

COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

Sesión General 1

Moderadores:

Carmen Vinaixa (Valencia)

Javier Vaquero (Madrid)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

EL TIPS REDUCE EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL: META-ANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES DE 3.949 PACIENTES CON CIRROSIS

P. Olivas Alberch¹, H. Larrue², Y. Lv³, G. Han³, T. Bucsics⁴, T. Reiberger⁴, T. Sauerbruch⁵, V. Hernández-Gea¹, D. Thabut⁶, M. Rudler⁷, J. Marie Péron⁸, G. d'Amico⁹, J.C. García-Pagán¹ y C. Buerau¹⁰

¹Liver Unit, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona; Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona; Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, España. ²Department of Hepato-gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM U858, University of Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, Francia. ³Department of Liver Diseases and Digestive Interventional Radiology, National Clinical Research Center for Digestive Diseases and Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, Xi'an, China. ⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ⁵Department of Internal Medicine I, University Hospital of Bonn, Bonn, Alemania. ⁶Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Paris, Francia. ⁷Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Sorbonne University, Paris, Francia. ⁸Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan Centre Hospitalier Universitaire Toulouse, Toulouse Cedex, France; Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse Cedex, Francia. ⁹Gastroenterology Unit, Ospedale V. Cervello, Palermo, Italia. ¹⁰Department of Hepato-Gastroenterology, Purpan Hospital, CHU Toulouse, INSERM U858, University of Toulouse, Francia.

Introducción: La eficacia del TIPS para prevenir la recurrencia de la hemorragia digestiva por hipertensión portal y en el tratamiento de la ascitis recurrente/refractaria está bien establecida. Sin embargo, la mejoría en la supervivencia es inconsistente y tampoco se ha estudiado su efecto sobre la aparición de otras descompensaciones hepáticas distintas al motivo de su indicación. El objetivo de este metanálisis de datos individuales es valorar la incidencia de nuevas descompensaciones de la cirrosis en pacientes tratados con TIPS en comparación a pacientes que recibieron tratamiento médico convencional (TMC).

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura sobre el uso del TIPS en la ascitis refractaria y en la hemorragia por varices (TIPS-preventivo o profilaxis secundaria o hemorragia refractaria). Solo se seleccionaron estudios controlados con uso de prótesis recubiertas y se contactó con los autores del estudio para obtener los datos individuales de los pacientes. La variable principal del estudio fue la variable compuesta de aparición de cualquier descompensación (ascitis, hemorragia o encefalopatía) durante el primer año de seguimiento. El análisis de supervivencia y la incidencia de cada descompensación individual fueron variables secundarias. Se analizó la incidencia acumulada de estos eventos durante un período de un año mediante curvas de Kaplan Meier y se compararon las mismas mediante análisis de Cox.

Resultados: Se identificaron un total de 14 estudios elegibles, dos estudios se excluyeron por datos individuales no disponibles. Así, finalmente se incluyeron 12 estudios (5 ensayos aleatorizados y 7 estudios observacionales) y 3.949 pacientes de los cuales 852 habían sido tratados con TIPS (503 TIPS-preventivo, 131 TIPS para profilaxis secundaria de la hemorragia por varices, 49 TIPS por hemorragia refractaria y 169 TIPS por ascitis refractaria). Las características basales de los pacientes incluidos fueron: edad 55 ± 12 años), 69% hombres, Child-Pugh score 8 ± 2 , MELD score 16 ± 7 y etiología 44% enol, 35% viral, 21% otros. La probabilidad al año de estar libre de cualquier descompensación fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con TIPS en comparación al grupo de TMC (55 vs. 40%; $p < 0,0001$). La supervivencia al año fue significativamente mejor en el grupo TIPS (78 vs. 73%; $p = 0,0003$). La probabilidad al año de no sufrir más eventos hemorrágicos y de estar libre de ascitis fue superior en el grupo TIPS (91 vs. 69% y 89 vs. 78% ambas $p = 0,00001$). Por lo contrario, la probabili-

dad al año de estar libre de encefalopatía hepática fue inferior en el grupo TIPS. (65 vs. 71% $p = 0,004$).

