

COMUNICACIONES ORALES

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

Madrid, 25-27 de mayo de 2022

Sesión General 3

Moderadores:

José Presa (Vila Real, Portugal)

María Jesús Perugorría (San Sebastián)

Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

LOS BETABLOQUEANTES INDUCEN UN MENOR DESCENSO DE LA PRESIÓN PORTAL EN PACIENTES CON CIRROSIS POR MAFLD QUE CON CIRROSIS POR ALCOHOL O VIRUS HEPATITIS C

A. Brujats¹, B. Cuyàs¹, E. Alvarado^{1,2}, M. Poca^{1,2}, C. Pujol¹, X. Torras¹, À. Escorsell^{1,2} y C. Villanueva^{1,2}

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, España. ²CIBERehd.

Introducción: En los pacientes con cirrosis por enfermedad del hígado graso (MAFLD), el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es menos preciso para predecir complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y se ha observado un mayor riesgo de descompensación que en pacientes con cirrosis por alcohol o por virus de la hepatitis C (VHC). No está claro si este mayor riesgo puede estar relacionado con una peor respuesta al tratamiento con betabloqueantes no selectivos (BBNS).

Objetivos: Investigar el efecto de la administración aguda de BBNS sobre la presión portal en pacientes con cirrosis por MAFLD vs. cirrosis por alcohol o por virus hepatitis C.

Métodos: Se incluyeron consecutivamente pacientes con cirrosis y varices de alto riesgo. Se agruparon según la presencia de MAFLD vs. no MAFLD. A la población de estudio se le practicó un estudio hemodinámico hepático y sistémico con determinaciones de los parámetros basales, y se repitieron las medidas a los 15-20 minutos después de la administración de propranolol endovenoso (0,15 mg/kg). Los cambios se ajustaron de acuerdo a las diferencias clínicas basales mediante un propensity-score.

Resultados: Se incluyeron 585 pacientes (71% hombres, edad 62 ± 11 años), 243 (41%) con ascitis, 41% Child Pugh A, 42% Pugh B y 17%

Pugh C, MELD 12 ± 4. La etiología de la cirrosis fue alcohol en 284 pacientes (48%), VHC en 211 (36%) y MAFLD en 90 (15%) (37 de los cuales presentaban otros cofactores etiológicos). Los pacientes MAFLD vs. no MAFLD tenían más sobrepeso, diabetes, hipertensión arterial y dislipemia ($p < 0,001$). Además, tenían mayor edad, mejor función hepática y un menor valor basal de GPVH ($17,4 \pm 4$ mmHg vs. $19,3 \pm 5$ mmHg). Se generó un propensity-score con estos parámetros con el objetivo de ajustar los cambios hemodinámicos según las diferencias basales. Tras la administración de propranolol, los cambios hemodinámicos sistémicos fueron similares en el grupo MAFLD vs. no MAFLD. Los pacientes con MAFLD presentaron una menor disminución del GPVH ($6,3 \pm 9\%$ vs. $13,5 \pm 10\%$, $p < 0,001$) y una menor respuesta aguda, tanto al considerar un descenso del GPVH ≥ 10% ((33% vs. 59%, OR = 3,07 (IC95% 1,8-5,2), $p < 0,001$)) como ≥ 20% (8% vs. 25%, $p < 0,001$). La disminución del GPVH fue menor en los pacientes con MAFLD al considerar separadamente los cambios respecto con alcohol ($p < 0,01$) como con VHC ($p < 0,01$). La disminución del GPVH fue similar entre los pacientes con cirrosis por alcohol respecto a VHC. En los pacientes con MAFLD, la disminución del GPVH fue similar ($p > 0,5$) entre los que no presentaban otros cofactores vs. aquellos que asociaban alcohol o VHC.

Conclusiones: Los pacientes con cirrosis por MAFLD tienen una peor respuesta hemodinámica tras la administración aguda de betabloqueantes no selectivos que los pacientes sin MAFLD, con un menor efecto reductor sobre la presión portal que los pacientes con cirrosis por alcohol y con cirrosis por virus hepatitis C.

