

RESULTATS I DISCUSSIÓ

**ESTABLIMENT DE L'EQUILIBRI HOMEOSTÀTIC
EN EL POSTTRASPLANTAMENT RENAL**

Els constituents dels fluids biològics en els éssers humans presenten contínuament concentracions variables, manifestant que la vida *no* és estàtica. Aquesta fluctuació al voltant del punt d'equilibri homeostàtic o variabilitat biològica pot ser estudiada en situacions patològiques només després que s'hagi demostrat l'existència d'un *període d'estabilitat* (47).

Dels dos components de la variabilitat biològica, intraindividual i interindividual, la variabilitat intraindividual és rellevant per a interpretar canvis significatius en el seguiment de l'estat d'un pacient, utilitzant resultats seriatos (3).

Els pacients trasplantats renals són monitoritzats amb un protocol establert que inclou una gran quantitat de constituents. La idea que va orientar aquest treball va ser reunir tota la informació ja disponible al laboratori i gestionar-la d'acord amb els fonaments de la variabilitat biològica, per a veure si es podien trobar indicadors sensibles i objectius d'un possible rebuig o empitjorament de l'estat del pacient que pogués donar lloc a un fracàs renal.

Així mateix és important remarcar el fet que aquesta tesi s'hagi realitzat amb els resultats dels pacients obtinguts a temps real, a diferència d'altres estudis de variabilitat biològica que no reflecteixen la vida diària ni els hàbits dels pacients estudiats.

En la interpretació dels resultats del laboratori, hauria d'estar contemplada la variabilitat deguda al comportament diari del pacient (77,78).

1.1 DETERMINACIÓ DE L'INICI DEL PERÍODE D'ESTABILITAT

Per tal de determinar l'inici del període d'estabilitat, els resultats individuals per a cadascun dels pacients obtinguts al llarg del període de l'estudi es presenten en gràfiques separades per a creatinina i urea (*figures 1, a-b*).

Figura 1a. Resultats individuals de creatinina en pacients posttrasplantats renals.

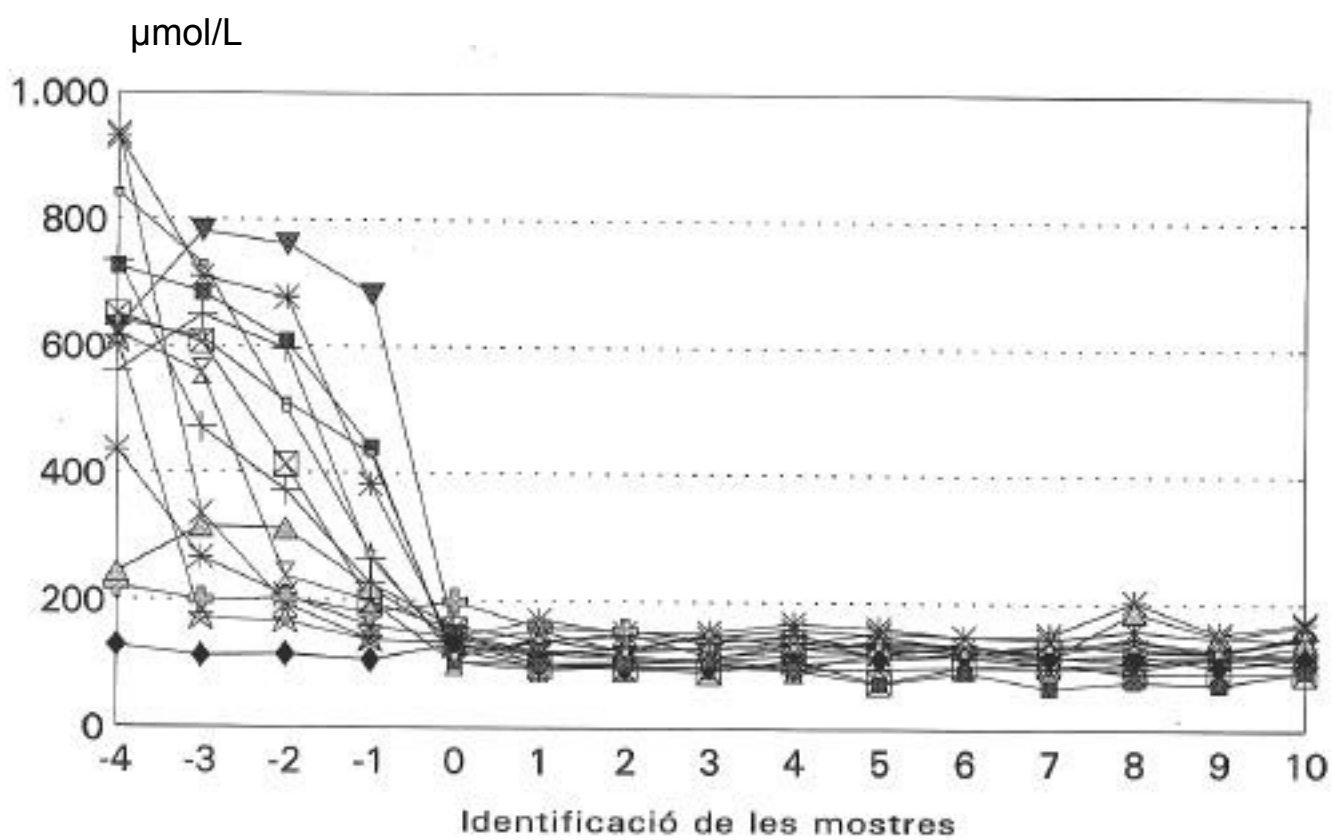
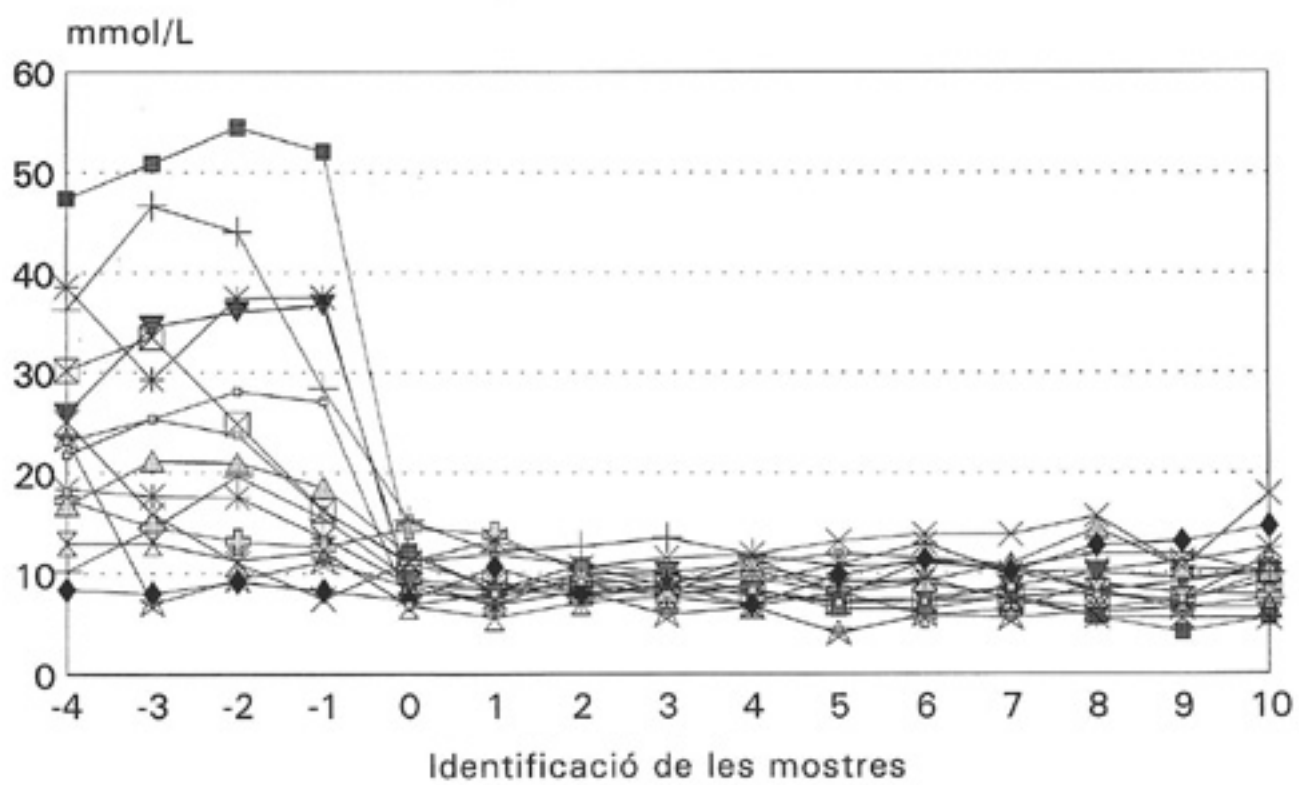


Figura 1b. Resultats individuals d'urea en pacients posttrasplantats renals.



A l'eix vertical es representa la concentració; a l'eix horitzontal es representen quatre mostres prèvies al punt zero (números negatius), i les onze següents.

