

1 DE JUNIO DE 2019

RELACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN HEPÁTICA E INMUNOCOMPETENCIA TRAS EL TRASPLANTE DE HÍGADO

TRABAJO FIN DE GRADO

AUTOR: ALBERTO VICENTE PRIETO

TUTORES: DR. ALFREDO CORELL ALMUZARA
DRA. GLORIA SÁNCHEZ ANTOLÍN



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, INMUNOLOGÍA, OBSTETRICIA-GINECOLOGÍA,
NUTRICIÓN-BROMATOLOGÍA, PSIQUIATRÍA E Hº DE LA CIENCIA

SERVICIO DE HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

“Lámase el doctor Pedro Recio y es Natural de Tirteafuera... Ese tal doctor dice él mismo de sí mismo que él no cura las enfermedades cuando las hay, sino que las previenes, para que no vengan.”

El Ingenioso Caballero Don Quijote de la Mancha, (Cap. 51, II)

Miguel de Cervantes

CONTENIDO

Resumen	1
Introducción	2
Fundamentos Immuknow®	4
Trasplante hepático en Castilla y León	4
Objetivos	5
Materiales y métodos	5
Protocolo IMmuknow®	5
Selección de los candidatos	6
Recogida de datos clínicos	7
I. Definiciones de las variables objeto de estudio	7
II. Marcadores de coagulación	8
III. Recuento celular:	8
Análisis de datos	8
Recogida y tratamiento de datos	8
Análisis Estadístico	9
Aspectos éticos	9
Búsqueda bibliográfica	9
Resultados	10
Datos demográficos de los pacientes con trasplante hepático	10
Grupo de menos de un año trasplantado	11
Grupo de más de un año trasplantado	12
Relación entre función hepática e Immuknow	13
más de un año postrasplante	14
Menos de un año postrasplante	14
Discusión	16
Limitaciones del estudio	19
Conclusiones	19
Bibliografía	19
Anexos	21
Glosario de abreviaturas	21
Video Immuknow	21
Tablas y Gráficas	22
Informe del Comité de Ética	26

Resumen

En situaciones como la cirrosis hepática (donde la enfermedad no se detiene) la única posibilidad terapéutica es el trasplante de hígado total o parcial. Los injertos hepáticos pueden ser reconocidos como extraños y rechazados por nuestro sistema inmunitario, lo que nos obliga a inmunosuprimir a los individuos trasplantados. La inmunosupresión es un arma de doble filo, porque un exceso de puede dejar a los pacientes expuestos a infecciones, y un defecto permitir el rechazo del trasplante.

La inmunosupresión se puede medir por la técnica Immuknow, que predice el riesgo de infección y en menor medida el de rechazo. En este contexto en el presente trabajo hemos realizado esta técnica en la cohorte de pacientes trasplantados (N= 150) en el periodo 2014-2018 en el servicio de Hepatología del HURH. En esa misma muestra hemos medido la función hepática con diversos parámetros analíticos. Y hemos correlacionado ambos resultados estratificando los pacientes en 2 grupos: los seguidos menos de 1 año (N=50) o más de un año post trasplante (N= 65).

Hemos encontrado correlaciones entre la inmunosupresión y la función hepática en ambos grupos de seguimiento.

Palabras clave: trasplante hepático, Immuknow, función hepática, inmunosupresión, infección.

Some situations such as liver cirrhosis (where the disease does not stop) the only therapeutic possibility is a total or partial liver transplantation. The liver grafts can be recognized as foreign tissue and rejected by our immune system. For these reasons we need to immunosuppress the liver transplanted patients. Immunosuppression has a double-edged sword, because an excess exposed the patient to infections, and a low immunosuppression rejections of the liver grafts.

Immunosuppression can be measured by the ImmuKnow technique, which predicts the risk of infection and the rejection. In these papers we have performed this technique in the cohort of transplant patients (N=150) since 2014 to 2018 in the Hepatology Service of HURH. In that sample we have measured the liver function with some analytical parameters. Also, we correlated both results distributing the patients into 2 groups: those followed less than 1 year (N=50) or more than one-year post transplant (N=65)

We have found correlations between immunosuppression and liver function in both groups.

Main words: liver transplant, Immuknow, liver function, immunosuppress, infection.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para las patologías terminales del hígado en las que se haya agotado el resto de las alternativas terapéuticas. Esta técnica consiste en sustituir el órgano dañado por uno nuevo procedente de un donante fallecido o vivo. (1)

El primer trasplante hepático se realizó en 1960 por Thomas Starzl, en la Universidad de Colorado. En los primeros años de su desarrollo el rechazo del injerto fue el reto más importante. La aparición de la ciclosporina en 1980, fue un punto de inflexión para esta técnica, pues consiguió aumentar la supervivencia de los pacientes Este tratamiento inmunosupresor y el desarrollo de la técnica quirúrgica han conseguido que a día de hoy la supervivencia postrasplante hepático sea del 85% en el primer año, del 70% a los 5 años y del 60% a los 10 años.(1)

Los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de órgano sólido son inmunosuprimidos para evitar el rechazo del injerto mediado por el sistema inmune del receptor. Controlar el nivel de inmunosupresión es una tarea difícil porque supone establecer un equilibrio en el cual el sistema inmune no se encuentre tan activado como para detectar el injerto y reaccionar contra él, pero tampoco tan inactivado que pase por alto las infecciones.(2,3)

La base de los tratamientos inmunosupresores postrasplante son los fármacos inhibidores de la calcineurina, entre los que se encuentran la Ciclosporina A y el Tacrólimus. Esta familia de fármacos tiene un gran efecto inhibidor de la calcineurina linfocitaria, molécula esencial en la producción de interleucina 2. La interleucina 2 es la citocina fundamental en la inmunidad adaptativa, inicia la cascada de activación de reconocimiento alogénico.(1)

Desde los años 90 han aparecido otros fármacos que contribuyen a completar el arsenal terapéutico de la inmunosupresión: mofetil micofenolato, inhibidores de mTOR como everolimus, antiCD25 o corticoides.

Un importante inconveniente en cuanto al seguimiento y control de las pautas inmunosupresoras es la gran variabilidad interindividual del metabolismo de los anticalcineurínicos ante una misma posología, en muchos casos debido a la presencia de polimorfismos genéticos, responsables de la metabolización lenta o rápida de estos fármacos (4) Esto hace que no haya una correlación entre la dosis y la concentración del fármaco alcanzado en la sangre. Dado que son fármacos con un estrecho rango terapéutico, es fundamental medir su nivel en sangre.

Se desconoce cuáles son los rangos más adecuados para los fármacos anticalcineurínicos, las recomendaciones de los niveles óptimos a conseguir postrasplante han ido variando, tanto el nivel mínimo para evitar el rechazo, como el nivel máximo para evitar la toxicidad a largo plazo.

El rechazo agudo en el trasplante es un problema frecuente, entre el 20-25% de los receptores presentaran un rechazo en el primer mes.(1) Gracias a las terapias inmunosupresoras y cuidados postoperatorios los rechazos crónicos, aquellos que aparecen después de un año del trasplante, solo ocurren en un 1-2% de los pacientes.(1) El diagnóstico del rechazo hepático, independientemente del tiempo postrasplante, se realiza mediante una biopsia hepática. La biopsia es un procedimiento invasivo, no exento de riesgos, incluso con mortalidad asociada, que hace que no sea muy bien aceptada por los pacientes.

Es por ello por lo que se han intentado encontrar alternativas al *gold standard* (biopsia del injerto) para diagnosticar infecciones o rechazos. En los años 90 se intentó relacionar la histopatología hepática con diversos parámetros analíticos (Bilirrubina total en suero, GOT, GPT y fosfatasa alcalina) sin encontrar relación(5). Al comienzo del siglo XXI, se comenzaron a desarrollar múltiples métodos (ejemplos: MLR, PBLs, anti CD3 mAbs) para medir la inmunosupresión del paciente, pero los resultados tampoco fueron del todo satisfactorios. (6) El método más usado en la práctica clínica habitual es el seguimiento del nivel de inmunosupresor en la sangre.(3) Con este método, se pueden realizar ajustes de forma eficaz, pero nunca sabremos el nivel de activación real del sistema inmune. Las variaciones de la pauta terapéutica se realizan en este caso según criterios clínicos de infección o rechazo.(6)

Hace unos años apareció la determinación de adenosintrifosfato intracelular (iATP) en linfocitos T CD4+ estimulados con mitógenos (Immuknow®). Esta determinación, pretende conseguir una información más precisa sobre el estado de inmunosupresión del paciente. Hasta el momento se sabe que el resultado de esta técnica no muestra relación ni con el nivel de la pauta inmunosupresora, ni con la posología o concentración sanguínea (6) o con el número de linfocitos T CD4 + que haya en la sangre.(7,8) Tampoco con sexo o edad del paciente. (4)

El control de la inmunosupresión mediante la detección del ATP intracelular ha mostrado ser válido para predecir el riesgo de infección, pero no es tan bueno para predecir los rechazos.(3,4,7,8) Como veremos más adelante en este trabajo esta técnica estimula el sistema inmune adaptativo y cuantifica su funcionalidad.