Cáncer de hígado “Básica”

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR PEDIÁTRICO

J. Carrillo Reixach¹, Á. del Río Álvarez¹, L. Royo¹, M. Domingo Sàbat¹, C. Sábado², M. Garrido³, L. Guerra⁴, F. Hernández⁵, M. López-Santamaría⁵, R. Alaggio⁶, R. Maibach⁷, M. Childs⁸, P. Czauderna⁹, B. Morland¹⁰, M.R. Sarrias¹, M. Sala¹¹ y C. Armengol¹

¹Fundació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, España. ²Hospital Vall d'Hebron, Pediatric Oncology Department, Barcelona, España. ³Hospital Vall d'Hebron,

Pathology Department, Barcelona, España. ⁴University Hospital La Paz, Pathology Department, Madrid, España. ⁵University Hospital La Paz, Pediatric Surgery Department, Madrid, España. ⁶Università degli Studi di Padova, Italia. ⁷International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Bern, Suiza. ⁸Nottingham Clinical Trials Unit, University of Nottingham, Nottingham, Nottinghamshire, Reino Unido. ⁹Department of Surgery and Urology for Children and Adolescents, Medical University of Gdańsk, Polonia. ¹⁰Department of Oncology, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, Reino Unido. ¹¹Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España.

Introducción: Los principales tumores de hígado en edad pediátrica son el hepatoblastoma (HB) y en menor medida, el carcinoma hepatocelular pediátrico (CHC). El HB aparece en edades tempranas mientras que el CHC se diagnostica principalmente en niños mayores de 8 años y adolescentes. El CHC en edad infantil aparece normalmente asociado a enfermedades metabólicas o síndromes genéticos que producen daño en el tejido hepático adyacente excepto en el caso del CHC fibrolamellar que se desarrolla en hígado sano. A diferencia del HB, el CHC presenta un peor pronóstico asociado a la falta de respuesta a la quimioterapia. Los tumores hepáticos en edad pediátrica son poco frecuentes (1,5 casos al año), hecho que ha limitado el estudio de su biología.

Objetivos: Caracterizar molecularmente el CHC a nivel genómico, transcriptómico y epigenómico y realizar un estudio comparativo con el HB con el fin de identificar marcadores diagnóstico y pronóstico que puedan mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

Métodos: Se realizaron estudios genómicos (Cytoscan, ThermoFisher), epigenómicos (EPIC/850k, Illumina) y transcriptómicos (array HTA 2,0, ThermoFisher) de 8 CHC pediátricos, 32 HBs (datos recientemente publicados, J Carrillo-Reixach, J Hepatol, 2020) y 19 muestras de hígado no-tumoral (NT) control. Los resultados obtenidos se validaron en una serie independiente de 8 CHCs, 52 HBs y 7 NTs en la que se determinó el grado de hipometilación global mediante la técnica de QuAlu y la expresión de 217 genes mediante la tecnología Nanostring.

Resultados: A nivel genómico, identificamos que las mutaciones en el gen de β -catenina (CTNNB1) son más frecuentes en los HB (72%) que en los CHC (14%). A nivel global, los CHCs presentaron más pérdidas cromosómicas que los HBs. A nivel epigenómico, observamos que los HB presentan una mayor hipometilación de su ADN mientras que el CHC presenta una mayor hipermetilación de

las islas CpG. A nivel transcriptómico, se detectaron dos regiones de imprinting en las citobandas 14q32 (DLK1-MEG9) y 15q11,2 (SNORD115/116) diferencialmente reguladas en HB y CHC (incluyendo CHC fibrolamellar), respectivamente. Finalmente, identificamos el gen SPINK1 (Serine peptidase inhibitor, kazal type 1) como gen sobreexpresado en HCC pediátrico (FDR < 0,05), fuertemente asociado al pronóstico de pacientes con cáncer hepático (HB y CHC) tanto en la serie de training (log rank = 0,008) como en la serie de validación (long rank = 0,028).

