



## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

## Sesión General 3

Moderadoras:

Anabel Fernández (Barcelona)

Ana Matilla (Madrid)

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes  
"Clínica"RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES  
CON CIRROSIS POR COLANGITIS BILIAR PRIMARIA:  
RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

Ana Lucena<sup>1</sup>, Esther Molina<sup>2</sup>, Manuel Hernández-Guerra<sup>3</sup>, Marina Berenguer<sup>4</sup>, Elena Gómez<sup>5</sup>, Marta Casado<sup>6</sup>, Francisco Jorquera<sup>7</sup>, Rosa Morillas<sup>8</sup>, María Luisa García-Buey<sup>9</sup>, Miguel Ángel Simón<sup>10</sup>, María Londoño<sup>11</sup>, Jose Manuel Sousa<sup>1</sup>, Conrado Fernández-Rodríguez<sup>12</sup>, Javier Martínez<sup>13</sup>, Judith Gómez<sup>14</sup>, Antonio Oliveira<sup>15</sup>, Nerea Quintans<sup>16</sup>, Diana Horta<sup>17</sup>, Álvaro Díaz-González<sup>18</sup>, Indira Pérez-Medrano<sup>19</sup>, Carmen Álvarez-Navascues<sup>20</sup> y Javier Ampuero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Torrecardenas, Almería, España. <sup>7</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España. <sup>10</sup>Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, España. <sup>11</sup>Hospital Clínic, Barcelona, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>15</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>16</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>17</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa,

España. <sup>18</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>19</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

**Objetivos:** a) Evaluar el riesgo de descompensación hepática en pacientes con cirrosis por colangitis biliar primaria (CBP) recibiendo primera, segunda o tercera línea de tratamiento; b) Determinar los factores de riesgo asociados a descompensación en pacientes con ácido obéticoico (OCA).

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo del registro COLHAI con 272 pacientes con cirrosis por colangitis biliar primaria. La cirrosis fue definida: a) biopsia; b) ecografía; c) elastografía > 16,9 kPa. Los pacientes se clasificaron según tratamiento de primera línea (ácido ursodesoxicólico, AUCD), segunda línea (AUCD más OCA o fibrato) y tercera línea (AUCD más OCA más fibrato). Se recogieron descompensaciones y *exitus* durante el seguimiento desde el inicio de cada tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron pacientes con AUCD = 173, AUCD + OCA = 37, AUCD + fibrato = 39, y AUCD + OCA + fibrato = 23. Las características basales se muestran en la tabla. Descompensación por 100 personas-año: a) AUCD, 2,73 (eventos = 47; seguimiento: 10,1 años); b) AUCD + OCA, 11,1 (eventos = 10; seguimiento: 2,5 años); c) AUCD + OCA incluyendo también aquellos con triple terapia, 12,1 (eventos = 17; seguimiento: 2,42 años); d) AUCD + fibrato 5,8 (eventos = 8; seguimiento: 3,54 años); e) AUCD + fibrato incluyendo también aquellos con triple terapia, 6,83 (eventos = 15; seguimiento: 3,59 años). Niveles de bilirrubina (OR 2,43 (IC95% 1,09-5,46; p = 0,031), albúmina (OR 0,09 (IC95% 0,01-0,66; p = 0,018) y diabetes (OR 11,35 (IC95% 1,94-66,36; p = 0,007) se asociaron con descompensación en pacientes con OCA (ROC 0,89 (IC95% 0,80-0,98; p = 0,0001)). Quince pacientes con OCA suspendieron el tratamiento (7 por progresión y 8 por efecto adverso).

**Conclusiones:** Los pacientes con cirrosis por CBP en doble y triple terapia están en mayor riesgo de progresión, probablemente por tener mayor tasa de descompensación previa. Los niveles de albúmina, bilirrubina y la presencia de diabetes predicen el riesgo de descompensación en pacientes con OCA.

