

COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

Sesión General 5

Moderadoras:

Teresa Cardoso (Bilbao)

Christie Perello (Madrid)

Trasplante hepático "Clínica"

EVALUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA SILENTE CON EXPLORACIONES FUNCIONALES Y ANATÓMICAS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS DE UN PROTOCOLO ESTRATIFICADO DE ACUERDO AL RIESGO

Giulia Pagano¹, Judit Mestres², Julia Martínez-Ocon³, Salvatore Brugaletta⁴, Sergio Rodríguez-Tajes¹, Pablo Ruiz¹, Jordi Colmenero¹ y Gonzalo Crespo¹¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona, España.²Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona, España.³Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁴Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Introducción: Existen incertezas acerca de la mejor manera de realizar la evaluación de la coronariopatía silente en candidatos a trasplante hepático (TH). Nos planteamos evaluar la capacidad de un protocolo que utiliza, en función del riesgo basal, exploraciones funcionales (test de estrés) y anatómicas (cuantificación del calcio coronario [CACS] por TC, y angiografía por TC [CTCA]) para diagnosticar coronariopatía silente antes del TH y predecir la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) post-TH.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo que incluyó a todos los pacientes evaluados para TH entre 7/2015 y 9/2020. El protocolo de evaluación de la coronariopatía silente incluyó, en función de

los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) a) ninguna exploración específica; b) CACS seguido de CTCA; o c) test de estrés. Se realizó coronariografía invasiva en función de los hallazgos de los test no invasivos. Se evaluó la asociación entre los resultados de test no invasivos y los hallazgos de la coronariografía, así como la capacidad de aquéllos para predecir la incidencia de ECV (arritmia, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, ictus, arteriopatía periférica) durante los dos primeros años post-TH.

Resultados: Durante el periodo de estudio, se evaluó a 634 candidatos y 351 de ellos recibieron un TH. Entre los candidatos, se realizó como test primario CACS en 244 (39%) y test de estrés en 81 (13%, la mayoría ecocardiograma de estrés con dobutamina), mientras que en 309 (49%) no se indicaron exploraciones específicas. Se realizó coronariografía invasiva en 122 pacientes. La prevalencia de CACS = 0 (ausencia de calcificaciones) fue del 22%, mientras que se objetivaron calcificaciones coronarias severas (CACS \geq 400) en el 26% de pacientes. La mayoría de ecocardiogramas con dobutamina (61%) fueron no diagnósticos, y un mínimo número de test de estrés fue positivo. La prevalencia de lesiones significativas en la coronariografía invasiva fue del 23%, y no se asoció con el resultado de CACS, los hallazgos del CTCA ni los test de estrés. Entre los pacientes que recibieron TH, la incidencia acumulada de ECV a 2 años fue del 12%. La incidencia más baja fue en pacientes sin indicación de exploraciones específicas para la coronariopatía silente (7%) y la más alta (38%) en pacientes con CACS preTH \geq 400 ($p < 0,001$). En el análisis multivariante ajustado, CACS preTH \geq 400 y la indicación de test de estrés fueron predictores independientes de ECV post-TH.

Conclusiones: A pesar de asociarse de manera escasa con la presencia de coronariopatía silente antes del TH, un CACS elevado identifica con precisión a pacientes con TH en mayor riesgo de presentar ECV tras el TH, probablemente reflejando su rol como biomarcador de aterosclerosis sistémica. Además, los test de estrés son poco útiles en candidatos a TH. Nuestros resultados pueden contribuir a actualizar las guías clínicas de evaluación cardiovascular de candidatos a TH.

Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

EL RIVAROXABÁN MEJORA LA PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE TRASPLANTE Y DESCOMPENSACIÓN, EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA MODERADA. ESTUDIO DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO

Angela Puente¹, Fanny Turón^{2,3}, Javier Martínez^{2,4}, Jose Ignacio Fortea¹, Manuel Hernández Guerra⁵, Edilmar Alvarado^{3,6}, Mónica Pons⁷, Marta Magaz^{2,3}, Elba Llop⁸, Carmen Alvarez Navascués⁹, Jose Castellote¹⁰, Marina Berenguer¹¹, Helena Masnou^{3,12}, Rafael Bañares^{3,13}, Marta Casado¹⁴, Javier Ampuero¹⁵, Georgina Casanovas¹⁶, Carlos Redondo Figueras¹, Manuel Rodríguez⁹, Victoria Aguilera¹¹, Patricia Huelin¹, Luis Tellez^{3,4}, Dalia Morales Arráez⁵, Anna Baiges^{2,3}, Virginia Hernandez Gea^{2,3}, Christie Perello⁸, Jose Luis Calleja⁸, Joan Genesca⁷, Candid Villanueva⁶, Carlos Gonzalez -Alayón⁵, Agustín Albillos^{3,4}, Javier Crespo¹ y Juan Carlos García Pagán^{2,3}

¹Unidad de Hepatología, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

²Laboratorio de Hemodinámica hepática, Liver Unit, Hospital Clínica IDIBAPS, Barcelona, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁴Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid, España.

⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

⁶Unidad de Sangrantes, Servicio de Patología Digestiva, Hospital Santa Creu i San Pau, Barcelona, España.

⁷Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

⁸Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

⁹Servicio de Digestivo, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España.

¹⁰Servicio de Digestivo, Hospital Bellvitge, Barcelona, España.

¹¹Servicio de Digestivo, Hospital La Fe, Valencia, España.

¹²Unidad de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España.

¹³Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

¹⁴Servicio de Digestivo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España.

¹⁵Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

¹⁶Medical Statistics Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Estudios observacionales y un estudio prospectivo no doble ciego han sugerido que el tratamiento anticoagulante disminuye la probabilidad de presentar complicaciones de la hipertensión portal (HTP) y mejora la supervivencia de pacientes con cirrosis. Sin embargo, la anticoagulación no se ha introducido en la práctica clínica, siendo necesarios estudios adicionales. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del anticoagulante directo rivaroxabán en pacientes con cirrosis.

Métodos: Estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (EudraCT: 2014-005523-27), en pacientes cirróticos con HTP e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh: 7-10) comparando rivaroxabán 10 mg/24 horas vs. placebo durante 24 meses. El objetivo principal fue un evento compuesto de muerte/trasplante o desarrollo de complicaciones de la HTP (ascitis grado > II, encefalopatía grado > II o hemorragia por HTP). Se realizó un análisis por intención de tratamiento (mITT) y por protocolo (PP).

Resultados: Se incluyeron 90 pacientes (edad media: 58,1 ± 7,6 años; 82,2% varones; Child-Pugh: 7,4 ± 0,8; MELD: 12,4 ± 2,5; 86,7% cirrosis alcohólica), la mediana de seguimiento fue de 10,1 (0,4-24) meses. 49 recibieron placebo (P) y 41 rivaroxabán (R) sin diferencias en las características basales. En el análisis por mITT, 34 pa-

cientes desarrollaron el objetivo principal compuesto, 23 (46,9%) en el grupo P vs. 11 (26,8%) en el grupo R. La incidencia acumulada del evento principal a 1 y 2 años fue del 34% y 46,9% en el grupo P vs. 19,5% y 26,8% en el grupo R (log-rank; p = 0,069). Esta diferencia alcanzó significación estadística al ajustar el efecto del tratamiento por el score de Child-Pugh (HR = 0,466 [IC95% 0,222-0,980] p = 0,044). Este efecto beneficioso era especialmente relevante en el subgrupo de pacientes Child-Pugh B7 (n = 66), donde R mejoró de forma marcada la supervivencia libre de eventos (HR: 0,292 [IC95% 0,098-0,870] p = 0,027). Tanto en la cohorte global como en el subgrupo Child-Pugh B7, el beneficio principal recae en la prevención de la ascitis (log-rank; p = 0,056 y p = 0,026). Doce pacientes (8 en P y 4 en R) mostraron desviación del protocolo por incumplimiento terapéutico. En el análisis PP (n = 78 pacientes (41 P; 37 R), el evento principal se alcanzó en 19 pacientes (38,7%) en el grupo P vs. 9 (21,9%) en grupo R (log-rank; p = 0,05). Treinta y un pacientes (23,7%) presentaron un efecto adverso hemorrágico (R: n = 22 vs. P: n = 9) [OR 3,34 (IC95% 1,36-7,74) p = 0,008]. No hubo diferencias entre los grupos en eventos hemorrágicos graves [R (n = 6) vs. P (n = 2), OR 1,31 (IC95% 0,21-8,12, p = 0,768)]. Se registró una muerte asociada a hemorragia grave (hemoperitoneo) en el grupo P.

Conclusiones: En pacientes con cirrosis con insuficiencia hepática moderada, el tratamiento con rivaroxabán mejora la supervivencia libre de complicaciones de la HTP, sin incrementar de forma significativa los eventos hemorrágicos graves.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

MICROVESÍCULAS DE ORIGEN ENDOTELIAL Y PLAQUETARIO COMO BIOMARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (EHMET)

Sheila Gato, Rocío Muñoz Hernández, Rocío Montero Vallejo, María del Carmen Rico, Vanesa García Fernández, Ángela Rojas, Antonio Gil Gómez, Javier Gallego, Rocío Gallego Durán, Douglas Maya Miles, Javier Ampuero y Manuel Romero Gómez

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío; SeLiver Group, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US), Departamento de Medicina Universidad de Sevilla; CIBEREHD, Sevilla, España.

Objetivos: Evaluar el nivel de microvesículas (PMVs y EMVs) en pacientes con EHmet y estudiar su relación con el riesgo cardiovascular (RCV).