Conclusiones: La caracterización del CHC pediátrico y su comparativa con el HB nos han permitido identificar potenciales marcadores diagnósticos y pronóstico que podrían ayudar a mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

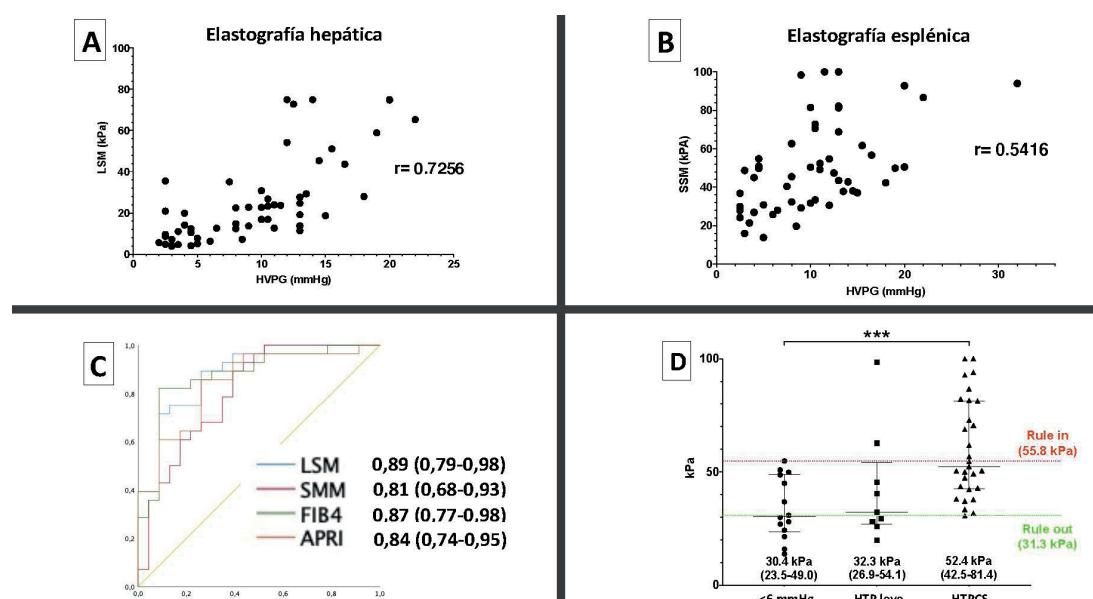
Complicaciones de la cirrosis “Clínica”

EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN EMPLEANDO LA NUEVA SONDA ESPECÍFICA PARA BAZO

A. Odriozola Herrán, J.I. Fortea Ormaechea, Á. Puente Sánchez, C. Rivas Rivas, J.C. Rodríguez Duque, M.T. Arias Loste, P. Irizubia, I. García Carrera, M. Cobreros del Caz, M. del Barrio Azaceta, S. Alonso, Á. Antón, V. Echevarría, A. González Pascual, A. Cuadrado Lavín, E. Fábrega y J. Crespo

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

Introducción y objetivos: la mayoría de los estudios que han evaluado la asociación entre la rigidez esplénica medida por elastografía de transición y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) han empleado la sonda de 50 Hz (rango: 1,5-75 kPa). Se desconoce si los puntos de corte establecidos por este método se pueden extrapolar a los obtenidos con la sonda específica para bazo de 100 Hz (SSM@100Hz, rango: 6-100 kPa; FibroScan® Expert 630). En este trabajo examinamos su utilidad para diagnosticar la presencia de HTCS en comparación con otros métodos.



Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico. Se excluyeron pacientes con enfermedad hepática no estable o con cualquier acto que impacte sobre la HTP entre el GPVH y la elastografía hepática (LSM)/SSM, HTP no cirrótica, y pacientes trasplantados hepáticos o con TIPS. Se identificaron puntos de corte asociados con la presencia/ausencia de HTPCS.