Characteristic	AUDC (n=173)	AUDC + OCA (n=60) (including double and triple therapy)	AUDC + Fibrates (n=62) (including double and triple therapy)
Female sex	86.7% (150/173)	93.3% (56/60)	95.2% (59/62)
Age, years ± SD	68.3 ± 13.1	61 ± 11.3	60.5 ± 11.9
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	23.1% (40/173)	25% (15/60)	22.6% (14/62)
Arterial Hypertension	37.6% (65/173)	15% (9/60)	21% (13/62)
Type 2 Diabetes Mellitus	20.2% (35/173)	18.3% (11/60)	16.1% (10/62)
Dyslipidemia	30.1% (52/173)	48.3% (29/60)	45.2% (28/62)
AST ± SD (IU/L)	70 ± 121	58 ± 83	55 ± 43
ALT ± SD (IU/L)	64 ± 91	51 ± 48	48 ± 36
GGT ± SD (IU/L)	200 ± 212	136 ± 118	178 ± 156
Alkaline phosphatase ± SD (IU/L)	287 ± 382	251 ± 165	241 ± 143
Bilirubin ± SD (mg/dL)	1.05 ± 1.65	1.20 ± 0.97	1.54 ± 1.53
Albumin ± SD (g/dL)	3.98 ± 0.53	4.04 ± 0.44	4.06 ± 0.43
Creatinine ± SD (mg/dL)	0.80 ± 0.28	0.75 ± 0.26	0.69 ± 0.17
Platelet count ± SD (x 10 <sup>9</sup> /L)	170 ± 79	172 ± 90	190 ± 90
INR ± SD	1.08 ± 0.32	1.09 ± 0.3	1.05 ± 0.22
Decompensated cirrhosis	0% (0/173)	13.3% (8/60)	6.5% (4/62)
Transient elastography (kPa)	19.5 ± 14.3	24.5 ± 17.5	26.4 ± 18.4
Overlap syndrome	16.2% (28/173)	23.3% (14/60)	29% (18/62)

## Cáncer de hígado “Básica”

### IDENTIFICATION AND EXPERIMENTAL VALIDATION OF DRUGGABLE EPIGENETIC TARGETS IN HEPATOBLASTOMA

Alex Clavería-Cabello<sup>1</sup>, Jose Maria Herranz<sup>1,2</sup>, Maria Ujue Latasa<sup>1,2</sup>, Maria Arechederra<sup>1,2,3</sup>, Iker Uriarte<sup>1,2</sup>, Antonio Pineda-Lucena<sup>4</sup>, Felipe Prosper<sup>3,5</sup>, Pedro Berraondo<sup>6,7</sup>, Cristina Alonso<sup>8</sup>, Bruno Sangro<sup>2,3,9</sup>, Jose Juan Garcia Marín<sup>2,10</sup>, Maria Luz Martinez Chantal<sup>12,11</sup>, Sergio Ciordia<sup>12</sup>, Fernando Jose Corrales<sup>2,12</sup>, Jessica Zucman-Rossi<sup>13</sup>, Emilie Indersie<sup>14</sup>, Stefano Cairo<sup>14,15</sup>, Montserrat Domingo-Sabat<sup>16</sup>, Laura Zanatto<sup>17</sup>, Pau Sancho-Bru<sup>2,17</sup>, Carolina Armengol<sup>2,16</sup>, Carmen Berasain<sup>1,2</sup>, Maite Garcia Fernandez-Barrena<sup>1,2</sup> and Matias A. Ávila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Program of Hepatology, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>2</sup>Ciberehd, ISCIII, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra, IdISNA, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Molecular Therapeutics Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>5</sup>Oncohematology Program, CIMA, CCUN, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>6</sup>Immunology and Immunotherapy Program, CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>7</sup>CIBERonc, ISCIII, Madrid, Spain. <sup>8</sup>OWL Metabolomics, Derio, Spain. <sup>9</sup>Hepatology Unit, CCUN, Navarra University CLINIC, Pamplona, Spain. <sup>10</sup>Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM) University of Salamanca, IBSAL, Salamanca, Spain. <sup>11</sup>Liver Disease Laboratory, Centre for Cooperative Research in Biosciences (CICBioGune) Basque Research and Technology Alliance (BRTA) Derio, Spain. <sup>12</sup>Functional Proteomics Laboratory, CNB, CSIC, Madrid, Spain. <sup>13</sup>Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, INSERM, Paris, France. <sup>14</sup>XenTech Evry-Courcouronnes, France. <sup>15</sup>Champions Oncology, Rockville, MD, USA. <sup>16</sup>Childhood Liver Oncology Group, Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPCC) Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP) Badalona, Spain. <sup>17</sup>Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