Conclusiones: Este metanálisis de datos individuales muestra que el tratamiento con TIPS en pacientes seleccionados reduce el riesgo de descompensación ascítica y hemorrágica, aumenta el riesgo de encefalopatía hepática, pero mejora la supervivencia.

Cáncer de hígado “Básica”

NUEVA ESTRATEGIA DE REPROGRAMACIÓN DE MACRÓFAGOS MEDIANTE ANTICUERPOS PARA SU APLICACIÓN EN INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

C. Martori¹, L. Sánchez-Moral¹, T. Paul¹, J. Font², L. Sanjurjo¹, G. Aran¹, É. Tellez¹, M. Barcena-Varela³, I. Valera⁴, M. García-Gallo⁵, J. Blanco⁶, A. Lujambio³, J. Carrillo⁷, M. Ito⁸, M. Sala^{9,10}, C. Armengol^{10,11}, A. F. Valledor², L. Kremer⁵ y M.R. Sarrias^{12,13}

¹Innate Immunity Group, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol, Badalona (IGTP), España. ²Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, School of Biology, University of Barcelona and Institute of Biomedicine of the University of Barcelona (IBUB), Barcelona, España. ³Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, EE.UU. ⁴Virology and cellular Immunology (VIC), IrsiCaixa, Badalona, España. ⁵Protein Tools Unit and Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Madrid, España. ⁶Virology and cellular Immunology (VIC), IrsiCaixa, Badalona, España. ⁷Immunology Group (IgG), IrsiCaixa, Badalona, España. ⁸Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japón. ⁹Dept of Gastroenterology Josep Trueta Hospital, Girona, España. ¹⁰Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), España. ¹¹Childhood Liver Oncology Group, Program of Predictive and Personalized Medicine of Cancer (PMPCC), IGTP, España. ¹²Innate Immunity Group, Health Sciences Research Institute Germans Trias i Pujol, Badalona (IGTP), España. ¹³Network for Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), España.

Introducción: Los macrófagos asociados a tumores (TAM) pueden adquirir un fenotipo M2, inmunosupresor, promoviendo así el crecimiento tumoral y protegiéndolo de la quimioterapia o inmunoterapia. Dado que los TAMs son células plásticas, su reprogramación selectiva presenta una estrategia terapéutica atractiva en cáncer. CD5L es una glicoproteína de macrófagos que controla mecanismos clave en las respuestas inflamatorias y promueve la polarización hacia M2.

Métodos: Se produjeron anticuerpos monoclonales (mAb) contra CD5L recombinante mediante inmunización subcutánea de ratones BALB/c. Se aislaron monocitos de sangre periférica de donantes sanos y se polarizaron con diversos estímulos (IFN/LPS para M1, IL4 e IL10 para M2 y medio condicionado (CM) de diferentes líneas celulares cancerosas) en presencia de mAb anti-CD5L (RImAb) o control. Posteriormente, los marcadores fenotípicos, incluido el CD5L, se cuantificaron mediante citometría de flujo, IF y RT-qPCR y la respuesta inflamatoria a LPS se midió mediante ELISA. La tinción IHC de CD5L se realizó en $n = 60$ muestras de carcinoma hepatocelular (CHC) y en $n = 55$ muestras de tumor de adenocarcinoma de pulmón. Se administraron intraperitonealmente RImAb o control de isotipo en dos modelos murinos singénicos de cáncer de hígado y pulmón, y se determinó el crecimiento tumoral, el perfil de células inmunitarias intratumorales, el componente inflamatorio y la

abundancia de vasos sanguíneos mediante citometría de flujo, IHC y RT-qPCR.

