

# Trasplantament

Número 45, NOVEMBRE 2009

**Protocol d'actuació en donació i trasplantament amb relació a la grip A pandèmica (H1N1) 2009**

Pàg. 12

**Comparació de l'activitat de donació i trasplantament a Catalunya 2007-2009**

Pàg. 16

## EDITORIAL

### Diabetis *mellitus* posttrasplantament

En aquest número, dos articles tracten sobre la diabetis *mellitus* posttrasplantament (DMPT). La descripció de la seva prevalença ha estat variable, ja que els criteris utilitzats per a la seva definició no han estat homogenis. L'aplicació dels criteris de l'American Diabetes Association (ADA), que inclou la realització del test de sobrecàrrega oral de glucosa (TSOG), ha permès comprendre quina és la vertadera dimensió del problema, tal i com resum l'article de F. Moreso. En una població estudiada de manera prospectiva mitjançant TSOG als 3 i 12 mesos i tractada amb tacrolimús, micofenolat i prednisona, la prevalença de DMPT és del 50%. En part, aquesta alta prevalença s'explicaria perquè un terç dels pacients en llista d'espera ja presenten alteracions del metabolisme de la glucosa quan s'apliquen els criteris de l'ADA. La prevenció de la DMPT es considera una de les estratègies per reduir la mortalitat cardiovascular posttrasplantament, ja que la DMPT comporta un risc tres vegades superior de patir un esdeveniment cardiovascular major. L'ús de diversos immunosupressors pot contribuir a la disminució del risc de DMPT. Per exemple, s'ha demostrat que la retirada precoç dels esteroides disminueix la DMPT. D'aquí ve la importància de comprendre el mecanisme d'acció dels diferents immunosupressors sobre el metabolisme de la glucosa. En aquest sentit, l'article de J. Rovira revisa de manera exhaustiva els mecanismes que relacionen els inhibidors de mTOR i la DMPT. En aquest article es resumeix de manera separada l'efecte de les mTOR en els diferents teixits que tenen un paper fonamental en la regulació de l'homeòstasi de la glucosa: pàncrees, teixit adipós i múscul. A més, es subratlla que el coneixement del mecanisme diabetogen dels diferents immunosupressors és una condició necessària per comprendre les millors estratègies de prevenció.

## SUMARI

### TEMES A REVISIÓ

- Prevalença de diabetis *mellitus* en pacients amb trasplantament renal .....2
- Paper de la mTOR en la diabetis posttrasplantament.....5
- Noves tècniques per al monitoratge d'al·loanticossos.....9

### OCATT/PROTOCOL D'ACTUACIÓ GRIP A

- Protocol d'actuació en donació i trasplantament amb relació a la grip A pandèmica (H1N1) 2009 .....12
- Comparació de l'activitat de donació i trasplantament a Catalunya 2007-2009.....16

# Prevalença de diabetis *mellitus* en pacients amb trasplantament renal

## INTRODUCCIÓ

La diabetis *mellitus* (DM) és una de les malalties cròniques més freqüents en el món i s'espera que en els propers anys la seva prevalença hagi augmentat, especialment en les societats industrialitzades, en les quals la població presenta cada cop més grau d'envelliment, obesitat i sedentarisme.

La DM es pot acompanyar de complicacions agudes (cetoacidosis, coma hiperosmolar) i cròniques (macro i microangiopàtiques). En els darrers anys s'ha reconegut que la DM és un factor de risc cardiovascular de gran impacte que augmenta el risc de malaltia coronària, accident vascular cerebral i malaltia vascular perifèrica. Entre les complicacions microangiopàtiques, les més rellevants són la retinopatia i la nefropatia. De fet, a les societats industrialitzades, la DM s'ha convertit en la primera causa d'ingrés en programes de tractament substitutiu de la funció renal.

La DM posttrasplantament (DMPT) és una complicació cada cop més freqüent i, igual que en la població no trasplantada, s'associa amb un augment del risc de patir complicacions macro i microangiopàtiques (Davidson i col·l., *Transplantation* 2003). En aquest article es revisen les evidències disponibles durant els darrers anys sobre l'epidemiologia d'aquesta complicació.

## DEFINICIÓ DE DIABETIS MELLITUS POSTTRASPLANTAMENT RENAL

La DMPT es defineix com la diagnosi *de novo* de DM en població no diabètica abans del trasplantament renal. La darrera revisió dels criteris de l'American Diabetes Association (ADA) defineix la diabetis a partir d'un dels tres criteris següents: 1) qualsevol determinació de glucèmia  $\geq 200$  mg/dl; 2) dos determinacions consecutives de glucèmia basal en dejú  $\geq 126$  mg/dl, i 3) glucèmia  $\geq 200$  mg/dl a les dues hores d'un test de sobrecàrrega oral de 75 g de glucosa (TSOG). A més, en els criteris de l'ADA també es defineixen els estats prediabètics: glucèmia basal alterada (GBA) i intolerància oral a la glucosa (IOG); la GBA es defineix com a glucèmia basal en dejú  $\geq 100$  mg/dl i  $< 126$  mg/dl, mentre que la IOG es defineix com la glucèmia  $\geq 140$  mg/dl i  $< 200$  mg/dl en un TSOG.

## PREVALENCIA DE DMPT

Els estudis disponibles a la literatura mostren una gran disparitat en descriure la prevalença i la incidència de DMPT. Aquest fet es relaciona amb l'heterogeneïtat de les poblacions estudiades i,

molt especialment, amb l'heterogeneïtat en els criteris utilitzats per a la diagnosi de DMPT. En molts estudis de registre, la diagnosi de DMPT es basa en el seu tractament mèdic, amb la qual cosa s'infradiagnostica en molts casos. A més, a vegades es té un coneixement escàs de l'homeòstasi de la glucosa abans dels trasplantament renal.

La història natural de la DMPT comparteix moltes similituds amb la DM tipus 2 en el sentit que el seu inici és sovint insidiós i no s'acompanya de simptomatologia clínica. A més, en alguns pacients les xifres elevades de glucèmia no són persistentment anòmales i, a vegades, es poden normalitzar al cap d'uns mesos. S'ha suggerit que per a aquests pacients seria de gran ajuda disposar d'un TSOG, però fins ara no s'ha validat la seva utilitat en un context clínic.

Tenint en compte totes les limitacions esmentades, es revisarà la informació disponible insistint especialment en els treballs realitzats en la població espanyola i amb criteris diagnòstics ben definits.

Un dels treballs més citats en la literatura és l'anàlisi retrospectiva de quasi 12.000 pacients beneficiaris de Medicare als Estats Units que va mostrar una incidència acumulada de DMPT del 9,1, el 16 i el 24% als 3, 12 i 36 mesos del trasplantament, respectivament (Kasiske i col·l., *Am J Transplant* 2003).

Els primers estudis realitzats a Espanya van ser de tall transversal. Així, l'estudi HIGLU, publicat el 2005 i amb més de 1.400 trasplantats renals, va comunicar una prevalença de DMPT del 17,4%. Posteriorment, es van comunicar els resultats del grup espanyol per l'estudi de la nefropatia crònica del trasplantament que va analitzar els trasplantaments renals realitzats a Espanya durant els anys 1990, 1994 i 1998. En aquest estudi, amb més de 3.000 pacients, es va definir la DMPT com el fet de requerir tractament hipoglucèmic o de presentar una glucèmia basal  $> 140$  mg/dl en dues ocasions consecutives durant els dos primers anys. Els resultats van mostrar que 251 pacients (7,46%) van ser diagnosticats de DMPT, i que aquesta complicació era més freqüent en la cohort trasplantada el 1998 (5,1, 6 i 9,8% per a les cohorts de 1990, 1994 i 1998, respectivament). Un estudi posterior va revisar l'aparició de DMPT en 1.783 pacients trasplantats entre els anys 2000 i 2002, i va detectar una incidència als 6, 12 i 24 mesos del 14,2, el 12,8 i el 13,6%, respectivament. En global, la incidència acumulada als 24 mesos va ser del 21,6%. S'ha de destacar que més del 50% dels pacients que requerien insulina als sis mesos, encara la requerien als 24 mesos. Considerant aquesta informació, podem afirmar que la prevalença acumulada de diabetis *de novo* posttrasplantament als dos anys del trasplantament, segons els criteris de l'ADA de 2005, és superior al 20% en la nostra població, i que

s'observa la incidència més elevada en el primer any de trasplantament.

### UTILITAT DEL TSOG

El monitoratge de la població trasplantada mitjançant els nivells basals de glucèmia en dejú té limitacions, ja que existeix un percentatge significatiu de pacients que només mostren alteracions en realitzar un TSOG. Un estudi multicèntric realitzat recentment en el nostre país (Delgado i col·l., Clin J Am Soc Nephrol 2008) va mostrar que en la població trasplantada renal estable sense diabetis pretrasplantament ni posttrasplantament hi havia, a part d'un 7,2% de pacients amb GBA, un 24,6% de pacients que presentava un TSOG patològic (119 dels 374 pacients estudiats). Entre aquest, un 17,9% presentava IOG i un 6,7% tenia diabetis. Cal destacar que del 17,9% de pacients amb IOG, només el 3,5% presentava una GBA, mentre que un 14,4% presentava una glucèmia basal estrictament normal (< 100 mg/dl). Així doncs, aquests resultats mostren que en la població trasplantada renal estable no diabètica a partir del primer any del trasplantament, una tercera part dels pacients presenta algun tipus d'alteració de l'homeòstasi de la glucosa.

