

Trasplament

NÚMERO 30 AGOSTO 2005

Actividad de donación y trasplante de tejidos en Cataluña 2004

Pág. 2

Tejido-vigilancia

Un avance en el ámbito
de la seguridad

Pág. 5

Convocatorias de Becas y Premios de la FCT

Pág. 15

EDITORIAL

Perspectiva actual del concepto de órgano ideal para el trasplante

El principal objetivo de la medicina del trasplante es proveer de un injerto que funcione a cualquier paciente que pueda beneficiarse del mismo. Los criterios de aceptación de donantes y de órganos con finalidad de trasplante se han ido ampliando a lo largo de los años, tras demostrarse que las progresivas ampliaciones no incidían sobre la supervivencia del injerto o del paciente, ya fuera *per se* o bien cuando se adoptaban las medidas adecuadas para conseguirlo. El concepto de "órgano ideal" debe ser un concepto integral, que incluya tanto las características del donante y las del receptor como, asimismo, todo el procedimiento que se realiza desde la obtención del órgano hasta la asignación a un receptor y el propio trasplante. El órgano ideal debe definirse por su adecuado funcionamiento en el receptor y por la ausencia de transmisión de enfermedades adicionales. Cuando se adoptan las estrategias adecuadas se puede obtener la misma supervivencia de injerto y paciente en aquellos receptores que reciben órganos de donantes denominados "marginales", en comparación con aquellos que reciben órganos de los donantes clásicamente denominados "ideales". En Cataluña, en el año 1983, justo antes de la creación del Programa de Trasplaments de Catalunya, la tasa de donantes de órganos por millón de habitantes (pmp) era de 15; al cabo de un año del nacimiento de esta institución ya era de 23, y tras 21 años, al culminar 2004, se había multiplicado por 2,53, situándose en 38 pmp. La ampliación de los criterios clínicos de aceptación de donantes ha sido decisiva para conseguir un logro semejante. Donantes mayores de 60 años, donantes con hipertensión arterial sistémica o diabetes *mellitus*, con bacteriemias, meningitis o endocarditis, todos ellos criterios que antaño se consideraban contraindicaciones absolutas para la donación de órganos destinados al trasplante, constituyen hoy en día más de la mitad de los donantes reales.

SUMARIO

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE

Actividad de donación
y trasplante de tejidos
en Cataluña 2004 2

TEJIDO-VIGILANCIA

La tejido-vigilancia:
una herramienta para velar
por la seguridad de células
y tejidos humanos destinados
a trasplante5

TEMA A REVISIÓN

Criterios de selección
de donantes cadáveres
de órganos con infecciones 6

Donación de órganos
y enfermedades
neurodegenerativas 10

RESULTADOS BECAS FCT 2004

Aceleración de la recuperación
del daño por isquemia-reperusión
renal mediante electrotransferencia
directa del gen hHGF
en el riñón 13

Mecanismos moleculares
implicados en la nefrotoxicidad
producida por ciclosporina A (CsA)
y FK506 en el túbulo
proximal renal 14

ACTIVIDAD/CONVOCATORIAS

Día del donante 15

Segunda edición del curso
"Donantes a corazón parado" 15

Convocatorias de becas
y premios de la FCT 2006 15

OCATT

Recomendaciones de buena
praxis para los procedimientos
relacionados con la obtención
y el trasplante de tejido
osteotendinoso..... 16

Actividad de donación
y trasplante 16

Actividad de donación y trasplante de tejidos en Cataluña 2004

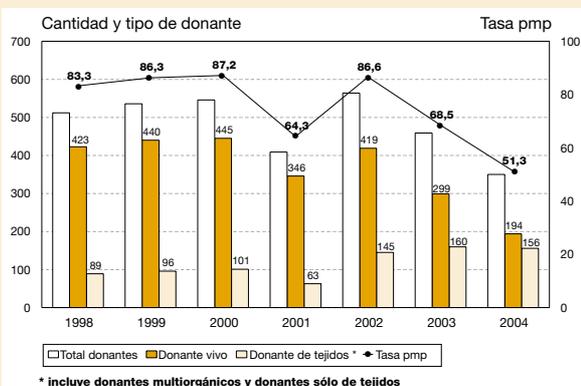
La actividad de trasplantes de tejidos humanos ha experimentado un ligero aumento durante el año 2004, con relación al año anterior, tanto en lo que se refiere a la cantidad global de pacientes tratados como a la de injertos utilizados.

En el año 2004, en Cataluña, se han trasplantado 2.645 pacientes con tejidos de origen humano, con un total de 3.300 injertos implantados. La cantidad global de pacientes tratados ha experimentado un ligero incremento respecto al año anterior, igual que la cantidad de injertos utilizados (Tabla 1).

TEJIDO OSTEOTENDINOSO CONGELADO

En los últimos años, se observa una disminución en la cantidad

Fig.1
Evolución del tipo de donante de tejido osteotendinoso y tasa pmp de donación. 1998-2004



de donantes de tejido óseo procedente de donante vivo, hecho que afecta poco a la cantidad de tejido obtenido y a la disponibilidad de tejido óseo en los bancos de tejidos de Cataluña (Figura 1). Esta disminución en la donación de vivo se compensa con el incremento en la donación de tejidos de donante cadáver, con una buena optimización del tejido obtenido, que el año 2003 era de 5,4 fragmentos/piezas por donante y este año es de 6,3. Otro de los parámetros que han experimentado una gran mejora es la viabilidad del tejido obtenido y procesado (Figura 2).