Resultados: Nuestros resultados muestran que los CM de células cancerosas inducen la polarización M2 del macrófago y aumentan la expresión de CD5L. Hemos generado un nuevo mAb (RImAb) que se une específicamente a CD5L humano y de ratón y bloquea su actividad polarizante M2. Además, la expresión de CD5L en TAM en el CHC y el adenocarcinoma de pulmón se correlaciona con un mal pronóstico. La administración de RImAb previno el crecimiento tumoral en modelos singénicos subcutáneos de ratón de cáncer de hígado y pulmón. Además, el tratamiento con RImAb alteró el perfil de la población de células inmunes intratumorales (incluido el fenotipo TAM) y disminuyó la abundancia de vasos sanguíneos, al tiempo que aumentó el entorno inflamatorio del microambiente tumoral.

Conclusiones: Nuestro estudio revela un enfoque novedoso contra el microambiente tumoral inmunosupresor basado en CD5L como diana de un mAb. Esta estrategia consigue reprogramar los TAM, lo que representaría una inmunoterapia prometedora contra el cáncer.

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

LA DISFUNCIÓN RENAL OCULTA EN CIRRÓTICOS CON SARCOPENIA: RIESGO DE FUTURO REINGRESO

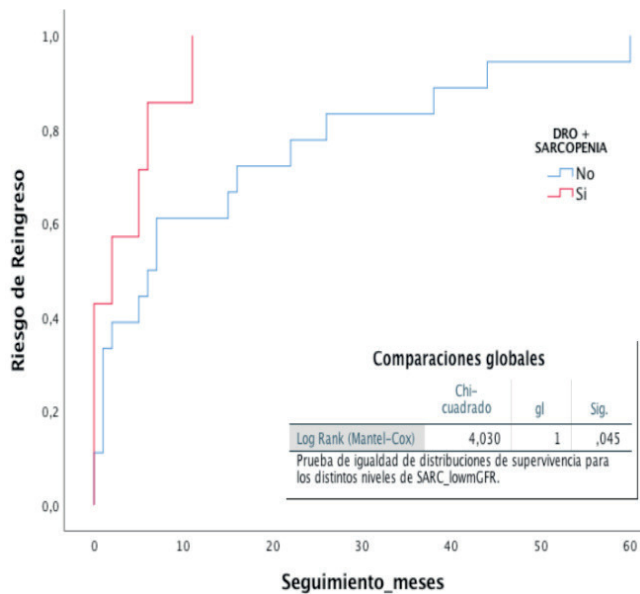
C. González-Alayón¹, A. Santana Delgado², C. Díaz Mesa², L. Díaz³, S.L. Lima³, E. Porrini³ y M. Hernández-Guerra^{1,2}

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España. ²Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna. ³Laboratorio de Función Renal (UCICEC). Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Introducción y objetivos: La pérdida de masa muscular (sarcopenia) como factor de riesgo de eventos graves, incluida mortalidad, en cohortes fuera del ámbito de candidatos a trasplante hepático no está clara. Sin embargo, la disfunción renal oculta (DRO) o no detectada por métodos de estimación habituales (creatinina y fórmulas), en cirróticos con creatinina normal predice eventos graves. Nuestro objetivo es evaluar si la DRO asociada a pacientes con sarcopenia ayuda a predecir futuros reingresos y/o mortalidad.

Métodos: Desde mayo/2016-agosto/2021 se incluyeron pacientes cirróticos, con valor normal de creatinina ($< 1,4$ mg/dL) con medición de aclaramiento plasmático de iohexol (mGFR) y evaluación de masa muscular en TAC (L3SMI). Los pacientes se agruparon según criterios de sarcopenia (varones: < 53 cm²/m²; mujeres: < 41 cm²/m²) y en función de la presencia de DRO (< 60 mL/min). Se registraron como eventos: reingresos de causa hepática y mortalidad.

