

Trasplantament

NÚMERO 46 MAYO 2010

**Actividad de donación
y trasplante
en Cataluña 2009**

Pág. 2

**Concesión de premios
y becas FCT**

Pág. 23

**Último número de
Butlletí de Trasplantament
en soporte papel**

Pág. 24

EDITORIAL

El trasplante en Cataluña sigue en plena actividad

Este número representa la última edición de *Butlletí de Trasplantament* en formato papel, después de 13 años de publicación ininterrumpida. A partir de ahora, el *Butlletí* tendrá un formato electrónico y se podrá consultar en la nueva web de la SCT-FCT, en donde todos los números publicados hasta ahora estarán a su disposición. En este último de *Butlletí* en formato papel se resume la actividad de trasplante en 2009, año en el que se han obtenido unos resultados excelentes que reflejan el esfuerzo de la sociedad catalana en general, y también de las instituciones sanitarias, los profesionales y la administración, en la obtención e implantación de órganos. Estos resultados nos animan a seguir en nuestro empeño, intentando mejorar siempre y adaptarnos rápidamente a los cambios en las características de los donantes y receptores, con el fin de seguir ofreciendo soluciones de alta calidad. Prueba de ello es el aumento del número de donantes de vivo. Asimismo, en este número se revisa el trasplante intestinal, una opción novedosa pero real, en la que el Dr. Ramón Charco y su equipo del Hospital Vall d'Hebron son pioneros, demostrando una vez más el espíritu innovador y el compromiso con el trasplante en nuestro ámbito. Es muy recomendable el artículo de la Dra. Marisa Crespo sobre la relación entre la profilaxis antiviral y el desarrollo de linfomas en pacientes con trasplante cardíaco, que mereció el premio al mejor artículo publicado en el año 2009 por parte de la FCT y que refleja cómo el trabajo en red entre los cardiólogos españoles está permitiendo la realización de estudios epidemiológicos de alto nivel. A pesar de la impresión optimista que uno percibe al leer estos artículos, es obvio que todavía quedan muchas oportunidades para mejorar la calidad del trasplante. En este sentido, en el artículo de los doctores Julio Pascual y Beatriz Domínguez Gil se hace hincapié en los problemas que se derivan de la falta de homogeneidad en los criterios de selección de los donantes y aceptación de órganos para trasplante entre comunidades, lo que podría vulnerar el principio de equidad.

SUMARIO

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE Y DONACIÓN

Actividad de trasplante y donación en Cataluña 2009.....2

TEMA A REVISIÓN

Trasplante intestinal.....7

PREMIO AL MEJOR ARTÍCULO PUBLICADO FCT-2009

Influencia de la terapia de inducción, el régimen inmunosupresor y la profilaxis antiviral sobre el desarrollo de linfomas después del trasplante cardíaco: datos del Registro Español de Tumores Postrasplante Cardíaco.....14

ARTÍCULO ESPECIAL

Criterios de inclusión en lista de espera para trasplante renal.....19

SCT

Nueva Junta Directiva de la Societat Catalana de Trasplantament.....22

CONCESIÓN DE PREMIOS Y BECAS FCT

Concesión de premios y becas FCT 2009.....23

SCT/FCT/OCATT

Último número de *Butlletí de Trasplantament* en soporte papel.....24

Actividad de trasplante y donación en Cataluña 2009

- Cataluña consigue un máximo histórico a lo largo del año 2009, con 844 trasplantes de órganos sólidos, y tiene la tasa de donaciones de órganos sólidos más elevada del mundo (35,4% por millón de población).
- Por primera vez, sobrepasa los 500 trasplantes renales en un año, con un incremento del 11,3% respecto al año 2008.
- Con 15.566 trasplantes realizados en los años 1971-2009, se sitúa como la primera comunidad dentro del Estado en cuanto a número global de trasplantes.
- El 85% de la población catalana consultada durante el año 2009 ha aceptado donar órganos: sólo se ha producido un 15% de negativas, un 5% menos que el año anterior.
- Un 8% de los pacientes trasplantados procede de fuera de Cataluña y, de éstos, un 9% corresponde a pacientes pediátricos.
- El número de donantes aumenta en un 16%, a pesar de la disminución de accidentes de tráfico.
- El año 2009 ha sido especialmente importante en lo referente a la actividad de donación y trasplante: Cataluña se mantiene con índices vanguardistas en el ámbito mundial.

TRASPLANTES

Del total de 844 trasplantes de órganos realizados en el año 2009, 524 lo han sido de riñón, 202 de hígado, 42 de corazón, 51 de pulmón y 25 de páncreas. Las cifras indican un aumento del trasplante renal, una estabilización del trasplante de hígado y de pulmón, y una disminución del trasplante de corazón y de páncreas. Estas cifras incluyen 53 trasplantes pediátricos, de los cuales 28 lo han sido de riñón, 12 de hígado, 10 de pulmón y 3 de corazón. Los trasplantes pediátricos presentan un incremento del 103,8% respecto al año anterior. El aumento más importante se ha producido en el trasplante renal, del cual se han realizado 524 en el año 2009 (un aumento del 11,3%). Por primera vez se ha superado la cifra de los 500 trasplantes, la más alta del Estado español. Se ha alcanzado esta cifra gracias a la efectividad de los equipos catalanes en donación y trasplante, y a los elevados resultados de supervivencia, tanto del enfermo como del injerto. El trasplante renal procedente de donante vivo ha experimentado un incremento del 67%, y se ha realizado un total de 132 trasplantes, frente a los 79 llevados a cabo en 2008, respondiendo a la propuesta de disminuir las listas del plan estratégico de la Organització Catalana de Trasplantaments. Este año también se ha realizado el primer y único trasplante renal cruzado (dos trasplantes renales), dentro del programa nacional, entre dos parejas, en Cataluña y Andalucía, respectivamente. En lo referente al trasplante de progenitores hemopoyéticos, el número total de trasplantes ha sido de 395 (52 en niños, lo que representa un 13,2%), de

los cuales 35 han sido de sangre de cordón umbilical. Los trasplantes de tejidos representan en Cataluña una cifra anual de más de 4.000 pacientes tratados. En el año 2009, 67 pacientes del resto del Estado han sido trasplantados de algún órgano en Cataluña; de éstos, seis son pacientes pediátricos. Esta actividad es consecuencia directa de la colaboración y la solidaridad entre comunidades autónomas, tanto en lo que se refiere a la donación como al trasplante y, en este último caso, teniendo en cuenta los dos centros con los seis programas de trasplante especiales, de referencia, designados por el Ministerio de Sanidad y Política Social.

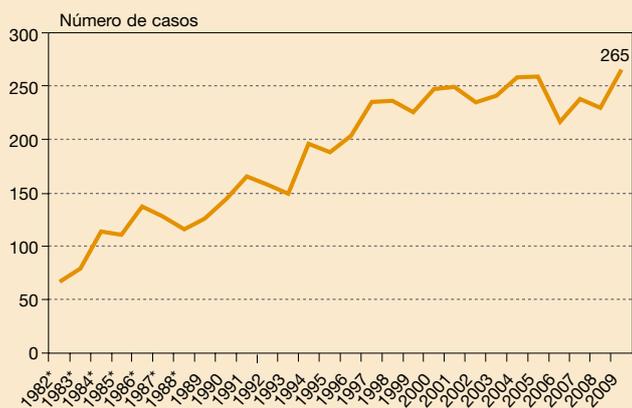
DONACIÓN

En el año 2009, la actividad de donación de órganos de cadáver en Cataluña ha experimentado un incremento del 16%. En concreto, la donación en muerte encefálica ha aumentado un 16%, mientras que la donación de corazón parado lo ha hecho un 14%. El total de 265 donantes válidos representa una tasa por millón de población (pmp) del 35,4%, la más alta de Europa y por encima de la media del Estado. Esta tasa se ha elaborado considerando los datos del Instituto Nacional de Estadísticas, que sitúa la población de Cataluña en 7,48 millones de habitantes en enero de 2009. A pesar de este incremento de la donación, no todos los trasplantes han aumentado en la misma proporción, por diversos factores, entre ellos, el más relevante es el perfil del donante cadáver. En Cataluña, en el año 2009, la media de edad de los donantes ha sido de 56 años, y la causa de la muerte ha sido mayoritariamente el accidente vascular cerebral (AVC), hecho que comporta, a menudo, la aparición de patologías añadidas que pueden condicionar la viabilidad de algunos órganos. El número de personas que han realizado donación de sangre de cordón umbilical en el Banc Públic de Cordó del Banc de Sang i de Teixits (BST) en 2009 ha sido de 10.546, resultado del Programa Concoràdia, que incluye otras comunidades autónomas. El número total de unidades de alta calidad almacenadas en ese banco, en diciembre de 2009, era de 13.186. Un hecho especialmente destacado en el año 2009 ha sido la disminución de las negativas a la donación de órganos, que se ha situado en un 15%, cifra muy inferior al 20% del 2008. El 85% de las familias consultadas ha donado órganos de un familiar. Éste es el número de negativas más bajo registrado en Cataluña en los últimos 25 años, situándonos entre las más bajas del Estado y de Europa. Cabe destacar que, en el año 2009, la aportación que la población inmigrante ha realizado a la donación de órganos ha sido del 6,4% del total, hecho que evidencia la integración de estos ciudadanos en nuestra sociedad. El número total de donantes de órganos de otros países ha sido de 37, mientras que el número de trasplantes realizados a personas inmigrantes ha sido de 48.

LISTAS DE ESPERA

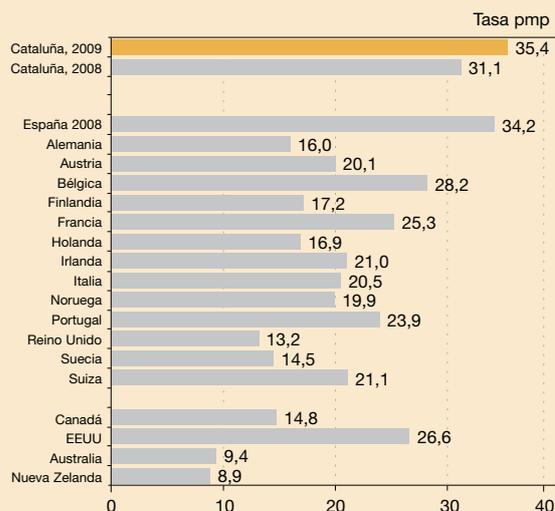
En diciembre de 2009, las listas de espera se han mantenido estables respecto a los últimos años. El número total de pacientes en espera de un trasplante de órganos era de 1.283: 1.100 de riñón, 107 de hígado, 12 de corazón, 27 de pulmón y 37 de páncreas.

Evolución del número de donantes cadáver válidos en Cataluña 1982-2009



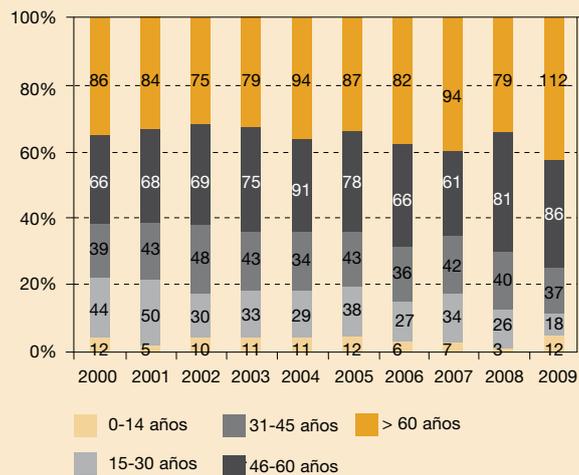
*Número de donantes cadáver válidos aproximado a partir de los trasplantes renales de donante cadáver (DV=TxRoCas*1,05/2)

Tasa cruda pmp de donación cadáver en diferentes países (2008 y 2009)



Evolución de la media de edad de los donantes cadáver válidos en Cataluña (2000-2009)

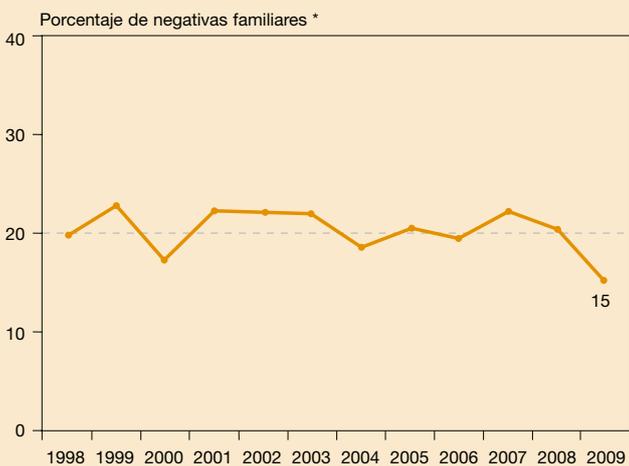
Proporción de donantes cadáver válidos según el grupo de edad (en años)



Evolución de la causa de muerte de los donantes válidos en Cataluña (2000-2009)



Evolución de las negativas familiares en Cataluña (1998-2009)