**Introduction and objectives:** Hepatoblastoma (HB) is the most frequent childhood liver cancer. Patients with aggressive tumors have limited therapeutic options; therefore, a better understand-

ing of HB pathogenesis is needed to improve treatment. HB have a very low mutational burden; however, epigenetic alterations are increasingly recognized. We aimed to identify epigenetic regulators consistently dysregulated in HB and to evaluate the therapeutic efficacy of their targeting in clinically relevant models.

**Methods:** We performed a comprehensive transcriptomic analysis of 180 epigenetic genes. Data from fetal, pediatric, adult, peritumoral (n = 72) and tumoral (n = 91) tissues were integrated. Selected epigenetic drugs were tested in HB cells. The most relevant epigenetic target identified was validated in primary HB cells, HB organoids, a PDX model, and a genetic HB mouse model induced by hydrodynamic tail vein injection of plasmids coding for DN90-b-catenin and S127A-Yap1. Transcriptomic, proteomic and metabolomic mechanistic analyses were implemented.

**Results:** Altered expression of genes regulating DNA methylation and histones modifications was consistently observed in association with molecular and clinical features of poor prognosis. The histone methyl-transferase G9a was markedly upregulated in tumors with epigenetic and transcriptomic traits of increased malignancy. Pharmacological targeting of G9a significantly inhibited HB cells, organoids and PDX's growth. Development of HB induced by oncogenic forms of b-catenin and YAP1 was ablated in mice with hepatocyte-specific deletion of G9a. We observed that HB undergo significant transcriptional rewiring in genes involved in amino acids metabolism and ribosomal biogenesis. G9a inhibition counteracted these pro-tumorigenic adaptations. Mechanistically, G9a targeting potently repressed the expression of c-MYC and ATF4, master regulators of HB metabolic reprogramming.

**Conclusions:** HBs display marked changes in the expression of epigenetic genes. Among them, G9a and DNMT1 are concomitantly upregulated in association with tumor aggressiveness. Pharmacological targeting of G9a/DNMT1 potently quells HB growth. Inhibition of G9a/DNMT1 abrogates the c-MYC and ATF4-mediated metabolic reprogramming that supports cancer cell survival. Our findings underscore the relevance of epigenetic alterations in HB and emphasize the potential of epigenetic drugs in the systemic treatment of this malignancy.

## Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

### EVALUATION OF FACTORS DEFINING THE RISK OF A FIRST EPISODE OF OVERT HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN CIRRHOSIS

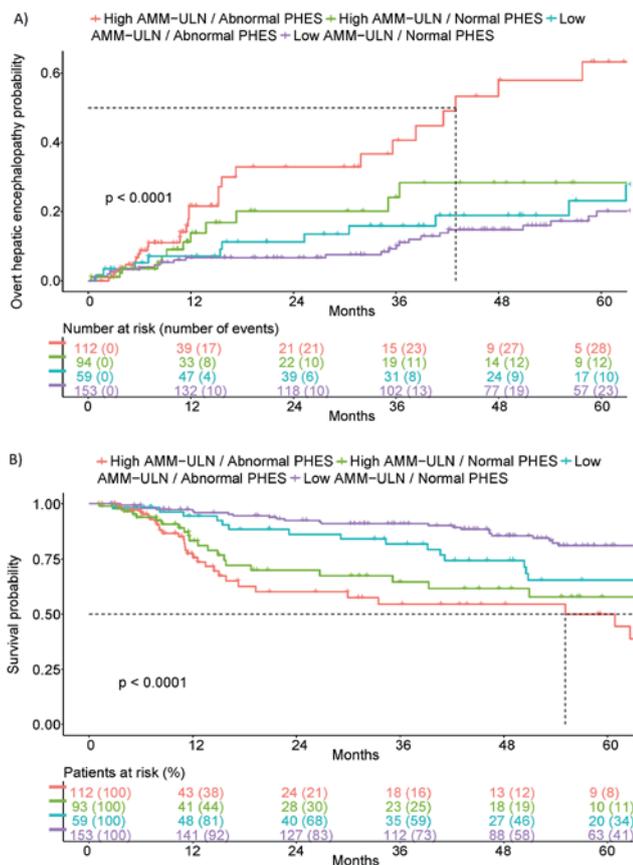
Maria Pilar Ballester<sup>1,2</sup>, Alessandra Fiorillo<sup>2</sup>, Juan Antonio Carbonell-Asins<sup>2</sup>, Javier Ampuero<sup>3</sup>, Annarein J.C. Kerbert<sup>4</sup>, Thomas H. Tranah<sup>5</sup>, Karen L. Thomsen<sup>6</sup>, Debbie L. Shawcross<sup>5</sup>, María Desamparados Escudero<sup>1</sup>, Carmina Montoliu<sup>2,7</sup>, Manuel Romero-Gómez<sup>8</sup> and Rajiv Jalan<sup>4,9</sup>