Resultados: se incluyeron 105 pacientes (edad 64 ± 8 años, varones 82%), con etiología alcohólica (76%), ChildA: 47%, B: 42%, C: 11%, MELD: 13 ± 6 . La función renal medida estaba disminuida de forma grave (< 60 mL/min) en el 23% del total de pacientes. La prevalencia de sarcopenia global fue del 36% ($n = 38$) con un mayor porcentaje de varones frente a mujeres (95%, $n = 36$ vs. 79%, $n = 53$; $p = 0,032$) y por etiología alcohólica (frente a otras causas: 84% vs. 70%; $p = 0,049$). No hubo diferencias entre el grupo sarcopénico ($n = 38$, 40 ± 8 cm²/m²) vs. No-sarcopénico ($n = 63$; 67 ± 14 cm²/m²); (L3SMI: $p < 0,001$) en mortalidad (58% vs. 49%; $p = 0,287$) y reingresos (61% vs. 52%; $p = 0,291$). Sin embargo, entre los pacientes con sarcopenia la presencia de DRO se asoció a un mayor riesgo de reingreso (100% vs. 58%; $p = 0,038$, fig.).



Conclusiones: La existencia de disfunción renal oculta en cirróticos con sarcopenia, fuera de la lista de trasplante hepático, identifica pacientes en riesgo de reingreso hospitalario.

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Básica”

EL SILENCIAMIENTO DE LA METIONINA ADENOSILTRANSFERASA 1A REVIERTE LA OBESIDAD Y LA HEPATOESTEATOSIS ASOCIADA EN UN PROCESO MEDIADO POR FGF21

X. Buqué¹, D. Sáenz-de-Urturi¹, B. Porteiro^{2,3}, C. Folgueira⁴, A. Mora⁴, T.C. Delgado^{5,6}, E. Prieto-Fernández⁷, P. Olaizola^{6,8,9}, B. Gómez-Santos¹, M. Apodaka-Biguri¹, F. González-Romero¹, A. Nieva-Zuluaga¹, M. Ruiz-de-Gauna¹, N. Goikoetxea- Usandizaga^{5,6}, J.L. García-Rodríguez¹, V. Gutiérrez de Juan^{5,6}, I. Aurrekoetxea^{1,10}, V. Montalvo-Romera⁴, E.M. Novoa^{2,3}, I. Martín-Guerrero⁷, M. Varela-Rey^{5,6,11}, S. Bhanot¹², R. Lee¹², J.M. Banales^{6,8,9,13}, W.-K. Syn^{1,14,15}, G. Sabio⁴, M.L. Martínez-Chantar^{5,6}, R. Nogueiras^{2,3} y P. Aspichueta^{1,6,10}

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, España. ²Departamento de Fisiología, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela-Instituto de Investigación Sanitaria, España. ³CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), España. ⁴Patofisiología del Miocardio, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), España. ⁵Laboratorio de Enfermedad hepática, CIC bioGUNE-BRTA (Alianza Vasca de Investigación y tecnología), España. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), España. ⁷Departamento de Genética, Antropología Física y Fisiología Animal, Facultad de Ciencia y Tecnología y Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, España. ⁸Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, UPV/EHU, España. ⁹Ikerbasque, Fundación Vasca de la Ciencia, España. ¹⁰Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, España. ¹¹Control Regulador de Genes en la Enfermedad, CIMUS, Instituto

de Investigación Sanitaria-Universidad de Santiago de Compostela, España. ¹²IONIS Pharmaceuticals, España. ¹³Departamento de Bioquímica y Genética, Escuela de Ciencias Universidad de Navarra, España. ¹⁴Sección de Gastroenterología, Ralph H Johnson, VAM, EE.UU. ¹⁵División of Gastroenterología y Hepatología, Universidad Médica de Carolina del Sur, EE.UU.