Un seguimiento periódico con el test Immuknow podría ser “una forma valida de objetivar el nivel de inmunosupresión de un paciente y con estos resultados se podrían tomar decisiones de cambios terapéuticos.(4,8)

FUNDAMENTOS IMMUKNOW®

Esta técnica nació como alternativa a los controles de inmunosupresión existentes (nivel de inmunosupresor en sangre, MLR, PBLs, anti CD3 mAbs). Mide la funcionalidad del sistema inmune adaptativo analizando la capacidad de producción de adenosin-trifosfato de los linfocitos T CD4 + de la sangre del paciente, tras haber sido estimulados con el mitógeno Fitohemaglutinina (PHA) Estos linfocitos son las principales dianas de los fármacos inmunosupresores, ya que la activación de los linfocitos T CD4+ (Th) está relacionada con el rechazo del injerto.

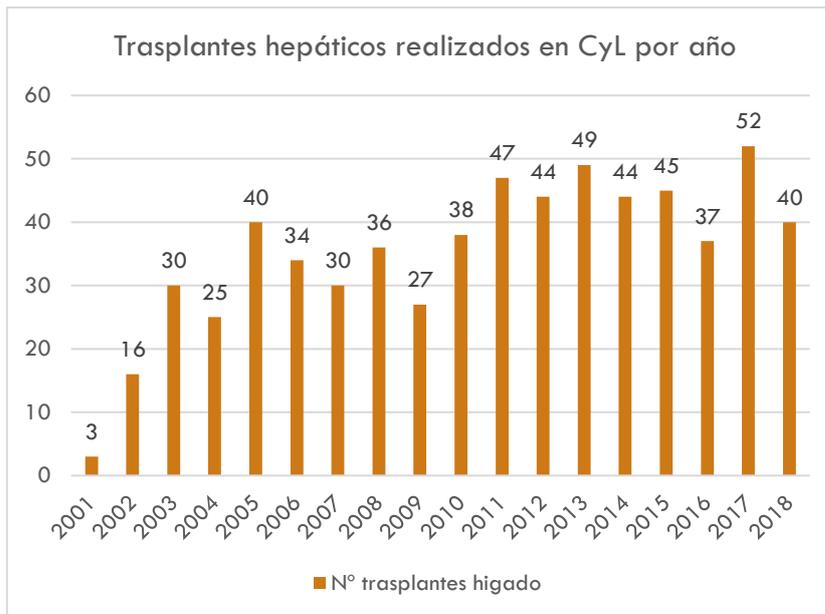
El objetivo principal de esta técnica es individualizar el tratamiento inmunosupresor consiguiendo el equilibrio entre mínimo riesgo de infección y mínima toxicidad posible. (4)

Este método mide la función global de las células T CD4+, al contrario de los otros métodos que solo evalúan una molécula, célula o fármaco. Además, los resultados de esta técnica se ajustan al volumen de sangre usada en la muestra y no a un número concreto de linfocitos que estudiar. (4,8) Además, son independientes del nivel sanguíneo del inmunosupresor, la cantidad de linfocitos T circulantes (8) edad o sexo del paciente. (4)

TRASPLANTE HEPÁTICO EN CASTILLA Y LEÓN

En Castilla y León el hospital de referencia para realizar trasplante de órganos es el Hospital Universitario Río Hortega. El programa autonómico de trasplante fue iniciado en 2001. Desde esa fecha se han realizado más de 600 trasplantes en la comunidad. En el año 2017, el hospital llegó a realizar 52 trasplantes de este órgano, siendo el máximo histórico registrado. (9) Datos mostrados en la Gráfica 1 (página 5)

Castilla y León es una comunidad concienciada con los trasplantes, supera los 60 donantes por millón de personas (pmp), dato superior a la media nacional situada en 48 donaciones pmp. En 2018 se realizaron 145 donaciones, lo que supuso un aumento del 43% respecto a las realizadas en 2017.(10) Estas 145 donaciones son el 6,5% de todas las donaciones de España.



Gráfica 1: Número total de trasplantes hepáticos realizados en la comunidad de Castilla y León desde 2001 hasta la actualidad. Datos recogidos de los informes de la ONT. (12) (13)

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL: Conocer si existe correlación entre el estado de la inmunosupresión y la función hepática.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estudiar las características sociodemográficas de nuestra población.
- Estudiar la inmunosupresión mediante la técnica ImmuKnow y el recuento leucocitario.
- Estudiar la función hepática evaluando las enzimas hepáticas y valores de coagulación.
- Correlacionar los dos objetivos anteriores (inmunosupresión y función hepática) con el tiempo de seguimiento del paciente: menor o mayor a un año.

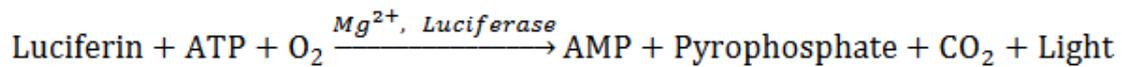
MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, comparativo, de los pacientes trasplantados hepáticos en el Hospital Universitario Río Hortega a los que se les solicitó un ImmuKnow desde el 2014 hasta el 2018.

PROTOCOLO IMMUKNOW® (11)

La técnica ImmuKnow es un procedimiento desarrollado para cuantificar funcionalidad de los linfocitos T CD4+ circulantes en la sangre, tras su estimulación, en términos de producción de ATP. Las células son activadas con la lectina fitohemaglutinina in vitro, y el valor de ATP intracelular acumulado tras este proceso se toma como indicador del nivel de activación del sistema inmune.

El Immuknow estudia los linfocitos de la muestra de sangre del paciente tras un periodo de incubación de 24 horas con fitohemaglutinina. Las células que responden a este compuesto producen un aumento de los niveles de ATP intracelulares. Posteriormente mediante anticuerpos monoclonales contra los linfocitos T CD4+ conjugados con un compuesto metálico se separan estas células del resto de la muestra. Una vez que se han pasado por la solución de lavado, se seleccionan magnéticamente los linfocitos marcados, se enfrentan a una solución de lisis, lo que permite la salida del ATP intracelular. El ATP reaccionan con el agente luminiscente (luciferin/luciferasa) y emite luz.



La luz es medida mediante un luminómetro. La cantidad de luz emitida por la reacción es directamente proporcional a la cantidad de ATP en el extracto celular (valor mínimo detectado 1 ng/dl y máximo 562 ng/ml). El resultado obtenido es se intercala con los valores de calibrado de diferentes concentraciones conocidas de ATP, que permite construir una recta patrón. La Figura 1 es un esquema visual de la técnica.

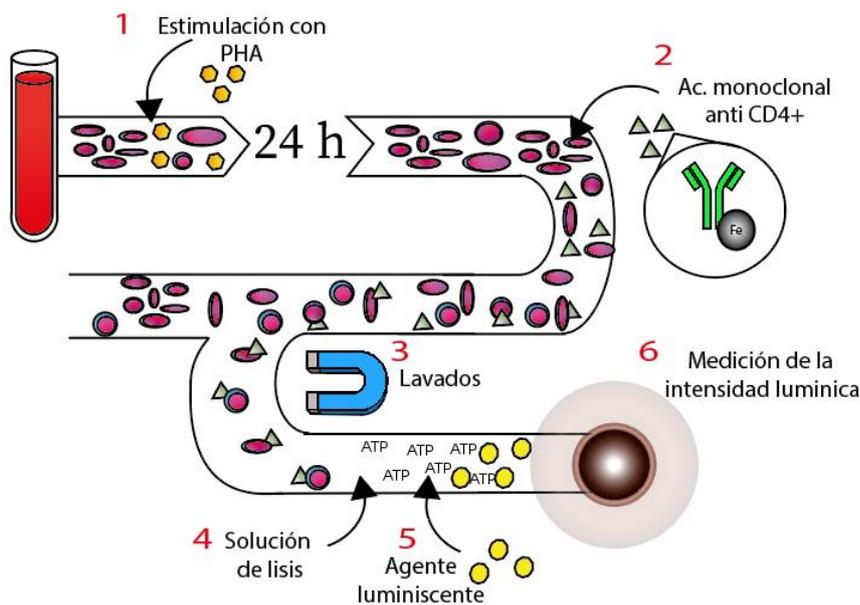


Figura 1: Esquema de los diferentes pasos a seguir en la técnica Immuknow para medir in vitro la función global de las células T CD4+ sanguíneas. **PHA:** fitohemaglutinina.

Elaboración propia

SELECCIÓN DE LOS CANDIDATOS

En este estudio incluimos 150 pacientes trasplantados en el hospital universitario Rio Hortega quienes se les realizó el estudio de inmunosupresión mediante la prueba Immuknow entre 2014 y 2018. Aquellas personas a las que se les realizó la prueba pretrasplante y finalmente no fueron trasplantados se han excluido de la muestra. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según el tiempo que llevaran trasplantados:

estableciendo dicho límite según que se les hubiese realizado la prueba Immuknow de inmunosupresión antes o después de los 12 meses postrasplante. Esta división se ha realizado en base a la bibliografía consultada. (2) (7) (12) (13)

RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS

Los datos demográficos y analíticos fueron recogidos de forma anónima acorde a la Ley de Protección de Datos. Los datos recogidos serán almacenados en una base de datos que será dada de alta en la Agencia de Protección de Datos.

