

# Trasplament

NÚMERO 38 DICIEMBRE 2007

**Adjudicación  
de Becas  
y Premios FCT**

Pág. 13

**Jornada anual de  
Coordinadores  
de trasplante**

Pág. 16

**Actividad de donación  
y trasplante**

Pág. 16

## EDITORIAL

### El índice pronóstico MELD

La Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), del CatSalut, es el organismo del Departament de Salut que tiene bajo su responsabilidad la planificación, coordinación, distribución, evaluación y asesoramiento al Departament de Salut de todos los aspectos relacionados con la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células. Las listas de los pacientes en espera de un trasplante son siempre mayores que la capacidad de obtener órganos válidos y la consecuencia final es que, en todo el mundo, las listas de espera aumentan año tras año. Por este motivo, conseguir el nivel óptimo de equidad en la distribución de los órganos obtenidos a través de las donaciones altruistas y solidarias de nuestra sociedad es una de las funciones que precisa de más atención por parte de la OCATT, como parte del Departament de Salut. La Comissió Assessora de la OCATT, formada por especialistas hepatólogos y cirujanos de los centros de Cataluña autorizados para el trasplante hepático, junto con la dirección y los técnicos responsables de las diferentes áreas de la OCATT, decidieron estudiar, a finales del año 2004, las posibilidades y capacidades que teníamos en Cataluña para afinar más la objetividad de los criterios de distribución de los órganos hepáticos entre los pacientes de nuestras listas de espera. El índice pronóstico MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), que se implantó en el año 2002 en los EUA, parecía el más medible, comparable y revisable, características que facilitan la transparencia en un tema tan delicado como es la equidad. Al ser un índice que mide el grado de gravedad de un paciente, propiciaría al mismo tiempo un descenso de la mortalidad en lista de espera. El MELD ha sido estudiado en profundidad en Cataluña; se han realizado los estudios pertinentes coordinados por la OCATT y se ha solventado alguna de las problemáticas que la medición de sus componentes comportaba. El mes de junio de 2007 se inició un período piloto de distribución de órganos hepáticos según el MELD de los pacientes y los criterios consensuados se han recogido en un documento específico de consenso. La evaluación del período piloto se realizará durante el primer trimestre del año 2008, considerando todos los aspectos relacionados, tanto la equidad, la transparencia y la supervivencia de los pacientes en lista de espera, como otros criterios que deben establecerse para conseguir un equilibrio de las listas en nuestros centros, es decir, ajustar aún más el nivel inferior de prioridad MELD, las listas de espera pediátricas y otros conceptos relacionados con la organización, sin perder de vista el concepto de la equidad en la adjudicación de los órganos.

## SUMARIO

### TEMAS A REVISIÓN

**Aloanticuerpos:  
hacia una mejor definición..... 2**

**MELD y trasplante hepático ..... 4**

**PREMIO AL MEJOR ARTÍCULO  
PUBLICADO FCT-2006**

**Estudio de los  
progenitores endoteliales  
circulantes en los pacientes  
trasplantados renales..... 8**

**RESULTADO BECAS  
FCT-2006**

**Caracterización inmunológica  
de la tolerancia operacional  
en el trasplante hepático ..... 12**

**ADJUDICACIÓN  
BECAS Y PREMIOS FCT ..... 13**

**AGENDA CONGRESOS  
Y EVENTOS 2008..... 13**

### OCATT

**El transporte de órganos  
en Cataluña..... 14**

**Jornada de Coordinadores  
de trasplantes..... 16**

**Actividad de donación  
y trasplante..... 16**

# Aloanticuerpos: hacia una mejor definición

Los avances en las técnicas de detección de aloanticuerpos permiten definir con más precisión incompatibilidades entre receptor y posibles donantes y, por lo tanto, mejorar el pronóstico de los injertos.

Se conoce como aloanticuerpos a los anticuerpos que se desarrollan contra proteínas (o antígenos) polimórficas, es decir, que son diferentes entre unos individuos y otros. El 35% de los enfermos en lista de espera para trasplante renal de Cataluña tienen aloanticuerpos. La presencia de aloanticuerpos en un receptor obliga a buscar donantes contra los que sus aloanticuerpos no reaccionen, puesto que si los aloanticuerpos del receptor reaccionan contra antígenos HLA del donante, es muy probable –de hecho, es muy frecuente– que se produzca un rechazo hiperagudo (en las primeras 24 horas post-trasplante).

En los últimos años, a las técnicas clásicas de detección de aloanticuerpos por citotoxicidad dependiente de complemento se han incorporado nue-

vos métodos para la detección de aloanticuerpos que utilizan antígenos fijados a una fase sólida: microesferas recubiertas de antígenos HLA purificados que contienen en su interior fluorocromos que emiten ondas de diferente longitud, lo que permite su identificación. Estas técnicas tienen varias ventajas: 1) son más sensibles que las clásicas, 2) detectan

todas las clases de inmunoglobulinas (Ig) y 3) utilizan como dianas exclusivamente moléculas HLA.

Estas nuevas metodologías permiten, por una parte, una definición mucho más precisa de las incompatibilidades HLA no aceptables para un determinado receptor, especialmente cuando se utilizan técnicas de detección de los antígenos individualizados (antígeno aislado o *single antigen*); por otra parte, permiten evidenciar la presencia de aloanticuerpos contra otras proteínas de relevancia en el trasplante no expresadas en los linfocitos pero sí en otras células, como pueden ser las células endoteliales.

## TÉCNICAS DE ANTÍGENO AISLADO

Las técnicas de antígeno aislado implican enfrentar el suero de cada receptor sensibilizado a un conjunto de 180 grupos distintos de microesferas, cada una de ellas con un solo antígeno HLA. Cuando estas microesferas se analizan con un luminómetro tipo Luminex, permiten identificar con alta precisión y sensibilidad contra qué antígenos reaccionan los aloanticuerpos de un paciente y, lo que es más importante, permiten definir contra qué antígenos no reaccionan los aloanticuerpos. Evidentemente, la existencia y detección de estos antígenos contra los que reaccionan los aloanticuerpos constituye una incompatibilidad aceptable entre el donante y el receptor (Tabla 1). Este avance implica que la propuesta de un receptor para *crossmatch* final pasa de depender de un alto grado de compatibilidad entre donante y receptor a depender de la ausencia en el donante de incompatibilidades definidas como no aceptables.

Desde principios de 2007, en Cataluña, los receptores con altos niveles de aloanticuerpos contra posibles donantes (hipersensibilizados) son estudiados mediante esta técnica dentro del llamado programa FAMHS (Finding Acceptable Mismatches for Highly Sensitized). Ello permite definir de antemano qué incompatibilidades son aceptables y cuáles no, así como, ante un posible donante, predecir con bastante fiabilidad la probabilidad de que el *crossmatch* final sea negativo. Con este avance, esperamos aumentar el número de órganos que se oferten a estos receptores y también mejorar la probabilidad de supervivencia del injerto, dado que la técnica utilizada en la definición de antígenos aceptables

### Ejemplo de determinación de antígeno aislado:

Tabla 1

HLA Donante	A*02, A*11	B*07, B*27	DRB1*07, DRB1*13
Microesfera	Ag. aislado Candidato receptor 1	Ag. aislado Candidato receptor 2	Ag. aislado Candidato receptor 3
A*01	+	-	+
A*02	+	-	-
A*11	-	+	-
A*24	+	+	-
A*32	-	+	+
...			
B*07	-	-	-
B*27	+	-	-
B*44	-	+	+
B*51	+	+	+
B*57	-	+	+
...			
Predicción <i>crossmatch</i>	Positivo	Positivo	Negativo

Imaginemos un donante de HLA conocido y tres candidatos a receptor con positividad y negatividad bien definidas para cada alelo. La predicción de negatividad para el *crossmatch* es relativamente simple y en muchas ocasiones no requiere tantas compatibilidades como las que hasta ahora se requerían para proponer a un receptor determinado. Así, sabemos de antemano que el receptor 3 no tiene aloanticuerpos contra A\*02, A\*11, B\*07 y B\*27, que son las incompatibilidades del donante.

y no aceptables tiene una alta sensibilidad. Los primeros casos realizados dentro de este programa así lo indican.

Del estudio preliminar de los resultados se deduce que aproximadamente un tercio de los pacientes hipersensibilizados aceptan un alto número de incompatibilidades del *locus* HLA-A; otra tercera parte aceptan un alto número de incompatibilidades del *locus* HLA-B, y sólo el 30% de los pacientes son reactivos contra la mayoría de los antígenos de los *loci* A y B, por lo que solamente los pacientes de este grupo requerirían una alta compatibilidad en ambos *loci*.