En obesidad, los niveles séricos de metionina y S-adenosilmetionina (SAME) aumentan. Además, niveles hepáticos crónicamente elevados o disminuidos de SAME favorecen el desarrollo de la esteatosis hepática metabólica (EHmet) con la edad. La restricción de metionina en la dieta y la deficiencia en algunos enzimas del ciclo de la metionina confieren resistencia al desarrollo de la obesidad. Por ello, aquí se investigó: i) si el silenciamiento farmacológico (KD) del gen de la metionina adenosiltransferasa (Mat1a) -expresado exclusivamente en el hígado y cuyo producto sintetiza SAME- proporciona resultados beneficiosos en la obesidad y sus comorbilidades. ii) El mecanismo y los agentes moleculares implicados en estos efectos. Se silenció Mat1a en el hígado de ratones alimentados con dieta rica en grasa (HFD) y en ratones genéticamente obesos (ob/ob) utilizando oligonucleótidos antisentido (ASO). Se utilizaron ratones knockout (KO) hepato-específicos para el factor de crecimiento de fibroblastos (Fgf) 21 y se realizó el KD de β -k lotho y de Ucp-1 en el tejido adiposo marrón (BAT). Se analizó el cambio del peso corporal, la gestión de la glucosa y la grasa de la dieta y el gasto energético, junto con las histologías del hígado y del BAT y los flujos metabólicos. Además, se utilizaron cultivos primarios de hepatocitos procedentes de ratones tratados con ASO y alimentados con HFD (HFD ASO). En ratones alimentados con HFD y ob/ob, el silenciamiento de Mat1a con ASOs provocó una pronunciada pérdida de peso, la reversión de la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, y el incremento de la termogénesis. A nivel hepático, los ratones HFD ASO-Mat 1a mostraron menos hepatosteatosi y una reducción en la lipogénesis *de novo*, sin ver modificadas la oxidación de ácidos grasos ni la secreción de triglicéridos. Las transaminasas séricas y los marcadores de fibrosis e inflamación hepática permanecieron inalterados en estos ratones, mientras que el FGF21 sérico aumentó. Los experimentos in vitro con hepatocitos de ratones HFD ASO-Mat1a y los experimentos in vivo con ratones Fgf21-KO hepato-específicos mostraron que el FGF21 hepático impulsaba la mejoría en el fenotipo obeso. El silenciamiento de Mat1a en ratones β -Klotho- y Ucp1-KD para BAT alimentados con HFD mostró la implicación de la termogénesis en dicho fenotipo. El factor nuclear eritroide 2 (NRF2) -un mediador clave de la respuesta antioxidante- induce la secreción de FGF21 por los hepatocitos de ratones HFD ASO-Mat1a al unirse directamente al promotor del gen Fgf21. Este incremento en la secreción de FGF21 por los hepatocitos se revirtió al tratarlos con siRNA para Nrf2, el inhibidor de NRF2, ML385, SAME y los antioxidantes glutatión y N-acetilcisteína. La inhibición de Mat1a revierte la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la hepatosteatosi a través del incremento en la secreción de FGF21 por parte de los hepatocitos en un mecanismo dirigido por activación de NRF2.

IMPACTO DEL GÉNERO Y LA RECURRENCIA EN EL PRONÓSTICO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE HEPATITIS ALCOHÓLICA (REHALC)

J. Gratacós-Ginès¹, P. Ruz-Zafra², M. Celada³, J. Cabezas⁴, M. Barreales⁵, A. Martí-Carretero⁶, D. Horta⁷, L.E. Frisnacho⁸, S. Acosta⁹, D. Martí¹⁰, T. Artaza¹¹, J. Tejedor¹², R. Martín¹³, D. Riado¹⁴, V. Bernal¹⁵, S. García-García¹⁶, N. Cañete¹⁷, A. Clemente¹⁸, M. Valenzuela¹⁹, J. Pinazo²⁰, E. Badia²¹, C. Fernández¹⁴, V. Aguilera¹⁶, M. Ventura-Cots⁶, S. Tomé²², J. Caballería¹ y E. Pose¹

