

Trasplament

Número 45, NOVIEMBRE 2009

Protocolo de actuación en donación y trasplante en relación con la gripe A pandémica (H1N1) 2009

Pág. 12

Comparación de la actividad de donación y trasplante en Cataluña 2007-2009

Pág. 16

EDITORIAL

Diabetes *mellitus* postrasplante

En el presente número, dos artículos tratan sobre la diabetes *mellitus* postrasplante (DMPT). La descripción de su prevalencia ha sido variable, ya que los criterios utilizados para su definición no han sido homogéneos. La aplicación de los criterios de la American Diabetes Association (ADA), que incluyen la realización del test de sobrecarga oral de glucosa (TSOG), ha permitido comprender cuál es la verdadera dimensión del problema, tal como resume el artículo de F. Moreso. En una población estudiada de forma prospectiva mediante TSOG a los 3 y 12 meses y tratada con tacrolimus, micofenolato y prednisona, la prevalencia de DMPT es del 50%. En parte, esta alta prevalencia se explicaría porque un tercio de los pacientes en lista de espera ya presentan alteraciones del metabolismo de la glucosa cuando se aplican los criterios de la ADA. La prevención de la DMPT se considera una de las estrategias para reducir la mortalidad cardiovascular postrasplante, ya que la DMPT comporta un riesgo tres veces superior de padecer un evento cardiovascular mayor. El uso de varios inmunosupresores, como esteroides, inhibidores de la calcineurina e inhibidores de mTOR, incrementan el riesgo de DMPT y, consecuentemente, la modificación de las pautas inmunosupresoras puede contribuir a la disminución del riesgo de DMPT. Por ejemplo, se ha demostrado que la retirada precoz de los esteroides disminuye la DMPT. De ahí la importancia de comprender el mecanismo de acción de los distintos inmunosupresores sobre el metabolismo de la glucosa. En este sentido, el artículo de J. Rovira revisa de forma exhaustiva los mecanismos que relacionan los inhibidores de mTOR y la DMPT. En este artículo se resume de forma separada el efecto de la mTOR en los distintos tejidos que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de la glucosa: páncreas, tejido adiposo y músculo. Además, se hace hincapié en que el conocimiento del mecanismo diabetógeno de los distintos inmunosupresores es una condición necesaria para comprender las mejores estrategias de prevención.

SUMARIO

TEMAS A REVISIÓN

Prevalencia de diabetes *mellitus* en pacientes con trasplante renal.....2

Papel de la mTOR en la diabetes postrasplante.....5

Nuevas técnicas para la monitorización de aloanticuerpos.....9

OCATT/PROTOCOLO DE ACTUACIÓN GRIPE A

Protocolo de actuación en donación y trasplante en relación con la gripe A pandémica (H1N1) 2009.....12

Comparación de la actividad de donación y trasplante en Cataluña 2007-2009.....16

Prevalencia de diabetes *mellitus* en pacientes con trasplante renal

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo y se espera que en los próximos años su prevalencia vaya aumentando, especialmente en las sociedades industrializadas, en las que la población presenta cada vez un mayor grado de envejecimiento, obesidad y sedentarismo.

La DM se puede acompañar de complicaciones agudas (cetoacidosis, coma hiperosmolar) y crónicas (macro y microangiopáticas). En los últimos años se ha reconocido que la DM es un factor de riesgo cardiovascular de gran impacto y aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral y enfermedad vascular periférica. Entre las complicaciones microangiopáticas, las más relevantes son la retinopatía y la nefropatía. De hecho, en las sociedades industrializadas la DM se ha convertido en la primera causa de ingreso en programas de tratamiento sustitutivo de la función renal.

La DM postrasplante (DMPT) es una complicación cada vez más frecuente y, al igual que en la población no trasplantada, se asocia con un aumento del riesgo de padecer complicaciones macro y microangiopáticas (Davidson y cols., *Transplantation* 2003). En este artículo se revisan las evidencias disponibles durante los últimos años sobre la epidemiología de esta complicación.

DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS POSTRASPLANTE RENAL

La DMPT se define como el diagnóstico *de novo* de DM en población no diabética antes del trasplante renal. La última revisión de los criterios de la American Diabetes Association (ADA) define la diabetes a partir de uno de los tres criterios siguientes: 1) cualquier determinación de glucemia ≥ 200 mg/dl; 2) dos determinaciones consecutivas de glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl y 3), glucemia ≥ 200 mg/dl a las dos horas de un test de sobrecarga oral de 75 g de glucosa (TSOG). Además, en los criterios de la ADA también se definen los estados prediabéticos: glucemia basal alterada (GBA) e intolerancia oral a la glucosa (IOG); la GBA se define como glucemia basal en ayunas ≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl, mientras que la IOG se define como la glucemia ≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl en un TSOG.

PREVALENCIA DE DMPT

Los estudios disponibles en la literatura muestran una gran disparidad al describir la prevalencia y la incidencia de DMPT. Este hecho se halla en relación con la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas

y, muy especialmente, con la heterogeneidad en los criterios utilizados para el diagnóstico de DMPT. En muchos estudios de registro, el diagnóstico de DMPT se basa en el tratamiento médico de la misma, con lo cual se infradiagnostica en muchos casos. Además, en ocasiones se tiene escaso conocimiento de la homeostasis de la glucosa antes del trasplante renal.

La historia natural de la DMPT comparte muchas similitudes con la DM tipo 2 en el sentido de que su inicio es a menudo insidioso y no se acompaña de sintomatología clínica. Además, en algunos pacientes las cifras elevadas de glucemia no son persistentemente anómalas y, en ocasiones, se pueden normalizar al cabo de unos meses. Se ha sugerido que para estos pacientes sería de gran ayuda disponer de un TSOG, pero hasta la actualidad no se ha validado su utilidad en un contexto clínico.

Teniendo en cuenta todas las limitaciones mencionadas, se revisará la información disponible haciendo especial hincapié en trabajos realizados en población española y con criterios diagnósticos bien definidos.

Uno de los trabajos más citados en la literatura es el análisis retrospectivo de casi 12.000 pacientes beneficiarios de Medicare en Estados Unidos que mostró una incidencia acumulada de DMPT del 9,1, el 16 y el 24% a los 3, 12 y 36 meses del trasplante, respectivamente (Kasiske y cols., *Am J Transplant* 2003).

Los primeros estudios realizados en España fueron de corte transversal. Así, el estudio HIGLU, publicado en 2005 y con más de 1.400 trasplantados renales, comunicó una prevalencia de DMPT del 17,4%. Posteriormente, se comunicaron los resultados del grupo español para el estudio de la nefropatía crónica del trasplante que analizó los trasplantes renales realizados en España en los años 1990, 1994 y 1998. En este estudio, con más de 3.000 pacientes, se definió la DMPT como el hecho de requerir tratamiento hipoglucemiante o de presentar una glucemia basal >140 mg/dl en dos ocasiones consecutivas durante los dos primeros años. Los resultados mostraron que 251 pacientes (7,46%) fueron diagnosticados de DMPT, siendo esta complicación más frecuente en la cohorte trasplantada en 1998 (5,1, 6 y 9,8% para las cohortes de 1990, 1994 y 1998, respectivamente). Un estudio posterior revisó la aparición de DMPT en 1.783 pacientes trasplantados entre los años 2000 y 2002 y detectó una incidencia a los 6, 12 y 24 meses del 14,2, el 12,8 y el 13,6%, respectivamente. En global, la incidencia acumulada a los 24 meses fue del 21,6%. Cabe destacar que más del 50% de los pacientes que requerían insulina a los seis meses todavía la requerían a los 24 meses. Teniendo en cuenta esta información, podemos afirmar que la prevalencia acumulada de diabetes *de novo* postrasplante a los dos años del trasplante, según los criterios de la ADA de 2005, es superior al 20% en nuestra población, observándose la mayor incidencia en el primer año de trasplante.

UTILIDAD DEL TSOG

La monitorización de la población trasplantada mediante los niveles basales de glucemia en ayunas tiene limitaciones, ya que existe un porcentaje significativo de pacientes que sólo muestran alteraciones al realizar un TSOG. Un estudio multicéntrico realizado recientemente en nuestro país (Delgado y cols., Clin J Am Soc Nephrol 2008) mostró que en la población trasplantada renal estable sin diabetes pretrasplante ni postrasplante había, aparte de un 7,2% de pacientes con GBA, un 24,6% de pacientes que presentaban un TSOG patológico (119 de los 374 pacientes estudiados). Entre éstos, un 17,9% presentaban IOG y un 6,7% tenían diabetes. Cabe destacar que del 17,9% de pacientes con IOG, sólo el 3,5% presentaban una GBA, mientras que un 14,4% presentaban una glucemia basal estrictamente normal (< 100 mg/dl). Así pues, estos resultados muestran que en la población trasplantada renal estable no diabética a partir del primer año del trasplante, una tercera parte de los pacientes presentan algún tipo de alteración de la homeostasis de la glucosa.

