculares que regulan el balance entre muerte y supervivencia celular, así como la respuesta al estrés oxidativo inducido por APAP. Para ello, se utilizó la línea de hepatocitos humanos Huh7, en la cual se moduló la expresión de ALK2 y ALK3 mediante infección con partículas lentivirales o mediante el uso de diferentes inhibidores farmacológicos específicos para cada receptor. Además, se evaluó el impacto de la inhibición de la señalización mediada por las proteínas BMP en un modelo murino de daño hepático inducido por APAP mediante la administración del inhibidor farmacológico DMH2, el cual presenta una mayor afinidad por el receptor ALK3. La inhibición de la señalización de las proteínas BMP vía ALK3, conseguida mediante silenciamiento génico o con el uso de un inhibidor farmacológico específico para dicho receptor, el DMH2, resultó en una reducción de la muerte celular, tanto por necrosis como por apoptosis, de hepatocitos tratados con APAP. Asimismo, la producción de ROS inducida por APAP se vio disminuida y, de hecho, se redujo la fosforilación mediada por la producción de ROS de las MAP quinasas JNK y P38 en las células con inhibición de ALK3 en comparación con el control. Curiosamente, la inhibición de ALK3 resultó en un aumento concomitante de la ex-

presión del receptor ALK2 en estas células. La sobreexpresión de este receptor en la línea Huh7 mediante infección con partículas lentivirales mostró un marcado efecto antiapoptótico frente al APAP. Por último, en el modelo experimental murino, se observó una disminución del daño hepático inducido por APAP en aquellos ratones que recibieron DMH2 como postratamiento tras la administración de una sobredosis de APAP. Esto se reflejó en una menor área de necrosis del tejido hepático y una menor presencia de apoptosis, así como en una menor concentración en suero de la transaminasa GPT (conocido marcador de daño hepático) y una reducción de marcadores de estrés oxidativo. En conclusión, este estudio muestra el efecto protector de la inhibición del ALK3 frente a la hepatotoxicidad inducida por APAP, aportando nuevas evidencias respecto al papel de la señalización de las proteínas BMP en la patogénesis de daño hepático mediado por APAP y proponiendo un nuevo enfoque terapéutico para pacientes con daño hepático agudo debido a sobredosis de APAP.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Clínica"

### EVALUACIÓN NO INVASIVA DE PROGRESIÓN A COLANGITIS BILIAR PRIMARIA EN PACIENTES CON POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES

Álvaro Díaz-González<sup>1,2</sup>, Marta Alonso-Peña<sup>1,2</sup>, María J. Monte<sup>3,4</sup>, Christie Perelló<sup>5,6</sup>, Paula Iruzubieta<sup>1,2</sup>, Marina Cobreros<sup>1,2</sup>, Juan Irure<sup>7,8</sup>, Marcos López-Hoyos<sup>7,8</sup>, José Luis Calleja<sup>5,6</sup>, José J. G. Marín<sup>3,4</sup> y Javier Crespo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. <sup>3</sup>Hepatología Experimental y Vectorización de Fármacos (HEVEPHARM), IBSAL, Universidad de Salamanca, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Puerta Hierro-Segovia Arana (IDIPHISA), Madrid, España. <sup>7</sup>Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España.

**Introducción:** Solo un pequeño porcentaje de personas que presentan anticuerpos antimitocondriales (AMA+) desarrollan colangitis biliar primaria (CBP). Sin embargo, no existe ninguna herramienta que permita predecir quiénes lo harán ni cuál debe ser su manejo.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad del perfil sérico de ácidos biliares (AB) como herramienta no invasiva de seguimiento en pacientes AMA+.

**Métodos:** Estudio ambispectivo bicéntrico en personas AMA+ identificadas en la cohorte ETHON (estudio transversal de base poblacional) en Cantabria y Madrid entre 2015-2017. Se analizaron 20 especies de AB y C4 mediante HPLC-MS/MS, tanto en la inclusión como en el seguimiento. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de CBP en el momento del reclutamiento.