<sup>1</sup>Digestive Disease Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain. <sup>2</sup>INCLIVA Biomedical Research Institute, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Ciberehd, Universidad de Sevilla, Spain. <sup>4</sup>Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Campus, London, United Kingdom. <sup>5</sup>Institute of Liver Studies, Department of Inflammation Biology, School of Immunology and Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, United Kingdom. <sup>6</sup>Department of Hepatology and Gastroenterology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark. <sup>7</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Valencia, Spain. <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Ciberehd, Universidad de Sevilla, Spain. <sup>9</sup>European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF CLIF).

**Introduction and objectives:** Psychometric tests are recommended as methods of choice to stratify cirrhotic patients for the risk of future overt hepatic encephalopathy (OHE) but their accuracy is limited. Hyperammonaemia is central in the pathogenesis of hepatic encephalopathy, but its predictive utility is unknown. This study aimed to determine the role of psychometric tests and ammonia levels to stratify the risk of the first episode of OHE in outpatients with cirrhosis.

**Methods:** This observational, prospective study included 426 outpatients with no history of OHE from 3 liver units followed for a median of 2.5 years. Psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) < -4 or critical flicker frequency (CFF) < 39 was considered abnormal. Ammonia was measured on the same day and corrected to the upper limit of normal (AMM-ULN) for the reference laboratory. Kaplan-Meier curves were constructed to evaluate time to development of OHE and mortality according to test performance and ammonia levels. Multivariable frailty competing risk analyses were performed to predict development of OHE and mortality.

**Results:** Significant differences were found in time to OHE (log-rank  $p < 0.001$ ) and mortality (log-rank  $p < 0.001$ ), with the highest risk for OHE and mortality in patients with high AMM-ULN and either abnormal (HR = 4.4; 95%CI = 2.4-8.1;  $p < 0.001$  and HR = 5.1; 95%CI = 3.01-8.5;  $p < 0.001$ ) or normal PHES (HR = 2.2; 95%CI = 1.1-4.5;  $p = 0.036$  and HR = 2.9; 95%CI = 1.7-5.3;  $p < 0.001$  vs. low AMM-ULN and normal PHES) (Fig. 1). On multivariable analysis, AMM-ULN but not PHES or CFF was an independent predictor for development of OHE and mortality ( $p = 0.015$  and  $p = 0.008$ , respectively). The best model to predict future OHE included sex, diabetes, albumin, creatinine and AMM-ULN.



**Conclusions:** Ammonia is an independent predictor for the first episode of OHE and mortality in outpatients with cirrhosis, which performed significantly better than PHES and CFF.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Básica"

### PAPEL DE LOS LINFOCITOS T Y B EN EL MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA BIOQUÍMICA TRAS LA RETIRADA DE LA INMUNOSUPRESIÓN EN HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1 (HAI-1)

Georgios Koutsoudakis<sup>1</sup>, Elena Perpiñan<sup>2</sup>, Laura-Patricia Llovet<sup>1</sup>, Thais Leonel<sup>1</sup>, Yasmin Roldán Piñeros<sup>1</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>3</sup>, Mar Riveiro-Barciela<sup>4</sup>, Ignasi Olivas<sup>1</sup>, Mercè Roget<sup>5</sup>, Sergio Rodríguez-Tajes<sup>1</sup>, Alberto Sánchez-Fueyo<sup>2</sup> y María-Carlota Londoño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España. <sup>2</sup>Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Medical Research Council (MRC) Centre for Transplantation, School of Immunology & Microbial Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, Reino Unido. <sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>4</sup>Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>5</sup>Consorti Sanitari de Terrassa, España.