El mateix grup d'investigadors ha realitzat un estudi prospectiu en una cohort de 154 pacients tractats amb tacrolimús, àcid micofenòlic i esteroides als quals es va realitzar un TSOG als 3 i 12 mesos de trasplantament (Porrini i col·l., Transplantation 2008). El 36% dels pacients als 3 mesos i el 33% als 12 mesos van presentar alteracions de l'homeòstasi de la glucosa, i la més freqüent va ser la IOG (23 i 25% als 3 i 12 mesos, respectivament). Si es té en compte que el 20% dels pacients va ser considerat afectat de DMPT per criteris clínics i més del 30% va presentar un TSOG anòmal, es pot concloure que en la població trasplantada amb tractament immunosupressor basat en tacrolimús la prevalença d'alteracions del metabolisme de la glucosa arriba a la meitat de la població trasplantada.

Les alteracions del metabolisme de la glucosa detectades mitjançant un TSOG s'associen, igual que la diabetis tractada amb hipoglucèmians, a un risc cardiovascular elevat. En un estudi prospectiu realitzat a Noruega sobre 201 pacients (Hjelmsaeth i col·l., Kidney Int 2006), 35 van presentar DMPT, i d'aquests, només el 26% va requerir tractament, mentre que la resta va ser diagnosticat per TSOG a les 10 setmanes. En aquesta cohort, als vuit anys de seguiment, la DMPT va augmentar tres vegades el risc de patir esdeveniments cardíacs majors.

### DIABETIS OCULTA I PREDIABETIS EN LA POBLACIÓ EN DIÀLISI

En la seva mateixa definició, s'entén que la DMPT és una entitat de debut posttrasplantament. Tanmateix, s'ha de tenir en compte que les avaluacions

realitzades per incloure els pacients en llista d'espera no permeten diagnosticar els casos de diabetis oculta ni els estats prediabètics. Atès que moltes de les alteracions posttrasplantament poden estar presents pretrasplantament, té interès revisar la informació disponible sobre alteracions del metabolisme de la glucosa en la població en diàlisi no diabètica.

En un estudi realitzat a Argentina (Elbert i col·l., J Ren Nutr 2006) es va mostrar que, en 74 pacients en hemodiàlisi no diabètics, l'aplicació dels darrers criteris de l'ADA i la realització d'un TSOG va permetre detectar cinc pacients amb DM (6,7%), 15 pacients amb IOG (20,2%) i cinc pacients amb GBA (6,7%). Recentment, una col·laboració entre tres hospitals catalans ha permès analitzar 87 pacients en hemodiàlisi i en llista d'espera per a trasplantament renal. En aquests estudi, set pacients presentaven diabetis (8%), 19 pacients presentaven IOG (21,8%) i quatre pacients presentaven GBA (4,6%). És a dir, un terç dels pacients no diabètics en diàlisi presentava alteracions del metabolisme de la glucosa que en la majoria del casos no es poden detectar mitjançant les avaluacions habituals. En ambdós estudis, la prevalença d'alteracions de l'homeòstasi de la glucosa és superior a la de la població general no nefròpata. Aquestes dades suggereixen que entre els estudis pretrasplantament s'hauria d'incloure un TSOG per valorar el risc del pacient i poder fer un balanç adequat risc/benefici de la pauta d'immunosupressió.

### FACTORS DE RISC DE DMPT

La major part d'estudis coincideix en l'anàlisi dels factors de risc associats a la DMPT. Entre aquests, s'ha de destacar com a factors no modificables l'edat, el sexe masculí, la raça (incidència més elevada en afroamericans i hispans) i els antecedents familiars de DM. Per altra banda, la DMPT s'ha relacionat amb diferents variables pretrasplantament, com l'obesitat (índex de massa corporal > 25 kg/m<sup>2</sup>), la hipertriglicèridèmia i els nivells baixos de colesterol lligat a lipoproteïnes d'alta densitat (HDL), i la seropositivitat pel virus de l'hepatitis C.

S'ha debatut sobre si la tècnica de tractament substitutiu prèvia al trasplantament modifica el risc de DMPT. Tot i que la diàlisi peritoneal s'associa a més sobrepès i hipertriglicèridèmia, fins ara no existeixen evidències suficients per suggerir que una d'ambdues tècniques s'associa a més DMPT que l'altra (Bayes i col·l., Nefrologia 2008). A més, s'han relacionat amb la DMPT els nivells plasmàtics pretrasplantament de diferents molècules, com l'adiponectina (Bayes i col·l., Am J Transplant 2007) i la lectina d'unió a mannanosa (MBL) (Ibernón i col·l., Transplantation 2009).

Diferents tractaments posttrasplantament s'han associat a un risc més elevat de DMPT, especialment betablocadors i immunosupressors (Davidson i col·l.,

Transplantation 2003; Porrini i col·l., Transplantation 2008), la influència dels quals s'analitza a un apartat especial.

### IMMUNOSUPRESSIÓ I DMPT

El tractament immunosupressor que segueixen els pacients a partir del trasplantament és un factor clar de risc de DMPT, de tal manera que la selecció del règim immunosupressor influeix en la incidència de DMPT. Així doncs, sembla lògic tenir en comte el risc immunològic i el perfil diabetogènic de cada pacient per poder decidir la millor pauta de tractament (Matas i col·l., Transplantation 2008). S'ha demostrat que alguns fàrmacs provoquen resistència a la insulina (corticosteroides), mentre que d'altres són especialment tòxics per a les cèl·lules beta pancreàtiques (inhibidors de la calcineurina). Amb la finalitat de ser concisos, ens centrarem fonamentalment en les evidències derivades de revisions sistemàtiques.

**Corticosteroides.** El tractament amb corticosteroides s'associa amb resistència a la insulina i una prevalença més elevada de DMPT. Atesos el múltiples efectes secundaris dels corticoides, des de fa anys s'ha intentat evitar, suspendre precoçment o minimitzar la seva utilització. Les revisions sistemàtiques disponibles fins fa poc temps mostraven que la retirada d'esteroides, tot i millorar diferents factors de risc cardiovascular, s'associava amb una supervivència pitjor de l'empelt (Kasiskie i col·l., J Am Soc Nephrol 2000). Tanmateix, una recent revisió sistemàtica ha ofert noves dades i permet afirmar que tant els règims que eviten els corticosteroides com els que els retiren precoçment s'associen amb una prevalença menor de DMPT (Pascual i col·l., Cochrane Database Sys Rev 2009). Encara que la incidència de rebuig agut és lleugerament superior, els règims amb teràpies d'inducció i micofenolat permeten evitar els corticosteroides o eliminar-los durant el primer trimestre posttrasplantament sense afectar a la supervivència de l'empelt. En els pacients que no reben teràpies d'inducció, no es recomana la retirada precoç (abans dels tres mesos) dels corticosteroides. No s'ha demostrat que la retirada dels corticosteroides a partir dels tres mesos redueixi la incidència de DMPT, encara que sembla associar-se a un millor control glucèmic.

**Inhibidors de la calcineurina: ciclosporina enfront de tacrolimús.** Els inhibidors de la calcineurina s'associen amb DMPT perquè augmenten la resistència a la insulina i modifiquen la resposta de les cèl·lules beta pancreàtiques, i aquest darrer efecte és més important en el cas del tacrolimús. L'última revisió sistemàtica inclou resultats de 30 assajos clínics amb més de 4.000 pacients (Webster i col·l., Cochrane Database Syst Rev 2005). La conclusió més rellevant és que per cada 100 pacients tractats, el tacrolimús evita 12 episodis de rebuig agut i dues pèrdues d'empelt, però indueix cinc nous casos de diabetis insulínol independent. Tot i que el tacrolimús és

el més diabetògen dels inhibidors de la calcineurina, s'ha demostrat que aquest efecte és dosiddependent (Borroughs i col·l., Clin J Am Soc Nephrol 2007), per la qual cosa es recomana reduir la dosi inicial especialment en pacients obesos o d'edat > 50 anys. En pacients estables de baix risc immunològic i perfil diabetògen, seria recomanable ajustar nivells de tacrolimús en el rang inferior.

**Inhibidors de mTOR.** Els inhibidors de mTOR, sirolimús i everolimús, també s'han relacionat amb DMPT. Les dades del registre nord-americà, amb quasi 2.000 pacients tractats amb sirolimús i inhibidors de la calcineurina i més de 600 pacients tractats amb sirolimús i àcid micofenòlic, mostren que el sirolimús augmenta el risc de DMPT respecte de la pauta ciclosporina-àcid micofenòlic. Cal destacar que la combinació sirolimús-inhibidor de la calcineurina és més diabetògena que la combinació tacrolimús-àcid micofenòlic. Finalment, s'ha demostrat que la conversió d'un inhibidor de la calcineurina a sirolimús no millora el perfil glucèmic i fins i tot s'associa amb un empitjorament de la resistència a la insulina i a una insuficient resposta compensadora de les cèl·lules beta pancreàtiques (Teutonico i col·l., J Am Soc Nephrol 2005). Fins a l'actualitat es disposa d'escassa informació sobre la influència d'everolimús en l'homeòstasi de la glucosa.

**Tractament d'inducció.** Els tractaments amb sèrums antilinfocitaris o anticossos monoclonals no s'han relacionat amb DMPT en els múltiples assajos clínics realitzats. Un estudi retrospectiu, no controlat i amb una reduïda mida mostral realitzat recentment al nostre país ha suggerit que el tractament amb anticossos monoclonals anti-CD25 (basiliximab) s'associaria a un risc més elevat de DMPT (Bayes i col·l., Transplant Proc 2007). Òbviament, fan falta més evidències per donar suport a aquesta informació.

