

Un nuevo algoritmo permitirá reducir el rechazo agudo en los trasplantes de hígado

Salud. Un grupo de investigación del IMIB-Virgen de la Arrixaca busca detectar con antelación la probabilidad de que esto ocurra para tratar a los pacientes y prevenir las consecuencias



LYDIA MARTÍN

El trasplante de órganos es una práctica médica que ha salvado una innumerable cantidad de vidas desde que se implantó en España hace más de cuatro décadas. Sobre todo fue la aprobación, en los primeros años 80, del uso de la ciclosporina —un fármaco inmunosupresor que evita el rechazo del órgano por nuestro propio sistema inmunitario—, lo que marcó un antes y un después en los trasplantes. Desde ese momento, han aparecido nuevos fármacos inmunosupresores en el mercado, pero, sin embargo, ninguno de ellos ha conseguido mejorar mucho la esperanza de vida de los injertos y los pacientes.

A nivel de trasplante de hígado, en España se llevan a cabo más de 1.000 intervenciones al año, unos 70 en la Región de Murcia, y hay una lista de espera de más de 400 personas actualmen-

te. Pese al buen funcionamiento de los tratamientos inmunosupresores, todavía el 35% de los pacientes trasplantados de hígado sufren un proceso de rechazo agudo o disfunción temprana del injerto en las primeras semanas tras el trasplante. Al final, hasta un 4% de estos pacientes termina perdiendo el injerto, lo que conlleva un nuevo trasplante de urgencia que no siempre puede ser llevado a cabo. La aparición de estos episodios de rechazo agudo aumenta en un 40% la probabilidad de sufrir rechazo crónico y pérdida del trasplante en el medio plazo. A pesar de estos datos, a día de hoy aún no existe ninguna herramienta que permita predecir de forma temprana la aparición de rechazo agudo y solamente se puede detectar en el momento en que ya se está produciendo, mediante análisis de sangre y confirmación por biopsia.

En este escenario, el Grupo

de Investigación en Inflamación y Trasplante Hepático el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Virgen de la Arrixaca) se puso a trabajar para poder avanzar un paso más y validar una nueva herramienta que permita detectar, con antelación y durante las primeras 48 horas post-trasplante, la probabilidad que tiene un paciente de sufrir rechazo agudo, para que se pueda prevenir dicho desenlace y sus nocivas conse-

cuencias futuras (pérdida del injerto a medio plazo).