Resultados: Se incluyeron 56 pacientes con un intervalo entre el GPVH y SSM de 3,3 meses (rango 0-12). La mediana de edad fue de 60 años (54-70) y la esteatosis hepática metabólica fue la etiología más prevalente (50%). La mayoría eran Child A (82%, ninguno C), un 25% de los tenían un antecedente de descompensación, 4% CHC, y 51,8% HTPCS, siendo ≥ 12 mmHg en el 69%. La mediana (IQR) de LSM y SSM fue de 19,2 (10,5-30,8) y 46,5 (31,0-62,5) kPa, y ambas mostraron una correlación positiva con el GPVH (fig. 1A/1B). El AUROC para el diagnóstico de HTPCS de la SSM fue 0,81 y fue inferior a la de la LSM, APRI y FIB-4 (fig. 1C). Los puntos de corte para confirmar/excluir la presencia de HTPCS fueron 55,8 (VPP 84%) y 31,3 kPa (VPN 94%) (fig. 1D).

Conclusiones: la SSM@100Hz constituye un buen método diagnóstico de HTPCS y puede ser empleado tanto para confirmar como excluir su presencia. Sin embargo, en nuestra cohorte su rendimiento diagnóstico fue inferior al de otros métodos no invasivos, mostrando la LSM la mayor precisión diagnóstica.

Hepatitis virales “Básica”

INHIBICIÓN DEL VHB MEDIADA POR EL VHD EN UN MODELO DE SUPERINFECCIÓN EN RATONES: PAPEL DEL INF TIPO I

B. Pacín Ruiz^{1,2,3}, G. Camps⁴, M.F. Cortese^{1,2,3}, J. Gregori^{1,2}, S. García^{1,2,3}, D. Tabernero^{1,3}, A. Vales Aranguren⁴, A. Najarro¹, C. Oлагue Micheltorena⁴, A. Rando¹, J. Quer^{2,3}, R. Esteban^{3,5}, M. Riveiro Barciela^{3,5}, M. Buti^{3,5}, G. González-Aseguinolaza⁴ y F. Rodríguez Frias^{1,2,4}

¹Unidad de Patología hepática, Departamento de bioquímica y microbiología, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España. ²Unidad hepática, Laboratorio de enfermedades hepáticas y hepatitis virales, Vall d’Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España. ³Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd, Network Center For Biomedical Research in Hepatic and Digestive Diseases), Madrid, España. ⁴Universidad de Navarra, Centro de investigación médica aplicada (CIMA), Pamplona, España. ⁵Unidad hepática, Departamento de medicina interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España.

Introducción: La replicación del virus de la hepatitis B (VHB) no activa significativamente la respuesta inmunitaria innata, sin embargo, en presencia del virus de la hepatitis Delta (VHD) se produce un aumento de la respuesta del interferón tipo I (IFN). El objetivo del estudio es analizar el papel de la respuesta de IFN en la inhibición del VHB tras la sobreinfección por el VHD en un nuevo modelo de ratón transgénico con expresión del VHB (HBVtg) knockout para el receptor alfa de IFN (IFN α R KO).

Métodos: Se administraron a los ratones HBVtg wild type (WT) y KO para IFN α R vía intravenosa 5x1010 genomas virales de vector adenoasociado (AAV) expresando luciferasa (LUC) o HDV. La viremia del VHB se monitorizó semanalmente, la expresión de HBcAg en el hígado y los niveles de HBV-DNA se analizaron a los 21 días. Se estudió la complejidad de la quasispecies (QS) del VHB en los extremos 5' (nt1255 - 1611) y 3' (nt1596 - 1912) del gen X del ARN intrahepático mediante secuenciación masiva (NGS) (MiSeq Illumina, San Diego, EE.UU). Las mutaciones se identificaron alineando la QS de la muestra con su secuencia master de genotipo. La complejidad

de la QS se calculó mediante el índice rare haplotype load (RHL) (umbral 1%).

