

## COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

## Sesión General 6

Moderadores:

María Arechederra (Pamplona)

Antonio Guerrero (Madrid)

## Cáncer de hígado “Básica”

## SCAVENGER RECEPTOR MARCO IS ASSOCIATED WITH AN IMMUNOSUPPRESSIVE MICROENVIRONMENT AND TUMOR PROGRESSION IN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

Aloña Agirre-Lizaso<sup>1</sup>, Maider Huici-Izagirre<sup>1</sup>, Colm J. O'Rourke<sup>2</sup>, Ekaterina Zhuravleva<sup>2</sup>, Ana Korosec<sup>3</sup>, Mikel Azkargorta<sup>4,5</sup>, Felix Elortza<sup>4,5</sup>, Javier Vaquero<sup>6</sup>, Sumera I. Ilyas<sup>7</sup>, Gregory J. Gores<sup>7</sup>, Jesper B. Andersen<sup>2</sup>, Gernot Schabbauer<sup>3</sup>, Luis Bujanda<sup>1,4</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>1,4,8</sup>, Omar Sharif<sup>3</sup>, Jesus M. Banales<sup>1,4,8,9</sup> and Maria J. Perugorria<sup>1,4,10</sup>

<sup>1</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute -Donostia University Hospital -, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain. <sup>2</sup>Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>3</sup>Institute for Vascular Biology, Centre for Physiology and Pharmacology, Medical University Vienna; Christian Doppler Laboratory for Arginine Metabolism in Rheumatoid Arthritis and Multiple Sclerosis, Vienna, Austria. <sup>4</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. <sup>5</sup>Proteomics Platform, CIC bioGUNE, ProteoRed-ISCIII, Bizkaia Science and Technology Park, Derio, Spain. <sup>6</sup>TGF- $\beta$  and Cancer Group, OncobeII Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain; National Biomedical Research Institute on Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France. <sup>7</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. <sup>8</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain.

<sup>9</sup>Department of Biochemistry and Genetics, School of Sciences, University of Navarra, Pamplona, Spain. <sup>10</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

**Introduction and objectives:** Cholangiocarcinoma (CCA) comprises a heterogeneous group of malignant tumors with dismal prognosis. During the last years, different studies have highlighted the key role of the immune system in the development of intrahepatic CCA (iCCA) and several combinational therapies targeting the tumor microenvironment (TME) have shown promising results for anti-cancer therapy. In this regard, the macrophage receptor with collagenous structure (MARCO) is a class A scavenger receptor found on particular subsets of macrophages that has been described to play a determining role in macrophage polarization and consequently in adaptive immune responses in many solid tumors. However, its role in iCCA is still unknown. This study aims to unravel the role of MARCO in iCCA development and progression.

**Methods:** The cell-type specific MARCO expression was examined in iCCA human tumors by using publicly available single-cell RNA sequencing data from different studies and MARCO-expressing tumor-associated macrophages (TAMs) were phenotypically characterized. MARCO mRNA expression was analyzed in human control and iCCA liver tissue samples and associated to different immune cell types and immune-functionality scores employing state-of-the-art technologies as ConsensusTME, Tumor Immune Dysfunction and Exclusion (TIDE) tool and Tumor Immunophenotype Profiling (TIP). To study the role of MARCO in murine cholangiocarcinogenesis, wild type (WT) and Marco<sup>-/-</sup> mice were subjected to 3 different iCCA murine models and flow cytometry analysis of the TME was carried out to characterize different lymphocytic and myeloid populations.

**Results:** Single-cell RNA sequencing data indicate that MARCO is expressed in a specific subtype of TAMs in patients with iCCA. Besides, high MARCO expression levels in the liver samples of patients with iCCA are linked with worse clinical outcome. In line with this, MARCO expression in human iCCA tumors is associated to cell types involved in tumor progression such as M2 macrophages, and related with T cell dysfunction. Regarding the potential role of MARCO in murine models of iCCA, Marco<sup>-/-</sup> mice show a trend to be protected from iCCA development, the mechanisms behind this effect

being likely associated to a reduction of the innate immune cells such as CD9+Ly6C-F4/80+ resident macrophages and type-2 innate lymphoid cells (ILC2). Noteworthy, in a context of a syngenic orthotopic experimental model, Marco-/- mice exhibit a reduced presence of immune checkpoint molecules in innate and adaptive immune cells, including a lower percentage of PD-L1+Ly6C-F4/80+ resident macrophages and, PD-1+ and CTLA-4+ cytotoxic CD8+ T cells in comparison to WT mice.