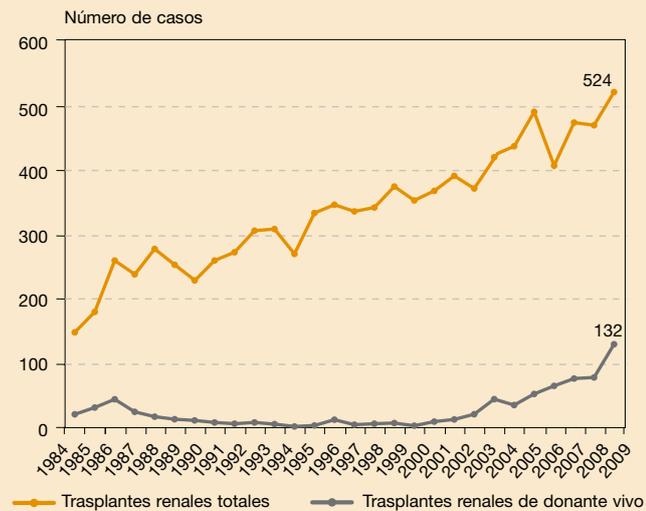


*Porcentaje de negativas expresadas por la familia del donante entre el total de entrevistas realizadas

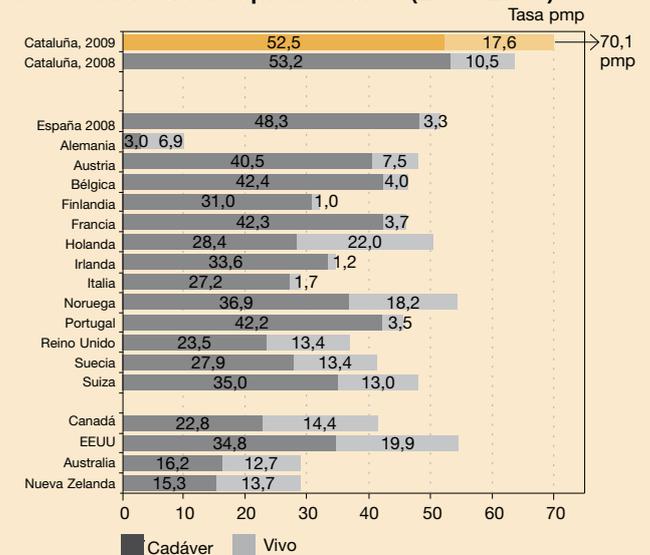
Evolución del número total de trasplantes en Cataluña (1984-2009)



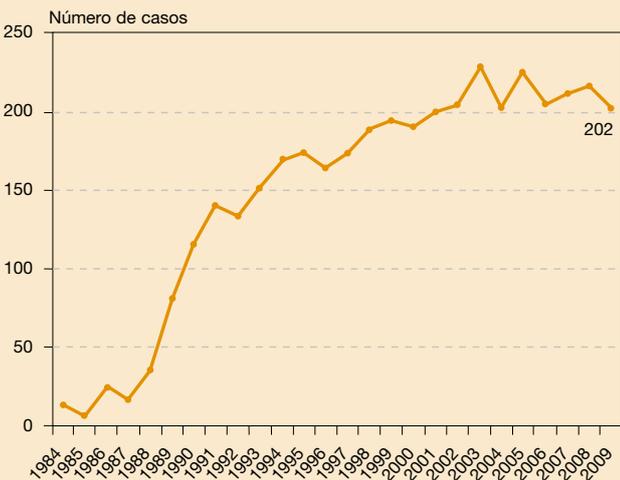
Evolución del número de trasplantes renales en Cataluña (1984-2009)



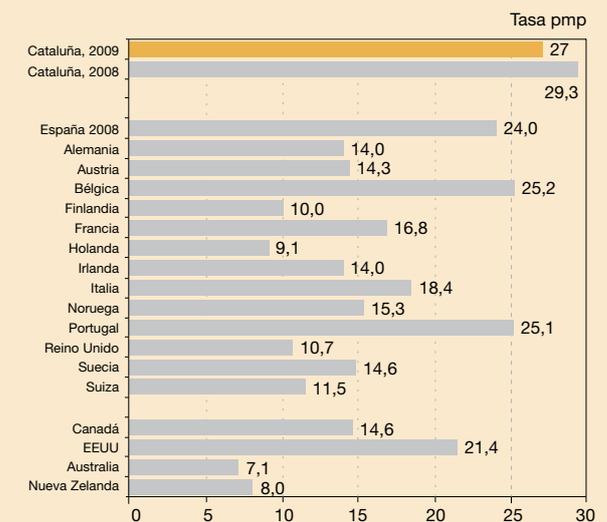
Tasa cruda de trasplante renal (2008-2009)



Evolución del número de trasplantes hepáticos en Cataluña (1984-2009)



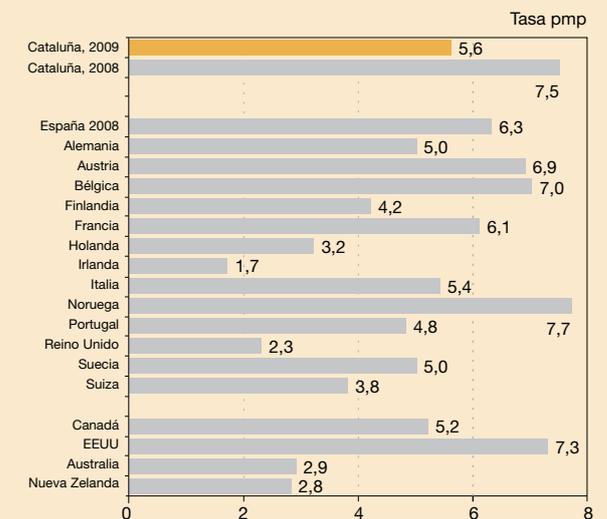
Tasa cruda de trasplante hepático (2008-2009)



Evolución del número de trasplantes cardíacos en Cataluña (1984-2009)



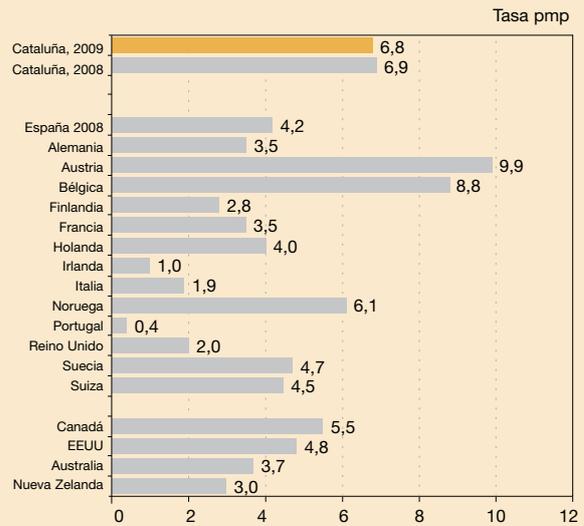
Tasa cruda de trasplante cardíaco (2008-2009)



Evolución del número de trasplantes pulmonares en Cataluña (1984-2009)



Tasa cruda de trasplante pulmonar (2008-2009)



Evolución del número de trasplantes pancreáticos en Cataluña (1984-2009)



Tasa cruda de trasplante pancreático (2008-2009)



Resumen de la actividad de donación y trasplante de órganos en Cataluña

	2009 n	2008 n	Variación %
Casos detectados (ME + MA)	419	398	5,3
Porcentaje de negativas familiares	15,0%*	20,2%*	-
Donantes cadáver válidos (ME + MA)	265	229	15,7
Donantes vivos renales	132	79	67,1
Donantes vivos hepáticos	4	10	-60,0
Trasplantes	844	832	1,4
Renales	524	471	11,3
Hepáticos	202	217	-6,9
Cardíacos	42	55	-23,6
Pulmonares	51	51	0,0
Pancreáticos	25	37	-32,4
Intestinales	-	1	-

*Porcentaje de negativas expresadas por la familia (n de negativas familiares / n de entrevistas).
ME: muerte encefálica; MA: muerte en asistolia.

Listas de espera para trasplante de órganos en Cataluña (2009)

Datos a 31 de diciembre

	2009	2008
Listas de espera para:		
Trasplante renal	1.100	1.083
Trasplante hepático	107	114
Trasplante cardíaco	12	14
Trasplante pulmonar	27	47
Trasplante pancreático	37	26
Trasplante intestinal	0	1
Global	1.283	1.285

Supervivencia de los pacientes trasplantados en Cataluña según el tipo de órgano

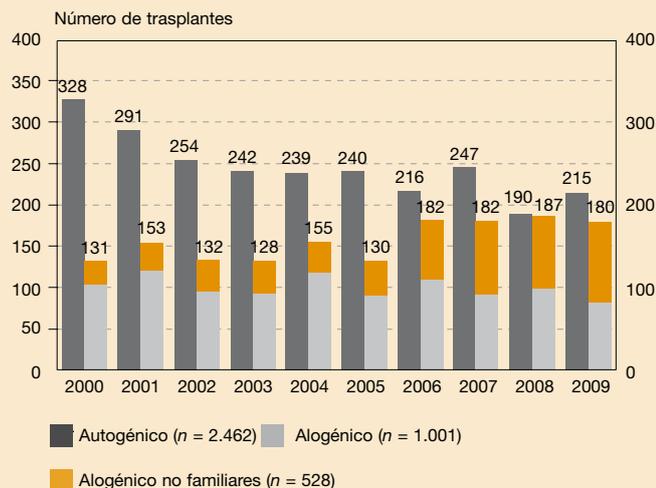
	Supervivencia en el 1r año	Supervivencia en el 5º año
Trasplante renal (injerto) (2001-2007)	89%	76%
Trasplante renal (paciente) (2001-2007)	95%	87%
Trasplante hepático (adults) (2003-2008)	88%	76%
Trasplante cardíaco (2002-2008)	81%	71%
Trasplante pulmonar (2002-2008)	70%	47%
Trasplante pancreático (2000-2007)	97,5%	96,8%

Fuente. Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC), Registre de Trasplantaments Hepàtics de Catalunya (RTHC), Registre de Trasplantaments Cardíacs de Catalunya (RTCC) de la OCATT, Registre de Trasplantaments Pulmonars de Catalunya (RTPC) de la OCATT, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

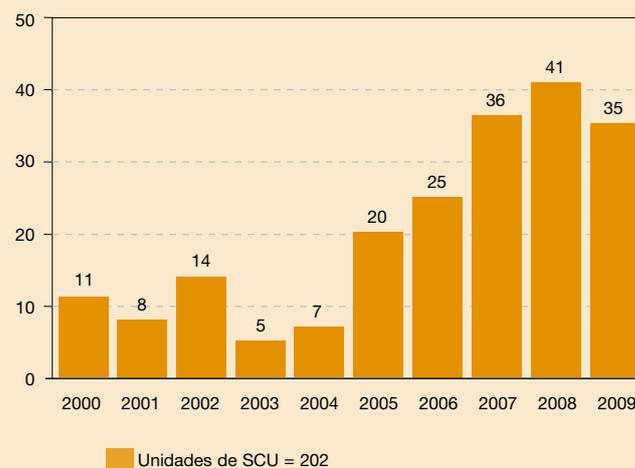
Evolución de la actividad de implante de tejidos humanos (2001-2008)

Tipo de tejido	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Tejido osteotendinoso	1.680	1.866	2.059	1.905	2.006	2.010	2.342	2.515
Cultivo de condrocitos	3	7	0	2	3	0	2	0
Factor de crecimiento/PRP	0	0	0	29	17	34	164	80
Válvulas cardíacas	27	23	17	36	54	54	28	20
Segmentos arteriales	49	31	31	22	48	51	25	38
Piel y cultivos cutáneos	26	12	19	10	17	16	12	11
Cultivos celulares oftalmológicos	0	0	0	81	11	55	57	76
Córneas	935	996	926	981	929	910	1.006	981
Membrana amniótica	70	159	159	265	320	199	280	288
Preparados biológicos oftalmológicos	0	0	0	0	98	336	316	400
Subtotal	2.973	3.280	3.211	3.300	3.483	3.631	4.066	4.329
Trasplante progenitores de la hemopoyesis	401	349	317	328	371	397	429	377
Tejido óseo liofilizado	3.794	5.064	5.033	4.143	5.195	5.639	7.899	6.832
Total	7.168	8.693	8.561	7.771	9.049	9.667	12.394	11.538

Trasplante de progenitores de la hemopoyesis



Trasplantes de sangre de cordón umbilical (SCU) en Cataluña (2000-2009)



Agradecimientos de la OCATT por el éxito conseguido durante estos 25 años de actividad de donación y trasplante de órganos y tejidos humanos en Cataluña

- A los donantes y sus familias.
- A los equipos de coordinación, extracción y trasplante de órganos de los 26 centros autorizados: Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Fundació Puigvert, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital del Mar, Hospital Sant Joan de Déu d'Esplugues, Hospital General de Catalunya, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Centre Hospitalari-Unitat Coronària de Manresa, Hospital Mútua de Terrassa, Corporació Sanitària Parc Taulí, Hospital de Barcelona, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Hospital Universitari Arnau de Vilanova,

Hospital de Tortosa Verge del la Cinta, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, USP Institut Universitari Dexeus, Consorci Sanitari Integral (Hospital Dos de Maig y Hospital de l'Hospitalet), Clínica Sagrada Família, Pius Hospital de Valls.

- A los 187 centros involucrados en la extracción y el trasplante de tejidos.
- A las instituciones que colaboran en el proceso de donación y trasplante: asociaciones de pacientes, Cos de Mossos d'Esquadra, Sistema de Emergencias Médicas (SEM), compañías aéreas públicas y privadas, aeropuertos, coordinadores de trasplante de otras comunidades autónomas, Organización Nacional de Trasplantes de España (ONT) y organizaciones de trasplantes de otros países.

Roser Deulofeu, Marga Sanromà y Jorge Twose
Organització Catalana de Trasplantaments

Trasplante intestinal

INTRODUCCIÓN

El trasplante intestinal (TI) surgió en el seno de los servicios de cirugía y estrechamente relacionado a los equipos de trasplante hepático. Sin embargo, es un procedimiento multidisciplinar que debe implicar activamente otras especialidades médicas: gastroenterología, pediatría, anatomía patológica, nutrición y dietética, hepatología, anestesia, cuidados intensivos, enfermedades infecciosas, hematología, radiología, inmunología, bioquímica y análisis clínicos, microbiología y parasitología, psiquiatría, etc.