DEFINICIONES DE LAS VARIABLES OBJETO DE ESTUDIO

1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.

- Edad: se considera la edad del paciente, medida en años
- Sexo
- Fecha de trasplante
- Indicación de trasplante
- Etiología de la enfermedad hepática.

2. DATOS ANALÍTICOS:

I. MARCADORES DE DAÑO HEPÁTICO (14):

- Las transaminasas GPT (la más específica de hígado) y la GOT (presente en el citosol celular del hígado, músculo, corazón...) son marcadores de daño hepático. Un aumento en su valor indica destrucción de hepatocitos. Dicha destrucción puede deberse a una infección, rechazo del injerto u otra causa.
- La GGT tiene una vida media de 7 a 10 días. Cuando hay afectación hepática disminuye su aclaramiento de la sangre, pasando a tener una vida media de 28 días. Como consecuencia de esto aumenta su valor en la sangre.
- El hígado se encarga de la captación, conjugación y eliminación de bilirrubina de la sangre. Por lo que un aumento de este marcado puede deberse a una insuficiencia hepática en alguna de las funciones citadas.
- La fosfatasa alcalina se encarga del transporte metabólico a través de la membrana plasmática de los hepatocitos. Cuando hay daño hepático aumenta su producción y liberación a la sangre.

II. MARCADORES DE COAGULACIÓN (14)

La coagulación es uno de los parámetros que mejor miden la disfunción hepática

- Cuando el tiempo de protrombina está alargado se debe a no hay absorción de vitamina K o no se sintetiza este factor por una insuficiencia hepática aguda o crónica
- El fibrinógeno es una proteína precursora de la fibrina esencial para la correcta coagulación de la sangre. Está formado en el hígado, por lo que sus valores pueden usarse como referencia de la actividad de este órgano.
- La clínica médica usa el INR para normalizar los valores de Actividad de protrombina cuya técnica puede dar valores diferentes en distintos laboratorios. Es útil para establecer el riesgo de sangrado que tiene un paciente. Por ello es un reflejo de la función hepática incluida en los parámetros pronósticos de enfermedad hepática.
- La trombopenia se debe a una disminución de la eritropoyetina producida por el hígado, lo cual indicaría un fallo hepático.

III. RECUENTO CELULAR:

- Contabilizando el número de leucocitos totales, linfocitos, monocitos y neutrófilos podemos tener una referencia de la actividad del sistema inmune.

3. DATOS DE INMUNOSUPRESION

- Inmunosupresión del paciente: Se recogerá el fármaco inmunosupresor que el paciente está recibiendo y el nivel correspondiente en la fecha de realización del Immuknow.
 - a. Tacrolimus
 - b. Ciclosporina
 - c. Mofetilmicofenolato
 - d. Prednisona
- ATP intracelular producido por estimulación de linfocitos T CD4+ con PHA (Immuknow): Resultado de la prueba en ng/ml.

ÁNALISIS DE DATOS

RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE DATOS

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Excel Office 365. Esta base de datos será adecuadamente anonimizada. Los datos serán introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Tras su depuración serán analizados utilizando el programa estadístico R, versión UCA. La pérdida de valores

superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables de distribución normal serán descritas como media \pm desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías.

Para estudiar las diferencias entre medias independientes y dependientes se utilizará la prueba de la t de student o la u de mann-whitney, para muestras independientes y/o pareadas dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

Las correlaciones entre las muestras se realizarán con el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad)

El nivel de significación para todas las pruebas se considerará para una $p \leq 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega-Área Oeste de Valladolid (ver anexo).

No precisa consentimiento informado ya que se trata de una prueba de rutina clínica.

No precisa consentimiento informado porque solo precisa la revisión de historias clínicas.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, recurso de acceso libre mantenido y desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM) de los

Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH). La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (10 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos. Dicha revisión también se realizó con la finalidad de hacer una comparación de nuestros resultados con la literatura científica actual acerca del ImmuKnow.

RESULTADOS

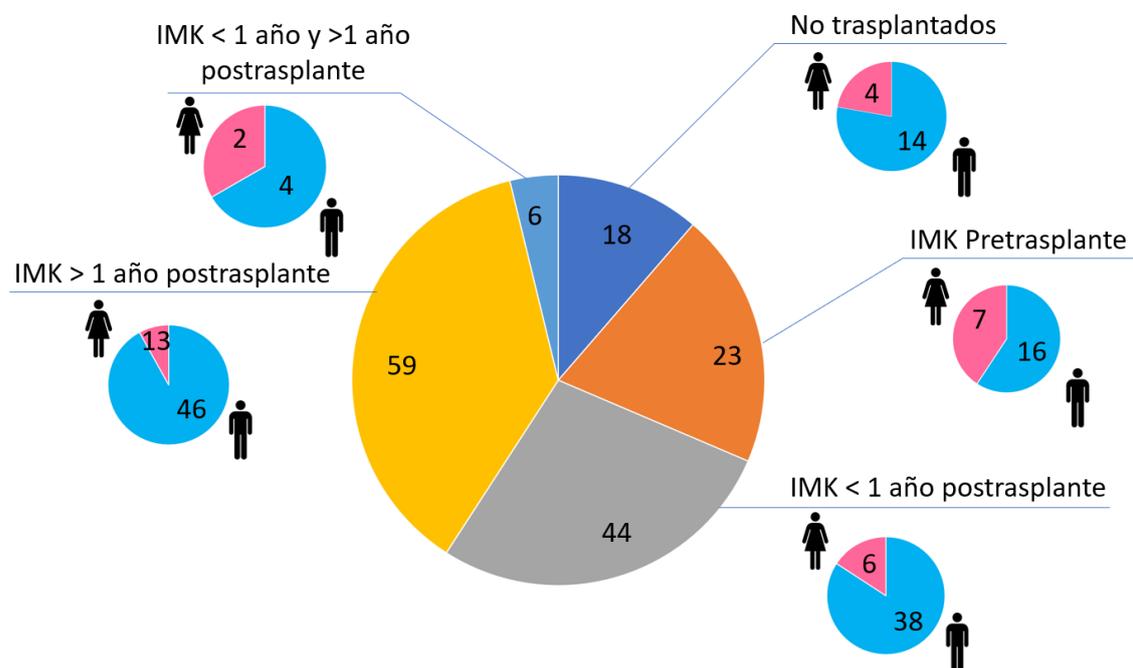
DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

De los 150 pacientes a los que se les realizó la prueba Immuknow entre los años 2014 y 2018 hemos seleccionado a 65 para el grupo de pacientes con más de un año postrasplante y 50 para el grupo de pacientes con menos de un año postrasplante. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Tiempo postrasplante.
- No mostrar patología aguda en el tiempo de estudio.
- Ser mayores de edad.
- Seguir un protocolo de inmunosupresión según el “Protocolos de Inmunosupresión del Hospital Universitario Río Hortega”.

Con estos criterios 18 pacientes fueron excluidos por no haberseles realizado el trasplante, a 23 pacientes solo se les realizó el ImmuKnow antes del trasplante y no se usó en su seguimiento. A 44 pacientes solo se les realizó el ImmuKnow en el primer año postrasplante. 59 pacientes se les realizó el ImmuKnow por primera vez pasado un año del trasplante. 6 pacientes fueron estudiados con esta técnica cuando llevaban menos de un año trasplantado y posteriormente pasado el año, estos pacientes fueron incluidos en ambos grupos usando los datos del momento en el que se les realizó la prueba ImmuKnow (Gráfica 2)

Población de la prueba IMK



Gráfica 2: Población en la que se ha realizado la prueba Immuknow, dividida según el momento del trasplante. La población Immuknow pretrasplante, es aquella en la cual solo se realizó la prueba para evaluar su inmunocompetencia antes del trasplante.

GRUPO DE MENOS DE UN AÑO TRASPLANTADO

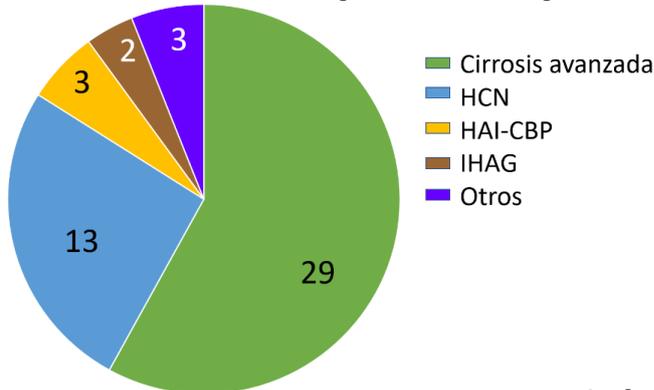
De los 50 pacientes con menos de un año de seguimiento postrasplante 42 eran hombres, un 84% del total de este grupo, y 8 eran mujeres, un 16% del grupo. La edad media de los hombres es de $55,9 \pm 9,2$ años. Las mujeres tienen una media de $52,25 \pm 17,3$ años.

La indicación de trasplante y etiología de la enfermedad hepática para este grupo se recoge en la Gráfica 3 y 4. La etiología más común de los trasplantes fue la cirrosis enólica (55% de los casos). En 4 pacientes la etiología de su enfermedad hepática fue

mixta y la indicación más común fue la cirrosis avanzada (58% de los casos). Estos datos se recogen en la gráfica 3 y 4.