El mismo grupo de investigadores ha realizado un estudio prospectivo en una cohorte de 154 pacientes tratados con tacrolimus, ácido micofenólico y esteroides a los que se realizó un TSOG a los 3 y los 12 meses del trasplante (Porrini y cols., Transplantation 2008). El 36% de los pacientes a los 3 meses y el 33% a los 12 meses presentaron alteraciones de la homeostasis de la glucosa, siendo la más frecuente la IOG (23 y 25% a los 3 y 12 meses, respectivamente). Si se tiene en cuenta que el 20% de los pacientes fueron considerados como afectados de DMPT por criterios clínicos y más del 30% presentaban un TSOG anómalo, puede concluirse que en la población trasplantada con tratamiento inmunosupresor basado en tacrolimus la prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa alcanza a la mitad de la población trasplantada.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa detectadas mediante un TSOG se asocian, al igual que la diabetes tratada con hipoglucemiantes, a un riesgo cardiovascular elevado. En un estudio prospectivo realizado en Noruega sobre 201 pacientes (Hjelmsaeth y cols., Kidney Int 2006), 35 presentaron DMPT, y de éstos, sólo el 26% requirieron tratamiento, siendo el resto diagnosticados por TSOG a las 10 semanas. En esta cohorte, a los ocho años de seguimiento, la DMPT aumentó tres veces el riesgo de padecer acontecimientos cardíacos mayores.

DIABETES OCULTA Y PREDIABETES EN LA POBLACIÓN EN DIÁLISIS

En su propia definición, se entiende que la DMPT es una entidad de debut postrasplante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las evaluaciones realizadas para incluir a los pacientes en lista de espera no permiten diagnosticar los casos de diabetes oculta ni los estados prediabéticos. Debido a que

muchas de las alteraciones postrasplante pueden estar presentes pretrasplante, tiene interés revisar la información disponible sobre alteraciones del metabolismo de la glucosa en la población en diálisis no diabética.

En un estudio realizado en Argentina (Elbert y cols., J Ren Nutr 2006) se mostró que, en 74 pacientes en hemodiálisis no diabéticos, la aplicación de los últimos criterios de la ADA y la realización de un TSOG permitió detectar cinco pacientes con DM (6,7%), 15 pacientes con IOG (20,2%) y cinco pacientes con GBA (6,7%). Recientemente, una colaboración entre tres hospitales catalanes ha permitido analizar 87 pacientes en hemodiálisis y en lista de espera para trasplante renal. En este estudio, siete pacientes presentaban diabetes (8%), 19 pacientes presentaban IOG (21,8%) y cuatro pacientes presentaban GBA (4,6%). Es decir, un tercio de los pacientes no diabéticos en diálisis presentaban alteraciones del metabolismo de la glucosa que en su mayoría no se pueden detectar mediante las evaluaciones habituales. En ambos estudios, la prevalencia de alteraciones de la homeostasis de la glucosa es superior a la de la población general no nefrótica. Estos datos sugieren que entre los estudios pretrasplante debería incluirse un TSOG para valorar el riesgo del paciente y poder hacer un adecuado balance riesgo/beneficio de la pauta de inmunosupresión.

FACTORES DE RIESGO DE DMPT

La mayor parte de estudios coinciden en el análisis de los factores de riesgo asociados a la DMPT. Entre éstos, cabe destacar como factores no modificables la edad, el sexo masculino, la raza (incidencia más elevada en afroamericanos e hispanos) y los antecedentes familiares de DM. Por otra parte, la DMPT se ha relacionado con distintas variables pretrasplante, como la obesidad (índice de masa corporal > 25 kg/m²), la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la seropositividad para el virus de la hepatitis C.

Se ha debatido sobre si la técnica de tratamiento sustitutivo previa al trasplante modifica el riesgo de DMPT. A pesar de que la diálisis peritoneal se asocia a mayor sobrepeso e hipertrigliceridemia, hasta la actualidad no existen evidencias suficientes para sugerir que una de ambas técnicas se asocia a más DMPT que la otra (Bayes y cols., Nefrología 2008). Además, se han relacionado con la DMPT los niveles plasmáticos pretrasplante de distintas moléculas, como la adiponectina (Bayes y cols., Am J Transplant 2007) y la lectina de unión a manosa (MBL) (Ibernón y cols., Transplantation 2009).

Distintos tratamientos postrasplante se han asociado con un mayor riesgo de DMPT, especialmente beta-bloqueantes e inmunosupresores (Davidson y cols., Transplantation 2003; Porrini y cols., Transplantation 2008), cuya influencia se analiza en un apartado especial.

INMUNOSUPRESIÓN Y DMPT

El tratamiento inmunosupresor que siguen los pacientes a partir del trasplante es un claro factor de riesgo de DMPT, de tal forma que la selección del régimen inmunosupresor influye en la incidencia de DMPT. Así pues, parece lógico tener en cuenta el riesgo inmunológico y el perfil diabetogénico de cada paciente para poder decidir la mejor pauta de tratamiento (Matas y cols., *Transplantation* 2008). Se ha demostrado que algunos fármacos provocan resistencia a la insulina (corticosteroides), mientras que otros son especialmente tóxicos para las células beta pancreáticas (inhibidores de la calcineurina). Con la finalidad de ser concisos, nos centraremos fundamentalmente en las evidencias derivadas de revisiones sistemáticas.

Corticosteroides. El tratamiento con corticosteroides se asocia con resistencia a la insulina y mayor prevalencia de DMPT. Debido a los múltiples efectos secundarios de los corticoides, desde hace años se ha intentado evitar, suspender precozmente o minimizar su utilización. Las revisiones sistemáticas disponibles hasta hace poco tiempo mostraban que la retirada de esteroides, a pesar de mejorar distintos factores de riesgo cardiovascular, se asociaba con una peor supervivencia del injerto (Kasiske y cols., *J Am Soc Nephrol* 2000). Sin embargo, una reciente revisión sistemática ha ofrecido nuevos datos y permite afirmar que tanto los regímenes que evitan los corticosteroides como los que los retiran precozmente se asocian con una menor prevalencia de DMPT (Pascual y cols., *Cochrane Database Syst Rev* 2009). Aunque la incidencia de rechazo agudo es ligeramente superior, los regímenes con terapias de inducción y micofenolato permiten evitar los corticosteroides o eliminarlos durante el primer trimestre posttrasplante sin afectar a la supervivencia del injerto. En los pacientes que no reciben terapias de inducción, no se recomienda la retirada precoz (antes de los tres meses) de los corticosteroides. No se ha demostrado que la retirada de los corticosteroides a partir de los tres meses reduzca la incidencia de DMPT, aunque parece asociarse a un mejor control glucémico.

Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina frente a tacrolimus. Los inhibidores de la calcineurina se asocian con DMPT debido a que aumentan la resistencia a la insulina y modifican la respuesta de las células beta pancreáticas, siendo este último efecto más importante en el caso del tacrolimus. La última revisión sistemática incluye resultados de 30 ensayos clínicos con más de 4.000 pacientes (Webster y cols., *Cochrane Database Syst Rev* 2005). La conclusión más relevante es que por cada 100 pacientes tratados, el tacrolimus evita 12 episodios de rechazo agudo y dos pérdidas de injerto, pero induce cinco nuevos casos de diabetes insulino dependiente. A pesar de que el tacrolimus es el más diabetogénico de los inhibidores de la calcineurina, se ha demostrado que este efecto es dosis-dependiente (Borroughs y cols., *Clin J Am Soc Nephrol* 2007),

por lo cual se recomienda reducir la dosis inicial especialmente en pacientes obesos o de edad > 50 años. En pacientes estables de bajo riesgo inmunológico y perfil diabetogénico, sería recomendable ajustar niveles de tacrolimus en el rango inferior.

Inhibidores de mTOR. Los inhibidores de mTOR, sirolimus y everolimus, también se han relacionado con DMPT. Los datos del registro norteamericano, con casi 2.000 pacientes tratados con sirolimus e inhibidores de la calcineurina y más de 600 pacientes tratados con sirolimus y ácido micofenólico, muestran que el sirolimus aumenta el riesgo de DMPT respecto a la pauta ciclosporina-ácido micofenólico. Debe destacarse que la combinación sirolimus-inhibidor de la calcineurina es más diabetogénica que la combinación tacrolimus-ácido micofenólico. Finalmente, se ha demostrado que la conversión de un inhibidor de la calcineurina a sirolimus no mejora el perfil glucémico e incluso se asocia con un empeoramiento de la resistencia a la insulina y a una insuficiente respuesta compensadora de las células beta pancreáticas (Teutonico y cols., *J Am Soc Nephrol* 2005). Hasta la actualidad se dispone de escasa información sobre la influencia del everolimus en la homeostasis de la glucosa.

Tratamientos de inducción. Los tratamientos con sueros antilinfocitarios o anticuerpos monoclonales no se han relacionado con DMPT en los múltiples ensayos clínicos realizados. Un estudio retrospectivo, no controlado y con un reducido tamaño muestral realizado recientemente en nuestro país ha sugerido que el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD25 (basiliximab) se asociaría a un mayor riesgo de DMPT (Bayes y cols., *Transplant Proc* 2007). Obviamente, hacen falta más evidencias para soportar dicha afirmación.

CONCLUSIONES

Las alteraciones de la homeostasis de la glucosa afectan a alrededor de la mitad de los pacientes trasplantados renales. La realización de un TSOG permite descubrir tanto en la población en lista de espera como en la población trasplantada un 30% de pacientes con alteraciones de la glucemia que no se detectan con la glucemia basal. Dado el impacto que esta complicación tiene sobre la supervivencia del paciente y del injerto, es necesario evaluar adecuadamente a los pacientes en lista de espera para poder seleccionar un régimen de tratamiento inmunosupresor que se ajuste al riesgo inmunológico y al perfil diabetogénico de cada paciente.