### ANTICUERPOS ANTI-CÉLULAS ENDOTELIALES (ACE):

Además de las moléculas HLA, dentro del sistema mayor de histocompatibilidad (SMH) se han descrito genes codificantes de otras moléculas polimórficas (MICA y MICB) que no se expresan en los linfocitos pero son detectables en células endoteliales y células epiteliales y que son sobreexpresadas, asimismo, en situaciones de estrés, al igual que otras estirpes celulares cuando son activadas.

En ocasiones coexisten los anticuerpos anti-HLA y anti-MICA, por lo que la utilización de las técnicas de fase sólida ha permitido identificar la existencia de estos aloanticuerpos de forma diferenciada.

Los aloanticuerpos antiendoteliales no producen rechazo hiperagudo, aunque, al parecer, son más frecuentes en los pacientes más susceptibles de padecer un mayor número de episodios de rechazo. Si bien es cierto que los aloanticuerpos anti-MICA frecuentemente se presentan junto con aloanticuerpos anti-HLA y que esto dificulta la delimitación de su papel patogénico, en algunas ocasiones pueden aparecer como fenómeno aislado.

Las técnicas habituales de *crossmatch* utilizan linfocitos, que son unas dianas excelentes para determinar anticuerpos anti-HLA donante-específicos (DSA, de *donor specific antibodies*) porque expresan muchas moléculas HLA, pero, al no expresar MICA, no permiten detectar los aloanticuerpos contra los antígenos MICA o contra otros posibles antígenos polimórficos que se expresen solamente en el endotelio vascular (Tabla 2).

Los anticuerpos antiendoteliales fueron descritos inicialmente por Peter Statsny en el año 1977 y posteriormente, en 1980, Frank H. Claas los relacionó con el rechazo. Desde entonces se han planteado

### Aloanticuerpos detectables con diferentes tipos celulares del donante

Tabla 2

	HLA-A, B, C	HLA-DR	MICA
Linfocitos T	+	-	-
Linfocitos B	+	+	-
Monocitos	+	+	-/+
Endotelio	+	+	-/+
Endotelio activado	+	+	+

Los linfocitos permiten detectar fácilmente anticuerpos anti HLA-A, B, C y HLA-DR causantes del rechazo hiperagudo, pero no detectan la presencia de posibles anticuerpos anti-MICA, al parecer más frecuentes en pacientes con mayor probabilidad de episodios de rechazo.

numerosas técnicas para su detección, como citotoxicidad sobre monocitos, biopsias de epidermis o ELISA sobre células endoteliales cultivadas, pero en general estos intentos tuvieron un escaso éxito.

**Es muy probable que en un futuro cercano el estudio de los anticuerpos antiendoteliales permita definir mejor a los pacientes con mayores probabilidades de padecer episodios de rechazo.**

La aparición de los ensayos de fase sólida por ELISA, en el año 2000, o por luminiscencia, en el año 2006, ha mejorado la fiabilidad de la técnica de cribaje de anti-MICA, permitiendo fijar la prevalencia de estos anti-

cuerpos en pacientes trasplantados aproximadamente en el 25%. Pero estas técnicas no permiten, por el momento, hacer determinaciones donante-específicas. Es muy importante distinguir entre la presencia de aloanticuerpos anti-MICA frente a "panel" de la presencia de aloanticuerpos donante-específicos, ya que su significado patológico probablemente será muy distinto.

Actualmente se están desarrollando diferentes aproximaciones para permitir la determinación de anticuerpos donante-específicos, y quizás las más interesantes son las que implican aislar una pequeña proporción de precursores endoteliales presentes en sangre periférica mediante microesferas magnéticas. Aunque la técnica definitiva para detectar estos aloanticuerpos antiendoteliales donante-específicos está aún por definir, es muy probable que en un futuro cercano el estudio de los anticuerpos antiendoteliales permita definir mejor a los pacientes con mayores probabilidades de padecer episodios de rechazo, especialmente en el trasplante de vivo, ya que los estudios con donante cadáver están en una fase muy preliminar.

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

# MELD y trasplante hepático

El MELD es un índice pronóstico utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática que se correlaciona muy bien con la mortalidad a tres meses y que desde el año 2002 se utiliza para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, ya que su determinación no está influida por valoraciones subjetivas y las variables que contiene son asequibles y reproducibles.

## ÍNDICES PRONÓSTICOS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

El conocimiento de la historia natural y del pronóstico de una enfermedad son herramientas básicas para aplicar un tratamiento adecuado, especialmente si éste es agresivo o comporta efectos secundarios importantes. El único tratamiento curativo para la mayoría de las enfermedades hepáticas avanzadas es el trasplante hepático, terapéutica no exenta de una importante morbimortalidad.

En general, se indica un trasplante hepático cuando el paciente presenta una cirrosis hepática y la supervivencia que se obtendrá con el trasplante es superior a la esperada según su enfermedad de base. La supervivencia después de un trasplante hepático es fácil de conocer a partir del registro de los grupos que realizan trasplante: en Cataluña, gracias al registro de la OCATT, se sabe que actualmente la supervivencia tras un trasplante hepático es aproximadamente del 85% al año y del 75% a los cinco años.

Para calcular la supervivencia esperada de la enfermedad se utilizan los llamados *índices pronósticos*, que generalmente se obtienen aplicando fórmulas en las que están involucradas diversas variables. Aunque en la cirrosis hepática se han descrito muchos índices pronósticos, los más ampliamente utilizados son el Child-Pugh y el MELD.

### Child-Pugh

El índice de Child-Pugh se diseñó en la década de 1970 para predecir la mortalidad de la derivación portocava urgente como tratamiento de la hemorragia digestiva por varices esofágicas. Hasta ahora ha sido el índice pronóstico más utilizado y consta de cinco variables, de las que tres reflejan la función hepática (albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina) y dos se refieren a complicaciones de la enfermedad (ascitis y encefalopatía).

Cada variable se puntúa entre 1 y 3 puntos según el grado de afectación (Tabla 1), por lo que la puntuación mínima es de 5 puntos y la máxima, de 15.

Clásicamente, se establecen tres grandes grupos: A, B y C. Se considera Child-Pugh A si la puntuación es de 5 o 6, lo que indica buena función hepática; los pacientes con este grado de afectación hepática tienen buena supervivencia a medio plazo (aproximadamente

el 80% a los cinco años) y no precisan ser tratados con un trasplante hepático. Cuando la puntuación es de 7-9 puntos, se considera Child-Pugh B, lo que significa función hepática intermedia; los pacientes de este grupo tienen indicación de trasplante si han presentado alguna descompensación (ascitis o encefalopatía hepática). Por último, los pacientes con 10-15 puntos se consideran Child-Pugh C, lo que significa mala función hepática, supervivencia muy comprometida a corto plazo e indicación de trasplante hepático.

El índice de Child-Pugh es muy fácil de determinar, puede calcularse a la cabecera del paciente sin necesidad de calculadora y obtiene una buena predicción de la mortalidad a corto-medio plazo. Sus principales inconvenientes son los siguientes: no se ha obtenido en análisis multivariante; la valoración del grado de ascitis y encefalopatía es subjetiva; no discrimina cuando la enfermedad está muy avanzada, ya que

tiene unos límites fijos para cada variable –por ejemplo, si el paciente tiene un nivel de bilirrubina de 3,5 mg/dl se aplican 3 puntos, pero si es de 20 mg/dl también se aplican 3 puntos–, y no tiene en cuenta parámetros de función renal con valor pronóstico en la cirrosis hepática. A pesar de sus inconvenientes, se sigue utilizando para valorar la indicación de trasplante hepático, que se considera indicado en los pacientes Child-Pugh B y C.

**La mayor utilidad del MELD en el trasplante hepático estriba en que permite establecer una puntuación para priorizar a los pacientes de la lista de espera y obtener una justa distribución de los órganos obtenidos.**

tiene unos límites fijos para cada variable –por ejemplo, si el paciente tiene un nivel de bilirrubina de 3,5 mg/dl se aplican 3 puntos, pero si es de 20 mg/dl también se aplican 3 puntos–, y no tiene en cuenta parámetros de función renal con valor pronóstico en la cirrosis hepática. A pesar de sus inconvenientes, se sigue utilizando para valorar la indicación de trasplante hepático, que se considera indicado en los pacientes Child-Pugh B y C.

Índice de Child-Pugh

Tabla 1

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Albúmina	> 35	28-35	< 28
Bilirrubina	< 34	34-50	> 50
Tiempo de Quick	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascitis	No	Tratable	Refractaria
Encefalopatía	No	I/II	III/IV

## MELD

El modelo MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) se publicó por primera vez en el año 2000 y tiene un origen similar al índice de Child-Pugh, debido a que se obtuvo en un análisis de la mortalidad a los tres meses de la colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), que es el tratamiento actual de la hemorragia digestiva por varices que no responde a la terapéutica habitual y también el de algunos casos de ascitis refractaria.

