



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 15-17 de marzo de 2023

Sesión General 4

Moderadores:

Isabel Campos Varela (Barcelona)

Pedro Rodrigues (San Sebastián)

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

LA TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS: ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LA VENA PORTA Y LAS VENAS HEPÁTICAS EN EL DESARROLLO DE LA TROMBOSIS PORTAL

Aina Anton^{1,2}, Genís Campreciós^{1,2}, Sarah Shalaby¹, Maria Luisa Botero¹, Annabel Blasi¹, Yiliam Fundora¹, Lara Orts¹, Carla Montironi¹, Pol Olivas^{1,3}, Cyntia Bazán¹, Rommel Zambrano¹, Rosa Montañés^{1,2}, Héctor García^{1,2,3}, Juan Carlos García-Pagán^{1,2,3,4} y Virginia Hernández-Gea^{1,2,3,4}

¹Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic, Health Care Provider of the European Reference Network on Rare Liver Disorders (ERN-Liver), Barcelona, Spain. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ³Centro de Investigación Biomédica Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain. ⁴Medicine Department, Faculty of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Introducción y objetivos: La trombosis venosa esplácnica (TVE) -definida como la aparición de un trombo en la vena porta (VP) o sus ramas- es una complicación frecuente que afecta entre 10-25% de los pacientes con cirrosis (CH). Su fisiopatología no está bien definida y en ausencia de datos específicos la TVE se trata de igual forma que las trombosis venosas del territorio sistémico (TVS), con anticoagulación (AC). Sin embargo, hasta un 60% de los pacientes con TVE no responden a la AC, cosa realmente atípica en las TVS, sugiriendo que la composición del trombo venoso portal y/o su fisiopatología difiere de la TVS. Recientemente se ha sugerido que

en la TVE no existe un trombo como tal sino una hipertrofia de la capa íntima de la VP, aunque estos datos no se han confirmado y han generado escepticismo en el campo. El estudio histológico de la VP durante la progresión de la CH podría ayudar a conocer las especificidades del territorio portal y dilucidar el mecanismo responsable de la TVE y constituye el objetivo general de nuestro estudio.

Métodos: Se obtuvieron: 1. Muestras de VP extrahepática y vena suprahepática (SH) durante el trasplante hepático (15 donantes, 7 CH sin TVE y 14 CH con TVE), 2. Hilio portal de explantes (19 CH sin TVE, 8 CH con TVE, 8 poliquistosis y 4 PSVD) y 3. VP de ratas tratadas con CCl₄ en diferentes fases (n = 5/grupo): control, CH inicial, CH con ascitis y regresión. Tras fijación y tinción con H&E las muestras se analizaron de forma independiente por dos patólogos expertos.

Resultados: Durante el daño hepático, la VP tanto extrahepática como en el hilio portal, sufre cambios notorios en su composición con engrosamiento y fibrosis de las tunicas íntima (TI) y media (TM), tanto en ratas como en pacientes con cirrosis. El grosor medio de la VP en ratas fue: control 0,04 ± 0,01 mm, CH inicial 1,2 mm, CH avanzada 1,1 ± 0,3 mm, regresión 0,7 ± 0,4 mm, evidenciando que los cambios aparecen de forma temprana con incrementos ligeros de presión portal y mejoran discretamente durante la regresión. Estos cambios no se relacionan con la presencia de trombosis (que nunca se ha descrito en modelos murinos). En pacientes con cirrosis estos cambios son incluso más marcados en los pacientes con trombosis portal (CH 0,6 ± 0,5 mm vs. CH+TVE 1,33 ± 0,69 mm) y también aparecen en la vena SH (control 0,1 ± 0,0 mm vs. CH 0,36 ± 0,25 mm vs. CH+TVE 0,7 ± 0,61 mm). Este engrosamiento también se observó en los pacientes con HTP sin CH sugiriendo su relación con el aumento de la presión y no a la CH per se.

Conclusiones: La hipertensión portal (HTP) se asocia con una remodelación vascular, caracterizada por engrosamiento y fibrosis de las TI y TM. Estos cambios aparecen de forma independiente a la presencia de TVE, se asocian con el grado de HTP y son más acusados en pacientes con TVE. Estos datos abren nuevas hipótesis sobre la fisiopatología y los mecanismos moleculares involucrados en la remodelación vascular y el desarrollo de TVE.

