

Trasplantament

NÚMERO 38 DESEMBRE 2007

Adjudicació de Beques i Premis FCT

Pàg. 13

Jornada anual de Coordinadors de trasplantament

Pàg. 16

Activitat de donació i trasplantament

Pàg. 16

EDITORIAL

L'índex pronòstic MELD

L'Organització Catalana de Trasplantaments del CatSalut (OCATT) és l'organisme del Departament de Salut que té sota la seva responsabilitat la planificació, la coordinació, la distribució, l'avaluació i l'assessorament al Departament de Salut de tots els aspectes relacionats amb la donació i el trasplantament d'òrgans, teixits i cèl·lules. Les llistes de pacients en espera d'un trasplantament són sempre més grans que la capacitat d'obtenir òrgans vàlids i la conseqüència final és que, arreu del món, les llistes d'espera augmenten any rere any. Per aquest motiu, aconseguir el nivell òptim d'equitat en la distribució dels òrgans obtinguts, a través de donacions altruistes i solidàries de la nostra societat, és una de les funcions que precisa de més atenció per part de l'OCATT, com a part del Departament de Salut. La Comissió Assessora de l'OCATT, formada per especialistes hepatòlegs i cirurgians dels tres centres de Catalunya autoritzats per al trasplantament hepàtic, junt amb la direcció i els tècnics responsables de les diferents àrees de l'OCATT van decidir estudiar, a finals de l'any 2004, les possibilitats i capacitats que teníem a Catalunya per afinar més l'objectivitat dels criteris de distribució d'òrgans hepàtics entre els pacients de les nostres llistes d'espera. L'índex pronòstic MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), que es va implantar el 2002 als EEUU, semblava el més mesurable, comparable i revisable, característiques que faciliten la transparència en un tema tan delicat com és l'equitat. Com és un índex que mesura el grau de gravetat d'un pacient, propiciaria al mateix temps un descens de la mortalitat en llista d'espera. El MELD ha estat estudiat en profunditat a Catalunya; s'han fet els estudis pertinents coordinats per l'OCATT i s'ha solventat alguna de les problemàtiques que el mesurament del seus components comportava. El mes de juny de 2007 es va iniciar un període pilot de distribució d'òrgans hepàtics segons el MELD dels pacients i els criteris consensuats s'han recollit en un document específic de consens. L'avaluació del període pilot es farà dins del primer trimestre de l'any 2008, considerant tots els aspectes que l'envolten, tant l'equitat, la transparència i la supervivència dels pacients en llista d'espera, com d'altres criteris que s'han d'establir per aconseguir un equilibri de les llistes en els nostres centres, és a dir, ajustar encara més el nivell inferior de prioritat MELD, les llistes d'espera pediàtriques i d'altres conceptes relacionats amb l'organització, sense perdre de vista el concepte d'equitat en l'adjudicació dels òrgans.

SUMARIO

TEMES A REVISIÓ

Al·loanticossos:
cap a una millor definició 2

MELD
i trasplantament hepàtic..... 4

PREMI AL MILLOR ARTICLE PUBLICAT FCT-2006

Estudi dels progenitors endotelials circulants en els pacients trasplantats renals..... 8

RESULTAT BEQUES FCT-2006

Caracterització immunològica de la tolerància operacional en el trasplantament hepàtic 12

ADJUDICACIÓ BEQUES I PREMIS FCT 13

AGENDA CONGRESSOS I ESDEVENIMENTS 2008 13

OCATT

El transport d'òrgans a Catalunya..... 14

Jornada de Coordinadors de trasplantaments 16

Activitat de donació i trasplantament..... 16

Al·loanticossos: cap a una millor definició

Els avenços en les tècniques de detecció d'al·loanticossos permeten definir amb més precisió les incompatibilitats entre el receptor i possibles donants i, per tant, millorar el pronòstic dels empelts.

Es coneixen com a al·loanticossos els anticossos que es desenvolupen contra proteïnes (o antígens) polimòrfiques, és a dir, que són diferents entre uns individus i altres. El 35% dels malalts en llista d'espera per a trasplantament renal de Catalunya tenen al·loanticossos. La presència d'al·loanticossos en un receptor obliga a buscar donants contra els quals els seus anticossos no reaccionin, atès que si els al·loanticossos del receptor reaccionen contra antígens HLA del donants, és molt probable –de fet, és molt freqüent– que es produeixi un rebuig hiperagut (durant les primeres 24 hores posttrasplantament).

En els darrers anys, a les tècniques clàssiques de detecció d'al·loanticossos per citotoxicitat depen-

dent de complements, s'han incorporat nous mètodes per a la detecció d'al·loanticossos que utilitzen antígens fixats a una base sòlida: microesferes recobertes d'antígens HLA purificats que contenen en el seu interior fluorocroms que emeten ones de diferent longitud, cosa que permet la seva identificació. Aquestes tècniques tenen diversos avantatges: 1) són més

sensibles que les clàssiques, 2) detecten totes les classes d'immunoglobulines (Ig) i 3) utilitzen com a dianes exclusivament molècules HLA.

Aquestes noves metodologies permeten, d'una banda, una definició molt més precisa de les incompatibilitats HLA no acceptables per a un determinat receptor, especialment quan s'utilitzen tècniques de detecció dels antígens individualitzats (antigen aïllat o *single antigen*); d'altra banda, permeten evidenciar la presència d'al·loanticossos contra d'altres proteïnes rellevants en el trasplantament, no expressades en els limfòcits, però sí en d'altres cèl·lules, com poden ser les cèl·lules endotelials.

TÈCNiques D'ANTIGEN AÏLLAT

Les tècniques d'antigen aïllat impliquen enfrontar el sèrum de cada receptor sensibilitzat a un conjunt de 180 grups diferents de microesferes, cada una d'elles amb un sol antigen HLA. Quan aquestes microesferes s'analitzen amb un luminòmetre tipus Luminex, permeten identificar amb una alta precisió i sensibilitat contra quins antígens reaccionen els al·loanticossos d'un pacient i, el que és més important, permeten definir contra quins antígens no reaccionen els al·loanticossos. Evidentment, l'existència i detecció d'aquests antígens contra els quals reaccionen els al·loanticossos constitueixen una incompatibilitat acceptable entre el donant i el receptor (Taula 1). Aquest avenç implica que la proposta d'un receptor per a *crossmatch* final passa de dependre d'un grau alt de compatibilitat entre donant i receptor a dependre de l'absència en el donant d'incompatibilitats definides com a no acceptables.

A Catalunya, des de principis de 2007, els receptors amb uns nivells alts d'al·loanticossos contra possibles donants (hipersensibilitzats) són estudiats mitjançant aquesta tècnica dins de l'anomenat programa FAMHS (Finding Acceptable Mismatches for Highly Sensitized). Això permet definir anticipadament quines incompatibilitats són acceptables i quines no, així com, enfront d'un possible donant, predir amb força fiabilitat la probabilitat que el *crossmatch* final sigui negatiu. Amb aquest avenç, espereu augmentar el nombre d'òrgans que s'ofereixin a aquests receptors i també millorar la probabilitat de supervivència de l'empelt, atès que la tècnica utilitzada en la definició d'antígens acceptables i no

Exemple de determinació d'antigen aïllat:

Taula 1

HLA Donant	A*02, A*11	B*07, B*27	DRB1*07, DRB1*13
Microesfera	Ag. aïllat Candidat receptor 1	Ag. aïllat Candidat receptor 2	Ag. aïllat Candidat receptor 3
A*01	+	-	+
A*02	+	-	-
A*11	-	+	-
A*24	+	+	-
A*32	-	+	+
...			
B*07	-	-	-
B*27	+	-	-
B*44	-	+	+
B*51	+	+	+
B*57	-	+	+
...			
Predicció <i>crossmatch</i>	Positiu	Positiu	Negatiu

Imaginem-nos un donant d'HLA conegut i tres candidats a receptor amb positivitat i negativitat ben definides per a cada al·lel. La predicció de negativitat per al *crossmatch* és relativament simple i moltes vegades no requereix tantes compatibilitats com les que fins ara es requerien per proposar un receptor determinat. Així, sabem anticipadament que el receptor 3 no té al·loanticossos contra A*02, A*11, A*24, B*07 i B*27, que són les incompatibilitats del donant.

acceptables té una sensibilitat alta. Els primers casos realitzats dins d'aquest programa així ho indiquen.

De l'estudi preliminar dels resultats es dedueix que aproximadament un terç dels pacients hipersensibilitzats accepta un nombre alt d'incompatibilitats del *locus* HLA-A; una altra tercera part accepta un nombre alt d'incompatibilitats del *locus* HLA-B, i només el 30% dels pacients és reactiu contra la majoria dels antígens dels *loci* A i B, per la qual cosa només els pacients d'aquest grup requeririen una compatibilitat alta en ambdós *loci*.

ANTICOSSOS ANTICÈL·LULES ENDOTELIALS (ACE)

A més de les molècules HLA, dins del sistema major d'histocompatibilitat (SMH) s'han descrit gens que codifiquen d'altres molècules polimòrfiques (MICA i MICB) que no s'expressen en els limfòcits, però que són detectables en cèl·lules endotelials i cèl·lules epitelials, i que són sobreexpressades en situacions d'estrès, igual que d'altres estirps cel·lulars quan són activades.