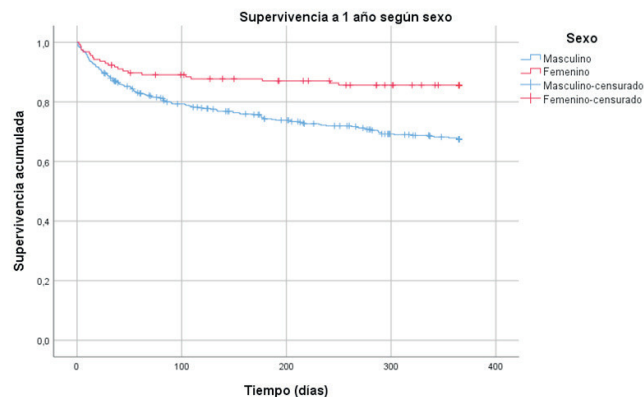
¹Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, España, ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España, ³Hospital

Universitario Central de Asturias, Oviedo, España, ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España, ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ⁶Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁷Hospital Universitari Mútua Terrassa, España. ⁸Hospital Parc Taulí, Sabadell, España. ⁹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España. ¹⁰Hospital Clínico de Valencia, España. ¹¹Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. ¹²Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España. ¹³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ¹⁴Hospital Universitario Fundación Alcorcón, España. ¹⁵Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁶Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ¹⁷Hospital del Mar, Barcelona, España. ¹⁸Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ¹⁹Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España. ²⁰Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España. ²¹Hospital Universitario de Burgos, España. ²²Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

Objetivos: Estudios recientes en hepatitis alcohólica (HA) indican que las mujeres tienen peor pronóstico. Además, existe poca información acerca de la HA recurrente. Los objetivos de este registro fueron conocer la epidemiología, presentación clínica y mortalidad de la HA en España, poniendo atención en la influencia del género y en la HA recurrente.

Métodos: Registro retrospectivo y multicéntrico de HA entre 2014 y 2020, en 22 centros españoles. El criterio de inclusión fue cumplir los criterios de "HA probable" del NIAAA. Se recogió información clínica, alcoholológica, demográfica y pronóstica.

Resultados: Se incluyeron 622 pacientes. La mayoría fueron hombres (75%) sin hepatopatía conocida (48%). Una alta proporción se diagnosticó con descompensación de una cirrosis establecida (64%) y con deterioro importante de la función hepática (MELD 22). Se realizó biopsia en 137 casos (20%) y el estudio patológico mostró esteatohepatitis en la mayoría (79%). Se incluyeron 441 casos (63%) de HA grave (MELD > 20): el 62% recibió corticoides y el 27% no recibió tratamiento específico. La mortalidad al año fue del 27%. El género masculino, mayor edad, MELD y fracaso en conseguir la abstinencia, se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Sorprendentemente, la supervivencia a 1 año en mujeres fue mayor (86% vs. 69%, $p < 0,05$). No hubo diferencias entre sexos en función hepática, proporción de abstinencia o uso de corticoides. Cincuenta y cuatro pacientes (8,7%) presentaron HA recurrente. Estos pacientes, comparados con aquéllos sin recurrencia, fueron hombres en mayor proporción (89% vs. 75%, $p < 0,05$); la supervivencia de los episodios recurrentes a 1 año fue menor (59% vs. 72%, $p < 0,05$).



Conclusiones: La HA recurrente no es excepcional y se asocia a peor pronóstico. Esto refuerza la importancia de la abstinencia al-

cohólica y del seguimiento. En nuestra serie, las mujeres presentaron mayor supervivencia; este hallazgo cuestiona los resultados de los últimos estudios en este campo.

