

Trasplament

NÚMERO 34 DICIEMBRE 2006

**Adjudicación
premios y becas FCT**

Pág. 13

9º Congreso de la SCT

Programa científico preliminar

Pág. 14

**Plan estratégico OCATT
2004-2007**

Para la obtención de órganos
destinados al trasplante

Pág. 16

EDITORIAL

Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación

Hace décadas que se hizo evidente la necesidad de disponer de un programa que garantizara la calidad de la donación en nuestros hospitales en cuanto a la máxima detección de los posibles donantes de órganos. En 1988, un trabajo multicéntrico entre los hospitales de Cataluña, liderado por los coordinadores de trasplante de estos centros y la coordinadora de Cataluña, facilitó los resultados de un sistema de evaluación de detección de donantes que, además de dar respuesta a la pregunta *¿Lo estamos haciendo bien?*, también resultó ser el motor para que durante los años 90 (ya en funcionamiento la actual ONT) se estudiara y se propusiera el nuevo Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación. Después de 10 años de funcionamiento, el Programa ya ha dado los resultados esperados y actualmente proporciona las tasas de referencia de todo el ámbito estatal. Los hospitales autorizados para la donación y el trasplante de Cataluña se están incorporando lentamente a este sistema de evaluación y un porcentaje importante ha pasado las evaluaciones internas y externas con buenos resultados. Las auditorías y evaluaciones que se realizan dentro del Programa dan muchas respuestas al hospital evaluado, entre las que destacamos: si se detectan todos los casos en que la donación sería posible; cómo evoluciona la donación real de los órganos y cuáles son los puntos débiles que convendría mejorar. La respuesta a la pregunta *¿Detectamos todos los donantes de órganos que tienen potencialidad dentro de nuestros hospitales autorizados?* es afirmativa en todos los centros con las evaluaciones externas realizadas. En relación a la pregunta *¿Cuántos donantes de órganos en muerte encefálica debe tener cada hospital autorizado de Cataluña para asegurar la disminución de nuestras listas de espera?*, la respuesta es que todos los que haya dentro de cada hospital, y todo esto se mide con el Programa de Garantía de Calidad del Proceso de Donación. A lo largo de los últimos 20 años, se observaron fluctuaciones lógicas, tanto en relación a cada hospital como globalmente, en el número de donantes y trasplantes de un año al otro. Cuando esta fluctuación va a la baja, es necesario estudiar las causas y dar alternativas a la donación en muerte encefálica y a las negativas a la donación, pero con la seguridad de que, trabajando con el Programa de Garantía de Calidad, podremos conocer, en cada momento y de forma controlada y comparada, el nivel, la efectividad y la calidad de los programas hospitalarios de obtención y trasplante de órganos.

SUMARIO

TEMA A REVISIÓN

Inmunidad innata..... 2

PREMIO AL MEJOR ARTÍCULO PUBLICADO FCT-2005

Estudio en biopsias de protocolo
del impacto del genotipo de
la ECA en la nefropatía crónica
del trasplante..... 5

ACTUALIDAD

Programa de Garantía de Calidad
en el Proceso de Donación.
Resultados 1999-2004 8

PREMIOS Y BECAS FCT

Adjudicación de premios
y becas FCT..... 13

AGENDA

Agenda de congresos
y eventos 2007 13

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

9º Congreso de la SCT
Programa científico preliminar.... 14

OCATT

El aumento en la obtención
y disponibilidad de órganos
para trasplante, objetivo
estratégico de la OCATT
para el período 2004-2007..... 16

Actividad de donación
y trasplante..... 16

Inmunidad innata

Tradicionalmente se ha venido adjudicando un papel prácticamente exclusivo a la inmunidad adquirida en la respuesta defensiva de los organismos vertebrados frente a los patógenos. Sin embargo, las investigaciones y datos acumulados durante los últimos años han arrojado una nueva luz sobre la llamada inmunidad innata, hasta tal punto que, hoy en día, se considera que ésta no sólo ocupa un lugar esencial en el desarrollo de la inmunidad adquirida, sino que algunos de los elementos involucrados en este tipo de inmunidad también podrían participar, de una u otra manera, en las reacciones inmunológicas relacionadas con el trasplante de órganos.

¿QUÉ ES LA INMUNIDAD INNATA?

Para defenderse de los microorganismos patógenos (virus y bacterias), los animales vertebrados han desarrollado, a lo largo de la evolución, receptores con una alta capacidad de distinguir entre los distintos tipos de moléculas: los receptores de los linfocitos T (TCR) y las inmunoglobulinas (Ig). Estos receptores, fruto de la recombinación entre un número limitado de cortas secuencias de ADN, tienen la capacidad de discriminar, entre miles de moléculas, a aquellas que caracterizan a patógenos concretos por los que previamente hemos sido agredidos, así como la de desencadenar mecanismos de eliminación altamente eficaces. Esto es lo que se conocía como inmunidad "clásica" y que hoy en día se entiende como inmunidad adaptativa.

Los vertebrados han desarrollado este sofisticado sistema de reconocimiento como consecuencia de un largo proceso de evolución y selección. En los inicios de la evolución biológica, los organismos multicelulares disponían exclusivamente de receptores de señales de peligro, mucho más elementales y que únicamente eran capaces de identificar la presencia de determinadas moléculas presentes en los patógenos pero ausentes en los vertebrados: los llamados PRR (*Patern Recognition Receptors*). Se trata de receptores que identificaban patrones moleculares asociados a patógenos, los PAMP (*Pathogen Associated Molecular*

Patterns), también llamados MAMP (*Microorganism Associated Molecular Patterns*).

Muchos de estos receptores se han conservado y han evolucionado a lo largo de los milenios; y desde antiguo se conoce su capacidad de desencadenar mecanismos defensivos más o menos inespecíficos y de una eficacia defensiva relativamente baja. Por ello, estos mecanismos se consideraban hasta ahora como reliquias evolutivas, útiles pero inespecíficas e ineficaces. Sin embargo, durante los últimos años se han obtenido y analizado numerosos datos experimentales que sugieren algo nuevo: que estos receptores innatos de peligro son determinantes en la activación

y orientación de la respuesta inmunológica adaptativa clásica (es decir, la de los linfocitos B y T, con sus Ig y TCR).

La inmunidad adaptativa es el resultado de la adaptación a nuestro particular microcosmos de patógenos. Su principal elemento diferencial es la capacidad de desarrollar segundas respuestas de una forma más rápida y eficaz que la inmunidad primitiva. Tal capacidad ha sobrevenido gracias a la propiedad de conservar en la memoria receptores específicos (Ig y TCR) que se han desarrollado como fruto de la recombinación de pequeñas porciones de ADN. Estos receptores, que identifican pequeñas peculiaridades moleculares características del patógeno atacante, se desarrollan básicamente después del nacimiento como adaptación especializada a los patógenos concretos por los que somos agredidos.

En contraposición, la inmunidad innata engloba al conjunto de receptores de señales de peligro que

Los receptores innatos de peligro son determinantes en la activación y orientación de la respuesta inmunológica adaptativa clásica.

Tabla 1

Diferencias entre inmunidad innata e inmunidad adaptativa

	Innata	Adaptativa
Codificación	Definida en el ADN fetal	Recombinación del ADN posnatal
Requerimientos	No precisa aprendizaje	Requiere aprendizaje
Respuesta	Rápida (minutos u horas)	Lenta (días)
Eficacia	No mejora con la experiencia	Mejora con la experiencia
Discrimina	Un número limitado moléculas	Un número ilimitado de moléculas
Receptores	PRR: TLR, MBL, etc.	Ig, TCR
Distribución	Todas las células con mismo receptor	En cada clon existe un receptor específico

IMPLICACIONES DE LA INMUNIDAD INNATA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

Por todo lo dicho, podría interpretarse que la inmunidad innata sólo afecta al universo de la interacción entre patógenos y huésped y que, por lo tanto, no debería incidir sobre la supervivencia de los alotrasplantes, que, por definición, carecen de PAMP reconocibles por PRR. Sin embargo, quedan algunas preguntas pendientes de una respuesta definitiva:

- ¿Son los enfermos inmunodeprimidos más dependientes de la inmunidad innata para hacer frente a sus infecciones que los individuos no inmunodeprimidos?
- ¿Podrían señales inespecíficas de peligro, generadas por los patógenos a través de los PRR, modificar la respuesta inmunológica de rechazo al órgano injertado?
- ¿Es posible que proteínas intracelulares liberadas debido al daño celular durante el proceso de isquemia-reperfusión actúen como señales de peligro activadoras de la respuesta inmunológica alogénica?

Si la respuesta a la primera de las preguntas es afirmativa, entonces las situaciones de déficit de inmunidad innata, intrascendentes en individuos con la inmunidad adaptativa inalterada, podrían ser determinantes en la susceptibilidad de los inmunodeprimidos a determinadas infecciones.

En caso de que la respuesta a la segunda pregunta sea afirmativa, entonces el tratamiento de ciertos procesos en el órgano injertado debería abordarse considerando este posible factor desencadenante.

Por último, si la tercera pregunta tiene una respuesta afirmativa, los fenómenos ocurridos durante los primeros momentos posreperfusión podrían ser decisivos para determinar la posterior respuesta inmunológica y, si esto es así, intervenciones puntuales durante el proceso de incorporación al flujo sanguíneo del órgano injertado podrían tener consecuencias incluso a medio o largo plazo.

El primero de los problemas es el más fácilmente abordable, y de hecho existen numerosos estudios sobre polimorfismos de componentes de la inmunidad innata y susceptibilidad a la infección en diferentes circunstancias. Se dispone de una curiosa base de datos sobre este aspecto:

<http://innateimmunity.net/./PGAs/Innatelmmunity>.