Resultados: Tanto la expresión de HBcAg en hígado como la viremia fueron mayores en los ratones HBVtg x IFN α R KO que en los HBVtg WT. La inyección de AAV-HDV indujo la disminución de la expresión hepática de HBcAg y de los niveles de HBV-DNA en los ratones HBVtg WT. Este efecto desapareció en los ratones HBVtg x IFN α R KO. La viremia se redujo a partir del día 7, alcanzando los niveles más bajos en el día 21 tras la administración del vector en los ratones HBVtg. Los niveles séricos del VHB en ratones HBVtg x IFN α R KO se mantuvieron constantes. Los niveles de ALT fueron similares en ratones HBVtg y HBVtg x IFN α R KO, excluyendo el daño hepático diferencial como razón de la replicación del VHB observada en ratones HBVtg WT. Se observó un mayor número de cambios en la región 5'HBX que en la región 3'HBX (42,72 frente a 15,61). En la región 5'HBX el índice RHL fue mayor en presencia del VHD. Este índice fue aún más pronunciado en HBVtg WT que en IFN α R KO.

Conclusiones: La limitada inhibición de la expresión del VHB en presencia del VHD en los ratones IFN α R KO sugirió que el IFN tipo I es esencial para la inhibición del VHB mediada por el VHD. La mayor variabilidad de la QS en presencia del VHD podría contribuir a la inhibición de la replicación del VHB. Esta variabilidad es más pronunciada en los ratones WT, lo que sugiere un posible papel de la activación de las enzimas mutagénicas dependientes del IFN. Se necesitan más estudios para caracterizar mejor los mecanismos moleculares implicados en la inhibición y variabilidad del VHB, y para identificar nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes infectados por el VHD.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (beca PI18/01436), co-financiada: Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Hepatopatía alcohólica y enfermedad hepática metabólica “Clínica”

LA DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA METABÓLICA (MAFLD) SE ASOCIA CON ALTO RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA HEPATOPATÍA

M. del Barrio¹, P. Irizubietta¹, R. Aller², J.M. Banales³, Á. Santos-Laso¹, J.L. Calleja⁴, L. Ibáñez⁵, M.T. Arias-Loste¹, M. Romero-Gómez⁶, C. García-Monzon⁷, J. Gómez-Camarero⁸, P. Ginès⁹, R.M. Morillas¹⁰, J.M. Pericàs¹¹, P. Aspichueta¹², R. Martín-Mateos¹³, R. Gallego-Durán¹⁴, M. Latorre¹⁵, D. Escudero¹⁶, V. Bernal¹⁷, S. Benlloch¹⁸, J. Turnes¹⁹ y J. Crespo¹

¹Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas, IDIVAL, Santander, España. ²Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Escuela de Medicina y Unidad de Investigación, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.

³Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia-Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), San Sebastián, España. ⁴Departamento de Gastroenterología, Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, Madrid, España. ⁵Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense de Madrid, España. ⁶UCM Digestive Diseases, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Universidad de Sevilla, España. ⁷Unidad de Investigación Hepática, Hospital Universitario Santa Cristina, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España.

Fig. 1a

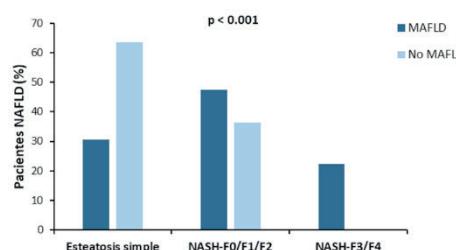


Fig. 1b

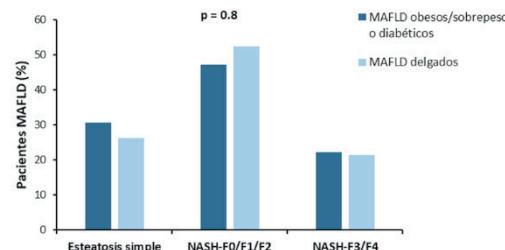
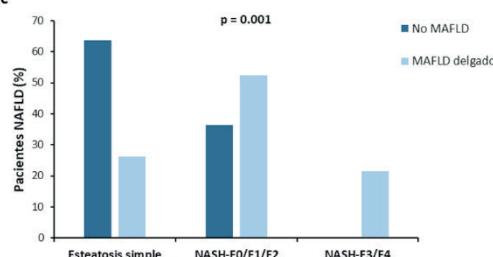


Fig. 1c



⁸Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, España. ⁹Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, España.