**Conclusions:** High MARCO expression is associated to a worse outcome in patients with iCCA and is associated to an immunosuppressive TME. Importantly, Marco-/- mice display a reduced presence of immunosuppressive cell populations. Therefore, MARCO arises as a novel therapeutic target for iCCA.

## Hepatitis virales “Clínica”

### ANÁLISIS DEL USO DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA CONTRA EL VHC DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO EN EL REGISTRO HEPA-C

Sabela Lens García<sup>1</sup>, Inmaculada Fernández<sup>2</sup>, José Manuel Sousa<sup>3</sup>, Christie Perelló<sup>4</sup>, Xavier Torras<sup>5</sup>, Montserrat García-Retortillo<sup>6</sup>, Beatriz Mateos<sup>7</sup>, Joaquín Cabezas<sup>8</sup>, Carmen Vinaixa<sup>9</sup>, José María Moreno<sup>10</sup>, Magdalena Salcedo<sup>11</sup>, Rosa Morillas<sup>12</sup>, José Miguel Rosales<sup>13</sup>, Moisés Diago<sup>14</sup>, Juan Turnes<sup>15</sup>, Ester Badía<sup>16</sup>, Paula Fernández Álvarez<sup>17</sup> y Xavier Forns<sup>1</sup>, en representación de los miembros del Registro Hepa-C

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, España. <sup>2</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>3</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>4</sup>Hospital Puerta del Hierro, Madrid, España. <sup>5</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Hospital del Mar, Barcelona, España. <sup>7</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>9</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Hospital de Albacete, España. <sup>11</sup>Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>12</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España. <sup>13</sup>Hospital Costa del Sol, Málaga, España. <sup>14</sup>Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>15</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>17</sup>Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España.

**Introducción:** Los antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (VHC) han permitido tratar y curar pacientes con VHC incluso con enfermedad hepática avanzada. No obstante, no hay estudios que hayan analizado las diferencias en cuanto al grado de enfermedad hepática y tipo de tratamiento antiviral desde una perspectiva de sexo al nacimiento.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron antivirales orales en el Registro multicéntrico de la AEEH Hepa-C desde el año 2014. Análisis de las diferencias en las características clínicas y epidemiológicas entre hombres y mujeres, así como en el tratamiento antiviral recibido y la respuesta virológica.

**Resultados:** Se analizaron 13.605 pacientes incluidos en el registro, 5.426 mujeres (39,9%) y 8179 hombres (60,1%). Al inicio del tratamiento, la mediana de edad de las mujeres era superior (59 vs. 53 años,  $p < 0,001$ ). En relación a las comorbilidades, la distribución de DM e insuficiencia renal fue similar en ambos grupos, pero entre las mujeres destacaba menor consumo de alcohol y coinfección por VIH. El uso de AINE, inhibidores de la bomba de protones, ansiolíticos y antidepresivos fue mayor entre mujeres que hombres. No obstante, los hombres tomaban con mayor frecuencia insulina y antipsicóticos ( $p < .05$ ). En relación a la infección VHC, aunque el genotipo 1 era predominante en ambos grupos, la distribución de genotipos fue diferente con mayor proporción de hombres con infección por los genotipos 1a, 3 y 4 ( $p < 0,001$ ). A

pesar de mayor edad, las mujeres presentaban una enfermedad hepática menos avanzada con menor proporción de cirrosis (29 vs. 37%), varices esofágicas (8 vs. 12%) y descompensación (4,6 vs. 6,6%);  $p < 0,001$ . La mediana (IQR) de elastografía basal también fue menor en mujeres que hombres: 8 (5,3-14) vs. 9,6 (6,3-16,8) kPa;  $p < 0,001$ . Se detectaron diferencias notables en el tipo de tratamiento antiviral administrado siendo 3D, GZP/EBV y GP más comúnmente administrados a mujeres. Asimismo, una mayor proporción de mujeres recibieron tratamientos cortos de 8 semanas (28 vs. 20%) y con menor frecuencia recibieron ribavirina (28 vs. 36%);  $p < 0,001$ . La proporción de pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento fue mayor en hombres que en mujeres (3,6 vs. 2,3%;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El análisis desde una perspectiva de género demuestra diferencias claras en las características basales de las mujeres y hombres con hepatitis C que acceden al tratamiento antiviral. A pesar de mayor edad, las mujeres presentan enfermedad hepática menos avanzada. Este factor, sumado a las diferencias en comorbilidades y medicación concomitante, hace que la distribución de regímenes antivirales y la tasa de fracaso terapéutico sea diferente entre ambos sexos.