.....
Francesc Moreso Mateos

Servicio de Nefrología,
 Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

Papel de la mTOR en la diabetes postrasplante

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de diabetes *mellitus* postrasplante (DMPT) es una seria complicación común tras el trasplante renal, asociándose a un incremento del riesgo de eventos cardíacos, enfermedad vascular periférica, fallo renal y muerte. Durante el primer año postrasplante, la incidencia de DM es muy elevada, y la mayoría de los estudios asocian peores resultados en los pacientes con DMPT, con un incremento de la morbimortalidad. En estos pacientes también se observa mayor incidencia de rechazo agudo, si bien la intervención temprana puede detener parcial o totalmente el rechazo del injerto. En cambio, las complicaciones cardiovasculares son cruciales para el devenir de los pacientes a largo plazo, pues incrementan la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

La DM es una enfermedad heterogénea con trastornos metabólicos caracterizados por una hiperglucemia crónica. La DMPT comparte varios rasgos con la DM tipo 2, como la resistencia a insulina y el déficit de insulina, ambos relacionados en la patogénesis. La resistencia a insulina puede ser debida a la inhibición del sustrato del receptor de la insulina (IRS) a través de su fosforilación. El IRS juega un papel clave en la transmisión de señales desde los receptores de insulina (IR) y el factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1) hacia las vías intracelulares, conectando dichos receptores con la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). La activación de PI3K es necesaria en la captación de glucosa sanguínea, producida como consecuencia de la estimulación por insulina. Este hecho se confirma cuando se inhibe el IRS y se suprime la interacción. Por consiguiente, defectos en la señalización mediada por IRS serían cruciales y afectarían a la patogénesis de DM y DMPT. Concretamente, la fosforilación de serina/treonina (Ser/Thr) en el IRS induce su disociación del receptor de insulina, bloquea la fosforilación de tirosina (Tyr) y dirige la molécula hacia la degradación o bien genera cambios funcionales del IRS que permiten la acción de inhibidores de quinasas sobre el receptor de insulina.

La DMPT puede parecer una enfermedad insidiosa, ya que puede prolongarse durante años antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Los principales factores de riesgo pretrasplante son comunes a la DM tipo 2, tanto por los marcadores de riesgo no modificables, como son la edad avanzada, la historia familiar y los tipos HLA, como por algunos factores modificables, como la obesidad, el síndrome metabólico y el régimen inmunosupresor.

DMPT E INMUNOSUPRESIÓN

Los esteroides y los inhibidores de la calcineurina (ICN) son los fármacos inmunosupresores más determinantes para la DMPT. Concretamente, los corticosteroides pueden causar resistencia a insu-

lina, mientras que los ICN provocan una reducción de la secreción de insulina. En el grupo de los ICN, los pacientes tratados con tacrolimus (TAC) muestran una mayor incidencia de DMPT que los pacientes tratados con ciclosporina (CsA). El uso *de novo* de TAC presenta mayor incidencia y riesgo de DMPT, que se diagnostica cuando los pacientes trasplantados renales requieren insulina durante más de seis meses.

El estudio DIRECT mostró que el riesgo de desarrollar DMPT, considerado esta vez como la alteración de la glucemia en ayunas, es significativamente menor en pacientes tratados con CsA respecto a los que reciben TAC, aunque estas diferencias no son significativas a corto plazo.

DMPT Y mTOR

La diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) funciona como un elemento integrador de las señales extracelulares e intracelulares originadas por factores de crecimiento, hormonas y nutrientes. La mTOR parece tener un papel importante en la regulación de la respuesta celular a los nutrientes. Este elemento puede formar parte de dos complejos: el complejo mTORC1, el cual es sensible a rapamicina y fosforila a p70S6K1 así como al factor de iniciación 4E (4E-BPs), y un segundo complejo, mTORC2, insensible a rapamicina y activador de la proteína quinasa B (PKB, también conocida como Akt). Ambos complejos son estimulados por mitógenos, pero sólo mTORC1 está bajo el control de nutrientes y entradas de energía. La activación de la vía mTORC1-p70S6K1 a través de nutrientes ha sido estudiada ampliamente por su implicación en la obesidad y la resistencia a insulina. De hecho, la activación constitutiva de mTORC1 ha sido propuesta como uno de los mecanismos cruciales en la resistencia a insulina, puesto que la activación sostenida de la Ser/Thr quinasa mTOR supone la inhibición de la respuesta de IRS a la insulina. La inhibición de IRS mediada por mTOR se produce a través de p70S6K1, la cual fosforila IRS1 en múltiples sitios inhibitorios que promueven su degradación.

Por consiguiente, en teoría, la resistencia a insulina podría ser corregida inhibiendo la vía mTORC1 cuando hay una carga excesiva de nutriente, si bien la bibliografía no contiene evidencias concluyentes que esclarezcan el papel polémico de los inhibidores de mTOR—sirolimus (SRL) o everolimus (Eve)—sobre el metabolismo de la glucosa.

Lloberas y colaboradores observaron que el tratamiento con SRL no modificaba la hiperglucemia,

mia ni la poliuria propias de esta enfermedad en un modelo de nefropatía diabética en rata, si bien el SRL mostró algún efecto beneficioso mediante la modificación de factores de crecimiento en el riñón, previniendo la acumulación de matriz extracelular en el mesangio. Confirmando este efecto en humanos, Araki y colaboradores no encontraron un incremento del riesgo de desarrollo de DMPT con el uso *de novo* de SRL comparado con ICN. En este estudio ningún paciente fue tratado inicialmente con la combinación de SRL e ICN. En otro estudio, esta vez retrospectivo, se incluyeron todos los pacientes trasplantados renales por enfermedad renal en estadio final. Los pacientes tratados con inmunosupresores basados en SRL no mostraron un incremento del riesgo a DMPT en los cinco años postrasplante. Sin embargo, otros autores han proclamado que el SRL se asocia con DMPT en trasplantados renales.

La mayor probabilidad de desarrollar DMPT ocurre cuando se combina TAC o CsA, mientras que la administración de SRL con micofenolato mofetilo/azatioprina (MMF/Aza) muestra una incidencia significativamente inferior. La concentración de SRL podría ser un punto importante para la consecución de resultados beneficiosos o adversos. El tratamiento con SRL afecta a la viabilidad celular, que es un efecto dosis dependiente, en células MIN-6, islotes de rata y humanos. En islotes de rata, la secreción basal no se ve afectada por el tratamiento con SRL a ninguna concentración. La inducción de secreción de insulina por glucosa se reduce un 54% en presencia de concentraciones supratrapéuticas de SRL. Por consiguiente, los efectos de SRL son dependientes de los niveles en suero, nutrientes medioambientales y tipo de la célula.

SRL Y CÉLULAS β

La DM tipo 2 aparece cuando las células β fallan en el intento de incrementar la secreción de insulina como respuesta a la resistencia a insulina y a la sobrecarga de alimento. Además, la reducción de la masa total de células β , mediante el incremento de la apoptosis, es un criterio importante para la patogénesis de la DM tipo 2. La hiperglucemia crónica ha sido propuesta como uno de los mayores factores instigadores de apoptosis en las células β . Contrariamente, la glucosa a corto plazo puede inducir la proliferación de las células β y protegerlas de la apoptosis. Se ha demostrado que la glucosa activa la mTOR en células β , hecho que podría articular la utilización de SRL como blanco terapéutico de la DM tipo 2.

El «protocolo Edmonton» pretendía optimizar un protocolo inmunosupresor libre de glucocorticoides para pacientes con DM tipo 1 sometidos a trasplante de islote. El tratamiento incluía SRL, bajas dosis de TAC y un anticuerpo monoclonal contra el re-

ceptor de interleuquina-2 (daclizumab). El resultado del estudio consideró que el SRL era el agente inmunosupresor más apropiado, porque presentaba la potencia adecuada y lograba pacientes insulinoindependientes, así como por su nula toxicidad directa contra los islotes y el riñón. Sin embargo estudios subsecuentes revelaron desavenencias con los primeros resultados y mostraron una caída gradual de la independencia de insulina, con sólo un 10% de los pacientes sin administración exógena de insulina a los cinco años. Estudios posteriores realizados en animales, ya sean modelos murinos o en rata, confirmaron la asunción de que el SRL provoca efectos dañinos sobre los islotes. Bell y colaboradores determinaron el efecto tóxico de SRL sobre islotes y sobre líneas inmortalizadas de células β , observando una reducción de la viabilidad celular y el incremento de apoptosis.

La regulación del sustrato-2 del receptor de insulina (IRS-2) es crucial para el crecimiento y la supervivencia de la célula β . Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la expresión de IRS-2 está incrementada durante el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células β , mientras que su reducción produce apoptosis. La activación de mTORC1 por glucosa lleva a la inhibición de IRS-2, junto a la hiperglucemia crónica que produce resistencia a insulina y a un incremento de la apoptosis en las células β . Briaud y colaboradores demostraron que la activación crónica de mTOR reducía los niveles de IRS-2 en la célula β y la correlacionaron con un incremento de la activación de caspasa-9, marcador de apoptosis en célula β .