## CONCLUSIÓ

Les alteracions de l'homeòstasi de la glucosa afecten prop de la meitat dels pacients trasplantats renals. La realització d'un TSOG permet descobrir, tant en la població en llista d'espera com en la població trasplantada, un 30% de pacients amb alteracions de la glucèmia que no es detecten amb la glucèmia basal. Atès l'impacte que aquesta complicació té sobre la supervivència del pacient i de l'empelt, és necessari avaluar adequadament els pacients en llista d'espera per poder seleccionar un règim de tractament immunosupressor que s'ajusti al risc immunològic i al perfil diabetogènic de cada pacient.

.....  
**Francesc Moreso Mateos**

Servei de Nefrologia,  
 Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

## INTRODUCCIÓ

El desenvolupament de diabetis *mellitus* posttrasplantament (DMPT) és una seriosa complicació comuna després del trasplantament renal, i s'associa a un increment del risc d'esdeveniments cardíacs, malaltia vascular perifèrica, fallida renal i mort. Durant el primer any posttrasplantament, la incidència de DM és molt elevada, i la majoria dels estudis associa pitjors resultats als pacients amb DMPT, amb un increment de la morbiditat i la mortalitat. En aquests pacients també s'observa una incidència més elevada de rebuig agut, si bé una peremptòria intervenció pot aturar parcialment o totalment el rebuig de l'empelt. En canvi, les complicacions cardiovasculars són crucials per l'esdevenir dels pacients a llarg termini, doncs incrementen la morbiditat i la mortalitat cardiovascular.

La DM és una malaltia heterogènia amb trastorns metabòlics caracteritzats per una hiperglucèmia crònica. La DMPT comparteix diversos trets amb la DM tipus 2, com la resistència a la insulina i el dèficit d'insulina, ambdós relacionats en la patogènesi. La resistència a la insulina pot ser deguda a la inhibició del substrat del receptor de la insulina (IRS) a través de la seva fosforilació. L'IRS juga un paper clau en la transmissió de senyals des dels receptors d'insulina (IR) i el factor de creixement de tipus insulina 1 (IGF-1) cap a les vies intracel·lulars, connectant aquests receptors amb la fosfoinositida 3-cinasa (PI3K). L'activació de PI3K és necessària en la captació de glucosa sanguínia, produïda com a conseqüència de l'estimulació per insulina. Aquest fet es confirma quan s'inhibeix l'IRS i es suprimeix la interacció. Conseqüentment, defectes en la senyalització mediada per IRS serien crucials i afectarien a la patogènesi de DM i DMPT. Concretament, la fosforilació de serina/treonina (Ser/Thr) en l'IRS induïx la seva dissociació del receptor d'insulina, bloca la fosforilació de tirosina (Tyr) i dirigeix la molècula cap a la degradació o bé genera canvis funcionals de l'IRS que permeten l'acció d'inhibidors de cinases sobre el receptor d'insulina.

La DMPT pot semblar una malaltia insidiosa, ja que pot perllongar-se durant anys abans que es manifestin els símptomes clínics. Els principals factors de risc pretrasplantament són comuns a la DM tipus 2, tant pels marcadors de risc no modificables, com són l'edat avançada, la història familiar i els tipus HLA, com per alguns factors modificables, com l'obesitat, la síndrome metabòlica i el règim immunosupressor.

## DMPT I IMMUNOSUPRESSIÓ

Els esteroides i els inhibidors de la calcineurina (ICN) són els fàrmacs immunosupressors més determinants per a la DMPT. Concretament, els corticosteroides poden causar resistència a la insulina,

# Paper de la mTOR en la diabetis posttrasplantament

mentre que els ICN provoquen una reducció de la secreció d'insulina. En el grup dels ICN, els pacients tractats amb tacrolimús (TAC) mostren una incidència més elevada de DMPT que els pacients tractats amb ciclosporina (CsA). L'ús *de novo* de TAC presenta una incidència més elevada i risc de DMPT, que es diagnostica quan els pacients trasplantats renals requereixen insulina durant més de sis mesos.

L'estudi DIRECT va mostrar que el risc de desenvolupar DMPT, considerat aquest cop com l'alteració de la glucèmia en dejú, és significativament menor en pacients tractats amb CsA respecte dels que reben TAC, encara que aquestes diferències no són significatives a curt termini.

## DMPT I mTOR

La diana de rapamicina en mamífers (mTOR) funciona com un element integrador dels senyals extracel·lulars i intracel·lulars originats per factors de creixement, hormones i nutrients. La mTOR sembla que té un paper important en la regulació de la resposta cel·lular als nutrients. Aquest element pot formar part de dos complexos: el complex mTORC1, el qual és sensible a rapamicina i fosforila a p70S6K1 així com al factor d'iniciació 4E (4E-BPs); i un segon complex, mTORC2, insensible a rapamicina i activador de la proteïna cinasa B (PKB, també coneguda com Akt). Ambdós complexos són estimulats per mitògens, però només mTORC1 està sota el control de nutrients i entrades d'energia. L'activació de la via mTORC1-p70S6K1 a través de nutrients ha estat estudiada àmpliament per la seva implicació en l'obesitat i la resistència a insulina. De fet, l'activació constitutiva de mTOR ha estat proposada com un dels mecanismes crucials en la resistència a insulina, atès que l'activació sostinguda de la Ser/Thr cinasa mTOR suposa la inhibició de la resposta d'IRS a la insulina. La inhibició d'IRS mediada per mTOR es produeix a través de p70S6K1, la qual fosforila IRS1 en múltiples llocs inhibitoris que promouen la seva degradació.

Conseqüentment, en teoria, la resistència a la insulina podria ser corregida inhibint la via mTORC1 quan hi ha una càrrega excessiva de nutrient, si bé la bibliografia no conté evidències concloents que aclareixin el paper polèmic dels inhibidors de mTOR –sirolimús (SRL) o everolimús (Eve)– sobre el metabolisme de la glucosa.

Lloberas i col·laboradors van observar que el tractament amb SRL no modificava la hiperglucèmia ni la poliúria pròpies d'aquesta malaltia en un model de nefropatia diabètica en rata, si bé l'SRL va mostrar algun efecte beneficiós mitjançant la modificació de factors de creixement en el ronyó, prevenint l'acumulació de matriu extracel·lular en el mesangi. Confirmant aquest efecte en humans, Araki i col·laboradors no van trobar un increment del risc de desenvolupament de DMPT amb l'ús *de novo* de SRL comparat amb ICN. En aquest estudi cap pacient va ser tractat inicialment amb la combinació de SRL i ICN. En un altre estudi, aquesta vegada retrospectiu, es van incloure tots els pacients trasplantats renals per malaltia renal en estadi final. Els pacients tractats amb immunosupressors basats en SRL no van mostrar un increment del risc a DMPT en els cinc anys posttrasplantament. Tanmateix, d'altres autors han proclamat que l'SRL s'associa amb DMPT en trasplantats renals.

La probabilitat més elevada de desenvolupar DMPT s'esdevé quan es combina TAC o CsA, mentre que l'administració de SRL amb micofenolat mofetil/azatioprina (MMF/Aza) mostra una incidència significativament inferior. La concentració de SRL podria ser un punt important per a la consecució de resultats beneficiosos o adversos. El tractament amb SRL afecta a la viabilitat cel·lular, que és un efecte dosiddependent, en cèl·lules MIN-6, illots de rata i humans. En illots de rata, la secreció basal no es veu afectada pel tractament amb SRL a cap concentració. La inducció de secreció d'insulina per glucosa es redueix un 54% en presència de concentracions supraterapèutiques de SRL. Per consegüent, els efectes de SRL són dependents dels nivells en sèrum, nutrients mediambientals i tipus de la cèl·lula.

### SRL I CÈL·LULES $\beta$

La DM tipus 2 apareix quan les cèl·lules  $\beta$  fallen en l'intent d'incrementar la secreció d'insulina com a resposta a la resistència a insulina i a la sobrecàrrega d'aliment. A més, la reducció de la massa total de cèl·lules  $\beta$ , mitjançant l'increment de l'apoptosi, és un criteri important per a la patogènesi de la DM tipus 2. La hiperglucèmia crònica ha estat proposada com un dels majors factors instigadors d'apoptosi en les cèl·lules  $\beta$ . Contràriament, la glucosa a curt termini pot induir la proliferació de les cèl·lules  $\beta$  i protegir-les de l'apoptosi. S'ha demostrat que la glucosa activa la mTOR en cèl·lules  $\beta$ , fet que podria articular la utilització de SRL com a blanc terapèutic de la DM tipus 2.

El «protocol Edmonton» pretenia optimitzar un protocol immunosupressor lliure de glucocorticoides per a pacients amb DM tipus 1 sotmesos a trasplantament d'illot. El tractament incloïa SRL, baixes dosis de TAC i un anticòs monoclonal con-

tra el receptor d'interleucina-2 (daclizumab). El resultat de l'estudi va considerar que l'SRL era l'agent immunosupressor més apropiat, perquè presentava la potència adequada i aconseguia pacients insulino independents, així com per la seva nul·la toxicitat directa contra els illots i el ronyó. Tanmateix, estudis subseqüents van revelar desavinences amb els primers resultats i van mostrar una caiguda gradual de la independència d'insulina, amb només un 10% dels pacients sense administració exògena d'insulina als cinc anys. Estudis posteriors realitzats en animals, bé sigui models murins o en rata, van confirmar l'assumpció que l'SRL provoca efectes nocius sobre els illots. Bell i col·laboradors van determinar l'efecte tòxic de SRL sobre illots i sobre línies immortalitzades de cèl·lules  $\beta$ , observant una reducció de la viabilitat cel·lular i l'increment d'apoptosi.