Según los datos oficiales del Registro Internacional de Trasplante Intestinal, en el año 2005 se habían realizado más de 1.292 TI en 65 centros acreditados¹ de todo el mundo, el 60% en pacientes pediátricos y el 40% en adultos. La supervivencia global en los últimos tres años en centros con experiencia (> 10 trasplantes por año) es superior al 60% en adultos y al 70% en niños. En cuanto a la función intestinal, el 70% de los pacientes que superan los seis meses de vida están totalmente libres de nutrición parenteral total (NPT). En nuestro país existen dos centros acreditados, el del Hospital Universitario La Paz, de Madrid², que inició su actividad en el año 1992, y el del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en Cataluña, que inició su programa en 2008. La actividad acumulada en España hasta el año 2007 fue de 50 trasplantes³.

El porcentaje de fallo intestinal con NPT de por vida en países de la Unión Europea es estimado en un caso por millón de habitantes por año. Alrededor del 50% de estos pacientes requerirán a lo largo del seguimiento un TI. Extrapolando estos datos a nuestro país, podemos estimar que cada año requerirían un TI entre 20 y 25 pacientes.

INDICACIONES

Son potenciales candidatos todos los pacientes que padecen fallo intestinal y que no pueden ser mantenidos con NPT por complicaciones graves de la misma. Se define como fallo intestinal la situación en la que el individuo no puede absorber los nutrientes ni los fluidos necesarios para mantener el metabolismo corporal. En la mayoría de los casos, el fallo intestinal es secundario a un intestino corto (pérdida de superficie de absorción) o a disfunción del intestino (alteración de la motilidad o metabolismo anómalo) (Tabla 1). La sintomatología incluye, entre otras manifestaciones, diarrea persistente, deshidratación, debilidad muscular, retraso en el crecimiento, infecciones frecuentes, pérdida de peso y cansancio.

Según el Registro Internacional de Trasplante de Intestinal⁴, las causas más frecuentes de TI en los niños son: gastrosquisis (22%), vólvulo (17%), enterocolitis necrotizante (12%), pseudoobstrucción intestinal (9%), atresia intestinal (8%), agangliosis y enfermedad de Hirschprung (7%) y retrasplante

intestinal (7%). Las causas más frecuentes en los adultos son: isquemia (25%), enfermedad de Crohn (14%), traumatismo (9%), síndrome de intestino corto (9%), vólvulo (8%), trastornos de la motilidad (8%), tumores desmoides (7%) y retrasplante intestinal (6%).

MOMENTO ADECUADO

La indicación del TI en un paciente con fallo intestinal se realizará ante:

- 1. Enfermedad colestásica.** La enfermedad colestásica es una complicación frecuente de la NPT en la edad pediátrica, y en particular en los niños de bajo peso. Neonatos con intestino corto, de hasta 40 cm, pueden desarrollar una hepatopatía grave y evolucionar rápidamente a cirrosis. Así pues, el TI aislado precoz estaría indicado en este grupo de pacientes.
- 2. Sepsis recurrente.** Los pacientes con sepsis frecuentes, colonización por bacterias multirresistentes, endocarditis, etc., deben ser referidos a un centro para evaluar un posible TI.
- 3. Pérdida de accesos venosos.** Puede producirse por trombosis o por sepsis de repetición. Los niños pequeños con menos de 20 kg deben ser remitidos para la evaluación de trasplante cuando pierden dos de los cuatro accesos venosos estándar (venas yugulares o subclavias). La vía femoral debe ser evitada en los niños. Los niños mayores y con más de 20 kg deberán ser evaluados si pierden tres de los seis accesos estándar (venas femorales, subclavias o yugulares).

Enfermedades que producen fallo intestinal

Tabla 1

Intestino corto

- Las causas más frecuentes son: atresia intestinal, infarto por vólvulo, enterocolitis necrotizante, trauma, trombosis, isquemia y resección por enfermedad de Crohn o tumor desmoide o bien enfermedad de Gardner

Trastornos motores

- Pseudoobstrucción
- Neuropatía visceral
- Agangliosis (enfermedad de Hirschprung)

Enfermedades por malabsorción

- Enfermedad por *microvilli*
- Diarrea secretora
- Enteritis autoinmune
- Gastrosquisis

Contraindicaciones del trasplante intestinal

Tabla 2

Contraindicaciones absolutas

- Antecedentes o presencia de cáncer no curado
- Infección por VIH
- Insuficiencia cardíaca o pulmonar grave
- Sepsis no controlada

Contraindicaciones relativas

- Niños con peso corporal inferior a 5 kg
- Edad superior a 60 años
- Múltiples intervenciones abdominales previas

Selección de donantes para trasplante intestinal

Tabla 4

1. Edad " 55 años
2. Ausencia de antecedentes de patología intestinal grave (traumatismo, enfermedad vascular, etc.)
3. Estabilidad hemodinámica (descartar parada cardíaca o hipotensión > 20 minutos)
4. Ausencia de infección sistémica o cáncer
5. Peso del donante 30-50% inferior al del receptor
6. Compatibilidad ABO idéntica
7. Evitación, si es posible, de combinación donante CMV+/receptor CMV- en trasplante intestinal aislado
8. *Crossmatch* (-), siempre que se pueda conocer previo al trasplante
9. Serología hepatitis negativa

4. Mala calidad de vida secundaria al fallo intestinal. Las hospitalizaciones frecuentes por complicaciones sépticas, metabólicas o quirúrgicas producen una mala calidad de vida y deben ser considerados para TI aun en ausencia de complicaciones derivadas de la NTP.

5. Trombosis del eje mesentérico-portal. Las causas más frecuentes de trombosis venosa son los estados de hipercoagulabilidad y los traumatismos. Los pacientes con trombosis del eje mesentérico-portal por déficit de proteína S y C deben ser derivados a un centro de trasplante intestinal para la evaluación de un trasplante hígato-intestinal. El diagnóstico de hipercoagulabilidad no implica el trasplante hepático; se puede trasplantar el intestino aislado y someter al paciente a descoagulación.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones varían con el tiempo y algunas dependen exclusivamente del centro trasplantador. Las más frecuentes se exponen en la Tabla 2.

PROTOCOLO DE EVALUACION DE CANDIDATOS

El protocolo de evaluación del candidato a TI es semejante al utilizado en el candidato a trasplante hepático (Tabla 3), aunque en el TI tiene especial interés el estatus del citomegalovirus (CMV) y del virus de Epstein-Barr del receptor. Otro aspecto muy importante, especialmente en los niños, es el mapa vascular del paciente, por la falta de accesos vasculares para la intervención. Es importante el estudio con eco-Doppler de extremidades tanto superiores como inferiores, además de una angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) abdomino-pélvica.

Desde el punto de vista intestinal, es importante realizar un tránsito intestinal alto y un enema opaco, así como una fibrogastroscoopia y una colonoscopia. Parte importante del proceso de evaluación es decidir si el paciente requiere un TI aislado o un trasplante doble intestino-hígado o multivisceral. En estos casos es decisiva la biopsia hepática, aunque hay que tener en cuenta la posible mejoría de la fibrosis portal tras el TI.

SELECCIÓN DEL DONANTE

Habitualmente, los órganos para TI proceden de un donante en muerte encefálica. El epitelio intestinal es especialmente sensible a la isquemia, por lo que, en general, se utilizarán donantes jóvenes que estén hemodinámicamente estables. Los criterios de selección de los donantes para TI quedan resumidos en la Tabla 4.

En el ámbito internacional, algunos centros han iniciado el TI procedente de donante vivo⁵. La ventaja del donante vivo respecto al donante en muerte encefálica es la reducción del tiempo en lista de espera, con la consiguiente reducción de la morbimortalidad asociada a la misma, la reducción máxima del tiempo de isquemia y un hipotético beneficio inmunológico. Hasta la fecha, se han realizado unos 40 trasplantes intestinales de donante vivo en EEUU y otros 40 en el resto del mundo.

TECNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica^{6,7} dependerá del tipo de trasplante que se realice (Figura 1).

Trasplante intestinal aislado

Para proceder a esta técnica, es importante identificar posibles anomalías arteriales en el donante. Se extrae el intestino desde el ángulo de Treitz hasta el íleon terminal junto con la arteria mesentérica superior con su *patch* aórtico y la vena mesentérica superior hasta la vena porta. En cirugía de banco, los pedículos vasculares son preparados y alargados mediante injertos, especialmente la arteria. En el receptor, es muy importante evaluar los segmentos intestinales sanos, intentando preservar el duodeno. A continuación, se disecan la aorta y la vena cava a

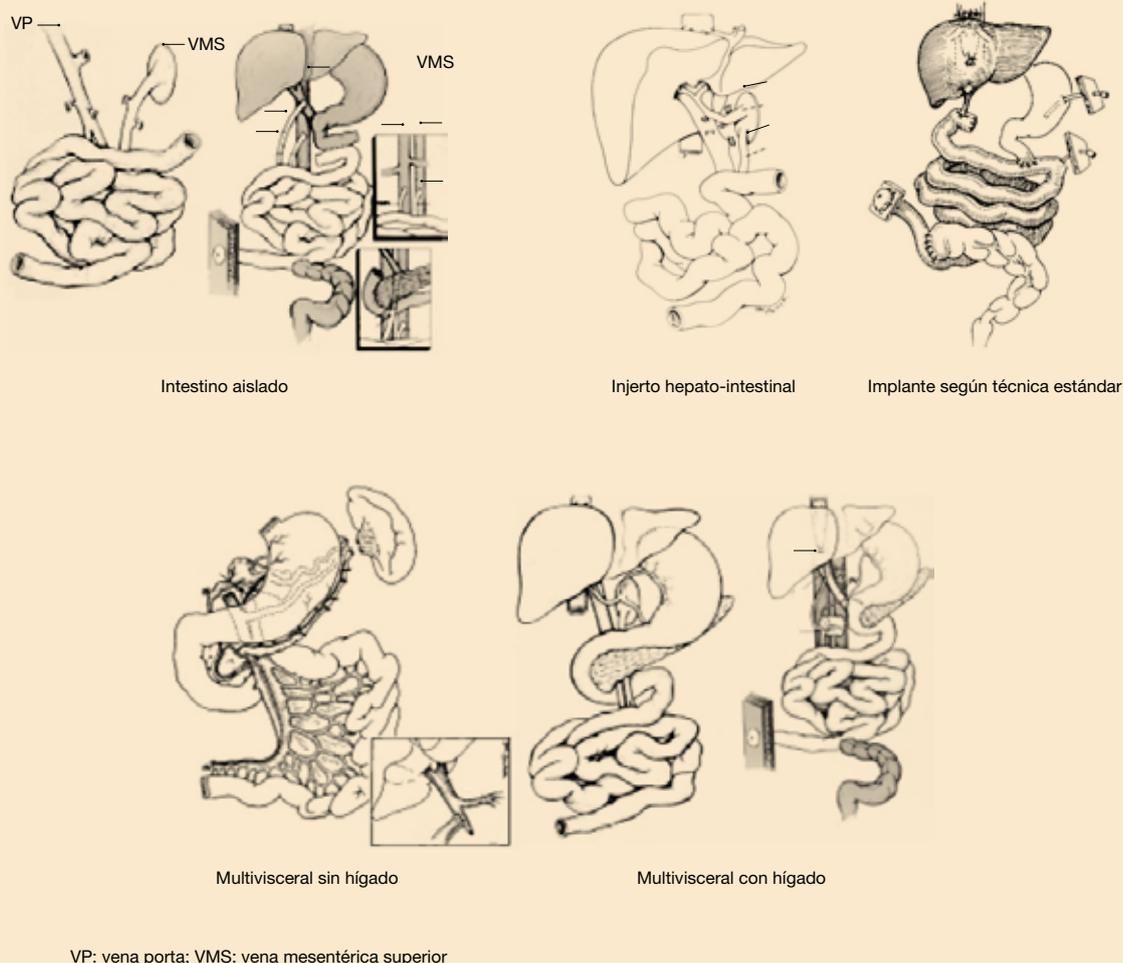
Evaluación de los candidatos a trasplante intestinal y/o hepático