## Cáncer de Hígado “Clínica”

### CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR SOBRE HÍGADO NO CIRRÓTICO: RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Marta Romero-Gutiérrez<sup>1</sup>, Sonia Pascual<sup>2</sup>, Carles Aracil<sup>3</sup>, Teresa Ferrer<sup>4</sup>, Vanesa Bernal<sup>5</sup>, Mireia Miquel<sup>6</sup>, Laura Márquez<sup>7</sup>, Diana Horta<sup>8</sup>, Cristina Alarcón<sup>9</sup>, Cristina Fernández<sup>10</sup>, Belén Piqueras<sup>11</sup>, Jesús González Santiago<sup>12</sup>, Ana Martín<sup>13</sup>, Mariano Gómez-Rubio<sup>14</sup>, Julia Morillas<sup>15</sup>, Raquel Latorre<sup>16</sup>, Paloma Rendón<sup>17</sup>, Sonia Blanco<sup>18</sup>, Milagros Testillano<sup>19</sup>, Dalia Morales<sup>20</sup>, María Luisa Gutiérrez<sup>21</sup>, Inmaculada Chico<sup>22</sup>, Carolina Delgado<sup>1</sup>, Ana Matilla<sup>7</sup> y Rafael Gómez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante, España. <sup>3</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>5</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>6</sup>Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. <sup>7</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>8</sup>Hospital Universitario Mútua de Terrassa, España. <sup>9</sup>Hospital General de Villalba, España. <sup>10</sup>Hospital Universitario de Burgos, España. <sup>11</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, España. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Salamanca, España. <sup>13</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España. <sup>14</sup>Hospital Universitario de Getafe, España. <sup>15</sup>Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>16</sup>Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España. <sup>17</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España. <sup>18</sup>Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España. <sup>19</sup>Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya, España. <sup>20</sup>Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. <sup>21</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España. <sup>22</sup>Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España.

**Introducción:** Existen pocos datos en la literatura sobre los resultados de la resección quirúrgica en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) sobre hígado no cirrótico.

**Métodos:** Se incluyeron prospectivamente 141 pacientes con diagnóstico histológico de CHC sin cirrosis (23 centros, mayo 2018-octubre 2022). Se excluyó cirrosis por criterios histológicos. En 90 pacientes (63,8%) se realizó resección quirúrgica. Se analizaron las características basales, evolución y factores pronósticos.

**Resultados:** Mediana de edad: 70,4 años (rango: 31-86), varones 83,3%. Presentaron otros cánceres 25,6%, familiares con CHC 2,2%, HTA 56,7% y DM 35,6%. Tóxicos: no fumador 27,8%, no alcohol 52,2%. El 20% presentaba hígado sano y el 80% hepatopatía subyacente. La etiología de la hepatopatía fue: EHNA ± etílica (ET) 26,7%, infección viral ± ET 25,5% (VHC 17,7%, VHB 7,8%), ET 14,6%, otras 8,8%, desconocida 4,4%. El grado de fibrosis más frecuente fue 0-1 en 57,8%, seguido de 2 en 20%, 3 en 18,9% y desconocido 3,3%. La puntuación aMAP fue de bajo riesgo en 14,4%. El diagnóstico fue en 23,3% por ecografía de seguimiento, en 56,7% casual, y en 20% por síntomas. Nódulo único en 85,6%. Mediana de tamaño: 49 mm (10-190 mm). Comportamiento típico de CHC en TC y/o RMN en 60%. Invasión macrovascular 2,2% y afectación extrahepática 1,1%. Mediana de AFP: 3,6ng/ml, rango: 0,9-24.868 ng/ml (21,1% > 20 ng/ml). ECOG 0: 88,9%. Estadio BCLC: 0 7,8%, A 80%, B 10%, C 2,2%. La resección quirúrgica precisó quimioembolización transarterial (QETA) previa en 6,7% (6 casos, 2 por hemoperitoneo) y embolización 1,1% (por hemoperitoneo). El tipo de resección fue: 85,7% anatómica (39,6% laparoscopia/46,1% laparotomía), 14,3% no anatómica (1,1% laparoscopia/13,2% laparotomía), con maniobra de Pringle en 46,2%. En la pieza quirúrgica: 25,3% con invasión microvascular, 7,7% satelitosis y 36,3% cápsula. Grado de diferenciación: 28,9% bien, 61,1% moderadamente, 4,4% poco, 1,1% indiferenciado y 6% otros. Hubo complicaciones en 15 casos (16,7%): 10 leves y 5 graves, con 2 casos de mortalidad perioperatoria (2,2%). Mediana de seguimiento: 31 meses (rango 2-53). Recidiva al año 19%, 2 años 31%, 3 años 35%. La AFP ( $\leq 20$  /  $> 20$  ng/ml) fue predictor de recidiva. El 28,9% recibió terapia secuencial: 6,7% cirugía, 2,2% QETA, 13,4% sistémica, 2,2% ablación, 4,4% otros (1 trasplante). Supervivencia: 1 año 95,5%, 2 años 84%, 3 años 77%, 4 años 63,5%. Fallecidos 23,3% (71,4% causa hepática). El estadio BCLC, grado de diferenciación e invasión microvascular fueron predictores de supervivencia.