La regulació del substrat-2 del receptor d'insulina (IRS-2) és crucial per al creixement i la supervivència de la cèl·lula  $\beta$ . Estudis *in vitro* i *in vivo* mostren que l'expressió d'IRS-2 està incrementada durant el creixement, la proliferació i la supervivència de les cèl·lules  $\beta$ , mentre que la seva reducció produeix apoptosi. L'activació de mTORC1 per glucosa porta a la inhibició d'IRS-2, juntament amb hiperglucèmia crònica que produeix resistència a insulina i un increment de l'apoptosi en les cèl·lules  $\beta$ . Briaud i col·laboradors van demostrar que l'activació crònica de mTOR reduïa els nivells d'IRS-2 en la cèl·lula  $\beta$  i la van correlacionar amb un increment de l'activació de caspasa-9, marcador d'apoptosi en cèl·lula  $\beta$ .

Contràriament, les darreres dades publicades mostren que l'activació de mTORC1 a través d'Akt porta a una millora progressiva en la tolerància a la glucosa i hiperinsulinèmia com a resultat de l'increment de la massa i la proliferació de les cèl·lules, i l'SRL pot revertir parcialment aquest efecte. Clínicament, la conversió a SRL en els pacients trasplantats s'associa a un augment del 30% en la incidència d'alteració en la tolerància a glucosa. La presència de SRL inhibeix la secreció d'insulina entre el 56 i el 63% en cèl·lules HIT-T15 enfront del grup control. Per confirmar aquestes dades, s'han fer cultius d'illots en presència de SRL, que van mostrar una alteració en la secreció d'insulina estimulada per glucosa.

Recentment, s'ha demostrat en ratolins que les cèl·lules  $\beta$  presenten una gran capacitat de regeneració. En el model transgènic murí de destrucció condicional de la cèl·lula  $\beta$  i posterior regeneració, el tractament combinat SRL-TAC va inhibir completament la regeneració de les cèl·lules  $\beta$ . El tractament amb SRL també és capaç d'inhibir quasi completament la proliferació de les cèl·lules  $\beta$  induïda durant l'embaràs.

El complex mTORC1 sembla que té un paper doble en la cèl·lula  $\beta$ . D'una banda, sembla que és crucial per a la regulació de la mida de la cèl·lula  $\beta$ , mentre que, per altra, inhibeix la senyalització per insulina i condueix a l'apoptosi. L'efecte de l'SRL sobre els illots i la secreció d'insulina encara no és conclouent en la bibliografia, si bé existeix l'evidència que l'SRL agreuja severament la regeneració i proliferació *in vivo*.

### SRL I TEIXIT ADIPÓS

L'excés o el dèficit de teixit adipós pot induir resistència a insulina i diabetis en éssers humans. En el teixit adipós, el complex mTORC1 també regula el creixement cel·lular com a resposta a la disponibilitat de nutrients, a insulina, a factors de creixement, a l'estat energètic i a condicions d'estrès. Els aminoàcids, la insulina i la glucosa estimulen l'acumulació de lípids en el teixit adipós mitjançant l'activació de mTOR. La inhibició de mTORC1 pot induir la resistència a insulina en un entorn fisiològic; tanmateix, en condicions generades per càrrega excessiva de nutrients, com l'obesitat, el complex mTORC1 es troba activat de manera constitutiva i porta a la insensibilització a la insulina produïda mitjançant la inhibició d'IRS-1. L'alteració de la via de senyalització d'insulina sembla que és el resultat d'un increment en la fosforilació de Ser<sup>632</sup> d'IRS-1 en ratolí i Ser<sup>636</sup> en humans, directament mediat per l'activació de mTOR. SRL bloca aquest efecte.

Ueno i col·laboradors van mostrar un increment d'expressió d'IRS-1/2 en teixit adipós blanc de rates hiperinsulinèmiques respecte de rates amb secreció normal d'insulina. A més, les rates hiperinsulinèmiques presenten increment de la fosforilació de les tirosines d'IRS, així com un increment de les unions IRS/PI-3, la qual cosa porta a un increment de la fosforilació basal d'Akt sense presentar canvis en l'activitat mTOR. Aquests animals van presentar un increment de la captació de glucosa, lipogènesi i acumulació de lípids en el teixit adipós blanc. Tanmateix, l'administració de SRL prevé l'increment d'expressió d'IRS-1/2 ocasionat per la hiperinsulinèmia. Els ratolins *knock-out* per a p70S6K1 presenten un increment de la lipòlisi i una reducció de la massa de teixit adipós. La via mTORC1 ha estat proposada per suprimir la lipòlisi dependent de la hidrolasa del triacilglicerol (TGH) originada en adipòcits exposats de forma crònica a insulina. Um i col·laboradors van mostrar que el bloqueig de la via mTORC1 protegeix contra l'obesitat induïda per l'edat i la dieta en ratolí. Tanmateix, encara no se sap si aquest efecte està relacionat amb el tractament amb SRL o bé si s'associa amb menys consum d'aliment.

Recentment, el nostre grup va poder mostrar una reducció del teixit adipós en un model de rata tractada amb SRL. Aquesta alteració no va poder atri-

buir-se a un canvi en la captació d'aliment o aigua, doncs no es van detectar diferències en els valors de captació d'aliment i aigua normalitzats pel pes corporal. El diàmetre dels adipòcits es va reduir en el grup tractat amb SRL, fet que podria ser degut a un increment en els processos catabòlics o a la inhibició del creixement cel·lular. La rapamicina inhibeix l'expansió clonal i la diferenciació dels preadipòcits i induïx la dediferenciació dels adipòcits madurs. En el mateix treball vam presentar resultats en pacients trasplantats renals, i es va observar que l'índex de massa corporal dels pacients tractats amb SRL va ser inferior al dels pacients tractats amb CsA en tots els punts analitzats després del trasplantament fins als dos anys.

### SRL I FETGE

La presència d'esteatosi hepàtica és un indicador sensible i precoç de resistència a insulina en el teixit hepàtic. En les alteracions metabòliques s'ha observat que la infiltració de greix en el fetge es correlaciona linealment de manera significativa amb tots els components, independents de l'obesitat, de la síndrome metabòlica. L'activació crònica de la via mTOR/p70S6K1 per insulina i aminoàcids promou la resistència a insulina en hepatòcits mitjançant l'increment de la fosforilació de les serines d'IRS-1 i degradació, portant al desajustament de l'estimulació de PI3K. És més, mTOR afecta directament al metabolisme lipídic mitjançant la promoció de la  $\beta$ -oxidació i la disminució de les reaccions anabòliques. La inhibició de mTOR mediada per SRL incrementa l'oxidació d'àcids grassos exògens i redueix l'esterificació d'àcids grassos exògens, així com la síntesi de lípids *de novo*. Brown i col·laboradors van mostrar una reducció de l'expressió dels gens que codifiquen per a acetyl-CoA-carboxilasa-1, enzim que catalitza la reacció limitant en la biogènesi dels àcids grassos de cadena llarga, en assajos d'inhibició de la via mTOR. Korshennikova i col·laboradors van observar que l'SRL suprimeix l'expressió del gen i l'activitat esteril-CoA-desaturasa-1, enzim implicat en la síntesi d'àcids monoinsaturats en els hepatòcits.

La reducció patològica de l'expressió del gen *PTEN* en hepatòcits s'associa *in vivo* amb esteatosi en rosegadors i éssers humans. Recentment, s'ha demostrat que els àcids grassos insaturats lliures promouen la reducció dels nivells d'àcid ribonucleic missatger (ARNm) de *PTEN* a través de l'activació de la via mTOR. En models animals s'ha provat la relació causal i dosidèndia entre el contingut de greix en el fetge i la resistència a insulina; els increments en el nivell de greix en el fetge impliquen un augment de la resistència a insulina. Tanmateix, d'altres autors van observar en ratolins que l'activació de la mTOR s'associava amb la resistència d'insulina hepàtica, però no amb esteatosi. Per incrementar la controvèrsia, Khamzima i col·laboradors van observar una so-

breactivació de la via mTOR en el fetge de rates obesas induïdes per dietes riques en greixos. Els fetges de rosegadors obesos van presentar p70S6K1 altament fosforilat, i l'administració de SRL redueix aquesta fosforilació i evita la resistència a insulina. Totes aquestes dades suggereixen que la via mTORC1 no només estaria involucrada en la percepció de l'estat energètic, sinó que podria tenir efectes crucials en la regulació de la producció d'energia a través dels àcids grassos.

### SRL I MÚSCUL ESQUELÈTIC

El múscul esquelètic és el major responsable de la captació de glucosa en condicions hiperinsulinèmiques. L'estimulació per insulina porta a la captació de glucosa mitjançant la translocació del transportador-4 de glucosa a la membrana plasmàtica mediada per Akt. Igual que els àcids grassos lliures, alguns aminoàcids són metabolitzats a acetil-CoA i oxidats en la mitocondria. En aquesta línia es podria especular que en situacions d'hiperaminoacidèmia els aminoàcids competeixin amb la glucosa com a font d'energia en l'àmbit de la  $\beta$ -oxidació en la mitocondria i portin així a la hiperglucèmia. L'administració de SRL augmenta la captació de glucosa estimulada per insulina en presència de la combinació hiperaminoacidèmia i hiperinsulinèmia perifèrica postprandial.

El múscul esquelètic de ratolins i rates obesas mostren una hiperfosforilació significativa de mTOR i p70S6K1 durant el dejú, cosa que indica una sobreactivació de la via mTOR. L'elevada fosforilació de mTOR en teixits de rates obesas en dejú podria explicar-se per la hiperinsulinèmia o factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), doncs ambdós factors es troben incrementats en rates obesas induïdes per dietes riques en greixos i sucrosa.