**Resultados:** Se identificaron 54 personas AMA+ de las cuales 38 (73%) eran mujeres con una edad mediana de 49,5 años. Ninguna presentaba alteraciones en la biología hepática. La rigidez hepática basal fue normal (4,5 kPa). De la cohorte inicial, 47 (87%) continuaron el seguimiento y 6 (12,7%) desarrollaron CBP durante una mediana de 5,3 años. Se evaluó el perfil de AB de las personas que

no progresan (NOPROG) vs. aquellas que progresan a CBP (PROG) durante el seguimiento, tanto a nivel basal como evolutivo. A nivel basal, los individuos PROG presentaban una concentración mayor de AB no 12-alfa-hidroxilados (no-12aOH) (PROG 2,49 vs. NOPROG 1,45  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0,04$ ) y de AB glicocójugados (PROG 1,75 vs. NOPROG 1,03  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0,06$  en el límite de la significación), así como distribución porcentual menor de la familia del ácido cólico (CA) respecto a las NOPROG (9,9 vs. 17,1%  $p = 0,02$ ). En el seguimiento, las pacientes PROG presentaban valores superiores en la concentración de AB 12aOH (PROG 1,75 vs. NOPROG 0,69  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0,01$ ), AB no-12aOH (PROG 2,00 vs. NOPROG 0,84  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0,04$ ), AB glicocójugados (PROG 1,86 vs. NOPROG 0,69  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0,05$ ) y libres (PROG 1,05 vs. NOPROG 0,49  $\mu\text{M}$ ;  $p = 0,07$  en el límite de la significación). En el análisis pareado, los pacientes PROG presentaban un aumento de concentración y porcentaje de la familia del CA ( $p = 0,02$  y  $p = 0,04$ , respectivamente) y de la familia del ácido desoxicólico ( $p = 0,07$  en el límite de la significación), aumento que se reflejó también en la concentración de AB 12aOH. Además, la concentración de AB no-12aOH en pacientes PROG se mantuvo elevada y estable ( $p = 0,91$ ). Por otro lado, en los sujetos NOPROG, el perfil de todos los AB se mantuvo estable durante el seguimiento, sin mostrar alteraciones en las concentraciones plasmáticas de AB ni en su distribución porcentual.

**Conclusiones:** Las personas AMA+ sin progresión a CBP muestran un perfil sérico de AB estable y no patológico, mientras que aquellas que progresan presentan cambios significativos en el perfil de AB. Los pacientes que progresan presentan a nivel basal unos valores de AB no-12aOH significativamente superiores a los que no progresan, no elevándose una vez establecida la enfermedad, pudiendo ser un marcador precoz de desarrollo de CBP.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### PREDICCIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR COMPLICACIONES HEPÁTICAS DE FORMA NO INVASIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Mònica Pons<sup>1</sup>, Jesús Rivera Esteban<sup>1</sup>, Mang M Ma<sup>2</sup>, Tracy Davyduke<sup>2</sup>, Adèle Delamarre<sup>3,4</sup>, Paul Hermabessière<sup>3</sup>, Julie Dupuy<sup>3</sup>, Grace Lai-Hung Wong<sup>5</sup>, Terry Cheuk-Fung Yip<sup>5</sup>, Grazia Pennisi<sup>6</sup>, Adele Tulone<sup>6</sup>, Calogero Cammà<sup>6</sup>, Salvatore Petta<sup>6</sup>, Victor de Lédinghen<sup>3,4</sup>, Vincent Wai-Sun Wong<sup>5</sup>, Salvador Augustin<sup>1,7</sup>, Juan Manuel Pericàs<sup>1,7</sup>, Juan G. Abraldes<sup>2</sup> y Joan Genescà<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>2</sup>Division of Gastroenterology (Liver Unit), University of Alberta, Edmonton, Canadá. <sup>3</sup>Service d'Hépatologie et de Transplantation hépatique, CHU Bordeaux et BRIC, Bordeaux, Francia. <sup>4</sup>INSERM U1312, Bordeaux University, Bordeaux, Francia. <sup>5</sup>Department of Medicine