Contrariamente, los últimos datos publicados muestran que la activación de mTORC1 a través de Akt lleva a una mejoría progresiva en la tolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia como resultado del incremento de la masa y proliferación de la células β , y el SRL puede revertir parcialmente este efecto. Clínicamente, la conversión a SRL en los pacientes trasplantados se asocia a un aumento del 30% en la incidencia de alteración en la tolerancia a glucosa. La presencia de SRL inhibe la secreción de insulina entre el 56 y el 63% en células HIT-T15 frente al grupo control. Para confirmar estos datos, se han hecho cultivos de islotes en presencia de SRL, que mostraron una alteración en la secreción de insulina estimulada por glucosa.

Recientemente se ha demostrado en ratón que las células β presentan una gran capacidad de regeneración. En el modelo transgénico murino de destrucción condicional de la célula β y posterior regeneración, el tratamiento combinado SRL-TAC inhibió completamente la regeneración de las células β . El tratamiento con SRL también es capaz de inhibir casi completamente la proliferación de las células β inducida durante el embarazo.

El complejo mTORC1 parece tener un doble papel en la célula β . Por un lado, parece ser crucial para la regulación de tamaño de la célula β , mientras que, por otro, inhibe la señalización por insulina y conduce a la apoptosis. El efecto del SRL sobre los islotes y la secreción de insulina todavía no es concluyente en la bibliografía, si bien existe la evidencia de que el SRL agrava severamente la regeneración y proliferación *in vivo*.

SRL Y TEJIDO ADIPOSEO

El exceso o el déficit de tejido adiposo pueden inducir resistencia a insulina y diabetes en seres humanos. En el tejido adiposo, el complejo mTORC1 también regula el crecimiento celular como respuesta a la disponibilidad de nutrientes, a insulina, a factores de crecimiento, al estado energético y a condiciones de estrés. Los aminoácidos, la insulina y la glucosa estimulan la acumulación de lípidos en el tejido adiposo mediante la activación de mTOR. La inhibición de mTORC1 puede inducir la resistencia a insulina en un entorno fisiológico; sin embargo, en condiciones generadas por carga excesiva de nutrientes, como la obesidad, el complejo mTORC1 se halla activado de forma constitutiva y lleva a la insensibilización a insulina producida mediante la inhibición de IRS-1. La alteración de la vía de señalización de insulina parece ser el resultado de un incremento en la fosforilación de Ser⁶³² de IRS-1 en ratón y Ser⁶³⁶ en humanos, directamente mediados por la activación de mTOR. SRL bloquea este efecto.

Ueno y colaboradores mostraron un incremento de expresión de IRS-1/2 en tejido adiposo blanco de ratas hiperinsulinémicas respecto a ratas con secreción normal de insulina. Además, las ratas hiperinsulinémicas presentan incremento de la fosforilación de las tirosinas de IRS así como un incremento de las uniones IRS/PI-3, lo que conduce a un incremento de la fosforilación basal de Akt sin presentar cambios en la actividad mTOR. Estos animales presentaron un incremento de la captación de glucosa, lipogénesis y acumulación de lípidos en el tejido adiposo blanco. Sin embargo, la administración de SRL previene el incremento de expresión de IRS-1/2 ocasionado por la hiperinsulinemia. Los ratones *knock-out* para p70S6K1 presentan un incremento de la lipólisis y una reducción de la masa de tejido adiposo. La vía mTORC1 ha sido propuesta para suprimir la lipólisis dependiente de la hidrolasa del triacilglicerol (TGH) originada en adipocitos expuestos de forma crónica a insulina. Um y colaboradores mostraron que el bloqueo de la vía mTORC1 protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta en ratón. Sin embargo, todavía no se sabe si este efecto está relacionado con el tratamiento con SRL o bien si se asocia con menor consumo de alimento.

Recientemente nuestro grupo pudo mostrar una reducción del tejido adiposo en un modelo de rata

tratada con SRL. Esta alteración no pudo atribuirse a un cambio en la captación de alimento o agua, pues no se detectaron diferencias en los valores de captación de alimento y agua normalizados por el peso corporal. El diámetro de los adipocitos se redujo en el grupo tratado con SRL, hecho que podría deberse a un incremento en los procesos catabólicos o a inhibición del crecimiento celular. La rapamicina inhibe la expansión clonal y la diferenciación de los preadipocitos e induce la dediferenciación de los adipocitos maduros. En el mismo trabajo presentamos resultados en pacientes trasplantados renales, observándose que el índice de masa corporal de los pacientes tratados con SRL fue inferior al de los pacientes tratados con CsA en todos los puntos analizados después del trasplante hasta los dos años.

SRL E HÍGADO

La presencia de esteatosis hepática es un indicador sensible y precoz de resistencia a insulina en el tejido hepático. En las alteraciones metabólicas se ha observado que la infiltración de grasa en el hígado se correlaciona linealmente de forma significativa con todos los componentes, independientes de la obesidad, del síndrome metabólico. La activación crónica de la vía mTOR/p70S6K1 por insulina y aminoácidos promueve la resistencia a insulina en hepatocitos mediante el incremento de la fosforilación de las serinas de IRS-1 y degradación, llevando al desajuste de la estimulación de PI3K. Es más, mTOR afecta directamente al metabolismo lipídico mediante la promoción de la β -oxidación y la disminución de las reacciones anabólicas. La inhibición de mTOR mediada por SRL incrementa la oxidación de ácidos grasos exógenos y reduce la esterificación de ácidos grasos exógenos así como la síntesis de lípidos *de novo*. Brown y colaboradores mostraron una reducción de la expresión de los genes que codifican para acetil-CoA-carboxilasa-1, enzima que cataliza la reacción limitante en la biogénesis de los ácidos grasos de cadena larga, en ensayos de inhibición de la vía mTOR. Korshennikova y colaboradores observaron que el SRL suprime la expresión del gen y la actividad esteril-CoA-desaturasa-1, enzima implicada en la síntesis de ácidos monoinsaturados en los hepatocitos.

La reducción patológica de la expresión del gen *PTEN* en hepatocitos se asocia *in vivo* con esteatosis en roedores y seres humanos. Recientemente se ha demostrado que los ácidos grasos insaturados libres promueven la reducción de los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de *PTEN* a través de la activación de la vía mTOR. En modelos animales se ha probado la relación causal y dosis-dependencia entre el contenido de grasa en el hígado y la resistencia a insulina; los incrementos en el nivel de grasa en el hígado implican un aumento de la resistencia a insulina. Sin embargo, otros autores observaron en ratones que la activación de la mTOR se aso-

ciaba con la resistencia de insulina hepática, pero no con esteatosis. Para incrementar la controversia, Khamzima y colaboradores observaron una sobreactivación de la vía mTOR en el hígado de ratas obesas inducidas por dietas ricas en grasa. Los hígados de roedores obesos presentan p70S6K1 altamente fosforilado, y la administración de SRL reduce dicha fosforilación y evita la resistencia a insulina. Todos estos datos sugieren que la vía mTORC1 no sólo estaría involucrada en la percepción del estado energético, sino que podría tener efectos cruciales en la regulación de la producción de energía a través de los ácidos grasos.

SRL Y MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético es el mayor responsable de la captación de glucosa en condiciones hiperinsulinémicas. La estimulación por insulina lleva a la captación de glucosa mediante la translocación del transportador-4 de glucosa a la membrana plasmática mediada por Akt. Al igual que los ácidos grasos libres, algunos aminoácidos son metabolizados a acetil-CoA y oxidados en la mitocondria. En esta línea se podría especular que en situaciones de hiperaminoacidemia los aminoácidos compitan con la glucosa como fuente de energía a nivel de la β -oxidación en la mitocondria y conduzcan así a la hiperglucemia. La administración de SRL aumenta la captación de glucosa estimulada por insulina en presencia de la combinación hiperaminoacidemia e hiperinsulinemia periférica posprandial.

El músculo esquelético de ratones y ratas obesas muestra una hiperfosforilación significativa de mTOR y p70S6K1 durante el ayuno, lo que indica una sobreactivación de la vía mTOR. La elevada fosforilación de mTOR en tejidos de ratas obesas en ayunas podría explicarse por la hiperinsulinemia o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), pues ambos factores se hallan incrementados en ratas obesas inducidas por dietas ricas en grasa y sucrosa.

Así como en otros tejidos, la vía mTOR presenta un papel inhibitor en la vía de señalización de la insulina mediante el incremento de la fosforilación de Ser³⁰⁷ y Ser³⁰² en IRS-1. Dicho incremento de fosforilación en IRS-1 ha sido descrito en músculo esquelético de pacientes con DM tipo 2. Además, el bloqueo de la vía mTOR, en modelos *in vitro* así como en ratones con dietas grasas, muestra una reducción en el estado de fosforilación de las serinas mencionadas anteriormente.

En cambio, el tratamiento con rapamicina no mejoró la tolerancia a la glucosa ni a la insulina en ratones OB a pesar de presentar una elevada actividad mTORC1. Estos resultados indican que la resistencia a la insulina en ratones OB es mediada, al menos parcialmente, por otros factores diferentes a mTORC1.

En general, el estado de actividad de la vía mTORC1 es crucial para la captación de glucosa de músculo de esquelético *in vivo*. Además, la administración de SRL aumenta la captación de glucosa estimulada por insulina en presencia combinada de hiperaminoacidemia y hiperinsulinemia periférica.