A vegades coexisteixen els anticossos anti-HLA i anti-MICA, per la qual cosa la utilització de les tècniques de fase sòlida ha permès identificar l'existència d'aquests al·loanticossos de manera diferenciada.

Els al·loanticossos antiendotelials no produeixen rebuig hiperagut, encara que sembla que són més freqüents en els pacients més susceptibles de patir un nombre més gran d'episodis de rebuig. Per bé que és cert que els al·loanticossos anti-MICA es presenten freqüentment juntament amb al·loanticossos anti-HLA i que això dificulta la delimitació del seu paper patogènic, en algunes ocasions poden aparèixer com un fenomen aïllat.

Les tècniques habituals de *crossmatch* utilitzen limfòcits, que són unes excel·lents dianes per determinar anticossos anti-HLA donant-específics (DSA, de *donor specific antibodies*) perquè expressen moltes molècules HLA; en no expressar MICA, però, no permeten detectar els al·loanticossos contra antígens MICA o contra d'altres possibles antígens polimòrfics que s'expressen solsament en l'endoteli vascular (Taula 2).

Els anticossos antiendotelials van ser descrits inicialment per Peter Statsny, l'any 1977, i posteriorment, el 1980, Frank H. Claas els va relacionar amb el rebuig. Des de llavors, s'han plantejat nombroses tècniques per a la seva detecció, com citotoxicitat sobre monòcits, biòpsies d'epidermis o ELISA

Al·loanticossos detectables amb diferents tipus cel·lulars del donant

Taula 2

	HLA-A, B, C	HLA-DR	MICA
Limfòcits T	+	-	-
Limfòcits B	+	+	-
Monòcits	+	+	-/+
Endoteli	+	+	-/+
Endoteli activat	+	+	+

Els limfòcits permeten detectar fàcilment anticossos anti-HLA-A, B, C i HLA-DR que causen el rebuig hiperagut, però no detecten la presència de possibles anticossos anti-MICA, que sembla que són més freqüents en pacients amb una probabilitat més gran d'episodis de rebuig.

sobre cèl·lules endotelials cultivades, però en general aquests intents van tenir un èxit escàs.

L'aparició dels assajos de fase sòlida per ELISA, l'any 2000, o per luminescència, l'any 2006, ha millorat la fiabilitat de la tècnica del criatge d'anti-MICA, permetent fixar la prevalença d'aquests anticossos en pacients trasplantats en el 25%, aproximadament. Però aquestes tècniques no permeten, de moment, fer determinacions donant-específiques. És molt important distingir entre la presència d'al·loanticossos anti-MICA enfront de "panel" de la presència d'al·loanticossos donant-específics, perquè el seu significat patològic serà probablement molt diferent.

Actualment, s'estan desenvolupant diferents aproximacions per permetre la determinació d'anticossos donant-específics, i potser les més interessants són les que impliquen aïllar una petita proporció de precursors endotelials presents a la sang perifèrica mitjançant microesferes magnètiques. Encara que la tècnica definitiva per detectar aquests

al·loanticossos antiendotelials donant-específics està encara per definir, és molt probable que en un futur proper l'estudi dels anticossos antiendotelials permeti definir millor els pacients amb unes probabilitats més grans de patir episodis de rebuig, especialment en el trasplantament de viu, perquè els estudis amb donant cadàver estan en una fase molt preliminar.

És molt probable que en un futur proper l'estudi dels anticossos antiendotelials permeti definir millor els pacients amb unes probabilitats més grans de patir episodis de rebuig.

.....
Jaume Martorell i Guadalupe Ercilla
 Laboratori d'Histocompatibilitat de Catalunya
 Servei d'Immunologia, Hospital Clínic, Barcelona

MELD i trasplantament hepàtic

El MELD és un índex pronòstic utilitzat per valorar la gravetat de la cirrosi hepàtica que es correlaciona molt bé amb la mortalitat a tres mesos i que des de l'any 2002 s'utilitza per prioritzar els pacients en llista d'espera de trasplantament hepàtic, ja que la seva determinació no està influïda per valoracions subjectives i les variables que conté són assequibles i reproduïbles.

ÍNDEXS PRONÒSTICS EN LA CIRROSI HEPÀTICA

El coneixement de la història natural i del pronòstic d'una malaltia són eines bàsiques per aplicar un tractament adequat, especialment si aquest és agressiu o comporta efectes secundaris importants. L'únic tractament curatiu per a la majoria de les malalties hepàtiques avançades és el trasplantament hepàtic, terapèutica que no està exempta d'una important morbiditat i mortalitat.

En general, s'indica un trasplantament hepàtic quan el pacient presenta una cirrosi hepàtica i la supervivència que s'obtindrà amb el trasplantament és superior a l'esperada segons la seva malaltia de base. La supervivència després d'un trasplantament hepàtic és fàcil de conèixer a partir del registre dels grups que realitzen trasplantament: a Catalunya, gràcies al registre de l'OCATT, se sap que actualment la supervivència després d'un trasplantament hepàtic és, aproximadament, del 85% a l'any i del 75% als cinc anys.

Per calcular la supervivència esperada de la malaltia s'utilitzen els anomenats *índexs pronòstics*, que generalment s'obtenen aplicant fórmules en les quals estan involucrades diverses variables. Encara que en la cirrosi hepàtica s'han descrit molts índexs pronòstics, els més àmpliament utilitzats són el Child-Pugh i el MELD.

Child-Pugh

L'índex de Child-Pugh es va dissenyar en la dècada de 1970 per predir la mortalitat de la derivació portocaval urgent com a tractament de l'hemorràgia digestiva per varius esofàgiques. Fins ara ha estat l'índex pronòstic més utilitzat i consta de cinc variables, de les quals tres reflecteixen la funció hepàtica (albúmina, bilirubina i temps de protrombina) i dues es refereixen a complicacions de la malaltia (ascites i encefalopatia). Cada variable es puntua entre 1 i 3 punts segons el

grau d'afectació (Taula 1), per la qual cosa la puntuació mínima és de 5 punts i la màxima, de 15.

Clàssicament, s'estableixen tres grans grups: A, B i C. Es considera Child-Pugh A si la puntuació és de 5 o 6, cosa que indica una bona funció hepàtica; els pacients amb aquest grau d'afectació hepàtica tenen una bona supervivència a mig termini (aproximadament el 80% als cinc anys) i no precisen de ser tractats amb un trasplanta-

ment hepàtic. Quan la puntuació és de 7-9 punts, es considera Child-Pugh B, cosa que significa una funció hepàtica intermèdia; els pacients d'aquest grup tenen indicació de trasplantament si han presentat alguna descompensació (ascites o encefalopatia hepàtica). Finalment, els pacients amb 10-15 punts es consideren Child-Pugh C, la qual cosa significa una funció hepàtica dolenta, una supervivència molt compromesa a curt termini i la indicació de trasplantament hepàtic.

L'índex de Child-Pugh és molt fàcil de determinar, es pot calcular a la capçalera del pacient sense necessitat de calculadora i s'obté una bona predicció de

La principal utilitat del MELD en el trasplantament hepàtic consisteix en el fet que permet establir una puntuació per prioritzar els pacients de la llista d'espera i obtenir una justa distribució dels òrgans obtinguts.

la mortalitat a curt-mig termini. Els seus principals inconvenients són els següents: no s'ha obtingut amb anàlisi multivariant; la valoració del grau d'ascites i encefalopatia és subjectiva; no discrimina quan la malaltia està molt avançada, ja que té uns límits fixes per a cada variable –per exemple, si el pacient

té un nivell de bilirubina de 3,5 mg/dl s'apliquen 3 punts, però si és de 20 mg/dl també s'apliquen 3 punts– i no té en compte paràmetres de funció renal amb valor pronòstic en la cirrosi hepàtica. Tot i els seus inconvenients, se segueix utilitzant per valorar la indicació de trasplantament hepàtic, que es considera indicat en els pacients Child-Pugh B i C.

Índex de Child-Pugh

Taula 1

	1 punt	2 punts	3 punts
Albúmina	> 35	28-35	< 28
Bilirubina	< 34	34-50	> 50
Temps de Quick	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascites	No	Tractable	Refractària
Encefalopatia	No	I/II	III/IV

MELD

El MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) es va publicar per primera vegada l'any 2000 i té un origen similar al de l'índex de Child-Pugh, perquè es va obtenir en una anàlisi de la mortalitat als tres mesos de la col·locació d'una derivació portosistèmica intrahepàtica transjugular (TIPS), que és el tractament actual de l'hemorràgia digestiva per varius que no respon a la terapèutica habitual i també el d'alguns casos d'ascites refractària.

Inicialment incloïa quatre variables, ja que en el primer estudi es tenia en compte l'etiologia de la cirrosi (els pacients amb malaltia colostàtica i d'origen alcohòlic tenen un pronòstic millor que els d'altres etiologies), però es va considerar que aquesta variable no era objectiva i es va suprimir, sense que això alterés la capacitat pronòstica de l'índex. El MELD, doncs, consta de tres variables que són objectives, reproduïbles i molt assequibles: bilirubina, INR i creatinina. Ha estat validat de manera prospectiva en quatre cohorts que van incloure més de 2.000 pacients afectats de cirrosi hepàtica d'Europa i Estats Units, tan hospitalitzats com ambulatoris.