Métodos: 97 pacientes diagnosticados mediante biopsia hepática y clasificados según el SAF score en esteatosis (EST) o esteatohepatitis (EH). Evaluamos la presencia de aterosclerosis subclínica mediante el índice tobillo brazo (ITB) y el índice de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Cuantificamos las PMVs (AV+CD31+CD41+), EMVs (AV+CD31+CD41+) y EMVs activadas (AV+CD62e+) en plasma heparina por citometría de flujo.

Resultados: Las características de los pacientes se representan en la Tabla 1. No observamos diferencias en la proporción de pacientes con ITB y ASCVD patológicos entre los distintos grupos de EHmet. En cambio, las PMVs (AV+ CD41+) están incrementadas en pacientes con EH vs. EST (p = 0,02) (fig. 1a), aunque los niveles de plaquetas son similares. Además, los pacientes con inflamación lobulillar presentan niveles más elevados de PMVs (AV+CD31+CD41+) que aquellos sin inflamación (p = 0,029, fig. 1b); en cambio, no hay diferencias según el grado de degeneración balonizante. Al clasificar a los pacientes en función de la gravedad de enfermedad hepática y presencia de aterosclerosis, no observamos diferencias en los

niveles de EMVs ni PMVs (tabla 2). Finalmente, los niveles de EMVs activadas (AV+CD62e+) están aumentados en los pacientes EHmet e HTA vs. aquellos sin HTA ($p = 0,037$) (fig. 1c), del mismo modo, se ven incrementados en pacientes con ASCVD > 10% ($n = 16$) vs. aquellos con ACSVP < 10% ($n = 17$) ($365,7 \pm 104,3$ vs. $649,7 \pm 158,6$; $p = 0,045$).

Conclusiones: Los niveles de PMVs se asocian con la enfermedad y con la inflamación lobulillar, lo que sugiere la presencia de un daño endotelial. Las EMVs activadas aumentan en pacientes con HTA, lo que sugiere que el impacto de la EHmet en la activación endotelial y, por lo tanto, en la estructura vascular, puede depender de la coexistencia de otros factores de RCV como la HTA.

Tabla 1. Características bioquímicas y antropométricas de los pacientes. Los datos cuantitativos se expresan como $\bar{x} \pm SD$. Los datos cualitativos se expresan como n, %.

	SS (n=23)	NASH (n=74)	p valor
Edad (años)	50,04 ± 13,22	58,28 ± 10,28	0,002
Sexo masculino (n, %)	16 (69,6%)	34 (45,9%)	ns
IMC (kg/m2)	31,48 ± 5,14	34,78 ± 7,21	0,04
HTA (n, %)	9 (39,1%)	54 (73%)	0,005
DM (n, %)	11 (47,8%)	42 (57,5%)	ns
Hipercolesterolemia (n, %)	12 (52,2%)	36 (48,6%)	ns
Hipertrigliceridemia (n, %)	8 (34,8%)	32 (43,2%)	ns
AST (U/L)	31,61 ± 14,53	53,73 ± 34,07	<0,001
ALT (U/L)	38,91 ± 20,92	63,18 ± 44	0,012
GGT (U/L)	63,7 ± 55,54	109,07 ± 126,7	ns
Plaquetas (109/L)	208,13 ± 64,31	217,29 ± 63,4	ns
Bilirrubina (mg/dL)	0,87 ± 1,13	0,55 ± 0,33	ns
HOMA-IR	3,52 ± 1,85	6,77 ± 4,85	<0,001
CT (mg/dL)	179,43 ± 52,17	187,59 ± 41,37	ns
LDL (mg/dL)	105,63 ± 41,64	107,38 ± 37,75	ns
HDL (mg/dL)	45,39 ± 17,42	47,68 ± 12,79	ns
Fibrosis (grado)	1,04 ± 1,26	1,8 ± 1,38	0,021
Cirrosis (n, %)	1 (4,3%)	7 (9,5%)	ns
ITB patológico (n, %)	8 (42,1%)	24 (35,8%)	ns
ASCVD>10% (n, %)	8 (66,7%)	35 (63,6%)	ns