El tiempo medio desde el trasplante hasta la realización de la prueba ImmuKnow para este grupo es de $76,83 \pm 83$ días. El valor medio de ImmuKnow es de $170,53 \pm 104,59$ ng/ml.

Indicación de trasplante hepático



Gráfica 3: Principales indicaciones de los trasplantes hepáticos del grupo de menos de un año post trasplante.

HCN: Hepatocarcinoma

HAI-CBP: hepatitis autoinmune y cirrosis biliar

IHAG: Insuficiencia hepática aguda

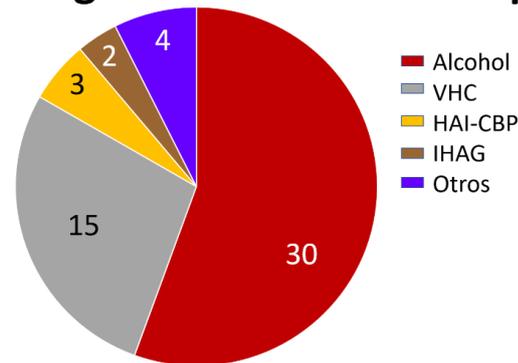
Gráfica 4: Principales etiologías de los trasplantes hepáticos del grupo de menos de un año post trasplante.

VHC: Virus hepatitis C

HAI-CBP: hepatitis autoinmune y cirrosis biliar

IHAG: Insuficiencia hepática aguda

Etiología de enfermedad hepática



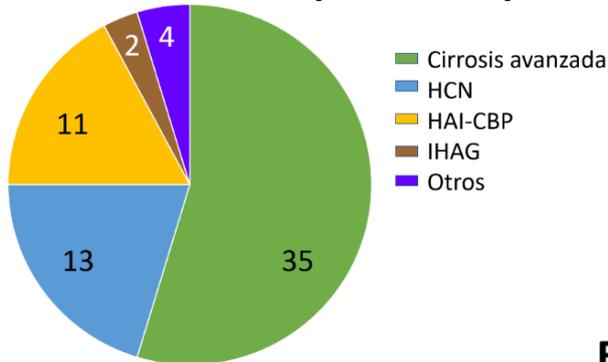
GRUPO DE MÁS DE UN AÑO TRASPLANTADO

De los 65 pacientes a quienes se les realizó el seguimiento de la inmunosupresión con ImmuKnow pasado el año postrasplante 50 eran hombres, un 76,93% del total de este grupo, y 15 eran mujeres, un 23,07% del grupo. La edad media de los hombres es de $56,22 \pm 12,37$ años. Las mujeres tienen una media de $55,33 \pm 16,67$ años.

La indicación de trasplante y etiología de la enfermedad hepática para este grupo se recoge en la Gráfica 5 y 6. La etiología más común de los trasplantes fue la cirrosis enólica (44,12% de los casos) y la indicación más común fue la cirrosis avanzada (53,84% de los casos). 3 pacientes tenían etiología mixta para su enfermedad hepática.

El tiempo medio desde el trasplante hasta la realización de la prueba ImmuKnow para este grupo es de $6,64 \pm 6,3$ años ($2442,113 \pm 2302,87$ días) El valor medio de la prueba ImmuKnow es de $198,20 \pm 110,62$ ng/ml.

Indicación de trasplante hepático



Gráfica 5: Principales indicaciones de los trasplantes hepáticos del grupo de más de un año post trasplante.

HCN: Hepatocarcinoma

HAI-CBP: hepatitis autoinmune y cirrosis biliar

IHAG: Insuficiencia hepática aguda

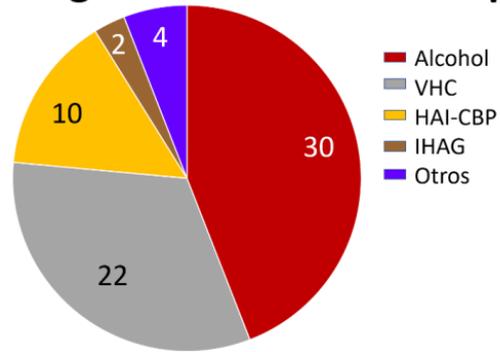
Gráfica 6: Principales etiologías de los trasplantes hepáticos del grupo de más de un año post trasplante.

VHC: Virus hepatitis C

HAI-CBP: hepatitis autoinmune y cirrosis biliar

IHAG: Insuficiencia hepática aguda

Etiología de enfermedad hepática



RELACIÓN ENTRE FUNCIÓN HEPÁTICA E IMMUKNOW

En el mismo momento en que se sacaba una muestra de sangre para valorar la inmunosupresión del paciente, se midieron parámetros de función hepática y serie leucocitaria. Los pacientes de cada grupo fueron clasificados según la probabilidad de sufrir infección basándonos en el valor del ImmuKnow obtenido (4)

- Riesgo de infección Alto (RI alto): 0 -100 ng/ml
- Riesgo de infección Medio (RI medio): 100 – 175 ng/ml
- Riesgo de infección Bajo (RI bajo): 175 ng/ml – 250 ng/ml
- Estable: 250 - 525 ng/ml

En nuestra población no se registraron valores de ImmuKnow por encima de 525 ng/ml. No se encontró ninguna correlación entre el parámetro ImmuKnow y la cuantificación en sangre de los inmunosupresores (datos no mostrados). Los resultados se muestran en la tabla 1 y 2.

MENOS DE UN AÑO POSTRASPLANTE

Riesgo de infección	Alto		Medio		Bajo		Estable		p
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	
Número	14		16		9		11		
Hombres	11		13		8		10		
Mujeres	3		3		1		1		
Edad (años)	53 +/- 13,2		56,2 +/- 7,93		57,8 +/- 9,65		55 +/- 12,47		NS
ImmuKnow (ng/ml)	54,70 +/- 27,74		140,77 +/- 18,30		208,99 +/- 25,19		329,73 +/- 46,76		<0,05
Datos serológicos									
GOT (mEq/L)	93,2	149,55	28,4	77,67	75,3	48,37	24,3	31,25	<0,05
GPT (mEq/L)	86,90	154,45	47,95	111,10	168,10	195,8	81,30	106,25	NS
GGT (mEq/L)	435,0	569,0	451,5	407,25	495,0	248,00	185,0	900,00	NS
FA (mEq/L)	260,5	207,5	187,0	299,5	193,0	18	302,0	277,5	NS
Bilirrubina total (mEq/L)	1,040	2,06	1,085	2,96	1,620	0,98	1,660	0,93	NS
Leucocitos (1000/ μ l)	3,05	0,70	5,35	2,65	7,40	4,7	7,30	1,95	<0,05
Linfocitos (1000/ μ l)	0,759	1,15	0,946	0,75	1,125	0,45	1,293	0,80	NS
Monocitos (1000/ μ l)	0,295	0,34	0,387	0,15	0,433	0,39	0,493	0,25	NS
Neutrófilos (1000/ μ l)	1,822	1,07	3,631	2,52	5,616	4,78	5,467	0,96	<0,05
Plaquetas (1000/ μ l)	78	42,5	119	108	156	96	132	40	NS
Actividad TP (%)	103	19,5	92	10	91	23	89	12,25	NS
INR	0,980	0,19	1,05	0,08	1,06	0,17	1,075	0,82	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	337,5	59	326,0	179	376,0	102	349,0	173,25	NS

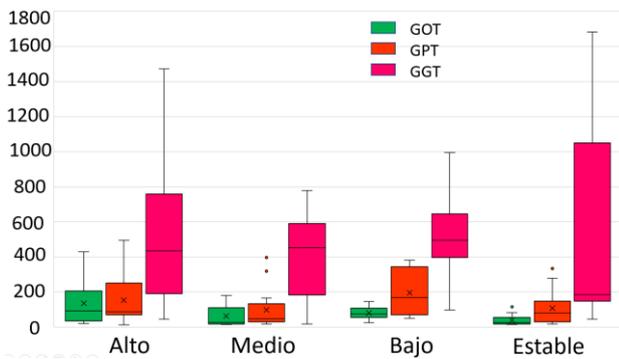
Tabla 1: Valores de función hepática en el grupo de **menos de un año de seguimiento** post trasplante hepático. La muestra está dividida según su riesgo de infección en función al valor del ImmuKnow. Valor de significación p es menor de 0,05. RI: Rango Inter cuartil. NS: No significativo. **Azul**: correlación negativa. **Rojo**: correlación positiva.