**Conclusiones:** En este estudio multicéntrico y datos prospectivos de CHC sin cirrosis, se muestran las características y evolución de los pacientes tratados con cirugía (64%) en nuestro medio. Nuestro estudio muestra que la resección quirúrgica en el tratamiento del CHC sobre hígado no cirrótico es una aproximación terapéutica razonable, con buenos resultados incluso en tumores extensos.

## Hepatopatías colestásicas y autoinmunes "Básica"

### FUNCTIONAL AND MECHANISTIC ROLE OF LNCRNA-C1 IN CHOLESTATIC LIVER DISEASES

Joan Blázquez Vicens<sup>1</sup>, Alberto Jesús Tinahones Ruano<sup>1</sup>, Jorge Cañas Martín<sup>1</sup>, Luigi Borzacchiello<sup>2</sup>, Alba Capelo Diz<sup>1</sup>, Bartłomiej Dziechciarz<sup>3</sup>, Cristina Riobello Suárez<sup>1</sup>, Marcos Fernández Fondevila<sup>4</sup>, Begoña Porteiro<sup>5</sup>, M. Bunyan-Woodcraft<sup>6</sup>, J.L. Lavin<sup>6</sup>, D. Fernandez-Ramos<sup>7</sup>, M.J. Perugorria Montiel<sup>8</sup>, M. García-Fernandez de Barrena<sup>9</sup>, J. Lozano<sup>10</sup>, J.C. Garcia-Pagán<sup>11</sup>, M. Coll<sup>11</sup>, P. Sancho-Bru<sup>12</sup>, J.M. Bañales<sup>8</sup>, P. Milkiewicz<sup>13</sup>, B. Sangro<sup>14</sup>, L. Bujanda-Fernández<sup>8</sup>, M.A. Ávila<sup>7</sup>, Ana M. Aransay<sup>15</sup>, J.M. Mato<sup>7</sup>, Ruben Nogueiras<sup>4</sup>, María Luz Martínez-Chantar<sup>6</sup>, J. Turnes-Vazquez<sup>16</sup>, Ashwin Woodhoo<sup>1</sup> and Marta Varela-Rey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gene Regulatory Control in Disease Laboratory. CiMUS-USC, Xunta de Galicia, Spain. <sup>2</sup>Università Degli Studi Della Campania "Luigi Vanvitelli". Italy. <sup>3</sup>Nottingham Trent University. United Kingdom. <sup>4</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. <sup>5</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. <sup>6</sup>Liver disease Laboratory, CIC bioGUNE-

Ciberehd, Spain. <sup>7</sup>Liver metabolism Laboratory, CIC bioGUNE-CIBEREhd <sup>8</sup>Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research Institute-Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU); National Institute for the Study of Liver and Gastrointestinal Diseases (CIBEREhd), Spain. <sup>9</sup>Hepatology Program, CIMA, University of Navarra. Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA. CIBEREhd. Bioinformatics Platform, CIBEREHD, Spain. <sup>10</sup>Bioinformatics Platform, CIBEREHD, Spain. <sup>11</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, University of Barcelona, Spain. <sup>12</sup>Liver cell plasticity and tissue repair, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, University of Barcelona. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. CIBEREhd, Spain. <sup>13</sup>Translational Medicine Group, Pomeranian Medical University, Szczecin, Liver and Internal Medicine Unit, Medical University of Warsaw, Poland. <sup>14</sup>Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra-IdiSNA. CIBEREhd. Hepatology Unit, Navarra University Clinic, Pamplona, Spain. <sup>15</sup>Molecular Metabolism Laboratory. CiMUS-USC (Ciberobn), Spain. <sup>16</sup>Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Spain.