Los otros dos puntos son menos fáciles de abordar, pero la moneda no tiene por qué haber caído donde alumbró el farol.

vienen codificados en el ADN y que ya están presentes en la vida fetal (Tabla 1). Pues bien: se está demostrando que estas señales de peligro son imprescindibles para que la inmunidad adaptativa identifique qué patógenos son merecedores de una respuesta específica adaptativa y para diferenciarlos de otros microorganismos no patógenos o incluso de los elementos propios.

Todo indica que los elementos de la inmunidad innata, más que restos evolutivos, son elementos esenciales para el desarrollo de la inmunidad adaptativa.

Además de los PAMP asociados a virus, bacterias o parásitos, también se incluye en la inmunidad innata a los receptores para otros marcadores indirectos de peligro, como aquellos que detectan moléculas

derivadas del sufrimiento o muerte celular. Otros signos de “peligrosa anormalidad”, como pueden ser la falta de expresión de moléculas HLA-I en la

membrana celular detectadas por receptores no polimórficos de las células NK, también entran parcialmente en la clasificación de inmunidad innata. El bloqueo de la expresión de HLA-I en la membrana hace a las células infectadas

menos susceptibles a la eliminación por los linfocitos T citotóxicos, lo que constituye un mecanismo de evasión de la respuesta inmunológica utilizado por algunos virus.

COMPONENTES PRINCIPALES DE LA INMUNIDAD INNATA

1. TLR (*Toll Like Receptors*).

Son los PRR mejor conocidos. Se han descrito 11 distintos (TLR 1 a 11), con diferentes dianas (Tabla 2). Se expresan principalmente en células presentadoras del antígeno (APC), linfocitos B y células epiteliales y endoteliales. Pueden encontrarse en la membrana celular (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 11) o en el citoplasma (endosoma) (TLR 3, 7, 8, 9). Poseen diferentes vías de transducción de señales en las que habitualmente participan MyD88 e IPS-1 y que generalmente finalizan en la activación de la producción de interferón (IFN) alfa y beta, importantes bloqueadores de la replicación viral. También activan la producción de otras citocinas necesarias para la respuesta inmunitaria adaptativa.

2. Vías “no clásicas” del complemento. Existen elementos del complemento capaces de ser activados por los PAMP con capacidad para activar la cascada del complemento en ausencia de reconocimiento antígeno-anticuerpo: constituyen básicamente las llamadas vía de las lectinas y vía alternativa del complemento. En la vía de las lectinas, *la mannose-binding lectin*, al reconocer residuos de manosa en las membranas bacterianas, recluta otras proteínas solubles, como MASP-1 y MASP-2; el conjunto activa C3b, facilitando la opsonización de los patógenos.

3. Defensinas. Son moléculas efectoras de la inmunidad innata, constituidas por pequeños péptidos producidos por leucocitos y células epiteliales, que actúan sobre virus, bacterias y hongos interfiriendo con sus receptores de membrana o con su replicación, pero también sobre las células del huésped, reclutando y activando células necesarias en la respuesta adaptativa. Las defensinas incluyen varios tipos: 1) *Human α Defensins* (HD 5 y 6) y HNP (*Human Neutrophil Peptide*) 1-4; 2) *Human β Defensins* (HBD 1-4) y 3) *Human θ Defensins* (RTD 1-3). Algunas tienen una producción espontánea (HNP 1-4); otras (HBD 1-4) son inducibles por lipopolisacáridos y peptidoglicanos presentes en las membranas de los patógenos.

¿PARA QUÉ SIRVE LA INMUNIDAD INNATA?

La principal función de los PRR es actuar como señales de peligro sobre macrófagos, endotelios y epitelios. En los macrófagos, los PRR promueven su activación y maduración a células dendríticas, induciendo: 1) CD80 y CD86, lo que permite que

Tabla 2

PAMP reconocidos por TLR de la inmunidad innata

PAMP	Presente en	Receptor
Lipopolisacáridos (LPS)	Gram negativos	TLR4
Lipoproteínas	Bacterias	TLR1, TLR2, TLR6
Flagelina	Bacterias	TLR5
Profilina	E. coli, etc.	TLR11
ARN doble cadena	Virus	TLR3
ADN libre no metilado en CpG	Virus, bacterias	TLR7, TLR9

proporcionen “segundas señales” de activación a los linfocitos T; 2) citocinas: TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 e IL-23, que participan en la activación T; 3) moléculas de adhesión, que facilitan la deslocalización de las células presentadoras de antígenos de los tejidos y su implantación en los órganos linfoides; 4) quimiocinas: RANTES, MIP, MCP-1 e IL-8, que facilitan la captación de elementos celulares de la inmunidad adaptativa. Sólo las células dendríticas activadas por PRR inducen una respuesta adaptativa correcta. Así pues, todo indica que los elementos de la inmunidad innata, más que restos evolutivos, son elementos esenciales para el desarrollo de la inmunidad adaptativa. Pero hay más: la activación selectiva de unos PRR, y no de otros, podría determinar el tipo e intensidad de la respuesta adaptativa desarrollada (p. ej., predominio de una respuesta TH1 o de una respuesta TH2). Esta hipótesis es hoy en día motivo de intenso estudio.

Los PRR también actúan sobre endotelio induciendo: moléculas de adhesión, que facilitan la localización de células en el territorio agredido (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, E selectina), quimiocinas y citocinas, como el TGF- β . En el epitelio, además de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión inducen la producción de defensinas, que interfieren la capacidad infectiva de virus y bacterias, la producción de NO –un eficaz bactericida– y la secreción de moco con finalidades defensivas.

Todavía quedan interrogantes abiertos sobre el posible papel de la inmunidad innata en la supervivencia de los alotrasplantes.

.....
Jaume Martorell
 Servei d'Immunologia, CDB,
 Hospital Clínic, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La nefropatía crónica del trasplante (NCT) es la principal causa de pérdida del injerto, y su aparición y progresión es un proceso complejo en el que participan factores de origen inmunológico y no inmunológico. También factores genéticos, tanto del donante como del receptor, podrían modular el efecto lesivo de los diferentes factores de riesgo.

Una vía molecular que puede tener un papel importante en la patogenia de la NCT es el sistema renina-angiotensina (SRA), porque se ha demostrado que su bloqueo con la utilización de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) ha mejorado el pronóstico de otras nefropatías crónicas, como la diabética, la glomerulonefritis por depósito de IgA y la poliquistosis renal. En consecuencia, la caracterización de los polimorfismos de los genes del SRA se ha convertido en un área de intensa investigación para evaluar la susceptibilidad del riñón a diferentes enfermedades y a las terapias encaminadas a bloquear el SRA.

Los estudios se han centrado, sobre todo, en la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), porque ésta cataliza la reacción clave del sistema, la conversión de angiotensina I en angiotensina II. En este sentido, no es sorprendente que los polimorfismos de la ECA se hayan asociado con el deterioro progresivo de la función renal en diferentes enfermedades renales, aunque, en cambio, no se han podido relacionar con un aumento en su prevalencia ni en su incidencia.

Hay poca información sobre la asociación entre el genotipo de la ECA y la aparición de NCT en el riñón trasplantado. En este sentido, se ha publicado que los receptores con el genotipo DD presentan una peor función renal a los tres años. Además, se ha encontrado asociación entre el genotipo DD del receptor y la supervivencia del injerto en niños y en pacientes con un deterioro de la función renal. Sin embargo, esta asociación no ha sido confirmada por otros investigadores, lo que sugiere que el genotipo DD podría modular la evolución del injerto sólo en aquellos casos en los que ya existe lesión.

Por otro lado, las biopsias de protocolo de los injertos renales han demostrado su utilidad para estudiar tanto la historia natural de la NCT como su asociación con potenciales factores de riesgo. Así mismo, se ha sugerido que aumentarían el poder estadístico en los estudios clínicos que tienen como objetivo la prevención o el tratamiento de la NCT en comparación con los estudios epidemiológicos clásicos basados en la supervivencia del injerto.

OBJETIVO

El objetivo es analizar si el genotipo de la ECA está asociado con la prevalencia o incidencia de la NCT

Estudio en biopsias de protocolo del impacto del genotipo de la ECA en la nefropatía crónica del trasplante

El premio 2005 al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fue otorgado al Dr. Miguel Hueso, por su trabajo (con la colaboración de los doctores Pedro Alía, Francesc Moreso, Violeta Beltrán-Sastre, Luis Riera, Carlota González-Segura, Miguel Ángel Navarro, Josep Maria Grinyó, Estanis Navarro y Daniel Serón) *Angiotensin converting enzyme genotype and chronic allograft nephropathy in protocol biopsies*, publicado en *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15: 2.229-2.236, que se resume a continuación.

en las biopsias de protocolo o con la supervivencia del injerto. Además, en este estudio investigamos la asociación entre los niveles tisulares de ARN mensajero de la ECA y el genotipo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido biopsias de protocolo precoces realizadas entre los tres y los seis meses en pacientes que firmaron el consentimiento informado y con una función renal estable, creatinina plasmática < 300 mmol/l y proteinuria < 1g/día. También se ha analizado una segunda biopsia de protocolo realizada al año del trasplante con independencia de la función renal y las biopsias basales realizadas al donante en el momento de la extracción del injerto. El genotipo de la ECA se ha determinado en muestras de sangre del donante y del receptor. La distribución del genotipo de la ECA en la población general se ha estudiado en una cohorte de personas sin enfermedad renal.

Diseño del estudio. La prevalencia de la NCT en el primer año se estimó incluyendo todos los pacientes en los que había disponible al menos una biopsia de protocolo. En los pacientes con una biopsia precoz y una tardía sólo se consideró la primera para el estudio de prevalencia. Para estimar la incidencia de la NCT se incluyeron sólo los pacientes con al menos dos biopsias secuenciales. La incidencia de la NCT se definió como la aparición de NCT en una biopsia de protocolo sin que estuviera presente en la previa.