	EST (n=24)			EH (n=74)		
	ACSVD < 10%	ACSVD > 10%	p valor	ACSVD < 10%	ACSVD > 10%	p valor
Edad (años)	53,75 ± 6,55	60,5 ± 4,18	ns	51,7 ± 7,48	63,77 ± 6,29	<0,001
Sexo masculino (n, %)	1 (25%)	6 (75%)	ns	5 (21,7%)	18 (78,3%)	ns
IMC (kg/m2)	29,7 ± 5,63	29,97 ± 3,57	ns	37,42 ± 9,69	33,32 ± 5,02	ns
HTA (n, %)	0 (0%)	7 (87,5%)	0,01	11 (55%)	29 (82,9%)	0,03
DM (n, %)	2 (50%)	5 (62,5%)	ns	6 (30%)	24 (68,6%)	0,01
Hipercolesterolemia (n, %)	3 (75%)	5 (62,5%)	ns	8 (40%)	19 (54,3%)	ns
Hipertrigliceridemia (n, %)	0 (0%)	4 (50%)	ns	11 (55%)	13 (37,1%)	ns
AST (U/L)	31 ± 10,13	27,25 ± 9,4	ns	52,5 ± 31,25	58 ± 41,17	ns
ALT (U/L)	41 ± 25,46	29,25 ± 15,7	ns	65,15 ± 34,8	62,86 ± 47,31	ns
GGT (U/L)	61,25 ± 22,72	54,75 ± 28,86	ns	95,85 ± 98,24	115,6 ± 118,19	ns
Plaquetas (109/L)	187,25 ± 46,95	188,25 ± 37,06	ns	229,7 ± 51,88	209,66 ± 71,92	ns
Bilirrubina (mg/dL)	0,67 ± 0,21	0,66 ± 0,45	ns	0,51 ± 0,25	0,53 ± 0,34	ns
HOMA-IR	5,42 ± 2,11	3,43 ± 1,28	ns	5,89 ± 4,67	7,88 ± 5,46	ns
CT (mg/dL)	199,5 ± 26,2	184,63 ± 38,81	ns	184,85 ± 119,13	200,94 ± 43,85	ns
LDL (mg/dL)	136,5 ± 12,23	101,23 ± 31,07	0,019	105,4 ± 17,2	118,14 ± 42,81	ns
HDL (mg/dL)	53,75 ± 11	47,75 ± 11,06	ns	47,8 ± 10,93	49,83 ± 14,6	ns
Fibrosis (grado)	1,75 ± 2,06	1,63 ± 1,19	ns	1,35 ± 1,27	2,17 ± 1,32	0,028
Cirrosis (n, %)	1 (25%)	0 (0%)	ns	1 (5%)	5 (14,3%)	ns
PMVs AV+CD31+CD41+ (U/μL)	1158,77 ± 306,75	609,14 ± 310,33	ns	794,67 ± 301,14	600,27 ± 162,54	ns
PMVs AV+CD41+ (U/μL)	1775,36 ± 579,1	1654 ± 1556,3	ns	3306,4 ± 1115,3	2639,93 ± 860,5	ns
EMVs AV+CD31+CD41- (U/μL)	179,36 ± 49,92	73,02 ± 27,1	ns	185,3 ± 33,49	176,24 ± 34,71	ns
EMVs AV+CD62e+ (U/μL)	185,72 ± 48,48	1238,26 ± 379,58	ns	404,35 ± 124,65	453,54 ± 136,57	ns

Tabla 2a. Características bioquímicas y antropométricas de los pacientes y diferencias en los niveles de MVs en función del estadio de EHmet y del ASCVD.

Tabla 2b. Características bioquímicas y antropométricas y diferencias en los niveles de MVs en función del estadio de EHmet y del ITB.

	EST (n=28)			EH (n=74)		
	ITB NO PAT	ITB PAT	p valor	ITB NO PAT	ITB PAT	p valor
Edad (años)	51,18 ± 14,7	49 ± 11,9	ns	58,7 ± 10,5	57,8 ± 10,3	ns
Sexo masculino (n, %)	6 (54,5%)	6 (75%)	ns	16 (37,2%)	16 (66,7%)	0,02
IMC (kg/m2)	29,5 ± 4,9	33 ± 5,3	ns	34,2 ± 7,2	34,3 ± 6,6	ns
HTA (n, %)	4 (36,4%)	3 (37,5%)	ns	30 (69,8%)	19 (79,2%)	ns
DM (n, %)	4 (36,4%)	5 (62,5%)	ns	25 (59,5%)	12 (50%)	ns
Hipercolesterolemia (n, %)	5 (45,5%)	4 (50%)	ns	20 (46,5%)	14 (58,3%)	ns
Hipertrigliceridemia (n, %)	4 (36,4%)	2 (25%)	ns	19 (44,2%)	10 (41,7%)	ns
AST (U/L)	32 ± 19,6	33,63 ± 9	ns	54 ± 39,3	56,5 ± 27,5	ns
ALT (U/L)	32,73 ± 17,1	45,8 ± 27,5	ns	61,3 ± 37,7	68,4 ± 58,5	ns
GGT (U/L)	79,4 ± 64,4	57,4 ± 52,7	ns	103,2 ± 116,9	127,5 ± 157,8	ns
Plaquetas (109/L)	184 ± 54,9	228,5 ± 59	ns	210,2 ± 56,3	225,7 ± 78,5	ns
Bilirrubina (mg/dL)	1,1 ± 1,6	0,5 ± 0,2	ns	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,4	ns
HOMA-IR	3,3 ± 2,1	3,8 ± 1,8	ns	6,5 ± 4,8	6,8 ± 4,3	ns
CT (mg/dL)	202,2 ± 58,2	169,3 ± 40,9	ns	185,4 ± 42	186,5 ± 40,6	ns
LDL (mg/dL)	115,7 ± 44,7	102,6 ± 44,9	ns	108,2 ± 40,9	105,9 ± 32,9	ns
HDL (mg/dL)	45,2 ± 11,9	49,8 ± 25,5	ns	47,5 ± 9,8	48,8 ± 18,4	ns
Fibrosis (grado)	1,4 ± 1,5	1 ± 1,1	ns	1,6 ± 1,4	2,3 ± 1,3	ns
Cirrosis (n, %)	1 (9,1%)	0 (0%)	ns	5 (1,6%)	2 (8,3%)	ns
PMVs AV+CD31+CD41+ (U/μL)	592,8 ± 245,8	1774,7 ± 877,9	ns	623,1 ± 145,9	402,3 ± 56,2	ns
PMVs AV+CD41+ (U/μL)	1463,3 ± 434,8	1658,41 ± 433,2	ns	2395,2 ± 525,3	1605,1 ± 229,6	ns
EMVs AV+CD31+CD41- (U/μL)	80,5 ± 28,9	205,8 ± 178,5	ns	180 ± 28,9	134,1 ± 25,4	ns
EMVs AV+CD62e+ (U/μL)	878,13 ± 417,7	770,9 ± 272,3	ns	393,5 ± 94,4	645,7 ± 344,4	ns