Long non-coding RNAs (lncRNA) are a class of non-coding RNAs that can interact with DNA, RNA and proteins to regulate global gene expression patterns. They are remarkably versatile regulators, influencing multiple biological processes and playing key roles in the pathogenesis of several disorders. Their function in liver fibrosis and cholestasis however remains largely unexplored. Using deep RNA-sequencing in mice models of hepatic fibrosis and computational approaches, we construct a clinically relevant signature of 52 lncRNAs in cholestasis-induced liver injury. Importantly, we have observed that one of those lncRNAs (lncRNA-C1) was significantly upregulated in liver samples from patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC), and that its expression was consistently elevated in three different mice models of cholestasis at different time points: bile duct ligation (BDL), mice fed with a cholic acid diet and MDR2-KO mice. Next, we performed *in vivo* targeting of lncRNA-C1 and examined its effects after BDL. Notably, we found that hepatic silencing of lncRNA-C1 exacerbated liver damage, increased NOS2 expression and decreased FXR levels. Using *in vitro* models, we have found that after injury, lncRNA-C1 is upregulated in hepatocytes and hepatic stellate cells (HSC). Furthermore, LX2 cells treated with TGF $\beta$  showed increased levels of lncRNA-C1. Surprisingly, when lncRNA-C1 was silenced in TGF- $\beta$ -treated LX2 cells the expression levels of col1a1, col1a2 and acta2 was enhanced, suggesting an antifibrotic role of lncRNA-C1. Finally, we observed a positive correlation between the levels of lncRNA-C1 in serum and the hepatic levels of col1a1 and col1a2 mRNA, suggesting the potential role of lncRNA-C1 as non-invasive biomarker for hepatic fibrosis. Altogether, our data suggest that lncRNA-C1 could play a protective role during liver fibrosis development, and that lncRNA-C1 could represent a clinically relevant novel target in cholestasis.

## Complicaciones de las cirrosis "Clínica"

### UNA INTERVENCIÓN MULTIFACTORIAL BASADA EN EJERCICIO FÍSICO EN DOMICILIO, PROBIÓTICOS Y AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA MEJORA LA FRAGILIDAD EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS

Eva Román Abal<sup>1,2,3</sup>, Naujot Kaur<sup>4,5</sup>, Maria Poca Sans<sup>2,4</sup>, Josep Padrós Valls<sup>6</sup>, M<sup>a</sup> Josep Nadal Castells<sup>6</sup>, Berta Cuyàs Espí<sup>4</sup>, Edilmar Alvarado Tapia<sup>2,4,5</sup>, Sílvia Vidal Alcorisa<sup>3,5,7</sup>, Elena Juanes Borrego<sup>8</sup>, Elvira Hernández Martínez de Esparza<sup>1,3</sup>,

Rosalía Santesmases Masana<sup>1,3</sup>, Carlos Guarner Aguilar<sup>2,3,4</sup>,  
María Angels Escorsell Mañosa<sup>4</sup> y Germán Soriano Pastor<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Escola Universitària d'Infermeria EUI-Sant Pau, Barcelona, España. <sup>2</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. <sup>3</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Patología Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>5</sup>Institut de Recerca IIB-Sant Pau, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>7</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

**Introducción:** La fragilidad es un factor predictivo de hospitalización y mortalidad en los pacientes con cirrosis, independientemente del grado de insuficiencia hepática. El ejercicio físico, los probióticos y los aminoácidos ramificados (AAR) podrían tener un efecto sinérgico y mejorar la fragilidad en estos pacientes.

**Objetivos:** Analizar si una intervención multifactorial que incluya ejercicio, un probiótico multiespecies y AAR puede prevenir la progresión de la fragilidad en pacientes con cirrosis.

**Métodos:** Se han evaluado consecutivamente pacientes con cirrosis ambulatorios que se clasificaron según el Liver Frailty Index (LFI) (fuerza de prensión, levantarse de la silla y equilibrio) en: > 4,4 frágiles, 4,4-3,2 prefrágiles o < 3,2 robustos. Los pacientes prefrágiles y frágiles se asignaron al azar 1:1 al grupo de intervención (GI): ejercicio en domicilio 3 días/semana, probiótico multiespecies Vivomixx 1 sobre (450 × 10<sup>9</sup> ufc)/12h y AAR (10 gramos antes del ejercicio), o grupo control (GC): sin ninguna intervención. Los pacientes se siguieron de forma prospectiva cada 3 meses hasta completar 1 año para determinar el LFI, la incidencia de caídas, consultas a urgencias, hospitalizaciones y mortalidad. Se consideró mejoría clínicamente significativa del LFI: moderada si ≥ 0,2 y sustancial si ≥ 0,5 (Lai, 2020). Se realizaron llamadas telefónicas semanales para fomentar la adherencia al programa.

**Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes, 28 prefrágiles y 4 frágiles, 65,7 (8,4) años, hombres 59,4%, mujeres 40,6%, etiología alcohólica 68,7%, MELD 8,2 (2,0). A 17 se les asignó el GI y a 15 el GC, con características clínicas y analíticas basales similares. Seis pacientes (35,3%) del GI abandonaron el programa: 4 después de 3 meses y 2 después de 6 meses. En el GI, el LFI basal [3,94 (3,83-4,08)] disminuyó de forma clínicamente significativa a los 3, 6, 9 y 12 meses [3,68 (3,33-3,74), 3,68 (3,31-3,94), 3,28 (3,15-3,58) y 3,13 (2,96-3,49), respectivamente] (p < 0,01 en todos los tiempos), sin cambios en el GC. El cambio en el LFI ( $\Delta$ LFI) a los 12 meses fue -0,67 (0,23) en el GI y -0,13 (0,33) en el GC (p < 0,001), siendo similar en mujeres y hombres. Durante el seguimiento, los pacientes del GI presentaron una menor probabilidad al año de caídas (6 vs. 49%, p = 0,03) y consultas a urgencias (11 vs. 48%, p = 0,04) que los pacientes del GC. Ningún paciente del GI y dos del GC (13,3%) precisaron hospitalización (pNS), y ningún paciente falleció. El grado de cumplimiento durante la permanencia en el programa fue: ejercicio 77% (57-95), AAR 100% (85-100) y probióticos 100% (92,5-100). No se registraron eventos adversos derivados de la intervención multifactorial.

**Conclusiones:** La intervención multifactorial que incluye ejercicio en domicilio, probióticos y AAR mejoró de forma clínicamente significativa la fragilidad en pacientes con cirrosis ambulatorios y se asoció a una disminución en la incidencia de eventos clínicos como caídas y consultas a urgencias.

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

### ENFERMEDADES VASCULARES PORTOSINUSOIDALES CON HIPERTENSIÓN PORTAL: HISTORIA NATURAL Y FACTORES PRONÓSTICOS

Marta Magaz<sup>1</sup>, Heloise Giudicelli-Lett<sup>2</sup>, Juan Abrales<sup>3</sup>, Neil Rajoriya<sup>4</sup>, Karlien Raymenants<sup>5</sup>, Sophie Hillaire<sup>2</sup>, Luis Téllez<sup>6</sup>, Laure Elkrief<sup>7</sup>, Lara Orts<sup>1</sup>, Filipe Nery<sup>8</sup>, Akash Shukla<sup>9</sup>, Hélène Larrue<sup>10</sup>, Helena Degroote<sup>11</sup>, Victoria Aguilera<sup>12</sup>, Elba Llop<sup>13</sup>, Laura Turco<sup>14</sup>, Stefania Gioia<sup>15</sup>, Giulia Tosetti<sup>16</sup>, Niccolò Bitto<sup>16</sup>, Chiara Becchetti<sup>17</sup>, Edilmar Alvarado<sup>18</sup>, Cristina Roig<sup>18</sup>, Raquel Diaz<sup>19</sup>, Michael Praktijn<sup>20</sup>, Anna-Lena Konicek<sup>20</sup>, Pol Olivas<sup>1</sup>, José Ignacio Fortea<sup>21</sup>, Alba Ardevol<sup>22</sup>, Carmen A Navascués<sup>23</sup>, Marta Romero-Gutiérrez<sup>24</sup>, Bernhard Scheiner<sup>25</sup>, Georg Semmler<sup>25</sup>, Mattias Mandorfer<sup>25</sup>, Filipe Damião<sup>26</sup>, Anna Baiges<sup>1</sup>, Fanny Turon<sup>1</sup>, Macarena Simón-Talero<sup>27</sup>, Carlos González-Alayón<sup>28</sup>, Alba Díaz<sup>29</sup>, Ángeles García-Criado<sup>30</sup>, Andrea de Gottardi<sup>31</sup>, Joan Genescà<sup>27</sup>, Olivier Roux<sup>2</sup>, Carlos Noronha Ferreira<sup>26</sup>, Thomas Reiberger<sup>25</sup>, Manuel Rodríguez<sup>23</sup>, Rosa María Morillas<sup>22</sup>, Javier Crespo<sup>21</sup>, Jonel Trebicka<sup>32</sup>, Rafael Bañares<sup>19</sup>, Cándid Villanueva<sup>18</sup>, Sarah Shalaby<sup>1</sup>, Annalisa Berzigotti<sup>17</sup>, Massimo Primignani<sup>16</sup>, Vincenzo La Mura<sup>16</sup>, Oliviero Riggio<sup>15</sup>, Filippo Schepis<sup>14</sup>, Bogdan Procopet<sup>33</sup>, Xavier Verhelst<sup>11</sup>, José Luis Calleja<sup>13</sup>, Christophe Bureau<sup>10</sup>, Agustín Albillos<sup>6</sup>, Frederik Nevens<sup>5</sup>, Virginia Hernández-Gea<sup>1</sup>, Dhiraj Tripathi<sup>4</sup>, Pierre-Emmanuel Rautou<sup>2</sup> y Juan Carlos García-Pagán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona. CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas). Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España.