**Introducción:** A largo plazo, el tratamiento inmunosupresor se asocia con una elevada tasa de efectos adversos y disminuye la calidad de vida de los pacientes con HAI-1. Sin embargo, la retirada de la inmunosupresión (RI) en estos pacientes es controvertida y se asocia con una elevada tasa de recaída (25-100%). Ningún estudio ha explorado el efecto de la RI en la respuesta inmune.

**Objetivos:** Estudiar el repertorio de linfocitos B y T (incluyendo células T antígeno-específicas) en pacientes sometidos a la RI y determinar su papel en el mantenimiento de la respuesta bioquímica (RB, transaminasas e IgG normal) tras la retirada.

**Métodos:** Diseño del estudio: se incluyeron 37 pacientes en RB durante al menos 3 años, y biopsia hepática sin actividad (mHAI < 3) sometidos a RI en un ensayo clínico prospectivo multicéntrico. Se aislaron las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) antes del inicio de la RI (basal), cada mes durante el primer año y posteriormente cada 3 meses. Las CMSP basales y en el momento de la recaída (o similar en pacientes que permanecían en RB) se analizaron por citometría de flujo espectral de alta dimensión y agrupamiento no supervisado. Además, se estimularon *in vitro* con antígenos hepáticos (receptor de asialoglicoproteína y proteína relacionada con la proteína 1 que interactúa con la huntingtina) durante 18h y posteriormente se analizaron con citometría de flujo para identificar células T antígeno-específicas (CD154/CD69 en CD4+, CD137/CD69 en CD8+ y CD137/GARP en células T reguladoras, Tregs).

**Resultados:** 21 (57%) pacientes mantuvieron la RB y 16 (43%) presentaron una recaída. A nivel basal, se observó una frecuencia más elevada de células B (CD19+) precursoras de la zona marginal transicional 2 inmaduras (T2-MZP) y plasmablastos tempranos en pacientes que permanecieron en RB en comparación con aquellos que presentaron una recaída ( $p = 0,02$  y  $p = 0,03$ , respectivamente). La frecuencia de las subpoblaciones de células B transicionales (T1, T2, T2-MZP y T3) y de plasmablastos tempranos aumentaron significativamente después de la RI en ambos grupos y se correlacionaron positivamente con ALT en suero y los niveles de IgG ( $p < 0,01$ ). Por el contrario, la frecuencia de las células B de memoria disminuyó ( $p < 0,01$ ). No se encontraron diferencias significativas en las diferentes subpoblaciones de células T. Sin embargo, los pacientes que permanecieron en RB presentaban un aumento significativo en la frecuencia de células T reguladoras antígeno-específicas durante el seguimiento (Tregs) que no se observó en los pacientes que presentaron una recaída.

**Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren una activación de células B en todos los pacientes con HAI-1 después de la RI, la cual puede explicar el riesgo elevado de la recaída. Sin embargo, las Tregs parecen tener un rol importante en el mantenimiento de la RB, y pueden ser la base para diseñar estrategias de expansión de Tregs con el fin de la inducción de tolerancia en HAI-1.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

### GTX-011 MEJORA LA FIBROSIS Y EL FENOTIPO DE LA CÉLULA ESTRELLADA EN UN MODELO TRIDIMENSIONAL DE LÁMINAS HEPÁTICAS HUMANAS

María Andrés-Rozas<sup>1</sup>, Zoe Boyer-Díaz<sup>1</sup>, Eugènia Ruiz-Cánovas<sup>2</sup>, Sergi Guixé-Muntet<sup>3,4</sup>, Peio Aristu-Zabalza<sup>1</sup>, Juan José Lozano<sup>4</sup>, Raúl Pastó<sup>3</sup>, Noemí García-Delgado<sup>2</sup>, Jaume Mercader<sup>2</sup>, Jaime Bosch<sup>3,4</sup> y Jordi Gracia-Sancho<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Liver Bioservices, Barcelona, España. <sup>2</sup>GAT Therapeutics, Barcelona, España. <sup>3</sup>Liver Vascular Biology Research Group, IDIBAPS, Barcelona, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD).