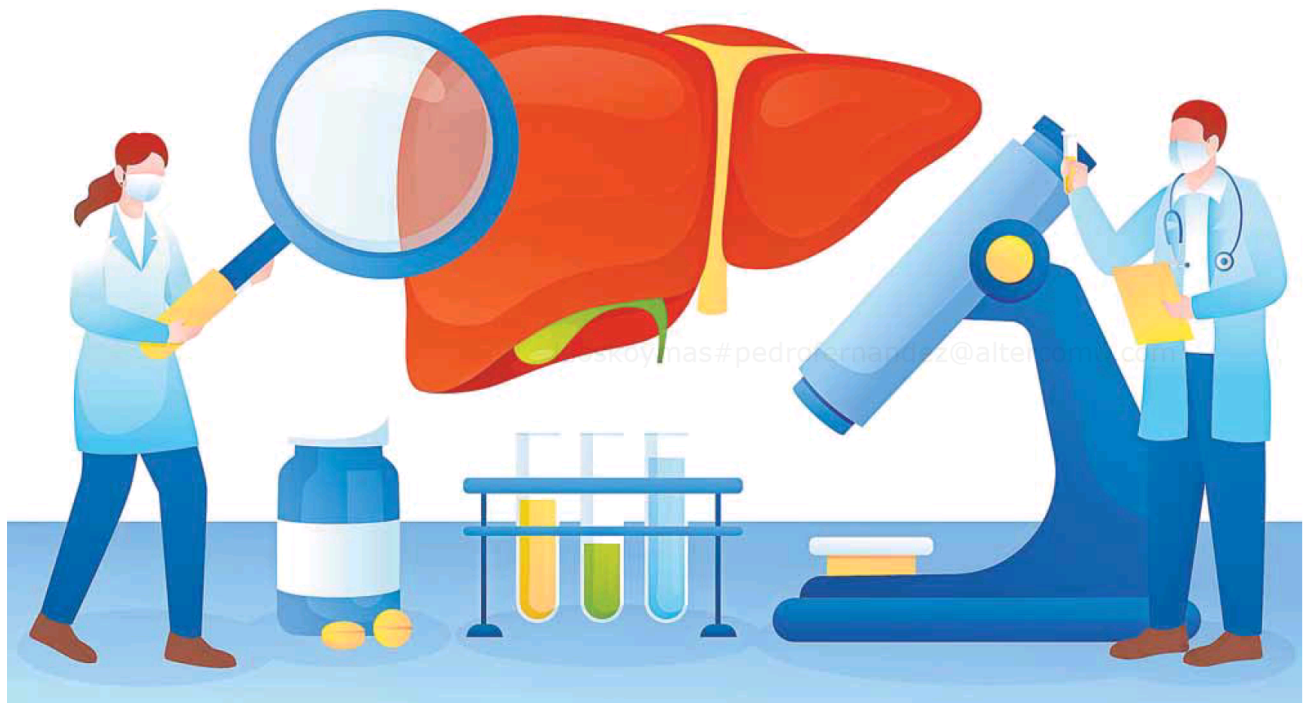
En las últimas décadas, se han explorado ampliamente marcadores no invasivos en sangre y orina para diagnosticar el rechazo agudo tras un trasplante de hígado. Sin embargo, ninguno se ha traducido en un uso clínico rutinario hasta ahora debido a la incierta precisión del diagnóstico, lo que hace que la biopsia hepática, altamente invasiva, siga siendo el estándar para la detección del rechazo agudo. La mayoría de estos marcadores se basan en citoquinas o en poblaciones celulares detectadas por citometría de flujo, que no presentan una alta especificidad y sensibilidad, lo que en definitiva hace que estos marcadores sean de difícil implantación. «Aunque la gama de marcadores estudiados ha sido muy amplia, nadie hasta la fecha se había planteado como nosotros el estudio de señales de peligro en el líquido de preser-

vación tras isquemia fría como un marcador sencillo, estable, rápido, fácil y económico de analizar para detectar la probabilidad de presentar rechazo agudo en un futuro próximo», afirma el investigador principal, el doctor Alberto Baroja Mazón.

Su método se basa en el análisis y cuantificación de determinados analitos, considerados 'señales de peligro' o DAMPs, en el líquido de preservación de los órganos que se van a trasplantar. Esos analitos son moléculas propias del organismo que suelen encontrarse a nivel intracelular y que, cuando salen fuera de la célula, ejercen una función de alarma activando señales en células del sistema inmune que dará lugar al comienzo de un proceso proinflamatorio. Entre estos DAMPs, se encuentran el ATP, cristales de ácidos biliares o ácido úrico, el ácido hialurónico, la fibronectina, etc. El líquido donde se conserva el hígado en frío

En España se realizan más de un millar de estas intervenciones al año, y unas 70 en la Región

El proyecto está financiado y respaldado por la Fundación Séneca hasta final de año



(isquemia fría), desde que se extrae del donante hasta que se implanta en el receptor, se recoge en el quirófano de forma aséptica justo antes de que comience la operación de trasplante. Según los investigadores de este proyecto, «el daño celular que se produce en el órgano durante el proceso de isquemia fría es el causante de esta liberación de diversos DAMPs, los cuales ejercerán su acción proinflamatoria a nivel local en el propio hígado durante la isquemia e incluso tras el trasplante».

«Con los resultados obtenidos, y añadiendo algunos datos clínicos, tanto del donante como del receptor (edad, sexo, índice de masa corporal, enfermedad previa al trasplante, causa de la muerte del donante, etc.), ejecutaremos un algoritmo que nos devuelva un resultado sobre la posibilidad de sufrir rechazo agudo con la antelación necesaria para que estos pacientes sean tratados en consecuencia antes de que ocurra el evento», afirma el doctor Baroja.