MÁS DE UN AÑO POSTRASPLANTE

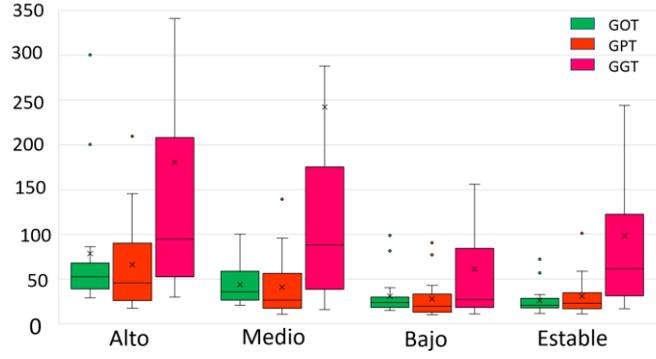
Riesgo de infección	Alto		Medio		Bajo		Estable		p
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	
Número	15		14		18		18		
Hombres	11		11		11		17		
Mujeres	4		3		7		1		
Edad (años)	55,53 +/- 10,94		54,64 +/- 13,62		57,00 +/- 14,62		56,50 +/- 13,67		NS
ImmuKnow	66,94 +/- 16,80		139,71 +/- 26,85		211,91 +/- 16,37		339,98 +/- 75,45		<0,05
Datos serológicos									
GOT (mEq/L)	52,55	18,1	35,80	27,25	23,65	9,33	20,90	8,7	<0,05
GPT (mEq/L)	45,55	47,47	26,55	33,58	19,80	17,03	23,15	12,3	<0,05
GGT (mEq/L)	94,5	112	88,0	95,75	27,0	63,5	61,5	79,25	<0,05
FA (mEq/L)	122,5	98,5	118,0	69,5	76,5	13,75	103,5	64,75	NS
Bilirrubina total (mEq/L)	2,590	2,58	1,105	1,14	0,715	0,58	0,655	0,42	<0,05
Leucocitos (1000/ μ l)	2,90	1,25	4,15	2,03	5,85	1,28	7,30	2,13	<0,05
- Linfocitos (1000/ μ l)	0,880	0,63	1,13	0,58	1,41	1,28	1,99	1,41	<0,05
- Monocitos (1000/ μ l)	0,32	0,21	0,36	0,30	0,46	0,15	0,512	0,21	NS
- Neutrófilos (1000/ μ l)	1,65	0,27	2,50	0,98	3,28	0,97	4,26	1,22	<0,05
Plaquetas (1000/ μ l)	65,0	87	113,5	38,75	141,0	50,60	194,0	101,5	<0,05
Actividad TP (%)	87,0	43	97,5	19,5	104,0	17	107,0	13	NS
INR	1,100	2,58	1,035	1,14	0,970	0,26	0,970	0,42	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	277,0	186	356,5	133,5	367,0	73	393,0	237	<0,05

Tabla 2: Valores de función hepática en el grupo de **más de un año de seguimiento** post trasplante hepático. La muestra está dividida según su riesgo de infección en función al valor del ImmuKnow. Valor de significación p es menor de 0,05. RI: Rango Inter cuartil. NS: No significativo. **Azul**: correlación negativa. **Rojo**: correlación positiva.

En ambos grupos hemos alcanzado correlación significativa entre el riesgo de infección y los parámetros transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), leucocitos y Neutrófilos. En el grupo de pacientes de más de un año postrasplante los parámetros transaminasa glutamicopirúvica (GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), la bilirrubina total, linfocitos, plaquetas y fibrinógenos han mostrado correlación significativa al compararlos según su riesgo de infección.



Gráfica 7: Parámetros de función hepática en el grupo de pacientes de **menos de un año** postrasplante. Datos en mEq/L.



Gráfica 8: Parámetros de función hepática en el grupo de pacientes de **más de un año** postrasplante. Datos en mEq/L.

NORMALIDAD CLÍNICA	
GOT:	10 – 40 mEq/L
GPT:	7 – 40 mEq/L
GGT:	6 – 50 mEq/L
Leucocitos:	4 – 10,5 *1000/ μ l
Linfocitos:	1,5 – 7,5 *1000/ μ l
Neutrófilos:	0,2 – 1,1 *1000/ μ l

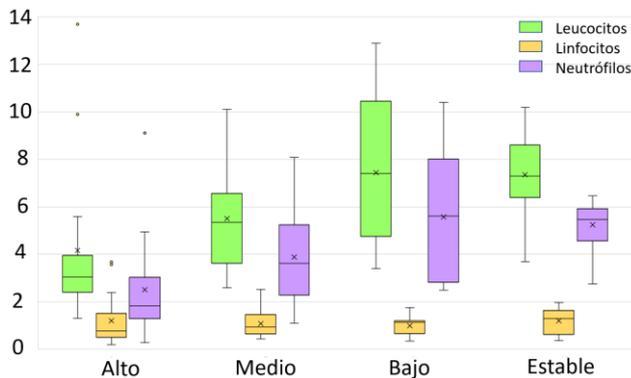
Tabla 3: Rangos de normalidad clínica del laboratorio que analizó las muestras

En cuanto a los parámetros de función hepática que mostramos en las gráficas 7 y 8 (escalas diferentes). En el grupo de menos de un año postrasplante encontramos que los pacientes de **riesgo medio** de infección y **pacientes estables** tienen la GOT (Estimada por su mediana) dentro del rango de normalidad clínica, pero las GPT y GGT están fuera de dicho rango. Los pacientes de **bajo riesgo** de infección presentan valores muy por encima del rango de normalidad clínica para los tres parámetros.

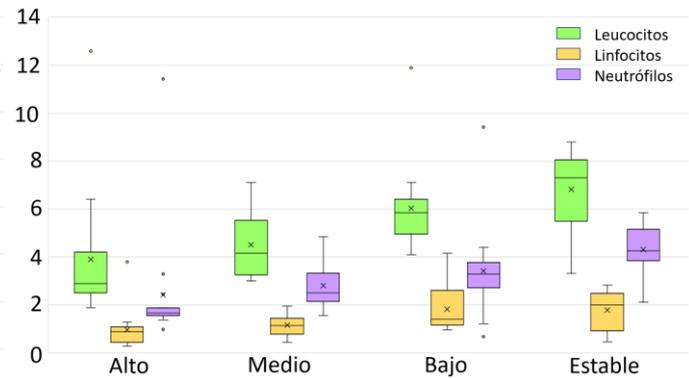
En los subgrupos con **alto riesgo de** infección, GOT, GPT y GGT presentan valores fuera del rango de normalidad clínica tanto en los pacientes evaluados menos de un año postrasplante como en los de más de un año.

En cuanto al grupo de pacientes de con un seguimiento de un año postrasplante, los subgrupos con **riesgo medio y bajo** de infección y **pacientes estables** presentan una

GOT, GPT y GPT con valores normales. Pero para el parámetro GGT los pacientes con **bajo riesgo** son los que tienen una mediana dentro del rango de normalidad clínica.



Gráfica 9: Fórmula leucocitaria en el grupo de pacientes con menos de un año de seguimiento postrasplante. Datos en 1000/ μ l.



Gráfica 10: Fórmula leucocitaria en el grupo de pacientes con más de un año de seguimiento postrasplante. Datos en 1000/ μ l.

Al estudiar la fórmula leucocitaria (Gráfica 9 y 10) en el grupo de pacientes con seguimiento menos de un año postrasplante los leucocitos (en aquellos **con riesgo bajo o estables**) se encontraban dentro del rango de normalidad clínica. Sin embargo, las medianas de los linfocitos estaban disminuidas en todos los **subgrupos de riesgo de infección**. El número absoluto de neutrófilos aumenta a medida que la actividad del sistema inmunitario es mayor. Todos los neutrófilos en los **subgrupos de riesgo de infección** están por encima de los valores de la normalidad clínica.

El recuento de leucocitos y neutrófilos totales aumenta conforme la probabilidad de infección baja para el grupo de pacientes de más de un año trasplantados. Los linfocitos están disminuidos (con respecto a la normalidad clínica) en los subgrupos de **alto, medio y bajo riesgo**. Solo en los **pacientes estables** se encuentran en rango de normalidad clínica

En las gráficas 9 y 10 no se han incluido los monocitos, porque no hemos encontrado significación estadística en ninguno de los dos grupos temporales.

DISCUSIÓN

El trasplante hepático se realiza en pacientes con patología hepática terminal.(1) Gracias al altruismo de la población española en 2018 en la comunidad de Castilla y León el tiempo medio de espera para recibir un trasplante hepático ha sido de 28,6 días, por debajo de la media nacional, situada en 50 días.(15) Aun así es necesario cuidar los injertos trasplantados, para evitar pérdida de función y que su receptor requiera un retrasplante, aumentando con ello la demanda de injertos. La práctica clínica ha usado

numerosos métodos para diagnosticar infecciones o rechazos del injerto y prevenir su pérdida.(7) Entre ellos el Immuknow ha destacado como método de detección de infección en pacientes postrasplante hepático, como ha sido demostrado en varios artículos (8), 6, (8). Estos mismos artículos advierten que esta técnica no es tan buena como marcador de riesgo de rechazo del injerto. No hay una correlación entre la concentración en sangre de los inmunosupresores y el ImmuKnow. (Datos no incluidos por brevedad) tal y como está publicado con anterioridad.(8)

En nuestro grupo de estudio con menos de un año postrasplante, el porcentaje de varones (86%) es superior al de mujeres (16%) Las mujeres de media (52,25 años) son más jóvenes que los hombres (55,9 años). En el grupo de estudio con más de un año postrasplante, los hombres son los más numerosos (76,93%). Las mujeres también son más jóvenes (55,33 años) que los hombres (56,22) en este grupo. En ambos grupos la principal indicación de trasplante ha sido la cirrosis avanzada. Las características de estos grupos son similares a las de la población de pacientes trasplantados de hígado en Castilla y León entre los años 2014 y 2018. (15) en la cual los hombres (78,3%) presentan una edad media (55,78 años) menor que las mujeres (57,64 años)

En pacientes de menos de un año de seguimiento el valor medio del ImmuKnow (170,53 \pm 104,59 ng/ml) es similar al descrito en Ravaiolit et al (12) en pacientes a los 6 meses del trasplante (170 ng/ml) y es superior al del estudio de Xue et al. (13) (128 \pm 84 ng/ml) El subgrupo de **riesgo medio de infección** tiene un valor medio de ImmuKnow (140,77 \pm 18,3 ng/ml) similar al del artículo de Hwang et al (16) (148,3 ng/ml) para los pacientes que sufren infección postrasplante hepático.