**Introducción:** GTX-011 es un fármaco *first-in-class* con un innovador mecanismo de acción: un modulador alostérico no esteroide de la superfamilia de receptores nucleares 3C. En un estudio previo, demostramos que el tratamiento con GTX-011 confería efectos beneficiosos sobre la hipertensión portal y la fibrosis hepática en un modelo preclínico de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) a través de la desactivación de las células estrelladas hepáticas (HSC) y la restauración del fenotipo endotelial. El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de GTX-011 en Precision-Cut Liver Slices (PC LS) de tejido hepático humano, un modelo *ex vivo* tridimensional que mantiene la arquitectura y composición celular del hígado, constituyendo un punto intermedio entre la investigación experimental y la clínica.

**Métodos:** Se generaron PC LS a partir de hígado humano procedentes de resecciones y se cultivaron individualmente en presencia de GTX-011 (1  $\mu$ M o 10  $\mu$ M) o vehículo (DMSO 0,1%) durante 24h. Las alteraciones en la expresión génica de las PC LS se evaluaron mediante RNAseq (n = 6/grupo). Además, se llevó a cabo un análisis bioinformático de gene deconvolution, combinando los datos de nuestro RNAseq con datos de *single-cell* RNAseq disponibles en la literatura, para entender los cambios en el fenotipo de cada tipo celular en respuesta a tratamiento.

**Resultados:** Las PC LS tratadas con GTX-011 1  $\mu$ M y 10  $\mu$ M presentaron un total de 723 y 866 genes diferencialmente expresados (p < 0,05, fc > 1,5), respectivamente, de los cuales 345 fueron comunes en ambas concentraciones. El análisis transcriptómico reveló que el tratamiento con GTX-011 promovió la desactivación de las HSC y la inhibición de las vías profibrogénicas. Concretamente, se observó la infrarregulación de marcadores de activación y proliferación de las HSC ( $\alpha$ -sma, desmina), la sobreexpresión de enzimas de remodelación de la matriz extracelular (mmp1, mmp3, mmp10, mmp14), así como una menor expresión de sus inhibidores (timp3, timp4). Por último, se observó una reducción de los niveles de expresión de colágeno (col6a6, col14a1). Por otro lado, el análisis de gene *deconvolution* confirmó que GTX-011 actúa principalmente sobre las HSC, disminuyendo su proporción celular en comparación al vehículo y promoviendo su desactivación. Dichos efectos se asociarían a la activación de vías apoptóticas definidas por la sobreexpresión de TRAIL, fas, fas-L, casp10, casp8, casp3, casp9, BAX/BAK, así como la reducción de marcadores de activación incluyendo sox9 y desmina.

**Conclusiones:** Este estudio demuestra por primera vez el efecto antifibrótico de GTX-011 en tejido hepático humano, confirmando los resultados obtenidos previamente en un modelo preclínico de NASH y alentando su evaluación clínica como tratamiento para esta enfermedad.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

### AUMENTO EN LA FRECUENCIA Y LA MORTALIDAD DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA EN ESPAÑA TRAS LA PANDEMIA COVID-19. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HEPATOPATÍA POR ALCOHOL (REHALC)