Trasplante hepático “Clínica”

EVOLUCIÓN DE LA FRAGILIDAD DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL

Lorena Puchades^{1,2}, Julia Herreras¹, Erick Reyes³, Gonzalo Crespo^{2,3}, Manuel Rodríguez-Perálvarez^{2,4}, Luis Cortés^{5,6}, Trinidad Serrano^{2,5}, Ainhoa Fernández-Yunquera^{2,7}, Eva Montalvá^{1,2,8} y Marina Berenguer^{1,2,9,10}

¹Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Grupo de Hepatología y Trasplante Hepático. Valencia, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. ³Unidad Hepática, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Spain. ⁴Unidad de Trasplante Hepático, UGC de Aparato Digestivo, Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, IMIBIC. Córdoba, España. ⁵Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Grupo de investigación traslacional en patología digestiva, España. ⁷Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁸Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España. ⁹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España. ¹⁰Universidad de Valencia, Departamento de Medicina, Valencia, España.

Introducción: La fragilidad física es una condición prevalente en los candidatos a trasplante hepático (TH) y suele evaluarse de forma objetiva mediante el índice hepático de fragilidad (IHF) y/o mediante la impresión clínica subjetiva (ICS). Datos basados en amplios estudios prospectivos norteamericanos han demostrado que el estado de fragilidad pretrasplante predice la categoría de fragilidad postrasplante. El objetivo del estudio es investigar cómo evoluciona la fragilidad después del TH en el ámbito español.

Métodos: Pacientes ambulatorios con cirrosis incluidos en lista de espera (LE) de TH entre el 07/11/2018-22/12/2020 en 5 centros trasplantadores españoles, fueron sometidos a ≥ 1 evaluaciones de fragilidad pretrasplante mediante la ICS respecto a su estado de salud global (bueno, regular o malo) y el IHF (valores más elevados = mayor fragilidad). Se analizaron los datos de 180 receptores de TH con ≥ 1 evaluaciones de fragilidad subjetiva y objetiva a los 3 y/o 6 meses postrasplante. “frágiles”, “prefrágiles” y “robustos” fueron definidos si $IHF \geq 4,2$, entre 3,2-4,1 o $< 3,2$, respectivamente.

Resultados: Las medidas de fragilidad postrasplante estuvieron disponibles para 118 (66%) receptores a los 3 meses y para 140 (78%) receptores a los 6 meses postrasplante. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de evaluaciones de fragilidad postrasplante en función de la categoría de fragilidad pretrasplante ni mediante el IHF ($p = 0,738$ y $p = 0,695$ a los 3 y 6 meses postrasplante) ni mediante la ICS ($p = 0,900$ y $p = 0,339$ a los 3 y 6 meses postrasplante). La mediana del IHF pretrasplante fue de 3,9, se mantuvo similar a los 3 meses postrasplante (3,8; $p = 0,331$) y mejoró a los 6 meses postrasplante (3,6; $p = 0,001$). El porcentaje de pacientes robustos pretrasplante y a los 3 y 6 meses postrasplante fue de 12%, 18% y 22%; el porcentaje de frágiles fue de 37%, 25% y 26%. Por el contrario, la ICS mejoró de forma significativa respecto al pretrasplante desde los 3 meses tras el TH (la proporción de pacientes con una ICS “mala” disminuyó del 11% al 1% mientras que la de aquellos con una ICS “buena” aumentó del 54 al 89%; $p < 0,001$) para luego permanecer estable entre los 3-6 meses postrasplante ($p = 1,00$). En el análisis univariante, cada aumento de 0,1 punto del IHF pretrasplante se asoció a una

disminución de la probabilidad de ser robusto en un 25% ($OR = 0,75$; $p < 0,001$) a los 3 meses y del 26% a los 6 meses postrasplante ($OR = 0,74$; $p < 0,001$). Estos resultados no cambiaron de forma sustancial tras el ajuste multivariante.

Conclusiones: En España, el IHF pretrasplante de pacientes ambulatorios con cirrosis también resultó ser un potente predictor de robustez postrasplante por lo que se necesitan estudios prospectivos que investiguen el beneficio de programas de pre- y rehabilitación en el contexto del TH.