Tabla 3

- Historia clínica y exploración física completa. Analizar en profundidad la historia previa de angina de pecho, claudicación y enfermedad pulmonar, y buscar signos de vasculopatía
- Evaluación intestinal
 - Fibrogastroscoopia y colonoscopia
 - Tránsito intestinal y enema opaco
 - Mapa vascular general
 - Eco-Doppler de EESS y EEII
- Evaluación en relación a la hepatopatía:
 - Pruebas convencionales de función hepática
 - Marcadores virales: VHB:HBsAg (si éste es positivo: HBeAg, anti-HBe, ADN del VHB y anti-HD; si es negativo: anti-HBc IgG); VHC:anti-VHC (si es positivo: ARN del VHC cuantitativo y genotipo)
 - Fibrogastroscoopia
 - Valoración de permeabilidad portal: eco-Doppler abdominal. Si hay sospecha de trombosis portal, completar el estudio con: angiografía por resonancia magnética (RM) hepática y mesentérica o arteriografía del tronco celíaco y mesentérica superior con retorno venoso (opcional en pacientes con insuficiencia renal y/o coagulopatía importante)
 - En hepatocarcinoma: estadificación mediante ecografía, tomografía computarizada (TC)/RM abdominal, tomografía y craneal) y gammagrafía ósea
 - Otras pruebas analíticas, radiológicas e histológicas (biopsia hepática) que se consideren necesarias para confirmar el diagnóstico etiológico y establecer el estado evolutivo de la hepatopatía
- Evaluación cardiovascular:
 - ECG
 - Ecocardiograma: en pacientes de riesgo (historia de alcoholismo, sospecha de cardiopatía o edad superior a 60 años), la ecocardiografía bidimensional de estrés con dobutamina es una buena prueba de cribaje del sistema cardiovascular
- Los pacientes con hallazgos compatibles con coronariopatía obstructiva deberían ser sometidos a angiografía coronaria
- Si por ecografía se detecta miocardiopatía, es necesaria la valoración de la fracción de eyección
- La valoración de la función valvular es de particular importancia y se realiza mediante ecocardiografía Doppler
- Desafortunadamente, no hay ninguna prueba que demuestre con seguridad el riesgo de desarrollar complicaciones cardiológicas. El estudio cardiocirculatorio se completa con cateterismo de arteria radial o femoral y catéter de Swan-Ganz en arteria pulmonar o los nuevos catéteres de medición de fracción de eyección del ventrículo derecho mediante la determinación del volumen telesistólico y telediastólico. La ecocardiografía transesofágica permite estimar la contractilidad cardíaca
 - Fondo de ojo: en pacientes diabéticos o con otros factores de riesgo cardiovascular
 - Radiografía directa de abdomen (búsqueda calcificaciones arteriales)
- Evaluación respiratoria:
 - Radiografía de tórax
 - Pruebas funcionales respiratorias
 - Gasometría arterial
 - En caso de sospecha de síndrome hepatopulmonar: ecografía con burbujas y valoración por el neumólogo
 - En caso de sospecha de hipertensión pulmonar: ecocardiografía, estudio hemodinámico sistémico-pulmonar y otras pruebas indicadas por el neumólogo
- Pruebas de interés para la selección del donante de órganos y para la transfusión de productos hemáticos:
 - Grupo ABO y Rh
 - Anticuerpos antieritrocitarios irregulares
 - Anticuerpos anti-HLA circulantes
- Evaluación del estado basal infeccioso (de importancia preoperatoria y postoperatoria):
 - Anticuerpos anti-HIV
 - Anticuerpos anti-CMV
 - Anticuerpos anti-VEB
 - Anticuerpos antiherpesvirus
 - Anticuerpos antitoxoplasma
 - Serología luética
 - Intradermoreacción de tuberculina
 - Otras vacunaciones
 - Exploración de posibles focos sépticos, especialmente bucales
- Otras pruebas:
 - Analítica completa: hemograma, coagulación completa, bioquímica con glucemia, función hepática y renal completa, ionograma, perfil lipídico
- En pacientes con enfermedades neurológicas que no son secundarias a la hepatopatía crónica y por tanto no remitirán tras el trasplante debe realizarse TC o RM cerebral. Los pacientes que dependen de un familiar para los cambios de medicación y los controles en consultas externas deben ser bien evaluados antes de ser aceptados como candidatos, ya que la pérdida de dicho familiar conllevaría también la pérdida del injerto y del paciente
- En pacientes con trastornos psicosociales y psiquiátricos, es imprescindible la evaluación psiquiátrica y sociofamiliar, antes de incluir al paciente como candidato a trasplante hepático; se evalúa su estabilidad emocional, su capacidad para comprender la magnitud de la intervención y del postoperatorio y, de manera especial, su predisposición a seguir estrictamente el tratamiento inmunosupresor
- En pacientes con hepatopatía avanzada y enfermedades renales concomitantes, la estimación de la función renal es difícil. La determinación de la tasa de filtración glomerular o la resistencia arterial renal son pruebas más sofisticadas que pueden aportar información útil en pacientes con disfunción renal. El estudio suele completarse con aclaramiento de creatinina y biopsia renal

Técnicas quirúrgicas más frecuentes en el trasplante intestinal

Fig.1



nivel, donde son anastomosadas de forma término-lateral la arteria mesentérica superior (AMS) y la vena mesentérica superior (VMS), respectivamente. La anastomosis venosa también puede realizarse de forma término-lateral a la vena porta. Tras la reperfusión del injerto, el tránsito digestivo es reconstruido mediante la anastomosis proximal del injerto al duodeno o el yeyuno del receptor. El íleon distal del injerto es anastomosado al colon del receptor de forma término-lateral dejando una ostomía desfuncionalizada (chimenea) del íleon del injerto para control.

Trasplante hepato-intestinal

En el donante, se extraen en bloque intestino delgado, duodeno, páncreas, estómago e hígado. En cirugía de banco, son disecados los pedículos vasculares y la vena cava suprahepática e infrahepática. Se extraen el estómago, el epiplón mayor y el bazo, preparando a continuación el *patch* aórtico, que debe incluir el tronco celiaco y la AMS. En el receptor, la hepatectomía se realiza mediante la preservación de la vena cava y un *shunt* porto-cava temporal para el drenaje venoso portal del mesenterio nativo. A

continuación, se disecciona la aorta supracelíaca para la implantación de un injerto ilíaco con el objetivo de facilitar la posterior anastomosis arterial. El implante se iniciará por la anastomosis entre la vena cava suprahepática del injerto y el muñón de las tres venas suprahepáticas del receptor. A continuación se realiza la anastomosis entre la aorta del bloque hepato-intestinal y el injerto ilíaco previamente anastomosado a la aorta supracelíaca del receptor. En este momento, el injerto se reperfunde y purga con sangre a través de la vena cava infrahepática de injerto, tras lo cual será suturada con un aparato de autosutura mecánica. Tras la reperfusión se realiza la colecistectomía. En la reconstrucción del tránsito intestinal se utilizan la anastomosis látero-lateral entre duodeno o yeyuno proximal del injerto y duodeno o yeyuno del receptor y la anastomosis látero-terminal entre íleon terminal del injerto y colon del receptor. El resto de la intervención se lleva a cabo como en el caso anterior.

Trasplante multivisceral con hígado

Según la nomenclatura utilizada en el Registro Internacional de Trasplante Intestinal, se entiende

por trasplante multivisceral cualquier trasplante que incluya intestino y cualquier parte del tubo digestivo u órgano abdominal (colon, estómago, duodeno, páncreas o riñón, excepto hígado). La técnica en el donante es similar al caso anterior. En el receptor, la técnica se adecuará al trastorno intestinal que tenga el individuo. Una vez disecada la aorta supracelíaca y colocado el injerto ilíaco, el implante se iniciará con las venas suprahepáticas como en el caso anterior. A continuación se realiza la anastomosis del *patch* aórtico, que incluye la AMS y el tronco celíaco, al injerto colocado en la aorta supracelíaca. Tras la reperfusión se realiza la anastomosis del tubo digestivo dejando una ileostomía desfuncionalizada (chimeña). En caso de que se trasplante el estómago, es aconsejable realizar una piloroplastia.

Trasplante multivisceral sin hígado

La técnica de extracción es similar a la anterior, pero en la cirugía de banco se extrae el hígado para utilizarlo en otro receptor. La arteria hepática se secciona a nivel de la arteria hepática común, dejando el tronco celíaco y la raíz de la AMS en el bloque multivisceral. En el receptor, la técnica es similar a la anterior, con la diferencia de que, además de la anastomosis de las venas suprahepáticas y de la anastomosis arterial, debe anastomosarse la vena porta del donante a la vena porta o la vena cava inferior del receptor.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

El intestino es un órgano extremadamente inmunocompetente, con una gran masa de tejido linfoides que lo hace muy susceptible al rechazo, por lo que se requiere mucha inmunosupresión. El tratamiento de inducción más utilizado está basado en metilprednisolona (Urbason®), tacrolimus (Prograf®) y anti-CD25 (Zenapax®, Daclizumab®), alemtuzumab (Campath®) o timoglobulina⁷. El tratamiento de mantenimiento se basa en prednisona (Urbason®), tacrolimus (Prograf®) y rapamicina (Rapamune®) o micofenolato mofetil (Cell-cept®), según el período postrasplante. En general, los niveles de inmunosupresores, especialmente tacrolimus, se mantienen en un rango más alto que para el resto de trasplantes de órganos sólidos, mientras que los esteroides suelen mantenerse durante un largo período de tiempo.

SOPORTE NUTRICIONAL

Los pacientes dejarán progresivamente la NPT e iniciarán la nutrición enteral una vez recuperado el peristaltismo y comprobada la integridad de las suturas. El soporte nutricional se llevará a cabo en la unidad de dietética y nutrición.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

La alta inmunosupresión utilizada en el TI suele producir una colonización generalizada del injerto. Así, cualquier agresión al injerto, ya sea isquémico o bien

inmunológico, puede desencadenar una bacteriemia o una sepsis. La prevención de las infecciones debe incluir la profilaxis con antibióticos (piperacilina-tazobactam durante 5-7 días y cotrimoxazol durante un año), antifúngicos (fluconazol durante 2-3 meses) y antivirales para la infección por citomegalovirus (ganciclovir intravenoso durante 7-14 días), así como la descontaminación intestinal, ajustándose a los protocolos hospitalarios del servicio de enfermedades infecciosas.

MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO

La monitorización del injerto se lleva a cabo fundamentalmente mediante biopsias endoscópicas por la ostomía. Además, se podrá observar el color, la textura y la friabilidad. Las endoscopias se realizan dos o tres veces por semana durante las dos primeras semanas, una vez por semana a partir de la tercera semana y siempre que se requiera desde un punto de vista clínico. La toma de biopsias ayuda en el diagnóstico diferencial de las complicaciones que puedan acontecer. El volumen, la consistencia, la presencia de sangre y el pH de las heces ayudan a valorar la función intestinal. La capacidad de absorción del nuevo injerto se valora mediante el test de absorción de D-xilosa y los niveles de tacrolimus. Los flujos vasculares son valorados mediante una eco-Doppler.

COMPLICACIONES

Las complicaciones pueden ser quirúrgicas y no quirúrgicas. Entre las quirúrgicas, las más frecuentes son la trombosis arterial o venosa, el fallo de sutura y el sangrado intestinal. Según los diferentes autores, la incidencia de complicaciones quirúrgicas oscila entre el 9 y el 45% de los pacientes y son causa de pérdida de injerto en el 11% de los casos⁸.

Entre las no quirúrgicas, las más frecuentes son la lesión de preservación, el rechazo celular agudo, las infecciones, la enfermedad de injerto contra huésped, la enfermedad proliferativa y los problemas nutricionales. En el caso de la enfermedad de Crohn, la recurrencia de la enfermedad es un hecho demostrado.

Lesión de preservación. Aunque el tejido intestinal es muy sensible a la isquemia, tiene una gran capacidad de regeneración epitelial. Durante la isquemia fría puede producirse una separación de la superficie epitelial de la lámina propia, que está edematosa y frecuentemente sin infiltrado inflamatorio. En la revascularización hay unos cambios regenerativos del epitelio de las criptas, con mitosis evidentes, congestión capilar, reducción del tamaño de las vellosidades y grados variables de infiltrado inflamatorio. Estos cambios histológicos pueden perdurar durante una semana después del trasplante.

Clasificación histológica del rechazo celular

Tabla 5

Rechazo agudo leve

- Mínimo infiltrado inflamatorio alrededor de las pequeñas vénulas y de la lámina propia
- Mucosa intacta pero signos inflamatorios en el epitelio que recubre las criptas (depleción de moco, citoplasma basófilo, disminución de altura celular, núcleos alargados, hipercromía e infiltración inflamatoria)
- Aumento de la apoptosis en criptas (6 apoptosis/10 criptas)
- Acumulación de linfocitos activados e infiltrado inflamatorio en lámina propia

Rechazo agudo moderado

- Infiltrado inflamatorio ampliamente distribuido por toda la lámina propia
- Mucosa intacta sin ulceraciones, aunque pueden existir erosiones focales y la inflamación de las criptas está distribuida de manera más difusa y las vellosidades están más aplanadas
- El número de apoptosis es mayor
- Se puede observar arteritis leve o moderada

Rechazo agudo grave

- Infiltrado linfocitario en toda la pared intestinal
- Ulceraciones y destrucción de la mucosa que provoca un infiltrado purulento responsable de una pseudomembrana. En el epitelio adyacente a la ulceración se observa arteritis intensa. Es importante no biopsiar las úlceras, ya que no se encontrarán los signos típicos del rechazo
- Alto grado de lesión en las criptas

Rechazo agudo. La incidencia de rechazo es superior al 50% y suele aparecer a partir de la primera semana, con un riesgo máximo durante el primer mes. Clínicamente puede ser totalmente silente o dar lugar a síntomas tales como distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea o fiebre. En casos de rechazo grave puede existir íleo paralítico, sangrado por descamación de la mucosa y sepsis por translocación bacteriana. El diagnóstico se efectúa mediante endoscopia a través del estoma, pudiéndose observar edema de mucosa, eritema, friabilidad y ulceraciones focales. En casos de rechazo grave se aprecia un patrón mucoso granular con ulceraciones difusas, descamación de la mucosa y ausencia de peristaltismo. Con el objetivo de clasificar histológicamente la gravedad del rechazo agudo se describen tres grados histológicos basándose en la presencia de necrosis de las criptas, infiltración de la lámina propia por células mononucleares, atrofia de las vellosidades y presencia de neutrófilos (Tabla 5). El rechazo grave produce una alta incidencia de pérdida del injerto y una mortalidad asociada también elevada (25-45% a los seis meses). Por eso, se pone mucha atención en la prevención, con medidas tales como irradiación *ex vivo* del injerto, infusión de médula ósea del donante

en el receptor y depleción de linfocitos del donante previo a su implante mediante la administración de timoglobulina.