La millor virtut del MELD és que és molt útil per determinar la mortalitat a tres mesos amb una C estadística de 0,80 (és a dir, que encerta en el 80% dels casos). El càlcul del MELD és complicat, perquè inclou logaritmes neperians, per la qual cosa es necessita l'ús de calculadora o bé connectar-se al web per calcular-lo (Figura 1).

Un dels principals avantatges del MELD sobre el Child-Pugh és que s'ha obtingut d'una anàlisi multivariant, per la qual cosa el pes de cada variable és diferent segons el seu pes predictiu real (en el Child-Pugh totes les variables tenen el mateix valor). A més, les variables són objectives, cosa que evita valoracions subjectives de l'ascites o del grau d'encefalopatia i permet valorar de manera continua les variables sense un sostre màxim, com passa amb el Child-Pugh. En la valoració de la mortalitat a curt termini (tres mesos) és millor que el Child-Pugh, perquè en la majoria dels estudis en els quals es comparen ambdós índexs s'obté una millor C estadística per al MELD que per al Child-Pugh, encara que en algun la diferència no té significació estadística. Això confirma que, amb tots els seus inconvenients, el Child-Pugh també aporta una bona capacitat pronòstica.

A més de predir la mortalitat a tres mesos en la cirrosi hepàtica, el MELD també és un bon índex pronòstic quan s'aplica a pacients amb d'altres malalties hepàtiques greus, com l'hepatitis alcohòlica aguda o la insuficiència hepàtica aguda. En les malalties colostàtiques, la cirrosi biliar primària i la colangitis esclerosant, que constitueixen una indicació freqüent de trasplantament hepàtic en els països anglosaxons,

Fórmula de càlcul del MELD i web de la Clínica Mayo on es pot calcular

Fig. 1

Fórmula:

$$3,8 (\log_e \text{ bilirubina mg/dl}) + 11,2 \log_e \text{ INR} + 9,6 \log_e \text{ creatinina mg/dl} + 6,4$$

Pàgina web: www.mayoclinic.org/meld

The MELD Model, UNOS Modification - Microsoft Internet Explorer

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

← Atrás → Búsqueda Favoritos

Dirección: <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>

Medical Services Health Information Appointments Education & Research Jobs About

MAYO CLINIC

Mayo Clinic Locations: Arizona Florida Minnesota

Mayo Clinic » MELD

The MELD Model, UNOS Modification

In the following model, survival probability of a patient with end-stage liver disease is estimated based on the following variables. Please enter data in the corresponding boxes.

What is the INR?

What is the bilirubin? (mg/dl)

What is the creatinine? (mg/dl)

Has the patient had dialysis at least twice in the past week? No Yes

MELD score:

[Go to Original MELD Model](#)

This page is created by W. Ray Kim, M.D. for use by health care providers. Please send comments to kim.woonq@mayo.edu.

Home About Mayo Medical Services Patient's Guide College of Medicine Jobs Contact E-mail this Page

TERMS OF USE AND INFORMATION APPLICABLE TO THIS SITE
Use of This Site Signifies Your Agreement To the Terms of Use
Copyright ©2001-2007 Mayo Foundation for Medical Education and Research. All Rights Reserved.

el MELD, contràriament al Child-Pugh, és molt útil per valorar el seu pronòstic i no és necessari aplicar els models específics que es van desenvolupar per a cada malaltia.

En introduir-lo per a prioritació en el trasplantament hepàtic i per evitar números negatius, qualsevol determinació de laboratori menor d'1,0 es converteix en 1,0. Així mateix, per evitar que els pacients amb nefropatia orgànica tinguin avantatge, el màxim nivell de creatinina acceptat és de 4,0 mg/dl, que també és el valor que es dona als pacients que reben diàlisi. El valor més alt es va limitar a 40, per la qual cosa el MELD varia entre 6 i 40 punts. Per tot això, el millor mètode per calcular-lo és connectar-se al web i entrar les dades en les caselles corresponents (vegeu Figura 1).

UTILITAT DEL MELD EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

Ja s'ha comentat que actualment s'indica un trasplantament hepàtic en els pacients amb cirrosi quan el Child-Pugh és B o C. No està tan clarament establert a partir de quina xifra de MELD s'ha d'indicar el trasplantament. Un estudi suggereix que, en pacients amb una xifra de MELD inferior a 15, la

MELD I HEPATOCARCINOMA

Quan el trasplantament hepàtic es porta a terme per una malaltia diferent de la cirrosi hepàtica descompensada o d'una malaltia colostàtica, el MELD no és un bon índex per valorar la gravetat i, per tant, no és útil en la priorització. L'hepatocarcinoma i la polineuropatia amiloïdòtica familiar (PAF) són les dues causes de trasplantament més freqüents en les quals el MELD no és un bon índex.

Aproximadament una tercera part dels trasplantaments hepàtics realitzats en el nostre medi és deguda a hepatocarcinoma sobre cirrosi hepàtica. En aquest cas, la indicació ve donada pel hepatocarcinoma i no per la gravetat de la cirrosi, per la qual cosa habitualment els pacients tenen un MELD molt baix i no es trasplantarien mai si s'apliqués el sistema MELD sense correccions.

Per obviar aquest problema, als pacients amb hepatocarcinoma se'ls apliquen punts extrems per al MELD. Aquests punts són arbitraris i, de fet, a Estats Units i a Andalusia s'han hagut de corregir a la baixa els punts extrems donats, ja que, al principi de l'aplicació del sistema MELD, els pacients amb hepatocarcinoma tenien una probabilitat més elevada d'accedir al trasplantament que els pacients cirròtics. Encara no està ben establert si tots els pacients amb hepatocarcinoma han de rebre punts extrems ni quants punts han de rebre.

En la PAF, la funció hepàtica és totalment normal, encara que el fetge és el responsable de la malaltia, ja que és on es sintetitza la proteïna anòmala que es diposita en els nervis. Atès que la funció hepàtica és normal, el fetge d'aquests pacients s'usa com a donant i s'implanta en pacients cirròtics, generalment d'edat avançada, en els quals és improbable que es desenvolupi la polineuropatia (trasplantament dominó). En aquest cas, al pacient amb PAF se li atorguen els punts de MELD del receptor del seu fetge.

supervivència esperada és millor sense trasplantament que amb ell i, per tant, en els pacients amb MELD inferior a 15 no s'hauria d'indicar trasplantament hepàtic; en qualsevol cas, són necessaris més estudis per confirmar aquesta dada. El mateix estudi demostra que, en els pacients amb MELD de 18, la supervivència és clarament més alta amb trasplantament hepàtic que sense ell.

Tampoc es coneix molt bé quan un pacient està massa greu per considerar que ja no és tributari a trasplantament hepàtic. Actualment, la determinació es fa mitjançant valoració clínica i no hi ha una xifra de MELD que indiqui que el pacient no suportarà el trasplantament. De fet, la mortalitat posttrasplantament a curt termini

no està condicionada pel grau de disfunció hepàtica pretrasplantament, sinó que influeixen d'altres factors, com les característiques del donant, l'experiència de l'equip que realitza el trasplantament i les complicacions postoperatòries aleatòries que no es poden predir. Per tant, la puntuació MELD no és un factor predictiu de l'evolució posttrasplantament, per la relativament poca correlació entre gravetat de la malaltia pretrasplantament i els resultats posttrasplantament.

L'hepatocarcinoma i la polineuropatia amiloïdòtica familiar (PAF) són les dues causes de trasplantament més freqüents en les quals el MELD no és un bon índex.

La principal utilitat del MELD en el trasplantament hepàtic consisteix en el fet que permet establir una puntuació per prioritzar els pacients de la llista d'espera i obtenir una justa distribució dels òrgans obtinguts. El MELD selecciona de manera objectiva els pacients cirròtics

amb un alt risc de morir als tres mesos i, per tant, permet saber, entre els pacients en llista d'espera, quins necessiten realment abans un trasplantament. En la majoria dels països occidentals, durant la dècada de 1990, la distribució d'òrgans es basava en l'antiguitat en la llista d'espera, de manera que quan s'obtenia un fetge per a trasplantament, aquest s'adjudicava al pacient que portava més temps en llista d'espera.

A Estats Units, l'any 2002, es va substituir aquest sistema de distribució d'òrgans basat en el temps en llista d'espera i en la classificació UNOS (estimació de la gravetat segons si el pacient estava a casa, hospitalitzat o a la UCI) per un sistema basat únicament en la xifra del MELD, de manera que els pacients en llista d'espera s'ordenen per la seva puntuació MELD i quan arriba un òrgan, aquest s'assigna al pacient amb el MELD més alt del grup sanguini corresponent. El canvi va comportar una disminució de la inclusió de pacients en llista d'espera, probablement perquè el temps en llista d'espera va deixar de tenir importància, i una reducció del 15% de la mortalitat en llista d'espera, sense que variessin els resultats del trasplantament. Actualment, el sistema MELD s'utilitza per prioritzar pacients en les llistes d'espera de la majoria de països occidentals. A Espanya, la prioritització del sistema MELD es va introduir a Andalusia fa uns anys i recentment s'acaba d'instaurar a Catalunya.