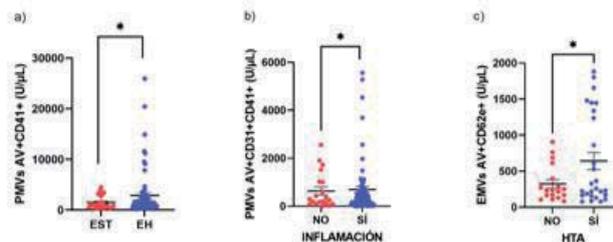


Figura 1. a) Nivel de PMVs AV+ CD41+ según EST vs. EH. b) Nivel de PMVs AV+ CD31+ CD41+ según pacientes con inflamación vs. Sin inflamación. c) Nivel de EMVs AV+ CD62e+ según pacientes con HTA vs. sin HTA.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

REDUCCIÓN DE TGF- β Y MEJORA DE LA FIBROSIS TRAS LA OPTIMIZACIÓN DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL CON UN HIDROGEL DE COLOCACIÓN ENDOSCÓPICA EN UN MODELO MURINO DE ESTEATOHEPATITIS CON FIBROSIS

Ramon Bartolí Solé^{1,2}, Ignacio Iborra Chaques^{1,3}, María Doladé⁴, Marta Fortuny³, María Torner³, Ariadna Clos³, Alba Ardèvol³, Helena Masnou^{1,2,3} y Rosa M^a Morillas Cunill^{1,2,3}

¹Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ³Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ⁴Departamento de Análisis Clínicos y Bioquímica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

Introducción: La microbiota intestinal ha surgido como un factor clave en el desarrollo y la progresión del hígado graso no alcohólico al incidir en los sistemas inmunitario y metabólico e influir en la integridad de la mucosa intestinal. Aunque el trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha propuesto como una nueva estrategia terapéutica, la colonización eficaz del colon es difícil de lograr. Nuestro grupo ha desarrollado un hidrogel de colocación endoscópica (covergel) capaz de liberar sustancias, que usado como vehículo podría mejorar el TMF.

Objetivos: Comparar la eficacia del TMF mediante el uso de covergel frente al método estándar sobre la permeabilidad intestinal y los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias (IL1-b) y profibróticas (TGF-b) y su efecto sobre la esteatosis y fibrosis en un modelo murino de esteatohepatitis con fibrosis (EHNA).

Métodos: 24 ratas recibieron dieta rica en grasa/colesterol/fructosa durante todo el estudio (15 semanas) y tetracloruro de carbono intraperitoneal durante 12 semanas (ratas EHNA). 6 ratas recibieron pienso estándar (ratas control). En la semana 12 se recogieron heces de ratas EHNA y sanas para TMF. En la semana 13, las ratas EHNA se aleatorizaron en tres grupos para TMF por colonoscopia: grupo 1: 0,5 mL de heces sanas en 3,5 mL de solución salina (HS-estándar-TMF); grupo 2: 0,5 mL de heces sanas en 3,5 mL covergel (HS-covergel-TMF); grupo 3: 0,5 mL de heces EHNA en 3,5 mL covergel (EHNA-covergel-TMF). A la semana 15 se sacrificaron los animales y se evaluó el ratio hígado/peso corporal, el grado de fibrosis (tricrómico de Mason) y esteatosis (*oil red*) en hígado y se cuantificaron endotoxemia, IL1-b y TGF-b en plasma.