Determinación de los polimorfismos de la ECA.

Se obtuvo ADN genómico a partir de leucocitos. La detección de los alelos D (delección) e I (inserción) del gen de la ECA se realizó mediante la amplificación de un fragmento en el intrón 16 mediante PCR.

Análisis de la expresión tisular de ECA mediante PCR cuantitativa a tiempo real.

Se amplificaron 500 ng de ADNc por triplicado mediante PCR cuantitativa a tiempo real (Taq-Man, ABI Prism 7700 *Sequence Detection System*, Perkin Elmer) utilizando primers comerciales (*Assays-on-Demand*). Como control interno para la normalización se utilizó la GAPDH, y los niveles de ARN mensajero se cuantificaron utilizando el método basado en las diferencias del ciclo umbral (*delta threshold cycle*).

RESULTADOS

Se incluyeron 180 pacientes (117 hombres) con una edad media de 47 ± 12 años. Entre los pacientes trasplantados se observó una frecuencia de los alelos D e I del gen de la ECA del 66,1 y el 33,9%, respectivamente, manteniendo la población el equilibrio de Hardy-Weinberg. Como grupo control para estudiar la distribución del genotipo de la ECA en la población normal se utilizaron 113 muestras de sangre obtenidas de 72 voluntarios sin enfermedad renal y de 41 donantes de riñón (edad media: 42 ± 13 años, 49,6% hombres).

La distribución del genotipo de la ECA en los pacientes trasplantados se aproximaba a la significación estadística (DD = 43,3%, ID = 45,6%, II = 11,1% en pacientes trasplantados frente a DD = 30,1%, ID = 54,9%, II = 15% en el grupo control; $p = 0,072$). Cuando se agruparon los pacientes, se observó una mayor proporción del genotipo DD en los pacientes trasplantados que en el grupo control (DD = 43,3%, no-DD = 56,7% en pacientes trasplantados frente a DD = 30,1%, no-DD = 69,9% en los controles; $p = 0,026$).

El genotipo de la ECA no se asocia con una mayor prevalencia o incidencia de NCT.

La prevalencia de la NCT se estudió en biopsias de protocolo realizadas a los 175 ± 90 días, mientras que la incidencia de NCT se analizó en 152 pacientes con al menos dos biopsias secuenciales. En 77 casos se disponía de una biopsia del donante y una biopsia de protocolo precoz, en 55 casos se disponía de la biopsia del donante y de una biopsia de protocolo tardía, y en 20 casos se disponía de una biopsia precoz y de una tardía. Las biopsias precoces se realizaron a los 153 ± 46 días, mientras que las tardías se realizaron a los 456 ± 93 días después del trasplante.

En el grupo de pacientes trasplantados, el genotipo de la ECA no se asoció con una mayor prevalencia de NCT, ni con su gravedad. Tampoco se observó que los diagnósticos de las biopsias, según los criterios de Banff, fueran diferentes según el genotipo de la ECA. Se observó que la NCT había progresado en 42 pacientes, mientras que en 83 casos se mantuvo estable;

en 27 casos la NCT se encontraba en las dos biopsias. Sin embargo, no se observaron diferencias en la distribución del genotipo de la ECA en los pacientes en los que la NCT progresó (DD = 38,1%, ID = 47,6%, II = 14,3%) con respecto a aquellos en los que la NCT no progresó (DD = 44,6 %, ID = 48,2%, II = 7,2 %), ni en los pacientes que mostraron NCT en las dos biopsias (DD = 44,5 %, ID = 40,7%, II = 14,8 %).

El genotipo de la ECA se asocia con la supervivencia del injerto.

En los 12 años de seguimiento, 29 pacientes perdieron el injerto por las siguientes razones: NCT ($n = 14$), rechazo agudo después de la biopsia de protocolo ($n = 5$), glomerulonefritis asociada con el virus de la hepatitis C ($n = 4$), recidiva de la enfermedad renal primaria ($n = 3$), abandono del tratamiento inmunosupresor ($n = 2$), y pielonefritis crónica ($n = 1$).

La supervivencia de los pacientes estratificados según su genotipo de la ECA fueron similares (DD = 95%, ID = 98%, II = 90%; $p = \text{NS}$), así como la supervivencia del injerto (DD = 33%, ID = 64%, II = 70%; $p = \text{NS}$). Por otro lado, teniendo en cuenta que encontrar NCT en la biopsia de protocolo es un factor pronóstico independiente de supervivencia del injerto, se analizó la influencia moduladora del genotipo de la ECA en la progresión de la insuficiencia renal del injerto. Con este propósito, los pacientes fueron agrupados en seis categorías: II-biopsia normal, ID-biopsia normal, DD-biopsia normal, II-biopsia con NCT, ID-biopsia con NCT y DD-biopsia con NCT. Cuando se analizó la supervivencia del injerto censurando los pacientes fallecidos y excluyendo del análisis a aquellos pacientes que perdieron el injerto por motivos distintos de la NCT, se observó una peor supervivencia en el grupo con el genotipo DD y NCT en la biopsia de protocolo (II-biopsia normal = 100%, ID-biopsia normal = 91%, DD-biopsia normal = 84%, II-biopsia con NCT = 100%, ID-biopsia con NCT = 66% y DD-biopsia con NCT = 36%; $p = 0,034$).

El genotipo DD de la ECA se asocia a los niveles intrarrenales del ARN mensajero de la ECA. Los niveles intrarrenales de ARNm de la ECA se analizaron mediante PCR cuantitativa a tiempo real en 67 casos, de los que en 40 casos se disponía también del genotipo del donante. En un primer análisis no se observaron diferencias significativas en los niveles intrarrenales del ARNm de la ECA que dependiesen del genotipo de la ECA del receptor (DD = $-3,91 \pm 2,64$; $n = 23$; ID = $-4,57 \pm 2,70$; $n = 34$; II = $-4,84 \pm 1,98$ ciclos, $n = 7$; $p = \text{NS}$). Considerando la influencia en la supervivencia del injerto del genotipo de la ECA y de la presencia de NCT en la biopsia de protocolo, se estudió si los niveles intrarrenales del ARNm eran diferentes en las seis categorías diagnósticas. No se encontraron diferencias significativas, en parte debido al escaso número de casos presentes en alguno de los grupos. Por este motivo y con el fin de aumentar la potencia estadística, se agrupó a los pacientes en dos grupos según el genotipo (DD y no-DD) y se observó que los injertos con NCT y genotipo DD presentaban

mayores niveles de ECA tisular que los injertos con NCT y genotipo no-DD (DD = $-3,36 \pm 2,35$, $n = 9$; no-DD = $-5,65 \pm 1,72$ ciclos, $n = 15$; $p = 0,012$) (Figura 1).

DISCUSIÓN

El papel de los polimorfismos de la ECA en la aparición y progresión de la NCT no está resuelto. El potencial efecto negativo del genotipo DD en el trasplante renal se ha basado hasta la fecha en el análisis de la evolución de la función renal, con resultados contradictorios, pero no en el estudio de la lesión histológica. En nuestro estudio, las biopsias de protocolo se utilizaron para investigar el impacto del genotipo del donante y/o del receptor en la prevalencia e incidencia de la NCT, así como en la supervivencia del injerto.

En primer lugar, se ha observado una mayor proporción del genotipo DD de la ECA en pacientes trasplantados que en la población sana de control. Este resultado no es sorprendente si se tiene en cuenta que el genotipo DD es más prevalente en la población en diálisis y se ha asociado con una progresión más rápida de la insuficiencia renal crónica en diferentes enfermedades renales. Es importante remarcar que el genotipo DD no se ha asociado con un aumento en la incidencia o prevalencia de ninguna de las enfermedades renales, aunque sí con un peor pronóstico una vez la lesión renal ha aparecido. Estas observaciones sugieren que el genotipo de la ECA modula la progresión a la insuficiencia renal terminal sólo cuando los pacientes ya padecen lesiones crónicas, pero que, sin embargo, no aumenta el riesgo a sufrirlas. En nuestro estudio no se ha observado asociación entre el genotipo de la ECA y la prevalencia o la incidencia de la NCT.

Varios estudios basados en la población general trasplantada han sido incapaces de establecer una asociación entre el genotipo de la ECA y la supervivencia del injerto. Sin embargo, en pacientes trasplantados de riñón con riesgo de perder el injerto, como aquellos con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o una proteinuria $\geq 0,5$ g/día a los 12 meses después del trasplante, se ha observado que el genotipo DD del receptor, aunque no del donante, se asocia con un peor pronóstico. Una asociación similar se ha observado en la población pediátrica, que también está expuesta a un mayor riesgo de desarrollar disfunción del injerto. En estos estudios no se disponía de diagnóstico histológico y, en consecuencia, no es posible descartar que otras causas de disfunción del injerto, como la nefrotoxicidad por fármacos, el rechazo agudo o las glomerulonefritis, tanto las recurrentes como las *de novo*, fueran las responsables del deterioro de la función renal en los pacientes con el genotipo DD. Sin embargo, todas estas observaciones sugieren que el genotipo de la ECA actuaría como un modificador genético en la progresión de la insuficiencia renal crónica, una vez que las lesiones estructurales ya están presentes. En nuestro estudio observamos que el genotipo DD

Gráfico de cajas que muestra los niveles relativos de ARN mensajero de ECA.