Jordi Gratacós-Ginès<sup>1</sup>, Pilar Ruz Zafra<sup>2</sup>, Míriam Celada<sup>3</sup>, Aina Martí-Carretero<sup>4</sup>, Edilmar Alvarado-Tapias<sup>5</sup>, Rosa Martín-Mateos<sup>6</sup>, Joaquín Cabezas<sup>7</sup>, Luis-Enrique Frisancho<sup>8</sup>, Sonia García García<sup>9</sup>, Mónica Barreales<sup>10</sup>, Javier Tejedor<sup>11</sup>, Sergio Vázquez<sup>12</sup>, Nuria Cañete Hidalgo<sup>13</sup>, Carlos Fernández-Carrillo<sup>14</sup>, María Valenzuela<sup>15</sup>, David Martí-Aguado<sup>16</sup>, Diana Horta<sup>17</sup>, Lorena Jara<sup>18</sup>, Vanesa Bernal<sup>19</sup>, Silvia Acosta<sup>20</sup>, Tomás Artaza<sup>21</sup>, José Pinazo<sup>22</sup>, Carmen Villar<sup>23</sup>, Ana Clemente-Sánchez<sup>24</sup>, Ester Badia<sup>25</sup>, Conrado Fernández<sup>18</sup>, Victoria Aguilera<sup>9</sup>, Pau Sancho-Bru<sup>26</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>4</sup>, Santiago Tomé<sup>27</sup>, Joan Caballería<sup>1</sup> y Elisa Pose<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>4</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. <sup>12</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España. <sup>13</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España. <sup>15</sup>Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España. <sup>16</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>17</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. <sup>18</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>21</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. <sup>23</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca, España. <sup>24</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>25</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>26</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España. <sup>27</sup>Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

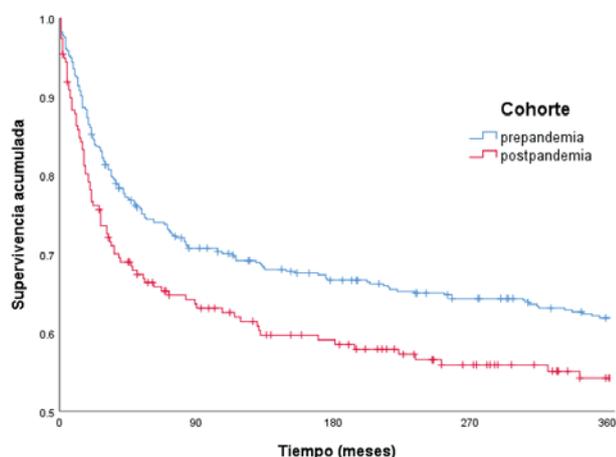
**Objetivos:** El consumo de alcohol ha aumentado desde la pandemia COVID-19. Se desconoce el impacto que ha tenido este aumento del consumo en la presentación de enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol en España. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la pandemia en la epidemiología y presentación de la hepatitis alcohólica (HA) en España.

**Métodos:** Análisis retrospectivo de todos los casos de HA diagnosticados mediante los criterios de “HA probable” del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, entre enero de 2016 y diciembre de 2021, en 30 centros españoles. El inicio de la pandemia se marcó en marzo de 2020 y se establecieron dos cohortes: cohorte prepandemia (enero 2016-febrero 2020) y cohorte pos-

tpandemia (marzo 2020-diciembre 2021). Se comparó la frecuencia y características de los casos entre las cohortes y se realizó un análisis de supervivencia.

**Resultados:** Hubo 724 ingresos por HA en la cohorte prepandemia y 460 en la cohorte pospandemia. La ratio de admisiones fue mayor en la cohorte pospandemia con 20,9 HA/mes comparado con 14,5 HA/mes en la cohorte prepandemia ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en edad, proporción de mujeres y gravedad definida por MELD entre las dos cohortes. Se observó un aumento de la frecuencia de casos de HA grave (MELD  $> 20$ ) postpandemia respecto al periodo prepandemia (10,9 vs. 7,5 HA grave/mes,  $p = 0,001$ ). Los casos de HA grave de la cohorte postpandemia presentaron mayor proporción de AKI (24 vs. 32%,  $p = 0,024$ ) y ACLF avanzado ( $\geq$  Grado 2; 13 vs. 20%,  $p = 0,010$ ), con mayor porcentaje de fracaso renal (9 vs. 15%,  $p = 0,022$ ) y hemodinámico (11 vs. 17%,  $p = 0,024$ ). Además, la cohorte pospandemia presentó mayor mortalidad a 1 año (38 vs. 44%,  $p = 0,033$ ), determinada por un incremento en la mortalidad intrahospitalaria (17 vs. 27%,  $p < 0,001$ ).