PAPEL DE P21/CDKN1A EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA/NASH)

A. Lamas-Paz^{1,2}, F. Guo^{1,3}, F. Hao^{1,4}, O. Estévez-Vázquez¹, R. Benedé-Ubieto^{1,5}, E. Vázquez-Ogando^{6,7,8}, E. Blázquez-López^{6,7,8}, I. Asensio^{6,7,8}, J. Vaquero^{6,7,8}, R. Bañares^{6,7,8}, C. Sanz-García¹, E. Martínez-Naves^{1,2}, T. C. Delgado⁹, M.L. Martínez-Chantar^{7,9}, P. Puigserver^{10,11}, Y. A. Nevzorova^{1,7,8,12} y F.J. Cubero^{1,7,8}

¹Department of Immunology, Ophthalmology and ENT, Complutense University School of Medicine, Madrid, España.

²12 de Octubre Health Research Institute (imas12), Madrid, España.

³Department of Obstetrics and Gynaecology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, China.

⁴Department of General Surgery, Hepatobiliary Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China.

⁵Department of Physiology, Genetics and Microbiology Faculty of Biology Complutense University Madrid, Spain.

⁶Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

⁷Health Research Institute Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España.

⁸Centre for Biomedical Research, Network on Liver and Digestive Diseases (CIBEREHD), Madrid, España.

⁹Liver Disease Laboratory, Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Derio, Bizkaia, España.

¹⁰Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EE.UU.

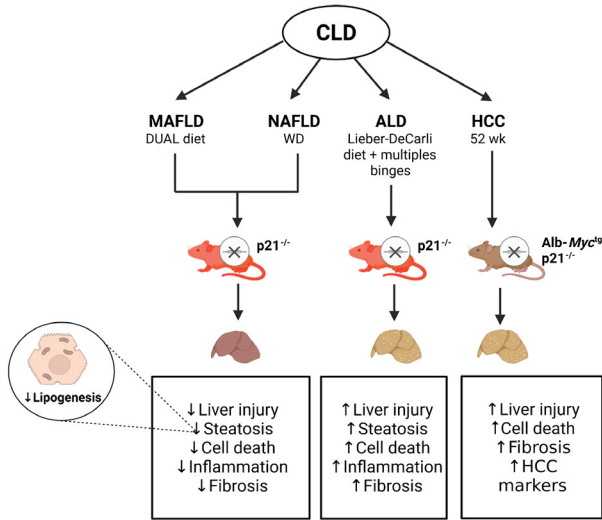
¹¹Department of Cell Biology, Harvard Medical School, Boston, MA, EE.UU.

¹²Department of Internal Medicine III, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Alemania.

Introducción y objetivos: La creciente incidencia de la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA/NASH) representa una seria amenaza para la salud mundial. El gen p21/CDKN1A, regulador del ciclo celular, juega un papel crítico en la inflamación hepática y la carcinogénesis. El objetivo de nuestro estudio fue determinar el papel específico de p21/CDKN1A en la EHGNA/NASH.

Métodos: Ratones B6;129S/J p21+/+ y p21-/- fueron alimentados con dieta occidental (WD) durante 14 semanas, dieta Lieber-DeCarli (LdC) con múltiples binges durante 8 semanas o dieta DUAL, durante 18 semanas. Además, se generaron ratones Alb-Myctg/p21-/- y se evaluó la progresión de la enfermedad hepática a las 52 semanas. Finalmente, se aislaron hepatocitos primarios de ratones mutantes y silvestres, y se realizaron estudios funcionales con sip21.

Resultados: Los mutantes p21-/- mostraron una disminución significativa en: (a) marcadores de daño hepático (ALT, AST), (b) muerte celular (TUNEL, CC3/8, pRIPK1/3, pMLKL), (c) esteatosis hepática (triglicéridos, Oil Red O y aumento en la oxidación de lípidos - Ppar α , Fxr1 - y reducción en la captación de ácidos grasos y lipogénesis de novo - Ppar γ , Cd36 y Fas), (d) inflamación (CD45, CD11b, IL-6 y Tnf- α) y (e) marcadores de fibrosis (rojo de Sirio, vimentina, α -SMA) comparados con ratones silvestres p21+/+ tras las dietas DUAL y WD. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre p21+/+ y p21-/- tras dieta LdC. Así mismo, la delección de p21 en un modelo de CHC, no atenuó la progresión de la tumorigénesis. Ensayos de lipogénesis y oxidación de ácidos grasos con 14C en hepatocitos primarios transfectados con sip21 indicaron que p21 tiene un efecto muy significativo en la captación de lípidos en hepatocitos.