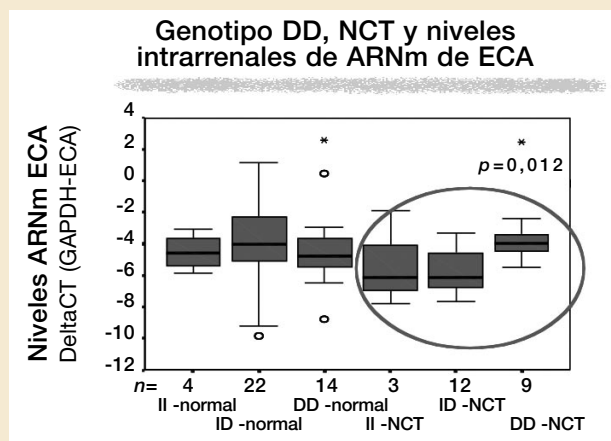


Fig.1

está asociado con una peor supervivencia sólo en los pacientes con NCT en la biopsia de protocolo.

Finalmente, en este estudio se observó que los receptores con el genotipo DD y NCT en la biopsia de protocolo presentaban mayores niveles intrarrenales del ARNm de la ECA. Con anterioridad ya había sido descrita la asociación entre el genotipo DD y niveles plasmáticos de ECA elevados. En nuestro estudio también observamos que en los injertos normales no muestran esta asociación, lo que sugiere que hay otros factores que modulan la expresión de la ECA. Por otro lado, tampoco se encontró asociación entre los niveles de ARNm de la ECA y el genotipo de los donantes. Este dato coincide con la observación de que es el genotipo del receptor, y no el del donante, el que se asocia con la supervivencia del injerto y que la principal fuente de ECA en el injerto renal son las células mononucleares. Además, las otras potenciales fuentes de ECA, como las células epiteliales o endoteliales, pueden tener también su origen en el receptor. Todos estos datos sugieren que los pacientes con el genotipo DD y NCT en la biopsia de protocolo serían los que más se beneficiarían del bloqueo del sistema renina-angiotensina.

CONCLUSIONES

El genotipo DD de los receptores de un injerto renal no se asocia a un aumento en la incidencia o prevalencia de la NCT. Sin embargo, los pacientes con NCT en la biopsia de protocolo y genotipo DD presentan niveles más elevados del ARN mensajero de la ECA tisular y un peor pronóstico. En consecuencia, sugerimos que los pacientes con genotipo DD y NCT podrían beneficiarse del tratamiento con IECA o ARA-II.

.....
Miguel Hueso

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación. Resultados 1999-2004

ANTECEDENTES

El importante desarrollo que los programas de trasplante han experimentado en nuestro país ha venido determinado, en primer lugar, por los esfuerzos realizados en la detección, donación y extracción de órganos y tejidos. Y todo ello, como consecuencia del trabajo de un gran número de profesionales implicados en estos procedimientos, especialmente la labor llevada a cabo por los coordinadores de trasplantes de los hospitales españoles.

Dada la complejidad del proceso, es necesaria una evaluación continua y exhaustiva de todas y cada una de las fases que nos permita detectar las posibles deficiencias y subsanarlas. Para ello, es imprescindible contar con la colaboración de los profesionales implicados en el proceso de detección/donación y extracción. Por otro lado, y debido a que la principal limitación para un mayor desarrollo de los programas de trasplante es la escasez de órganos, todos aquellos factores que puedan analizarse y ser mejorados en el proceso de donación tendrán su repercusión en un incremento en el número de trasplantes. Hay que tener en cuenta que se evalúa con la única finalidad de mejorar.

OBJETIVOS Y DESARROLLO DEL PROGRAMA

En este sentido, en el año 1996, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) promovió el desarrollo de un Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación, que inicialmente se basó en la experiencia pionera de los hospitales del País Vasco, que ya tenían en marcha un sistema de control de calidad. La ONT, con la colaboración de coordinadores hospitalarios y autonómicos, diseñó el actual Programa, que se puso en marcha en el año 1998 en los hospitales del INSALUD y de Andalucía.

El diseño del Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación se realizó con el propósito de dar respuesta a unos objetivos, que inicialmente eran: 1) definir la capacidad teórica de donación de órganos según el tipo de hospital, 2) detectar los escapes durante el proceso de donación y analizar las causas de pérdidas de potenciales donantes de órganos como herramienta para la identificación de posibles puntos de mejora, y 3) describir los factores hospitalarios que tienen impacto sobre el proceso de donación. Actualmente, todas las CC.AA. tienen implantado en mayor o menor extensión este Programa.

METODOLOGÍA

La evaluación del proceso se lleva a cabo en dos etapas. La primera consiste en una evaluación interna, o autoevaluación, llevada a cabo por los propios equipos de coordinación de trasplantes de los hospitales, y la segunda consiste en una evaluación externa realizada por profesionales de la coordinación de trasplantes pero externos a los hospitales que se evalúan.

La evaluación interna se basa en el análisis retrospectivo de las historias clínicas de todos los *exitus* acontecidos en las unidades de críticos (UC) de cada hospital. Se define como UC aquellas unidades con posibilidad de tener algún paciente que pueda fallecer en muerte encefálica, en las que se dispone de capacidad para ventilar al paciente y en las que los pacientes puedan estar ingresados, al menos, durante 12 horas.

El responsable del análisis de las historias clínicas y de la remisión de la información a la ONT o a la Oficina de Coordinación Autonómica es el coordinador de trasplantes del hospital, siendo deseable contar con la colaboración del responsable de calidad del mismo centro. La remisión de la información se realiza con una periodicidad trimestral, si bien la periodicidad con la que se han de evaluar las historias clínicas la determinará el propio coordinador de trasplantes, siendo como máximo trimestral, aunque sea aconsejable que se realice con una periodicidad inferior para evitar la acumulación de historias a evaluar.

Para la recogida de la información se dispone de tres hojas:

1. Hoja de recogida de datos individuales de muerte encefálica:

- El coordinador de trasplantes, tras la revisión de las historias clínicas de todos los fallecidos en las UC a evaluar, deberá cumplimentar una hoja por cada fallecido con diagnóstico clínico de muerte encefálica, quedando fuera del estudio los donantes en asistolia y anencéfalos.
- Las hojas se han de remitir de forma trimestral (en los meses de abril, julio, octubre y enero, envíos correspondientes al primer, segundo, tercer y cuarto trimestres).
- En esta hoja se muestra el proceso de detección y donación como un flujo (que ha sido sintetizado en tres puntos identificados con tres preguntas concatenadas), de modo que en el caso de que el fallecido en muerte encefálica no llegue a ser donante real, el proceso sólo puede ser interrumpido en un punto, permitiendo identificar en qué momento se produce la pérdida del donante así como la causa principal de dicha pérdida, que es especificada mediante la selección de un código del anexo que figura en el reverso de la hoja.

• No se precisa de la elaboración de ningún indicador y no hay que realizar, por tanto, ningún cálculo.

Además, en la hoja de recogida de datos existen dos preguntas independientes del flujo de detección y donación, una referente a si se ha realizado entrevista familiar y otra sobre la petición de autorización judicial en los casos que lo precisen. Así mismo, en la misma hoja se solicitan algunos datos del fallecido referentes a la fecha y causa de defunción, edad, sexo y unidad donde se ha producido el *exitus*.

2. Hoja de datos trimestrales referente a las UC evaluadas:

De forma trimestral, también ha de remitirse una hoja en que se recoge el número de *exitus* que se han producido en cada una de las unidades de críticos del Hospital, así como el número de estos *exitus* que han sido identificados como muertes encefálicas y el número de los que llegan a ser donantes reales en cada una de ellas.

3. Hoja de datos hospitalarios anuales:

De forma adicional, hay que enviar con periodicidad anual, coincidiendo con el envío del mes de enero, una hoja en la que se solicitan datos del hospital, para lo que se requerirá de la colaboración de la gerencia. Con la información remitida se construyen en la ONT una serie de indicadores.

RESULTADOS

En la presente memoria se facilitan los resultados más importantes de la autoevaluación desde 1999 hasta 2004. La memoria completa de los resultados obtenidos en las evaluaciones internas se remite a todos los equipos de coordinación participantes y a los coordinadores autonómicos.

Los hospitales participantes aparecen en el Anexo I. Por otro lado, los resultados más importantes pueden agruparse bajo tres epígrafes:

1. La capacidad generadora de muertes encefálicas (ME), que se analiza fundamentalmente mediante el porcentaje de *exitus* de las UC y de todo el hospital que fallecen en muerte encefálica, así como el número de muertes encefálicas que se producen por cama de UC u hospitalaria.

2. La efectividad global del proceso, entendida como porcentaje de fallecidos en ME, fallecidos hospi-

Principales indicadores del Programa

Tabla 1

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Global
Hospitales	62	68	96	108	108	100	119
Exitus hospitalarios	58.660	58.857	78.875	90.506	99.030	91.073	470.923
Camas en UC	1.508 993*	1.884 1.545*	2.422 1.999*	2.864 2.271*	3.020 2.360*	3.217 2.566*	14.799 11.577*
Exitus en UC	10.706 7.262*	12.737 10.652*	15.657 13.899*	18.386 15.367*	19.704 16.119*	17.952 14.935*	94.254 77.241*
Muertes encefálicas	1.387 980*	1.553 1.489*	2.042 2.003*	2.172 2.122*	2.238 2.188*	2.167 2.081*	11.363 10.629*
Donantes reales	676	716	987	1.092	1.150	1.253	5.827

*Se refiere a UC: Polivalente + Infantil + Politrauma o Neurocirugía + Cuidados médicos + Reanimación (quedan excluidas Neonatos, Coronaria y Urgencias).

talarios o en las UC que llegan a convertirse en donantes. También se analiza mediante el número de donantes de órganos por cama de UC u hospitalaria.