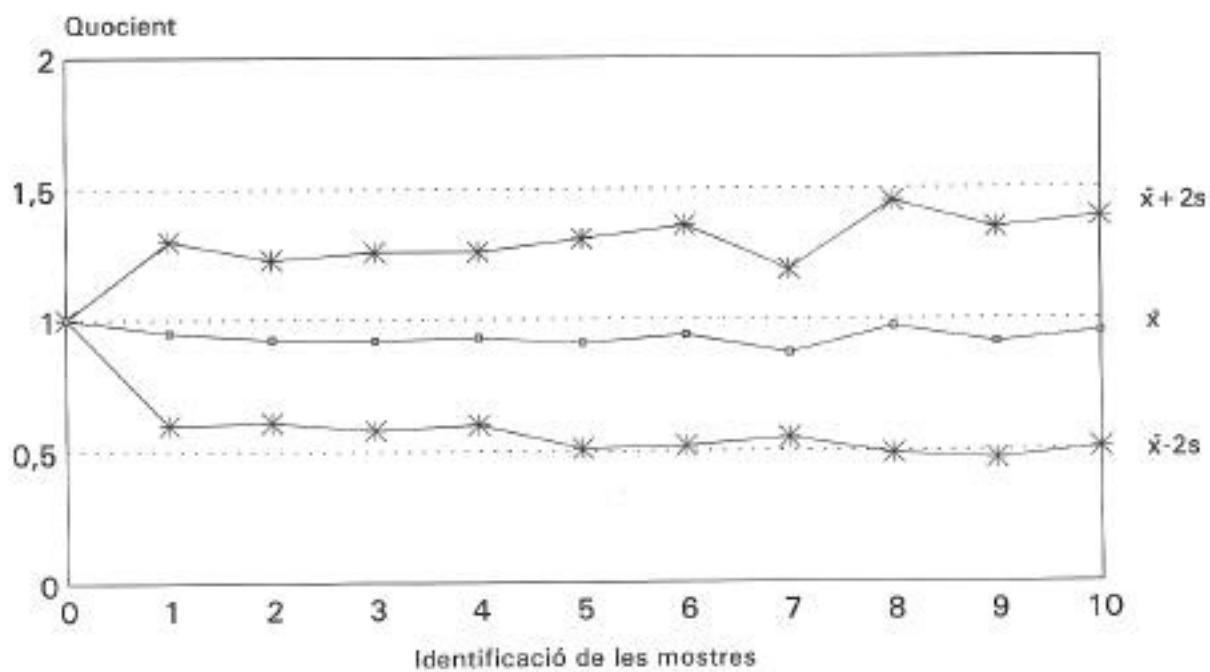
L'inici de l'estabilitat al posttrasplantament renal el determinen molt clarament els pendents dels valors en sang dels constituents estudiats al llarg dels dies de mostreig. S'ha considerat que una inflexió clara (i un subsegüent manteniment) del pendent en més d'un constituent simultàniament indicaria el començament del període d'estabilitat. Pels 19 pacients inclosos al treball, els valors de creatinina i urea presenten aquest patró i han estat considerats vàlids per als nostres propòsits; en conseqüència s'ensenyen com a models. En els altres constituents estudiats aquesta evolució no es veu tan clarament (urats, ió sodi, ió potassi, clorur).

El punt zero, el començament del període d'estabilitat, es va trobar entre els 10-15 dies i el segon mes del trasplantament, encara que el moment exacte en què té lloc no és el mateix per a tots els pacients. Cal també remarcar que hi ha pacients amb una evolució molt bona de la funció renal que aconseguixen aquest període d'estabilitat a la primera setmana del trasplantament.

1.2 DETERMINACIÓ DEL FINAL DEL PERÍODE D'ESTABILITAT

Per tal de minimitzar la variabilitat interindividual i amb la finalitat de facilitar la detecció dels canvis relatius entre els pacients, tots els resultats s'han *normalitzat* (57,79). És a dir, s'han calculat els quocients de cadascuna de les determinacions d'un pacient respecte al seu propi valor en el punt zero per a cadascuna de les onze determinacions seriadades efectuades. La mitjana aritmètica (\bar{x}) i els intervals compresos entre ($\bar{x} \pm 2s$) dels resultats normalitzats per a la creatinina es presenten com a model a la *figura 2*.

Figura 2. Resultats normalitzats per a la creatinina en pacients posttrasplantats renals.



El que podem veure a la figura 2 no ens dóna massa informació. Es perfila que a mesura que passa el temps de l'inici de l'equilibri la dispersió és més ampla (punts 8 a 10 respecte als primers). Això ens porta a buscar un altre tipus de representació gràfica.

Si es calculen els coeficients de variació dels quocients normalitzats (CV normalitzat) en cadascun dels punts de mostreig (punt 1 al punt 10), es calculen les diferències entre el CV normalitzat de cada dia de mostreig i el CV en el punt 1 i es veu que en un moment determinat aquests CV supera el CV analític del mètode per a cada constituent, voldrà dir que en aquell moment es superen les fluctuacions normals de l'equilibri homeostàtic; si això ho veiem en tots els malalts i en més d'un constituent serà vàlida aquesta hipòtesi.

La *figura 3* mostra la diferència entre el coeficient de variació (CV) normalitzat per a cadascuna de les determinacions seriadades i el CV al punt 1, en relació al coeficient de variació analític (línia paral·lela a l'eix de les X) per als resultats de creatinina ($CV_a=5,4\%$).

Es considera que l'estabilitat finalitza quan la dispersió relativa (normalitzada) entre els dies de mostreig en un constituent presenta un canvi que sobrepassa la imprecisió analítica (CV dels quocients obtinguts en la normalització superior al CV analític). Els resultats de la creatinina ens presenten clarament aquest patró en els 19 pacients, i per aquest motiu s'han utilitzat per a determinar el final del període d'estabilitat. També ho corroboren els resultats obtinguts per a la urea (*Figura 4*).

El període de màxima estabilitat es considera finalitzat quan el CV de la diferència és superior al CV analític. Això passa en la determinació seriada número 8 després del punt zero, que no coincideix en el temps entre els pacients, però que generalment és de tres mesos posttrasplantament.

Figura 3. Diferència expressada en percentatges entre CV normalitzats, en relació al CV analític ($CV_a = 5.4\%$), per a la creatinina.

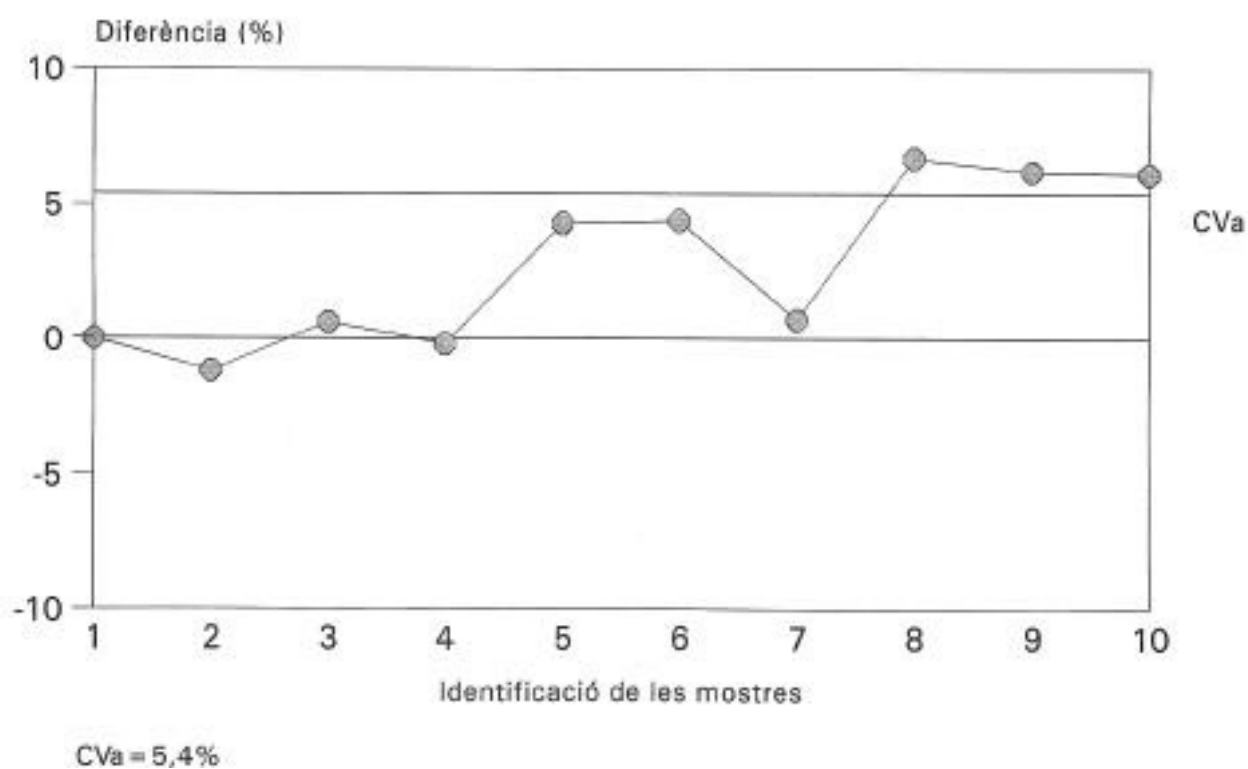
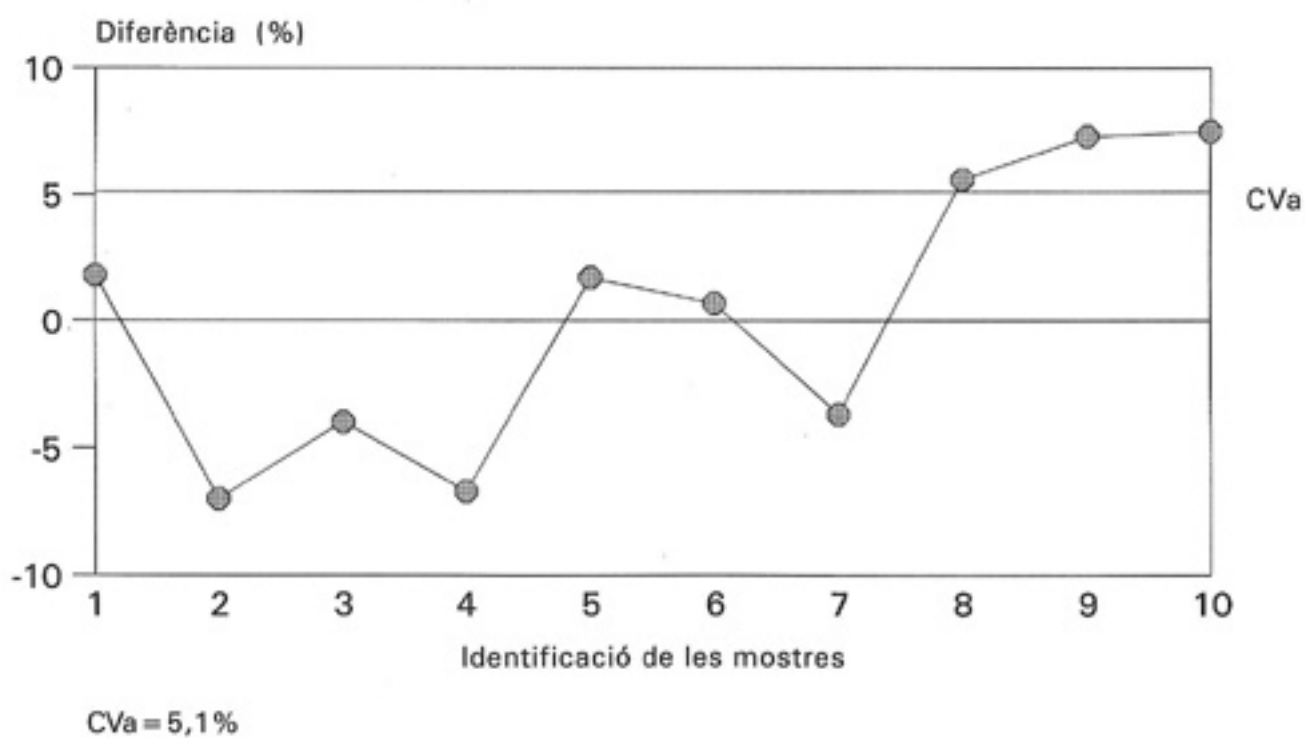


Figura 4. Diferència expressada en percentatges entre CV normalitzats, en relació al CV analític ($CV_a = 5.1\%$), per a l' urea.