Resultados: Se observó una normalización en el ratio hígado/peso corporal únicamente en el grupo HS-covergel-TMF. El TMF estándar no fue eficaz para revertir la fibrosis hepática, aunque se observó una mejoría no significativa (grupo 1 vs. grupo 3; $p = 0,084$). Por el contrario, HS-covergel-TMF redujo significativamente la fibrosis (grupo 2 vs. grupo 3; $p = 0,001$) y además, mostró una mejora significativa en comparación con HS-estándar-TMF (grupo 2 vs. grupo 1, $p = 0,034$). TMF no modificó el grado de esteatosis siendo este significativamente superior en todos los grupos respecto al control. La endotoxemia y los niveles de TGF-b disminuyeron significativamente con HS-covergel-TMF frente a EHNA-covergel-TMF (grupo 2 vs. Grupo 3; $p = 0,046$), alcanzando valores similares a los controles sanos. Además, los niveles de TGF-b se correlacionaron con el grado de fibrosis (Pearson = 0,797, $p < 0,01$). Sin embargo, el TMF fue incapaz de reducir los niveles de IL-1-b, siendo estos similares en todos los grupos de TMF.

Conclusiones: El TMF con covergel reduce significativamente la fibrosis en comparación con el método estándar. Además, reduce la relación hígado/peso, la endotoxemia y los niveles de TGF-b. El uso de covergel mejora la eficacia del TMF estándar.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

ESTUDIO PROSPECTIVO A LARGO PLAZO DE UNA COHORTE MULTICÉNTRICA DE CBP TRATADA CON ÁCIDO OBETICÓLICO. EFECTO DE LA INTERACCIÓN DE LA TRIPLE TERAPIA CON FIBRATOS

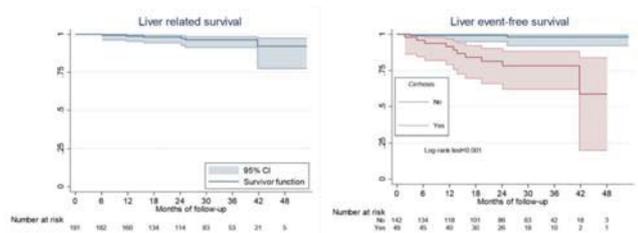
Elena Gómez¹, Esther Molina², María Luisa García-Buey³, Marta Casado⁴, Marina Berenguer⁵, Isabel Conde⁵, Miguel Ángel Simón⁶, Pedro Costa-Moreira⁷, Guilherme Macedo⁷, Rosa Morillas⁸, José Presa⁹, Francisco Jorquera¹⁰, Javier Ampuero¹¹, José Manuel Sousa¹¹, Antonio Olveira¹², Manuel Hernández Guerra¹³, Juan Ignacio Arenas Tapiador¹⁴, Arsenio Santos¹⁵, Armando Carvalho¹⁵, Juan Uriz¹⁶, María Luisa Gutiérrez¹⁷, Elia Pérez Fernández¹⁷ y Conrado Fernández¹⁷

¹Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, Universidad Complutense de Madrid, España. ²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, España. ³Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación IIS-HP, Universidad Autónoma de Madrid, España. ⁴Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España. ⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Ciberehd, IIS La Fe, Valencia, España. ⁶Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IISA), Zaragoza, España. ⁷Centro Hospitalar Universitario São João, Porto, Portugal. ⁸Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREhd), Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ⁹Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro, Portugal. ¹⁰Servicio de Gastroenterología, Complejo Asistencial Universitario de León, IBIOMED y CIBEREhd, León, España. ¹¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ¹³Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ¹⁴Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Donostia, Guipúzcoa, España. ¹⁵Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal. ¹⁶Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ¹⁷Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Instituto de Investigación HUFA (IIHUFA), Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España.

Introducción: Un tercio de los pacientes con CBP tienen una respuesta subóptima al ácido ursodesoxicólico y, por tanto, un peor pronóstico. Existen pocos datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de los tratamientos de segunda línea ya que los ensayos clínicos evalúan a los 12 meses. Metodología: Estudio prospectivo y multicéntrico de pacientes que no responden por París-II de 17 hospitales que recibieron ácido obeticólico (OCA) u OCA más fibratos. Los objetivos fueron evaluar la seguridad y la eficacia a 36 meses (marcadores bioquímicos, función hepática, scores GLOBE-PBC y UK-PBC a 5 años y tasa de respuesta según criterio POISE a 12, 24 y 36 meses). Se evaluaron las tasas de descompensación, supervivencia y seguridad hepática.

Resultados: Se incluyeron 191 pacientes; mediana de seguimiento 26,6 meses (RIC 16,1-36,9). Se observaron reducciones significativas en fosfatasa alcalina, GGT, aminotransferasas y Globe-PBC score ($p < 0,01$), y un aumento significativo de albúmina ($p = 0,012$), a los 36 meses de inicio de OCA. Por intención de tratar, el 40,1% (IC95%: 32,9-47,8) alcanzaron respuesta según el criterio POISE a los 12 meses, presentando mejor tasa de respuesta aquellos en triple terapia (adjusted RR = 0,63, IC95% 0,43-0,93, $p = 0,02$). Al comparar los pacientes con respuesta POISE a los 12 me-

ses con aquellos que alcanzaron respuesta posteriormente, estos respondedores tardíos presentaban más tiempo desde el diagnóstico ($p = 0,007$) y niveles basales de albúmina menores ($p = 0,009$). Los eventos clínicos hepáticos fueron más frecuentes en pacientes cirróticos ($p < 0,001$), destacando aquellos con valores anormales de plaquetas y de albúmina sérica $< 1,3 \times \text{LSN}$.