3. Las causas de pérdida durante el proceso de donación, cuyo análisis es fundamental para conocer los posibles puntos de mejora, así como la capacidad teórica de donación (cuando se analiza conjuntamente con la capacidad generadora de muertes encefálicas). Las principales causas por las que no todos los fallecidos en muerte encefálica llegan a ser donantes reales son las contraindicaciones médicas seguidas de las negativas familiares a la donación. El resto de causas se encuadran en los siguientes epígrafes: la no comunicación a la coordinación de trasplantes de fallecidos en muerte encefálica a pesar de no presentar contraindicaciones para la donación (lo que se denomina escapes), los problemas en el mantenimiento hemodinámico, la negativa judicial a la extracción de órganos, los problemas organizativos, la ausencia de receptores adecuados y la imposibilidad de completar el diagnóstico legal de muerte encefálica.

Tanto el número de hospitales que han participado en el programa desde su inicio hasta la actualidad como los principales indicadores absolutos del programa aparecen en la Tabla 1.

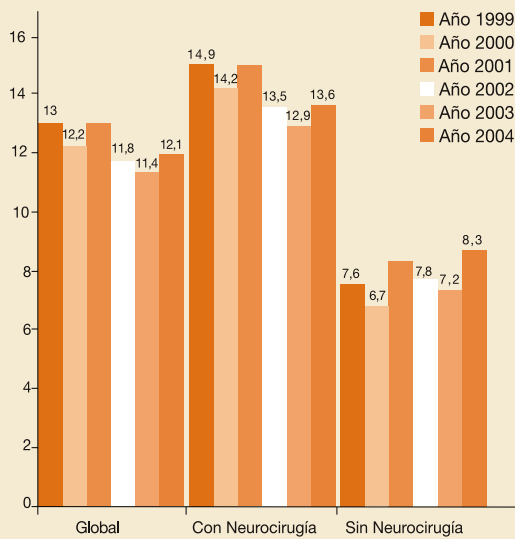
CAPACIDAD GENERADORA DE POSIBLES DONANTES

La capacidad generadora de posibles donantes dependerá fundamentalmente del número de muertes encefálicas que se produzcan en el hospital; por tanto, este potencial ha sido medido mediante indicadores que relacionan el número de fallecidos en muerte encefálica con el total de fallecidos del hospital o de las UC, así como respecto al total de camas tanto del hospital como de las UC y respecto al número de ingresos en las UC.

En la Figura 1 se puede ver la evolución que ha experimentado el porcentaje de fallecidos en muerte encefálica respecto al total de *exitus* de las UC a lo largo de los años 1999-2004.

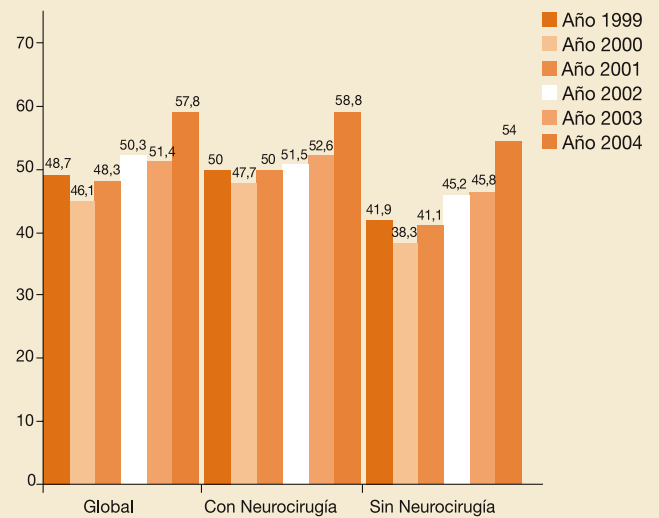
Porcentaje de fallecidos en muerte encefálica respecto al total de fallecidos en UC. 1999-2004

Fig.1



Porcentaje de donantes reales respecto al total de fallecidos en muerte encefálica. 1999-2004

Fig.2



Indicadores en relación a las muertes encefálicas. 1999-2004

Tabla 2

	Global	Con Neurocirugía	Sin Neurocirugía
No de ME en UC	11.363	9.431	1.932
ME en UC/exitus UC	12,1	13,7	7,6
ME en UC/exitus hospital	2,4	3	1,2
ME en UC/100 camas UC	76,8	84	54,1
ME en UC/100 camas hospital	3,6	4,4	2
ME en UC/100 ingresos UC	1	1,1	0,7

Es importante destacar la mayor capacidad de generación de los hospitales con neurocirugía frente a los que no tienen esta especialidad médica. Desde el inicio del programa, el porcentaje de fallecidos en muerte encefálica ha permanecido más o menos estable entre el 11,4 y el 13% cuando se consideran de forma global todos los hospitales. En los hospitales con neurocirugía, este porcentaje oscila entre el 12,9 y 14,9%, mientras que en los hospitales sin neurocirugía oscila entre el 6,7 y el 8,3%. En la Tabla 2 aparecen los principales indicadores de generación de donantes en relación con la muerte encefálica para el período 1999-2004, considerado globalmente.

El 12,1% de las muertes en UC desarrollaron muerte encefálica, lo que supone 11.363 muertes encefálicas estudiadas. Como se había observado previamente, este porcentaje es considerablemente mayor en los hospitales con neurocirugía (13,7%) que en los centros que no tienen neurocirugía (7,6%). La capacidad generadora de muertes encefálicas global respecto a la mortalidad hospitalaria general es del 2,4%, también superior en los hospitales con neurocirugía frente al resto. Se producen 76,8 muertes encefálicas por cada 100 camas de las unidades de críticos y 3,6 por cada 100 camas del hospital. Se produce una muerte encefálica por cada 100 ingresos en las unidades de críticos. Todos estos indicadores son supe-

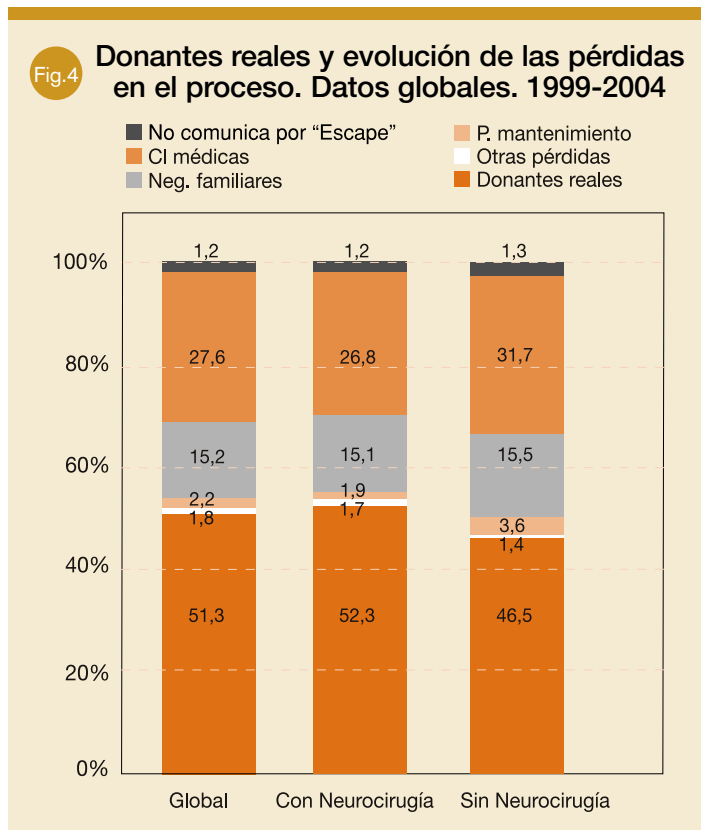
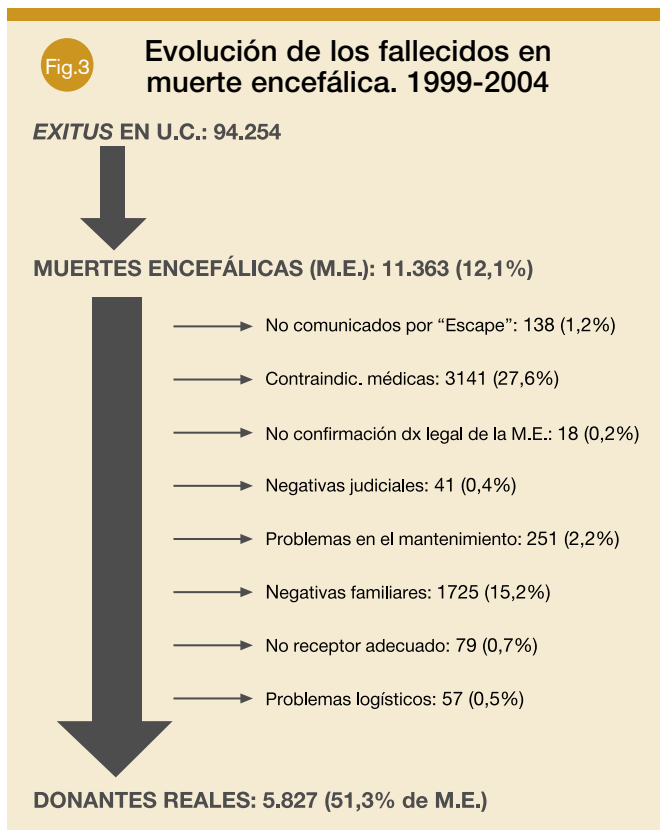
riores en los hospitales neuroquirúrgicos que en los que no lo son.

La distribución de la capacidad generadora de las diferentes unidades de críticos aparece en la Tabla 3. La variación es muy amplia, destacando la escasa capacidad generadora de las UC de neonatos o de coronarias y la mayor de las UC de neurocirugía y politraumatología.