CONCLUSIONES

- La obesidad inducida por ingesta produce la activación sostenida de mTORC1. De hecho, la activación persistente de mTOR reduce la señalización de insulina en células que responden a la misma, reduciéndose la masa celular y la secreción de insulina en células β , lo que contribuye a la resistencia a insulina.
- El SRL podría ser útil en el control de la obesidad, DMPT o DM tipo 2 mediante la desactivación del *feedback* negativo de la vía mTOR en tejidos periféricos: tejido adiposo, hígado y músculo.
- Por otra parte, el SRL podría presentar efectos dañinos cuando el páncreas necesitara adaptarse a un incremento de la demanda, porque este inmunosupresor bloquea la proliferación de células β . Así, se asumiría que en condiciones en que se requiera una adaptación mediante la proliferación de células β (el embarazo o el incremento de peso), la administración de SRL podría revelar efectos diabetogénicos, mientras que en situaciones estables de la homeostasis de la glucosa, el SRL podría contrarrestar el desarrollo de DM debido a su impacto sobre el tejido periférico. Por consiguiente, parece crucial para la evolución de los pacientes considerar este impacto dual del SRL.

.....
**Jordi Rovira, Barbara Vodenik,
 Josep M. Campistol**

Departament de Nefrologia i Trasplantament Renal, Laboratori Experimental de Nefrologia i Trasplantament (LENIT), Hospital Clínic, Barcelona

Nuevas técnicas para la monitorización de aloanticuerpos

La determinación de aloanticuerpos mediante técnicas de fase sólida permite definir con mayor sensibilidad que otras técnicas la presencia de aloanticuerpos en los receptores de un injerto. La utilización de microesferas con antígeno aislado (*single antigen*) permite definir con mayor precisión su reactividad con el donante. El hecho de poder asignar con mayor precisión los alelos HLA con los que reacciona un receptor está cambiando el proceso de selección de la pareja donante-receptor, y el hecho de hacerlo con mayor sensibilidad está cambiando el seguimiento postrasplante.

DETERMINACIÓN DE ALOANTICUERPOS POR FASE SÓLIDA

Las técnicas de fase sólida utilizan moléculas de HLA purificadas pegadas a una superficie sólida, habitualmente microesferas que pueden ser leídas por un citómetro tipo Luminex. Existen diferentes tipos de microesferas y cada uno tiene una utilidad precisa (Tabla 1).

Las técnicas de fase sólida detectan los anticuerpos unidos a los antígenos HLA con una antiinmunoglobulina humana fluorescente y son más sensibles que los métodos de citotoxicidad (*complement-dependent cytotoxicity* [CDC]). Sin embargo, mayor sensibilidad no implica necesariamente mayor valor predictivo sobre un evento concreto (Bray RA, 2009). Las técnicas clásicas de citotoxicidad son mejores predictores del rechazo hiperagudo, pero las técnicas de fase sólida, por su sensibilidad adicional, pueden pronosticar el riesgo de otros eventos (p. ej., probabilidad de perder el injerto a medio o largo plazo). El significado de estas pruebas tiene implicaciones distintas en el pretrasplante, en el que cabe la elección de uno u otro donante, y en el postrasplante, en el que es prioritario el diagnóstico diferencial del tipo de rechazo o identificar un trasplante con mal pronóstico que desaconseje reducir significativamente la inmunosupresión.

ALOANTICUERPOS EN EL PRETRASPLANTE RENAL

Cuando sólo se disponía de las técnicas de citotoxicidad, el valor pronóstico de los aloanticuerpos era sencillo:

- 1) Anticuerpos frente a panel (PRA) positivo por CDC = factor de riesgo (incremento de riesgo de pérdida del injerto a un año en el 10-20%)
- 2) Prueba cruzada (*crossmatch*) donante-específica. Positiva por CDC = contraindicación para el trasplante (es decir, 80% de riesgo de pérdida del injerto renal en 48 horas).

La introducción de la prueba cruzada por citometría ya evidenció que existían aloanticuerpos no detectables por CDC, que podían dar lugar a pruebas cruzadas que, siendo CDC negativas, eran positivas por citometría. La presencia de una prueba cruzada de citometría positiva y CDC negativa no pronostica el rechazo hiperagudo, pero sí un aumento del riesgo de pérdida del injerto al año, respecto a los negativos por citometría, correspondiente a aproximadamente el 10% en el primer trasplante y del 30% en el retrasplante (Tabla 2).

Las técnicas de fase sólida han venido a demostrar que existen niveles o tipos de aloanticuerpos no detectables sobre células vivas, ni por CDC ni por citometría, pero que sí son detectables mediante técnicas de fase sólida (Luminex) (Eckels DD, 2008). Se acepta que estas técnicas son más sensibles, si bien no está completamente descartada la aparición de alguna reactividad anómala derivada del proceso de purificación y pegado de las moléculas HLA.

La introducción de las microesferas con un solo antígeno permite, además, deducir una *prueba cruzada virtual*, es decir, que conociendo los alelos HLA del donante y la reactividad del receptor con las microesferas que representan a cada uno de los alelos, es posible inferir una reactividad putativa con los alelos HLA del donante. Esta prueba cruzada vir-

Técnicas de fase sólida: tipos de microesferas disponibles

Tabla 1

Proteína que recubre cada microesfera	Dianas por test	Utilidad	Tipo de resultado
Muchos alelos diferentes HLA-I o II (30-300)	1 a 6	Cribaje aloanticuerpos	PRA positivo/negativo
6 alelos HLA-I o II	60 a 120	Asignación especificidad	Aproximación estadística a la especificidad real (no fiable si PRA-CDC > 60%)
1 alelo HLA-I o II	150 a 200	Asignación especificidad	Reacción directa, permite definir las incompatibilidades aceptables
Anticuerpo monoclonal anti-HLA que capta alelos del donante	1 a 3	Prueba cruzada antígeno donante	Prueba cruzada positiva/negativa posiblemente útil en el postrasplante

tual tiene un buen valor predictivo negativo sobre la negatividad de una prueba cruzada CDC y, por lo tanto, sobre la viabilidad de un injerto, pero su valor predictivo positivo sobre el fenómeno *rechazo hiperagudo* es más que discutible, ya que muchos resultados positivos no acaban en rechazo hiperagudo. Sin embargo, publicaciones recientes apuntan a que una prueba cruzada CDC negativa y virtual positiva indicaría una probabilidad del 55% de rechazo agudo mediado por anticuerpos, detectado por biopsia, en el primer año y medio, frente al 5% en el caso de prueba cruzada virtual negativa (Amico P, 2009).

No debe confundirse la asignación virtual de anticuerpos donante específicos con la posibilidad de determinar anticuerpos donante específicos utilizando microesferas rebozadas de monoclonales anti-HLA, que captan los antígenos HLA solubilizados del donante fijándolos a la microesfera, que se lee directamente en Luminex y cuyo valor pronóstico está aún en fase de evaluación, pero que presumiblemente puede ser útil en el seguimiento postrasplante, dado que permite utilizar membranas de células solubilizadas y congeladas en un congelador normal.

La utilización de las determinaciones de antígeno aislado por fase sólida permite establecer de forma muy precisa las *incompatibilidades aceptables* para un receptor, aunque su nivel de sensibilización (o PRA) sea muy alto. Así, la predicción de la negatividad de una prueba cruzada por CDC, que antes se establecía sólo en base al número de identidades HLA entre donante y receptor, ahora puede establecerse en base a un conocimiento muy preciso de las incompatibilidades aceptables, determinadas por las microesferas con un solo alelo HLA que son negativas con el suero de un receptor. Este concepto de *incompatibilidades aceptables* ha sido incorporado en el programa de intercambio de órganos de Eurotransplant, de Scandiartplant y también de Cataluña. En Cataluña, el algoritmo de selección del donante del programa HistoCat determina automáticamente, para cada alelo HLA presente en un donante de cadáver, la positividad o negatividad del suero del receptor con los alelos que lo representan en la colección de microesferas con antígeno aislado.

ALOANTICUERPOS EN EL POSTRASPLANTE RENAL

La monitorización mediante técnicas de fase sólida de anticuerpos generados *ex novo* en el postrasplante ha evidenciado que su aparición está asociada a una mayor probabilidad de pérdida del injerto renal, tanto por rechazo agudo mediado por anticuerpos (AMR) como por rechazo crónico, hasta el punto de acuñarse un nuevo término: *chronic antibody mediated rejection* o CAMR (Gloor J, 2008). Es importante distinguir dos situaciones: 1) en caso de un episodio de rechazo corticorresistente, identificar la posible participación de los aloanticuerpos donante específicos (*donor specific antibodies* [DSA]) es muy importante, ya que su presencia determinará una actitud terapéutica orientada a su eliminación para superar el episodio; y 2) en ausencia de un episodio de rechazo, identificar la aparición de estos anticuerpos tiene una utilidad clínica más relativa, ya que, aun siendo un marcador de mal pronóstico (15% menos de supervivencia a tres años de los receptores positivos respecto de los negativos), no está claro cómo se puede modificar este mal pronóstico, y además su positividad no siempre se acompaña de clínica (el 20% de los injertos funcionantes tienen DSA positivo). Su determinación puede ser útil, sin embargo, para desaconsejar una reducción significativa de la inmunosupresión, dado que son positivos antes de un fallo crónico en el 85% de los receptores (Terasaki P, 2008).