¹⁰Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.

¹¹Unidad Hepática, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España.

¹²Departamento de Psicología, Facultad de Medicina y Enfermería, Instituto de Investigación Biocruces, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa, España. ¹³Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IACYS), Madrid, España. ¹⁴Unidad para el Manejo Clínico de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

¹⁵Unidad de Hepatología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. ¹⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, España. ¹⁷Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. ¹⁸Departamento de Hepatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

¹⁹Servicio de Enfermedades Digestivas, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, IIS Galicia Sur, Pontevedra, España.

Introducción: Varios estudios poblacionales indican que los criterios MAFLD identifican mejor a pacientes con alto riesgo de progresión de la hepatopatía, pero se desconoce el impacto de esta definición en la práctica clínica especializada. Nuestro objetivo fue comparar los pacientes MAFLD vs. no-MAFLD de una cohorte de pacientes NAFLD con biopsia hepática.

Métodos: Estudio transversal y multicéntrico con 2.148 pacientes NAFLD del registro HEPAmet con biopsia hepática, sin otras causas de hepatopatía crónica y datos clínicos necesarios para discernir el diagnóstico de MAFLD. Se recopilaron los datos clínicos, analíticos y elastográficos próximos a la fecha de la biopsia hepática. El diagnóstico de NASH se basó en la presencia conjunta de estatosis, balonización e inflamación lobulillar.

Resultados: Solo un 1,5% de los pacientes NAFLD no cumplían los criterios de MAFLD. Comparados con no-MAFLD, los pacientes MAFLD mostraron un mayor valor medio de Fibroscan ($12,5 \pm 9$ vs. $6,5 \pm 2,3$; $p = 0,002$) y tenían más inflamación lobulillar, balonización y fibrosis significativa/avanzada ($38,6$ vs. $9,1\%$; $p = 0,001$), así como NASH (fig. 1a). Entre los pacientes MAFLD, no hubo diferencias en cuanto al diagnóstico histológico entre los pacientes MAFLD delgados y el resto (fig. 1b). Las diferencias en cuanto a la afectación

hepática se mantuvieron significativas entre los pacientes no-MAFLD y MAFLD delgados (fig. 1c). Los factores de riesgo independientes más potentes para la fibrosis avanzada entre los pacientes MAFLD fueron la DM2 (OR 2,37; IC95% 1,79-3,15; $p < 0,001$) y la HTA (OR 1,47; IC95% 1,09-1,99; $p = 0,01$). El consumo de alcohol (10-30 g/d) fue el único factor que se asoció a la presencia de fibrosis avanzada entre los pacientes MAFLD delgados (OR 8,44; IC95% 1,57-45,39; $p = 0,01$).

Conclusiones: La disfunción metabólica que define el MAFLD identifica mejor a los pacientes con riesgo de presentar una hepatopatía avanzada con independencia de la subclasiificación clínica.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes “Clínica”

UTILIDAD DE UN ALGORITMO BASADO EN LA BIOPSIA HEPÁTICA PARA EL MANEJO DE LAS HEPATITIS INMUNOMEDIADAS POR INHIBIDORES DE CHECKPOINT: RESULTADOS DEL ESTUDIO HEPIRAES

M. Riveiro Barciela^{1,2}, A. Barreira-Díaz¹, M.T. Salcedo³, A. Callejo-Pérez⁴, E. Muñoz-Couselo⁴, C. Ortiz-Velez⁴, N. Díaz-Mejía⁴, R. Morales⁴, J. Aguilar⁵, E. Zamora⁴, M. Oliveira⁴, M. Martínez-Gallo⁶ y M. 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 Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁴Servicio de Oncología, Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁵Servicio de Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España. ⁶Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.