SUPERVIVENCIA DE LA HA GRAVE A UN AÑO



**Conclusiones:** la pandemia COVID-19 ha tenido un impacto relevante en la epidemiología de la HA en España, resultando en un incremento del número de casos y de la mortalidad.

## Complicaciones de las cirrosis "Clínica"

### INFLUENCIA DE LA DESCOMPENSACIÓN RECURRENTE SOBRE LA SUPERVIVENCIA EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE LA CIRROSIS DESCOMPENSADA

Marta Garcia-Guix, Ana Brujats, Claudia Pujol, Edilmar Alvarado Tapias, Berta Cuyàs, María Poca, Xavier Torras, Angels Escorsell y Cándid Villanueva Sánchez

Hospital de Santa Creu i Sant Pau

**Introducción:** En la cirrosis descompensada se distinguen tres estadios con diferente pronóstico: hemorragia varicosa (HV) sin otras descompensaciones (HV-sola), ascitis sin HV (Ascitis-sola) y HV con ascitis ( $\pm$  EH) (HV + ascitis). El desarrollo de descompensación recurrente (DR) empeora el pronóstico, pero no ha sido bien caracterizada su influencia pronóstica sobre cada estadio inicial. **Objetivo:** establecer la influencia de la DR en la supervivencia de cada estadio de cirrosis descompensada e identificar predictores de DR.

**Métodos:** Evaluamos una cohorte de pacientes con cirrosis y HV, agrupados según si tenían ascitis previa ( $\pm$  EH) o solo tenían HV, y otra cohorte con ascitis y varices de riesgo sin HV previa. Diferenciamos en cada grupo a los pacientes según si presentaron DR durante el seguimiento o no. En todos se practicó un estudio hemodinámico basal. Posteriormente se inició tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes (con ligadura-endoscópica en aquellos con HV) y se repitió la hemodinámica 1-2 meses después para evaluar la respuesta. En cada grupo, se investigó la probabilidad de supervivencia sin trasplante (TOH), con o sin DR, y los factores predictivos de DR.

**Resultados:** Incluimos consecutivamente 476 pacientes: 103 con HV-sola, 186 con HV + ascitis ( $\pm$  EH), y 187 pacientes con ascitis-sola. Tanto la función hepática como el GPP basales, empeoraron progresivamente del grupo con HV-sola al de ascitis-sola y de este al de HV + ascitis ( $\pm$  EH). Durante un seguimiento de 32m (RIQ, 12-58), tanto el riesgo de muerte como el de desarrollar DR fueron mayores en el grupo ascitis-sola vs. HV-sola y mayores en el grupo con HV + ascitis respecto a los otros dos. Al evaluar los grupos según si presentaron DR, en pacientes sin DR observamos una probabilidad de supervivencia sin TOH similar en los 3 grupos ( $\geq 95\%$  a 1-año y  $\geq 83\%$  a 3-años). En aquellos con DR dicha probabilidad fue significativamente inferior, en cada grupo, respecto aquellos sin DR (y fue  $< 70\%$  a 3-años) y fue inferior en el grupo con HV + ascitis (de 37% a 3a) que en los otros dos grupos. El descenso del GPP fue el parámetro con mejor capacidad predictiva independiente de DR en los 3 grupos mediante regresión de Cox con riesgo competitivo.

**Conclusiones:** En la cirrosis descompensada, el riesgo de mortalidad es moderado y similar con cada tipo de descompensación (hemorragia, ascitis o ambas), hasta que ocurre una descompensación recurrente. Con cada descompensación inicial, el riesgo de mortalidad es mayor en pacientes con descompensación recurrente. La ausencia de descenso del GPP es el principal factor de riesgo de descompensación recurrente. Todo ello sugiere que una reducción eficaz del GPP (p.e. con TIPS), podría evitar la descompensación recurrente y mejorar la supervivencia en la cirrosis descompensada sin respuesta a  $\beta$ -bloqueantes.