Així com en d'altres teixits, la via mTOR presenta un paper inhibidor en la via de senyalització de la insulina mitjançant l'increment de la fosforilació de Ser<sup>307</sup> i Ser<sup>302</sup> en IRS-1. Aquest increment de fosforilació en IRS-1 ha estat descrit en múscul esquelètic de pacients amb DM tipus 2. A més, el blocatge de la via mTOR, en models *in vitro* així com en ratolins amb dietes grasses, mostra una reducció en l'estat de fosforilació de les serines esmentades anteriorment.

En canvi, el tractament amb rapamicina no va millorar la tolerància a la glucosa ni a la insulina en ratolins OB tot i presentar una elevada activitat mTORC1. Aquests resultats indiquen que la resistència a la insulina en ratolins OB és mediada, com a mínim parcialment, per d'altres factors diferents a mTORC1.

En general, l'estat d'activitat de la via mTORC1 és crucial per a la captació de glucosa de múscul es-

quelètic *in vivo*. A més, l'administració de SRL augmenta la captació de glucosa estimulada per insulina en presència combinada d'hiperaminoacidèmia i hiperinsulinèmia perifèrica.

## CONCLUSIONS

- L'obesitat induïda per ingesta produeix l'activació sostinguda de mTORC1. De fet, l'activació persistent de mTOR redueix la senyalització d'insulina en cèl·lules que en responen, reduint-se la massa cel·lular i la secreció d'insulina en cèl·lules  $\beta$ , la qual cosa contribueix a la resistència a insulina.
- L'SRL podria ser útil en el control de l'obesitat, DMPT o DM tipus 2 mitjançant l'activació del *feedback* negatiu de la via mTOR en teixits perifèrics: teixit adipós, fetge i múscul.
- D'altra banda, l'SRL podria presentar efectes nocius quan el pàncrees necessités adaptar-se a un increment de la demanda, perquè aquest immunosupressor bloca la proliferació de cèl·lules  $\beta$ . Així, s'assumiria que en condicions en què es requereixi una adaptació mitjançant la proliferació de cèl·lules  $\beta$  (l'embaràs o l'increment de pes), l'administració de SRL podria revelar efectes diabetogènics, mentre que en situacions estables de l'homeòstasi de la glucosa, l'SRL podria contrarestar el desenvolupament de DM atès el seu impacte sobre teixit perifèric. Per consegüent, sembla crucial per a la evolució dels pacients considerar aquest impacte dual de l'SRL.

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

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



La determinació d'al·loanticossos mitjançant tècniques de fase sòlida permet definir amb més sensibilitat que d'altres tècniques la presència d'al·loanticossos en els receptors d'un empelt. La utilització de microesferes amb antígen aïllat (*single antigen*) permet definir amb més precisió la seva reactivitat amb el donant. El fet de poder assignar amb més precisió els al·lells HLA amb els quals reacciona un receptor està canviant el procés de selecció de la parella donant-receptor, i el fet de fer-ho amb més sensibilitat està canviant el seguiment posttrasplantament.

### DETERMINACIÓ D'AL·LOANTICOSSOS PER FASE SÒLIDA

Les tècniques de fase sòlida utilitzen molècules d'HLA purificades adherides a una superfície sòlida, habitualment microesferes que poden ser llegides per un citòmetre tipus Luminex. Existeixen diferents tipus de microesferes i cada un té una utilitat precisa (Taula 1).

Les tècniques de fase sòlida detecten els anticossos units als antígens HLA amb una antiimmunoglobulina humana fluorescent i són més sensibles que els mètodes de citotoxicitat (*complement-dependent cytotoxicity* [CDC]). Tanmateix, una sensibilitat més elevada no implica necessàriament més valor predictiu sobre un esdeveniment concret (Bray RA, 2009). Les tècniques clàssiques de citotoxicitat són millors predictors del rebuig hiperagut, però les tècniques de fase sòlida, per la seva sensibilitat addicional, poden pronosticar el risc d'altres esdeveniments (p. e., probabilitat de perdre l'empelt a mig o llarg termini). El significat d'aquestes proves té implicacions diferents en el pretrasplantament, en el qual hi ha l'elecció d'un o altre donant, i en el posttrasplantament, en què és prioritària la diagnòsi diferencial del tipus de rebuig o identificar un trasplantament amb mal pronòstic que desaconselli reduir significativament la immunosupressió.

### AL·LOANTICOSSOS EN EL PRETRASPLANTAMENT RENAL

Quan només es disposava de les tècniques de citotoxicitat, el valor pronòstic dels al·loanticossos era senzill:

## Noves tècniques per al monitoratge d'al·loanticossos

- 1) Anticossos enfront de panel (PRA) positiu per CDC = factor de risc (increment de risc de pèrdua de l'empelt a un any en el 10-20%).
- 2) Prova creuada (*crossmatch*) donant-específica positiva per CDC = contraindicació per al trasplantament (és a dir, 80% de risc de pèrdua empelt renal en 48 hores).

La introducció de la prova creuada per citometria ja va evidenciar que existien al·loanticossos no detectables per CDC, que podien donar lloc a proves creuades que, sent CDC negatives, eren positives per citometria. La presència d'una prova creuada de citometria positiva i CDC negativa no pronostica el rebuig hiperagut, però sí un augment del risc de pèrdua de l'empelt a l'any, respecte dels negatius per citometria, d'aproximadament el 10% en el primer any i del 30% en el retrasplantament (Taula 2).

Les tècniques de fase sòlida han demostrat que existeixen nivells o tipus d'al·loanticossos no detectables sobre cèl·lules vives, ni per CDC ni per citometria, però que sí són detectables mitjançant tècniques de fase sòlida (Luminex) (Eckels DD, 2008). S'accepta que aquestes tècniques són més sensibles, si bé no està completament descartada l'aparició d'alguna reactivitat anòmala derivada del procés de purificació i adherència de les molècules HLA.

La introducció de les microesferes amb un sol antígen permet, a més, deduir una *prova creuada virtual*, és a dir, que coneixent els al·lells HLA del donant i la reactivitat del receptor amb les microesferes que representen a cada un dels al·lells, és possible inferir una reactivitat putativa amb els al·lells del donant. Aquesta prova creuada virtual té un bon valor predic-

Tècniques de fase sòlida: tipus de microesferes disponibles

Taula 1

Proteïna que recobreix cada microesfera	Dianes per test	Utilitat	Tipus de resultat
Molts al·lells diferents HLA-I o II (30-300)	1 a 6	Cribatge al·loanticossos	PRA positiu/negatiu
6 al·lells HLA-I o II	60 a 120	Assignació Especificitat	Aproximació estadística a l'especificitat real (no fiable si PRA-CDC > 60%)
1 al·lel HLA-I o II	150 a 200	Assignació Especificitat	Reacció directa, permet definir les incompatibilitats acceptables
Anticòs monoclonal anti-HLA que capta al·lells del donant	1 a 3	Prova creuada antígen donant	Prova creuada positiva/negativa possiblement útil en el posttrasplantament

tiu negatiu sobre la negativitat d'una prova creuada CDC i, per tant, sobre la viabilitat d'un empelt, però el seu valor predictiu positiu sobre el fenomen *rebuig hiperagut* és més que discutible, ja que molts resultats positius no acaben en rebuig hiperagut. Tanmateix, publicacions recents apunten que una prova creuada CDC negativa i virtual positiva indicaria una probabilitat del 55% de rebuig agut mediat per anticossos, detectat per biòpsia, en el primer any i mig, enfront del 5% en el cas de prova creuada virtual negativa (Amico P, 2009).

No s'ha de confondre l'assignació virtual d'anticossos donant-específics amb la possibilitat de determinar anticossos donant-específics utilitzant microesferes arrossades de monoclonals anti-HLA, que capten els antigens HLA solubilitzats de donant fixant-los a la microesfera, que es llegeix directament en Luminex i el valor pronòstic del qual està encara en fase d'avaluació, però que presumiblement pot ser útil en el seguiment posttrasplantament, atès que permet utilitzar membranes de cèl·lules solubilitzades i congelades en un congelador normal.

La utilització de les determinacions d'antigen aïllat per fase sòlida permet establir de manera molt precisa les *incompatibilitats acceptables* per a un receptor, encara que el seu nivell de sensibilització (o PRA) sigui molt alt. Així, la predicció de la negativitat d'una prova creuada per CDC, que abans s'establia només segons el nombre d'identitats HLA entre donant i receptor, ara pot establir-se sobre la base d'un coneixement molt precís de les incompatibilitats acceptables, determinades per les microesferes amb un sol al·lel HLA que són negatives amb el sèrum d'un receptor. Aquest concepte d'*incompatibilitats acceptables* ha estat incorporat en el programa d'intercanvi d'òrgans d'Eurotransplant, de Scandiatrasplant i també de Catalunya. A Catalunya, l'algoritme de selecció del donant del programa HistoCat determina automàticament, per a cada al·lel HLA present en un donant cadàver, la positivitat o negativitat del sèrum del receptor amb els al·lells que el representen en la col·lecció de microesferes amb antigen aïllat.