El fet de delimitar aquest període en un temps no massa llarg estaria en concordança amb les idees expressades a (49) on es diu que el punt d'equilibri homeostàtic en un individu és estable al llarg d'un curt termini de temps, però que pot canviar a llarg termini degut simplement a l'estat fisiològic, edat, malaltia crònica, etc, del pacient.

D'acord amb aquests resultats, el *període de màxima estabilitat* en els pacients posttrasplantats renals comprèn un *interval de 8 determinacions, que començaria entre els 10-15 dies i dos mesos després del trasplantament, segons el pacient, (quan el protocol de seguiment del pacient passa a sol·licitar determinacions analítiques un o dos cops per setmana), i es manté durant una mitjana de tres mesos.*

El fet que el protocol de seguiment del pacient, fet pel nefròleg, redueixi les determinacions analítiques a la freqüència d'una o dues per setmana, indica que el criteri empíric que va determinar el protocol ja percebia estabilitat en aquell moment. És important assenyalar el valor afegit que aporta el present treball, en objectivar numèricament aquesta percepció clínica.

**COMPONENTS DE LA VARIABILITAT BIOLÒGICA
EN EL POSTTRASPLANTAMENT RENAL**

L'estat dels pacients en el posttrasplantament renal és diferent al dels individus sans. Tot i que assoleixen un nou punt d'equilibri homeostàtic, el desenvolupament de la seva vida no es pot considerar igual que el d'un individu sa i per això es considera com un "cert estat de salut".

Per això, abans d'estimar els components de variabilitat biològica haurem de contemplar la influència de l'interval d'obtenció de les mostres, ja que utilitzem el mateix protocol assistencial de seguiment dels pacients posttrasplantats renals que utilitza el nefròleg.

2.1 INFLUÈNCIA DE L'INTERVAL D'OBTENCIÓ DE MOSTRES EN L'ESTIMACIÓ DELS COMPONENTS DE LA VARIABILITAT BIOLÒGICA

Un dels objectius d'aquesta tesi és determinar si els resultats analítics obtinguts a partir del protocol assistencial de seguiment del pacient posttrasplantat renal es podrien utilitzar per a preveure les seves possibles alteracions funcionals.

Podem veure que al protocol assistencial de seguiment del pacient trasplantat renal les mostres s'obtenen en diferents intervals de temps. Per altra banda, els estudis de variabilitat biològica suggereixen que els intervals d'obtenció de les mostres siguin iguals (3).

El fet que els temps d'obtenció de les mostres en els pacients estudiats sigui diferent en cadascun es deu al fet que aquest estudi es realitza en una situació clínica, "en un cert estat de salut", que s'ha de valorar d'una manera diferent que un estudi amb persones sanes.

A la Taula 1 s'expressen la mitjana aritmètica i els coeficients de variació biològica intraindividual més analítica (CV_{i+a}) obtinguts en els dos grups de pacients (grup A, amb intervals de temps iguals, d'obtenció de les mostres) i (grup B, amb intervals desiguals). No es troben diferències significatives entre els dos grups de pacients entre les variàncies intraindividual més

analítica per a cap dels constituents estudiats. Això indica que la periodicitat en l'obtenció de les mostres té poca influència en l'estimació dels components de la variabilitat biològica. La variància intraindividual més analítica s'expressa com a coeficient de variació (CV_{i+a}).

Taula 1. Mitjana aritmètica i coeficients de variació biològica intraindividual més analítica dels pacients amb interval de temps d'obtenció de les mostres igual (grup A) i desigual (grup B).

Constituent	Unitats	Mitjana aritmètica		CV_{i+a} %	
		Grup A	Grup B	Grup A	Grup B
Creatinina	$\mu\text{mol/L}$	148	128	9.2	11.7
Urea	mmol/L	11.7	9.8	12.1	13.8
Urats	$\mu\text{mol/L}$	415	368	8.6	12.0
Ió Sodi	mmol/L	141	140	1.6	1.6
Ió Potassi	mmol/L	4.46	4.59	6.5	6.8
Clorur	mmol/L	108.6	109.3	3.0	3.0

Per investigar si l'amplitud de l'interval d'obtenció de les mostres influencia els resultats de la variabilitat biològica, s'ha estudiat l'associació entre els valors de CV_{i+a} i la mitjana aritmètica dels intervals de temps entre les 8 determinacions seriadades obtingudes en el període de màxima estabilitat per cada pacient i per cada constituent. Els valors de CV_{i+a} no s'incrementen significativament amb intervals de temps d'obtenció de mostres més llargs en cap dels constituents estudiats.

Taula 2. Relació entre CV_{i+a} i els intervals de temps d'obtenció de les mostres

Constituent	r	$CV_{i+a}(\%)$ (↑)	X_{Temps}	$CV_{i+a}(\%)$ (↓)	X_{Temps}
Creatinina	0.0639	23.9	22	4.2	34
Urea	0.1483	32.3	25	5.1	34
Urats	-0.0549	24.3	14	3.7	24
Ió Sodi	0.0288	3.1	14	0.6	34
Ió Potassi	0.0607	13.6	14	4.0	14
Clorur	0.1202	4.6	14	1.1	14

r Coeficient de correlació

X_{Temps} Mitjana dels intervals de temps d'obtenció de les mostres (dies)

$CV_{i+a}(\%)$ (↑) El més alt

$CV_{i+a}(\%)$ (↓) El més baix

La Taula 2 presenta els coeficients de correlació lineal de Pearson (r) entre els CV_{i+a} i la mitjana aritmètica dels intervals de temps d'obtenció de les mostres de cadascun dels 41 pacients pels sis constituents estudiats, en el període d'estabilitat (8 determinacions). Així mateix es presenten els valors dels CV_{i+a} dels diferents constituents i l'interval de temps (expressat en dies) entre determinacions corresponent als pacients que tenen el CV_{i+a} més alt i el més baix. El pacient que presenta un CV_{i+a} més alt no és aquell les mostres del qual s'han obtingut amb uns intervals de temps més amplis i, de manera similar, el pacient que té un CV_{i+a} més baix no és aquell qui se li han obtingut les mostres amb intervals de temps més curts. Això es va confirmar per a tots els constituents de l'estudi.

La comparació dels resultats entre els grups A i B i la falta de correlació entre la variabilitat biològica intraindividual més analítica i la periodicitat en l'obtenció de les mostres demostren que, per estimar els components de la variabilitat biològica, no es necessita que les mostres s'obtinguin en intervals de temps idèntics.

En un estudi amb pacients amb un "cert estat de salut", és a dir, no sans, l'interval de les extraccions no el pot dissenyar l'investigador; no es pot prefixar com en el cas dels estudis amb individus sans. No es poden fer als pacients més determinacions que les sol·licitades pel clínic que els controla, ja que això suposaria més molèsties als pacients i gran insatisfacció.

D'altra banda es planteja un problema d'ètica: s'han de fer més extraccions quan ja hi ha aprovat un protocol clínic de seguiment del pacient?. La resposta és no, perquè s'incrementaria el cost i, sobretot, perquè no és imprescindible obtenir més mostres simplement per igualar els intervals de temps entre determinacions.

S'ha demostrat, doncs, la possibilitat d'obtenir informació fiable de variabilitat biològica derivada de mostres procedents de protocols assistencials de rutina.

Per tant l'objectiu apuntat a l'inici d'aquesta tesi s'ha assolit.

2.2 CÀLCUL DELS COMPONENTS DE LA VARIABILITAT BIOLÒGICA

S'han recopilat estudis de la variabilitat biològica en individus sans en tres articles molt reconeguts (8-10). Molts pocs treballs han estudiat la variabilitat biològica en estats patològics o "no sans". Fraser exposa que els components de la variabilitat biològica intra e interindividual per a determinats constituents, en pacients amb disfunció renal, infart agut de miocardi i embaràs són els mateixos que en els individus sans (28,29),(80).

D'altra banda, Hölzel (24,27) manifesta discrepàncies en situacions patològiques específiques.

Els components de variabilitat biològica s'han estudiat en el total del grup de 41 pacients posttrasplantats renals, després de verificar la hipòtesi que els resultats no són diferents quan les mostres s'obtenen en intervals de temps iguals o desiguals.

La Taula 3 resumeix els components de la variabilitat analítica i biològica trobats en aquest estudi: coeficient de variació analític (CV_a), coeficient de variació biològic intraindividual més analític (CV_{i+a}), coeficient de variació biològic intraindividual (CV_i) i coeficient de variació biològic interindividual (CV_g), així com els índexs d'individualitat (I.I.) obtinguts en els 41 pacients posttrasplantats renals.

Taula 3. Components de variabilitat analítica i biològica obtinguts en el grup de 41 pacients posttrasplantats renals.

Constituent	CV_a %	CV_{i+a} %	CV_i %	CV_g %	I.I.
Creatinina	4.8	12.3	11.5	23.7	0.52
Urea	4.3	15.5	15.3	25.1	0.62
Urats	3.4	13.5	13.2	20.2	0.67
Ió Sodi	1.5	1.8	1.1	1.1	1.69
Ió Potassi	2.0	7.3	7.1	7.3	0.99
Clorur	2.3	3.0	1.8	1.5	1.99

A la Taula 4 es comparen els coeficients de variació biològica intraindividual i interindividual obtinguts en els constituents estudiats entre els individus posttrasplantats renals i els mateixos constituents en els individus sans (10). La comparació de les dades ens indica que la variabilitat biològica en el grup de pacients posttrasplantats renals és més gran respecte a la població d'individus sans.