Rechazo crónico. La incidencia del rechazo crónico es del 8-15%. Los factores de riesgo son: trasplante de intestino aislado respecto al trasplante combinado, presencia de rechazo agudo durante el primer mes y el hecho de que el receptor sea añoso y/o de raza no caucásica. Los síntomas clínicos son inespecíficos y el diagnóstico de sospecha se realiza por la biopsia endoscópica y la alteración del test de la D-xilosa. El diagnóstico definitivo sólo se establece con certeza con la biopsia del órgano entero, habitualmente tras la exéresis del injerto. Los hallazgos característicos son la obliteración de los vasos de la submucosa y la fibrosis del injerto⁸.

Infecciones. Constituyen la causa más frecuente de pérdida del injerto y de muerte del paciente. Múltiples factores pueden contribuir a la translocación bacteriana: shock hemorrágico, obstrucción intestinal, alta inmunosupresión, NPT, tratamiento antibiótico, la propia cirugía, isquemia del injerto, lesión de isquemia-reperfusión, falta de continuidad en el sistema linfático, problemas de drenaje venoso y rechazo. La infección por CMV es una de las más frecuentes; por eso, en el TI aislado ha de evitarse la combinación donante CMV+/receptor CMV-. En la actualidad, muchos grupos son menos restrictivos, ya que la profilaxis con ganciclovir se ha mostrado efectiva.

Enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Probablemente sea el trasplante de órgano sólido con una mayor incidencia de EICH (5-14%). La alta inmunosupresión que reciben los receptores hace que sean muy vulnerables al ataque inmunológico de las células linfoides maduras transmitidas por el injerto, lo que da lugar a la EICH. El intestino delgado contiene una gran cantidad de linfocitos en las placas de Peyer, la lámina propia y los ganglios linfáticos mesentéricos. La translocación bacteriana, tan frecuente en estos pacientes, puede desempeñar un papel en la etiología del EICH. La clínica consiste en diarrea, fiebre, dermatitis, aparición de adenopatías, disfunción hepática con hígato-esplenomegalia, etc. El tratamiento consiste en la administración de corticosteroides.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (EPPT) y virus de Epstein-Barr (VEB). La incidencia de EPPT asociada a VEB oscila entre el 5% y el 25%, con un claro predominio en el trasplante pediátrico. El tratamiento clásico consiste en reducir o suspender la inmunosupresión, en combinación con la administración de aciclovir o ganciclovir, gammaglobulina hiperinmune, anticuerpos anti-CD20, rituximab (Rituxan®) o quimioterapia. El trasplante multivisceral y la esplenectomía son factores de ries-

go para EPPT. La presencia de una carga viral baja o indetectable en los primeros meses postrasplante se ha relacionado con un valor predictivo negativo.

COSTES

El coste estimado del TI, con o sin otros órganos, es de 150.000 a 250.000 dólares, mientras que el de la NPT se sitúa en 100.000-200.000 dólares por año. Por lo tanto, el TI se consolida como mejor terapia en términos de relación coste-efectividad, al menos durante el primer año⁹.

SUPERVIVENCIA

Según datos recientes no publicados del Registro Internacional de TI, la mitad de los pacientes trasplantados permanecen vivos en la actualidad (1.184 de un total de 2.291). Mientras la supervivencia a uno y tres años ha sido del 30% y el 20%, respectivamente, antes de 1991, la supervivencia global en los últimos tres años ha mejorado, especialmente en el trasplante combinado o multivisceral. En centros con experiencia (> 10 trasplantes por año), la supervivencia es superior al 60% en adultos y al 70% en niños. En la serie general, la supervivencia actuarial a uno y tres años es del 90% y el 62%, respectivamente, para el TI aislado, y del 70% y el 68%, respectivamente, para el trasplante de hígado e intestino¹. En cambio, si nos centramos en los últimos cinco años, el trasplante combinado intestino-hígado está consiguiendo mejores supervivencias (75% a los cinco años) que el TI aislado (50% a los cinco años). Sin embargo, estos valores de supervivencia están todavía por debajo del 90-95% de supervivencia al año que consigue la nutrición parenteral domiciliaria sin complicaciones.

Las causas principales de mortalidad del paciente o de pérdida del injerto^{1,4} son los rechazos, las infecciones fúngicas, bacterianas y por CMV, los linfomas y las de origen técnico. En un estudio realizado por Todo y colaboradores, los factores de riesgo de mortalidad en los inicios del TI fueron la inmunosupresión agresiva con bolo de esteroides y/u OKT3, la duración de la cirugía o dificultad técnica, la coincidencia de un donante CMV+ en un receptor CMV- y la inclusión del colon en el injerto. Datos recientes sugieren que los factores de riesgo más importantes son el estatus UNOS (pacientes que no están en casa esperando el trasplante) y la escasa experiencia del grupo (menos de 6-12 TI por año).

En cuanto a la función intestinal, el 70% de los pacientes que superan los seis meses de vida están totalmente libres de NPT.

CALIDAD DE VIDA

Aunque hay escasos datos sobre la calidad de vida en el paciente trasplantado intestinal, puede decirse que es mejor o al menos similar a la calidad de vida de pacientes en nutrición parenteral domiciliaria¹⁰. De

acuerdo al registro de TI, el 80% de los receptores de TI presentan una puntuación de Karnofsky del 90-100%^{1,4}.

CONCLUSIÓN

El mejor conocimiento y manejo de los pacientes sometidos a TI ha repercutido en una mejora de la supervivencia de los trasplantados en la última década, por lo que puede afirmarse que el TI es un procedimiento válido para los pacientes en fallo intestinal que desarrollan complicaciones graves de la NPT.

Los potenciales candidatos han de ser remitidos a centros de referencia en este tipo de procedimiento.

Aunque la supervivencia a largo plazo ha mejorado, todavía es inferior a la de otros trasplantes de órganos sólidos, y la calidad de vida es mejor o cuanto menos similar a la que se asocia a la nutrición parenteral domiciliaria.

Referencias bibliográficas

1. Intestinal Transplant Registry (<http://www.intestinaltransplant.org>).
2. López de Santamaría M, de Vicente E, Gámez M, Murcia J, Miglizza L, Quijano Y, et al. Trasplante intestinal. Primera experiencia en España. *Cir Pediatr* 2001;14:25-27.
3. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Resumen de la actividad de donación y trasplante 2007: <http://www.ont.es/Estadistica>.
4. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, et al. 2003 Report of the Intestine Transplant Registry. A new era has dawned. *Annals of Surgery* 2005;241:607-13.
5. Benedetti E, Holterman M, Asolati M, et al. Living related segmental bowel transplantation: from experimental to standardized procedure. *Ann Surg* 2006;244:694-9.
6. Moon J, Tzakis A. Intestinal and multivisceral transplantation. *Yonsei Med J* 2004;45:1101-6.
7. Kato T, Tzakis A, Selvaggi G y Madariaga J. Surgical techniques used in intestinal transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2004;9:204-13.
8. Kareem M, Abu-Elmagd K. Intestinal Transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding, outcomes and practical guidelines. *Gastroenterology* 2006;130:S132-7.
9. Sudan D. Cost and quality of life after intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:S158.
10. O'Keefe SJ, Emerling M, Koritsky D, et al. Nutrition and quality of life following small intestinal transplantation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:109.

.....
Itxarone Bilbao, Javier Bueno y Ramón Charco
 Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática
 y Trasplantes, Hospital Universitario Vall d'Hebron,
 Barcelona

Influencia de la terapia de inducción, el régimen inmunosupresor y la profilaxis antiviral sobre el desarrollo de linfomas después de trasplante cardíaco: datos del Registro Español de Tumores Postrasplante Cardíaco

El premio 2008 al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Fundació Catalana de Trasplantaments y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fue otorgado a la Dra. María G. Crespo-Leiro, por su trabajo (con la colaboración de los doctores Luis Alonso-Pulpón, José M. Arizón, Luis Almenar, Juan F. Delgado, Jesús Palomo, Nicolás Manito, Gregorio Rábago, Ernesto Lage, Beatriz Díaz, Eulalia Roig, Domingo Pascual, Teresa Blasco, Luis de la Fuente, Marta Campreciós, José A. Vázquez de Prada y Javier Muñiz) titulado *Influence of Induction Therapy, Immunosuppressive Regimen and Anti-viral Prophylaxis on Development of Lymphomas After Heart Transplantation: Data From the Spanish Post-Heart Transplant Tumour Registry*, publicado en *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1105-9, que se expone a continuación.

Antecedentes. El linfoma después de trasplante cardíaco (TC) se ha asociado a terapia de inducción e infección por herpesvirus. No se sabe si los agentes antivirales administrados inmediatamente después del TC pueden reducir la incidencia de linfoma.

Métodos. Este estudio fue una revisión retrospectiva de 3.393 pacientes sometidos a TC en España entre 1984 y diciembre de 2003. Entre las variables examinadas figuraban el desarrollo de linfoma y, como posibles factores de riesgo, el sexo y la edad del receptor, las terapias de inducción (globulina antitímocito, OKT3 y anticuerpos anti-receptor de la interleucina 2) y la profilaxis antiviral (aciclovir o ganciclovir). Para estudiar el efecto de la evolución en la estrategia de tratamiento, se consideraron tres épocas de TC: 1984-1997, 1998-2000 y 2001-2003.

Resultados. Se empleó terapia de inducción en más del 60% de los TC y profilaxis antiviral en más del 50%. Se registraron 62 casos de linfoma (3,1 por 1.000 personas-años; intervalo de confianza del 95%: 2,4-4,0). Los análisis univariados no demostraron ninguna influencia de factores como sexo, edad en el momento del trasplante, época del TC,

tabaquismo pretrasplante o fármacos inmunosupresores de mantenimiento administrados en los tres meses siguientes al TC. El agente de inducción globulina antitímocito (ATG) se asoció a mayor riesgo de linfoma, y la profilaxis con aciclovir, a riesgo reducido. Los análisis multivariados (en los que se controlaron grupo de edad, sexo, tabaquismo pretrasplante e inmunosupresión con micofenolato de mofetilo y/o tacrolimus en los tres primeros meses) demostraron que la inducción aumentaba el riesgo de linfoma si no se administraba profilaxis antiviral (cualesquiera que fueran el agente de inducción y el agente antiviral), pero no lo aumentaba si se utilizaba profilaxis antiviral.

Conclusiones. La utilización de las terapias de inducción, con ATG u OKT3, aumentan o no el riesgo de linfoma dependiendo de si se emplea o no profilaxis antiviral con aciclovir o ganciclovir.

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT) se han asociado a infección por virus de Epstein-Barr (VEB)^{1,2} y terapia de inducción³. En el caso de los pacientes con trasplante cardíaco (TC), la inducción con OKT3 se ha asociado a TLPT en algunos estudios⁴, pero no en otros⁵⁻⁷. En la actualidad, la inducción se utiliza en el 40-50% de los TC⁸, principalmente con globulina antitímocito (ATG) o anticuerpos anti-receptor de interleucina 2 (IL-2R), más que con OKT3.

Al principio, la profilaxis antiviral con aciclovir o ganciclovir se introdujo esencialmente para combatir citomegalovirus. Cabe suponer que también es capaz de combatir el VEB y otros virus que pueden asociarse a TLPT, pero no se ha demostrado que esto sea realmente así. En consecuencia, no se sabe si la eficacia de tal acción está influida por el uso de terapia de inducción o si influye por sí misma en cualquier riesgo asociado a dicha terapia.

Un rasgo singular del Registro Español de Tumores Postrasplante Cardíaco (RETPC) es que sus 18 centros colaboradores –todos los hospitales españoles que practican TC– proporcionan continuamente actualizaciones directas con datos sobre tumores en todos los pacientes sometidos a TC desde que, en 1984, comenzaron en España los trasplantes cardíacos. En el presente estudio, comunicamos la incidencia de linfoma post-TC entre los pacientes adultos españoles sometidos a TC, así como la influencia del régimen inmunosupresor, el tratamiento de inducción y la profilaxis antiviral. En su momento, se publicará un análisis más completo que considere todas las neoplasias (no sólo los linfomas).

MÉTODOS

Pacientes. En el RETPC se identificó a un total de 4.089 pacientes mayores de 15 años que fueron sometidos a trasplante cardíaco en España entre 1984 y el 31 de diciembre de 2003. De ellos, se excluyó a 695 que fallecieron durante los tres meses siguientes al TC y a uno en el que no se registró la fecha del diagnóstico del primer tumor post-TC. Los 3.393 pacientes restantes fueron seguidos hasta diciembre de 2004. El 84,7% eran varones, con una edad media en el momento del trasplante de $51,4 \pm 11,0$ años y un seguimiento mediano de 5,2 años (media: $5,8 \pm 4,1$ años; máximo: 20,2 años).

Variables. Como datos de resultados, se analizaron la incidencia de linfoma post-TC y la fecha del diagnóstico. Las variables relativas al tratamiento fueron: administración de terapia de inducción y los agentes empleados (OKT3, ATG, daclizumab, basiliximab); los agentes utilizados para inmunosupresión de mantenimiento (ciclosporina [CsA], tacrolimus, azatioprina, micofenolato mofetilo [MMF], everolimus, sirolimus), y el uso de profilaxis antiviral y los agentes empleados (aciclovir en los tres meses siguientes a TC, ganciclovir o ambos). Los factores de riesgo considerados fueron: tabaquismo pre-TC (la información sobre el tabaquismo post-TC era incompleta, por lo que no se evaluó) y edad en el momento del TC (< 45 , $45-54$, $55-64$, ≥ 65 años). Con el fin de evaluar el efecto de los cambios en la práctica inmunosupresora o los protocolos de TC, también se introdujo como variable independiente la época en que se llevó a cabo el TC; las tres épocas consideradas fueron 1984-1997 (época pre-MMF), 1998-2000 (época de MMF previa a bloqueadores de IL-2R) y 2001-2003 (época de bloqueadores de IL-2R). Sólo se conocía el estado del VEB del donante y el receptor en 920 casos (27%), por lo que esta información se excluyó de los análisis.