INCONVENIENTS DEL MELD

Per bé que es considera que la determinació de creatinina, bilirubina i INR és objectiva, s'ha demostrat que poden existir variacions considerables segons el laboratori en què es realitza l'anàlisi. D'una banda, la determinació de creatinina pot estar influïda per l'edat, el sexe i l'índex de massa corporal, i també pot alterar-se per la xifra de bilirubina. D'altra banda, si bé l'INR és una forma normalitzada d'expressar el temps de protrombina en els pacients que reben warfarina –per la qual cosa el seu resultat no està influït pel reactiu utilitzat–, en els pacients cirròtics no és la millor tècnica per determinar l'alteració de la coagulació i, de fet, s'han demostrat variacions substancials entre laboratoris d'Estats Units segons el reactiu i l'aparell usat.

De fet, a Catalunya, s'ha realitzat un estudi de comparació del MELD determinat en els diferents laboratoris dels hospitals amb programa de trasplantament hepàtic. Així, es va extreure sang a 70 pacients en llista d'espera dels tres hospitals amb

programa de trasplantament hepàtic i es va remetre una alíquota als tres laboratoris d'aquests hospitals; així, es va obtenir per a cada pacient tres valors de MELD i es va detectar que hi havia diferències significatives en la xifra de MELD obtinguda pels tres laboratoris i que les variacions més marcades eren

les de l'INR: la mitjana de MELD va ser de 14,3 en el primer laboratori, de 15,1 en el segon i de 15,9 en el tercer; l'oscil·lació del rang era de 6-29, 6-31 i 6-40, respectivament. Això significa que els pacients del tercer hospital obtenien un MELD 1,6 punts més elevat que els del primer, i en un cas extrem es va obtenir una diferència d'11 punts. Per tant, la manera de determinar la creatinina, la bilirubina i especialment l'INR influeix en el valor de MELD. Per aconseguir una justa distribució d'òrgans basada en el sistema MELD, s'haurien d'implementar els mateixos mètodes de laboratori als hospitals que comparteixen òrgans.

Un altre dels defectes del MELD és que no té en compte les complicacions de la hipertensió portal, com ascites, peritonitis bacteriana espontània i encefalopatia. Fa anys que se sap que els pacients que presenten aquestes complicacions tenen una mortalitat més elevada que els que no les presenten. En tots els estudis de mortalitat que inclouen el MELD, les tres complicacions –ascites, peritonitis bacteriana espontània i encefalopatia– tenen valor predictiu en l'anàlisi univariant, però la perden en la multivariant.

Una manera indirecta d'incloure part d'aquestes complicacions en el MELD consisteix en afegir a la fórmula el nivell de sodi sèric. Existeixen estudis publicats que demostren que l'adició del sodi sèric al MELD (MELD-Na) pot millorar la seva capacitat pronòstica. Tanmateix, és necessari conèixer els resultats dels treballs que s'estan duent a terme

per saber si realment el MELD-Na és millor que el MELD. També s'ha suggerit que la variació del MELD tindria millor valor pronòstic que una xifra fixa, de manera que el pronòstic seria millor en els pacients en els quals empitjora que en aquells en què està estable o millora.

El MELD selecciona de manera objectiva els pacients cirròtics amb un alt risc de morir als tres mesos.

Per aconseguir una justa distribució d'òrgans basada en el sistema MELD, s'haurien d'implementar els mateixos mètodes de laboratori als hospitals que comparteixen òrgans.

.....

Xavier Xiol

Cap de Secció del Servi d'Aparell Digestiu
Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

Estudi dels progenitors endotelials circulants en els pacients trasplantats renals

El premi 2006 al millor article publicat sobre trasplantament, convocat per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, va ser atorgat a la Dra. María José Soler, pel seu treball (amb la col·laboració dels doctors Ofelia María Martínez-Estrada, Josep Maria Puig-Marí, Didac Marco-Feliu, Anna Oliveras, Joan Vila, Marisa Mir, Antonia Orfila, Senén Vilaró i Josep Lloveras) titulat *Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation*, publicat a *American Journal of Transplantation* 2005, 5: 2154-2159, que es resumeix a continuació

INTRODUCCIÓ

La malaltia cardiovascular (MCV) és la principal causa de mortalitat i incapacitat en el món desenvolupat. El risc de MCV en pacients trasplantats renals (TR) és més elevat que en la població en general. Actualment, la MCV és una de les causes més importants de mortalitat i morbiditat en els pacients amb insuficiència renal terminal. Diversos estudis han demostrat que la disfunció renal i la presència de microalbuminúria acceleren l'aterogènesi.

L'endoteli constitueix un òrgan diana, perquè per la seva extensió i localització pateix els efectes no només de la hipertensió arterial, sinó també de l'envelliment, l'aterosclerosi, la hiperglucèmia, la dislipèmia i d'altres patologies o factors de risc cardiovascular. Fins al moment, l'estudi en humans es troba relativament limitat pel difícil accés a l'endoteli i l'absència de marcadors bioquímics aplicables a diferents patologies i territoris vasculars. La major part dels estudis de l'endoteli s'han basat en explorar la capacitat de la

seva resposta vasomotora, així com la capacitat secretora de substàncies. Actualment, la valoració dels progenitors endotelials circulants (PEC) s'està convertint en una nova eina per a l'estudi de la integritat de l'endoteli. Les primeres evidències dels PEC en sang adulta sorgeixen de dades obtingudes a partir de donants sans. En aquests donants, es va determinar la presència d'una petita fracció de cèl·lules mononuclears capaces d'expressar marcadors de cèl·lules endotelials i d'incorporar-se a zones on l'endoteli ha estat danyat (Asahara *et al.*, 1997). Els PEC són cèl·lules mononuclears que deriven de la medul·la òssia i podrien ser un marcador de la fun-

ció cardiovascular i del risc cardiovascular. Aquestes cèl·lules promouen la reparació de l'endoteli vascular i mantenen la seva integritat. Els PEC poden aïllar-se de la medul·la òssia, del cordó umbilical i de la sang perifèrica. Recentment, la utilització d'aquests PEC com a noves formes de teràpia en la revascularització i regeneració d'òrgans isquèemics ha obert noves expectatives en la seva utilització.

En pacients amb factors de risc cardiovascular, el nombre de PEC té una forta correlació directa amb el nombre de factors de risc cardiovascular i amb el grau de disfunció endotelial. De la mateixa manera, els pacients amb insuficiència renal crònica avançada i en programa d'hemodiàlisi tenen una disminució del nombre i una disfunció dels PEC en

comparació amb els controls sans. Aquesta població amb insuficiència renal crònica terminal (IRCT) és una població amb una taxa de MCV elevada. Així, la disminució dels PEC en aquesta població amb IRCT pot estar relacionada amb la disminució de la neovascularització i amb l'augment de la MCV que presenta aquesta població.

OBJECTIU

L'objectiu d'aquest estudi és analitzar si la concentració i el cultiu *in vitro* de PEC està alterada en els pacients trasplantats renals, que tenen un elevat risc de MCV en comparació amb els controls. A més, en aquest estudi investiguem l'associació entre la concentració de PEC, la funció de l'empelt i d'altres factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, dislipèmia, diabetis *mellitus*, obesitat i tabaquisme).

MATERIAL I MÈTODES Característiques del grup de trasplantats renals estudiat i dels controls sans.

Es van estudiar 94 pacients TR i 39 subjectes de control (C) que van ser aparellats respecte del sexe i el pes corporal. El temps mitjà des del trasplantament va ser de 94 ± 63 mesos. Les edats dels pacients s'inclouen entre els 25 i els 75 anys en ambdós grups. En els controls, el filtrat glomerular (FG) (calculat amb la fórmula de Levey, MDRD i expressada en ml/min/1,73 m²) va ser més gran de 60 ml/min, i en els pacients TR, més gran de 15 ml/min. Els criteris d'exclusió van ser els següents: presència d'un esdeveniment cardiovascular durant els sis mesos previs, malaltia neoplàstica (no dèrmica), alcoholisme actiu i malaltia tiroïdal no tractada.

El nombre de progenitors endotelials circulants (CD45+, CD34+, CD133+) està reduït en els nostres pacients trasplantats renals.

Els pacients de l'estudi van continuar amb la seva medicació habitual.

Quant als diferents factors de risc de MCV, la hipertensió es va definir com la necessitat de fàrmacs hipotensors; la diabetis, com el tractament amb antidiabètics orals o insulina, o bé nivells de glucosa > 180 mg/dl (o 10 mmol/l), i la hiperlipèmia, com els nivells de colesterol en dejú > 220 mg/dl (o 5,7 mmol/l) i/o LDL > 130 mg/dl i/o triglicèrids > 250 mg/dl i/o tractament amb fàrmacs hipolipemians. El tabaquisme es va definir com el fumador actiu durant els darrers dos anys.