Taula 4. Comparació variabilitat biològica posttrasplantament renal respecte a individus sans.

Constituent	CV _i %		CV _g %	
	PT renals	Sans	PT renals	Sans
Creatinina	11.5	4.3	23.7	12.9
Urea	15.3	12.3	25.1	18.3
Urats	13.2	8.6	20.2	17.2
Ió Sodi	1.1	0.7	1.1	1.0
Ió Potassi	7.1	4.8	7.3	5.6
Clorur	1.8	1.2	1.5	1.5

Les diferències de la variabilitat biològica entre els pacients posttrasplantats renals i els individus sans es consideren lògiques en persones que treballen amb un ronyó trasplantat. La resposta de l'organisme a l'empelt és variada; això comporta que el punt d'equilibri sigui diferent i que la regulació homeostàtica sigui més dèbil al pacient posttrasplantat que a l'individu sa.

Segons Fraser (65) si els constituents en estudi estan afectats per la patologia, aquesta patologia és crònica i l'estat de la malaltia és estable, hi ha evidència que la variabilitat biològica intraindividual és de la mateixa

magnitud que en una població sana quan s'expressa en coeficients de variació. L'estat homeostàtic ha canviat, probablement degut a la patologia, però la variació al voltant d'aquest punt no.

En els nostres resultats podem constatar que la variabilitat biològica intraindividual en el posttrasplantament renal és diferent que en els individus sans per els constituents estudiats. Cal destacar sobretot: creatinina, urats, urea i ió potassi. Probablement, pel fet que es tracta d'una patologia aguda (pacient amb una patologia renal molt avançada a qui s'ha modificat el seu estat per mitjà del trasplantament d'un ronyó), l'equilibri homeostàtic en el pacient posttrasplantat renal ha variat, el nou estat d'equilibri després del trasplantament no és encara el mateix que el d'una persona sana.

Durant la realització d'aquesta tesi hi ha hagut un canvi d'analitzador al laboratori. Tot i que els mètodes i els procediments no han sofert canvis, això s'ha tingut en compte a l'hora de calcular la variabilitat biològica intraindividual, restant de la variabilitat biològica intraindividual més analítica la variabilitat analítica calculada amb les dades de l'aparell pertinent.

Per a tots els constituents estudiats el CV_a és inferior a la meitat del CV_i , que és el límit de tolerància àmpliament acceptat (3,11) (excepte pel clorur i per l'ió sodi), i es demostra així que la utilització de les dades analítiques en "temps real" és apropiada per a estudiar variabilitat biològica. Browning (21) recomana que en els estudis de variabilitat biològica el component analític hauria de ser inferior al 20% de la variància total; aquesta condició es compleix en aquest treball. Les dificultats analítiques per al clorur i per a l'ió sodi són similars a les trobades per altres autors en diferents estudis de variabilitat biològica (28,29).

L'índex d'individualitat dóna una idea de quins constituents són apropiats com indicadors primerencs d'una evolució negativa en situacions patològiques. Els constituents que presenten un índex d'individualitat inferior a 0,6 (forta individualitat) són idonis per a monitoritzar pacients, mentre que els constituents que tenen un índex d'individualitat superior a 1,4 són útils

per a comparar dades d'un sol individu amb els valors de referència poblacionals (3).

Els índexs d'individualitat obtinguts pels ions sodi, potassi i clorur són propers al valor de 1,4; això ens indica que les dades d'un individu han de ser comparades amb els valors de referència poblacionals.

Creatinina, urats i urea, amb un índex d'individualitat aproximat de 0,6 són apropiats pel seguiment o monitorització dels pacients posttrasplantats renals . En aquest cas és important aplicar el càlcul que permet identificar canvis significatius entre resultats consecutius (valor de referència d'un canvi, VRC).

**VALORS DE REFERÈNCIA D'UN CANVI (VRC) EN EL
SEGUIMENT DEL POSTTRASPLANTAMENT RENAL**

3.1 VALORS DE REFERÈNCIA D'UN CANVI (VRC) DELS CONSTITUENTS QUE TENEN UTILITAT EN EL SEGUIMENT DEL POSTTRASPLANTAMENT RENAL

3.1.1 Comprovació d'independència entre constituents

Quan en un “cert estat de salut”, ens trobem en un període d'estabilitat, i dos constituents actuen independentment un de l'altre, és a dir, increments de la concentració de creatinina no pressuposen increments de la concentració d'urats o al revés; i per altra banda comprovem en un moment determinat que l'associació entre aquests dos constituents es fa evident, és a dir, que increments de creatinina es corresponen amb increments d'urats, això ens indicarà que pot haver-hi algun canvi significatiu en l'evolució del pacient. Si això en diferents casos i en les mateixes circumstàncies, es fa evident, pot significar un bon indicador de previsió de complicacions en aquest “cert estat de salut”. Per poder comprovar aquesta hipòtesi s'ha estudiat l'associació dels constituents dos a dos.

Associant resultats seriatos dels tres constituents (creatinina, urea i urats) dos a dos, i calculant el coeficient de correlació lineal de Pearson (r) els parells creatinina/urea i urea/urats van donar valors de (r) superiors a 0.50 en la majoria dels pacients. Per altra banda el parell creatinina/urats va donar valors de (r) simètricament distribuïts al voltant de zero en una gran part dels pacients. Aquest fet suggereix independència entre els resultats de creatinina i urats en sèrum en el posttrasplantament renal durant el període d'estabilitat.

3.1.2 Càlcul del valor de referència d'un canvi

Els valors de referència d'un canvi (VRC) per a creatinina i urats es van calcular a diferents nivells de probabilitat segons la fórmula expressada a Material i mètodes, una vegada comprovat que els resultats de les variàncies intraindividual més analítica dels 41 pacients per a creatinina i urats segueixen una distribució normal.

L'aplicació de la fórmula amb uns valors de (CV_{i+a}) per a creatinina (12.3%) i urats (13.5%), a diferents nivells de probabilitat d'error, es presenten a la Taula 5.

Per exemple: utilitzant un factor $z_p = 1.04$ s'obtenen VRCs de 18.1% per a creatinina i de 19.8% per a urats.

Si s'aplica el (VRC) per un sol constituent la probabilitat d'error és una, i disminueix molt quan s'aplica per a dos constituents independents combinats.

Taula 5. Probabilitats teòriques d'obtenir resultats positius falsos (PF) quan apliquem els VRCs, % de creatinina i urats per varis z_p -valors (només per increments) utilitzant un sol constituent PF(1) o dos constituents combinats PF(2).

Creatinina (VRC,%)	Urats (VRC,%)	Z_p	PF (1)	PF (2)
28.6	31.4	1.65	5%	0.25 %
18.1	19.8	1.04	15%	2.25 %
14.6	16.0	0.84	20%	4.00 %

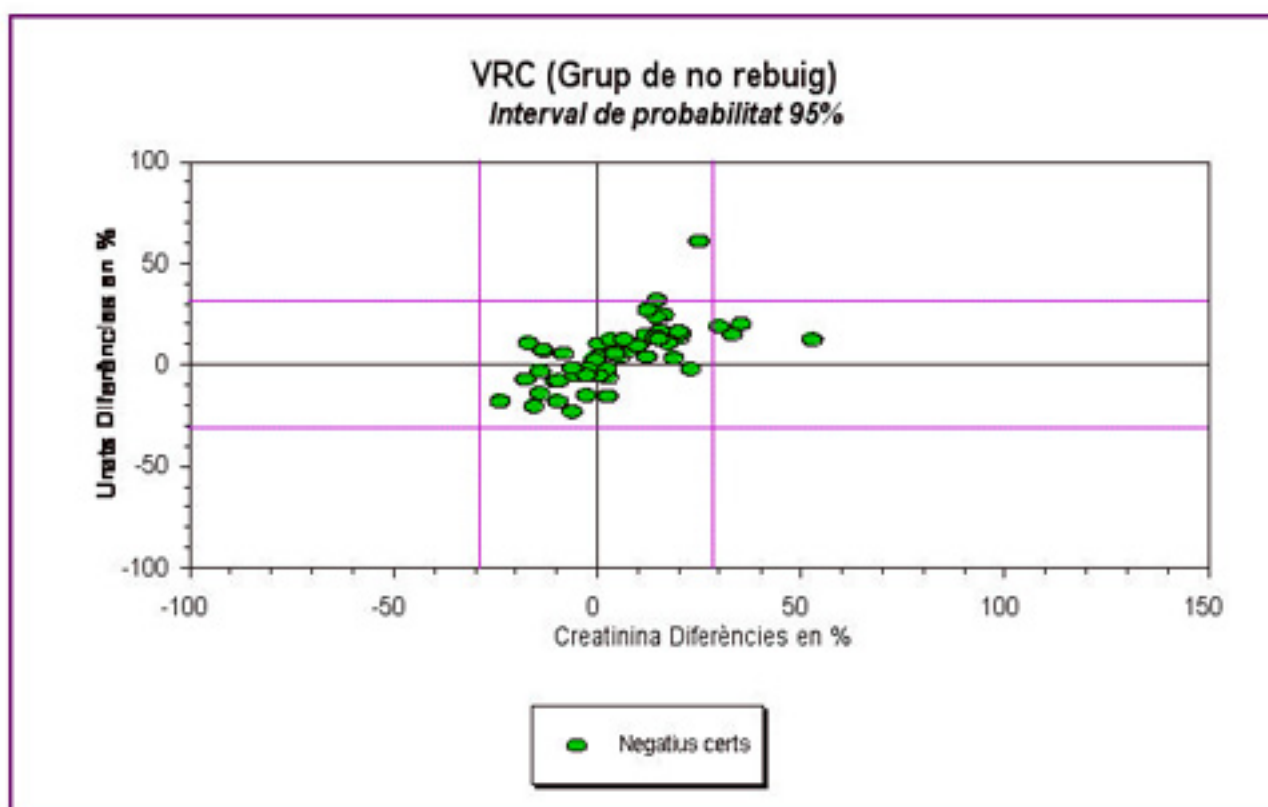
Per exemple: utilitzant el factor $z_p = 1.04$ (prova unilateral) la probabilitat d'obtenir resultats positius falsos per un constituent és de 15%. Per tant, poden esperar-se 3 resultats positius falsos de mitjana per cada 20 resultats. Per a dos constituents independents combinats la probabilitat d'obtenir resultats positius falsos (PF) és de $3/20 \times 3/20 = 9/400 = 0.0225$, o 2.25%, és a dir, disminueix molt més.