Esta investigación fue aprobada por el consejo de revisión institucional de todos los centros participantes.

Análisis estadístico. Para cada paciente, el número de años en situación de riesgo se definió como el tiempo entre la fecha del TC y diciembre de 2004 o el fallecimiento, en función del que sucediera primero. La incidencia de linfomas por 1.000 personas-años se estimó para cada sexo y grupo de edad, y para el seguimiento a los 3 y 6 meses y 1, 2, 3, 4, 5 y 10 años. Se efectuaron análisis de riesgo univariantes para estimar la influencia del grupo de edad, sexo, tabaquismo pre-TC, época del TC, MMF en los tres primeros meses, tacrolimus, terapia de inducción, inducción con OKT3, inducción con ATG, inducción con basiliximab, inducción con daclizumab, profilaxis con aciclovir, profilaxis con ganciclovir y profilaxis con aciclovir o ganciclovir. Se construyeron modelos multivariantes de Poisson en los que se evaluó la asociación entre linfoma e inducción en ge-

neral, e inducción con OKT3 y con ATG –con ajustes para grupo de edad, sexo, tabaquismo pre-TC e inmunosupresión con MMF y/o tacrolimus durante los tres primeros meses– en cada uno de los cuatro grupos definidos en función de la profilaxis antiviral: pacientes que recibieron aciclovir; pacientes que no recibieron aciclovir; pacientes que recibieron aciclovir o ganciclovir, y pacientes que no recibieron aciclovir ni ganciclovir. El criterio de significación estadística fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 3.393 pacientes incluidos en este estudio, 1.801 (53,1%) habían sido sometidos a TC en la época pre-MMF (1984-1997), 844 (24,9%) en la época intermedia (1998-2000) y 748 (22%) en la época de anticuerpos anti-IL-2R (2001-2003). El 48,9% de los pacientes habían sido fumadores antes del TC.

En la Tabla 1 se presentan los datos sobre el uso de cada agente inmunosupresor. Todos los pacientes recibieron esteroides en los tres meses siguientes al TC, y el 62,2% durante un período de dos años. La administración de CsA y azatioprina disminuyó gradualmente al prolongarse el tiempo post-TC, mientras que tacrolimus, MMF y sirolimus mostraron la tendencia contraria. OKT3, ATG, basiliximab y daclizumab se administraron de forma casi exclusiva en los tres meses siguientes al TC, presuntamente como terapia de inducción. En base a esto, se utilizó terapia de inducción en el 60,5% de los pacientes. La duración de la terapia de inducción fue de $7,8 \pm 3,9$ días con OKT3 y $4,9 \pm 3,3$ días con ATG.

Se administró aciclovir a 1.369 pacientes (40,3%) durante los tres primeros meses post-TC; 1.017 pacientes (30%) recibieron ganciclovir durante el primer mes, y 1.815 (53,5%) recibieron aciclovir o ganciclovir (o ambos).

En total, se desarrollaron 62 linfomas en 62 pacientes. La incidencia global de linfomas por 1.000 personas-años fue de 3,1 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,4-4); la incidencia por 1.000 personas-años fue de 4,6 un año después del TC (IC 95%: 2,8-7,6), 2,7 al cabo de cinco años (IC 95%: 2-3,8) y tres al cabo de 10 años (IC 95%: 2,3-3,9) (Tabla 2). La incidencia global fue de 3,1 por 1.000 personas-años tanto para los varones como para las mujeres ($p = 0,948$), y no varió significativamente entre los cuatro grupos de edad en el momento del TC.

Los análisis univariantes (Tabla 3) no demostraron diferencias de incidencia relacionadas con el sexo, la edad en el momento del trasplante, la época del TC, el tabaquismo pre-TC o los fármacos inmunosupresores de mantenimiento administrados en los tres primeros meses. La ATG se asoció a un riesgo elevado (riesgo relativo [RR] = 2,4; IC 95%: 1,3-4,5; $p = 0,004$), mientras que la profilaxis antiviral con aci-

Demografía, agentes inmunosupresores y profilaxis antiviral Tabla 1

Características clínicas	
n	3.393
Varones (%)	84,7
Edad (media ± DE)	51,4 ± 11
Época del trasplante cardíaco (%)	
1984-1997	53,1
1998-2000	24,9
2000-2003	22
Inmunosupresión basal (%)	
Ciclosporina	79,1
Azatioprina	60,5
Tacrolimus	8,3
MMF	25,6
Sirolimus	0,4
Everolimus	0,2
OKT3	37,4
ATG	14,3
Basiliximab	5,6
Daclizumab	3,4
Profilaxis antiviral (%)	
Aciclovir (3 primeros meses)	40,3
Ganciclovir (≥ 1 mes)	30
Aciclovir o ganciclovir	53,5

ATG: globulina antitimocito (también incluye timoglobulina); DE: desviación estándar; MMF: micofenolato mofetilo.

Incidencia de linfomas Tabla 2

Linfomas			
	Personas-años	Tumores	TI ^a (IC del 95%)
Global	19.885,1	62	3,1 (2,4-4)
Seguimiento			
3 meses	847,3	3	3,5 (1,1-11)
6 meses	1.676,1	7	4,2 (2-8,8)
1 año	3.262,6	15	4,6 (2,8-7,6)
2 años	6.161,7	20	3,3 (2,1-5)
3 años	8.679,8	22	2,5 (1,7-3,9)
4 años	10.888,3	28	2,6 (1,8-3,7)
5 años	12.789,0	35	2,7 (2-3,8)
10 años	18.308,1	55	3 (2,3-3,9)

^a Tasa de incidencia (TI) por 1.000 personas-años.
IC: intervalo de confianza.

clovir mostró una asociación limítrofe con un riesgo reducido (RR = 0,6; IC 95%: 0,3-1,0; *p* = 0,05).

Se efectuaron análisis multivariantes en los que se estimó la asociación de linfoma con OKT3, ATG o

inducción en general en cada uno de los cuatro grupos de profilaxis antiviral (es decir, pacientes que recibieron aciclovir; pacientes que no recibieron aciclovir; pacientes que recibieron aciclovir o ganciclovir, y pacientes que no recibieron aciclovir ni ganciclovir), con ajustes en función del grupo de edad, el sexo, el tabaquismo pre-TC y la inmunosupresión con MMF y/o tacrolimus en los tres primeros meses. Estos análisis demostraron un mayor riesgo de linfoma asociado tanto a ATG como a OKT3 entre los pacientes que no recibieron aciclovir (RR = 3,6 [IC 95%: 1,6-7,9] para ATG; 2,2 [IC 95%: 1,4-7,0] para OKT3; 2,8 [IC 95%: 1,5-5,4] para inducción en general) y entre los pacientes que no recibieron aciclovir ni ganciclovir (RR = 3,7 [IC 95%: 1,6-8,3] para ATG; 2,7 [IC 95%: 1-7,4] para OKT3; 3,2 [IC 95%: 1,6-6,6] para inducción en general); en cambio, no había asociación con ninguno de ambos agentes entre los pacientes que recibieron aciclovir solamente o los que recibieron aciclovir o ganciclovir (Figura 1).

DISCUSIÓN

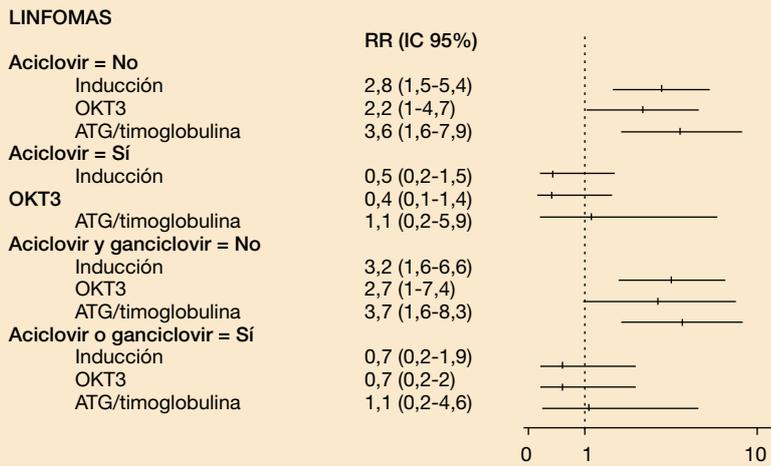
En este estudio se incluyeron 3.393 pacientes sometidos a TC, el 61% de los cuales habían recibido terapia de inducción y el 54% profilaxis antiviral. Sesenta y dos pacientes desarrollaron linfoma, lo que supone una incidencia global de 3,1 por 1.000 personas-años (IC 95%: 2,4-4). La incidencia global no estaba afectada por el sexo o la edad en el momento del TC.

Entre los pacientes españoles con TC, la incidencia de linfoma por 1.000 personas-años durante períodos sucesivos de un año fue máxima durante el año siguiente al TC (como en el análisis de la base de datos CTS por parte de Opelz y cols.⁹), pero después disminuía y finalmente acababa manteniéndose en torno a 3,8, tal como puede calcularse a partir de los datos de la Tabla 2.

La incidencia de linfoma no estaba afectada por el régimen de mantenimiento inmunosupresor ni por la época del TC. Los análisis univariantes indican que la ATG era el único agente de inducción que aumentaba el riesgo de linfoma (Tabla 3); el riesgo no estaba elevado con OKT3 o bloqueadores de IL-2R. En una revisión retrospectiva de 154 pacientes sometidos a TC, Swinnen y colaboradores⁴ observaron la tendencia contraria: la incidencia de TLPT era nueve veces mayor entre los pacientes tratados con OKT3 que entre los demás (la mayoría de los cuales habían recibido terapia de inducción con ATG). La diferencia entre nuestros resultados y los de Swinnen y colaboradores puede atribuirse probablemente a la administración de distintas dosis de OKT3: su régimen de inducción con OKT3 consistía en 5 mg/día durante 14 días; la duración media de la inducción con OKT3 en el presente estudio fue de 7,8 días (desviación estándar [DE]:3,9 días) y, en general, los centros españoles redujeron la dosis y/o duración de la inducción con OKT3 durante la década de

Efecto de las terapias de inducción sobre el riesgo de linfoma post-TC

Fig.1



Efecto de las terapias de inducción sobre el riesgo de linfoma post-TC en pacientes que recibieron y no recibieron profilaxis antiviral con aciclovir, y en pacientes que recibieron y no recibieron profilaxis antiviral con aciclovir o ganciclovir, después de los ajustes en función de sexo, grupo de edad, tabaquismo pre-TC y MMF o tacrolimus en los tres primeros meses.

ATG: globulina antitimocito (también incluye timoglobulina); IC: intervalo de confianza; MMF: micofenolato mofetilo; RR: riesgo relativo; TC: trasplante cardíaco.

1990^{10,11}. Después de esta época, el descenso brusco en la incidencia de linfoma entre los pacientes que recibían inducción con OKT3 en la base de datos CTS se ha atribuido igualmente a presuntas reducciones en la dosis y la duración del tratamiento⁹.

Aunque la utilidad de la terapia de inducción después de TC sigue siendo un tema controvertido¹²⁻¹⁵, en muchos centros se administra porque permite retrasar la instauración de inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina y, por lo tanto, preserva la función renal. Según el último informe de la ISHLT⁸, cerca del 50% de los pacientes reciben actualmente terapia de inducción, sobre todo con anticuerpos bloqueadores de IL-2R y ATG policlonal; el uso de OKT3 está disminuyendo paulatinamente. La terapia de inducción, si es un factor de riesgo, constituye, en principio, un factor evitable. En un estudio de un subconjunto de casos de la ISHLT evaluados por O'Neill y colaboradores¹⁶, los agentes de inducción no constituyeron un factor de riesgo. La proporción de nuestros pacientes que recibieron algún tipo de terapia de inducción (61%) es 1,3 veces mayor que el promedio de la ISHLT durante el período 1996-2004⁸ y 1,5 veces mayor que la proporción en el estudio de O'Neill y colaboradores¹⁶ (37%), pero no parece haber provocado una mayor incidencia de linfomas. En cualquier caso, es necesario distinguir entre diferentes agentes de inducción: en el presente estudio, la inducción con bloqueadores de IL-2R no incrementó el riesgo de TLPT, y no conocemos ningún informe que haya descrito tal efecto.