and Therapeutics, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, China. <sup>6</sup>Section of Gastroenterology and Hepatology, Dipartimento Di Promozione Della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica Di Eccellenza (PROMISE), University of Palermo, Italia. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**Objetivos:** La predicción individual del riesgo de desarrollar eventos en pacientes con enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es útil tanto para una correcta estratificación pronóstica en práctica clínica como para el diseño de ensayos clínicos. El objetivo del estudio fue desarrollar un modelo basado en elastografía de transición (ET) para la predicción del riesgo individual de desarrollar eventos.

**Métodos:** Diseñamos un estudio multicéntrico retrospectivo utilizando dos cohortes prospectivas de pacientes con EHGNA. Una cohorte, con 2.638 pacientes no seleccionados con EHGNA, fue utilizada como cohorte de desarrollo del modelo y otra cohorte, con 679 pacientes con EHGNA y ET  $\geq 10$  kPa, como cohorte de validación. Los criterios de inclusión fueron tener ET hepática y analítica con un máximo de 3 meses entre pruebas, no haberse descompensado previamente y tener un seguimiento mínimo de 12 meses. Los pacientes con hepatocarcinoma previo o con otras etiologías de hepatopatía fueron excluidos. Los eventos fueron definidos como descompensación clínica, hepatocarcinoma, trasplante hepático y muerte por enfermedad hepática. Utilizamos la regresión de Cox para desarrollar un nuevo modelo basado en ET sola y adaptar los modelos ANTICIPATE (basado en plaquetas y ET) y ANTICIPATE-NASH (basado en plaquetas, ET e índice de masa corporal (IMC)) desarrollados previamente para hipertensión portal clínicamente significativa. Nos basamos en la predicción de eventos a 3 años del seguimiento.

**Resultados:** En la cohorte de desarrollo un 53% eran varones, 61% diabéticos y la mediana de IMC era de 29 kg/m<sup>2</sup>. Un 69% tenía ET < 10 kPa, 18% ET entre 10 y 15 kPa y un 12,9% tenía ET > 15 kPa. Solo 131 pacientes (5%) tenían una ET  $\geq 25$  kPa. En la cohorte de validación el 56,4% eran varones, un 55% diabéticos y tenían una mediana de IMC 31,5 kg/m<sup>2</sup>. El 60% tenía una ET > 15 kPa y 195 pacientes (28,7%) tenían una ET  $\geq 25$  kPa. En la cohorte de desarrollo ocurrieron 45 eventos en una mediana de seguimiento de 27 meses y en la cohorte de validación en una mediana de 31 meses, 77 eventos. Los 3 modelos desarrollados (ET sola, ANTICIPATE-LRE y ANTICIPATE-NASH-LRE) tenían una alta capacidad discriminativa en la cohorte de desarrollo (índice C Harrell 0,91; 0,91 y 0,87, respectivamente). En la cohorte de validación, el modelo de ET sola tuvo una menor discriminación (C Harrell 0,75) comparado con los otros dos modelos, siendo el modelo con mayor capacidad discriminativa el ANTICIPATE-NASH-LRE (C Harrell 0,81). El modelo ANTICIPATE-NASH-LRE mostró una muy buena calibración en la cohorte de validación (índice de calibración integrado 0,016). Con estos resultados desarrollamos una calculadora para calcular el riesgo de presentar eventos hepáticos a 3 años.

**Conclusiones:** El modelo ANTICIPATE-LRE y, especialmente, el modelo ANTICIPATE-NASH-LRE son modelos validados que pueden ser útiles para estimar el riesgo individual de presentar eventos a 3 años en pacientes con EHGNA.