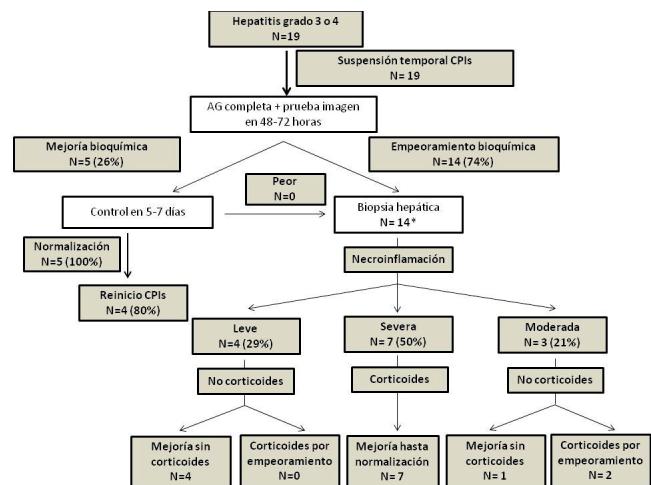
Introducción y objetivos: algunos pacientes con hepatitis inmnomediada por inhibidores de checkpoint (CPI) podrían mejorar sin

corticoides. El objetivo de HepirAEs fue la búsqueda de marcadores que predigan qué sujetos van a presentar buena evolución sin corticoterapia.

Métodos: HepirAEs es un estudio prospectivo que incluyó a todos los sujetos con hepatitis inmunomediada grado 3 o 4, diagnosticada tras descartar otras causas. Protocolo resumido figura: en todos se suspendieron los CPI, y se repitió la analítica en las primeras 72h; si mejoría se mantenían suspendidos hasta normalización; si no, se realizaba una biopsia, sin iniciarse corticoides salvo necroinflamación grave.

Resultados: 19 pacientes han sido incluidos: 10 mujeres, edad mediana 63 años. Tumores: 6 melanoma, 5 pulmón, 5 urinario, 3 mama. CPI: 9 anti-PD1, 6 anti-PD-L1, 4 anti-PD1 + anti-CTLA-4. Número ciclos hasta hepatitis: 3 (rango 1-26). Gravedad CTCAE: 14 (73,7%) grado 3, 5 (26,3%) grado 4. Mediana a la hepatitis: ALT 417, IgG 1008, Bilirrubina 0,93. Evolución (fig.): 5 (26%) mejoraron con solo suspensión de CPI; 14 presentaron empeoramiento y se realizó biopsia (salvo 1 caso con hepatitis grave): los 4 con necroinflamación leve mejoraron sin corticoides, tan solo 1/3 con moderada mejoró sin corticoides y los 7 con necroinflamación severa recibieron directamente corticoides, con resolución. La gravedad de la necroinflamación se correlacionó con mayor depósito de células CD3+ ($p = 0,037$), expresión de PD1 ($p = 0,040$), y ligando de PD1 ($p = 0,087$) y FOXP3 ($p = 0,036$). En total 10 (52,6%) pacientes normalizaron sin corticoides y 9 (47,4%) sí los requirieron. Estos últimos tendieron a

una mayor edad ($p = 0,079$), menor ALT ($p = 0,002$) y FA ($0,010$), y requirieron menos días para la normalización analítica ($0,016$).



Conclusiones: En las hepatitis inmunomediadas graves que no mejoran tras suspensión temporal de la inmunoterapia, la biopsia hepática ayuda a predecir qué pacientes se beneficiarán de corticoides.