Los pacientes con más de un año de seguimiento postrasplante tienen una media de ImmuKnow (198,20 \pm 110,62 ng/ml) algo inferior a la descrita en el artículo de Mendler et al (17) (211 \pm 139 ng/ml) para los injertos estables a los 2 años del trasplante. La media de este artículo coincide con la media que hemos encontrado en el subgrupo de **bajo riesgo de infección** (211,91 \pm 16,37 ng/ml).

Los **pacientes estables** de menos de un año (329,73 \pm 46,76 ng/ml) y de más de un año (339,38 \pm 75,45 ng/ml) presentan unas medias de ImmuKnow cercanas a la descrita en la literatura para la población sana (301 \pm 101 ng/ml en Xue et al (13) y 347,4 \pm 116 ng/ml en Jwa et al. (7))

Los resultados del ImmuKnow de nuestra población de estudio son similares a los descritos en la bibliografía y consistentes ya que los pacientes en el primer año postrasplante muestran un nivel de inmunosupresión (170,53 \pm 104,59 ng/ml) medido

por ImmuKnow superior al de los pacientes con más de un año de seguimiento (198,20 ± 110,62 ng/ml) y que por ello necesitan menos inmunosupresión.

La mayor parte de los estudios en los que se analiza el ImmuKnow, como parámetro de seguimiento de la inmunosupresión postrasplante, se han realizado en trasplante renal. En los estudios encontrados que analizan el ImmuKnow en pacientes de trasplante hepático, las investigaciones se han centrado en relacionar los niveles de ATP y la presencia de una infección activa (2), o su relación con la concentración en sangre del inmunosupresor (7). Con la metodología indicada, no se han encontrado estudios que relacionen los valores del ImmuKnow con la funcionalidad hepática. Solo se ha encontrado un estudio sobre trasplante hepático e ImmuKnow que recoja el valor medio de GOT, bilirrubina total y recuento leucocitario.(18) Pero no analiza y/o comparan dichos parámetros.

En la muestra analizada, El ImmuKnow tiene una correlación positiva con los leucocitos y neutrófilos, y una correlación negativa con GOT (tanto en pacientes con seguimiento menor de un año, como en los de seguimiento mayor) Además, hemos encontrado correlaciones positivas entre el ImmuKnow y el recuento de linfocitos, plaquetas y fibrinógeno y correlaciones negativas con GPT, GGT y bilirrubina total en el grupo de pacientes de seguimiento mayor a un año postrasplante. A mejor función de los linfocitos T CD4+, menor número de transaminasas hepáticas en la sangre y mayor número de la serie leucocitaria. Las diferencias entre los dos grupos temporales pueden deberse a que por debajo del año de trasplante el hígado aún se está recuperando del daño sufrido en el trasplante.

Los pacientes con más de un año de seguimiento postrasplante de los subgrupos de **bajo riesgo** de infección y **pacientes estables** presentan valores de función hepática, coagulación y recuento leucocitario similares a los de la normalidad clínica. Esto mismo ocurre en el subgrupo de **pacientes estables** de menos de un año de seguimiento postrasplante, pero no en el subgrupo de **bajo riesgo**. Esta diferencia puede deberse al escaso número de pacientes que integran el subgrupo de **bajo riesgo** con menos de un año de seguimiento. Por este motivo sería conveniente seguir realizando estudios en la misma línea que el presente, pero con un mayor tamaño muestral.

Si fuéramos capaces de volver a ver las asociaciones descritas en este trabajo en estudios posteriores, en un futuro podríamos saber el riesgo de infección que tiene un paciente usando solo parámetros de función hepática y recuento leucocitario. Con lo que se conseguiría un mejor manejo de la inmunosupresión del paciente, sin la necesidad de recurrir a pruebas como el ImmuKnow.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación ha sido que el número de pacientes es pequeño y esto hace que se pierda fuerza en las comparaciones. Otra limitación es la falta de estudios en los que se compare la función hepática de los pacientes trasplantados y su correlación con la inmunosupresión, con los que comparar nuestros resultados.

CONCLUSIONES

- 1) La población en la que se ha realizado este estudio presenta características similares a los pacientes trasplantados de hígado entre 2014 y 2018 en Castilla y León.
- 2) El ImmuKnow es una técnica válida para estudiar la actividad del sistema inmune en los pacientes con inmunosupresión en la población de Castilla y León. Se ha podido clasificar la muestra en alto, medio y bajo de infección y pacientes estables, al igual que en otras poblaciones publicadas.
- 3) Los pacientes con riesgo bajo de infección y estables tienen valores de transaminasas hepáticas, coagulación y serie leucocitaria similares a los de la normalidad clínica. Los de riesgo alto y medio tienen valores alterados.
- 4) Los pacientes presentan una correlación positiva entre el ImmuKnow y los leucocitos y neutrófilos totales y negativa con GOT en cualquier etapa post trasplante.
- 5) En los pacientes de más de un año postrasplante hemos visto una correlación positiva entre el ImmuKnow y linfocitos, plaquetas y fibrinógeno, y una correlación negativa entre el ImmuKnow y GPT, GGTy bilirrubina total.
- 6) En nuestra muestra correlaciona la función hepática y el valor del ImmuKnow. No obstante, serían necesario aumentar el tamaño muestral para poder tomar decisiones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rozman Borstnar C. Farreras-Rozman: Medicina interna. 18ª ed. Barcelona: Elsevier Health Science; 2016.
2. Piloni D, Magni S, Oggionni T, Benazzo A, Stella G, Scudeller L, et al. Clinical utility of CD4+ function assessment (ViraCor-IBT ImmuKnow test) in lung recipients. *Transpl Immunol.* 2016;37:35-9.
3. Rodrigo E, López-Hoyos M, Corral M, Fábrega E, Fernández-Fresnedo G, San Segundo D, et al. ImmuKnow as a diagnostic tool for predicting infection and acute rejection in adult liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* octubre de 2012;18(10):1245-53.
4. Utilidad de la medición de adenosina 5'-trifosfato intracelular en células CD4+ en trasplante renal. *Nefrología [Internet].* febrero de 2013 [citado 4 de diciembre de 2018];(33). Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=11540&idlangart=ES>

5. Henley KS, Lucey MR, Appelman HD, Baliga P, Brown KA, Burtch GD, et al. Biochemical and histopathological correlation in liver transplant: the first 180 days. *Hepatology*. septiembre de 1992;16(3):688-93.
6. Martínez-Flores JA, Serrano M, Morales P, Paz-Artal E, Morales JM, Serrano A. Comparison of several functional methods to evaluate the immune response on stable kidney transplant patients. *Journal of Immunological Methods* [Internet]. 31 de enero de 2014 [citado 11 de noviembre de 2018];403(1):62-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002217591300344X>
7. Jwa E, Hwang S, Kwon Y-J, Kim N, Song G-W, Jung D-H, et al. In vitro immune cell monitoring as a guide for long-term immunosuppression in adult liver transplant recipients. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 20 de julio de 2018];19(4):139-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683916/>
8. Sood S, Testro AG. Immune monitoring post liver transplant. *World J Transplant* [Internet]. 24 de marzo de 2014 [citado 20 de julio de 2018];4(1):30-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964194/>
9. Memoria de Actividad, Trasplante hepático. ONT .pdf [Internet]. [citado 25 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Hep%C3%A1tica%202017.pdf>
10. Datos ONT 2019.pdf [Internet]. [citado 25 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.ont.es/Documents/Datos2019.pdf>
11. Protocolo de detección y cuantificación de la respuesta linfocitaria.doc Inmunolob UVA.
12. Ravaioli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, et al. Immunosuppression Modifications Based on an Immune Response Assay: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Transplantation* [Internet]. agosto de 2015 [citado 18 de octubre de 2018];99(8):1625-32. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-201508000-00020>
13. Xue F, Zhang J, Han L, Li Q, Xu N, Zhou T, et al. Immune Cell Functional Assay in Monitoring of Adult Liver Transplantation Recipients With Infection: Transplantation [Internet]. marzo de 2010 [citado 31 de octubre de 2018];89(5):620-6. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-201003150-00018>
14. Castro del Pozo S de, Pérez Arellano JL. Manual de patología general. 7ª ed. Barcelona: Masson; 2013. 665 p.
15. Memorias de Donaciones y Trasplantes [Internet]. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/transparencia/es/transparencia/sanidad-cifras/memorias/memorias-donaciones-trasplantes>
16. Hwang S, Kim KH, Song GW, Yu YD, Park GC, Kim KW, et al. Peritransplant Monitoring of Immune Cell Function in Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* [Internet]. 1 de septiembre de 2010 [citado 31 de octubre de 2018];42(7):2567-71. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134510009115>
17. Mendler M, Kwok H, Franco E, Baron P, Weissman J, Ojogho O. Monitoring peripheral blood CD4+ adenosine triphosphate activity in a liver transplant cohort: insight into the interplay between hepatitis C virus infection and cellular immunity. *Liver Transpl*. septiembre de 2008;14(9):1313-22.
18. Mizuno S, Muraki Y, Nakatani K, Tanemura A, Kuriyama N, Ohsawa I, et al. Immunological Aspects in Late Phase of Living Donor Liver Transplant Patients: Usefulness of Monitoring Peripheral Blood CD4+ Adenosine Triphosphate Activity. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013 [citado 27 de mayo de 2019];2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3803130/>