EFICACIA GLOBAL Y PRINCIPALES CAUSAS DE PÉRDIDA DE POSIBLES DONANTES DURANTE EL PROCESO DE DONACIÓN

La tasa de eficacia, entendida como porcentaje de muertes encefálicas que se convierten en donantes reales, junto con el potencial de generación de posibles donantes, condiciona los resultados en donación, que pueden ser medidos con indicadores como el número de donantes respecto a la mortalidad general del hospital o de las UC, respecto a las camas totales del hospital o de la UC o bien a los ingresos en dichas unidades. Por otra parte, la tasa de eficacia dependerá de las causas de pérdida de posibles donantes que se producen a lo largo del proceso de donación. El análisis exhaustivo de las diferentes causas de pérdida de cada hospital es la herramienta fundamental para identificar las posibles medidas de mejora del proceso. Este análisis requiere conocer cuáles son los resultados del conjunto de hospitales de su tipo y tener en cuenta los diferentes factores relacionados con el potencial de donación.

La tasa de eficacia (porcentaje de muertes encefálicas que llegan a ser donantes reales) se ilustra en la Figura 2. El porcentaje de donantes reales ha venido incrementándose desde el año 2000 hasta el año 2004, llegando a un 57,8% en este último año. Al igual que ocurría con las muertes encefálicas, el porcentaje de donantes reales es mayor en los hospitales con neurocirugía, oscilando entre el 47,7 y el 58,8%, que en los hospitales sin neurocirugía (38,3 al 54%).



El 51,3% de las muertes encefálicas acaban convirtiéndose en donantes reales; esto ha supuesto 5.827 donantes reales estudiados en el período 1999-2004. Este porcentaje es claramente mayor en hospitales con neurocirugía (52,3%) que en los hospitales sin neurocirugía (46,5%) (Tabla 4). El 6,2% de los muertos en unidades de críticos acaban finalmente siendo donantes reales, y sólo el 1,2% de los fallecidos en el hospital. Así mismo, de forma global, aparecen 39,4 donantes reales por cada 100 camas de unidades de críticos y 1,9 por cada 100 camas generales del hospital. Por último, se generan cinco donantes reales por cada 1.000 ingresos en las unidades de críticos. Como era de esperar, todos estos indicadores son mayores en los hospitales con neurocirugía que en los que no tienen esta especialidad.

En la Figura 3 aparecen las causas de pérdida de los fallecidos en las unidades de críticos. Se pueden observar las principales causas de pérdidas en el proceso. Así, destacan el 27,6% de pérdidas por contraindicación médica, el 15,2% de pérdidas por negativas familiares, el 2,2% por problemas de mantenimiento y el 1,2% no comunicadas por escape. En la Figura 4 se pueden observar las diferencias en este proceso entre hospitales con neurocirugía y sin neurocirugía. Las pérdidas por contraindicación médica y por problemas de mantenimiento son mayores en los hospitales sin neurocirugía, si bien no hay que olvidar la mayor edad de los pacientes fallecidos y el mayor porcentaje de fallecimiento por enfermedad vascular en las unidades de críticos de hospitales sin neurocirugía.

Tabla 3

Muertes encefálicas según tipo de unidad de críticos

Tipos de UC	Nº de éxitus	Nº de muertes encefálicas	% ME/éxitus	% Donantes/ME
UC Polivalente	44.356	5.598	12,6	51
UC Neonatos	944	9	0,95	11,11
UC Infantil	2.777	443	15,95	41,31
UC Neurocirugía/politrauma	5.453	1.744	31,98	51,49
UC Cuidados médicos	17.946	2.229	12,42	54
UC Coronarias	6.246	124	1,99	36,29
UC Área urgencias	4.857	132	2,72	52,27
UC Reanimación	6.709	615	9,17	55,12
Otras UC	4.966	466	9,38	49,14

Tabla 4

Indicadores en relación a los donantes reales. 1999-2004

	Global	Con Neurocirugía	Sin Neurocirugía
Nº de DR en UC	5.827	4.928	899
DR/total de fallecidos en muerte encefálica	51,3	52,3	46,5
Edad media (DE) de DR	48,44	47,07	55,95
Porcentaje de DR por ACV	59,4	56,2	77
DR en UC/total éxitus UC	6,2	7,2	3,5
DR en UC/total éxitus hospital	1,2	1,6	0,6
DR en UC/100 camas UC	39,4	43,9	25,2
DR en UC/100 camas hospital	1,9	2,3	0,9
DR en UC/ingresos UC	0,5	0,6	0,3

Hospitales que han participado en el Programa de Calidad

CC.AA. / Centro * se refiere a: Con Neurocirugía y ** se refiere a: Sin Neurocirugía

ANDALUCÍA

* Hospital Ciudad de Jaén
* Hospital del SAS Torrecardenas
* Hospital Puera del Mar
* Hospital Regional Carlos Haya
* Hospital Reina Sofía
* Hospital Universitario Virgen de las Nieves
* Hospital Virgen del Rocío
* Hospital Virgen Macarena
**Hospital Clínico Universitario San Cecilio
**Hospital de Antequera
**Hospital General Básico de Motril
**Hospital General de Jerez de la Frontera
**Hospital General Juan Ramón Jiménez
**Hospital Nuestra Señora de Valme
**Hospital Punta Europa
**Hospital San Agustín
**Hospital Universitario de Puerto Real
**Hospital Virgen de la Victoria

ARAGÓN

* Hospital Clínico Universitario Zaragoza
* Hospital Miguel Servet
**Hospital General San Jorge
**Hospital Obispo Polanco

ASTURIAS

* Hospital Central de Asturias

BALEARES

* Hospital Son Dureta
**Hospital Can Misses
**Verge de Toro

CANARIAS

* Hospital Doctor Negrín
* Hospital Insular
* Hospital Insular (Materno-Infantil)
* Hospital Ntra. Señora de la Candelaria
* Hospital Universitario de Canarias
**Hospital de la Palma

CANTABRIA

* Hospital Marqués de Valdecilla

CASTILLA-LA MANCHA

* Hospital General de Albacete
* Hospital Virgen de la Salud
**H. General y Universitario de Guadalajara
**Hospital la Mancha-Centro
**Hospital Nuestra Señora de Alarcos
**Hospital Nuestra Señora del Prado
**Hospital Virgen de la Luz

CASTILLA-LEÓN

*Hospital de León
*Hospital General Yagüe
*Hospital Río Hortega
*Hospital Universitario de Valladolid
*Hospital Virgen de la Vega
**H. de la SS Virgen de la Concha
**Hospital Clínico de Salamanca
**Hospital del Bierzo
**Hospital General del Insalud de Soria
**Hospital General Río Carrión
**Hospital General Segovia
**Hospital Nuestra Señora de Sonsoles

CATALUÑA

*Hospital Germans Trias i Pujol
*Hospital Mútua de Terrassa
*Hospital Vall d'Hebron
*Hospital Arnau de Vilanova de LLeida
**Centre Hosp-Unitat Coronària de Manresa
**Corporació Sanitària Parc Taulí
**Hospital de Tarragona Joan XXIII
**Hospital de Tortosa Verge de la Cinta

CEUTA

**Hospital de la Cruz Roja

EXTREMADURA

*Hospital Regional Infanta Cristina
**Hospital San Pedro de Alcántara

GALICIA

*Clínica Fátima
*Hospital Juan Canalejo
**Complejo Hospitalario Xeral-Cies
**Hospital Do Meixoeiro
**Hospital Montecelo

LA RIOJA

**Hospital San Millán

MADRID

*Clínica Puerta de Hierro
*Fundación Jiménez Díaz
*Hospital 12 de Octubre
*Hospital de la Princesa
*Hospital del Niño Jesús
*Hospital Gregorio Marañón
*Hospital La Paz
*Hospital Ramón y Cajal
*Hospital Universitario de Getafe
*Hospital Universitario San Carlos
** Fundación Alarcón

** H. Universitario Príncipe de Asturias
**Hospital de Móstoles
**Hospital Severo Ochoa

MELILLA

**Hospital Comarcal Melilla

MURCIA

*Hospital Virgen de la Arrixaca
**Hospital Rafael Méndez
**Hospital Morales-Meseguer
**Hospital Santa Maria del Rosell

NAVARRA

*Hospital de Navarra
**Hospital Virgen del Camino

PAÍS VASCO

*Hospital de Basurto
*Hospital de Cruces
*Hospital Nuestra Señora de Aránzazu
*Hospital Santiago Apóstol
**Hospital Galdakao
**Hospital Gipuzkoa
**Hospital Txagorritxu

VALENCIANA

*Hospital Clínico Universitario Valencia
*Hospital General de Castellón
*Hospital General Universitario
*Hospital General Universitario de Alicante
*Hospital General Universitario de Elche
*Hospital Universitario La Fe
**Hospital Arnau de Vilanova Valencia
**Hospital Comarcal de Vinarós
**Hospital de la Plana Villareal
**Hospital de la Ribera
**Hospital de Sagunto
**Hospital del SVS Vega Baja
**Hospital Doctor Peset
**Hospital Francesc de Borja
**Hospital General de Requena
**Hospital General e Área del SVS en Elda
**Hospital General Universitario Marina Alta
**Hospital Gran Via
**Hospital Lluís Alcanyis
**Hospital Marina Baix de Villajoyosa
**Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant
**Hospital Virgen de los Lirios

CONCLUSIONES

Este Programa, realizado de forma sistemática, ha demostrado ser muy útil, tanto en la identificación de las áreas de mejora en el proceso de donación y trasplante de cada hospital como en las características del hospital que influyen en el potencial de generación y las tasas de donación.