Enfermedades vasculares hepáticas, genéticas, Inmunología y DILI “Básica”

EFFECTOS TERAPÉUTICOS DE IMPLANTES 3D DE CÉLULAS ENDOTELIALES SOBRE LA FIBROSIS, LA INFLAMACIÓN Y LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

Mireia Medrano Bosch¹, Alazne Moreno Lanceta^{1,2}, Blanca Simón Codina¹, Laura Macías Muñoz³, Elazer Edelman^{4,5}, Wladimiro Jiménez^{1,3} y Pedro Melgar Lesmes^{1,2,4}

¹Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, España. ³Servicio de Bioquímica y genética molecular, Hospital Clínic, Barcelona, España. ⁴Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, EE.UU. ⁵Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.

Introducción: Las células endoteliales (CE) ejercen múltiples funciones protectoras en los vasos sanguíneos (modulación del sistema inmunitario y control de la hiperplasia, entre otras) que pueden potenciarse al ser integradas en matrices 3D de colágeno (CEMC). De hecho, las CEMC han mostrado resistencia a factores inflamatorios y propiedades estimuladoras de la regeneración en animales sanos con resección hepática. Sin embargo, se desconoce si los implantes de CEMC podrían ser de interés terapéutico para sujetos con fibrosis hepática y hepatectomía.

Métodos: Ratones con fibrosis hepática (inyecciones i.p. de CCl4 durante 8 semanas) con o sin hepatectomía parcial del 40% (HP40) fueron tratados con implantes perihepáticos o subcutáneos de CEMC o matrices acelulares (MA). A los 7 días, se analizó un panel de expresión de genes proinflamatorios (NOS2, COX-2, IL1 β), antiinflamatorios (ARG1, MRC1 y RETN1A), de factores activadores de células estrelladas (Oncoestatinina M, PDGF-BB y TGF- β), de genes relacionados con la matriz extracelular (MMP9 e TGF- β), de genes de proliferación hepática (HGF e IGF1) mediante PCR a tiempo real. Se cuantificó la extensión de la fibrosis, la función hepática y los efectos sobre la regeneración hepática mediante técnicas de histología y serología. La influencia que ejercen las CEMC sobre la polarización de los macrófagos se evaluó en estudios *in vitro*. **Resultados:** Los hígados fibróticos de ratones tratados con implantes perihepáticos de CEMC mostraron una reducción significativa de la expresión de factores proinflamatorios y un incremento de la expresión de factores antiinflamatorios. Asimismo, se observó una reducción significativa de activadores de células estrelladas, una menor expresión de matriz extracelular, TIMP-1 y una mayor presencia de la gelatinasa MMP-9. En consecuencia, se observó una menor extensión de la fibrosis con el tratamiento con CEMC ($8,3 \pm 0,4$ vs. $6,4 \pm 0,2\%$ área fibrótica, $p < 0,01$), acompañada de una mejoría en la función hepática y de la inducción de HGF y de la regeneración hepática. En cambio, los ratones fibróticos

que recibieron implantes subcutáneos no mostraron una mejoría en la fibrosis, función hepática o inflamación. Los hígados fibróticos de ratones con HP40 tratados con implantes perihepáticos de CEMC mostraron una menor expresión de genes proinflamatorios y profibrogénicos, una reducción del 24% del área fibrótica y una estimulación significativa de HGF y de la regeneración hepática ($5,3 \pm 0,4$ vs. $16,7 \pm 0,2\%$ células PCNA positivas, $p < 0,01$). Experimentos *in vitro* demostraron que las CEMC inducen la polarización de los macrófagos hacia un perfil antiinflamatorio y prorrregenerativo.

Conclusiones: Los implantes 3D de células endoteliales reducen la fibrosis y la inflamación en el hígado fibrótico y promueven la regeneración hepática tras una resección. La terapia celular con CEMC podría ser de utilidad para mejorar el pronóstico en pacientes con fibrosis y resección hepática.