ANEXOS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AMP: adenosín monofosfato	IHAG: insuficiencia hepática aguda
ATP: adenosín trifosfato	IMK: ImmuKnow
FA: fosfatasa alcalina	INR: International Normalized Ratio
GGT: gamma glutamil transferasa	mAbs: anticuerpos monoclonales
GOT/AST: aspartato transferasa	MLR: reacción mixta de linfocitos
GPT/ALT: alaninoamino transferasa	ONT: Organización Nacional de Trasplantes
HAI-CBP: hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria	PBLs: linfocitos de sangre periférica
HCN: hepatocarcinoma	PHA: fitohemaglutinina
iATP: adenosín trifosfato intracelular.	pmp: por millón de personas

VIDEO IMMUKNOW



Figura 2: Izquierda: captura de pantalla del video realizado. Derecha: Código QR con link para verlo.

Con la información recopilada para el desarrollo de este trabajo, hemos elaborado un vídeo de divulgación científica sobre cómo medir la inmunosupresión con la técnica ImmuKnow. Recomendamos a cualquier persona que dese profundizar más en la técnica su visionado. Este vídeo está dentro de la plataforma de innovación docente Immunomedia y está disponible para todo el mundo en la plataforma Youtube.

TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA 1: RESULTADOS DEL GRUPO DE MENOS DE UN AÑO POSTRASPLANTE

Riesgo de infección	Alto		Medio		Bajo		Estable		p
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	
Número	14	149,55	16	77,67	9	48,37	11	31,25	<0,05
Hombres	11	154,45	13	111,10	8	195,8	10	106,25	NS
Mujeres	3	569,0	3	407,25	1	248,00	1	900,00	NS
Edad (años)	53 +/- 13,2	207,5	56,2 +/- 7,93	299,5	57,8 +/- 9,65	18	302,0	277,5	NS
ImmuKnow (ng/ml)	54,70 +/- 27,74	2,06	140,77 +/- 18,30	2,96	208,99 +/- 25,19	0,98	1,660	0,93	<0,05
Datos serológicos	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	
GOT (mEq/L)	93,2	1,15	28,4	0,75	75,3	4,7	24,3	0,80	
GPT (mEq/L)	86,90	0,34	47,95	0,15	168,10	0,45	81,30	0,25	
GGT (mEq/L)	435,0	1,07	451,5	2,52	495,0	4,78	185,0	0,96	
FA (mEq/L)	260,5	1,07	187,0	108	193,0	96	302,0	40	
Bilirrubina total (mEq/L)	1,040	42,5	1,085	10	1,620	23	1,660	12,25	
Leucocitos (1000/ μ l)	3,05	19,5	5,35	0,08	7,40	0,17	7,30	0,82	
Linfocitos (1000/ μ l)	0,759	0,19	0,946	0,08	1,125	102	1,293	173,25	
Monocitos (1000/ μ l)	0,295	59	0,387	179	0,433	376,0	0,493	349,0	
Neutrófilos (1000/ μ l)	1,822	1,07	3,631	2,52	5,616	4,78	5,467	0,96	<0,05
Plaquetas (1000/ μ l)	78	42,5	119	108	156	96	132	40	NS
Actividad TP (%)	103	19,5	92	10	91	23	89	12,25	NS
INR	0,980	0,19	1,05	0,08	1,06	0,17	1,075	0,82	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	337,5	59	326,0	179	376,0	102	349,0	173,25	NS

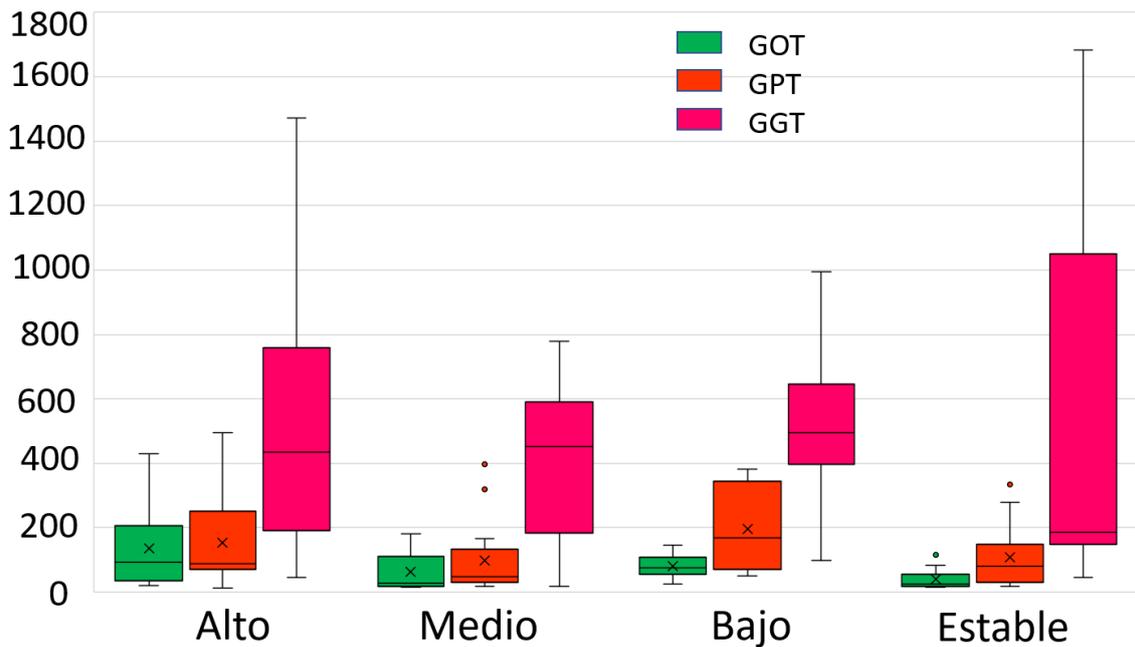
Tabla 1: Valores de función hepática en el grupo de **menos de un año de seguimiento** post trasplante hepático. La muestra está dividida según su riesgo de infección en función al valor del ImmuKnow. Valor de significación p es menor de 0,05. RI: Rango Inter cuartil. NS: No significativo. **Azul**: correlación negativa. **Rojo**: correlación positiva.

TABLA 2: RESULTADOS DEL GRUPO DE MAS DE UN AÑO POSTRASPLANTE

Riesgo de infección	Alto		Medio		Bajo		Estable		p
	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	
Número	15		14		18		18		
Hombres	11		11		11		17		
Mujeres	4		3		7		1		
Edad (años)	55,53 +/- 10,94		54,64 +/- 13,62		57,00 +/- 14,62		56,50 +/- 13,67		NS
ImmuKnow	66,94 +/- 16,80		139,71 +/- 26,85		211,91 +/- 16,37		339,98 +/- 75,45		<0,05
Datos serológicos	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	Mediana	RI	
GOT (mEq/L)	52,55	18,1	35,80	27,25	23,65	9,33	20,90	8,7	<0,05
GPT (mEq/L)	45,55	47,47	26,55	33,58	19,80	17,03	23,15	12,3	<0,05
GGT (mEq/L)	94,5	112	88,0	95,75	27,0	63,5	61,5	79,25	<0,05
FA (mEq/L)	122,5	98,5	118,0	69,5	76,5	13,75	103,5	64,75	NS
Bilirrubina total (mEq/L)	2,590	2,58	1,105	1,14	0,715	0,58	0,655	0,42	<0,05
Leucocitos (1000/ μ l)	2,90	1,25	4,15	2,03	5,85	1,28	7,30	2,13	<0,05
- Linfocitos (1000/ μ l)	0,880	0,63	1,13	0,58	1,41	1,28	1,99	1,41	<0,05
- Monocitos (1000/ μ l)	0,32	0,21	0,36	0,30	0,46	0,15	0,512	0,21	NS
- Neutrófilos (1000/ μ l)	1,65	0,27	2,50	0,98	3,28	0,97	4,26	1,22	<0,05
Plaquetas (1000/ μ l)	65,0	87	113,5	38,75	141,0	50,60	194,0	101,5	<0,05
Actividad TP (%)	87,0	43	97,5	19,5	104,0	17	107,0	13	NS
INR	1,100	2,58	1,035	1,14	0,970	0,26	0,970	0,42	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	277,0	186	356,5	133,5	367,0	73	393,0	237	<0,05