Aunque inicialmente incluía cuatro variables, ya que en el primer estudio se tomaba en cuenta la etiología de la cirrosis (los pacientes con enfermedad colostática y de origen alcohólico tienen mejor pronóstico que los de otras etiologías), se consideró que esta variable no era objetiva y se suprimió, sin que ello alterase la capacidad pronóstica del índice. El MELD, pues, consta de tres variables que son objetivas, reproducibles y muy asequibles: bilirrubina, INR y creatinina. Ha sido validado prospectivamente en cuatro cohortes que incluyeron más de 2.000 pacientes afectados de cirrosis hepática de Europa y Estados Unidos, tanto hospitalizados como ambulatorios.

La mejor virtud del MELD es que es muy útil para determinar la mortalidad a tres meses con una C estadística de 0,80 (o sea, que acierta en el 80% de los casos). El cálculo del MELD es complicado, ya que incluye logaritmos neperianos, por lo que se necesita el uso de calculadora o bien conectarse a la web para calcularlo (Figura 1).

Una de las principales ventajas del MELD sobre el Child-Pugh es que se ha obtenido de un análisis multivariante, por lo que el peso de cada variable es distinto según su peso predictivo real (en el Child-Pugh todas las variables tienen el mismo valor). Además, las variables son objetivas, lo cual evita valoraciones subjetivas de la ascitis o del grado de encefalopatía y permite valorar de forma continua las variables sin un techo máximo, como ocurre en el Child-Pugh. En la valoración de mortalidad a corto plazo (tres meses) es mejor que el Child-Pugh, ya que en la mayoría de los estudios en los que se comparan ambos índices se obtiene una mejor C estadística para el MELD que para el Child-Pugh, aunque en alguno la diferencia no alcanza significación estadística. Ello confirma que, a pesar de todos sus inconvenientes, el Child-Pugh también aporta una buena capacidad pronóstica.

Además de predecir la mortalidad a tres meses en la cirrosis hepática, el MELD también es un buen índice pronóstico cuando se aplica a pacientes con otras enfermedades hepáticas graves, como hepatitis alcohólica aguda o insuficiencia hepática aguda. En las enfermedades colostáticas, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, que constituyen una indicación frecuente de trasplante hepático en los

## Fórmula de cálculo del MELD y web de la Clínica Mayo donde puede calcularse

Fig. 1

Fórmula:

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

Página web: [www.mayoclinic.org/meld](http://www.mayoclinic.org/meld)

The screenshot shows a web browser window displaying the Mayo Clinic MELD Model, UNOS Modification. The page title is "The MELD Model, UNOS Modification". The main content area contains the following text: "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." Below this, there are three input fields: "What is the INR?" with a text box, "What is the bilirubin?" with a text box and "(mg/dl)" next to it, and "What is the creatinine?" with a text box and "(mg/dl)" next to it. There are also two radio buttons for "Has the patient had dialysis at least twice in the past week?" with options "No" and "Yes". A "Compute" button is located below the form. The page also includes a "Medical Services" sidebar with "Gastroenterology" selected, and a footer with "Go to Original Meld Model" and "This page is created by W. Ray Kim, M.D. for use by health care providers. Please send comments to kim.woong@mayo.edu."

países anglosajones, el MELD, al contrario que el Child-Pugh, es muy útil para valorar su pronóstico, y no es necesario aplicar los modelos específicos que se desarrollaron para cada enfermedad.

Al introducirlo para priorización en el trasplante hepático y para evitar números negativos, cualquier determinación de laboratorio menor de 1,0 se convierte en 1,0. Asimismo, para evitar que los pacientes con nefropatía orgánica tengan ventaja, el máximo nivel de creatinina aceptado es de 4,0 mg/dl, que también es el valor que se da a los pacientes que reciben diálisis. El valor más alto se limitó a 40, por lo que el MELD varía entre 6 y 40 puntos. Por todo ello, el mejor método para calcularlo es conectarse a la web y entrar los datos en las casillas correspondientes (ver Figura 1).

## UTILIDAD DEL MELD EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Ya se ha comentado que actualmente se indica un trasplante hepático en los pacientes con cirrosis cuando el Child-Pugh es B o C. No está tan claramente establecido a partir de qué cifra de MELD se debe indicar el trasplante. Un estudio sugiere que en

## MELD Y HEPATOCARCINOMA

Cuando el trasplante hepático se lleva a cabo por una enfermedad distinta de la cirrosis hepática descompensada o de una enfermedad colostática, el MELD no es un buen índice para valorar la gravedad y, por lo tanto, no es útil en la priorización. El hepatocarcinoma y la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) son las dos causas de trasplante más frecuente en las que el MELD no es un buen índice.

Aproximadamente una tercera parte de los trasplantes hepáticos realizados en nuestro medio se debe a hepatocarcinoma sobre cirrosis hepática. En este caso, la indicación viene dada por el hepatocarcinoma y no por la gravedad de la cirrosis, por lo que habitualmente los pacientes tienen un MELD muy bajo y no se trasplantarían nunca si se aplicara el sistema MELD sin correcciones.

Para obviar este problema, a los pacientes con hepatocarcinoma se les aplican puntos extras para MELD. Estos puntos son arbitrarios y, de hecho, en Estados Unidos y en Andalucía se han tenido que corregir a la baja los puntos extra donados, ya que, al principio de la aplicación del sistema MELD, los pacientes con hepatocarcinoma tenían una mayor probabilidad de acceder al trasplante que los pacientes cirróticos. Aún no está bien establecido si todos los pacientes con hepatocarcinoma deben recibir puntos extra ni cuántos puntos deben recibir.

En la PAF, la función hepática es totalmente normal, aunque el hígado es el responsable de la enfermedad, ya que es donde se sintetiza la proteína anómala que se deposita en los nervios. Dado que la función hepática es normal, el hígado de estos pacientes se usa como donante y se implanta en pacientes cirróticos, generalmente de edad avanzada, en quienes es improbable que se desarrolle la polineuropatía (trasplante dominó). En este caso, al paciente con PAF se le otorgan los puntos de MELD del receptor de su hígado.

pacientes con una cifra de MELD inferior a 15, la supervivencia esperada es mejor sin trasplante que con él y, por tanto, en los pacientes con MELD inferior a 15 no debería indicarse trasplante hepático; en cualquier caso, son necesarios más estudios para confirmar este dato. El mismo estudio demuestra que en los pacientes con MELD de 18, la supervivencia es claramente más alta con trasplante hepático que sin él.

Tampoco se conoce muy bien cuándo un paciente está demasiado grave para considerar que ya no es tributario a trasplante hepático. Actualmente, la

determinación se hace mediante valoración clínica y no hay una cifra de MELD que indique que el paciente no soportará el trasplante. De hecho, la mortalidad postrasplante a corto plazo no está condicionada por el grado de disfunción hepática

pretrasplante, sino que influyen otros factores, como las características del donante, la experiencia del equipo que realiza el trasplante y complicaciones postoperatorias aleatorias que no se pueden predecir. Por tanto, la puntuación MELD no es un factor predictivo de la evolución postrasplante, debido a la relativamente poca correlación entre gravedad de

la enfermedad pretrasplante y los resultados postrasplante.

La mayor utilidad del MELD en el trasplante hepático estriba en que permite establecer una puntuación para priorizar a los pacientes de la

lista de espera y obtener una justa distribución de los órganos obtenidos. El MELD selecciona de forma objetiva a los pacientes cirróticos con riesgo alto de fallecer a los tres meses y, por lo tanto, permite saber, entre los pacientes en lista de espera, quiénes real-

**Para conseguir una justa distribución de órganos basada en el sistema MELD, deberían implementarse los mismos métodos de laboratorio en los hospitales que comparten órganos.**

mente necesitan antes un trasplante. En la mayoría de países occidentales, durante la década de 1990 la distribución de órganos se basaba en la antigüedad en la lista de espera, de modo que cuando se obtenía un hígado para trasplante, éste se adjudicaba al paciente que llevaba más tiempo en lista de espera.