Tractament de base. En el moment de l'estudi, el 49% dels pacients TR rebia tractament hipotensor amb inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina II i/o antagonistes del receptor de l'angiotensina II; el 36% rebia tractament amb eritropoetina humana recombinant, i el 65% rebia tractament amb hipolipemians (62% estatines i 3% fibrats).

Tots els pacients TR rebien tractament immunosupressor antirebuig amb ciclosporina ($n = 43$) o tacrolimus ($n = 51$). A més, 51 dels pacients TR (54,3%) també estaven en tractament amb micofenolat mofetil. Tan sols 34 dels pacients TR (36,2%) rebien tractament esteroïdal.

Aïllament i determinació dels PEC. Es van obtenir 20 ml de sang de cada subjecte dels grups a estudi. Mitjançant centrifugació per gradient de Ficoll, es van aïllar les cèl·lules mononuclears (MNC). Es va estudiar l'expressió dels següents marcadors: CD34, CD45, i CD133 en 10^5 MNC. Les cèl·lules MNC es van tenyir amb isocianat de fluoresceïna conjugat CD34, isocianat de fluoresceïna conjugat CD133 i isocianat de fluoresceïna conjugat CD45. Posteriorment, aquestes cèl·lules es van separar mitjançant citometria de flux amb les propietats de la dispersió de la llum d'angle recte. Les cèl·lules que expressaven CD34 i CD133 es van identificar i quantificar a partir de la població de progenitors.

Cultiu dels PEC. Es va estudiar la proliferació dels PEC en cultiu *in vitro* en 70 dels pacients TR i en 30 subjectes de control. Per aquest estudi, es van sembrar $0,5 \times 10^6$ cèl·lules MNC aïllades en sis pouets coberts amb fibronectina humana que contenien medi 199 suplementat amb factors de creixement per a cèl·lules endotelials. Als quatre dies del cultiu, les cèl·lules no adherides es van remoure amb sèrum *buffer* fosfat salí i es va canviar el medi del cultiu. Les cèl·lules es van cultivar fins als set dies. Per mesurar la incorporació de Dil-LDL/isolectina (Dil-LDL), les cèl·lules es van incubar a 37°C durant quatre hores amb l'anticòs primari Dil-LDL. Posteriorment, les cèl·lules es van fixar amb paraformaldehid a l'1% durant 15 minuts i es van incubar amb l'FITC-marcant amb *Ulex europaeus agglutinin-1* (EUA-1) durant

dues hores. Es van fer 10 fotografies aleatoritzades mitjançant un microscopi de contrast de fases Leica. Les cèl·lules que es van tenyir de forma dual amb els anticossos anti-EUA-1 i Dil-LDL es van quantificar de manera aleatoritzada mitjançant un programa informàtic. El nombre de cèl·lules PEC en cultiu s'expressa com el nombre de cèl·lules per camp.

RESULTATS

Factors de risc cardiovascular en els pacients trasplantats renals i en els controls. Els pacients TR presentaven una incidència més elevada dels factors de risc cardiovascular clàssics que els C: edat, TR $53,7 \pm 12,5$ enfront de C $41,4 \pm 11,8$ ($p < 0,001$); hipertensió, TR 92% enfront de C 21% ($p < 0,001$); dislipèmia, TR 72% enfront de C 39% ($p < 0,001$); diabetis *mellitus*, TR 20% enfront de C 3% ($p = 0,008$), i tabaquisme actiu, TR 44% enfront de C 44% ($p = 0,576$).

Concentració de PEC en TR

Concentració de PEC en TR enfront de C. En l'anàlisi univariada, la concentració dels PEC circulants estava significativament reduïda en els pacients TR en comparació amb els C (mitjana 33,5 [rang (R) 5-177] enfront de 53 [R 9-257] PEC/ 10^5 cèl·lules MNC, respectivament, $p = 0,006$) (Figura 1).

Relació entre la concentració de PEC i FG en TR.

Es va trobar una correlació directa entre la concentració dels PEC i l'FG en els pacients TR ($r = 0,22$; $p = 0,034$). A més, usant un punt de tall de l'FG de 30 ml/min, la concentració dels PEC estava significativament elevada en els pacients amb FG > 30 ml/min, en comparació amb els TR amb FG < 30 ml/min (mitjana 42 [R 7-177] enfront de 27 [R 5-139], respectivament, $p = 0,048$).

Relació entre concentració de PEC i factors de risc cardiovascular en TR.

En el grup de pacients TR, l'anàlisi univariada no va demostrar cap relació entre la concentració dels PEC i els factors de risc cardiovascular clàssics. Tanmateix, a l'anàlisi multivariada

Concentració de progenitors endotelials circulants (PEC)

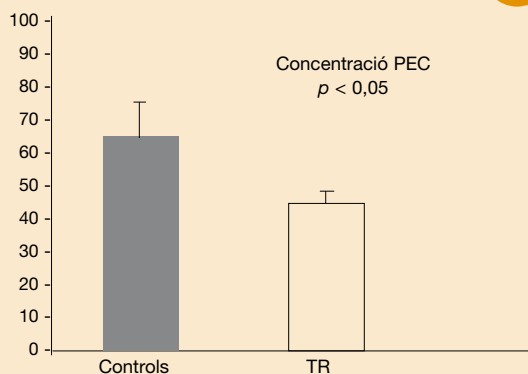


Fig. 1

PEC (CD34+/CD133+/CD45+)/ 10^5 MNC en 70 trasplantats renals (TR) i 30 controls. Dades expressades en mitjana ± desviació estàndard (DE).

Taula 1

Anàlisi de regressió lineal múltiple dels predictius potencials dels PEC en els pacients TR

Factors de risc	Coefficients estandaritzats (BETA)	p
Concentració PEC ^a		
HDL	0,288	0,005
LDL	-0,210	0,035
Pes corporal (kg)	0,238	0,019
Filtrat glomerular (ml/min)	0,238	0,016
Cultiu PEC ^b		
HDL	0,353	0,004

Els resultats estan expressats com els coeficients de regressió i els valors de *p*.

^aVariable dependent: concentració de PEC (CD34+/CD133+/CD45+)/105 MNC, expressat en lnPEC; $r^2 = 0,249$, $p < 0,001$.

^bVariable dependent: cultiu de PEC (DiI-LDL), expressat en PEC per camp; $r^2 = 0,164$, $p = 0,004$.

de regressió lineal múltiple, l'FG, els nivells sanguinis del colesterol HDL, LDL i el pes corporal es van identificar com a factors predictius independents de la concentració dels PEC ($r^2 = 0,25$, $p < 0,001$) (Taula 1). En aquesta anàlisi multivariada, l'edat no es va correlacionar amb la concentració de PEC.

Efecte dels fàrmacs en la concentració de PEC en TR. Els pacients TR que estaven tractats amb eritropoetina (EPO) o un altre anàleg d'EPO presentaven una concentració de PEC inferior que els pacients que no rebien aquest tractament (mitjana 26,5 [R 5-140] enfront de 41 [R 7-177], respectivament, $p = 0,016$). Com era d'esperar, els pacients TR tractats amb EPO o anàlegs d'EPO presentaven una funció renal pitjor que els pacients que no rebien aquest tractament (FG $27,9 \pm 13,6$ ml/min enfront de $40,7 \pm 14,6$ ml/min, respectivament, $p < 0,001$).

Amb relació als fàrmacs immunosupressors, no van existir diferències quant a la concentració de PEC i al tractament o no amb esteroides. El pacients en tractament amb micofenolat mofetil van presentar una concentració de PEC més elevada que els pacients que no seguien aquest tractament (mitjana 43 [R 7-177] enfront de 29 [R 5-158], respectivament, $p = 0,015$).

Cultiu de PEC en TR

Cultiu de PEC en TR enfront de C. En l'anàlisi univariada, els estudis *in vitro* van mostrar que la proliferació de PEC circulants estava significativament reduïda en els pacients TR en comparació amb els C (mitjana \pm DE; $372,7 \pm 229,3$ enfront

de $539,8 \pm 291,3$ PEC \times camp, respectivament, $p = 0,003$) (Figura 2).

Funció renal i cultiu de PEC en TR. En els pacients TR amb FG < 30 ml/min, es va observar una tendència a la disminució de la proliferació de PEC en comparació amb els TR amb FG > 30 ml/min, encara que no va obtenir significació estadística (mitjana \pm DE; $337,4 \pm 177,6$ enfront de $393,6 \pm 258$, respectivament, $p = 0,330$).

Tractament farmacològic i cultiu de PEC en TR.

No es va observar cap diferència en el cultiu de PEC entre el grup de pacients trasplantats en tractament amb EPO (o anàlegs) i el grup de pacients trasplantats que no rebien aquest tractament. Tampoc es va observar cap diferència entre el grup tractat amb esteroides i el grup lliure de tractament esteroïdal. En el mateix sentit, el tractament amb micofenolat no va tenir influència sobre la proliferació de PEC.

Factors de risc cardiovascular i cultiu de PEC en TR.

De la mateixa manera que pel que fa a la concentració de PEC, no es va observar cap relació entre els factors de risc cardiovascular clàssics i la proliferació de PEC després del cultiu *in vitro*. No obstant això, en l'anàlisi multivariada de regressió lineal múltiple en el grup de pacients TR, el colesterol HDL va ser l'únic factor pronòstic independent de la proliferació de PEC ($r^2 = 0,16$; $p = 0,004$) (Taula 1).