Desde comienzos de la década de 1990, muchos centros administran de forma profiláctica agentes antivirales a los pacientes trasplantados durante los tres primeros meses con el fin de reducir el riesgo de enfermedad por herpesvirus, en especial por citomegalovirus (CMV). En el caso de CMV, la profilaxis parece

Riesgo relativo (RR) de linfoma asociado a diversos factores (análisis univariables) Tabla 3

Linfomas		
	RR (IC 95%)	Valor de p
Sexo		
Masculino	1 (0,5-2,1)	0,9483
Femenino	1,00	-
Grupo de edad por (años)		
< 45	1,00	-
45-54	0,7 (0,4-1,3)	0,2577
55-64	0,8 (0,4-1,4)	0,3879
≥ 65	1,1 (0,4-3,3)	0,8414
Tabaquismo pre-TC	1 (0,6-1,7)	0,9324
Época del TC		
1984-1997	1,00	-
1998-2000	0,9 (0,5-1,8)	0,8667
2001-2003	0,7 (0,3-2)	0,5042
MMF (sí/no)	0,8 (0,4-1,8)	0,6535
Tacrolimus (sí/no)	0,8 (0,2-3,2)	0,7298
Terapia de inducción	1,5 (0,9-2,5)	0,1497
OKT3	1,2 (0,7-2,2)	0,5600
ATG	2,4 (1,3-4,5)	0,0044
Basiliximab	0,00	0,3163
Daclizumab	0,00	0,4654
Profilaxis		
Aciclovir	0,6 (0,3-1)	0,0500
Ganciclovir	0,9 (0,5-1,6)	0,6795
Aciclovir/ganciclovir	0,7 (0,4-1,2)	0,1921

ATG: globulina antitimocito (también incluye timoglobulina); IC: intervalo de confianza; MMF: micofenolato de mofetilo; TC: trasplante cardíaco.

ser satisfactoria¹⁷. Asimismo, se ha comunicado que la profilaxis con ganciclovir reduce el riesgo de TLPT en pacientes sometidos a trasplante renal¹⁸. En el estudio actual, comprobamos que la profilaxis con ganciclovir o aciclovir reducía significativamente el riesgo de linfoma post-TC. En concreto, los análisis multivariantes demostraron que, en ausencia de profilaxis antiviral, la inducción tanto con ATG como con OKT3 aumentaba la incidencia de linfomas, pero ninguno de estos tratamientos de inducción elevaba el riesgo si se administraba profilaxis antiviral (aciclovir en los tres meses siguientes al TC, o ganciclovir en el primer mes). No se sabe cómo el aciclovir y el ganciclovir logran esta reducción del riesgo; los investigadores del estudio sobre trasplante renal sugirieron que, puesto que sólo actúan durante la fase lítica de la infección, su eficacia como profilaxis antiviral tiene que ser debida a una acción durante la infección inicial por VEB o durante la reactivación de una infección latente¹⁸. Según nuestros datos, el presente estudio es el primero que ha valorado si la profilaxis antiviral influye en el mayor riesgo de linfoma post-TC presuntamente asociado a terapia de inducción.

La limitación más obvia de este estudio es la escasez de datos sobre la serología del VEB en el RETPC (tales datos sólo están disponibles en el 27% de los pacientes), lo que impidió investigar si la eficacia de

la profilaxis antiviral para reducir el riesgo de TLPT depende del estado del VEB.

En conclusión, entre los pacientes españoles sometidos a TC, la terapia de inducción con agentes distintos de antagonistas de IL-2R aumenta significativamente el riesgo de linfomas, salvo cuando se administran de forma profiláctica aciclovir o ganciclovir después del TC. Si se utiliza inducción con OKT3 o globulina antitimocito, también debería administrarse terapia antiviral para reducir el riesgo de linfoma post-TC.

Los autores expresan su agradecimiento a los investigadores y personal de todos los centros españoles de trasplante cardíaco que contribuyeron con sus datos en este estudio. También damos las gracias a Zulaika Grille por la coordinación del RETPC; a Soly Santiago por el análisis estadístico y la preparación de las tablas y figuras, y a Francisco Arnal por el asesoramiento sobre estudios anatomopatológicos. Finalmente, agradecemos a Ian-Charles Coleman sus útiles críticas y la versión inglesa de este informe.

.....

María Crespo

Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña

Referencias bibliográficas

- Newell KA, Alonso EM, Whittington PF, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. Interplay between primary Epstein-Barr virus infection and immunosuppression. *Transplantation* 1996;62:370-5.
- Thorley-Lawson D, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004;350:1328-37.
- Opelz G, Schwarz V, Henderson R, Kneifel G, Ruhstroth A. Non-Hodgkin's lymphoma after kidney or heart transplantation: frequency of occurrence during the first posttransplant year. *Transplant Int* 1994;7(suppl 1):S353-6.
- Swinnen L, Costanzo-Nordin M, Fisher S, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-8.
- Ratkovec R, O'Connell J, Bristow M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in cardiac transplant patients receiving OKT3 therapy. *Clin Transplant* 1992;6:260-4.
- Gao SZ, Chaparro SV, Perlroth M, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:505-14.
- Peraira JR, Segovia J, Fuertes B, et al. Current induction immunosuppression and post-heart transplant lymphoproliferative disorders. *Transplant Proc* 2003;35:2009-10.
- Taylor D, Edwards L, Boucek M, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:869-79.
- Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2003;4:222-30.
- Rodriguez J, Crespo-Leiro M, Paniagua M, et al. Induction of immunosuppression with OKT3 following heart transplantation: kidney function as a criterion for control of protocol duration. *Transplant Proc* 1999;31:2517-8.
- Alonso-Pulpón L, Serrano-Fiz S, Rubio J, et al. Efficacy of low-dose OKT3 as cytolytic induction therapy in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:136-42.
- Uber PA, Mehra MR. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? *J Heart Lung Transplant* 2007;26:205-9.
- Higgins R, Kirklin J, Brown R, et al. To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:392-400.
- Hauptman PJ, Mehra MR. It is time to stop ignoring malignancy in heart transplantation: a call to arms? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1111-3.
- Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, et al. Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:156-9.
- O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186-91.
- Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005;365:2105-15.
- Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2894-900.

Criterios de inclusión en lista de espera para trasplante renal

Existe una heterogeneidad de criterios entre los centros españoles a cargo de pacientes con insuficiencia renal terminal con respecto a su inclusión en lista de espera para trasplante renal. Esta heterogeneidad es previsible, dada la inexistencia de unos criterios basados en la evidencia científica disponible o consensuados a nivel nacional, a diferencia de lo que ocurre en otros países.

Es necesario, por lo tanto, un exhaustivo análisis de los criterios reconocidos en la literatura o los consensos existentes aplicados en la práctica clínica para la inclusión (o no inclusión) de pacientes en lista de espera renal. Por otro lado, se hace imprescindible:

- 1) Analizar la evolución tras el trasplante renal comparada con la permanencia en diálisis de pacientes con diferentes condiciones clínicas que pueden constituir un criterio de no inclusión en lista de espera para trasplante.
- 2) Describir los criterios de inclusión en lista renal aplicados en la práctica clínica habitual en España, tanto en centros trasplantadores como no trasplantadores.
- 3) Construir un consenso de la comunidad trasplantadora del Estado español sobre los criterios de inclusión en lista de espera para trasplante renal, basado en la evidencia clínica disponible.
- 4) Evaluar la implantación de los criterios de inclusión (o no inclusión) en lista de espera renal, una vez consensuados.

GENERALIDADES

El trasplante renal constituye la terapia sustitutiva renal que proporciona mejores resultados en términos de supervivencia¹ y calidad de vida² y la que presenta una relación coste/efectividad³ más favorable. Los resultados del trasplante renal son excelentes y han ido mejorando de manera progresiva a lo largo de los años^{4,5}. Estos resultados han convertido al trasplante en una víctima de su propio éxito. La disponibilidad de riñones para trasplante no cubre la demanda y esta escasez relativa de órganos determina que muchos pacientes no se incluyan en lista de espera, especialmente si sus expectativas de supervivencia son limitadas. Por otro lado, un número relevante de potenciales receptores fallecen o sufren importante deterioro en espera del órgano.

La escasez de órganos para trasplante se ha combatido en España con una serie de iniciativas de índole organizativa y técnica que han convertido a este país en referencia internacional por sus elevadas tasas de donación (30 a 35 donantes pacientes por millón de población [pmp] en los últimos años) y trasplan-

te (prácticamente 50 procedimientos de trasplante renal con donante fallecido pmp)⁶, mantenidas a lo largo de los años. El desarrollo de una estructura organizativa única, conocida a nivel mundial como «Modelo español de donación y trasplante»⁷, se ha visto complementado por una adaptación al afortunado y progresivo descenso en los accidentes de tráfico que habría determinado un irremediable descenso en nuestra actividad. Dicha adaptación viene representada por el esfuerzo de flexibilización progresiva de los criterios de aceptación de donantes, cada vez de edad más avanzada y con mayor comorbilidad asociada. De hecho, el porcentaje de donantes fallecidos de edad superior a 60 años en España ha aumentado del 31,4% en el año 2000 al 44,3% en 2008, incrementándose paralelamente el número de trasplantes efectuados con órganos procedentes de donantes de este rango de edad⁸.

UTILIZACIÓN DE DONANTES CON CRITERIOS «EXPANDIDOS»

La utilización de este tipo de donantes, denominados «marginales», «subóptimos» o «con criterios expandidos», es la mayor fuente de debate, variabilidad e inequidad en el acceso al trasplante renal en nuestro país, ya que en unos centros se utilizan con profusión para trasplantar pacientes de características «similares» (edad avanzada y comorbilidad asociada) y en otros simplemente no se utilizan, lo que lleva consigo que los pacientes de ese tipo ni siquiera se incluyan en lista de espera. La mayor parte de los estudios unicéntricos (casi todos europeos) o multicéntricos de registro (norteamericanos) muestran peor supervivencia de injerto renal y paciente tras el trasplante utilizando donantes con criterios expandidos, de edad avanzada y/o comorbilidad asociada, que utilizando donantes convencionales⁹⁻¹¹.

A pesar de los peores resultados con este tipo de riñones, Ojo y colaboradores demostraron ya en 2001 que la expectativa de vida de los receptores de riñones «marginales» comparada con la alcanzada permaniendo en lista era cinco años mayor¹². Años después, Merion y colaboradores comprobaron la ventaja en supervivencia que significaba recibir un riñón de este tipo respecto de permanecer en lista esperando un riñón estándar¹³. Este concepto se ha extendido a edades muy avanzadas, incluso superiores a 75 años de edad^{14,15}. Esta ventaja está limitada por la comorbilidad asociada del paciente, y es en ese terreno en el que prácticamente no existe evidencia suficiente ni consensos que objetivamente puedan orientar la decisión de si permanecer en diálisis o

ingresar en lista de trasplante. El asunto se complica con dos conceptos adicionales:

- 1) Algunos estudios muestran que la ventaja de trasplantarse sobre permanecer en diálisis es muy superior cuando la calidad del riñón es mayor, y se desconoce dónde está el límite de esa calidad por debajo del cual trasplantarse no aumenta o incluso reduce la expectativa de vida con calidad¹⁶.
- 2) Por debajo de 50 años el beneficio en supervivencia con un riñón marginal es muy escaso, y es mejor esperar en lista hasta que llegue un riñón de donante joven¹⁷. Esta evidencia va limitando el trasplante en personas jóvenes, pues los donantes de estas características son cada vez menos frecuentes.

HETEROGENEIDAD ENTRE LOS CENTROS EN SUS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE RIÑONES

La utilización de órganos con criterios de marginalidad se ha basado en una evaluación individualizada del donante, tanto clínica como, en su caso, histopatológica, y en una adecuada selección del receptor. Si la situación española, globalmente considerada, se caracteriza por esta evolución de progresiva incorporación del donante marginal, resulta destacable la polarización en el uso de riñones procedentes de estos donantes.

No existe homogeneidad entre los centros con respecto a la aceptación de riñones de edad avanzada (definida como superior a 60 años), existiendo comunidades autónomas (CCAA) en las que el número de donantes mayores de esa edad generados es similar al de utilizados (Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, Cataluña, Extremadura, Andalucía o Canarias), otras que generan más de los que finalmente utilizan (las dos Castillas, Baleares, Valencia, Murcia o Aragón) y otra que utiliza muchos más de los que genera, como resultado de aceptar los que le son remitidos de otras CCAA (Madrid).

Estas disparidades se observan igualmente con otros criterios de «marginalidad», como las serologías virales positivas (sólo 14 de los 44 centros autorizados para trasplante aceptan riñones de donantes con serología positiva para el virus C de la hepatitis y sólo 12 de donantes AgHBs positivos) y/o donantes con otras comorbilidades.

LA FALTA DE RECEPTOR ADECUADO, MOTIVO DE NO ACEPTACIÓN DE RIÑONES

Si bien en algunos casos lo que traduce este comportamiento es una política desigual entre hospitales justificada por experiencias propias y/o ajenas, en

algunas circunstancias la ausencia de receptor adecuado constituye el motivo para rechazar un injerto de estas características. De hecho, durante el período 2000-2007, cuando la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha ofertado riñones de donantes de edad superior a 60 años a equipos que habitualmente aceptan estos órganos, las causas de no aceptación han sido en el 72,5% de casos la falta de receptor adecuado. A su vez, la ausencia de receptores adecuados puede deberse, bien a un agotamiento de receptores con determinadas características, lo que es esperable en hospitales con políticas muy concretas de utilización de determinados tipos de órganos, bien a una *heterogeneidad manifiesta en los criterios de inclusión en lista de espera*.

Esta segunda posibilidad cobra mayor solidez cuando se realiza una mera comparación del número de pacientes pmp en lista de espera renal a final de año entre CCAA. En la Tabla 1 se detalla información por CCAA sobre pacientes en tratamiento sustitutivo con diálisis y pacientes en lista de espera para trasplante renal (en ambos casos, en número absoluto y pmp) a 31 de diciembre de 2008. También se incluye información sobre la actividad de trasplante renal (número absoluto de procedimientos y actividad pmp) a lo largo de todo el año 2008¹⁸.

Las diferencias que se observan difícilmente pueden justificarse por cuestiones epidemiológicas, como se pone de manifiesto por datos de prevalencia de insuficiencia renal crónica. No obstante, estos datos han de ser interpretados con precaución, pues representan el resultado de la inclusión en lista y la actividad de trasplante. Desafortunadamente, no existen datos disponibles sobre la diferencia entre CCAA en cuanto a nuevas inclusiones en lista de espera (casos incidentes), por lo que cualquier aproximación a la realidad de los centros es una mera estimación.