La presencia de aloanticuerpos *ex novo* en pacientes negativos pretrasplante puede evidenciarse por técnicas sencillas de cribaje. Para receptores pretrasplante positivos, son necesarias técnicas que puedan diferenciar los aloanticuerpos previos de aquellos donante específicos *ex novo*. La mejor de las técnicas donante específicas es la citometría con células del donante, conservadas en nitrógeno líquido, dado que permite identificar anticuerpos anti-HLA-A, B, C, DR, DQ y DP contra los alelos exactos del donante. En caso de que no se disponga de estas células, puede utilizarse una prueba cruzada virtual, que tiene dos desventajas: 1) no permite determinar anticuerpos contra alelos HLA del donante no identificados (habitualmente HLA-C, DQ y DP); y 2) no siempre es

Tipos de prueba cruzada pretrasplante y valor pronóstico

Tabla 2

Tipo de prueba cruzada	Evento pronosticado	Valor pronóstico de un resultado positivo
Citotoxicidad CDC	Rechazo hiperagudo 48 horas	Valor predictivo positivo = 80%
Citometría células	↑ Riesgo pérdida injerto ^a	1er Trasplante = ↑ 10% Retrasplante = ↑ 30%
Virtual (antígeno aislado)	↑ Riesgo rechazo agudo mediado por anticuerpos ^a	La incidencia de AMR aumenta del 5 al 55 %
Microesferas con alelos del donante captados	Por determinar	Por determinar

^a A un año, siempre que la prueba cruzada por citotoxicidad sea negativa.

Determinaciones aconsejadas de aloanticuerpos

Tabla 3

Objetivo	Determinación a solicitar	Información obtenida
Entrada en lista de espera (LE)	Cribaje PRA por fase sólida + PRA por citotoxicidad (CDC)	Grado de sensibilización. Despistaje autoanticuerpos
Seguimiento LE	PRA por citotoxicidad (CDC) (cada 3 meses)	Predicción riesgo de prueba cruzada positiva por CDC
Seguimiento LE en caso de positivo en PRA fase sólida	Especificidad aloanticuerpos anti-HLA antígeno aislado (cada 3 años)	<i>Incompatibilidades aceptables</i> y evaluación riesgo de rechazo mediado por anticuerpos
Pretrasplante donante cadáver	Prueba cruzada CDC	Probabilidad rechazo hiperagudo
Pretrasplante donante vivo	Prueba cruzada CDC + prueba cruzada por citometría	Probabilidad rechazo hiperagudo Probabilidad pérdida injerto
Despistaje rechazo mediado por anticuerpos	Cribaje PRA por fase sólida; si positivo, prueba cruzada por citometría	Participación de aloanticuerpos en episodio de rechazo
Despistaje de tolerancia, reducir inmunosupresión.	Cribaje PRA por fase sólida; si cribaje actual y pretrasplante positivos, prueba cruzada por citometría	Probabilidad pérdida injerto por rechazo agudo o crónico

posible asegurar que los alelos exactos del donante estén bien representados en la colección de microesferas utilizada si no se dispone de la tipificación del donante por alta resolución.

Otros anticuerpos detectables en el postrasplante son los anticuerpos anti-MICA, una molécula polimórfica codificada en la misma región que el HLA que se expresa en endotelios en estrés. Su determinación es de interés especialmente ante un episodio de rechazo corticorresistente, con depósitos de C4d, no explicado por anticuerpos anti-HLA. En trasplante hepático pueden aparecer también anticuerpos anti-GSTT1, una enzima polimórfica que se asocia a hepatitis, cuya presencia en trasplante renal no parece indicar mal pronóstico.

ALOANTICUERPOS EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS NO RENALES

Tanto el retrasplante como las transfusiones de sangre son menos habituales en los receptores de órganos no renales; por ello, la frecuencia de aloanticuerpos en el pretrasplante es menor que en los renales. Pero es evidente que tanto el corazón como el pulmón se rigen por parámetros muy parecidos a los renales, en el sentido de que tanto el rechazo hiperagudo como el agudo y también el crónico están asociados a la presencia de aloanticuerpos (Reinsmoen NL, 2004). Es por ello que las recomendaciones internacionales incluyen la prueba cruzada pretrasplante y la utilización de técnicas de fase sólida para la detección de aloanticuerpos. En el trasplante de pulmón, la relación causal de los aloanticuerpos con la bronquiolitis obliterante está muy bien demostrada. En trasplante aislado de páncreas existen pocas evidencias, pero se admite que la situación es muy parecida a la del trasplante renal. El trasplante de hígado es distinto, ya que la incidencia de rechazo hiperagudo es baja, incluso en los pacientes con prueba cruzada positiva. Existen, sin embargo, evidencias de que los aloanti-

cuerpos se asocian a un peor pronóstico del injerto a largo plazo, especialmente en el sexo femenino.

EPÍLOGO

Como se ha visto, las técnicas disponibles para la determinación de aloanticuerpos se han multiplicado, y hacer de ellas un uso correcto y especialmente una interpretación adecuada no siempre es fácil. No se trata, como en la prueba cruzada por citotoxicidad, de contraindicar o no absolutamente un trasplante, sino de una escala de probabilidades estadísticas de pérdida del injerto. La decisión de trasplantar depende, pues, del nivel de riesgo que se considera asumible, riesgo que no está claro que sea modificable por los inmunosupresores. La realización de las diversas técnicas tiene limitaciones, que en ocasiones son logísticas (el número de células del donante almacenables es limitado), en otras son de recursos humanos (unas pruebas requieren más dedicación que otras) y en otras de recursos económicos (p. ej., los reactivos para las pruebas de antígeno aislado tienen un coste muy elevado). Por ello, parece correcto plantearse juiciosamente cuándo debe solicitarse una prueba y cómo se interpretará el resultado. En la Tabla 3 se presenta una propuesta general para el trasplante renal, ampliable a otros órganos, siendo conscientes de que debe adaptarse a la situación peculiar de cada paciente y de que algunos puntos pueden ser objeto de debate.

Es evidente que las técnicas de fase sólida constituyen una herramienta útil. Si entre todos aprendemos a utilizarlas correctamente, conseguiremos que tengan, además, una relación coste/efectividad muy elevada.

Protocolo de actuación en donación y trasplante en relación con la gripe A pandémica (H1N1) 2009

A continuación se reproduce la carta remitida por la Dra. Rosa Deulofeu, directora de la OCATT, a todos los centros autorizados para la obtención y el trasplante de órganos y tejidos, así como a todos los establecimientos de tejidos de Cataluña, con motivo de la pandemia de gripe A, a inicios de octubre del 2009.

Apreciados señores/as:

Les facilitamos el *Protocolo de actuación en donación y trasplante en relación con la gripe A pandémica (H1N1) 2009*, que ha sido elaborado con las recomendaciones de la comisión de expertos creada *ad hoc* en la OCATT y sometido al Departament de Salut.

Este Protocolo debe ser aplicado en todos los centros autorizados para la obtención y el trasplante de órganos y tejidos, así como en los establecimientos de tejidos de Cataluña.

Durante su elaboración, se ha considerado paralelamente la evolución del documento de recomendaciones de mínimos de la ONT en el mismo proceso (en el cual hemos participado de forma directa), y de los documentos del Departament de Salut en relación a la gripe A pandémica (H1N1) 2009.

Respetando estos mínimos, hemos considerado que la gran actividad en Cataluña en donación y trasplante, y nuestra realidad estructural y funcional, posibilitan el aumento de la bioseguridad con un protocolo de actuación elaborado por expertos que hace referencia al proceso de donación-trasplante de órganos y tejidos en la fase de posibilidad de transmisión de la enfermedad del donante al receptor.

En nuestro documento no hacemos referencia ninguna a los pacientes crónicos en lista de espera ni a los pacientes trasplantados inmunodeprimidos, considerando que las sociedades científicas han consensuado un documento de ámbito estatal, y las direcciones de salud pública del Ministerio y la Conselleria han elaborado, también, un documento consensuado entre todas las comunidades autónomas en relación con estos pacientes.

En el caso de los progenitores de la hemopoyesis, la Comissió Assessora de Progenitors Hemopoètics de la OCATT ha decidido que para el colectivo de pacientes trasplantados se aplicaran las recomendaciones hechas por la EBMT (Sociedad Científica Europea de Trasplante de Médula Ósea).

Considerando la falta de evidencia que hay en el mundo en este campo y de acuerdo con el Departament de Salut, la OCATT potenciará, además del Protocolo, un estudio epidemiológico cuya base de datos estamos finalizando.

En este estudio recogeremos las variables clínicas de cada donante, con relación a la fase donación-trasplante, que los coordinadores de trasplante hospitalario deberán facilitar a la OCATT. Sin embargo, también se recogerán variables administrativas que necesariamente deberán ser facilitadas por la dirección del centro.

En lo que respecta a los medios, de forma consensuada en todo el Estado, se considera que la actividad de donación y trasplante es, como siempre, prioritaria y urgente, y no es posible que sea cancelada por una mayor ocupación de camas en relación con la gripe A pandémica (H1N1) 2009; que las UCI tienen medios suficientes para el aislamiento de pacientes graves afectados por el virus H1N1 y que la detección y el mantenimiento de los donantes no debe sufrir ninguna variación de criterios, debido a que, con las medidas adecuadas, el riesgo de transmisión es nulo tanto para los donantes como para el resto de pacientes.

En cualquier caso, y considerando la necesidad de órganos, los centros autorizados para la donación deberían desarrollar el plan de contingencia necesario para poder mantener a los donantes en espacios especialmente habilitados y atendidos por profesionales entrenados.