La disminució del nombre de progenitors endotelials circulants té una correlació directa amb la disminució del filtrat glomerular renal en els pacients portadors d'un empelt renal.

DISCUSIÓ

El paper dels PEC en la valoració del risc cardiovascular no està del tot aclarit. En el nostre estudi, hem observat una disminució de la concentració de PEC en

els pacients TR en comparació amb els subjectes de control aparellats segons el sexe i el pes corporal. En l'anàlisi multivariada de regressió lineal múltiple, l'FG es va identificar com a predictiu independent de la concentració de PEC en els pacients TR. A més, els pacients amb disminució de la funció de l'empelt (FG < 30 ml/min) van presentar una concentració inferior de PEC que els TR amb FG > 30 ml/min. D'altra banda, el colesterol HDL i el colesterol LDL es van correlacionar negativament i positivament, respectivament, amb la disminució de la concentració de PEC. En aquest cas, els coeficients de correlació en l'anàlisi multivariada van ser modestos, però hem de remarcar que la majoria dels pacients TR estaven rebent tractament amb estatines o d'altres agents hipolipemians. Estudis previs havien demostrat que el tractament amb estatines, a més de disminuir la concentració de colesterol LDL, augmenta el nombre de PEC. Així, el tractament amb aquests fàrmacs en els pacients TR pot haver emmascarat els resultats i disminuït la correlació

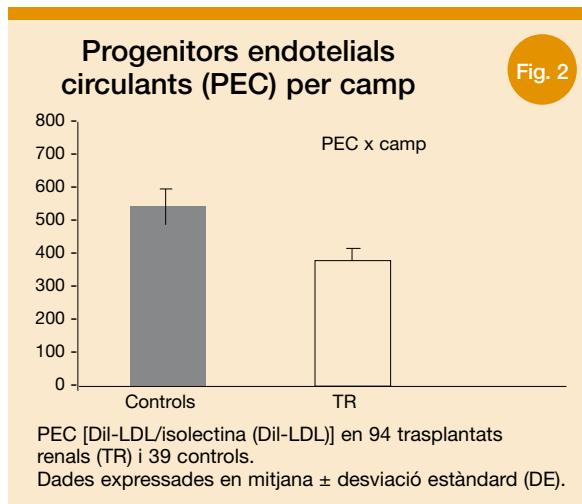
existent entre el colesterol HDL, el colesterol LDL i la concentració de PEC.

Tal i com prèviament es va descriure en pacients en programa d'hemodiàlisi, en el grup estudiat de pacients TR no vam observar cap correlació entre la concentració de PEC i els factors de risc cardiovascular clàssics (edat, sexe, hipertensió, diabetis *mellitus* i tabaquisme).

En el nostre estudi també valorem l'efecte dels agents immunosupressors, EPO o els seus anàlegs en la concentració de PEC. Atès que tots els pacients TR estaven en tractament amb inhibidors de calcineurina, la nostra anàlisi es va limitar al seguiment amb o sense micofenolat mofetil i esteroides. L'administració o l'absència de tractament amb qualsevol dels dos fàrmacs no va semblar que influís en la concentració de PEC. En els pacients TR tractats amb EPO o anàlegs, es va observar una disminució en la concentració de PEC en comparació amb els TR que no seguien aquest tractament. Nosaltres creiem que aquesta troballa s'explica principalment perquè els pacients tractats amb EPO presentaven un FG disminuït amb relació als pacients que no seguien aquest tractament. Així, el nombre inferior de PEC en aquests pacients sembla que està relacionat amb la disminució de l'FG existent en aquests pacients TR, més que amb el fet de rebre o no tractament amb EPO.

Amb la finalitat d'investigar la funció dels PEC, vam estudiar la proliferació *in vitro* en la majoria dels pacients. Es va observar una disminució de la proliferació *in vitro* en els pacients TR en comparació amb els subjectes de control, cosa que suggereix una lesió funcional de l'endoteli d'aquests pacients. Prèviament, s'havien publicat troballes similars en pacients amb insuficiència renal crònica, isquèmia cardíaca crònica i malaltia cerebrovascular. En l'anàlisi de regressió lineal múltiple, el colesterol HDL es va identificar com un predictiu independent de la proliferació de PEC *in vitro*. Així, en els pacients trasplantats renals amb nivells més alts de colesterol HDL, es va trobar una proliferació més elevada *in vitro* de PEC.

En aquest estudi, vam observar que tant la concentració com la proliferació de PEC en els pacients TR estaven significativament disminuïdes en comparació amb els subjectes de control. Estudis previs havien demostrat que els fàrmacs immunosupressors tenen un efecte inhibitori en la proliferació dels PEC. En aquest sentit, rapamicina inhibeix la proliferació i diferenciació *in vitro* dels PEC, afavorint alhora l'apoptosi d'aquestes cèl·lules. De la mateixa manera,



d'altres grups han demostrat l'efecte antiproliferatiu *in vitro* de micofenolat en les cèl·lules vasculars de la musculatura llisa i en les cèl·lules mesangials. Atès que no podem analitzar l'efecte del tractament immunosupressor en els pacients TR pel risc que suposaria tenir un grup que no rebés aquest tractament, no podem descartar que aquests fàrmacs exerceixin el seu efecte antiproliferatiu, en aquest cas, disminuint la proliferació dels PEC.

CONCLUSIONS

La concentració de PEC està disminuïda en els pacients trasplantats renals i aquesta disminució es correlaciona amb l'FG. A més, el cultiu *in vitro* dels PEC procedents dels pacients TR va demostrar una disminució de la proliferació en comparació amb els subjectes de control; aquest resultat podria ser un signe de disfunció endotelial. Així, aquestes alteracions observades en els pacients TR podrien estar relacionades amb l'augment del risc cardiovascular en els pacients amb malaltia renal crònica. Tant la concentració com la proliferació dels PEC no es van relacionar amb els factors de risc cardiovascular clàssics.

Tanmateix, els nivells sanguinis d'LDL i HDL en els pacients TR són factors predictius de la concentració de PEC. En aquest sentit, aquests resultats suggereixen que un control estricte dels nivells sanguinis de colesterol amb tractament hipolipemiant en els pacients TR, a més d'estabilitzar l'estat de l'endoteli, pot tenir un efecte beneficiós en la regulació de la concentració dels PEC.

En els pacients trasplantats renals, el nombre de progenitors endotelials després del cultiu *in vitro* està reduït, probablement com a signe d'una alteració funcional per lesió endotelial.

.....
Maria José Soler
 Servei de Nefrologia, Hospital del Mar, Barcelona

Caracterització immunològica de la tolerància operacional en el trasplantament hepàtic

INTRODUCCIÓ

Els estudis realitzats en els darrers anys dirigits a retirar la immunosupressió en els pacients trasplantats de fetge han mostrat que aproximadament un 20% dels pacients trasplantats hepàtics poden abandonar completament el tractament immunosupressor mantenint una funció hepàtica normal, per la qual cosa són considerats tolerants operacionals.

Desconeixem, tanmateix, els mecanismes immunològics responsables de l'estat de tolerància operacional després del trasplantament hepàtic i no disposem d'un test diagnòstic que ens permeti identificar els pacients tolerants abans de procedir a retirar la medicació.

OBJECTIU

L'objectiu de l'estudi és caracteritzar immunològicament una cohort de pacients trasplantats hepàtics tolerants utilitzant mostres de sang perifèrica. L'estudi és un primer pas per dissenyar un algoritme diagnòstic de l'estat de tolerància que permeti predir l'èxit dels protocols de retirada de la medicació immunosupressora.

MÈTODES

Es va avaluar a 16 pacients tolerants (transcorregut un mínim de tres anys després de retirar completament la medicació), 16 pacients no tolerants (després d'intentar retirar la medicació es va produir un episodi de rebuig agut), 16 pacients sans, 30 pacients trasplantats estables en tractament immunosupressor i a 20 pacients hepatòpates no trasplantats, i es van utilitzar les següents tècniques:

- Immunofenotipus de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica, per detectar limfòcits T reguladors, limfòcits de memòria o efectors, cèl·lules *natural killer* i diferents poblacions de cèl·lules dendrítiques.
- Quantificació de l'expressió genètica de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica, mitjançant xips Affymetrix U133 que contenen sondes per a més de 47.000 ARNm. L'expressió de 20 d'aquests gens ha estat validada utilitzant PCR en temps real. L'anàlisi dels resultats dels *microarrays* s'ha dut a terme utilitzant els programes Significance Analysis of Microarray i Prediction Analysis of Microarray per identificar el mínim nombre de gens capaços de

discriminar mostres de pacients tolerants i no tolerants (< 5% error).