Complicaciones de la cirrosis “Básica”

UNRAVELING THE PROTEOLYTIC NETWORK CONTROLLING COLLAGEN REMODELING DURING LIVER FIBROSIS

María Fernández-Fernández^{1,2}, Paloma Ruiz-Blázquez^{1,2}, Valeria Pistorio^{1,3,4}, Celia Martínez-Sánchez^{2,5}, Michele Costanzo³, Paula Iruzubieta⁶, Susana Núñez², Ekaterina Zhuravleva⁷, Jesper B. Andersen⁷, Margherita Ruoppolo³, Javier Crespo⁶, Carmen García-Ruiz^{1,2,5,8}, Mar Coll^{2,5,9}, Luigi Michele Pavone³, José Fernández-Checa^{1,2,5,8} and Anna Moles^{1,2,5}

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Barcelona, Spain. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). ³University of Naples Federico II, Napoli, Italy. ⁴Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France.

⁵Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ⁶Department of Gastroenterology and Hepatology, Marqués de Valdecilla University Hospital, Research Institute Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain. ⁷Biotech Research and Innovation Centre (BRIC), Department of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. ⁸USC Research Center for ALPD, Los Angeles, EE.UU. ⁹Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Introduction and objectives: Liver fibrosis is caused by an excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) proteins. Macrophages are important effectors for ECM remodelling through recycling of the ECM within acidic compartments and can contribute to liver fibrosis resolution. Proteases, such as cathepsins, are essential for lysosomal proteolytic activity; however, their contribution to ECM remodelling within the macrophages is unknown. Thus, the aim of this study was to investigate the proteolytic and degradative signalling pathways associated to macrophages during liver fibrosis.

Methods: A novel macrophage-cathepsin D KO mouse strain (CtsD^{ΔMyel}) was generated by breeding LysMCre (macrophages) with CtsD-floxed mice. Fibrosis was established by chronic CCl₄ administration and bile duct ligation in CtsD^{+/+} or CtsD^{ΔMyel} mice and determined by hydroxyproline, Sirius Red, α-SMA, Col1A1 and TGF-β RT-PCR. Proteomic profile was determined by LC-MS/MS in fibrotic livers. Reversion was assessed 72h post-challenge in a 4-week CCl₄ model. Collagen degradation in liver was determined by R-CHP staining. Macrophage polarization and proteolytic secretome was assessed by RT-PCR and protease array, respectively. Collagen degradation and endocytosis was determined by FACS in Kupffer cells (KC). Single-cell RNA sequencing analysis was performed using GSE136103 dataset.

Results: ScRNAseq analysis and CtsD IHP demonstrated high expression of CtsD in liver macrophages from cirrhotic patients. Next, CtsD^{ΔMyel} mouse was validated by FACS and WB in KC and dual IHP (F4/80-CtsD) in liver. CtsD deletion in macrophages enhanced liver fibrosis with enriched matrisome proteomic signatures in chronic CCl₄ and BDL models. Analysis of KC isolated from 72h-CCl₄-treated livers demonstrated significantly lower expression of markers associated with resolutive macrophages (CD206, TREM-2 and TGF-β) and defective proteolytic secretome profile in CtsD^{ΔMyel} KC. In addition, CtsD^{ΔMyel} KC displayed defective proteolytic processing of collagen I without impairment of the Endo180 receptor-mediated endocytosis demonstrated by FACS. Analysis of CtsD macrophage subclusters in control and cirrhotic human livers, confirmed cirrhotic CtsD-expressing subclusters were differentially enriched in ECM degradation and organization signalling pathways. In addition, it revealed a decrease in the number of CtsD-expressing macrophage subclusters in cirrhotic livers, which could contribute to inadequate ECM recycling, perpetuating fibrosis and hampering resolution. Indeed, CtsD^{ΔMyel} mouse was unable to remodel collagen *in vivo* when subjected to a fibrosis reversion model determined by both percentage of HP and fluorescent intensity of collagen hybridizing peptide (CHP) binding to liver tissue.

Conclusions: CtsD is essential in regulating the collagenolytic activity of macrophages during liver fibrosis and is part of a novel and currently unknown degradome landscape of restorative macrophages.