Trasplante hepático “Clínica”

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE DESPUÉS DE LA TERCERA DOSIS DE LA VACUNA mRNA-1273 SARS-CoV-2 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

A. Odriozola Herrán¹, J.I. Fortea Ormaechea¹, A. Cuadrado Lavín¹, Á. Puente Sánchez¹, M. del Barrio Azaceta¹, L. Amigo¹, D. San Segundo², P. Lamadrid-Perojo², R. Fernández Castillo³, F. Castillo³, J.A. Echeverri³, J.C. Rodríguez San Juan³, M. López Hoyos², J. Crespo¹ y E. Fábrega¹

¹Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ²Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España. ³Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

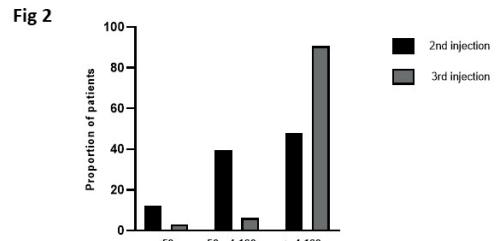
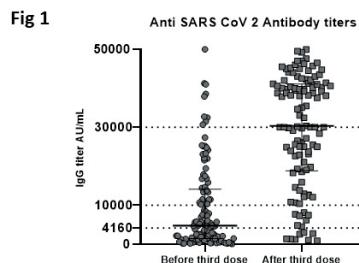
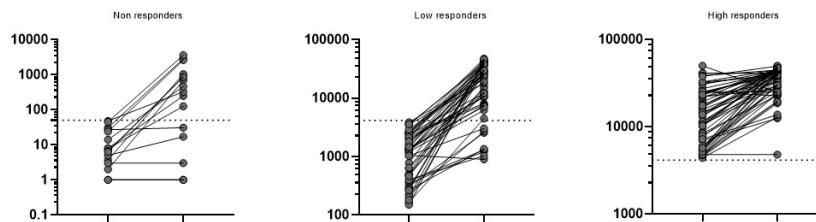


Fig 3



Introducción: En receptores de trasplante hepático (RTHs), los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 tras la vacunación estándar con dos dosis están disminuidos, sugiriendo la posible utilidad de la administración de una tercera dosis de refuerzo de la vacuna mRNA-1273 (Moderna). Nuestro objetivo fue caracterizar la respuesta humoral y celular en aquellos RTHs que recibieron una tercera dosis de refuerzo tras la pauta estándar.

Métodos: 129 RTHs recibieron la tercera dosis homóloga de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2, 4 meses después de la segunda dosis. Se evaluó la respuesta humoral mediante la determinación de los niveles de anticuerpos contra la proteína de superficie S1 del SARS-CoV-2 (Abbott® SARS-CoV-2 anti-spike IgG II assay, positivo > 50 AU/ml) 30 días (30-33,7 días) después de la inyección de la tercera dosis. La respuesta celular mediada por células T se determinó mediante citometría de flujo.

Resultados: 113 de los 129 (87,6%) RTHs respondieron a la pauta de vacunación estándar y permanecieron con respuesta positiva tras la tercera dosis. Sus niveles de anticuerpos aumentaron desde 4.774,4 [IQR, 1.394,5-14.090,5] hasta 30.319 [IQR, 18.829-41.062,5] AU/mL (p = 0,01) (fig. 1). Diecisésis pacientes no respondieron a la pauta estándar. Tras la dosis de refuerzo, 12 (75%) de los no respondedores produjeron anticuerpos (figs. 2 y 3). La ausencia de respuesta se asoció al tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF) (75 vs. 23,2%) (p < 0,001), mayores dosis de este fármaco

(1.666,7 [DE ± 577,6] vs. 1.068,9 [DE ± 394,7]) (p = 0,02), y menores tasas de filtrado glomerular (32,3 [DE ± 17,3] vs. 69,4 [DE ± 18,9]) (p = 0,001). Además, la respuesta celular se observó en 1/4 (25%) no respondedores tras la tercera dosis.

Conclusiones: la administración de una tercera dosis de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 a RTHs mejoró su inmunogenicidad. Tasas de filtrado glomerular más bajas y las pautas de inmunosupresión con MMF se asociaron a una menor respuesta a la dosis de refuerzo.