**AL·LOANTICOSSOS EN EL POSTTRASPLANTAMENT**

El monitoratge mitjançant tècniques de fase sòlida d'anticossos generats *ex novo* en el posttrasplantament ha evidenciat que la seva aparició està associada a una probabilitat més elevada de pèrdua de l'empelt renal, tant per rebuig agut mediat per anticossos (AMR) com per rebuig crònic, fins al punt d'encunyar un nou terme: *chronic antibody mediated rejection* o CAMR (Gloor J, 2008). És important distingir dues situacions: 1) en cas d'un episodi de rebuig corticoreistent, identificar la possible participació dels al·loanticossos donant-específics (*donor specific antibodies* [DSA]) és molt important, ja que la seva presència determinarà una actitud terapèutica orientada a la seva eliminació per superar l'episodi; i 2) en absència d'un episodi de rebuig, identificar l'aparició d'aquest anticossos té una utilitat clínica més relativa, ja que, encara que sigui un marcador de mal pronòstic (15% menys de supervivència a tres anys dels receptors positius respecte dels negatius), no està clar com es pot modificar aquest mal pronòstic, i a més la seva positivitat no sempre s'acompanya de clínica (el 20% dels empelts funcionants tenen DSA positiu). La seva determinació pot ser útil, tanmateix, per desaconsellar una reducció significativa de la immunosupressió, atès que són positius abans d'una fallida crònica en el 85% dels receptors (Terasaki P, 2008).

La presència d'al·loanticossos *ex novo* en pacients negatius pretrasplantament pot evidenciar-se per tècniques senzilles de criatge. Per a receptors pretrasplantament positius, són necessàries tècniques que puguin diferenciar els al·loanticossos previs d'aquells donant-específics *ex novo*. La millor de les tècniques donant-específiques és la citometria amb cèl·lules del donant, conservades en nitrogen líquid, atès que permet identificar anticossos anti-HLA-A, B, C, DR, DQ i DP contra els al·lells exactes del donant. En cas que no es disposi d'aquestes cèl·lules, es pot utilitzar una prova creuada virtual, que té dos desavantatges: 1) no permet determinar anticossos contra al·lells HLA del donant no identificats (habitualment HLA-C, DQ i DP); i 2) no sempre és

Tipus de prova creuada pretrasplantament i valor pronòstic

Taula 2

Tipus de prova creuada	Esdeveniment pronosticat	Valor pronòstic d'un resultat positiu
Citotoxicitat CDC	Rebuig hiperagut 48 hores	Valor predictiu positiu = 80%
Citometria cèl·lules	↑ Risc pèrdua empelt <sup>a</sup>	1r trasplantament = ↑ 10% Retrasplantament = ↑ 30%
Virtual (antigen aïllat)	↑ Risc rebuig agut mediat per anticossos <sup>a</sup>	La incidència d'AMR augmenta del 5 al 55%
Microesferes amb al·lells del donant captats	Per determinar	Per determinar

<sup>a</sup> A un any, sempre que la prova creuada per citotoxicitat sigui negativa.

## Determinacions aconsellades d'al·loanticossos

Taula 3

Objectiu	Determinació a sol·licitar	Informació obtinguda
Entrada en llista d'espera (LE)	Cribatge PRA per fase sòlida + PRA per citotoxicitat (CDC)	Grau de sensibilització Detecció autoanticossos
Seguiment LE	PRA per citotoxicitat (CDC) (cada 3 mesos)	Predicció risc de prova creuada positiva per CDC
Seguiment LE en cas de positiu en PRS fase sòlida	Especificitat al·loanticossos anti-HLA antigen aïllat (cada 3 anys)	<i>Incompatibilitats acceptables</i> i avaluació risc de rebuig mediat per anticossos
Pretrasplantament donant cadàver	Prova creuada CDC	Probabilitat rebuig hiperagut
Pretrasplantament donant viu	Prova creuada CDC + prova creuada per citometria	Probabilitat rebuig hiperagut Probabilitat pèrdua empelt
Detecció rebuig mediat per anticossos	Cribatge PRA per fase sòlida; si positiu, prova creuada per citometria	Participació d'al·loanticossos en episodi de rebuig
Detecció de tolerància, reduir immunosupressió	Cribatge PRA per fase sòlida; si cribatge actual i pretrasplantament positiu, prova creuada per citometria	Probabilitat pèrdua empelt per rebuig agut o crònic

possible assegurar que els al·lels exactes del donant estiguin ben representats en la col·lecció de microesferes utilitzada si no es disposa de la tipificació del donant per alta resolució.

D'altres anticossos detectables en el posttrasplantament són els anticossos anti-MICA, una molècula polimòrfica codificada en la mateixa regió que el HLA que s'expressa en endotelis en estrès. La seva determinació és d'interès especialment davant d'un episodi de rebuig corticoreistent, amb dipòsits de C4d, no explicat per anticossos anti-HLA. En el trasplantament hepàtic poden aparèixer també anticossos anti-GSTT1 (un enzim polimòrfic) que s'associa a hepatitis, la presència dels quals en trasplantament renal no sembla que indiqui un mal pronòstic.

### AL-LOANTICOSSOS EN TRASPLANTAMENT D'ÒRGANS NO RENALS

Tant el retrasplantament com les transfusions de sang són menys habituals en els receptors d'òrgans no renals; per això, la freqüència d'al·loanticossos en el pretrasplantament és menys elevada que en els renals. Però és evident que tant el cor com el pulmó es regeixen per paràmetres molt semblants als renals, en el sentit que tant el rebuig hiperagut com l'agut i també el crònic estan associats a la presència d'al·loanticossos (Reinsmoen NL, 2004). És per això que les recomanacions internacionals inclouen la prova creuada pretrasplantament i la utilització de tècniques de fase sòlida per a la detecció d'al·loanticossos. En el trasplantament de pulmó, la relació causal dels al·loanticossos amb la bronquiolitis obliterant està molt ben demostrada. En trasplantament aïllat de pàncrees existeixen poques evidències, però s'admet que la situació és molt semblant a la del trasplantament renal. El trasplantament de fetge és diferent, ja que la incidència de rebuig hiperagut és baixa, fins i tot en els pacients amb prova creuada positiva. Existeixen, tanmateix, evidències que els al·loanticossos

s'associen a un pronòstic pitjor de l'empelt a llarg termini, especialment en el sexe femení.

### EPÍLEG

Com s'ha vist, les tècniques disponibles per a la determinació d'al·loanticossos s'han multiplicat, i fer-ne un ús correcte i especialment una interpretació adequada no sempre és fàcil. No es tracta, com en la prova creuada per citotoxicitat, de contraindicar o no absolutament un trasplantament, sinó d'una escala de probabilitats estadístiques de pèrdua de l'empelt. La decisió de trasplantar depèn, doncs, del nivell de risc que es considera assumible, risc que no està clar que sigui modificable pels immunosupressors. La realització de les diverses tècniques té limitacions, que en unes ocasions són logístiques (el nombre de cèl·lules del donant emmagatzemables és limitat), en d'altres són de recursos humans (unes proves requereixen més dedicació que d'altres) i en altres de recursos econòmics (p. e., els reactius per a les proves d'antigen aïllat tenen un cost molt elevat). Per això, sembla correcte plantejar-se amb seny quan s'ha de sol·licitar una prova i com s'interpretarà el resultat. A la Taula 3 es presenta una proposta general per al trasplantament renal, ampliable a d'altres òrgans, sent conscients que s'ha d'adaptar a la situació peculiar de cada pacient i que alguns punts poden ser objecte de debat.

És evident que les tècniques de fase sòlida són una eina útil. Si entre tots aprenem a utilitzar-les correctament, aconseguirem que tinguin, a més, una relació cost/efectivitat molt elevada.

.....  
**Jaume Martorell, Guadalupe Ercilla, Carles Serra**  
 Hospital Clínic, Barcelona

# Protocol d'actuació en donació i trasplantament amb relació a la grip A pandèmica (H1N1) 2009

A continuació es reproduïx la carta tramesa per la Dra. Rosa Deulofeu, directora de l'OCATT, a tots els centres autoritzats per a l'obtenció i el trasplantament d'òrgans i teixits, així com als establiments de teixits de Catalunya, amb motiu de la pandèmia de grip A, a inicis d'octubre de 2009.

Benvolguts/des,

Us fem a mans el *Protocol d'actuació en donació i trasplantament amb relació a la grip A pandèmica (H1N1) 2009*, que ha estat elaborat amb les recomanacions de la comissió d'experts creada *ad hoc* a l'OCATT i sotmès al Departament de Salut.

Aquest Protocol ha de ser aplicat a tots els centres autoritzats per a l'obtenció i el trasplantament d'òrgans i teixits, així com als establiments de teixits de Catalunya.

Durant la seva elaboració, s'ha tingut en compte paral·lelament l'evolució del document de recomanacions de mínims de l'ONT en el mateix procés (en el qual hem participat de forma directa), i dels documents del Departament de Salut amb relació a la grip A pandèmica (H1N1) 2009.

Respectant aquests mínims, hem considerat que la gran activitat a Catalunya en donació i trasplantament, i la nostra realitat estructural i funcional, fan possible augmentar la bioseguretat amb un protocol d'actuació elaborat per experts que fa referència al procés de donació-trasplantament d'òrgans i teixits en la fase de possibilitat de transmissió de la malaltia del donant al receptor.

En el nostre document no fem cap referència als pacients crònics en llista d'espera ni als pacients trasplantats immunodeprimits, tot tenint en compte que les societats científiques han consensuat un document d'àmbit estatal, i les direccions de salut pública del Ministeri i la Conselleria han elaborat, també, un document consensuat entre totes les comunitats autònomes amb relació a aquests pacients.

En el cas dels progenitors de l'hemopoiesi, la Comissió Assessora de Progenitors Hemopoètics de l'OCATT ha decidit que per al col·lectiu de pacients trasplantats s'aplicaran les recomanacions fetes per l'EBMT (Societat Científica Europea de Trasplantament de Medul·la Òssia).