En Estados Unidos, en el año 2002 se sustituyó este sistema de distribución de órganos basado en el tiempo en lista de espera y en la clasificación UNOS (estimación de la gravedad según el paciente estuviera en casa, hospitalizado o en UCI) por uno basado únicamente en la cifra del MELD, de modo que los pacientes en lista de espera se ordenan por su puntuación MELD y cuando llega un órgano, éste se asigna al paciente con el MELD más alto del grupo sanguíneo correspondiente. El cambio comportó una disminución de la inclusión de pacientes en lista de espera, probablemente porque el tiempo en lista de espera dejó de tener importancia, y una reducción del 15% de la mortalidad en lista de espera, sin que variaran los resultados del trasplante. Actualmente, el sistema MELD se utiliza para priorizar pacientes en las listas de espera de la mayoría de países occidentales. En España, la priorización por el sistema MELD se introdujo en Andalucía hace unos años y recientemente se acaba de instaurar en Cataluña.

### INCONVENIENTES DEL MELD

Aunque se considera que la determinación de creatinina, bilirrubina e INR es objetiva, se ha demostrado que pueden existir variaciones considerables dependiendo del laboratorio en el que se realiza el análisis. Por un lado, la determinación de creatinina puede estar influida por la edad, el sexo y el índice de masa corporal, y también puede alterarse por la cifra de bilirrubina. Por otro, si bien el INR es una forma normalizada de expresar el tiempo de protrombina en los pacientes que reciben warfarina –por lo que su resultado no está influido por el reactivo utilizado–, en los pacientes cirróticos no es la mejor técnica para determinar la alteración de la coagulación y, de hecho, se han demostrado variaciones sustanciales entre laboratorios de Estados Unidos dependiendo del reactivo y del aparato usados.

De hecho, en Cataluña se ha realizado un estudio de comparación del MELD determinado en los distintos laboratorios de los hospitales con programa de trasplante hepático. Así, se extrajo sangre a 70 pacientes en lista de espera de los tres hospitales

con programa de trasplante hepático y se remitió una alícuota a los tres laboratorios de dichos hospitales, obteniéndose para cada paciente tres valores de MELD y detectándose diferencias significativas en la cifra de MELD obtenida por los tres laboratorios, siendo las variaciones más marcadas las del INR: la media de MELD fue de 14,3 en el primer laboratorio, de 15,1 en el segundo y de 15,9 en el tercero, siendo la oscilación del rango de 6-29, 6-31 y 6-40, respectivamente. Ello significa que los pacientes del tercer hospital obtenían un MELD 1,6 puntos mayor que los del primero, y en un caso extremo se obtuvo una diferencia de 11 puntos. Por lo tanto, la forma de determinar la creatinina, la bilirrubina y especialmente el INR influye en el valor de MELD. Para conseguir una justa distribución de órganos basada en el sistema MELD, deberían implementarse los mismos métodos de laboratorio en los hospitales que comparten órganos.

Otro de los defectos del MELD es que no tiene en cuenta las complicaciones de la hipertensión portal, tales como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía. Desde hace años se conoce que los pacientes que presentan estas complicaciones tienen mayor mortalidad que los que no las presentan. En todos los estudios de mortalidad que incluyen el MELD, las tres complicaciones –ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía– tienen valor predictivo en el análisis univariante, pero la pierden en el multivariante.

Una forma indirecta de incluir parte de estas complicaciones en el MELD consiste en añadir a la fórmula el nivel de sodio sérico. Existen estudios publicados

que demuestran que la adición del sodio sérico al MELD (MELD-Na) puede mejorar su capacidad pronóstica. Sin embargo, es necesario conocer los resultados de los trabajos

que se están llevando a cabo para saber si realmente el MELD-Na es mejor que el MELD. También se ha sugerido que la variación del MELD podría tener un mejor valor pronóstico que una cifra fija, de modo que el pronóstico sería peor en los pacientes en los que empeora que en aquellos que está estable o mejora.

### El MELD selecciona de forma objetiva a los pacientes cirróticos con riesgo alto de fallecer a los tres meses.

### El hepatocarcinoma y la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) son las dos causas de trasplante más frecuente en las que el MELD no es un buen índice.

.....

**Xavier Xiol**

Jefe de Sección del Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

# Estudio de los progenitores endoteliales circulantes en los pacientes trasplantados renales

El premio 2006 al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fue otorgado a la Dra. María José Soler, por su trabajo (con la colaboración de los doctores Ofelia María Martínez-Estrada, Josep Maria Puig-Marí, Didac Marco-Feliu, Anna Oliveras, Joan Vila, Marisa Mir, Antonia Orfila, Senén Vilaró y Josep Lloveras) titulado *Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation*, publicado en *American Journal of Transplantation* 2005,5:2154-2159, que se resume a continuación.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad e incapacidad en el mundo desarrollado. El riesgo de ECV en pacientes trasplantados renales (TR) es mayor que en la población general. En la actualidad, la ECV es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad en los pacientes con insuficiencia renal terminal. Diversos estudios han demostrado que la disfunción renal leve y la presencia de microalbuminuria aceleran la aterogénesis.

El endotelio constituye un órgano diana, ya que por su extensión y localización sufre los efectos no sólo de la hipertensión arterial, sino también del envejecimiento, la aterosclerosis, la hiperglucemia, la dislipemia y otras patologías o factores de riesgo cardiovascular. Hasta el momento, el estudio en humanos se encuentra relativamente limitado debido al difícil acceso al endotelio y la ausencia de marcadores bioquímicos aplicables a diferentes patologías y territorios vasculares. La mayor parte de los estudios del endotelio se han basado en explorar la capacidad de su respuesta vasomotora, así como la capacidad secretora de sustancias. En la actualidad, la valoración de los progenitores endoteliales circulantes (PEC) se está convirtiendo en una nueva herramienta para el estudio de la integridad del endotelio. Las primeras evidencias de los PEC en sangre adulta surgen de datos obtenidos a partir de donantes sanos. En estos donantes, se determinó la presencia de una pequeña fracción de células mononucleares capaces de expresar marcadores de células endoteliales y de incorporarse en zonas donde el endotelio ha sido dañado (Asahara y cols., 1997). Los PEC son célu-

las mononucleares que derivan de la médula ósea y podrían ser un marcador de función cardiovascular y del riesgo cardiovascular. Dichas células promueven la reparación del endotelio vascular y mantienen la integridad del mismo. Los PEC pueden aislarse de la médula ósea, del cordón umbilical y de la sangre periférica. Recientemente, la utilización de estos PEC como nuevas formas de terapia en la revascularización y regeneración de órganos isquémicos ha abierto unas nuevas expectativas en la utilización de los mismos.

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el número de PEC tiene una fuerte correlación directa con el número de factores de riesgo cardiovascular y con el grado de disfunción endotelial. Del mismo modo, los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada y en programa de

hemodiálisis tienen una disminución del número y una disfunción de los PEC en comparación con los controles sanos. Dicha población con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) es una población con una tasa de ECV elevada. Así, la disminución de los PEC en dicha población con IRCT puede estar relacionada con la disminución de la neovascularización y con el aumento de la ECV que presenta dicha población.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio es analizar si la concentración y el cultivo *in vitro* de PEC está alterada en los pacientes trasplantados renales, que tienen un elevado riesgo de ECV en comparación con los controles. Además, en este estudio investigamos la asociación

entre la concentración de PEC, la función del injerto y asimismo otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes *mellitus*, obesidad y tabaquismo).

**El número de progenitores endoteliales circulantes (CD45+, CD34+, CD133+) está reducido en nuestros pacientes trasplantados renales.**

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Características del grupo de trasplantados renales estudiado y de los controles sanos

Se estudiaron 94 pacientes TR y 39 sujetos de control (C) que fueron apareados respecto al sexo y al peso corporal. El tiempo medio desde el trasplante renal fue de  $94 \pm 63$  meses. La edad de los pacientes estaba comprendida entre los 25 y los 75 años en ambos grupos. En los controles, el filtrado glomerular (FG) (calculado con la fórmula de Levey, MDRD y expresada en  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ) fue mayor de 60  $\text{ml}/\text{min}$ , y en los pacientes TR, mayor de 15  $\text{ml}/\text{min}$ . Los cri-

terios de exclusión fueron los siguientes: presencia de un evento cardiovascular en los seis meses previos, enfermedad neoplásica (no dérmica), alcoholismo activo y enfermedad tiroidea no tratada. Los pacientes del estudio continuaron con su medicación habitual.

En cuanto a los diferentes factores de riesgo de ECV, la hipertensión se definió como la necesidad de fármacos hipotensores; la diabetes, como el tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o bien niveles de glucosa  $>180$  mg/dl (o 10 mmol/l); y la hiperlipemia, como niveles de colesterol en ayunas  $> 220$  mg/dl (o 5,7 mmol/l) y/o LDL  $> 130$  mg/dl y/o triglicéridos  $> 250$  mg/dl y/o tratamiento con fármacos hipolipemiantes. El tabaquismo se definió como fumador activo durante los dos últimos años.