<sup>2</sup>Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires du Foie, DHU Unity, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, Francia. <sup>3</sup>Liver Unit, Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, AB, Canadá. <sup>4</sup>The Liver Unit, University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Reino Unido. <sup>5</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital KU Leuven, Leuven, Bélgica. <sup>6</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERehd, Universidad de Alcalá, Madrid, España. <sup>7</sup>Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Suiza. <sup>8</sup>Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours. <sup>9</sup>Université de Paris, Centre de recherche sur l'inflammation, Inserm, U1149, CNRS, ERL8252, F-75018 Paris, Francia. <sup>10</sup>Liver Unit, Centro Hospitalar do Porto, Hospital Sto Antonio, Porto, Portugal. <sup>11</sup>Department of Gastroenterology, Lokmanya Tilak Municipal General Hospital and Lokmanya Tilak Municipal Medical College, Sion, Mumbai, India. <sup>12</sup>Department of Hepatology, Rangueil Hospital, CHU Toulouse, University Paul Sabatier of Toulouse, Francia. <sup>13</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica.

<sup>14</sup>Liver Transplantation and Hepatology Unit, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Valencia, España). <sup>15</sup>Liver Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERehd, Madrid, España. <sup>16</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Modena & Reggio Emilia and Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Italia. <sup>17</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Centre for the Diagnosis and Treatment of Portal Hypertension, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italia.

<sup>16</sup>Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Division of Gastroenterology and Hepatology, CRC "A.M. and A. Migliaivacca" Center for Liver Disease, Milan, Italia. <sup>17</sup>Hepatology Group, Swiss Liver Center, University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, Bern, Suiza. <sup>18</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology Hospital Sant Pau, Barcelona Autonomous University. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. <sup>19</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Gregorio Marañón Hospital, IISGM, CIBERehd, Madrid, Spain. <sup>20</sup>Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Bonn, Alemania. <sup>21</sup>Liver Unit, Digestive Disease Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, Cantabria University, Santander, España. <sup>22</sup>Liver Unit, University Hospital Germans Trias i Pujol, Centre for Biomedical Research in Liver and Digestive Diseases Network (CIBERehd), Badalona, España. <sup>23</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Central de Asturias, University of Oviedo, España. <sup>24</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>25</sup>Vienna Hepatic Hemodynamic Lab, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. <sup>26</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisbon, Portugal. <sup>27</sup>Liver Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, CIBERehd, Universitat Autònoma de Barcelona, España. <sup>28</sup>Liver Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario de Canarias. Tenerife, España. <sup>29</sup>Department of Histopathology, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, España. <sup>30</sup>Department of Radiology, Hospital Clínic, Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, España. <sup>31</sup>Servizio di Gastroenterologia e Epatologia, Ente Ospedaliero Cantonale, Università della Svizzera Italiana, Lugano, Suiza. <sup>32</sup>Translational Hepatology, Department of Internal Medicine I, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Alemania. European Foundation for Study of Chronic Liver Failure, Barcelona, España. <sup>33</sup>Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology "Octavian Fodor", Hepatology Department and "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, Cluj-Napoca, Rumanía.

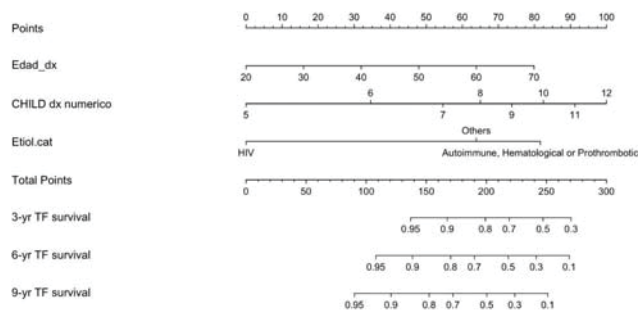
**Introducción:** La historia natural y los factores pronósticos de las enfermedades vasculares portosinusoidales (PSVD) no son bien conocidos.

**Objetivos:** Describir la historia natural y los factores pronósticos de pacientes con PSVD y HTP.

**Métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con PSVD e HTP registrados prospectivamente en 28 centros europeos. Se realizó un análisis de Cox para identificar variables con valor predictivo independiente de supervivencia libre de trasplante.