Tot tenint en compte la manca d'evidència que hi ha al món en aquest camp i d'acord amb el Departament de Salut, l'OCATT potenciarà, a més del Protocol, un estudi epidemiològic, la base de dades del qual estem finalitzant.

En aquest estudi recollirem les variables clíniques de cada donant, amb relació a la fase donació-trasplantament, que els coordinadors de trasplantament hospitalari hauran de facilitar a l'OCATT. Tanmateix, també es recolliran variables administratives que necessàriament hauran de ser facilitades per la direcció del centre.

Pel que fa als mitjans, de forma consensuada a tot l'Estat, es considera que l'activitat de donació i trasplantament és, com sempre, prioritària i urgent, i no és possible que sigui cancel·lada per una major ocupació de llits amb relació a la grip A pandèmica (H1N1) 2009; que les UCI tenen mitjans suficients per a l'aïllament de pacients greus afectats pel virus H1N1 i que la detecció i manteniment dels donants no ha de patir cap variació de criteris, atès que, amb les mesures adequades, el risc de transmissió és nul tant per als donants, com per a la resta de pacients.

En tot cas, i tenint en compte la necessitat d'òrgans, els centres autoritzats per a la donació haurien de desenvolupar el pla de contingència necessari per poder mantenir els donants en espais especialment habilitats i atesos per professionals entrenats.



Atentament,

Dra. Rosa Deulofeu  
Directora de l'OCATT

# Recomanacions de la comissió d'experts de l'OCATT per a l'avaluació dels efectes de la grip A pandèmica (H1N1) 2009 en relació amb la donació i el trasplantament

La comissió d'experts de l'Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), reunida el 9 de setembre de 2009, inicia l'elaboració de les recomanacions contingudes en aquest document que ha estat revisat i acceptat posteriorment per tots els membres. Donada la poca experiència i escassetat d'estudis científics referents a aquest tema, aquest protocol queda subjecte a possibles modificacions per avaluacions periòdiques, d'acord amb les modificacions dels índex epidemiològics i les observacions clíniques sorgides de l'experiència diària.

## INTRODUCCIÓ

El mes d'abril de 2009 es va descriure a Mèxic un brot produït per un nou virus de la grip A (H1N1) amb constància prèvia de dos casos als EUA. En poques setmanes, després de confirmar-se la transmissió interhumana al menys en tres països, l'Organització Mundial de la Salut (OMS), el dia 11 de juny, va elevar el nivell de pandèmia al màxim, nivell 6, i a partir d'aquí el nombre de casos ha anat incrementant-se exponencialment.

Diferents societats científiques de diferents països han publicat recomanacions, més o menys estrictes o permissives, amb l'objectiu de minimitzar o prevenir la transmissió de la malaltia. Però, fins a l'actualitat, cap estudi ha publicat la transmissió d'aquesta infecció a través de la donació d'òrgans i teixits.

Les especials característiques que acompanyen el fet de la donació i el trasplantament immediat en el cas dels òrgans, o diferit en el cas dels teixits, van fer considerar a l'OCATT, d'acord amb el Departament de Salut de Catalunya, la necessitat de realitzar i difondre un Protocol d'actuació mitjançant les recomanacions d'una comissió d'experts, tot buscant la bioseguretat que li correspon a Catalunya en els 8 centres de trasplantament, amb 22 programes de trasplantament d'òrgans, 26 centres autoritzats per a l'extracció d'òrgans, 181 centres involucrats en l'obtenció i el trasplantament de teixits, i 3 bancs de teixits. D'altra banda, s'han de considerar els quasi 900 trasplantaments anuals d'òrgans i més de 3.000 implants de teixits que es realitzen anualment a Catalunya.

Així mateix, l'OCATT ha participat en el document de consens de l'ONT des de la seva primera reunió el 26 d'agost, document que recull unes recomanacions que s'han presentat com de mínims, donada la diversitat de condicions i realitats que poden trobar-se a l'Estat espanyol en aquest camp.

La comissió formada compta amb experts en el camp de la infectologia lligada a la donació i el trasplanta-

## MEMBRES DE LA COMISSIÓ D'EXPERTS DE L'OCATT

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

ment, experts en pacients de les unitats de crítics i un dels coordinador del registre europeu de grip A pandèmica (H1N1) greu. També hem comptat amb hematòlegs, un microbiòleg expert en virologia i president del Consell Científic Assessor del Pla de Pandèmia de la Grip a Catalunya del Departament de Salut, coordinadors de trasplantament i membres de l'OCATT. El document realitzat per la comissió d'experts de l'OCATT ha estat sotmès a avaluació per diferents col·lectius, tan professionals de la coordinació de trasplantaments com comissions de trasplantaments d'òrgans i teixits de l'OCATT, mitjançant la tramesa d'un esborrany inicial del document. Així mateix, s'ha comunicat la seva elaboració al president de la Societat Catalana de Trasplantament, i s'ha enviat a la Comissió per a la Grip A Pandèmica (H1N1) del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Totes les esmenes rebudes s'han tingut en consideració, i les que afectaven directament al Protocol, com conceptes, dosificació o profilaxi, han estat debatudes a la darrera reunió de la comissió d'experts del 28 de setembre d'enguany i ja figuren en aquest document.

La manca d'evidència i d'estudis sobre la grip A pandèmica (H1N1) 2009 ens obliga a deixar aquest Protocol d'actuació obert a modificacions tal com expressem a l'inici del document.

De la mateixa manera, aquesta manca d'informació prèvia, i sent la primera pandèmia que viu la xarxa de coordinació de trasplantaments, ens dóna l'oportunitat de plantejar des de l'OCATT un estudi que generi coneixement d'aquesta fase tan important del trasplantament que suposa el contacte donant-receptor en el moment del trasplantament.

Per tal de realitzar l'estudi, s'està elaborant una base de dades, també sota la supervisió de la comissió d'experts. El full i la forma de recollir-les i transmetre-les es presentarà a la xarxa de coordinadors de Catalunya un cop hagi estat aprovada.

No s'esmenta en aquest document cap protocol relacionat amb la conducta mèdica a seguir amb relació a pacients en llista d'espera o pacients ja trasplantats d'òrgans amb anterioritat, tot tenint en compte que no s'engloben dins la urgència de l'extracció o fase d'una donació-trasplantament, i en aquest cas les societats científiques ja s'han expressat a través del document de consens de l'ONT del 25 de setembre de 2009, pàg. 16 a 25 del *Documento de consenso sobre donación y trasplante en relación con la gripe A* ([http://www.ont.es/noticiasHome/ficherosPDF/Consenso\\_gripeA.pdf](http://www.ont.es/noticiasHome/ficherosPDF/Consenso_gripeA.pdf)) i en el document del Departament de Salut: *Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009\**, del 2 d'octubre de 2009 (<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/gr27042009.pdf>).

Així i tot, deixem oberta l'oportunitat de tractar un protocol específic a Catalunya si així es considerés necessari. En el cas de pacients trasplantats amb progenitors de l'hemopoesi, fem referència a les indicacions de l'EMBT, ja consensuades dins la Comissió Assessora de Progenitors de l'Hemopoesi de l'OCATT.

## PROTOCOL D'ACTUACIÓ DONACIÓ-TRASPLANTAMENT I GRIP A PANDÈMICA (H1N1) 2009 A CATALUNYA

### 1. Donants amb grip A pandèmica (H1N1) 2009 confirmada per PCR.

1.1 El donant que **ha mort com a conseqüència de la infecció per virus grip A pandèmica (H1N1) 2009**, amb pneumònia, SDRA, encefalitis i/o fallida multiorgànica es descarta com a donant d'òrgans.

1.2 En el cas del donant que **ha mort per una causa diferent a la grip A pandèmica (H1N1) 2009**, sense condensació pulmonar (radiografia tòrax normal) i sense signes de malaltia infecciosa activa, es descartaran els pulmons per a donació. Després d'una revisió acurada de la història i l'evolució de la patologia, es podran acceptar la resta dels òrgans. Els receptors han de ser informats de la situació i en últim terme han de poder decidir si volen o no seguir amb el procediment. Hauran de rebre profilaxi amb oseltamivir.

### 2. Donant amb sospita\* de grip A pandèmica (H1N1) 2009 (per simptomatologia prèvia o per contacte)\*.

Si no es disposa del resultat de la PCR en el moment de valorar-lo com a possible donant, es demanarà PCR de frotis nasal i faringi (i/o aspirat traqueal, si hi ha secrecions per tub orotraqueal) a tots els donants. El temps màxim per conèixer el resultat de la PCR (no urgent) és de 24 hores postextracció de la mostra.

Depenent dels resultats i de si els tenim o no abans de l'extracció:

2.1 Si la **PCR és positiva**: s'actuarà com al punt 1.2. Es descartaran pulmons per a trasplantament (tot i que la Rx de tòrax sigui normal). Si no hi ha signes que la causa de la mort estigui relacionada amb la grip A, s'acceptaran la resta dels òrgans per a trasplantament. Als receptors, se'ls demanarà consentiment informat i se'ls realitzarà profilaxi amb oseltamivir.

2.2 Si la **PCR és negativa** i es coneix el resultat abans de l'extracció dels diferents òrgans: tots els òrgans seran vàlids per a trasplantament, pulmó inclòs.

2.3 Si **no es coneix el resultat** de la PCR en el moment de l'extracció: s'actuarà com al punt 2.1, és a dir, com si la PCR fos positiva, la radiografia de tòrax

normal i la causa de la mort no relacionada amb la grip A. Es descartarà el pulmó i es demanarà el consentiment informat als receptors dels altres òrgans. Quan un cop trasplantats es conegui el resultat de la PCR, si es positiu, es realitzarà profilaxi als receptors.