Conclusiones: Este estudio demuestra una mejora a 36 meses en bioquímica, función hepática y Globe-PBC score en pacientes en tratamiento de segunda línea con OCA. La respuesta POISE se asoció con estadios más tempranos de enfermedad y triple terapia. El tratamiento fue seguro en pacientes con cirrosis en estadios tempranos.

Cáncer de hígado “Básica”

CARACTERIZACIÓN PROTEÓMICA DEL MATRISOMA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR: DESREGULACIÓN DE INHIBIDORES DE SERÍN-PROTEASAS

Natalia Hermán-Sánchez^{1,2,3,4}, Juan L. López-Cánovas^{1,2,3,4}, Samanta Lozano-de la Haba^{1,2,3,4}, Javier M. Zamora-Olaya^{1,5,6}, Víctor Amado^{1,5,6}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{1,5,6}, Raúl M. Luque^{1,2,3,4} y Manuel D. Gahete^{1,2,3,4}

¹Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España. ²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universidad de Córdoba, España.

³Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁴CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Córdoba, España. ⁵Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. ⁶CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Córdoba, España.

El matrisoma o el conjunto de proteínas que componen y regulan la matriz extracelular juega un papel esencial en el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC), su capacidad de invasión y de metástasis. El estudio de la expresión de estos componentes es complejo, dada la importancia de mecanismos post-transcripcionales en su regulación, desde la síntesis y degradación de proteínas hasta el transporte intracelular y la exportación. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue caracterizar, mediante proteómica cuantitativa de dos fracciones subcelulares (citósol y núcleo), la abundancia y potencial clínico de los componentes del matrisoma en CHC. El proteoma nuclear y citosólico de tejidos hepáticos de pacientes con CHC ($n = 42$; CHC vs. tejido adyacente) se determinó mediante la técnica SWATH-MS. Las proteínas del matrisoma hepático, obtenidas de la base de datos MatrisomeDB, se identificaron y analizaron a partir de los datos de proteómica. La desregulación de las proteínas de mayor interés se corroboró en 2 cohortes adicionales (ARNm; CHC vs. tejido adyacente, $n = 93$ y $n = 58$, respectivamente) y en 8 cohortes *in silico* (ARNm y proteína) de CHC primario y metastásico. Finalmente, la modulación de la expresión *in vitro* del inhibidor de serín-proteasas *SERPINF2* se llevó a cabo en líneas celulares de cáncer de hígado (Hep3B, SNU-387). Mediante proteo-

mica cuantitativa se identificaron 82 proteínas pertenecientes al matrisoma en fracciones citosólicas y 113 en fracciones nucleares. De ellas, 34 en citósol y 61 en núcleo estaban significativamente desreguladas entre tejido tumoral y tejido adyacente no tumoral. Además, al separar a pacientes con invasión microvascular, encontramos un panel de 13 proteínas que permitían diferenciar correctamente casi un 90% de los tejidos tumorales de estos pacientes. En ambas aproximaciones se encontró una gran desregulación de proteínas de la familia de las serpinas, inhibidores de serín proteasas, sobreexpresadas en fracciones citosólicas y/o nucleares de la cohorte proteómica. De hecho, la expresión de *SERPINF2* era la que mejor separaba entre tejido tumoral y adyacente tanto en la cohorte general como en los pacientes con microinvasión. La desregulación de la expresión de 6 de estos genes (*SERPINA6*, *SERPINF2*, *SERPINA1*, *SERPIND1*, *SERPINF1* y *SERPINF1*) se corroboró en otras cohortes de CHC y, en el caso de *SERPINF2*, en una cohorte externa de metástasis venosa. Además, la sobreexpresión *in vitro* de *SERPINF2* produjo un aumento de la agresividad tumoral (proliferación, migración, formación de colonias y tumoresferas) en líneas celulares de CHC. Este trabajo demuestra una fuerte desregulación del matrisoma y, especialmente de la familia de las serpinas, en CHC. Concretamente, *SERPINF2* podría ser una diana terapéutica de interés en CHC.