La probable falta de consenso clínico en lo que respecta a la inclusión de pacientes en lista de espera podría traducirse en ciertas inequidades en el acceso al trasplante renal, particularmente para determinados tipos de pacientes. Esta falta de consenso ha de afrontarse de una manera crítica e integral, constituyendo el foro idóneo el formado por las sociedades científicas de nefrología y trasplante, la ONT y las organizaciones autonómicas de coordinación de trasplante, como la OCATT. Estas organizaciones deben asegurar el acceso equitativo de todos los ciudadanos del Estado español al trasplante renal, un acceso justo y basado en unos criterios médicos transparentes, como por otro lado aconseja la Organización Mundial de la Salud¹⁹.

Más complicado aún es la uniformización de los criterios para incluir de nuevo en lista de espera a un paciente previamente trasplantado y que pierde su riñón, teniendo en cuenta la escasez actual de órga-

nos y el muy escaso beneficio del trasplante renal con un riñón marginal^{19,13,20}.

OTRAS FUENTES DE INEQUIDAD EN EL ACCESO AL TRASPLANTE RENAL

Otro factor que complica la existencia de criterios uniformes es la ineficiencia de los protocolos y algoritmos utilizados para el estudio de la enfermedad cardiovascular pretrasplante. Este hecho es de particular importancia si se tiene en cuenta que la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de morbilidad, a corto y largo plazo, en la población trasplantada. Sin embargo, existen múltiples ejemplos en la literatura que muestran la inutilidad de buena parte de las estrategias de selección de los potenciales receptores en base a su situación cardiológica²¹. No se observa de modo consistente una supervivencia diferente entre los pacientes intervenidos con angioplastia o *by-pass* aortocoronario y los que simplemente se sometie-

ron a angiografía sin ser intervenidos o los que ni siquiera se sometieron a esa prueba. Aporte este estudio cardiovascular información pronóstica fiable o no, lo cierto es que, en cualquier caso, el valor de los estudios pretrasplante con el fin de estratificar la potencial inclusión de pacientes en lista de espera es muy debatido y no existe el más mínimo consenso en la actualidad.

Además de la eventual patología cardiovascular asociada, otros muchos factores y comorbilidades limitan el acceso a la lista de trasplante o, lo que es lo mismo, la indicación de trasplante renal. La consideración que merecen estos factores y su ocurrencia es muy variable de unos nefrólogos a otros y de unas unidades a otras. A pesar de que ya se sabe que la edad no debe ser un factor esencial a la hora de indicar el trasplante, y que el pronóstico en pacientes de edad avanzada es muy bueno, en muchas unidades se mantienen límites de edad por encima de los cuales

Pacientes en diálisis y en lista de espera de trasplante renal según comunidad autónoma de referencia, año 2008

Tabla 1

Comunidad autónoma	Población (x 10 ⁶)	Pacientes en diálisis		Pacientes en lista de espera		Trasplantes renales	
		n	pmp	n	pmp	n	pmp
Andalucía ^a	8,35	4.161	498	638	76	370	44,3
Aragón	1,33	618	465	72	54	63	47,4
Asturias	1,08	405	375	74	69	44	40,7
Baleares	1,07	482	450	104	97	56	52,3
Canarias	2,08	1.267	609	104	50	131	63,0
Cantabria	0,58	224	386	30	52	22	37,9
Castilla-La Mancha	2,04	954	468	219	107	110	53,9
Castilla y León	2,56	1.220	477	182	71	100	39,1
Cataluña ^b	7,36	3.803	517	944	128	430	58,4
C. Valenciana	5,03	2.594	516	457	91	199	39,6
Extremadura	1,10	534	485	151	137	40	36,4
Galicia ^c	2,78	1.526	549	391	141	121	43,5
La Rioja	0,32	190	594	23	72	16	50,0
Madrid	6,27	2.561	408	521	83	332	53,0
Murcia	1,43	917	641	153	107	52	36,4
Navarra	0,62	305	492	88	142	28	45,2
País Vasco	2,16	846	392	115	53	114	52,8
Extranjeros		2		9		1	
Otros				26			
TOTAL	46,16	22.609	490	4.301	93	2.229	48,3

^a Incluye Ceuta y Melilla. ^b Datos de diálisis de 2006. ^c Datos de diálisis de 2007.

no se considera razonable realizar el trasplante^{22,23}. Lo mismo ocurre con la existencia de sobrepeso, diabetes *mellitus* y sus complicaciones, glomerulopatías con riesgo de recidiva, el hiperparatiroidismo secundario severo, la seropositividad al virus C de la hepatitis, la existencia de neoplasia previa, la sensibilización inmunológica o la necesidad de tratamiento anticoagulante. Todos estos factores, que aumentan el riesgo de pérdida del injerto a corto y largo plazo, no constituyen contraindicaciones para la inclusión en lista, pero son fuentes continuas de inequidad en

el acceso a esta técnica terapéutica. España es un país líder mundial en trasplante, y debe tratar de minimizar cualquier fuente de inequidad y de variabilidad subjetiva en el acceso a los beneficios terapéuticos inmensos que proporciona a nuestra población.

.....
Julio Pascual¹ y Beatriz Domínguez-Gil²

¹ Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona

² Organización Nacional de Trasplantes, Madrid

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
2. Keown P. Improving the quality of life. *The New Target for Transplantation* 2001;72:567-74.
3. Winkelmayer WC et al. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002;22:417-30.
4. OPTN/SRTR 2007 Annual Report. OPTN website. Accesible en: www.optn.org. Último acceso: 28 de octubre de 2008.
5. European Liver Transplant Registry website. Disponible en: <http://www.eltr.org>. Último acceso: 28 de octubre de 2008.
6. International figures on organ donation and transplantation-2007. *Transplant Newsletter – Council of Europe* 2008;12 (1).
7. Matesanz R, Domínguez-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplant Rev* 2007;21:177-88.
8. Datos anuales de actividad de donación y trasplante. Año 2008. Página web de la Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: <http://www.ont.es/Estadística>. Último acceso: 8 de mayo de 2009.
9. Pascual J et al. A systematic review on kidney transplantation with expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008;52:553-86.
10. Sung RS et al. Impact of the expanded criteria donor allocation system on candidates for and recipients of expanded criteria donor kidneys. *Transplantation* 2007;84:1138-44.
11. Leichtman AB et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: The HRSA breakthrough collaboratives and the 58 DSA change. *Am J Transplant* 2008;8(Part 2):946-57.
12. Ojo AO et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:589-97.
13. Merion RM et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005;294:2726-33.
14. Rao PS et al. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007;83:1069-74.
15. Meier-Kriesche HU et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource. *Am J Transplant* 2005;5:1725-30.
16. Kauffman HM et al. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation* 2007;83:404-10.
17. Schold JD et al. The expanded criteria donor policy: an evaluation of program objectives and indirect ramifications. *Am J Transplant* 2006;6:1689-95.
18. Datos proporcionados por la Organización Nacional de Trasplantes (pendientes de publicación).
19. WHO. 62th Assembly. Provisional Agenda. Item 12.10. Human organ and tissue transplantation. 26 de marzo de 2009.
20. Miles CD et al. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ECD deceased-donor kidneys. *Am J Transplant* 2007;7:1140-7.
21. Patel RK et al. Prognostic Value of Cardiovascular Screening in Potential Renal Transplant Recipients: A Single-Center Prospective Observational Study. *Am J Transplant* 2008;8:1673-83.
22. Pascual J et al. Cadaveric kidney transplantation for the elderly. *Nephron* 2002;91:361-78.
23. Hernández D et al. Surrogate end points for graft failure and mortality in kidney transplantation. *Transplant Rev* 2007;21:97-106.

Nueva Junta Directiva de la Societat Catalana de Trasplantament

Presidente

Daniel Serón Micas

Vicepresidente

Josep M^a Campistol Plana

Secretario

Ramón Charco Torra

Vocales

Carles Bravo Masgoret

Mercè Brunet Serra

Lluís Castells Fusté

Nicolás Manito Lorite

Núria Masnou Burralló

Relación de becarios para la investigación en trasplante de órganos sólidos FCT para el año 2010

- **Mohamed Amine Zaouali**

Institut d'Investigacions Biomèdiques, Barcelona

Papel del proteosoma dependiente de la ubiquitina en la preservación del hígado frente a la lesión por isquemia-reperfusión

- **Inés Llaudó Vallmajor**

Institut d'investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona

Expresión y función de las proteínas de transporte ABC: MDR1, MDR2 y MRP2 en linfocitos humanos en pacientes receptores de un trasplante renal. Efectos de distintas terapias inmunosupresoras

- **Roberta Sommagio**

Institut d'investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona

Terapias regenerativas para defectos de cartílago mediante xenotrasplante de condrocitos

Premio al mejor artículo sobre trasplante publicado entre mayo de 2008 y abril de 2009 convocado por la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya y la FCT

- **Meritxell Ibernón**

Servei de Nefrologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Low Serum Mannose-Binding Lectin as a Risk Factor for New Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation

Premio a la mejor ponencia sobre trasplante presentada entre octubre de 2008 y setiembre de 2009

- **Constantino Fondevila**

Unitat de Cirurgia Hepàtica i Trasplantament, Hospital Clínic, Barcelona

Gene-expression profiles of human liver biopsies correlate with post-transplant allograft function and are determined by donor type

Nuevos datos de contacto con la secretaría de la SCT y la FCT

Para obtener más información en relación con las becas y premios o cualquier otra actividad organizada por la SCT y/o la FCT por favor contactar con:

AOPC
Edif. Colon - Av. Drassanes, 6. 08001 Barcelona
Tel. 933 027 541
congress@aopc.es

Último número del *Butlletí de Trasplantament*

Se han cumplido 13 años desde la publicación del primer número del *Butlletí de Trasplantament*, en enero de 1997, del cual se han editado, con una periodicidad más o menos trimestral, 46 números (800 ejemplares en catalán y 1.200 en castellano) que se han distribuido con la intención de llegar a la mayoría de los profesionales del trasplante de Cataluña y del Estado.

El *Butlletí* se creó como órgano de expresión oficial de la Societat Catalana de Trasplantament (SCT) y de la Fundació Catalana de Trasplantament (FCT). Sin embargo, desde sus inicios, contó con la participación de la Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), que ha sido un socio fundamental en toda su trayectoria.

Este es el último número del *Butlletí de Trasplantament* que llegará a vuestras manos, ya que la Junta de la SCT y el patronato de la FCT han decidido, de acuerdo con la OCATT, clausurar esta publicación y que sus contenidos sean asumidos, con otro formato, por la web de la SCT y de la FCT.

Durante estos años, hemos mantenido una estructura de 16 páginas que han incluido diversas secciones, como la sección *Actividad científica*, que ha informado puntualmente de las actividades científicas y sociales de la SCT, la FCT y la OCATT, así como de otras actividades organizadas por los diferentes equipos de trasplante de Cataluña. También ha incluido una *Agenda* con el calendario de las reuniones científicas en el ámbito estatal e internacional. Otra sección, *Actualidad*, ha informado de los eventos más destacados en la comunidad de trasplante de nuestro país. La sección *Libros* no siempre ha estado presente, pero ha informado de muchas de las novedades en el ámbito editorial del trasplante. Otra sección periódica, *Actividad de donación y trasplante de órganos y tejidos en Cataluña*, ha sido presentada por la OCATT trimestralmente, con un análisis especial al acabar el año.

Dentro de los contenidos estrictamente científicos, el *Butlletí* ha publicado, en un número anual especialmente dedicado al tema, los resultados de los proyectos de investigación, cuyos autores habían sido becados por la FCT, así como los resúmenes de los artículos publicados en revistas

internacionales por grupos españoles premiados por la FCT.

Sin embargo, el cuerpo central del *Butlletí* lo han constituido los *Artículos especiales* y los *Temas a revisión*, en los cuales han contribuido 175 autores que han firmado 125 artículos. Se ha tenido un especial interés en abordar los temas científicos y cualquier aspecto que fuera de actualidad y especial preocupación para la comunidad de trasplante.

Creo que es necesario un reconocimiento especial del trabajo llevado a cabo por los diferentes miembros que, a lo largo del tiempo, han compuesto el Comité de Redacción y el Consejo Editorial, en el que han invertido su dedicación y entusiasmo, como también a los sucesivos directores que han marcado las líneas editoriales de la publicación. Creo que todos ellos también merecen un agradecimiento, porque su trabajo ha sido realizado sin recibir ningún tipo de remuneración, sólo por la satisfacción de conseguir que esta publicación cumpliera su objetivo de dar servicio y ser atractiva para la comunidad de profesionales del trasplante.

Quisiera también mencionar al Sr. Peter Hammerling, experto altamente reconocido en tipografía, diseño y maquetación, a quien debemos el formato del *Butlletí de Trasplantament*, y también, muy especialmente, a los doctores Adolfo Cassan y Pablo Stajnsznajder, editor y coordinador, respectivamente, por la excelencia con que han llevado a cabo su trabajo.

Creo que esta nueva etapa de comunicación de la SCT y la FCT con la comunidad de profesionales del trasplante a través de su página web ganará en facilidad de acceso, rapidez y seguridad de recepción, en grado de difusión, en nivel de información y en extensión y variedad de contenidos. También supondrá un ahorro de producción, papel y distribución que repercutirá en una mayor posibilidad de destinar más recursos a los contenidos. Miramos, pues, con ilusión, este nuevo punto de partida y deseamos que se cumplan con creces las nuevas expectativas.

.....
Josep Lloveras

Fundador del *Butlletí de Trasplantament*

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: Jeroeni 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.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.