### Tratamiento de base

En el momento del estudio, el 49% de los pacientes TR recibían tratamiento hipotensor con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II y/o antagonistas del receptor de la angiotensina II, el 36% recibían tratamiento con eritropoyetina humana recombinante y el 65% recibían tratamiento con hipolipemiantes (62% estatinas y 3% fibratos).

Todos los pacientes TR recibían tratamiento inmunosupresor antirrechazo con ciclosporina ( $n = 43$ ) o tacrolimus ( $n = 51$ ). Además, 51 de los pacientes TR (54,3%) también estaban en tratamiento con micofenolato mofetilo. Tan sólo 34 de los pacientes TR (36,2%) recibían tratamiento esteroideo.

### Aislamiento y determinación de los PEC

Se obtuvieron 20 ml de sangre de cada sujeto de los grupos de estudio. Mediante centrifugación por gradiente de Ficoll, se aislaron las células mononucleares (MNC). Se estudió la expresión de los siguientes marcadores: CD34, CD45 y CD133 en  $10^5$  MNC. Las células MNC se tiñeron con isocianato de fluoresceína conjugado CD34, isocianato de fluoresceína conjugado CD133 e isocianato de fluoresceína conjugado CD45. Posteriormente, dichas células se separaron mediante citometría de flujo con las propiedades de la dispersión de la luz de ángulo recto. Las células que expresaban CD34 y CD133 se identificaron y cuantificaron a partir de la población de progenitores.

### Cultivo de los PEC

Se estudió la proliferación de los PEC en cultivo *in vitro* en 70 de los pacientes TR y en 30 sujetos de control. Para dicho estudio, se sembraron  $0,5 \times 10^6$  células MNC aisladas en seis pocillos, cubiertos con fibronectina humana, que contenían medio 199 suplementado con factores de crecimiento para células endoteliales. A los cuatro días del cultivo, las células no adheridas se removieron con suero *buffer* fosfato salino y se cambió el medio del cultivo. Las células se cultivaron hasta los siete días. Para medir la incorporación de Dil-LDL/isolectina (Dil-LDL), las

células se incubaron a  $37^\circ\text{C}$  durante cuatro horas con el anticuerpo primario Dil-LDL. Posteriormente, las células se fijaron con paraformaldehído al 1% durante 15 minutos y se incubaron con el FITC-marcado con *Ulex europaeus agglutinin-1* (EUA-1) durante dos horas. Se tomaron 10 fotografías aleatorizadas mediante un microscopio de contraste de fases Leica. Las células que se tiñeron de forma dual con los anticuerpos anti-EUA-1 y Dil-LDL se cuantificaron de forma aleatorizada mediante un programa informático. El número de células PEC en cultivo se expresa como el número de células por campo.

## RESULTADOS

### Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales y en los controles

Los pacientes TR presentaban una mayor incidencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos que los C: edad, TR  $53,7 \pm 12,5$  frente a C  $41,4 \pm 11,8$  ( $p < 0,001$ ); hipertensión, TR 92% frente a C 21% ( $p < 0,001$ ); dislipemia, TR 72% frente a C 39% ( $p < 0,001$ ); diabetes *mellitus*, TR 20% frente a C 3% ( $p = 0,008$ ), y tabaquismo activo, TR 44% frente a C 44% ( $p = 0,576$ ).

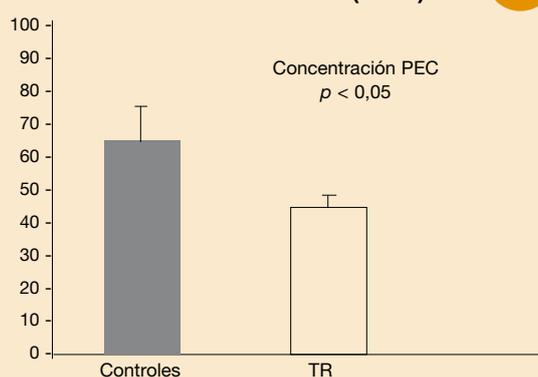
### Concentración de PEC en TR

**Concentración de PEC en TR frente a C.** En el análisis univariado, la concentración de los PEC circulantes estaba significativamente reducida en los pacientes TR en comparación con los C (mediana 33,5 [rango (R) 5-177] frente a 53 [R 9-257] PEC/ $10^5$  células MNC, respectivamente,  $p = 0,006$ ) (Figura 1).

### Relación entre la concentración de PEC y FG en TR.

Se encontró una correlación directa entre la concentración de los PEC y el FG en los pacientes TR ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,034$ ). Además, usando un punto de corte del FG de 30 ml/min, la concentración de los PEC estaba significativamente elevada en los pacientes con FG  $> 30$  ml/min en comparación con los TR con FG  $< 30$  ml/min (mediana 42 [R 7-177] frente a 27 [R 5-139], respectivamente,  $p = 0,048$ ).

### Concentración de progenitores endoteliales circulantes (PEC)



PEC (CD34+/CD133+/CD45+)/ $10^5$  MNC en 70 trasplantados renales (TR) y 30 controles. Datos expresados en media  $\pm$  desviación estándar (DE).

**Análisis de regresión lineal múltiple de los predictores potenciales de los PEC en los pacientes TR** Tabla 1

Factores de riesgo	Coefficientes estandarizados (BETA)	p
Concentración PEC <sup>a</sup>		
HDL	0,288	0,005
LDL	-0,210	0,035
Peso corporal (kg)	0,238	0,019
Filtrado glomerular (ml/min)	0,238	0,016
Cultivo PEC <sup>b</sup>		
HDL	0,353	0,004

Los resultados están expresados como los coeficientes de regresión y los valores de p.

<sup>a</sup>Variable dependiente: concentración de PEC (CD34+/CD133+/CD45+)/10<sup>5</sup> MNC, expresado en lnPEC; r<sup>2</sup> = 0,249, p < 0,001.

<sup>b</sup>Variable dependiente: cultivo de PEC (Dil-LDL), expresado en PEC por campo; r<sup>2</sup> = 0,164, p = 0,004.

**Relación entre concentración de PEC y factores de riesgo cardiovascular en TR.** En el grupo de pacientes TR, el análisis univariado no demostró ninguna relación entre la concentración de los PEC y los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Sin embargo, en el análisis multivariado de regresión lineal múltiple, el FG, los niveles sanguíneos del colesterol HDL, LDL y el peso corporal se identificaron como factores predictores independientes de la concentración de los PEC (r<sup>2</sup> = 0,25, p < 0,001) (Tabla 1). En dicho análisis multivariado, la edad no se correlacionó con la concentración de PEC.

**Efecto de los fármacos en la concentración de PEC en TR.** Los pacientes TR que estaban tratados con eritropoyetina (EPO) u otro análogo de la EPO presentaban una concentración de PEC menor que los pacientes que no recibían dicho tratamiento (mediana 26,5 [R 5-140] frente a 41 [R 7-177], respectivamente, p = 0,016). Como era de esperar, los pacientes TR tratados con EPO o análogos de la EPO presentaban una función renal peor que los pacientes que no recibían dicho tratamiento (FG 27,9 ± 13,6 ml/min frente a 40,7 ± 14,6 ml/min, respectivamente, p < 0,001).

En relación con los fármacos inmunosupresores, no existieron diferencias en cuanto a la concentración de PEC y al tratamiento o no con esteroides. Los pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo presentaron una concentración de PEC mayor que los pacientes que no seguían dicho tratamiento (mediana 43 [R 7-177] frente a 29 [R 5-158], respectivamente, p = 0,015).

**Cultivo de PEC en TR**

**Cultivo de PEC en TR frente a C.** En el análisis univariado, los estudios *in vitro* mostraron que la pro-

liferación de PEC circulantes estaba significativamente reducida en los pacientes TR en comparación con los C (media ± DE 372,7 ± 229,3 frente a 539,8 ± 291,3 PEC × campo, respectivamente, p = 0,003) (Figura 2).

**Función renal y cultivo de PEC en TR.** En los pacientes TR con FG < 30 ml/min, se observó una tendencia a la disminución de la proliferación de PEC en comparación con los TR con FG > 30 ml/min, aunque ésta no alcanzó significación estadística (media ± DE 337,4 ± 177,6 frente a 393,6 ± 258, respectivamente, p = 0,330).

**Tratamiento farmacológico y cultivo de PEC en TR.** No se observó ninguna diferencia en el cultivo de PEC entre el grupo de pacientes transplantados en tratamiento con EPO (o análogos) y el grupo de pacientes trasplantados que no recibían dicho tratamiento. Tampoco se observó ninguna diferencia entre el grupo tratado con esteroides y el grupo libre de tratamiento esteroideo. En el mismo sentido, el tratamiento con micofenolato no tuvo influencia sobre la proliferación de PEC.