RESULTATS

Els pacients tolerants exhibeixen un increment significatiu en el nombre de limfòcits T hipotèticament reguladors (CD4+CD25+FOXP3+) si es comparen amb els pacients no tolerants, però no amb els individus sans. Els pacients tolerants mostren una proporció més elevada de limfòcits T que expressen el receptor gammadelta que els pacients no tolerants i que els individus sans. Apareix un increment del subtipus de cadena delta1 en els pacients tolerants, cosa que provoca una inversió de les proporcions relatives de limfòcits delta1 i delta2. La presència d'un quocient delta1/delta2 > 2,33 permet identificar els pacients tolerants amb un valor predictiu positiu (VPP) del 46% i un valor predictiu negatiu (VPN) del 90%. La infecció pel virus de l'hepatitis C condiona una sobreexpressió notable dels gens proinflamatoris (p. e. *TNF-α*, *IFN-γ*, *IL1*, *IL6*, *IL12*, *IL18*). Això podria constituir un factor de confusió en la caracterització molecular de l'estat de tolerància. L'anàlisi dels *microarrays* ha permès seleccionar un grup de 23 gens, l'expressió dels quals permet identificar amb previsió el 95% dels pacients tolerants.

CONCLUSIONS

- Els pacients trasplantats hepàtics en els quals es pot retirar amb èxit la medicació immunosupressora exhibeixen a la sang perifèrica marcadors biològics característics de l'estat de tolerància operacional.
- Tant la quantificació de les subpoblacions limfocitàries delta1 i delta2 com el mesurament de l'expressió d'un grup seleccionat de 23 gens permeten identificar les mostres de pacients tolerants amb precisió.
- La validació prospectiva d'aquests resultats ha de permetre l'obtenció d'un test diagnòstic no invasiu de l'estat de tolerància.

.....
Isabel Puig-Pey Comas
 Servei d'Hepatologia
 Hospital Clínic, Barcelona

Beques per a la investigació en trasplantament d'òrgans FCT-2008

Eva Ma Martínez Conesa

Universitat de Barcelona, Departament de Biologia Molecular

Projecte: “Mecanismes cel·lulars i moleculars implicats en la reparació i regeneració de la superfície ocular: potencial terapèutic de les cèl·lules progenitores de l'adult”

Rut Olivar Miró

Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)

L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Projecte: “Modulació de la coestimulació CD40-CD40L en el trasplantament renal: estudi de la senyalització de CD40 en cèl·lules dendrítiques mitjançant interferència d'ARN”

María José Ramírez Bajo

Unitat de Trasplantament Renal, Servei de Nefrologia, Hospital Universitari Clínic, Barcelona

Projecte: “Estudi de biomarcadors del dany del emplet renal en models *in vitro* de cèl·lula tubular renal humana.”

Premi al millor article sobre trasplantament publicat FCT-2007

Premiat: Immaculada Herrero Fresneda

Laboratori Experimental de Nefrologia, Departament de Medicina, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

Títol de l'article: “*HGF gene therapy attenuates renal allograft scarring by preventing the profibrotic inflammatory-induced mechanisms*”

Dades de publicació: Journal of the International Society of Nephrology

Premi a la millor ponència sobre trasplantament FCT-2008

Premiat: Constantino Fontdevila

Títol de la ponència: “Liver transplant from uncontrolled donors after cardiac death maintained with normothermic recirculation.”

Agenda de congressos i esdeveniments 2008

- XXIII Curs de Nefrologia de la Fundació Puigvert
23-25 abril,
Barcelona (Espanya)
- 11th Congress of the Asian Society of Transplantation
5-8 maig 2008,
Kuala Lumpur (Malàisia)
- XLV ERA-EDTA Congress
10-13 maig 2008
Estocolm (Suècia)
- American Transplant Congress
30 maig-4 juny 2008
Toronto (Canadà)
- 26th South African Congress of Nephrology
26-29 juliol 2008,
Durban (Sudàfrica)
- 22nd International Congress of The Transplantation Society
10-14 agost 2008
Sydney (Austràlia)

El transport d'òrgans a Catalunya

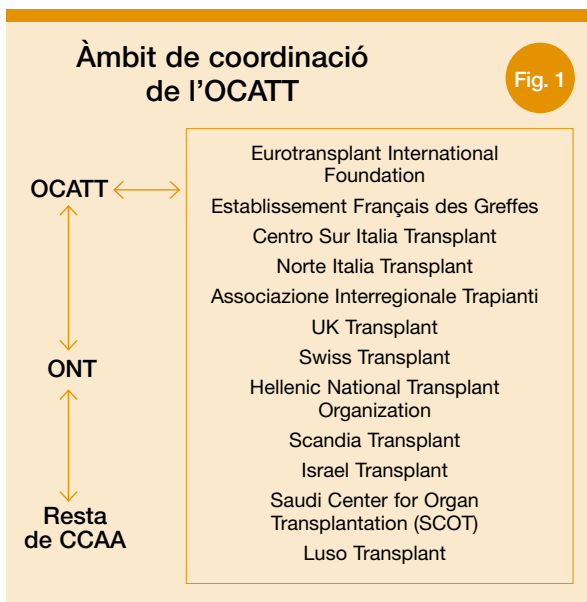
L'Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), d'acord amb la seva Ordre de creació (Ordre del 26 de maig de 1994), té com a finalitats planificar, ordenar i coordinar les activitats relacionades amb l'extracció, la conservació, la distribució, l'intercanvi i el trasplantament d'òrgans i teixits.

Per al desenvolupament de les funcions relacionades amb la distribució i l'intercanvi d'òrgans, l'OCATT compta amb la Unitat de Coordinació d'Intercanvi d'Òrgans (UCIO).

La UCIO està integrada per vuit persones i una responsable, i funciona les 24 hores dels 365 dies de l'any. Les tasques d'aquesta Unitat són, entre d'altres, la gestió de les llistes d'espera i la distribució i l'intercanvi d'òrgans.

La UCIO realitza les funcions de distribució i d'intercanvi d'òrgans arreu de Catalunya i de Catalunya amb la resta de l'Estat, en coordinació amb l'Organitzación Nacional de Trasplantes de Madrid, així com l'intercanvi d'òrgans de tot l'Estat amb la resta de països estrangers (Figura 1).

Totes i cadascuna de les fases del procés donació-trasplantament són fonamentals per garantir l'èxit final del procés i, en aquest sentit, la distribució i l'intercanvi d'òrgans també ho són. Aquesta fase del procés s'inicia quan el coordinador de trasplantaments hospitalari, després de la detecció del possible donant, de la realització de la diagnosi de la mort i de les proves clíniques i analítiques necessàries per a la correcta avaluació dels òrgans i teixits, obté els corresponents permisos familiar i judicial (en els casos judicials).



En aquest moment, el coordinador està en disposició d'oferir els òrgans a la Unitat de Coordinació d'Intercanvi d'Òrgans de l'OCATT, que comença a intervenir mentre s'està realitzant el manteniment dels òrgans i teixits per part dels professionals del centre hospitalari on es troba el donant, del qual en tenen cura de manera especial els coordinadors o equips de coordinació de trasplantament.

En aquest sentit, és fonamental realitzar el procés de distribució i d'intercanvi d'òrgans en el temps més breu possible, per tal de garantir que els òrgans arribin per ser trasplantats, en les millors condicions possibles, als receptors als quals han estat assignats.

Primera fase de la distribució dels òrgans: la selecció del receptor

La primera fase d'aquest procés s'inicia amb la distribució dels òrgans. Aquesta es realitza seguint uns criteris estrictes, per a cada tipus de trasplantament, prèviament consensuats i aprovats per tots els equips de trasplantament d'arreu de l'Estat. Aquests criteris són revisats anualment, per tal d'establir-hi correccions, en cas necessari.

Els criteris de distribució són de dos tipus: clínics i territorials. Els criteris clínics són els que estableixen la situació en què els receptors es poden trobar en la llista d'espera:

- Urgència 0: implica prioritat nacional.
- Situació crítica: implica prioritat dins de la zona de distribució de l'Estat.
- Electiu: la resta de pacients de la llista.

Els criteris territorials complementen els criteris clínics. D'acord amb aquests, els òrgans es poden trasplantar en els mateixos hospitals que han generat els òrgans, si tenen programes actius de trasplantament, o bé a la resta d'hospitals de la ciutat, de la comunitat, de la zona o de l'Estat (si els hospitals generadors no tenen programes de trasplantament o bé, tot i tenint-ne, no tenen receptors adients) (Figura 2). Finalment, si no es poden trasplantar arreu de l'Estat, s'ofereixen a d'altres països.

És a dir, els òrgans es trasplanten seguint el criteri del lloc més proper on s'han generat fins al més llunyà, fonamentalment per escurçar el màxim el temps d'isquèmia dels òrgans i perquè és més costós, tant des del punt de vista logístic com econòmic, traslladar els òrgans.

L'aplicació d'aquests criteris de distribució fa que els òrgans, en ocasions, hagin de ser traslladats dins d'una mateixa ciutat o dins d'una mateixa comunitat o zona, fins a d'altres ciutats d'arreu de l'Estat o, fins i tot, de l'estranger.