3.2 VALIDESA DIAGNÒSTICA DELS VRC

A la Figura 5 (a-c) es representen les diferències expressades en percentatges entre resultats consecutius per a creatinina i urats en el grup de 57 pacients "grup de no rebuig". Les línies horitzontals i verticals als eixos de coordenades corresponen als valors expressats amb signe positiu i negatiu dels VRCs per a creatinina i urats respectivament, utilitzant les predeterminades i teòriques probabilitats d'obtenir resultats PF de 0.25% (interval de probabilitat del 95% per cadascun) (figura 5a), de 2.25% (interval de probabilitat del 85% per cadascun) (figura 5b) i de 4.0% (interval de probabilitat del 80% per cadascun) (figura 5c).

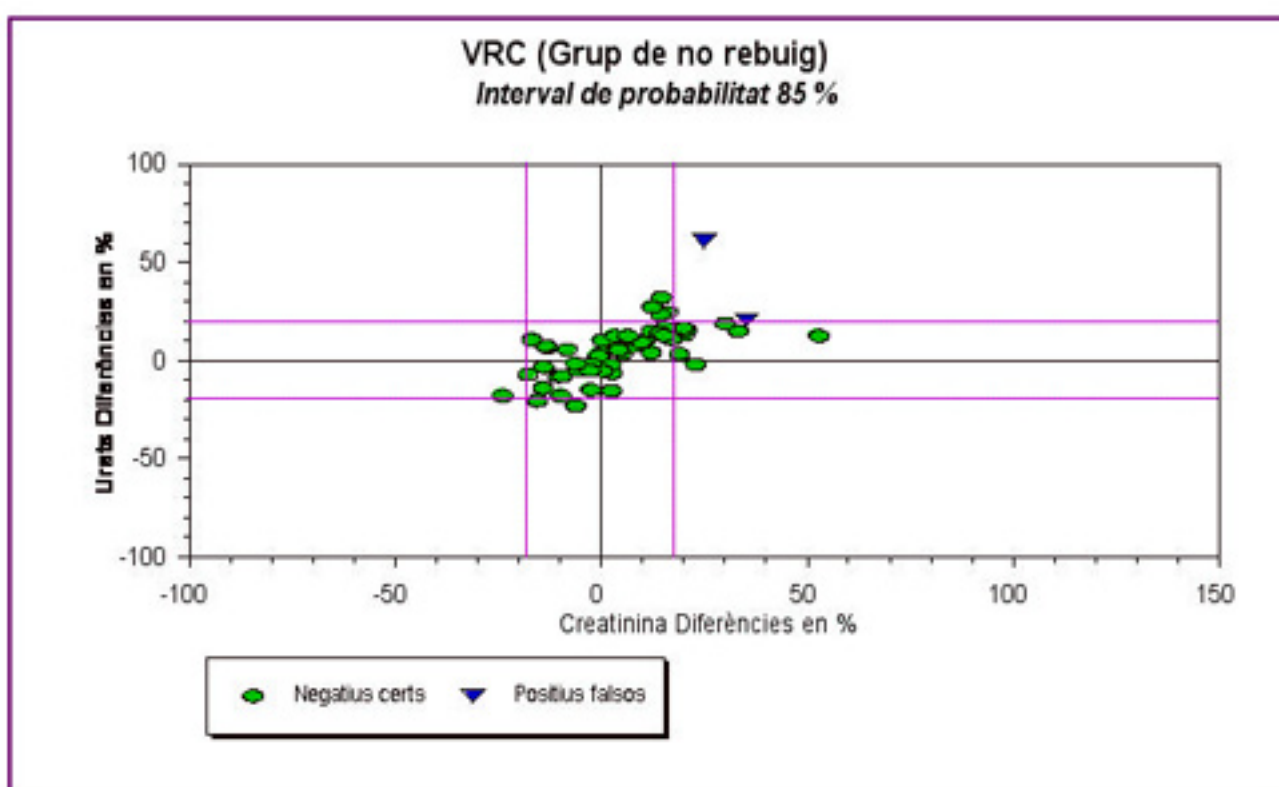
Els triangles invertits representen diferències de resultats consecutius més altes que el VRC calculat combinant creatinina i urats, i indiquen resultats positius falsos (PF). Els cercles plens indiquen els resultats negatius certs (NC) obtinguts en aquest grup de pacients. Per tal de simplificar la figura, només s'ha representat una diferència entre valors consecutius per a cada pacient, escollida aleatòriament dins el període d'estabilitat.

Figura 5a . Valors de referència d'un canvi, "grup de no rebutj" a un interval de probabilitat del 95% per a creatinina i urats combinats.



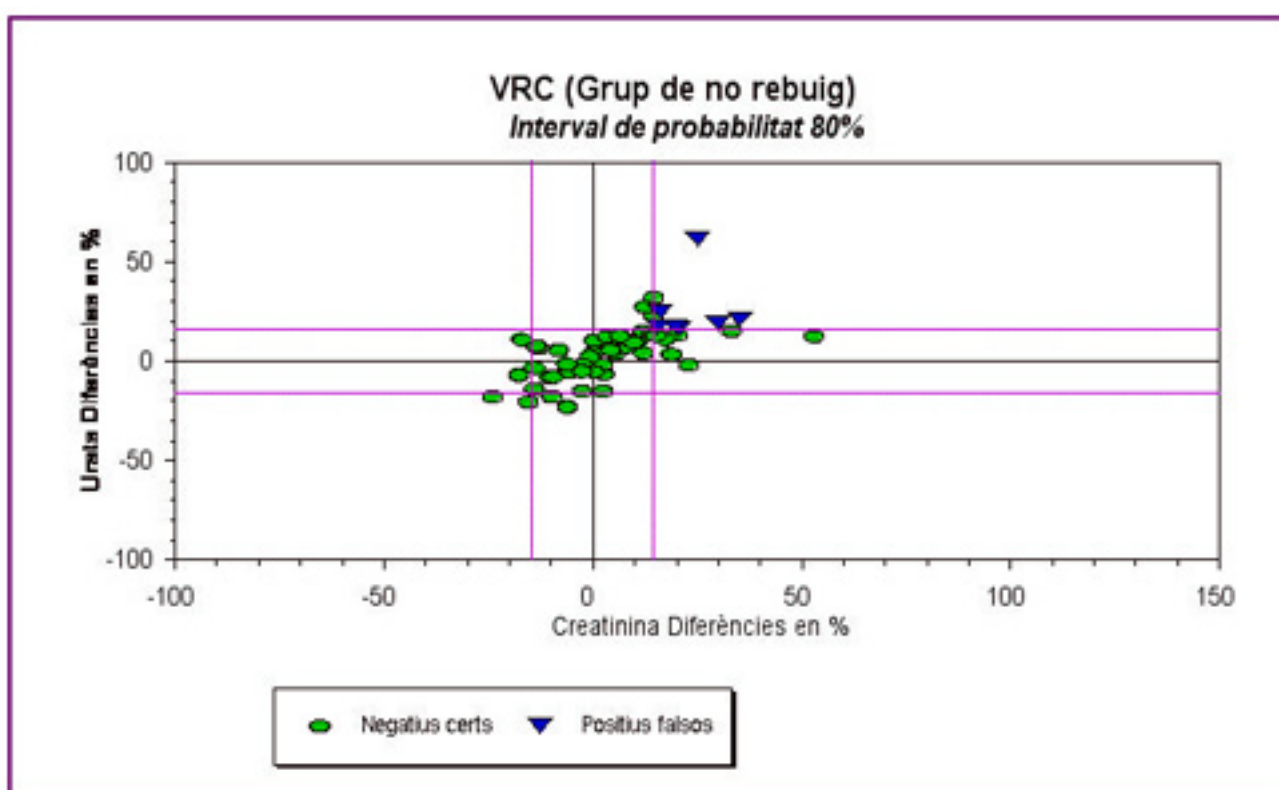
- NC (resultats negatius certs)

Figura 5b . Valors de referència d'un canvi, "grup de no rebut" a un interval de probabilitat del 85% per a creatinina i urats combinats.



- _ PF (resultats positius falsos)
- NC (resultats negatius certs)

Figura 5c . Valors de referència d'un canvi, "grup de no rebuig" a un interval de probabilitat del 80% per a creatinina i urats combinats.

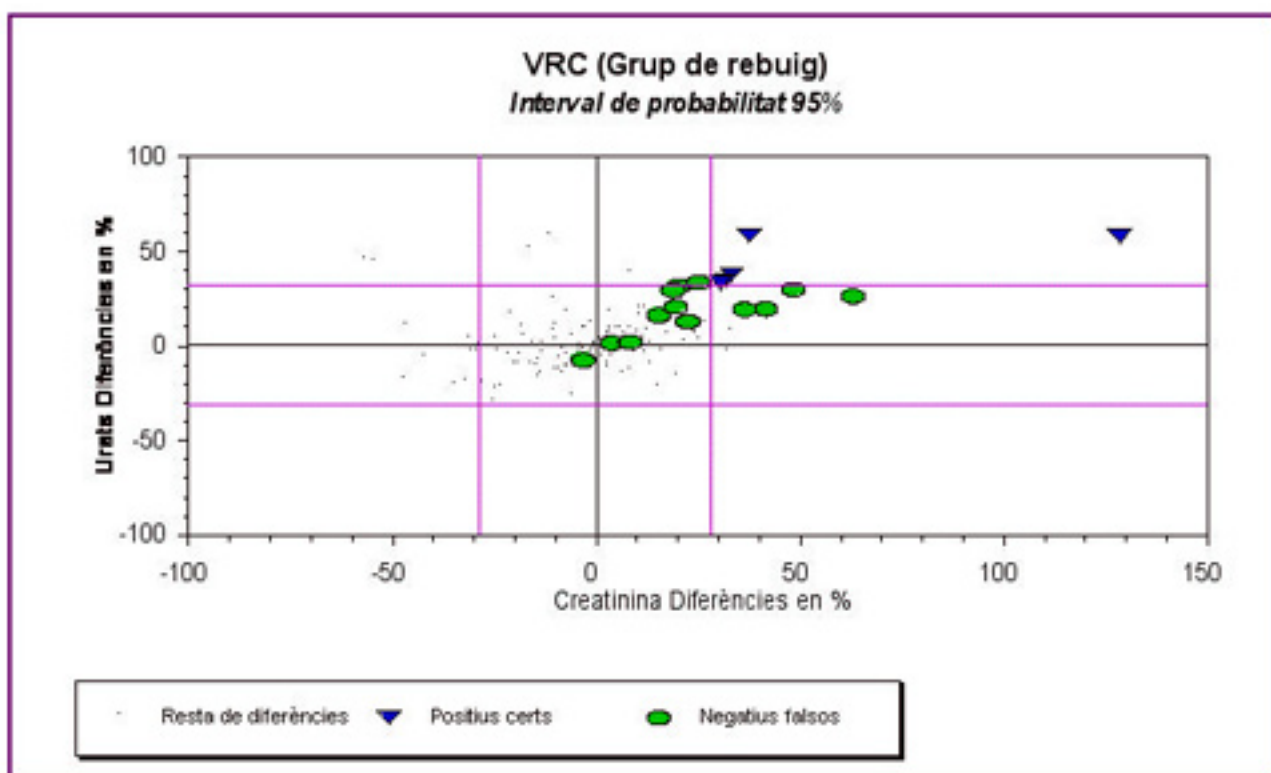


- PF (resultats positius falsos)
- NC (resultats negatius certs)

De la mateixa manera, a la Figura 6 (a-c) es representen les diferències expressades en percentatges entre resultats consecutius per a creatinina i urats en el grup de 18 pacients “grup de rebuig”.