**Factores de riesgo cardiovascular y cultivo de PEC en TR.** Del mismo modo que en lo que se refiere a la concentración de PEC, no se observó ninguna relación entre los factores de riesgo cardiovasculares clásicos y la proliferación de PEC tras cultivo *in vitro*. No obstante, en el análisis multivariado de regresión lineal múltiple en el grupo de pacientes TR, el colesterol HDL fue el único factor pronóstico independiente de la proliferación de PEC (r<sup>2</sup> = 0,16, p = 0,004) (Tabla 1).

**DISCUSIÓN**

El papel de los PEC en la valoración del riesgo cardiovascular no está del todo aclarado. En nuestro estudio, hemos observado una disminución de la concentración

**La disminución del número de progenitores endoteliales circulantes tiene una correlación directa con la disminución del filtrado glomerular renal en los pacientes portadores de un injerto renal.**

de PEC en los pacientes TR en comparación con los sujetos de control apareados según el sexo y el peso corporal. En el análisis multivariado de regresión lineal múltiple, el FG se identificó como un predictor independiente de la concentración de PEC

en los pacientes TR. Además, los pacientes con disminución de la función del injerto (FG < 30 ml/min) presentaron una menor concentración de PEC que los TR con FG > 30 ml/min. Por otra parte, el colesterol HDL y el colesterol LDL se correlacionaron negativa y positivamente, respectivamente, con la disminución de la concentración de PEC. En dicho caso, los coeficientes de correlación en el análisis multivariado fueron modestos, pero debemos remarcar que la mayoría de los pacientes TR estaban recibiendo tratamiento con estatinas u otros agentes hipolipemiantes. Estu-

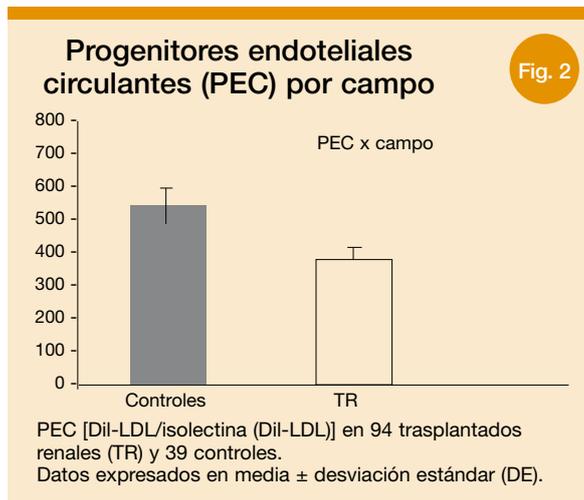
dios previos habían demostrado que el tratamiento con estatinas, además de disminuir la concentración de colesterol LDL, aumenta el número de PEC. Así, el tratamiento con dichos fármacos en los pacientes TR puede haber enmascarado los resultados y disminuido la correlación existente entre el colesterol HDL, el colesterol LDL y la concentración de PEC.

Tal y como previamente se describió en pacientes en programa de hemodiálisis, en el grupo estudiado de pacientes TR no observamos ninguna correlación entre la concentración de PEC y los factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, sexo, hipertensión, diabetes *mellitus* y tabaquismo).

En nuestro estudio también valoramos el efecto de los agentes inmunosupresores, la EPO o sus análogos en la concentración de PEC. Debido a que todos los pacientes TR estaban en tratamiento con inhibidores de la calcineurina, nuestro análisis se limitó al seguimiento con o sin micofenolato mofetilo y esteroides. La administración o la ausencia de tratamiento con cualquiera de los dos fármacos no pareció influir en la concentración de PEC. En los pacientes TR tratados con EPO o análogos, se observó una disminución en la concentración de PEC en comparación con los TR que no seguían dicho tratamiento. Nosotros creemos que dicho hallazgo se explica principalmente porque los pacientes tratados con EPO presentaban un FG disminuido en relación con los pacientes que no seguían dicho tratamiento. Así, el menor número de PEC en dichos pacientes parece estar relacionado con la disminución del FG existente en dichos pacientes TR, más que con el hecho de recibir o no tratamiento con EPO.

Con la finalidad de investigar la función de los PEC, estudiamos la proliferación *in vitro* en la mayoría de los pacientes. Se observó una disminución de la proliferación *in vitro* en los pacientes TR en comparación con los sujetos de control, lo que sugiere una lesión funcional del endotelio de dichos pacientes. Previamente, se habían publicado hallazgos similares en pacientes con insuficiencia renal crónica, isquemia cardíaca crónica y enfermedad cerebrovascular. En el análisis de regresión lineal múltiple, el colesterol HDL se identificó como un predictor independiente de la proliferación de PEC *in vitro*. Así, en los pacientes trasplantados renales a niveles más altos de colesterol HDL, se halló una mayor proliferación *in vitro* de PEC.

En este estudio, observamos que tanto la concentración como la proliferación de PEC en los pacientes TR estaban significativamente disminuidas en comparación con los sujetos de control. Estudios previos



habían demostrado que los fármacos inmunosupresores tienen un efecto inhibitorio en la proliferación de los PEC. En este sentido, la rapamicina inhibe la proliferación y diferenciación *in vitro* de los PEC, favoreciendo a su vez la apoptosis de dichas células. Del mismo modo, otros grupos han demostrado el efecto antiproliferativo *in vitro* del micofenolato en las células vasculares de la musculatura lisa y en las células mesangiales. Dado que no podemos disecionar el efecto del tratamiento inmunosupresor en los pacientes TR debido el riesgo que supondría tener un grupo que no recibiera dicho tratamiento, no podemos descartar que dichos fármacos ejerzan su efecto antiproliferativo, en este caso, disminuyendo la proliferación de los PEC.

**En los pacientes trasplantados renales, el número de progenitores endoteliales tras cultivo *in vitro* está reducido, probablemente como signo de una alteración funcional por lesión endotelial.**

## CONCLUSIONES

La concentración de PEC está disminuida en los pacientes trasplantados renales y dicha disminución se correlaciona con el FG. Además, el cultivo *in vitro* de los PEC procedentes de los pacientes TR demostró una disminución de la proliferación en comparación con los sujetos de control; dicho resultado podría ser un signo de disfunción endotelial. Así, estas alteraciones observadas en los pacientes TR podrían estar relacionadas con el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica. Tanto la concentración como la proliferación de los PEC no se relacionaron con los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Sin embargo, los niveles sanguíneos de LDL y HDL en los pacientes TR son factores predictores de la concentración de PEC. En este sentido, dichos resultados sugieren que un control estricto de los niveles sanguíneos de colesterol con tratamiento hipolipemiente en los pacientes TR, además de estabilizar el estado del endotelio, puede tener un efecto beneficioso en la regulación de la concentración de los PEC.

.....  
**María José Soler**  
 Servei de Nefrologia, Hospital del Mar, Barcelona

# Caracterización inmunológica de la tolerancia operacional en el trasplante hepático

genes capaces de discriminar muestras de pacientes tolerantes y no tolerantes (< 5% error).

## RESULTADOS

Los pacientes tolerantes exhiben un incremento significativo en el número de linfocitos T hipotéticamente reguladores (CD4+CD25+FOXP3+)

en comparación con pacientes no-tolerantes, pero no con los individuos sanos. Los pacientes tolerantes muestran una mayor proporción de linfocitos T que expresan el receptor gammadelta que los pacientes no tolerantes y los individuos sanos. Aparece un incremento del subtipo de cadena delta1 en los pacientes tolerantes, lo que provoca una inversión de las proporciones relativas de linfocitos delta1 y delta2. La presencia de un cociente delta1/delta2 > 2,33 permite identificar a los pacientes tolerantes con un valor predictivo positivo (VPP) del 46% y un valor predictivo negativo (VPN) del 90%. La infección por el virus de la hepatitis C condiciona una sobreexpresión notable de genes proinflamatorios (p.e. *TNF- $\alpha$* , *IFN- $\gamma$* , *IL1*, *IL6*, *IL12*, *IL18*). Esto podría constituir un factor de confusión en la caracterización molecular del estado de tolerancia. El análisis de los *microarrays* ha permitido seleccionar un grupo de 23 genes cuya expresión permite identificar con previsión el 95% de los pacientes tolerantes.

## INTRODUCCIÓN

Los estudios realizados en los últimos años dirigidos hacia la retirada de la inmunosupresión en los pacientes trasplantados de hígado han mostrado que aproximadamente un 20% de los pacientes trasplantados hepáticos pueden abandonar de manera completa el tratamiento inmunosupresor manteniendo una función hepática normal, por lo que son considerados tolerantes operacionales.