2.4 En els cas d'un possible donant en la situació d'aquest apartat 2.3 (sospita clínica grip A + PCR desconeguda + Rx tòrax normal), i si el coordinador, per l'edat i l'exploració física, considerés **els pulmons com possiblement trasplantables, es demanarà la PCR urgent**, des del principi, si és possible, per tal de disposar del resultat abans de l'extracció (el resultat d'una PCR urgent s'obté en un període de 4 a 6 hores després de l'extracció de la mostra).

2.5 En els casos en què s'accepta la donació amb PCR positiva del punt 1.2 i del punt 2, es recomana tractament amb oseltamivir 150 mg/12 h, fins al moment de l'extracció.

### 3. Donant amb història prèvia de grip A pandèmica (H1N1) 2009.

Si han passat més de 10 dies des de l'inici dels símptomes, ha rebut tractament adequat, i la revisió de la història no detecta signes d'infecció, tots els òrgans seran vàlids. Tanmateix, es prendran mostres per PCR.

### 4. Per a la resta de casos, és a dir, donants sense antecedents, clínica ni contacte de grip A pandèmica (H1N1) durant tota la fase 6 de la pandèmia (actualment es considera que estem en aquesta fase de la pandèmia).

El procés de donació es portarà a terme segons protocols habituals. Sempre es realitzarà una història clínica completa, avaluant el risc de grip A. Durant aquest període es practicaran **frotis nasal i faríngic a TOTS ELS DONANTS** que s'analitzaran per PCR per tal de descartar períodes finestra. Els resultats estaran disponibles a les 24 hores postextracció, moment en el qual, si fos positiva, es podria iniciar tractament profilàctic en els receptors.

### 5. Actitud davant els receptors d'òrgans.

S'administrarà profilaxi als receptors en els casos que s'han comentat als punts anteriors.

S'administrarà oseltamivir 150 mg/12 h durant cinc dies\*. Si l'aclariment de creatinina és inferior a 50 ml/min, la dosi serà de 75 mg/12 h; i si es inferior a 30 ml/min, la dosi serà de 75 mg/24 h.

\*La dosi de 150 mg /12 h de oseltamivir durant cinc dies ha estat considerada per la comissió d'experts d'acord amb la situació d'ili paralític de molts pacients en el posttrasplantament immediat i amb l'estat d'immunosupressió que aquests pacients pateixen. La població de pacients immunodepri-

#### BIBLIOGRAFIA

1. Novel Swine-Origin Influenza a (H1N1) virus investigation team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) virus in humans. *NEng J Med* 2009; 361: 1-10.
2. [www.who.int/csr/don/2009\\_09\\_04/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_09_04/en/index.html)
3. [www.msc.es](http://www.msc.es)
4. Boletines informativos gripe A (H1N1). SEMICYUC. <http://www.semicyuc.org> (consulta 09/2009).
5. Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P, for H1N1 SEMICYUC working group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) v in Spain. *Crit Care* 2009; 13: R148 (11 September 2009).
6. <http://www10.gencat.cat/catsalut/ocatt/es/htm/index.htm>
7. Procuración y Trasplante en el contexto de la Epidemia de gripe A H1N1 en Argentina. Documento de consenso INCUCAI, CUCABAI, Buenos Aires Trasplante, SAT, SATI, y SADI. En <http://www.cucaiba.gba.gov.ar/gripeA.htm> (consulta 09/2009).
8. Advice concerning organ donation and H1N1 (Swine) Flu. SaBTO. Health Service J. En <http://www.hsj.co.uk/journals/2/Files/2009/8/21/Advice%20concerning%20organ%20donation%20and%20H1N1.pdf> (consulta 09/2009).
9. Document del Departament de Salut de Catalunya: *Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009\** (consulta 10/2009) <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/gr27042009.pdf>
10. American Society of Transplantation (AST) Infectious Diseases Community of Practice / Transplant Infectious Disease Section of The Transplantation Society (TTS) Guidance on Novel Influenza A /H1N1. <http://www.transplantation-soc.org/downloads/AST%20TTS%20H1N1%20Guidance%20Document%20disclaimer%209-22-09%20PDF%20FINAL.pdf> (consulta 10/2009).
11. *Documento de consenso sobre donación y trasplante en relación con la gripe A*. En [http://www.ont.es/noticiasHome/ficherosPDF/Consenso\\_gripeA.pdf](http://www.ont.es/noticiasHome/ficherosPDF/Consenso_gripeA.pdf) (consulta 09/2009)
12. Comisión para la contingencia de Influenza A (H1N1), Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Epidemia de Influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69:393-23.
13. Treador JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283:1016-24.
14. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Expert panel of the Infectious Disease Society of America. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1003-32.

mits i la dels trasplantats en particular representa, per la seva més elevada càrrega viral i més temps d'eliminació, un grup amb un risc més elevat de patir una malaltia greu, i també més risc de transmissibilitat de la infecció. També tenen més possibilitats de desenvolupar resistències als antivírics. Tot això, juntament amb les raons expressades en el paràgraf anterior, justifica la dosificació de 150 mg/12 h d'oseltamivir com a profilaxi.

La profilaxi s'inicia entre 6-36 hores després del trasplantament. Si la sospita en el donant era clara, no

de pàgina 15

cal esperar el resultat de la PCR i s'iniciarà l'administració d'oseltamivir:

**\*Simptomatologia clínica de sospita:** febre > 38°C, i al menys dos signes o símptomes d'infecció respiratòria aguda (tos, dificultat respiratòria, cefalea, rinorrea, mal de coll, miàlgia, malestar general que pot anar acompanyat de diarrea i vòmits) en absència d'una altra causa coneguda.

**\*Contacte amb cas clínic de grip A:** tot aquell que ha mantingut un contacte proper (mateix domicili / contacte < 1 metre / personal sanitari sense mesures adequades de protecció) amb un cas confirmat o probable en els 7 dies previs a l'aparició dels símptomes.

## 6. Donants de teixits.

El donant amb infecció de grip A pandèmica (H1N1) 2009 es descarta per a donació. A la resta dels casos, es realitza PCR; si es positiva es descarta la donació.

Es recomana fer PCR a tots els donants de teixits en època de fase 6 de pandèmia, facilitant el resultat de forma immediata al banc de recepció dels teixits o bé subministrant mostra de frotis nasal i faringi (i/o aspirat traqueal, si hi ha secrecions per tub orotra-

queal) per tal que es realitzi de forma diferida per part dels bancs de teixits de destí.

En els donants de globus ocular aïllat, només es recomana fer l'estudi de PCR per virus de la grip A pandèmica (H1N1) 2009 en els casos sospitosos (per clínica o contacte previ a la mort); i es descartaran per a donació/trasplantament tots els casos amb PCR positiva, i els casos de grip A pandèmica (H1N1) 2009 coneguda.

## 7. Trasplantament de progenitors de l'hemopoesi

En fase epidèmica és recomanable que, sempre que sigui possible, els progenitors es recullin abans d'iniciar el condicionament del pacient i es criopreservin. Si el donant presenta simptomatologia suggestiva d'infecció pel virus de la grip A pandèmica (H1N1) 2009, s'ha d'obtenir frotis nasal i faringi per a PCR i endarrerir l'obtenció de progenitors fins a saber-ne el resultat.

Quant als trasplantats de progenitors de l'hematopoesi, se seguiran les recomanacions de l'EMBT.

Quant a la donació de cordó, durant el període de quarantena, si hi ha algun incident en la donant (malaltia o clínica de grip), s'informarà al banc de teixits.

### Comparació de l'actividad de donació i trasplantament 2007-2009 Dades acumulades interanualment fins al mes d'agost

	Període 9/08-8/09 <i>n</i>	Període 9/07-8/08 <i>n</i>	Variació
Casos detectats (ME+MA)	415	383	8,4
Percentatge de negatives familiars	17,1%*	20,4%*	-
Donants cadàvers vàlids (ME+MA)	265	218	21,6%
Donants vius renals	128	67	91,0%
Donants vius hepàtics	7	8	-12,5%
<b>Trasplantaments</b>			
Trasplantaments renals	538	432	24,5%
Trasplantaments hepàtics	216	210	2,9%
Trasplantaments cardíacs	44	45	-2,2%
Trasplantaments pulmonars	56	40	40,0%
Trasplantaments pancreàtics	32	27	18,5%
Trasplantaments intestinals	0	1	-

ME: mort encefàlica; MA: mort en assistència.

\* Percentatge de negatives expressades per la família (*n* de negatives familiars / *n* d'entrevistes)

Publicació periòdica de l'Organització Catalana de Trasplantaments i de la Societat Catalana de Trasplantament

**DIRECCIÓ:** Daniel Serón i Roser Deulofeu

**COMITÈ DE REDACCIÓ:** María Jesús Félix, Daniel Serón i Roser Deulofeu

**SECRETÀRIA DE REDACCIÓ:** Marga Sanromà

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

**EDITOR:** Adolfo Cassan

**COORDINACIÓ:** Pablo Stajnsznajder

**REVISIÓ LINGÜÍSTICA I TRADUCCIÓ:** Àngels Gayetano

**PRODUCCIÓ:** Letramédica scp.  
Correu electrònic: 19515psh@comb.es

**MAQUETACIÓ:** Carme Pont

**REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:**  
Fundació Catalana de Trasplantament  
Av. Diagonal, 407, 2n, 2a  
08008 Barcelona  
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

**web:** [www.fctransplant.org](http://www.fctransplant.org)



Patrocinat per la **Fundació Catalana de Trasplantament** amb el suport econòmic d'**Astellas**. S'autoritza la reproducció citant la procedència.

*Bulletí de Trasplantament* no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.