Segona fase de la distribució del òrgans: la logística

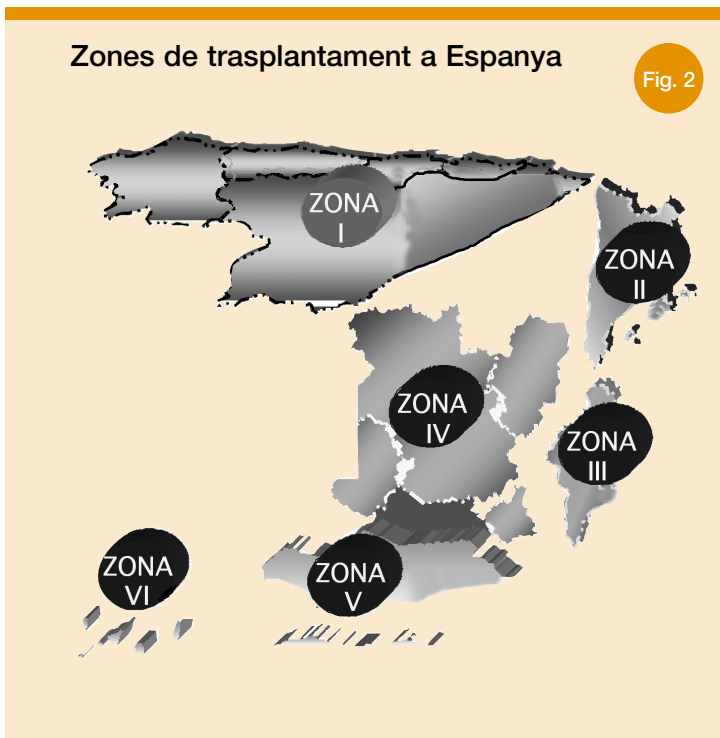
La segona fase del procés de distribució i d'intercanvi d'òrgans s'inicia quan, un cop adjudicats els òrgans seguint els criteris abans esmentats, s'ha de facilitar la logística necessària en els casos en què els òrgans han de ser trasplantats fora dels hospitals on s'han generat. En funció de l'òrgan i del lloc on han de ser trasplantats, el transport utilitzat és diferent.

Des dels inicis de l'intercanvi, els òrgans que tenen un temps d'isquèmia més llarg, com el ronyó, es transporten per mitjans terrestres, normalment ambulàncies dels propis centres hospitalaris o bé contractades per l'OCATT quan es traslladen dins de Catalunya. Quan el trasllat és dins de l'Estat o a d'altres països, es realitza amb línies regulars d'aviació (Figura 3). En aquest sentit, des de fa anys hi ha un acord de col·laboració, en l'àmbit nacional, amb AENA i Ibèria, per tal de fer possible el transport d'òrgans dins del territori espanyol. En ocasions puntuals, quan el trasllat és a un altre país, també es compta amb la col·laboració de companyies aèries estrangeres. Els ronyons habitualment es traslladen sols, sense equip extractor.

La resta d'òrgans, que tenen un temps d'isquèmia més curt, es traslladen també via terrestre dins de Catalunya, en la majoria de casos utilitzant els mitjans que el cos de Mossos d'Esquadra posa a disposició de la nostra organització o, en cas de no disposar d'aquest mitjà, amb ambulàncies contractades per l'OCATT.

Pel que fa al transport aeri, quan els òrgans vitals han de ser traslladats dins de l'Estat o a d'altres països, els mitjans aeris utilitzats són habitualment companyies privades d'aviació, perquè les probabilitats de trobar un vol regular que s'ajusti al temps limitat de què disposem per al seu trasllat són escasses.

En aquests casos, els òrgans viatgen, habitualment, amb els equips extractors, per la qual cosa el tipus de transport utilitzat ha de tenir en compte aquesta circumstància.



L'any 2006, el Departament de Salut va publicar una Instrucció (*Instrucció 03/2006 de juny de 2006 "Transport sanitari en l'àmbit del CatSalut. Organització: modalitats, criteris d'indicació, procediments i seguiment"*), d'acord amb la qual els recursos del transport sanitari urgent són gestionats pel SEM (Sistema d'Emergències Mèdiques). Tenint en compte que el transport d'òrgans per a trasplantament, tot i no estar contemplat de manera explícita en la citada Instrucció, es considera transport urgent, el SEM comença a col·laborar també en aquest àmbit. Així, d'acord amb l'OCATT, el SEM participa actualment en el transport terrestre d'òrgans en els casos en què aquests han de ser traslladats sense equip extractor.

El suport logístic que es necessita per poder dur a terme l'intercanvi d'òrgans és important i hi intervenen nombroses institucions i persones que el fan possible: cossos policials, serveis d'ambulàncies, serveis d'emergències extrahospitalaris, companyies d'aviació, personal d'aeroports...

A tots ells, els hem d'agrair l'esforç que, gairebé sempre, suposa posar en marxa un dispositiu per al trasllat d'òrgans, en el temps tan limitat de què disposem. Sense la seva participació directa no seria possible finalitzar amb èxit el procés donació-trasplantament. I és per això que, en nom de l'Organització Catalana de Trasplantaments, volem donar-los les gràcies.

.....
Marga Sanromà
 Responsable de la Unitat de Coordinació d'Intercanvi d'Òrgans, Organització Catalana de Trasplantaments

Jornada anual de Coordinadors de trasplantament de Catalunya 2007

A Catalunya, els 23 centres extractors autoritzats per a l'extracció d'òrgans i teixits tenen coordinadors hospitalaris de trasplantament en nombre i temps de dedicació que depenen de la seva potencialitat de generació, i que són, en alguns centres d'extracció i trasplantament, equips de professionals ben entrenats. La figura del Coordinador de trasplantaments va néixer a Catalunya l'any 1984 i, progressivament, es va estendre a la resta de l'Estat, de manera que l'any 1987 eren 42 els coordinadors hospitalaris de l'Estat espanyol que es van reunir a Barcelona per segona vegada. Aquesta xarxa de coordinadors hospitalaris, territorials, autonòmics, i també treballant en l'àmbit estatal (1987-1990), creada a Catalunya, ha estat, junt amb els equips de trasplantament i de mesures tècniques i administratives, la base que va fer possible l'èxit durant els anys 80 del model català de trasplantament i, posteriorment, a partir dels 90, de l'anomenat model espanyol, que no és altre que el model català implantat l'any 1984.

Els dies 9 i 10 de novembre de 2007, convocats com cada any per l'OCATT, es van reunir a Sabadell 50 Coordinadors de trasplantament dels diferents hospitals de Catalunya per analitzar la situació de la donació i el trasplantament; es va revisar el pla

estratègic 2005-2007 i es van proposar les línies i els objectius estratègics de futur (2008-2010).

Encara no acabat l'any 2007, ja es preveia l'increment del nombre de donants en un 10%, sobretot per l'èxit del programa de donants a cor aturat, i dels trasplantaments en un 11%, sobretot de ronyó i pulmó. Es va destacar l'augment de trasplantaments de viu i l'esforç del programa de trasplantament pulmonar.

La temàtica principal que més preocupa al col·lectiu de coordinadors és la persistència a Catalunya d'entre un 18% i un 23% de negatives a la donació en els darrers 10 anys. Es va acordar esperar el resultat de l'enquesta qualitativa realitzada a Catalunya, prevista en el pla estratègic, que és una col·laboració de l'OCATT i la UAB, i la formació d'un grup específic de treball per fer les propostes d'actuació.

Es va estudiar, per centres, el percentatge d'òrgans no vàlids; es va repassar el pla estratègic i l'actitud dels professionals envers la donació; es van resoldre casos pràctics; es va parlar de diferents aspectes del protocol d'estudi d'avaluació dels donants, del nou RD 1301/2006, dels aspectes operatius de la biovigilància, del donant de teixits i dels resultats de la coordinació territorial, recentment implantada a Catalunya.

Comparació de l'activitat de donació i trasplantament 2005-2007 Dades acumulades interanualment fins a novembre

	Període 12/05-11/06		Període 12/06-11/07		Variació
	n	%	n	%	
Negatives familiars ⁽¹⁾	58	19,4	78	22,3	2,9%
Negatives judicials ⁽²⁾	2	5,6	5	13,2	7,6%
Donants vàlids		215		240	11,6%
Trasplantaments					
Trasplantaments renals		419		460	9,8%
Trasplantaments hepàtics		210		209	-0,5%
Trasplantaments cardíacs		42		39	-7,1%
Trasplantaments pulmonars		32		42	31,3%
Trasplantaments pancreàtics		27		27	0,0%

⁽¹⁾ El percentatge està calculat sobre el total d'entrevistes familiars realitzades en el període.

⁽²⁾ El percentatge està calculat sobre el total de donants judicials del període.

Publicació periòdica de l'Organització Catalana de Trasplantaments i de la Societat Catalana de Trasplantament

DIRECCIÓ: Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

COMITÈ DE REDACCIÓ: Maria Jesús Félix, Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

SECRETÀRIA DE REDACCIÓ: Marga Sanromà

CONSELL EDITORIAL: Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó, Maria Antonia Viedma i Jordi Vilardell

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

REVISIÓ LINGÜÍSTICA I TRADUCCIÓ: Àngels Gayetano

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.
Correu electrònic: 19515psh@comb.es

REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament
Av. Diagonal, 407, 2n, 2a
08008 Barcelona
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

web: www.fctransplant.org



Patrocinat per la **Fundació Catalana de Trasplantament** amb el suport econòmic d'**Astellas**. S'autoritza la reproducció citant la procedència.
Butlletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.