El Programa ofrece información fundamental para los coordinadores hospitalarios de trasplantes, no sólo de su propio hospital, sino también en comparación con otros centros de similares características. Los equipos de coordinación pueden afrontar los diferentes problemas técnicos a través de programas formativos, protocolos consensuados, guías específicas o cualquier otro tipo de medida que pueda ponerse en marcha. La

información obtenida a través del Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación también puede ser útil para los coordinadores hospitalarios, los coordinadores autonómicos y los propios gerentes de los centros, a la hora de orientar hacia dónde dirigir recursos económicos o sobre la puesta en marcha de medidas a nivel regional si se consideran necesarias.

.....
Gregorio Garrido Cantarero, Gloria de la Rosa Rodríguez, Carmen Martín Delagebasala, Encarnación Sagredo Sagredo, Blanca Miranda Serrano y Rafael Matesanz Acedos
Organización Nacional de Trasplantes

Becas para la investigación en trasplante de órganos FCT-2007

Isamail Ben Mosbah

Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (CSIC), Departamento de Patología Experimental
Proyecto: "Preservación en el metabolismo energético en la lesión producida por la isquemia-reperusión asociada al trasplante hepático. Mejora de las soluciones de preservación (MAE/PCI5/03 p)."

Pedro López-Álvarez

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Servicio de Obtención y Tejidos para Trasplante
Proyecto: "Desarrollo de un sistema electrónico de soporte a la gestión y toma de decisiones para la distribución y asignación de órganos humanos para el trasplante."

Laia Bosch Presegú

Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Centre d'Oncologia Molecular (COM), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
Proyecto: "Estudio de la función del CD200 endotelial en el trasplante."

Ignacio Revuelta Vicente

Hospital Universitari Clínic de Barcelona, Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
Proyecto: "Estudio comparativo de mutaciones en el eje de señalización P13-K/PTEN/Akt en el cáncer colorrectal en pacientes trasplantados renales tratados con inhibidores de la calcineurina respecto a la población general."

Amelia Judith Hessheimer

Hospital Universitari Clínic de Barcelona, Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología
Proyecto: "Estudio de la perfusión normotérmica como método de preservación en el trasplante hepático de donante a corazón parado en el cerdo."

Premio al mejor artículo sobre trasplante publicado FCT-2006

Premiada: María José Soler

Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona
Título del artículo: "Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation"
Datos de publicación: *American Journal of Transplantation* 2005,5:2154-2159, Blackwell Munksgaard

Premio a la mejor ponencia sobre trasplante FCT-2006

Premiado: Oriol Bestard

Servicio de Nefrología, Inmunología y Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona
Título de la ponencia: "Inducción de hiporrespuesta donante-específica con terapia inmunosupresora libre de anticalcineurínicos y esteroides en trasplantados renales."

Agenda de congresos y eventos 2007

21-23 febrero: XXXI Congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España.

25-28 febrero: 9º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament. Barcelona, España.

1-4 abril: Initiating a European Platform Organ Transplantation: Ethical, Legal and Psychological Aspects Towards a Common European Policy. Róterdam, Países Bajos.

21-25 abril: World Congress of Nephrology. Río de Janeiro, Brasil.

5-9 mayo: American Transplant Congress (ATC) 2007. 8th Annual Joint Meeting of the American Society of Transplant Surgeons/ American Society of Transplantation (ASTS/AST). San Francisco, California, EEUU.

16-18 mayo: XXIX Congreso de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante (SEDYT). Palencia, España.

21-24 junio: XLIV ERA-EDTA Congress. Barcelona, España.

5-8 septiembre: Xth International Small Bowel Transplant Symposium. Los Angeles, California, EEUU.

29 septiembre-3 octubre: 13th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT 2007). 15th ETCO2007. Praga, República Checa.

17-20 octubre: Transplant Immunosuppression 2007. Minneapolis, EEUU.



Programa científico preliminar

Domingo 25 de febrero

19.00 Recepción de bienvenida

Lunes 26 de febrero

08.30-09.45 *Sesión de actualización 1*
Superando la barrera humoral
 Moderadores: **M^a Rocío Álvarez López** (Murcia)
Marcos López-Hoyos (Santander)
 Individualized approach to the sensitized patient
Frans H. Claas (Leiden, Países Bajos)
 Desensitization techniques
James Gloor (Rochester, EE UU)
 Aloanticuerpos no anti-HLA
M^a Guadalupe Ercilla (Barcelona)
 Presentaciones orales

09.45-11.00 *Sesión de actualización 2*
Efectos directos, indirectos y secuelas de las infecciones víricas en el trasplante de órganos
 Moderadores: **Asunción Moreno** (Barcelona)
Piedad Ussetti (Madrid)
 Virus del grupo herpes y sus efectos a largo plazo en trasplante de órganos: **Nicolás Manito** (Barcelona)
 Buscando la mejor estrategias de profilaxis
Felipe Zurbano (Santander)
 Virus emergentes y sus riesgos potenciales
Albert Pahissa (Barcelona)
Sesión de actualización 3
Trasplante celular y de tejidos
 Moderadores: **José Antonio Maestre** (Barcelona)
José Luis Pomar (Barcelona)
 Regeneración neuronal
Almudena Ramón-Cueto (Valencia)
 Trasplante de córnea: **Oscar Gris** (Barcelona)
 Trasplantes laringotraqueales: **Luis Tintinago** (Colombia)
 Presentaciones orales

11.00-11.30 Pausa-café

11.30-12.45 *Sesión de actualización 4*
Controversias en hepatocarcinoma y trasplante hepático
 Moderadores: **Lluís Castells** (Barcelona)
Josep Fuster (Barcelona)
 First treatment option for HCC. Resection or transplant?
Vincenzo Mazzaferro (Milan, Italia)
 ¿Se pueden expandir los criterios de trasplante en el hepatocarcinoma? Análisis crítico de la situación actual
José María Llovet (Barcelona)
 How to manage HCC in waiting list. Priority and treatment
Pietro Majno (Ginebra, Suiza)
 Presentaciones orales

12.45-14.00 **Plenaria 1**
Evaluación de los resultados en el trasplante de órganos
 Moderadores: **Javier Segovia** (Madrid)
Daniel Serón (Barcelona)
 Measuring survival in organ transplantation: a critical approach. Ponente pendiente
 Medidas subordinadas de la supervivencia
Domingo Hernández (Tenerife)
 Quality of life versus survival
Patrizia Burra (Padova, Italia)
Inauguración

14.00-15.30 Almuerzo

15.30-16.45 *Sesión de actualización 5*
Consecuencias a largo plazo de la inmunosupresión crónica
 Cancer. Ponente por confirmar.
 Cardiovascular risks. Ponente por confirmar.
 Patients quality of life. **Henrik Ekberg** (Malmö, Suecia)
 Chronic nephropathy.
Hans de Fijter (Leiden, Países Bajos)
 Presentaciones orales

16.45-17.15 Pausa-café

17.15-18.30 *Sesión de actualización 6*
Inmunosupresores biológicos
 Moderadores: **Manuel Arias** (Santander)
Josep M^a Campistol (Barcelona)
 Resetting the capacity of regulatory T cells: a novel immunotherapeutic strategy to promote immune tolerance
Lucienne Chatenoud (Paris, Francia)
 The role of polyclonal anti-T-lymphocyte antibodies in the kidney transplantation
Yves Lebranchu (Tours, Francia)
 Resultados de Alemtuzumab en la terapia inmunosupresora de base en trasplante renal
Miguel Zilveti (Reino Unido)
Sesión de actualización 7
Trasplante de células cardíacas
 Moderadores: **Luis Alonso-Pulpón** (Madrid)
Eulàlia Roig (Barcelona)
 Neoangiogénesis con progenitores endoteliales
Pilar Sepúlveda (Valencia)
 Miocardiogénesis con células madre
Carolina Soler-Botija (La Jolla, EE UU)
 Ingeniería tisular cardíaca
Antoni Bayés-Genís (Barcelona)
 Presentaciones orales

20.00 Concierto

Martes 27 de febrero

08.30-09.45 *Sesión de actualización 8*
Inmunosupresión y trasplante hepático
 Moderadores: **Itxarone Bilbao** (Barcelona)
Valentín Cuervas-Mons (Madrid)
 Estrategias de inmunosupresión en el trasplante hepático con injerto parcial. **Ramón Charco** (Barcelona)
 Long-term side effects of immunosuppression in liver transplantation. **Michael R. Lucey** (Madison, EE UU)
 Influencia de las diferentes pautas de esteroides y de los diferentes anticalcineurínicos en la recidiva C postrasplante
Marina Berenguer (Valencia)
Sesión de actualización 9
Aspectos críticos en el trasplante de páncreas
 Moderadores: **Antonio Alarcó** (Tenerife)
Laureano Fernández-Cruz (Barcelona)
 Long-term results after pancreas transplantation
David J. Sutherland (Minneapolis, EE UU)
 Pathology of transplanted pancreas
Cynthia Drachenberg (Baltimore, EE UU)
 Pancreas transplantation alone and pancreas after kidney transplantation. **Johann Pratschke** (Berlin, Alemania)
 Presentaciones orales

09.45-11.00 *Sesión de actualización 10*
Puentes al trasplante de órganos
 Moderadores: **Eduard Castells** (Barcelona)
Luis Tenorio (Barcelona)
 Preemptive kidney transplantation
Anders Hartmann (Oslo, Noruega)
 Dispositivos mecánicos cardíacos
Gregorio Rábago (Pamplona)
 Estrategias de respiración artificial en el trasplante pulmonar
Rosario Vicente (Valencia)

Hígado artificial
Rafael Bañares (Madrid)

Sesión de actualización 11

Nuevos aspectos de la monitorización de la inmunosupresión: papel de la farmacogenética y de la farmacodinamia

Moderadores: **Mercè Brunet** (Barcelona)
Alberto Sánchez Fueyo (Barcelona)

Biomarkers for monitoring pharmacodynamic interactions of immunosuppressants

Markus Barten (Jena, Alemania)

Consequences of genetic polymorphisms for tacrolimus and sirolimus dose requirement in renal transplant patients

Daniel Anglicheau (Paris, Francia)

Farmacodinamia y farmacocinética: del laboratorio a la clínica
Mercè Brunet (Barcelona)

Presentaciones orales

11.00-11.30 Pausa-café

11.30-12.45 *Sesión de actualización 12*

Adaptación glomerular postrasplante renal

Moderadores: **Juan Carlos Ruiz** (Santander)
Francisco O'Valle (Granada)

Replicative senescence in chronic allograft nephropathy
Anette Melk (Edmonton, Canadá)

Crecimiento nefronal postrasplante y evolución del injerto
Francesc Moreso (Barcelona)

Progression of histological lesions after renal transplantation
Michael Mengel (Hannover, Alemania)

Sesión de actualización 13

Nuevos avances en la técnica quirúrgica del trasplante hepático

Moderadores: **Ernest Hidalgo** (Edinburgh, Reino Unido)
Jorge Ortiz de Urbina (Bilbao)

Vena cava preservation in domino transplantation
Emanuel Furtado (Coimbra, Portugal)

Anomalías vasculo-biliares en el trasplante hepático de donante vivo. Cuál es el límite y como deben tratarse?