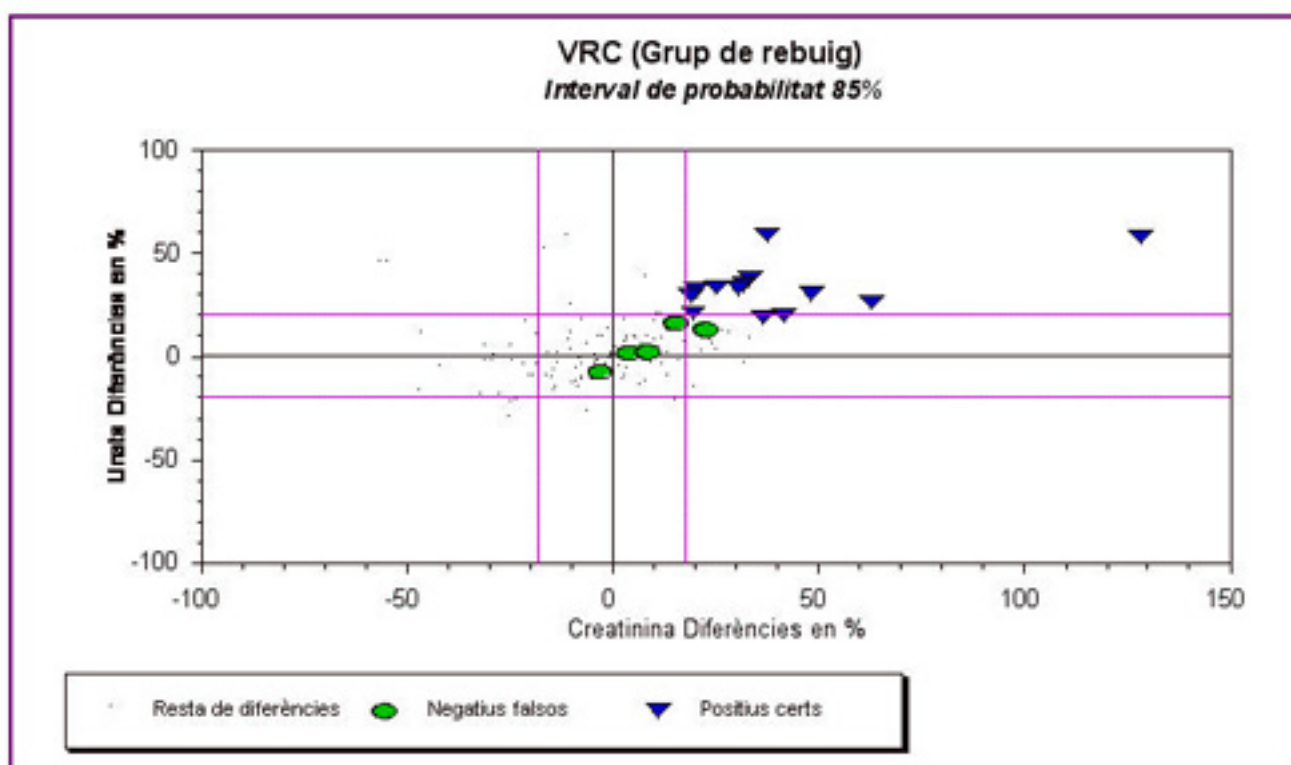
Els triangles invertits representen diferències de resultats consecutius més altes que el VRC calculat combinant creatinina i urats, indicant els resultats positius certs (PC). Els cercles plens indiquen els resultats negatius falsos (NF) i els cercles buits corresponen a la resta de diferències consecutives combinades obtingudes per aquest grup de pacients.

Figura 6a . Valors de referència d'un canvi, "grup de rebuig" a un interval de probabilitat del 95% per a creatinina i urats combinats.



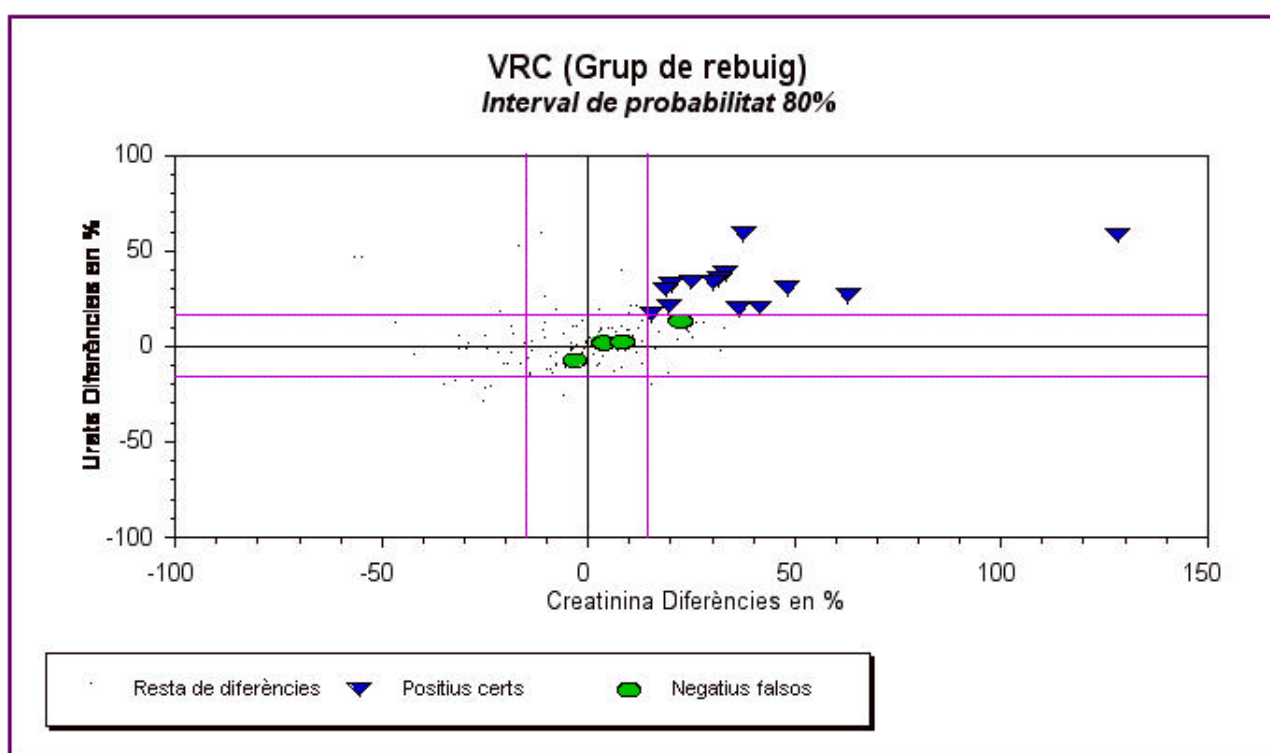
- NF (resultats negatius falsos)
- PC (resultats positius certs)
- Resta de diferències.

Figura 6b . Valors de referència d'un canvi, "grup de rebuig" a un interval de probabilitat del 85% per a creatinina i urats combinats.



- NF (resultats negatius falsos)
- PC (resultats positius certs)
- Resta de diferències.

Figura 6c . Valors de referència d'un canvi, "grup de rebuig" a un interval de probabilitat del 80% per a creatinina i urats combinats.



- NF (resultats negatius falsos)
- PC (resultats positius certs)
- Resta de diferències.

A la Taula 6 s'expressa la relació entre els diferents senyals (+/-) obtinguts dels pacients posttrasplantats renals a diferents intervals de probabilitat (95, 85, 80%). Per mitjà d'aquests senyals es calcula la sensibilitat i l'especificitat, així com els valors predictius positius i negatius.

Taula 6. Relació entre els diferents senyals (+/-) obtinguts dels pacients posttrasplantats renals a diferents intervals de probabilitat.

Interval de probabilitat	Senyal	Rebuigs	No rebuigs
		+	-
95%	+	5 PC	0 PF
	-	13 NF	57 NC
85%	+	13 PC	2 PF
	-	5 NF	55 NC
80%	+	14 PC	7 PF
	-	4 NF	50 NC

La Taula 7 recull els càlculs de la sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positius i negatius segons la prevalença de rebuig agut (0.24) en els pacients amb un curt període d'estabilitat clínica inclosos en aquest estudi; pels intervals de probabilitat 95%, 85% i 80%.

Taula 7. Validesa diagnòstica a tres intervals de probabilitat.