Atentamente,
Dra. Rosa Deulofeu
Directora de la OCATT

Recomendaciones de la comisión de expertos de la OCATT para la evaluación de los efectos de la gripe A pandémica (H1N1) 2009 en relación con la donación y el trasplante

La comisión de expertos de la Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), reunida el 9 de septiembre de 2009, inicia la elaboración de las recomendaciones contenidas en este documento que ha sido revisado y aceptado posteriormente por todos los miembros. Debido a la poca experiencia y escasez de estudios científicos referentes a este tema, este protocolo queda sujeto a posibles modificaciones por evaluaciones periódicas, de acuerdo con las modificaciones de los índices epidemiológicos y las observaciones clínicas surgidas de la experiencia diaria.

INTRODUCCIÓN

En el mes de abril de 2009 se describió en Méjico un brote producido por un nuevo virus de la gripe A (H1N1) con previa constancia de dos casos en EEUU. En pocas semanas, después de confirmarse la transmisión interhumana en al menos tres países, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el día 11 de junio, elevó el nivel de pandemia al máximo, nivel 6, y a partir de ahí el número de casos ha ido incrementándose exponencialmente.

Diferentes sociedades científicas de distintos países han publicado recomendaciones, más o menos estrictas o permisivas, con el objetivo de minimizar o prevenir la transmisión de la enfermedad. Pero, hasta hoy, ningún estudio ha publicado la transmisión de esta infección a través de la donación de órganos y tejidos.

Las especiales características que acompañan el hecho de la donación y el trasplante inmediato en el caso de los órganos, o diferido en el caso de los tejidos, hicieron que la OCATT considerara, de acuerdo con el Departament de Salut de Catalunya, la necesidad de realizar y difundir un protocolo de actuación mediante las recomendaciones de una comisión de expertos, buscando la bioseguridad que le corresponde a Catalunya en los 8 centros de trasplante, con 22 programas de trasplante de órganos, 26 centros autorizados para la extracción de órganos, 181 centros involucrados en la obtención y el trasplante de tejidos, y 3 bancos de tejidos. Por otro lado, deben considerarse los casi 900 trasplantes anuales de órganos y más de 3.000 implantes de tejidos que se realizan anualmente en Catalunya.

Así mismo, la OCATT ha participado en el documento de consenso de la ONT desde su primera reunión el 26 de agosto, documento que recoge unas recomendaciones que se han presentado como de mínimos, debido a la diversidad de condiciones y realidades que pueden hallarse en el Estado español en este campo.

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE EXPERTOS DE LA OCATT

- **Dra. M. Bodí.** Coordinadora territorial de Trasp. de Tarragona y T. del Ebro
- **Dr. J. Carratalá.** Servei de M. Infeccioses del H. U. de Bellvitge
- **Dr. E. Carreras.** Servei d'Hematologia del H. Clínic. REDMO
- **Dra. R. Deulofeu.** Organització Catalana de Trasplantaments
- **Dra. M. J. Félix.** Organització Catalana de Trasplantaments
- **Dra. N. Masnou.** Coordinadora de trasplante del H. U. Vall d'Hebron
- **Dr. J. Mestre.** Coordinador territorial de trasp. del Vallès y Maresme
- **Dra. A. Moreno.** Servei de M. Infeccioses del H. Clínic
- **Dr. A. Pahissa.** Servei de M. Infeccioses del H. U. Vall d'Hebron
- **Dr. T. Pumarola.** Servei de Microbiologia del H. Clínic
- **Dr. J. Rello.** Servei d'UCI del H. U. Joan XXIII de Tarragona
- **Dra. A. Ribalta.** Organització Catalana de Trasplantaments
- **Dra. M. Rovira.** Servei d'Hematologia del H. Clínic
- **Sra. R. Barrio.** Organització Catalana de Trasplantaments
- **Sra. M. Sanroma.** Organització Catalana de Trasplantaments
- **Sra. N. Ventura.** Organització Catalana de Trasplantaments

La comisión formada cuenta con expertos en el campo de la infectología ligada a la donación y el trasplante, expertos en pacientes de las unidades de críticos y uno de los coordinadores del registro europeo de gripe A pandémica (H1N1) grave. También hemos contado con hematólogos, un microbiólogo experto en virología y presidente del Consell Científic Assessor del Pla de Pandèmia de la Grip A en Cataluña del Departament de Salut, coordinadores de trasplante y miembros de la OCATT. El documento realizado por la comisión de expertos de la OCATT ha sido sometido a evaluación por diferentes colectivos, tanto profesionales de la coordinación de trasplante como comisiones de trasplante de órganos y tejidos de la OCATT, mediante el envío de un borrador inicial del documento. Así mismo, se ha comunicado su elaboración al presidente de la Societat Catalana de Trasplantament, y se ha enviado a la Comissió per a la Grip A Pandèmica (N1H1) del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Todas las rectificaciones recibidas se han tenido en consideración, y las que afectaban directamente al Protocolo, como conceptos, dosificación o profilaxis, han sido debatidas en la última reunión de la comisión de expertos del 28 de septiembre de este año y ya figuran en este documento.

La falta de evidencia y de estudios sobre la gripe A pandémica (H1N1) 2009 nos obliga a dejar este Protocolo de actuación abierto a modificaciones tal y como expresamos al inicio del documento.

De la misma manera, esta falta de información previa, y siendo esta la primera pandemia que vive la red de coordinación de trasplantes, nos da la oportunidad de plantear desde la OCATT un estudio que genere conocimiento de esta fase tan importante del trasplante que supone el contacto donante-receptor en el momento del trasplante.

Con el fin de realizar el estudio, se está elaborando una base de datos, también bajo la supervisión de la comisión de expertos. El impreso y la forma de recogerlos y transmitirlos se presentará a la red de coordinadores de Cataluña una vez haya sido aprobada.

No se menciona en este documento ningún protocolo relacionado con la conducta médica a seguir en relación con pacientes en lista de espera o pacientes ya trasplantados de órganos con anterioridad, teniendo en cuenta que no se engloban dentro de la urgencia de la extracción o fase de una donación-trasplante, y en este caso las sociedades científicas ya se han expresado a través del documento de consenso de la ONT del 25 de septiembre de 2009, pág. 16 a 25 del *Documento de consenso sobre donación y trasplante en relación con la gripe A* (http://www.ont.es/noticiasHome/ficheros-PDF/Consenso_gripeA.pdf) y en el documento del Departament de Salut: *Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009**,

del 2 d'octubre de 2009 (<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/gr27042009.pdf>).

Aun así, dejamos abierta la oportunidad de tratar un protocolo específico en Cataluña si así se considerara necesario. En el caso de pacientes trasplantados con progenitores de la hemopoyesis, hacemos referencia a las indicaciones de la EMBT, ya consensuadas en la Comissió Assessora de Progenitors de l'Hemopoesi de la OCATT.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN DONACIÓN-TRASPLANTE Y GRIPE A PANDÉMICA (H1N1) 2009 EN CATALUÑA

1. Donantes con gripe A pandémica (H1N1) 2009 confirmada por PCR.

1.1 El donante que **ha fallecido como consecuencia de la infección por virus A pandémica (H1N1) 2009**, con neumonía, SDRA, encefalitis y/o fallo multiorgánico se descarta como donante de órganos.

1.2 En el caso del donante que **ha fallecido por una causa diferente a la gripe A pandémica (H1N1) 2009**, sin condensación pulmonar (radiografía tórax normal) y sin signos de enfermedad infecciosa activa, se descartarán los pulmones para donación. Después de una cuidadosa revisión de la historia y la evolución de la patología, se podrán aceptar el resto de los órganos. Los receptores deben ser informados de la situación y en último término han de poder decidir si quieren o no seguir con el procedimiento. Deberán recibir profilaxis con oseltamivir.

2. Donante con sospecha* de gripe A pandémica (H1N1) 2009 (por sintomatología previa o por contacto)*.

Si no se dispone del resultado de la PCR en el momento de valorarlo como posible donante, se pedirá PCR de frotis nasal y faríngeo (y/o aspirado traqueal, si hay secreciones por tubo orotraqueal) a todos los donantes. El tiempo máximo para conocer el resultado de la PCR (no urgente) es de 24 horas postextracción de la muestra.

Dependiendo de los resultados y de si los tenemos o no antes de la extracción:

2.1 Si la **PCR es positiva**: se actuará como en el punto 1.2 Se descartarán los pulmones para trasplante (aunque la Rx de tórax sea normal). Si no hubiera indicios de que la causa del fallecimiento esté relacionada con la gripe A, se aceptarán el resto de los órganos para trasplante. A los receptores, se les pedirá consentimiento informado y se les realizará profilaxis con oseltamivir.

2.2 Si la **PCR es negativa** y se conoce el resultado antes de la extracción de los diferentes órganos: todos los órganos serán válidos para trasplante, pulmón incluido.

2.3 Si **no se conoce el resultado** de la PCR en el momento de la extracción: se actuará como en el punto 2.1, es decir, como si la PCR fuera positiva, la radiografía de tórax normal y la causa de la muerte no relacionada con la gripe A. Se descartará el pulmón y se pedirá el consentimiento informado de los receptores de los otros órganos. Cuando una vez trasplantados se conozca el resultado de la PCR, si es positivo, se realizará profilaxis a los receptores.