Identificación precoz

Aunque el rechazo agudo no es el problema más grave que puede ocurrir tras un trasplante, sí que es uno de los más frecuentes, ya que en torno al 35% de los pacientes sometidos a trasplante hepático sufrirá un episodio de rechazo agudo en los primeros meses post-trasplante. De estos, en torno al 4% perderán el injerto. Además, pequeños episodios de rechazo incrementan en un 40% el riesgo de pérdida del injerto a largo plazo. El número de pérdidas de injerto se podría reducir si el equipo de investigación logra predecir con antelación este proceso y, por tanto, tratar a los pacientes antes de que el evento ocurra. «Con la nueva técnica, también estamos intentando encontrar marcadores y algoritmos que nos ayuden a predecir eventos más graves que ocurren tras el trasplante, como pueden ser las trombosis arteriales hepáticas o los problemas asociados a las vías biliares», añade Alberto Baroja.

El proyecto aún está en una fase temprana de desarrollo, en la que ya han obtenido datos preliminares de 80 muestras, y ya están desarrollando el algoritmo, tras cuya validación seguirán trabajando sobre un nuevo set de muestras obtenidas del Hospital Virgen de la Arrixaca. «Posteriormente, la idea es probarlo en un entorno real en otros hospitales del resto de España», señala el investigador, quien añade que el grupo está haciendo un estudio de patentabilidad para conseguir una patente eu-



De izq. a dcha., Alberto Baroja, Francisco Villalba y Maribel Sánchez, en el laboratorio del IMIB. A. B.



Un momento de la intervención quirúrgica. FOTOLIA

ropea de la utilidad de estos análisis en la determinación de la evolución del trasplante hepático. «La idea es que, si todo va bien, en pocos años podamos tener desarrollado el método para poder aplicarlo en cualquier hospital que lleve a cabo trasplantes a lo largo del mundo», añade, sin olvidar la dependencia del proyecto de la financiación futura para terminarlo.

Aunque están trabajando con trasplante hepático por su campo de trabajo, el estudio podría ser extrapolable a otros trasplantes como el de riñón, para lo que necesitarían muestras únicamente procedentes de este órgano.

Trabajo en equipo

El proyecto, titulado 'Método no invasivo para la identificación precoz del rechazo agudo en trasplante hepático como prevención de la pérdida del injerto a medio plazo', está siendo desarrollado por el IMIB, donde llevan a cabo los estudios, y la unidad de trasplante hepático del Hospital Virgen de la Arrixaca, de donde han salido los pacientes que se han estudiado hasta el momento.

Este proyecto ha sido financiado durante un año por la Fundación Séneca con 30.000 euros, dentro de su convocatoria 'Ayudas a grupos de investigación para la comercialización y la explotación de resultados bajo el modelo Prueba de Concepto', y se basa en unos resultados preliminares obtenidos gracias a un proyecto previo concedido por la Fundación Mutua Madrileña en 2019 (AP171362019).

El grupo investigador está formado por el jefe del Servicio de Cirugía de La Arrixaca, el doctor Pablo Ramírez; el doctor Felipe Alconchel, residente de cuarto año de Cirugía en La Arrixaca; el jefe de la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, el doctor José Antonio Pons, y los investigadores asociados Laura Martínez, Marta Jover, Daniel Vidal, Francisco Villalba y Maribel Sánchez. Además, cuentan con la colaboración externa del doctor Sergio Caja, experto en la utilización de algoritmos para la detección precoz de enfermedades y con experiencia previa en transferencia tecnológica.

«La ayuda de la Fundación Séneca ha sido esencial para poder poner en marcha la fase intermedia de desarrollo del producto. Gracias a esta subvención, podremos patentar la idea a nivel europeo y llevar a cabo las primeras validaciones de nuestro algoritmo», afirma el investigador principal.