Complicaciones de las cirrosis “Clínica”

EL MELD-SARCOPENIA Y LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA COMO PREDICTORES INDEPENDIENTES DE RIESGO EN LA EVOLUCIÓN DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Elba Llop Herrera, Marta Hernández Conde, Marta López Gómez, Christie Perelló, Carlos Fernández Carrillo, Javier Abad, José Luis Martínez, Natalia Fernández Puga, María Traperó Marugán, Enrique Fraga y José Luis Calleja Panero

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

Introducción: En la cirrosis hepática la hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) y la puntuación MELD-sarcopenia se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad. Nuestro objetivo fue evaluar la relación entre ambas en la descompensación hepática y en la mortalidad.

Métodos: Estudio prospectivo unicéntrico en el que se incluyeron pacientes consecutivos con cirrosis hepática a los que se realizaba analítica basal, valoración antropométrica, impedanciometría, evaluación de sarcopenia (por TAC de abdomen si tenían indicación clínica (SMI < 50 cm²/m² en varones y < 39 cm²/m² en mujeres) o por Handgrip (< 19,5 kg) y medición del gradiente de presión venosa hepática (GPHV) o de Fibroscan® para la evaluación de hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS; GPHV ≥ 10 mmHg o Fibroscan® ≥ 25 KPa en el resto). Los criterios de exclusión fueron coinfección por VIH, hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milán y TIPS. La hepatitis C debía estar curada, la hepatitis B controlada con tratamiento y los pacientes debían demostrar (mediante AUDIT) abstinencia de al menos 6 meses. El seguimiento clínico se realizó hasta diciembre de 2022.

Resultados: Desde enero de 2016 a diciembre de 2019 se incluyeron 196 pacientes con un seguimiento medio de 47 meses (DE 20). Edad media 63 años (DE 10), 67,9% varones y etiología predo-

minante VHC 52,6%, CHILD-PUGH A/B/C fue 83,2%/5,1%/1,5%. El MELD medio fue 9,4 (DE 2,7) y 32,7% tenían sarcopenia, el MELD-sarcopenia medio fue 12,6 (5,1). 46,4% tenía HTPCS. La presencia de sarcopenia mostró correlación baja con el MELD ($r = 0,2$, $p = 0,02$). No se evidenció correlación entre la HTPCS y la sarcopenia, tanto en pacientes con medición de GPVH ($n = 60$) como en la cohorte global ($r = 0,1$; $p = 0,5$, $r = 0,05$; $p = 0,5$). Durante el seguimiento se descompensaron 51 (26%), 38 (19,4%) fallecieron y 18 (9,3%) se trasplantaron. El análisis de riesgos competitivos mostró que tanto la HTPCS como el MELD-sarcopenia fueron predictores independientes de riesgo de descompensación hepática durante el seguimiento (SHR 2,2 (IC95 1,2-4,0; $p = 0,01$); SHR 1,07 (IC95 1,02-1,1; $p = 0,01$) respectivamente). Asimismo, también demostró que el MELD-sarcopenia fue un predictor independiente de mortalidad (SHR 1,1 (IC 95 1,02-1,14; $p < 0,01$), si bien la HTPCS mostró una SHR 1,9 (IC95 0,93-3,9; $p = 0,07$). El área bajo la curva ROC del modelo de regresión logística que incluía las variables MELD-sarcopenia e HTPCS tenía un área bajo la curva del 0,7 para predecir descompensación hepática. En el subgrupo de pacientes CHILD A únicamente la HTPCS fue predictora de descompensación hepática (SHR 2,6 (IC95 1,3-5,4; $p = 0,03$); obteniendo sin embargo el MELD-sarcopenia una SHR 1,1 (IC95 1-1,12; $p = 0,07$).

Conclusiones: El MELD-sarcopenia y la HTPCS son dos factores independientes que determinan la evolución de la enfermedad hepática. La medición de ambos es relevante para conocer el pronóstico del paciente.