Financiación: ISCIII (ERDF/ESF, “Investing in your future”; PI20/01301), MINECO (FPU20/03957), JdA (PEMP-0036-2020, BIO-0139), FSEEN, CIBERobn y CIBERehd.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

MODELOS PREDICTIVOS DEL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE (HAI) Y CIRROSIS DESCOMPENSADA AL DIAGNÓSTICO

Pinelopi Arvaniti^{1,2}, Sergio Rodríguez-Tajes^{1,3}, Ignasi Olivas¹, Álvaro Díaz-González⁴, Isabel Conde⁵, Beatriz Mateos⁶, Diana Horta⁷, Rosa Ma Morillas^{3,8}, Maria Torner-Simó⁸, Mar Riveiro-Barciela^{3,9}, Juan-Carlos Ruiz-Cobo⁹, Indhira Pérez-Medrano¹⁰, Carmen Álvarez-Navascués¹¹, Inmaculada Castelló¹², Ana Arencibia¹³, Judith Gómez¹⁴, Elena Gómez¹⁵, Magdalena Salcedo¹⁶, Carmen Vila¹⁷, Sara Lorente-Perez¹⁸, Vanesa Bernal¹⁹, Eva-Maria Fernández¹⁹, Paqui Cuenca²⁰, George N. Dalekos² y Maria-Carlota Londoño^{1,3}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. ²Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, National Expertise Center of Greece in Autoimmune Liver Diseases, Full Member of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER), General University Hospital of Larissa, Grecia. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España. ⁴Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Tradicional en Enfermedades Digestivas, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España. ⁵Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERehd, IRYCIS, Madrid, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, España. ⁸Departamento de Hepatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España.

⁹Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

¹⁰Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ¹¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ¹²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Valencia, España. ¹³Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos, España. ¹⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ¹⁶Sección de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid, España. ¹⁷Servicio de Digestivo (Endumsalut), Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, España. ¹⁸Servicio de Hepatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, España. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ²⁰Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

Introducción: Un tercio de los pacientes con HAI presentan fibrosis avanzada o cirrosis establecida al diagnóstico. En estos pacientes la administración del tratamiento inmunosupresor es prioritaria. Sin embargo, no existen recomendaciones sobre el tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada (CD) al diagnóstico de la HAI.

Objetivos: 1) determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento inmunosupresor en pacientes con CD-HAI, e 2) identificar los factores predictivos de respuesta bioquímica (RB), recompensación, y supervivencia libre de trasplante hepático (SL-TH).

Métodos: Estudio multicéntrico, retrospectivo en el que se incluyeron 113 pacientes con CD al diagnóstico de la HAI confirmada por biopsia. Se realizó un análisis de riesgos competitivos para determinar la supervivencia, y la probabilidad de RB y recompensación.

Se calcularon modelos predictivos de SL-TH y RB mediante regresión logística.

Resultados: La mayoría de los pacientes eran mujeres (n = 68, 60%), con una mediana de edad de 60 años (IQR:17-83), y una mediana de seguimiento de 38 meses (IQR:0,5-239). Ciento seis (94%) pacientes presentaban ascitis y 29 (26%) encefalopatía hepática (EH). Los niveles de ALT (318 vs. 42, p < 0,001), el índice de actividad histológica (mHAI, 7 vs. 3, p = 0,02) y la bilirrubina (6 vs. 2,7, p = 0,003) fueron significativamente más elevados en los pacientes tratados (n = 100, 88,5%). Todos los pacientes no tratados fallecieron o necesitaron TH. En pacientes tratados la probabilidad de SL-TH a los 38 meses fue del 80%. El mejor modelo predictivo de SL-LT (AUC: 0,89; IC95%: 0,82-0,95) incluyó la ausencia de EH y el MELD al diagnóstico, la ausencia de infecciones durante el seguimiento, la recompensación y el delta MELD a las 4 semanas de iniciar el tratamiento (Δ MELD4). Cincuenta y siete (57%) pacientes se recompensaron. Los factores predictivos de recompensación fueron la ausencia de EH al diagnóstico, el delta ALT a las 4 semanas (Δ ALT4) y el Δ MELD4 (AUC: 0,84, IC95%: 0,75-0,91). Cincuenta y cinco (55%) pacientes presentaron RB al final del seguimiento. La ausencia de EH al diagnóstico, la recompensación, los niveles de ALT y bilirrubina, y el MELD a las 4 semanas se asociaron con la RB. Durante el seguimiento el tratamiento fue suspendido en 14 pacientes (8 por falta de respuesta, 3 por progresión de la enfermedad, 2 por infección grave y 1 por intolerancia). La presencia de EH grado ≥ 2 al diagnóstico, el mHAI, el Δ MELD4, el delta bilirrubina a las 4 semanas (Δ BIL4) más bajos, y la falta de respuesta al tratamiento a las 4 semanas se asociaron con una mayor probabilidad de retirar el tratamiento.

Conclusiones: La ausencia de EH al diagnóstico, la recompensación y los parámetros de laboratorio a las 4 semanas de iniciar el tratamiento predicen la supervivencia y la respuesta al tratamiento en pacientes con CD-HAI y pueden ayudar en la decisión de inicio y/o retirada precoz del tratamiento para evitar complicaciones.