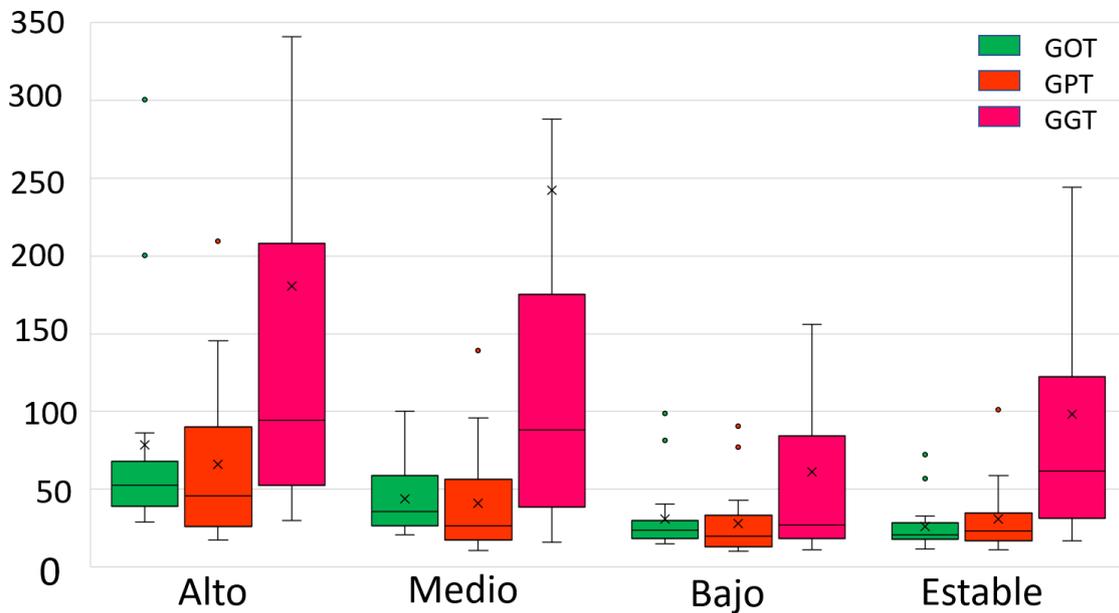
Tabla 2: Valores de función hepática en el grupo de más de un año de seguimiento post trasplante hepático. La muestra está dividida según su riesgo de infección en función al valor del ImmuKnow. Valor de significación p es menor de 0,05. RI: Rango Inter cuartil. NS: No significativo **Azul**: correlación negativa. **Rojo**: correlación positiva.

GRÁFICA 7: GOT, GPT Y GGT EN POBLACIÓN DE MENOS DE UN AÑO POSTRASPLANTE



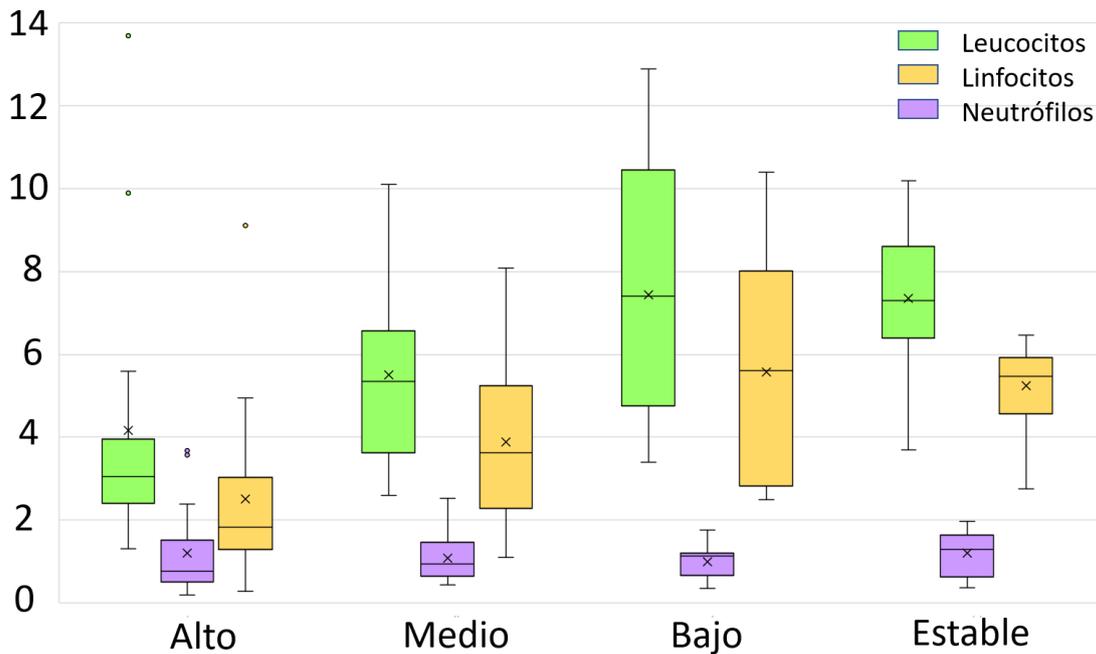
Gráfica 7: Parámetros de función hepática en el grupo de pacientes de menos de un año postrasplante. Datos en mEq/L.

GRÁFICA 8: GOT, GPT Y GGT EN POBLACIÓN DE MÁS DE UN AÑO POSTRASPLANTE



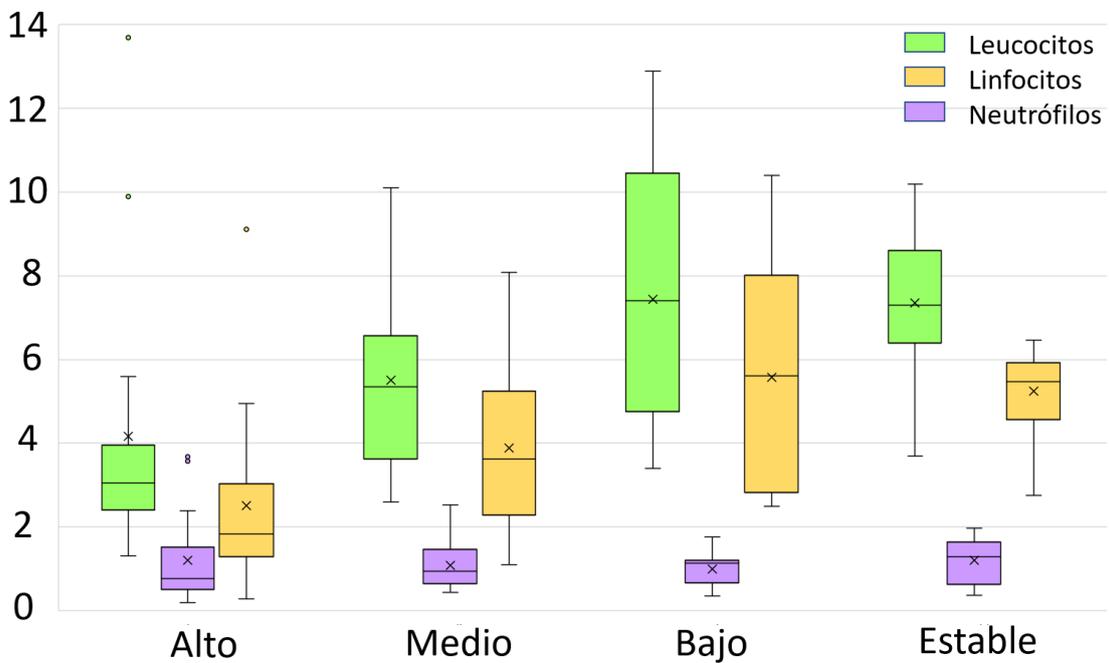
Gráfica 8: Parámetros de función hepática en el grupo de pacientes de más de un año postrasplante. Datos en mEq/L.

GRÁFICA 9: LEUCOCITOS EN POBLACIÓN DE MENOS DE UN AÑO POSTRASPLANTE



Gráfica 9: Formula leucocitaria en el grupo de pacientes de menos de un año postrasplante. Datos en 1000/ μ l.

GRÁFICA 10: LEUCOCITOS EN POBLACIÓN DE MENOS DE UN AÑO POSTRASPLANTE



Gráfica 10: Formula leucocitaria en el grupo de pacientes de más de un año postrasplante. Datos en 1000/ μ l.

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA M^a CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: **“Inmunosupresión postrasplante hepático evaluada por función de linfocitos T, CD4 y correlación con la evolución clínica”**, Ref. CEIm: **PI110-18**, Protocolo versión 1.0 y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por el alumno, **D. Alberto Vicente Prieto**, siendo su tutora en el Hospital Universitario Río Hortega, la **Dra. Gloria Sánchez Antolín**.

Lo que firmo en Valladolid, a 25 de Julio de 2018

Fdo. Dña. Rosa M^a Conde Vicente
Secretario CEIm

ROSA MARIA
CONDE
VICENTE - DNI
09296839D

Firmado digitalmente por ROSA MARIA CONDE VICENTE - 0204 09/25/2018
Fecha: 22/07/2018 18:30:07 -0200