<i>Prevalença = 0.24 a</i>	<i>Interval probabilitat 95%</i>	<i>Intervals de confiança(95%)</i>
Sensibilitat	0.278	(0.071 – 0.485)
Especificitat	1.000	(1.000 – 1.000)
Valor predictiu positiu	1.000	(1.000 – 1.000)
Valor predictiu negatiu	0.814	(0.723 – 0.905)
<i>Prevalença = 0.24 a</i>	<i>Interval probabilitat 85%</i>	<i>Intervals de confiança(95%)</i>
Sensibilitat	0.722	(0.515 – 0.929)
Especificitat	0.965	(0.917 – 1.000)
Valor predictiu positiu	0.867	(0.695 – 1.000)
Valor predictiu negatiu	0.917	(0.847 – 0.987)
<i>Prevalença = 0.24 a</i>	<i>Interval probabilitat 80%</i>	<i>Intervals de confiança(95%)</i>
Sensibilitat	0.778	(0.586 – 0.970)
Especificitat	0.877	(0.792 – 0.962)
Valor predictiu positiu	0.667	(0.465 – 0.868)
Valor predictiu negatiu	0.926	(0.856 – 0.996)

Així doncs, si apliquem el primer interval de probabilitat del 95% que donarà uns VRCs del 28,6% per creatinina i 31.4% d'urats, la sensibilitat 0.278 (0.071-0.485) és molt baixa. Únicament detectem 5 casos sobre el total de 18. És a dir, tenim molts resultats negatius falsos. Per contra, l'especificitat 1.000 (1.000-1.000) és molt alta ja que no tenim cap resultat positiu fals.

Si apliquem el segon interval de probabilitat del 85%, obtenim uns VRCs del 18.1% per creatinina i 19.8% per urats. La sensibilitat de 0.722 (0.515-0.929) és bona, i l'especificitat de 0.965 (0.917-1.000) també ho és. S'han detectat 13 casos sobre 18 i pel que fa a l'especificitat només tenim 2 casos PF respecte a 57.

Al tercer cas amb l'interval de probabilitat del 80%, obtenim la sensibilitat més alta que en el segon cas 0.778 (0.586-0.970) amb 14 casos PC respecte a 18. Pel que fa a l'especificitat de 0.877 (0.792-0.962), disminueix respecte al segon cas, amb 7 casos PF respecte a 57.

De tot això podem deduir que si apliquem el segon interval de probabilitat de 85%, la resposta obtinguda és millor, ja que si bé respecte al tercer nivell es guanya un sol cas PC, (per altra banda) obtenim 5 casos més PF.

Si apliquem els altres índex de validesa -valors predictius positiu i negatiu- podem veure que el valor predictiu positiu és més elevat quan l'interval de probabilitat és del 85%, (0.867 (0.695-1.000) respecte a 0.667 (0.465-0.868)). Es a dir, detectem més casos positius certs respecte al total de resultats positius en el segon interval que en el tercer. Hem de tenir en compte que aquestes probabilitats postprova corresponen a la probabilitat preprova de l'estudi $18/75=0.24$ la prevalença, i no serien aplicables a altres situacions.

Si apliquem els quocients de probabilitat positius i negatius els quals són índexs, que engloben la sensibilitat i l'especificitat e independents de la probabilitat preprova podrem calcular la probabilitat postprova.

Veiem a la Taula 8 que en el segon cas (interval de probabilitat 85% el QP+ és de 20.58 i en el del 80% és de 6.33) la interpretació del QP+ és que la prova ens dóna més informació quan el resultat és més superior a 1. Pel que fa al QP- ens dóna més informació quan el resultat és més inferior a 1.

Taula 8. Índexs d'utilitat clínica dels VRC combinats.

<i>Interval de probabilitat</i>	<i>Índex</i>	<i>Resultat</i>	<i>Interval de confiança (95%)</i>
85%	QP+	20.58	5.12 – 82.74
	QP-	0.29	0.14 – 0.61
	<i>Probabilitat preprova simulada (0.20) d'un resultat positiu</i>	<i>Probabilitat postprova=</i> 0.84	0.56 – 1.0
	<i>Probabilitat preprova simulada (0.20) d'un resultat negatiu</i>	<i>Probabilitat postprova=</i> 0.07	0.03 – 0.1
80%	QP+	6.33	3.03 – 13.23
	QP-	0.25	0.11 – 0.60
	<i>Probabilitat preprova simulada (0.20) d'un resultat positiu</i>	<i>Probabilitat postprova=</i> 0.61	0.43 – 0.8
	<i>Probabilitat preprova simulada (0.20) d'un resultat negatiu</i>	<i>Probabilitat postprova=</i> 0.06	0.03 – 0.1

Finalment si fem una simulació amb la mateixa probabilitat preprova de 0.20, (Taula 8), veiem que la probabilitat postprova és de 0.84 en l'interval de probabilitat del 85% i, en canvi, és de 0.61 en l'interval de probabilitat del 80%.

Podem fer la següent interpretació:

- Amb l'interval de probabilitat del 85%, *si obtenim un resultat positiu hi ha un 84% de probabilitat de rebuig o complicacions renals; si s'obté un resultat negatiu, un 7% de probabilitat que hi hagi rebuig o complicacions renals.*
- Amb l'interval de probabilitat del 80%, *si el resultat és positiu la probabilitat de rebuig o complicacions renals és del 61%; i si s'obté un resultat negatiu la probabilitat que hi hagi rebuig o complicacions renals és del 6%.*

Podem deduir d'aquests resultats que VRCs de 18.1% per a la creatinina conjuntament amb el 19.8% per urats a un interval de probabilitat del 85%, presenten la millor combinació pel que fa a la sensibilitat, l'especificitat, els valors predictius i els quocients de probabilitat. Així mateix es corrobora la utilitat clínica d'aplicar els VRCs combinats, creatinina i urats en el seguiment dels pacients posttrasplantats renals, amb la finalitat de detectar canvis significatius en l'evolució del pacient.

3.3 CRITERI DELS NEFRÒLEGS I OBJECTIUS CLÍNICS

Amb la finalitat de fer que el VRC sigui útil per preveure crisis en el seguiment del posttrasplantament renal, en aquesta tesi s'han utilitzat enquestes per, d'una banda, determinar quins canvis en la concentració dels diferents constituents bioquímics que s'utilitzen en el seguiment del pacient posttrasplantat renal inciten el clínic a prendre decisions o actuar; i, de l'altra, entendre els raonaments que ells utilitzen per arribar a prendre decisions concretes.

D'acord amb el qüestionari dirigit als nefròlegs obtenim uns resultats que tindrem en compte a l'hora de trobar quin VRC combinat és més adient pel seguiment del pacient posttrasplantat renal.

3.3.1 Qüestions generals

- Els indicadors més utilitzats pel nefròleg per determinar un potencial rebuig agut són l'augment de la concentració de creatinina respecte al seu corresponent resultat previ i l'estat clínic del pacient.
- Les respostes dels especialistes -en ser preguntats per la seva opinió sobre les conseqüències de resultats negatius falsos en la predicció de les crisis- estan relacionades amb la seguretat del pacient i el cost del tractament. Tenint en compte el pacient, la pèrdua de l'empelt suposa el retorn a diàlisi; això implica una despesa elevada tant en el cost de la diàlisi com, sobretot, en desconfort per al pacient.
- Les conseqüències dels resultats positius falsos en la predicció de les crisis estan relacionades amb l' excessiva immunosupressió , que té en el pacient, repercussions com ara l'estrès fisiològic i la susceptibilitat a les infeccions oportunistes. Les consideracions pel que fa al cost depenen de l'immunosupressor utilitzat i de les possibles complicacions degudes a infeccions.
- Els clínics destaquen que els resultats positius falsos han de ser minimitzats.

3.3.2 Qüestions basades en casos clínics

En preguntar als especialistes pel seguiment del posttrasplantament renal basat en casos de pacients reals es va revelar nova informació.

- Una diferència superior al 25% entre dues determinacions consecutives de creatinina és un senyal rellevant de crisi imminent només quan la concentració de creatinina és superior a l'interval de referència.
- Una diferència del 25% entre determinacions seriadades dins de l'interval normal de referència no és considerada un motiu de sospita de rebuig. No obstant això en els nostres casos hi ha alguns pacients que han sofert rebuig i que, valorant aquesta diferència, no s'haurien detectat. Per tant, creiem que els resultats de què disposa el laboratori poden ser utilitzats per prevenir crisis.
- Els clínics no donaven importància als resultats de les concentracions de creatinina i urats combinats.
- Per altra banda els clínics sol·liciten anàlisi d'urats, ja que molts dels immunosupressors (sobretot els anticalcineurínics) són hiperuricemiant. La "gota clínica" és molt freqüent en el pacient trasplantat i a més, la hiperuricèmia junt amb altres dades biològiques com hiperpotasèmia, acidosi hiperclorèmica, etc, és un signe de "toxicitat" associada a aquests fàrmacs. La concentració d'urats en sang, fins ara, no s'utilitza habitualment com marcador-indicador de rebuig agut.

D'acord amb Boyd & Harris (81), per optimitzar la interpretació dels resultats seriat dels pacients és necessària la utilització de valors de referència d'un canvi específics per cada patologia concreta.

Quan el valor de referència d'un canvi s'estableix en una situació clínica específica, les tendències subclíniques cap a una crisi haurien de ser teòricament detectables utilitzant les dades del laboratori (45).

Tanmateix, per què això sigui aplicable per prendre decisions clíniques adients, el concepte de VRC hauria d'incloure el criteri dels especialistes (39,40),(50).

La consideració dels resultats obtinguts en l'enquesta i la seva incorporació en el concepte de VRC permeten donar un valor afegit al simple valor numèric del VRC -basat simplement en el càlcul de la variabilitat analítica i biològica- i, a la vegada, tenir evidència de com impacten les proves diagnòstiques en la presa de decisions clíniques.

Pel que fa als resultats obtinguts de manera rutinària al laboratori, el clínic especialista detalla (en els seves respostes) que, per a detectar crisis potencials en l'evolució del pacient posttrasplantat renal, dóna importància al canvi dels valors de la creatinina superiors al 25% entre determinacions seriades i a l'examen clínic del pacient (en aquest qüestionari no preguntem la valoració pel que fa als resultats dels immunosupressors utilitzats).

Així mateix, de les seves respostes es desprèn també la importància de minimitzar els resultats negatius falsos (màxima sensibilitat), i d'obtenir un mínim de resultats positius falsos, és a dir, incrementar al màxim l'especificitat.