Juan Carlos García-Valdecasas (Barcelona)

Laparoscopic approach of living donor liver transplantation
Olivier Soubrane (Paris, Francia)

Presentaciones orales

12.45-14.00

Plenaria 2

Realidad de la tolerancia en el trasplante de órganos

Moderadores: **Josep M^a Grinyó** (Barcelona)
Jaume Martorell (Barcelona)

Challenges in tolerance protocols
Allan D. Kirk (Bethesda, EE UU)

Markers of operational tolerance in human kidney recipients patients. **Jean-Paul Souillou** (Nantes, Francia)

Ethical issues in tolerance protocols

Willem Weimar (Rotterdam, Países Bajos)

14.00-15.30

Almuerzo

15.30-16.45

Sesión de actualización 14

Trasplante pediátrico: tan lejos o tan cerca del adulto

Moderadores: **Pedro López Cillero** (Córdoba)
Mercedes Navarro (Madrid)

Peculiaridades y resultados del trasplante cardíaco pediátrico. **Carlos Maroto Monedero** (Madrid)

Trasplante pulmonar pediátrico
Antonio Moreno (Barcelona)

Resultados a largo plazo del trasplante hepático pediátrico
Paloma Jara (Madrid)

Kidney transplantation in childhood and adolescence
Markus Giessing (Berlin, Alemania)

Presentaciones orales

16.45-17.15

Pausa-café

17.15-18.30

Sesión de actualización 15

Novedades en la recidiva postrasplante hepático del VHC

Moderadores: **Martin Prieto** (Valencia)
Evaristo Varo (Santiago de Compostela)

Diagnóstico no invasivo de la recidiva C postrasplante
Xavier Forn (Barcelona)

New strategies in prevention and treatment to minimize post-transplant HCV recurrence

Didier Samuel (Villejuif, Francia)

Is HCV recurrence increased by the use of living donor grafts?
Norah Terrault (San Francisco, EE UU)

Sesión de actualización 16

Bronquiolitis obliterante, la asignatura pendiente

Moderadores: **José María Borro** (A Coruña)
Antonio Román (Barcelona)

Preventive strategies and rescue therapy for BO in lung transplantation. **Paul Corris** (Newcastle, Reino Unido)

Humoral rejection and its relevance in lung transplantation. **Martin R. Zamora** (Denver, EE UU)

Factores de riesgo de BOS en trasplante pulmonar
Amparo Solé (Valencia)

Presentaciones orales

20.30

Cena de clausura

Miércoles 28 de febrero

08.30-09.45 *Sesión de actualización 17*

Donante en asistolia

Moderadores: **Constantino Fondevila** (Barcelona)
José M^a García Buitrón (A Coruña)

Ethical and legal issues in non-heart-beating organ donation. **Mike A. Bos** (La Haya, Países Bajos)

Resultados en riñón. **Ana Sánchez Fructuoso** (Madrid)

Results in liver. **Paolo Muesan** (Londres, Reino Unido)

Resultados en pulmón. **Andrés Varela** (Madrid)

Presentaciones orales

09.45-11.00

Plenaria 3

Biomarcadores: genómica, proteómica y metabolómica

Moderadores: **Joan López Hellín** (Barcelona)
Ferran Sanz (Barcelona)

Genomics related to transplantation
Minnie M. Sarwal (Stanford, EE UU)

Aplicabilidad y futuro de la proteómica en trasplante de órganos sólidos. **Joaquín Abian** (Barcelona)

Metabolomics: Potential applications to transplantation
Uwe Christians (Denver, EE UU)

11.00-11.30

Pausa-café

11.30-12.45

Sesión de actualización 18

Obtención y preservación de órganos: cómo incrementar la seguridad y calidad de los órganos

Moderadores: **Pablo Ramírez** (Murcia)
Carlota González-Segura (Barcelona)

Enfermedades infecciosas en donantes extranjeros. Protocolo de evaluación serológica y microbiológica
Gregorio Garrido (Madrid)

Mantenimiento fisiológico del donante de órganos en muerte encefálica. Influencia de las catecolaminas y de los iones séricos del donante sobre los resultados del trasplante. **Francisco Caballero** (Barcelona)

Máquinas de perfusión-oxigenación extracorpórea de órganos. Evaluación y mejora de la viabilidad
José Ramón Núñez (Madrid)

Presentaciones orales

12.45-14.00

Plenaria 4

Memorial Carles Margarit

Moderadores: **Josep Lloveras** (Barcelona)
Frederic Oppenheimer (Barcelona)

Semblanza de Carles Margarit
Josep Lloveras (Barcelona)

Living donor liver transplantation
Jacques Belghiti (Clichy, Francia)

Clausura

Entrega de premios y de la Medalla de Oro de la Societat Catalana de Trasplantament

El aumento en la obtención y disponibilidad de órganos para el trasplante, objetivo estratégico de la OCATT para el período 2004-2007

A partir del año 2004, coincidiendo con el último cambio de dirección de la OCATT, se analizó la situación de la donación de órganos y el trasplante en Cataluña y el resto de Europa, y se decidió desarrollar un plan estratégico con la finalidad de orientar los proyectos considerando un posible descenso de los donantes como consecuencia de los innumerables planes de prevención de enfermedades y accidentes de nuestro Departament de Salut y, globalmente, de la Generalitat de Catalunya, en todos los campos.

Este nuevo plan, que ha fijado como principales objetivos analizar las amenazas de disminución, aprovechar las oportunidades, combatir las debilidades y mantener las fortalezas de la propia Organización, se concreta en los siguientes ítems:

1. Análisis permanente de las negativas a la donación: realización de un estudio psicosocial, cualitativo y cuantitativo sobre el conocimiento y la actitud hacia la donación de órganos en Cataluña en las diferentes capas de nuestra sociedad. Su inicio está previsto el primer trimestre del año 2007.
2. Aumento del máximo número posible de centros autorizados para la obtención de órganos que participen en el Programa de Garantía de Calidad del Proceso de Donación.
3. Promoción del trasplante de donante vivo de riñón, una vez visto el consenso internacional de científicos,

en relación con el riesgo estadísticamente asumible para el donante.

4. Implantación del Programa de Obtención de Órganos a Corazón Parado en toda Cataluña. Es un programa iniciado hace algunos años por el Hospital Clínic de Barcelona que se promovió a partir del año 2004 con la finalidad de hacerlo extensible a toda Cataluña.

5. Desarrollar la figura del coordinador territorial de trasplante implantando un plan piloto en el Camp de Tarragona y en las Terres de l'Ebre. Se pide la colaboración del ICS y se inicia su funcionamiento con el soporte de la OCATT y de los gerentes de ambas regiones sanitarias. Sus principales funciones consisten en mantener una organización transparente en su territorio, velar por la sectorización establecida, promocionar la donación hasta su último extremo dentro de los centros extractores y colaboradores, mantener relaciones directas con los equipos interhospitalarios y asesorar a la OCATT.

6. Propuestas de modificación de la normativa existente para facilitar el aumento de centros con capacidad de obtención de órganos y tejidos.

7. Plan de acceso equitativo al trasplante.

8. Planes docentes: Institut de Medicina Legal, Escola Judicial, formación de coordinadores y programas especiales para la población recién llegada.

Comparación de la actividad de donación y trasplante 2004-2006 Datos acumulados interanualmente hasta noviembre

	Período		Período		Variación
	12/04 - 11/05		12/05 - 11/06		
	n	%	n	%	%
Negativas familiares ⁽¹⁾	76	19,6	58	19,4	-0,2
Negativas judiciales ⁽²⁾	5	11,1	2	5,6	-5,6
Donantes válidos	269		215		-20,1
Trasplantes					
Trasplantes renales	478		419		-12,3
Trasplantes hepáticos	223		210		-5,8
Trasplantes cardíacos	55		42		-23,6
Trasplantes pulmonares	30		32		6,7
Trasplantes pancreáticos	26		27		3,8

⁽¹⁾ El porcentaje está calculado sobre el total de entrevistas familiares realizadas en el período

⁽²⁾ El porcentaje está calculado sobre el total de donantes judiciales del período

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

DIRECCIÓN: Frederic Oppenheimer y Rosa Deulofeu

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

SECRETARIA DE REDACCIÓN: Marga Sanromà

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓN: Pablo Stajnsznajder

REVISIÓN LINGÜÍSTICA: Àngels Gayetano

PRODUCCIÓN: Letramédica scp.
e-mail: 19515psh@comb.es

REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:

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

web: www.fctransplant.org



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