Desconocemos, sin embargo, los mecanismos inmunológicos responsables del estado de tolerancia operacional tras el trasplante hepático y carecemos de un test diagnóstico que nos permita identificar a los pacientes tolerantes antes de proceder a la retirada de la medicación.

## OBJETIVO

El objetivo del estudio es caracterizar inmunológicamente a una cohorte de pacientes trasplantados hepáticos tolerantes utilizando para ello muestras de sangre periférica. El estudio es un primer paso para diseñar un algoritmo diagnóstico del estado de tolerancia que permita predecir el éxito de los protocolos de retirada de la medicación inmunosupresora.

## MÉTODOS

Se evaluó a 16 pacientes tolerantes (transcurrido un mínimo de tres años tras la retirada completa de la medicación), a 16 pacientes no tolerantes (tras intentar retirar la medicación se produjo un episodio de rechazo agudo), a 16 pacientes sanos, a 30 pacientes trasplantados estables en tratamiento inmunosupresor y a 20 pacientes hepatópatas no trasplantados, utilizándose las siguientes técnicas:

- Inmunofenotipaje de células mononucleares de sangre periférica, para detectar linfocitos T reguladores, linfocitos de memoria o efectores, células *natural killer* y distintas poblaciones de células dendríticas.

- Cuantificación de la expresión genética de células mononucleares de sangre periférica; mediante chips Affymetrix U133 que contienen sondas para más de 47000 ARNm. La expresión de 20 de estos genes ha sido validada utilizando PCR en tiempo real. El análisis de los resultados de los *microarrays* se ha llevado a cabo utilizando los programas Significance Analysis of Microarray y Prediction Analysis of Microarray para identificar el mínimo número de

## CONCLUSIONES

- Los pacientes trasplantados hepáticos en los que puede retirarse con éxito la medicación inmunosupresora exhiben en sangre periférica marcadores biológicos característicos del estado de tolerancia operacional.
- Tanto la cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias delta1 y delta2 como la medición de la expresión de un grupo seleccionado de 23 genes permiten identificar las muestras de los pacientes tolerantes con precisión.
- La validación prospectiva de estos resultados debe permitir la obtención de un test diagnóstico no invasivo del estado de tolerancia.

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

## Becas para la investigación en trasplante de órganos FCT-2008

### Eva M<sup>a</sup> Martínez Conesa

Universitat de Barcelona, Departament de Biologia Molecular

**Proyecto:** “Mecanismos celulares y moleculares implicados en la reparación y regeneración de la superficie ocular: potencial terapéutico de las células progenitoras del adulto”

### Rut Olivar Miró

Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)

Hospitalet de Llobregat, Barcelona

**Proyecto:** “Modulación de la coestimulación CD40-CD40L en el trasplante renal: estudio de la señalización de CD40 en células dendríticas mediante interferencia de ARN”

### María José Ramírez Bajo

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

**Proyecto:** “Estudio de biomarcadores del daño del injerto renal en modelos *in vitro* de la célula tubular renal humana”

## Premio al mejor artículo publicado sobre trasplante FCT-2007

**Premiada:** Immaculada Herrero Fresneda

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

**Título del artículo:** “*HGF gene therapy attenuates renal allograft scarring by preventing the profibrotic inflammatory-induced mechanisms*”

**Datos de publicación:** *Journal of International Society of Nephrology* 2006

## Premio a la mejor ponencia sobre trasplante FCT-2008

**Premiado:** Constantino Fontdevila

**Título de la ponencia:** “*Liver transplant from uncontrolled donors after cardiac death maintained with normothermic recirculation*”

## Agenda de congresos y eventos 2008

- XXIII Curso de Nefrología de la Fundació Puigvert  
23-25 abril  
Barcelona (España)
- 11th Congreso of the Asian Society of Transplantation  
5-8 mayo 2008  
Kuala Lumpur (Malasia)
- XLV ERA-EDTA Congress  
10-13 mayo 2008  
Estocolmo (Suecia)
- American Transplant Congress  
30 mayo–4 junio 2008  
Toronto (Canadá)
- 26th South African Congress of Nephrology  
26-29 julio 2008,  
Durban (Sudáfrica)
- 22nd International Congress of The Transplantation Society  
10-14 agosto 2008  
Sydney (Australia)

# El transporte de órganos en Cataluña

La Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), de acuerdo con su Orden de creación (Orden del 26 de mayo de 1994), tiene como finalidades principales planificar, ordenar y coordinar las actividades relacionadas con la extracción, conservación, distribución, intercambio y trasplante de órganos y tejidos.

Para el desarrollo de las funciones relacionadas con la distribución y el intercambio de órganos, la OCATT cuenta con la Unitat de Coordinació d'Intercanvi d'Òrgans (UCIO). La UCIO está integrada por ocho personas y una responsable, y funciona las 24 horas de los 365 días del año. El cometido de esta unidad es, entre otros, la gestión de las listas de espera y la distribución e intercambio de órganos.

La UCIO realiza las funciones de distribución e intercambio de órganos en todo el territorio catalán y de Cataluña al resto del Estado, en coordinación con la Organización Nacional de Trasplantes de Madrid, así como el intercambio de órganos de todo el Estado al resto de países extranjeros (Figura 1).

Todas y cada una de las fases del proceso donación-trasplante son fundamentales para garantizar el éxito final del proceso y, en ese sentido, la distribución y el intercambio de los órganos también lo son. Esta fase del proceso se inicia cuando el coordinador de trasplantes hospitalario, después de la detección del posible donante, de la realización del diagnóstico del fallecimiento y de las pruebas clínicas y analíticas necesarias para la correcta evaluación de los órganos y tejidos, obtiene los correspondientes permisos familiares y judiciales (en los casos judiciales).

En ese momento, el coordinador está en disposición de ofrecer los órganos a la Unitat de Coordinació d'Intercanvi d'Òrgans de la OCATT, que empieza a intervenir mientras se está realizando el mantenimiento de los órganos y tejidos por parte de los profesionales del centro hospitalario donde está el donante, del cual se ocupan de manera especial los coordinadores o equipos de coordinación de trasplante.

En ese sentido, es fundamental realizar el proceso de distribución e intercambio de órganos en el menor tiempo posible, con el fin de garantizar que los órganos lleguen para ser trasplantados, en las mejores condiciones posibles, a los receptores a los cuales les han sido asignados.

## Primera fase de la distribución de los órganos: la selección del receptor

La primera fase de este proceso se inicia con la distribución de los órganos. Ésta se realiza siguiendo unos criterios estrictos, para cada tipo de trasplante, previamente consensuados y aprobados por todos los equipos de trasplante de todo el Estado. Estos criterios se revisan anualmente, con el fin de establecer correcciones, en caso necesario.

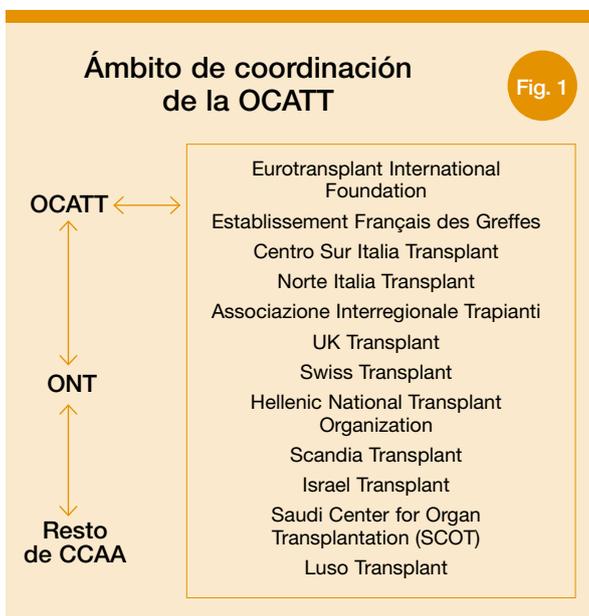
Los criterios de distribución son de dos tipos: clínicos y territoriales. Los criterios clínicos son los que establecen la situación en que pueden estar los receptores en la lista de espera:

- Urgencia 0: implica prioridad nacional.
- Situación crítica: implica prioridad dentro de la zona de distribución del Estado.
- Electivo: el resto de pacientes de la lista.

Los criterios territoriales complementan los criterios clínicos. De acuerdo con ellos, los órganos se pueden trasplantar en los mismos hospitales que han generado los órganos, si tienen programas activos de trasplante, o bien en el resto de hospitales de la ciudad, de la comunidad, de la zona o del Estado (si los hospitales generadores no tienen programas de trasplante o bien, aún teniéndolos, no tienen receptores adecuados) (Figura 2). Finalmente, si no se pueden trasplantar dentro del territorio nacional, se ofrecen a otros países.