Cáncer de hígado “Clínica”

EL PATRÓN HISTOLÓGICO MACROTRABECULAR MASIVO SE ASOCIA A FACTORES DE AGRESIVIDAD, PERO NO ES UN PREDICTOR INDEPENDIENTE DE RECURRENCIA TUMORAL NI DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR TRATADOS CON RESECCIÓN HEPÁTICA

Ezequiel Mauro^{1,2,3,4}, Carla Fuster-Anglada^{1,2,3,5}, Joana Ferrer-Fàbrega^{1,2,3,6}, Berta Caballol^{2,4}, Marco Sanduzzi-Zamparelli^{1,2,3,4}, Jordi Bruix^{1,2,3,4}, Josep Fuster^{1,2,3,6}, María Reig^{1,2,3,4}, Alba Diaz^{1,2,3,5}, Alejandro Forner^{1,2,3,4}

¹Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group, IDIBAPS, Barcelona, España. ²Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España. ³Universitat de Barcelona, España. ⁴Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, ICMDM. Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁵Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Anatomía Patológica. CDB. Hospital Clínic de Barcelona, España. ⁶Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, ICMDM, Hospital Clínic de Barcelona, España.

Introducción: La presencia de patrón histológico macrotrabecular masivo (MTM: trabéculas de > 6 células de grosor y cuyo patrón constituye $> 50\%$ del tumor) recientemente se ha asociado a un mayor riesgo de recurrencia tumoral precoz y a menor supervivencia global (SG) tras resección hepática (RH) en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). El objetivo del presente estudio es describir el subgrupo de pacientes con CHC-MTM, así como también evaluar su asociación con recurrencias agresivas y SG tras RH.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes BCLC-0/A tratados con RH entre febrero 2000 y noviembre 2020. Se registraron las principales variables clínicas al momento de la cirugía y durante el seguimiento. Las características histológicas fueron evaluadas por dos patólogos independientes. Se

definió recurrencia agresiva como aquellas que excedían los criterios de Milán en la 1ª recurrencia. Se realizó un subanálisis de sensibilidad utilizando el punto de corte de $\geq 30\%$ del tumor para la definición de MTM.

Resultados: Se incluyeron 218 pacientes (30% BCLC 0 y 70% BCLC A), la mediana (rango intercuartil) de edad y tamaño tumoral fue de 63 (54-69) años y 28 (19-42) mm, respectivamente. La prevalencia de MTM, invasión vascular y/o satelitosis (mIV/S) fue del 7,8% y 39%, con una índice kappa entre ambos patólogos de 0,81 y 0,77. La presencia de patrón histológico MTM se asoció de forma significativa a una mayor prevalencia de mIV/S (35,8 vs. 82,4%, $p < 0,001$), grado III y IV de diferenciación de la clasificación de WHO (17,4 vs. 47,1%, $p < 0,001$) y de Edmonson Steiner (36,8 vs. 82,4%, $p < 0,001$), y valores más elevados de AFP [6 (3-20) vs. 185 (7-664) ng/mL, $p < 0,001$]. La mediana de seguimiento a la 1ª recurrencia fue de 34 (14-59) meses y 127 (58%) pacientes presentaron recurrencia del CHC. El tiempo libre de recurrencia fue de 51 (41-61) meses. La prevalencia de recurrencia agresiva fue del 35% (44/127, con 20 recurrencias como enfermedad avanzada). La mediana de seguimiento para el objetivo de SG fue de 49 (23-85) meses, con una SG a 5 años de 81%. La presencia de MTM no se asoció de forma significativa con recurrencia global [HR: 1,57 (0,84-2,92), $p: 0,154$] ni con recurrencia agresiva [HR: 1,57 (0,53-4,43), $p: 0,154$]. En cuanto a SG, en el análisis univariado la presencia de MTM se asoció a un mayor riesgo de muerte [HR: 2,50 (1,19-5,29), $p: 0,016$], pero tras ajustar por AFP y mIV/S, no fue un predictor independiente de SG [HR: 1,32 (0,49-3,52), $p: 0,573$]. El subanálisis utilizando el punto de corte $\geq 30\%$ para MTM tampoco identificó este patrón histológico como factor de riesgo independiente.