2.4 En el caso de un posible donante en la situación de este apartado 2.3 (sospecha clínica gripe A + PCR desconocida + Rx tórax normal), y si el coordinador, por la edad y la exploración física, considerara **los pulmones como posiblemente trasplantables, se pedirá la PCR urgente** desde el principio, si es posible, con el fin de disponer de los resultados antes de la extracción (el resultado de una PCR urgente se obtiene en un período de 4 a 6 horas después de la extracción de la muestra).

2.5 **En los casos en que se acepta la donación con PCR positiva del punto 1.2 y del punto 2, se recomienda el tratamiento con oseltamivir 150 mg/12 h, hasta el momento de la extracción.**

3. Donante con historia previa de gripe A pandémica (H1N1) 2009.

Si han pasado más de 10 días desde el inicio de los síntomas, ha recibido tratamiento adecuado, y la revisión de la historia no detecta signos de infección, todos los órganos serán válidos. Sin embargo, se tomarán muestras por PCR.

4. Para el resto de casos, es decir, donantes sin antecedentes, clínica ni contacto de gripe A pandémica (H1N1) durante toda la fase 6 de la pandemia (actualmente se considera que estamos en esta fase de la pandemia).

El proceso de donación se llevará a cabo según los protocolos habituales. Siempre se realizará una historia clínica completa, evaluando el riesgo de gripe A. Durante este período se practicarán **frotis nasal y faríngeo a TODOS LOS DONANTES**, que se analizarán por PCR con el fin de descartar períodos ventana. Los resultados estarán disponibles a las 24 horas postextracción, momento en el cual, si fueran positivos, se podrá iniciar tratamiento profiláctico en los receptores.

5. Actitud ante los receptores de órganos.

Se administrará profilaxis a los receptores en los casos comentados en los puntos anteriores.

Se administrará oseltamivir 150 mg/12 h durante cinco días*. Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min, la dosis será de 75 mg/12 h; y si es inferior a 30 ml/min, la dosis será de 75 mg/24 h.

*La dosis de 150 mg/12 h de oseltamivir, durante cinco días, ha sido considerada por la comisión de

BIBLIOGRAFÍA

1. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361: 1-10.
2. www.who.int/csr/don/2009_09_04/en/index.html
3. www.msc.es
4. Boletines informativos gripe A (H1N1). SEMICYUC. HYPERLINK "<http://www.semicyuc.org>" <http://www.semicyuc.org> (consulta 09/2009).
5. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P, for H1N1 SEMICYUC working group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) v in Spain. *Crit Care* 2009; 13: R148 (11 September 2009).
6. <http://www10.gencat.cat/catsalut/ocatt/es/htm/index.htm>
7. Procuración y Trasplante en el contexto de la Epidemia de gripe A H1N1 en Argentina. Documento de consenso INCUCAI, CUCA-BAL, Buenos Aires Trasplante, SAT, SATI, y SADI. En HYPERLINK "<http://www.cucaiba.gba.gov.ar/gripeA.htm>" <http://www.cucaiba.gba.gov.ar/gripeA.htm> (consulta 09/2009).
8. Advice concerning organ donation and H1N1 (Swine) Flu. Sa-BTO. Health Service J. En HYPERLINK "<http://www.hsj.co.uk/journals/2/Files/2009/8/21/Advice%20concerning%20organ%20donation%20and%20H1N1.pdf>" <http://www.hsj.co.uk/journals/2/Files/2009/8/21/Advice%20concerning%20organ%20donation%20and%20H1N1.pdf> (consulta 09/2009).
9. Documento del Departament de Salut de Catalunya: *Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009** (consulta 10/2009) HYPERLINK "<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/gr27042009.pdf>" <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/gr27042009.pdf>
10. American Society of Transplantation (AST) Infectious Diseases Community of Practice / Transplant Infectious Disease Section of The Transplantation Society (TTS) Guidance on Novel Influenza A / H1N1. HYPERLINK "<http://www.transplantation-soc.org/downloads/AST%20TTS%20H1N1%20Guidance%20Document%20disclaimer%209-22-09%20PDF%20FINAL.pdf>" <http://www.transplantation-soc.org/downloads/AST%20TTS%20H1N1%20Guidance%20Document%20disclaimer%209-22-09%20PDF%20FINAL.pdf> (consulta 10/2009).
11. *Documento de consenso sobre donación y trasplante en relación con la gripe A*. En HYPERLINK "http://www.ont.es/noticiasHome/ficherosPDF/Consenso_gripeA.pdf" http://www.ont.es/noticiasHome/ficherosPDF/Consenso_gripeA.pdf (consulta 09/2009)
12. Comisión para la contingencia de Influenza A (H1N1), Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Epidemia de Influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina* (Buenos Aires) 2009; 69:393-23.
13. Treador JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA* 2000; 283:1016-24.
14. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Expert panel of the Infectious Disease Society of America. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1003-32.

expertos de acuerdo con la situación de íleo paralítico de muchos pacientes en el postrasplante inmediato y con el estado de inmunosupresión que estos pacientes sufren. La población de pacientes inmunodeprimidos, y la de los trasplantados en particular, representa, por su más elevada carga viral y por su mayor tiempo de eliminación, un grupo con un riesgo más elevado de sufrir una enfermedad grave, como así también un mayor riesgo de transmisibilidad de la infección. También tienen más posibilidades de desarrollar resistencias a los antivíricos. Todo ello, junto a las razones expresadas en el párrafo anterior, justifica la dosificación de 150 mg/12 h de oseltamivir como profilaxis.

La profilaxis se inicia entre 6-36 horas después del trasplante. Si la sospecha en el donante era clara, no

sigue en la página 16

viene de página 15

es preciso esperar el resultado de la PCR y se iniciará la administración de oseltamivir:

***Sintomatología clínica de sospecha:** temperatura > 38°C, y al menos dos signos o síntomas de infección respiratoria aguda (tos, dificultad respiratoria, cefalea, rinorrea, dolor de garganta, mialgia, malestar general que puede ir acompañado de diarrea y vómitos) en ausencia de otra causa conocida.

***Contacto con un caso clínico de gripe A:** cualquiera que haya mantenido un contacto cercano (el mismo domicilio / contacto < 1 metro / personal sanitario sin las medidas adecuadas de protección) con un caso confirmado o probable en los 7 días previos a la aparición de los síntomas.

6. Donantes de tejidos.

El donante con infección de gripe A pandémica (H1N1) 2009 se descarta para donación. En el resto de los casos, se realizará PCR; si es positiva, se descarta la donación. Se recomienda realizar PCR a todos los donantes de tejidos en época de fase 6 de pandemia, facilitando el resultado de forma inmediata al banco de recepción de los tejidos o bien suministrando muestra de frotis nasal y faríngeo (y/o aspirado traqueal, si hay secreciones por tubo orotraqueal) con el fin de que se realice de forma

diferida por parte de los bancos de tejidos de destino. En los donantes de globo ocular aislado, sólo se recomienda realizar el estudio de PCR para virus de la gripe A pandémica (H1N1) 2009 en los casos sospechosos (por clínica o contacto previo al fallecimiento); y se descartarán para donación/trasplante todos los casos con PCR positiva, y los casos de gripe A pandémica (H1N1) 2009 conocida.

7. Trasplante de progenitores de la hemopoiesis.

En fase epidémica es recomendable que, siempre que sea posible, los progenitores se recojan antes de iniciar el acondicionamiento del paciente y se criopreserven. Si el donante presenta sintomatología sugestiva de infección por virus de la gripe A pandémica (H1N1) 2009, debe obtenerse frotis nasal y faríngeo para PCR y retardar la obtención de progenitores hasta saber los resultados.

En cuanto a los trasplantes de progenitores de la hemopoiesis, se seguirán las recomendaciones de la EMBT.

En cuanto a la donación de cordón, durante el período de cuarentena, si hay algún incidente en la donante (enfermedad o clínica de gripe), se informará al banco de tejidos.

Comparación de la actividad de donación y trasplante 2007-2009 Datos acumulados interanualmente hasta el mes de agosto

	Período 9/08-8/09 <i>n</i>	Período 9/07-8/08 <i>n</i>	Variación
Casos detectados (ME+MA)	415	383	8,4
Porcentaje de negativas familiares	17,1%*	20,4%*	-
Donantes cadáver válidos (ME+MA)	265	218	21,6%
Donantes vivos renales	128	67	91,0%
Donantes vivos hepáticos	7	8	-12,5%
Trasplantes			
Trasplantes renales	538	432	24,5%
Trasplantes hepáticos	216	210	2,9%
Trasplantes cardíacos	44	45	-2,2%
Trasplantes pulmonares	56	40	40,0%
Trasplantes pancreáticos	32	27	18,5%
Trasplantes intestinales	0	1	-

ME: muerte encefálica; MA: muerte en asistolia.

* Porcentaje de negativas expresadas por la familia (*n* de negativas familiares / *n* de entrevistas).

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

DIRECCIÓN: Daniel Serón y Rosa Deulofeu

COMITÉ DE REDACCIÓN: María Jesús Félix, Daniel Serón y Rosa Deulofeu

SECRETARÍA DE REDACCIÓN: Marga Sanromà

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓN: Pablo Stajnsznajder

REVISIÓN LINGÜÍSTICA Y TRADUCCIÓN: Àngels Gayetano

MAQUETACIÓN: Carme Pont

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

REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:
Fundació Catalana de Trasplantament
Avda. Diagonal, 407, 2º, 2ª
08008 Barcelona
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45
web: www.fcctransplant.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.