Es decir, los órganos se trasplantan siguiendo el criterio del lugar más cercano al lugar donde se han generado, hasta el más lejano, fundamentalmente para reducir al máximo el tiempo de isquemia de los órganos y porque es más costoso, tanto desde el punto de vista logístico como económico, trasladar los órganos.

La aplicación de estos criterios de distribución implica que los órganos, en ocasiones, deban ser trasladados dentro de una misma ciudad o dentro de una misma comunidad o zona, hasta otras ciudades del resto del Estado o, incluso, del extranjero.



**Segunda fase de la distribución de los órganos: la logística**

La segunda fase del proceso de distribución e intercambio de órganos se inicia cuando, una vez adjudicados los órganos siguiendo el criterio antes mencionado, se debe facilitar la logística necesaria en los casos en que los órganos tienen que ser trasplantados fuera de los hospitales donde se han generado. En función del órgano y del lugar donde deben ser trasplantados, el transporte utilizado es diferente.

Desde el inicio del intercambio, los órganos que tienen un tiempo de isquemia más largo, como el riñón, se transportan por medios terrestres, normalmente ambulancias de los propios centros hospitalarios o contratadas por la OCATT, cuando se trasladan en Cataluña. Cuando el traslado se realiza dentro del territorio estatal o a otros países, se efectúa mediante líneas regulares de aviación (Figura 3). En ese sentido, existe desde hace años un acuerdo de colaboración, en el ámbito nacional, con AENA e Iberia, con el fin de posibilitar el transporte de órganos dentro del territorio español. En ocasiones puntuales, cuando el traslado se realiza a otro país, también se dispone de la colaboración de compañías aéreas extranjeras. Los riñones habitualmente se trasladan solos, sin equipo extractor.

El resto de órganos, que tienen un tiempo de isquemia más corto, se trasladan también vía terrestre dentro de Cataluña, la mayoría de veces utilizando los medios que el cuerpo de los Mossos d'Esquadra pone a disposición de nuestra organización o, en caso de no disponer de este medio, en ambulancias contratadas por la OCATT.

En lo referente al transporte aéreo, cuando los órganos vitales deben ser trasladados dentro del Estado o a otros países, los medios aéreos utilizados son habitualmente compañías privadas de aviación, porque las posibilidades de localizar un vuelo regular que se ajuste al tiempo limitado de que disponemos para su traslado son escasas.

En estos casos, los órganos viajan, habitualmente, con los equipos extractores, por lo que el tipo de transporte utilizado debe tener en cuenta esta circunstancia.



Fig. 3

**Zonas de trasplante en España**



Fig. 2

En el año 2006, el Departament de Salut publicó una Instrucción (*Instrucción 03/2006 de junio de 2006 "Transporte sanitario en el ámbito del Cat.Salut. Organización: modalidades, criterios de indicación, procedimientos y seguimiento"*), de acuerdo con la cual los recursos del transporte sanitario urgente son gestionados por el SEM (Sistema de Emergencias Médicas). Teniendo en cuenta que el transporte de órganos para trasplante, aun no contemplándose de manera explícita en la citada Instrucción, se considera transporte urgente, el SEM empieza también a colaborar en este ámbito. Así, de acuerdo con la OCATT, el SEM participa actualmente en el transporte terrestre de órganos en los casos en que éstos deben ser trasladados sin equipo extractor.

El soporte logístico que se necesita para poder llevar a cabo el intercambio de órganos es importante e intervienen en él numerosas instituciones y personas que lo hacen posible: cuerpos policiales, servicios de ambulancias, servicios de emergencia extrahospitalaria, compañías de aviación, personal de los aeropuertos...

A todos ellos, hemos de agradecerles el esfuerzo que, casi siempre, supone poner en marcha un dispositivo para el traslado de órganos, en el tiempo tan limitado de que disponemos. Sin su participación directa no sería posible finalizar con éxito el proceso de donación-trasplante. Es por eso que, en nombre de la Organització Catalana de Trasplantaments, queremos darles las gracias.

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

## Jornada anual de Coordinadores de trasplante de Cataluña 2007

En Cataluña, los 23 centros extractores autorizados para la extracción de órganos y tejidos tienen coordinadores hospitalarios de trasplante en número y tiempo de dedicación que dependen de su potencialidad de generación, y que son, en algunos centros de extracción y trasplante, equipos de profesionales bien entrenados.

La figura del Coordinador de trasplantes nació en Cataluña en el año 1984 y, progresivamente, se extendió al resto del Estado, de manera que en el año 1987 eran 42 los coordinadores hospitalarios del Estado español que se reunieron en Barcelona por segunda vez. Esta red de coordinadores hospitalarios, territoriales, autonómicos, y también trabajando dentro del ámbito estatal (1987-1990), creada en Cataluña, ha sido, junto con los equipos de trasplante y de medidas técnicas y administrativas, la base que hizo posible el éxito durante los años 80 del modelo catalán de trasplante y, posteriormente, a partir de los 90, del denominado modelo español, que no es otro que el modelo catalán implantado en el año 1984.

Los días 9 y 10 de noviembre de 2007, convocados como cada año por la OCATT, se reunieron en Sabadell 50 Coordinadores de trasplante de los diferentes hospitales de Cataluña para analizar la situación de la donación y el trasplante; se revisó el plan estratégico

2005-2007 y se propusieron las líneas y los objetivos estratégicos de futuro (2008-2010).

Aún por finalizar el año 2007, ya se preveía el incremento del número de donantes en un 10%, sobre todo por el éxito del programa de donantes a corazón parado, y de los trasplantes en un 11%, sobre todo de riñón y pulmón. Se destacó el aumento de trasplantes de donante vivo y el esfuerzo del programa de trasplante pulmonar.

La temática principal que más preocupa al colectivo de coordinadores es la persistencia en Cataluña de entre un 18% y un 23% de negativas a la donación en los últimos 10 años. Se acordó esperar el resultado de la encuesta cualitativa realizada en Cataluña, prevista en el plan estratégico, que es una colaboración de la OCATT y la UAB, y la formación de un grupo específico de trabajo para realizar las propuestas de actuación.

Se estudió, por centros, el porcentaje de órganos no válidos; se repasó el plan estratégico y la actitud de los profesionales hacia la donación; se resolvieron casos prácticos; se habló de los diferentes aspectos del protocolo de estudio de evaluación de los donantes, del nuevo RD 1301/2006, de los aspectos operativos de la biovigilancia, del donante de tejidos y de los resultados de la coordinación territorial, recientemente implantada en Cataluña.

### Comparación de la actividad de donación y trasplante 2005-2007 Datos acumulados interanualmente hasta noviembre

	Período 12/05-11/06		Período 12/06-11/07		Variación
	n	%	n	%	
Negativas familiares <sup>(1)</sup>	58	19,4	78	22,3	2,9%
Negativas judiciales <sup>(2)</sup>	2	5,6	5	13,2	7,6%
<b>Donantes válidos</b>		<b>215</b>		<b>240</b>	<b>11,6%</b>
<b>Trasplantes</b>					
Trasplantes renales		419		460	9,8%
Trasplantes hepáticos		210		209	-0,5%
Trasplantes cardíacos		42		39	-7,1%
Trasplantes pulmonares		32		42	31,3%
Trasplantes pancreáticos		27		27	0,0%

<sup>(1)</sup> El porcentaje está calculado sobre el total de entrevistas familiares realizadas en el período.

<sup>(2)</sup> El porcentaje está calculado sobre el total de donantes judiciales del período.

Publicación periódica de la Organització Catalana de Trasplantaments y de la Societat Catalana de Trasplantament

**DIRECCIÓN:** Frederic Oppenheimer y Rosa Deulofeu

**COMITÉ DE REDACCIÓN:** María Jesús Félix, Frederic Oppenheimer y Rosa Deulofeu

**SECRETARIA DE REDACCIÓN:** Marga Sanromà

**CONSEJO EDITORIAL:** Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicent Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó, María Antonia Viedma y Jordi Vilardell

**EDITOR:** Adolfo Cassan

**COORDINACIÓN:** Pablo Stajnsznajder

**REVISIÓN LINGÜÍSTICA Y TRADUCCIÓN:** Àngels Gayetano

**PRODUCCIÓN:** Letramédica scp.  
Correo electrónico: 19515psh@comb.es

**REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:**

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

**web:** [www.fctrasplant.org](http://www.fctrasplant.org)



Patrocinado por la **Fundació Catalana de Trasplantament**, con el soporte económico de **Astellas**. Se autoriza la reproducción citando la procedencia. *Bulleti de Trasplantament* no comparte necesariamente las opiniones que publica.