Conclusiones: El patrón MTM se asocia de forma significativa con características clínicas e histológicas de mal pronóstico (peor grado de diferenciación, mIV/S y valores elevados de AFP), pero no representa un factor independiente de riesgo de recurrencia global o recurrencia agresiva ni de peor SG.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

PROPUESTA DE UN ALGORITMO EN 2 PASOS PARA EL MANEJO DE LAS HEPATITIS INMUNOMEDIADAS GRAVES E IMPACTO DE LA REPUESTA INMUNE PERIFÉRICA: RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO HEPIRAES

Mar Riveiro-Barciela^{1,2}, Ana Barreira-Díaz¹, María-Teresa Salcedo³, Ana Callejo-Pérez⁴, Eva Muñoz-Couselo⁴, Patricia Iranzo⁴, Carolina Ortiz-Velez⁴, Susana Cedrés⁴, Nely Díaz-Mejía⁴, Juan Carlos Ruiz-Cobo¹, Rafael Morales⁴, Juan Aguilar-Company⁴, Ester Zamora⁴, Mafalda Oliveira⁴, María-Teresa Sanz-Martínez^{5,6}, Lluís Viladomiu¹, Mónica Martínez-Gallo^{5,6}, Enriqueta Felip⁴ y María Buti^{1,2}

¹Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

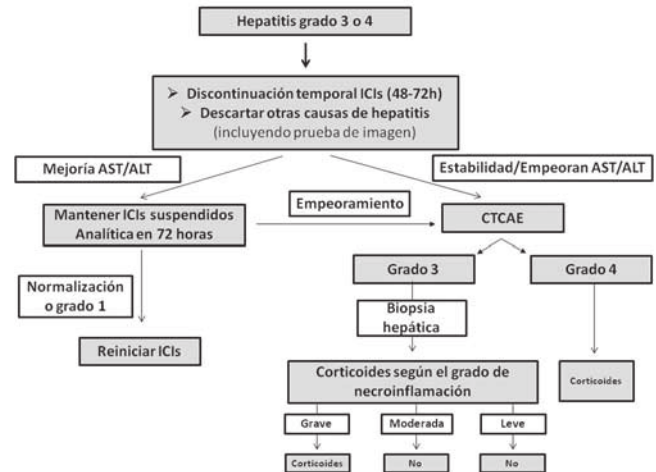
²CIBEREhd. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁴Servicio de Oncología médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁵Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España. ⁶Translational Immunology Group, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

Introducción y objetivos: Existe evidencia creciente sobre la utilidad de la suspensión temporal de la inmunoterapia y la biopsia hepática en pacientes con hepatitis inmunomediada (IMH) grave por inhibidores de *checkpoint* (ICI), aunque no hay algoritmos para facilitar su tratamiento. Nuestro objetivo fue la creación de un al-

goritmo en 2 pasos para el manejo de las IMH graves basados en los resultados finales del estudio HepirAEs, y analizar la respuesta inmune periférica en estos pacientes.

Métodos: HepirAEs es un estudio prospectivo que incluyó a todos los sujetos con IMH grado 3 o 4. En todos se suspendieron los ICI (paso-1), y se repitió la analítica en las primeras 72h; si mejoría se mantenían suspendidos hasta normalización; si no, se realizaba una biopsia (paso-2), sin iniciarse corticoides salvo necroinflamación grave, o empeoramiento analítico posterior.

Resultados: De enero/2020 a noviembre/22 se incluyeron 35 sujetos con IMH grado-3 (N = 27) o 4 (N = 8): 54% mujeres, 68,5% anti-PD1/anti-PD-L1, 22,8% combo ICI, 8,6% anti-CTLA-4; DILI severity score: 28 (80%) leve, 6 (17,1%) moderada, 1 (2,9%) grave. En total, 24/35 (68,6%) pacientes se beneficiaron de no iniciar corticoides: 18 (51,4%) por el paso-1 (suspensión ICI), y 6 (17,1%) por el paso-2 (grado de necroinflamación). La biopsia hepática mostró relevancia clínica sobre todo en IMH grado-3, evitando la corticoterapia en 6/11 sujetos que no mejoraron tras la suspensión de ICI. Basado en nuestros resultados se propone el siguiente algoritmo de manejo clínico (fig.). El estudio de respuesta inmune mostró un aumento de la respuesta de memoria central T CD4+ en aquellos que requirieron corticoterapia ($p = 0,065$), y de la expresión de HLA-DR en linfocitos CD8+ ($p = 0,002$).



Conclusiones: Un algoritmo en 2 pasos (suspensión ICI y biopsia hepática) evita la corticoterapia en el 69% de los casos de IMH grave. El estudio de respuesta inmune T podría ayudar a identificar los pacientes que requerirán corticoterapia.