**Resultados:** Se identificaron 587 pacientes: edad mediana 47 (33;59) años, 220 (37,5%) mujeres. En 210 pacientes el diagnóstico se estableció por una complicación de la HTP y 377 (64,2%) estaban asintomáticos. El Child-Pugh medio 5,8 puntos. Las etiologías asociadas fueron: enfermedad autoinmune (23,5%), hematológica (54%), VIH (8,3%), azatioprina (8%), oxaliplatino (7,2%), protrombótica (7,2%), familiar (3,7%), otras (1,2%) y el 31,7% idiopáticas. El seguimiento medio fue 68 [1-469] meses. Cincuenta (8,5%) pacientes fueron trasplantados y 109 (18,6%) fallecieron. En 50/109 (45,9%) la muerte estuvo relacionada con complicaciones de la PSVD. La supervivencia libre de trasplante fue 97%, 92,6%, 83%, y 71,8% a 1, 2, 5, y 10 años respectivamente. Las variables asociadas con peor pronóstico fueron una mayor edad, etiología autoinmune/hematológica/protrombótica, peor función hepática y ascitis al diagnóstico. VIH como etiología se asoció con mejor pronóstico.

Esto permitió crear un modelo predictivo basado en Child-Pugh, etiología y edad (nomograma). En 327 pacientes se disponía de GPVH (sin comunicantes vena-vena). En este subgrupo, el GPVH mejoraba el valor predictivo del modelo.



**Conclusiones:** Los pacientes con PSVD e HTP, tienen un buen pronóstico a largo plazo. Este es especialmente favorable en pacientes con buena función hepatocelular al diagnóstico y con enfermedad asociada diferente a la protrombótica/autoinmune/hematológica. El HVPG ofrece un valor pronóstico adicional.

## Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica "Básica"

### SISTEMA ENDOCANNABINOIDE COMO NUEVA DIANA FISIOPATOLÓGICA Y DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA

Ana Clemente-Sanchez<sup>1,2</sup>, Meritxell Ventura-Cots<sup>2,3</sup>, Resat Cinar<sup>4</sup>, Judith Harvey-White<sup>4</sup>, Josepmaría Argemi<sup>1</sup>, Stephen R. Atkinson<sup>3,5</sup>, Samhita Ravi<sup>1</sup>, AlCHepNet Consortia<sup>6</sup>, George Kunos<sup>7</sup>, Ramón Bataller<sup>1</sup> y Samhita Ravi<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>Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC). Pittsburgh, PA, EE.UU. <sup>4</sup>Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, EE.UU. <sup>5</sup>Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College, London, Reino Unido. <sup>6</sup>AlCHepNet Consortia. <sup>7</sup>Division of Clinical and Biological Research, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EE.UU.

La hepatitis asociada al alcohol (HA) tiene una elevada mortalidad y existe una necesidad urgente de identificar nuevas dianas terapéuticas. La inflamación sistémica y la hipotensión arterial (hTA) predisponen al desarrollo de AKI. Los endocannabinoides son potentes vasodilatadores que podrían actuar como mediadores en el desarrollo de hTA en pacientes con HA. Se llevó a cabo determinación sérica de las principales moléculas del sistema endocannabinoide en pacientes con HA, cirróticos debidos a alcohol (AC), pacientes con trastorno por consumo de alcohol sin enfermedad hepática (HD) y controles sanos (HC) [anandamida, 2-araquidonil glicerol, ácido araquidónico y oleoiletanolamida mediante HPLC (High Performance Liquid Chromatography)]. Se comparó la concentración de endocannabinoides y su relación con eventos clínicos de relevancia en los pacientes con HA. Se comparó la concentra-

ción de endocannabinoides en pacientes con muestras pareadas de suero y plasma pobre en plaquetas. Se incluyó un total de 218 pacientes (HA = 123; AC = 20; HD = 30; HC = 45). Se encontró diferencias estadísticamente significativas en la concentración sérica de endocannabinoides entre los diferentes grupos. También se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con HA grave (MELD > 21) y moderada. Dentro del grupo de pacientes con HA, la concentración de endocannabinoides fue significativamente superior en los pacientes que desarrollaron AKI y en aquellos que falle-

cieron a los 90 días del episodio. En 117 (todos los fenotipos) se disponía de muestras pareadas de suero y plasma pobre en plaquetas. La concentración de endocannabinoides fue significativamente superior en suero con respecto al plasma pobre en plaquetas para todos los endocannabinoides. En los pacientes con HA existe un aumento significativo de los niveles de endocannabinoides que se asocia a desarrollo de AKI y mortalidad a 90 días. La concentración en suero es significativamente superior que en plasma deplecionado en plaquetas.