Conclusiones: Nuestros resultados indican la modulación de p21 en un modelo DUAL mediante la regulación de la lipogénesis, siendo una potencial diana terapéutica en el tratamiento de la EHNA/NASH.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

EL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB ES UNA OPCIÓN EFICAZ Y SEGURA PARA LOS PACIENTES CON HEPATITIS AUTOINMUNE: RESULTADOS DEL REGISTRO COLHAI

A. Barreira-Díaz^{1,2}, M.C. Londoño^{2,3}, C. Álvarez-Navascúes⁴, C. Ferre-Aracil⁵, I. Pérez-Medrano⁶, J. Turnes⁶, D. Horta⁷, Á. Díaz-González⁸, F. Díaz-Fontena⁹, M. Salcedo⁹ y M. Riveiro-Barciela^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Vall d’Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ²CIBERehd. ³Liver Unit, Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁴Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España. ⁵Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, España. ⁶Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, España. ⁸Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, Santander, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción y objetivos: La evidencia sobre los tratamientos de segunda línea para la hepatitis autoinmune (HAI) es escasa, sobre todo en caso de terapia biológica como Rituximab (RTX). El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia y seguridad de RTX para pacientes con HAI.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico de todos los sujetos con HAI del registro ColHai que recibieron RTX de enero/2015 a septiembre/2021. La eficacia se valoró mediante la mejoría de las transaminasas y niveles de IgG o normalización de ambos (respuesta bioquímica), y desarrollo posterior de flares; la seguridad por la tasa de reacciones infusionales e infecciones.

Resultados: 2.763 pacientes con HAI del registro ColHai fueron incluidos. De ellos 13 recibieron RTX en 8 centros diferentes. La mayoría eran mujeres (10/13), mediana 43 años, 2 con cirrosis. Tiempo del diagnóstico a RTX: 20 meses, y al último seguimiento 5 años. Razones para RTX: 4 HAI refractarias y 9 indicación por otra enfermedad autoinmune: 4 esclerosis múltiple, 3 vasculitis y 2 artritis reumatoide. La mayoría (11/13) recibieron 2 dosis de inducción seguida de dosis semestral. Al mes de RTX, se observó una mejoría de la IgG (p = 0,018) y una tendencia a menores AST/ALT. A los 6 meses, la disminución de AST y ALT fue significativa (p = 0,012 y p = 0,008). 8/13 presentaban al inicio de RTX niveles elevados de transaminasas e IgG, de los cuales 5/8 alcanzaron respuesta bioquímica. RTX fue bien tolerado, sin reacciones infusionales, aunque 3 presentaron infecciones no graves. Todos los pacientes menos 1 recibían corticoides previos a RTX y en 8/12 se pudieron disminuir o suspender. Además, en 5 se pudieron suspender otros inmunosupresores (fig.). A pesar de la mejoría inicial, 4 sujetos presentaron flares que respondieron a nuevas dosis de RTX.

Tratamiento individual al inicio de rituximab (gris) incluyendo fármacos que se redujeron o suspendieron tras el tratamiento (rayas)

	Corticoides	Azatioprina	MMF	Tacrolimus	Everolimus
Paciente 1					
Paciente 2					
Paciente 3					
Paciente 4					
Paciente 5					
Paciente 6					
Paciente 7					
Paciente 8					
Paciente 9					
Paciente 10					
Paciente 11					
Paciente 12					
Paciente 13					

Conclusiones: RTX es una opción segura y eficaz para la HAI, con mejoría de los niveles de transaminasas e IgG y reducción e incluso suspensión de otros inmunosupresores.