D'aquests resultats es dedueix el valor diagnòstic de la utilització del valor VRC combinat, tenint en compte la importància que suposa incrementar la sensibilitat o l'especificitat. Ja que una bona sensibilitat i especificitat repercuteix en el pacient, i el model ideal per a fer-ho no existeix, aplicar l'interval de probabilitat del 85% seria el que millor resposta contemplaria. Els resultats numèrics així ho manifesten. També ho corroboren les opinions dels clínics, perquè dels resultats de les enquestes es desprèn la importància que té la disminució dels resultats positius falsos. Per tant si passem de l'interval de probabilitat del 85% al del 80% s'obtenen 5 resultats PF més respecte a l'interval de probabilitat del 85%, i la sensibilitat no baixa massa més; és a dir, s'obté 1 cas PC més que l'interval de probabilitat del 85%.

Quan, en la mateixa població de 75 pacients posttrasplantats renals, es compara el criteri del 25% (*les diferències entre dues concentracions de creatinina seriades expressades en percentatges superin el 25%*) utilitzat pels nefròlegs, amb el criteri del VRC combinat (interval de probabilitat del 85%), trobem que el número de rebuigs detectats i el número de resultats negatius falsos són els mateixos (sensibilitat = 0.722; interval de confiança, 0.515-0.929), Taula 7.

No obstant, s'obtenen vuit resultats positius falsos més amb el criteri (>25%) en comparació amb el criteri del VRC combinat.

En el grup de "no rebuig" (n=57), 10 pacients eren falsament classificats amb el criteri del (>25%) i 2 pacients amb el criteri del VRC combinat, i s'obtenien especificitats de 0.825 (interval de confiança, 0.677-0.916) i 0.965 (0.917-1.000), respectivament.

D'aquests resultats podem deduir que quan s'utilitzen VRCs de creatinina i urats combinats per predir crisis, la probabilitat de resultats positius falsos es redueix i s'obté un considerable increment en l'especificitat diagnòstica. A més l'aplicació dels VRC_s afegeix informació en la presa de decisions clíniques.

3.4 APLICACIÓ DEL MODEL VRC COMBINAT

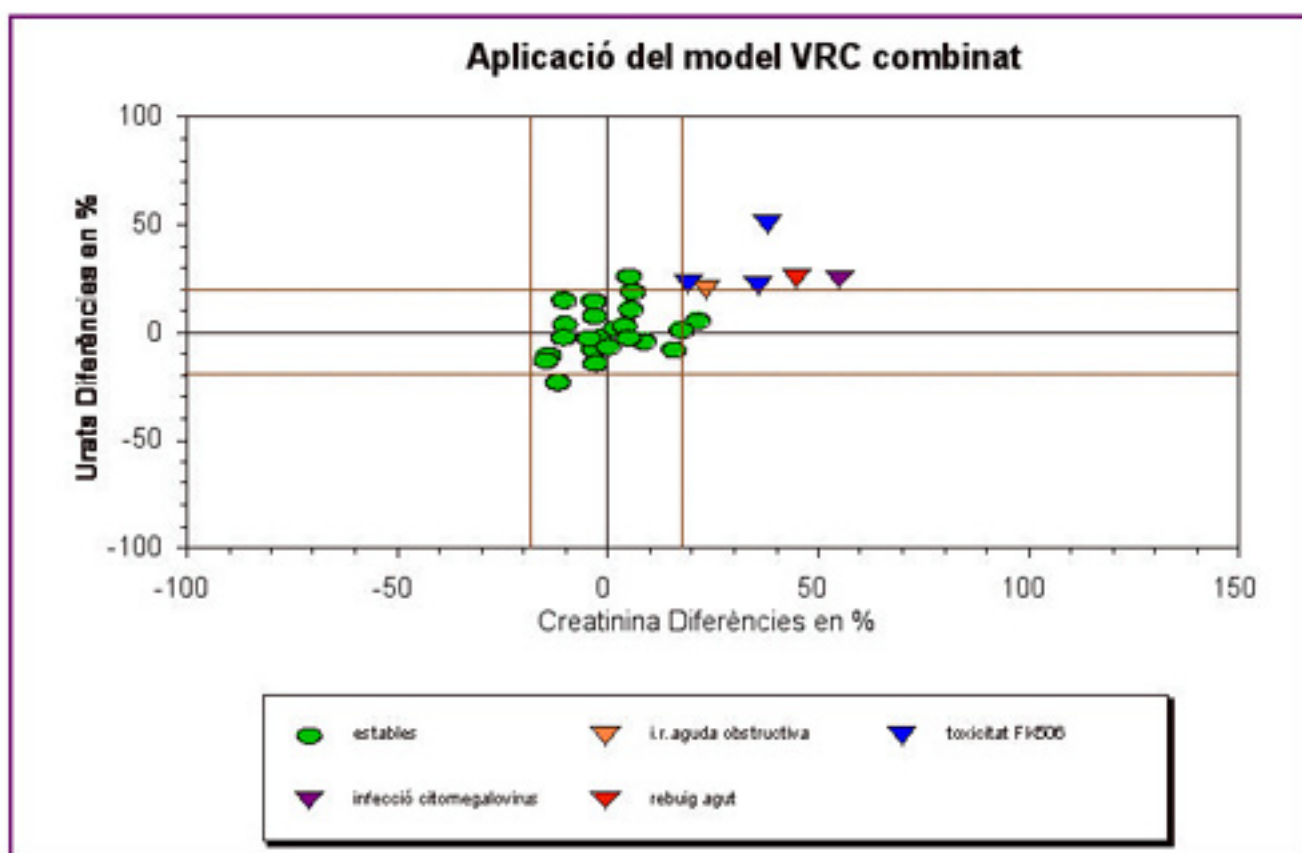
La comprovació del model definit s'ha realitzat en els 28 pacients, inclosos a l'estudi, trasplantats a la unitat de trasplantament renal del nostre hospital en el període d'un any.

Es fa evident en els resultats obtinguts que, en condicions d'estabilitat clínica, hi ha independència entre les concentracions de creatinina i urats, mentre que s'observa associació quan hi ha complicacions en la evolució del pacient.

La representació gràfica dels resultats obtinguts es presenta a la Figura 7, on es registren les diferències (expressades en percentatges) entre resultats consecutius per a creatinina i urats del grup de 28 pacients. Amb la finalitat de simplificar més la figura, es representa una diferència consecutiva combinada, escollida aleatòriament (dins del període d'estabilitat considerat) per als pacients que han evolucionat favorablement, i una diferència consecutiva combinada prèvia a l'inici de les complicacions o rebuig agut per als pacients que han sofert complicacions.

Les línies horitzontals i verticals als eixos de coordenades corresponen als valors (expressats amb signe positiu i negatiu) dels VRC_s per a creatinina (18.1%) i urats (19.8%) respectivament a l'interval de probabilitat del 85%.

Figura 7 . Valors de referència d'un canvi per a creatinina i urats combinats en el grup de comprovació del model.



Pel que fa als resultats que superen els VRC_s representats pels triangles invertits es va comprovar seguidament que corresponien als següents pacients:

- Un pacient al qual es va confirmar rebuig agut per biòpsia renal.
- Un pacient que va presentar deteriorament de la funció renal , per infecció per citomegalovirus.
- Tres pacients als quals van detectar toxicitat per FK506 , i se'ls va haver de disminuir la dosi de l'immunosupressor.
- Un pacient que va presentar deteriorament de la funció renal i es va diagnosticar d'insuficiència renal aguda obstructiva.

La resta de pacients estudiats representats en la Figura 7 pels cercles plens no han presentat des del període de l'estudi fins a l'actualitat signes de deteriorament de la funció renal.

Tot i que amb el tractament amb els nous immunosupressors -micofenolat mofetil i FK506 - s'ha observat una disminució molt important del rebuig agut, comparat amb els protocols de tractament més antics (33), l'aplicació del VRC combinat en el grup de pacients trasplantats manifesta la utilitat d'aquest model en la detecció de complicacions renals i de rebuig agut.

Una limitació del nostre model VRC per a detectar canvis en l'evolució del pacient posttrasplantat renal durant la monitorització és que només pot ser aplicat als pacients que presenten un cert període d' evolució clínica favorable. Valorant la utilitat del model podem destacar aquests punts:

- Precisament és en aquest període quan la vigilància mèdica podria ser més relaxada (el pacient s'ha recuperat de l'operació i es troba bé, les anàlisis són menys freqüents) i, per tant, un marcador bioquímic objectiu i específic podria ser de gran valor.

- Els constituents que utilitzem com indicadors primerencs d'un rebuig agut o bé complicacions renals formen part del protocol bàsic assistencial de seguiment dels pacients posttrasplantats renals i s'analitzen exactament amb la mateixa freqüència. Per tant, la utilització d'aquest model no suposa un cost addicional, ni cap esforç o incomoditat per al pacient (82,83).

Cal tenir en compte, doncs, que les decisions clíniques estan basades en la distinció entre les situacions normals i les patològiques ("no normals"), i que és important l'habilitat del clínic en la interpretació dels diferents graus en què un resultat es separa del valor "normal". Per tant, factors informatius addicionals que es puguin donar a partir d'un resultat del laboratori, com és el fet d'aconseguir la seva presentació en un context rellevant i amb una interpretació complementària, faran que aquell valor sigui més útil (84).

La metodologia utilitzada en aquesta tesi apunta cap a la necessitat de millorar els informes dels resultats del laboratori (50). Caldria, per exemple:

- Incloure en el sistema informàtic del laboratori els càlculs dels "valors de referència d'un canvi" per la combinació de constituents significatius en una determinada patologia.
- Assenyalar d'alguna manera, en l'informe, els resultats de les proves que presentin un VRC significatiu respecte al resultat previ corresponent.
- Incloure en l'informe de resultats un gràfic que mostri l'evolució dels constituents que tinguin un paper crític en la detecció de canvis en el seguiment d'una patologia determinada.

El professional del laboratori pot aportar al clínic una informació que permet interpretar de forma més idònia la situació clínica del pacient; això repercutirà, en definitiva, en una millora assistencial (85).

Per tot això:

- els resultats numèrics s'han de convertir en informació
- cal involucrar-se en la interpretació
- s'ha de maximitzar l'ús de la informació produïda.

Així es millora l'atenció al pacient, es millora l'atenció al clínic, s'estalvien recursos, s'eviten repeticions innecessàries i s'escurcen els temps d'instauració de tractaments.

Per tant, optimitzar la utilització de la gran quantitat de dades analítiques que s'obtenen en el pacient posttrasplantat renal permet orientar adequadament l'actuació mèdica en el seguiment del pacient, fent que la demanda analítica sigui la justa i la informació produïda sigui eficaç i òptima.