Del total de pacientes tratados, 1.286 han sido tratados con tejido osteotendinoso, con una tasa pmp de 188, y en su tratamiento se han utilizado 1.905 injertos, lo que supone una tasa pmp de 279,5. De estos pacientes, dos han sido tratados con cultivo autólogo de condrocitos para patología de cartílago articular de rodilla. El cultivo de condrocitos se ha empezado a realizar este año en

Cantidad y tipo de tejidos implantados en Cataluña. 1998-2004

Tabla 1

Tipo de tejido	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
T. osteotendinoso	1.163	1.176	1.347	1.680	1.866	2.059	1.90
Cult. de condrocitos	0	0	0	3*	7*	0	2*
Cul. cel. COT/maxilo	0	0	0	0	0	0	28*
V. cardíacas	24	23	22	27	23	17	36
Seg. arteriales	33	36	46	49	31	31	22
Piel y cultivos C**	8	8	16	26	12	19	10
Cult. cel. oftalmol.	0	0	0	0	0	0	81
Córnea	797	850	929	935	996	926	981
Memb. amniótica	0	0	0	70	159	159	265
Total	2.025	2.093	2.360	2.787	3.087	3.211	3.300

* Incluido en el total de tejido osteotendinoso ** Superficie de piel implantada, año 2004: 46.025 cm²

Trasplante de progenitores de la hematopoyesis (TPH).. 1998-2004

Tipo de tejido	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Autogénico	365	352	328	291	254	242	239
Alogénico	101	116	131	153	132	128	155
Alogénico emparentado	78	90	102	120	95	92	118
Alogénico no emparentado	23	26	29	33	37	36	37
Total	466	468	459	444	386	370	394

* La actividad de THP será ampliamente analizada en el próximo Butlletí

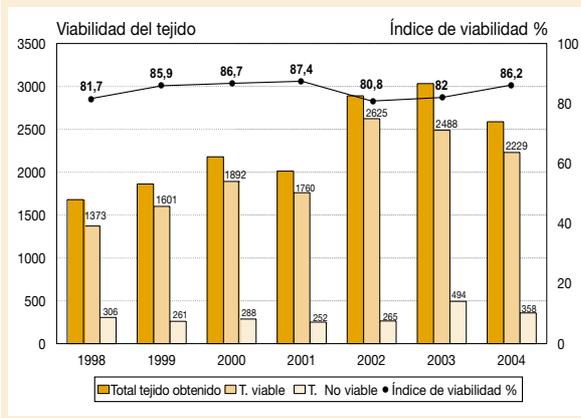
Cantidad y tipo de fragmentos/piezas de tejido osteotendinoso implantado. 1998-2004

Tabla 2

Fragmentos/piezas utilizadas	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
T. esponjoso	902	806	1.060	1.380	1.524	1.742	1.550
T. estructural	141	230	119	137	116	161	163
T. tendinoso	82	93	110	123	160	139	144
Fascia lata	38	47	58	21	27	2	1
Menisco	0	0	0	16	32	15	17
C. condrocitos	0	0	0	3	7	0	2
Otros cultivos COT	0	0	0	0	0	0	28
Total	1.163	1.176	1.347	1.680	1.866	2.059	1.905

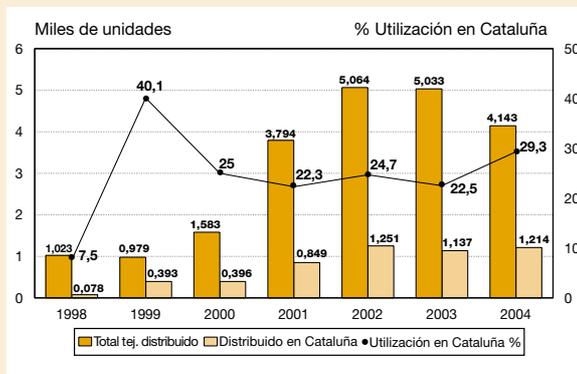
Viabilidad del tejido osteotendinoso posfragmentación e índice de viabilidad. 1998-2004

Fig.2



Utilización y distribución de unidades de tejido osteotendinoso liofilizado procedente de banco de tejidos. 1998-2004

Fig.3



Cataluña, y el Banc de Sang i Teixits ha desarrollado la técnica de cultivo.

En el campo de la cirugía ortopédica y maxilofacial, se ha empezado a tratar pacientes con cultivos autólogos de médula ósea, realizados también en el CTBT con todas las medidas de seguridad previstas por la legislación.

Estos tipos de cultivos de médula ósea se utilizan para estimular el crecimiento del hueso en intervenciones de recambios articulares o defectos de cavidades tumorales y pseudoartrosis postraumáticas. Con este tipo de cultivos se han tratado 28 pacientes (Tabla 2).

TEJIDO OSTEOTENDINOSO LIOFILIZADO

Este año se han distribuido 4.143 unidades de tejido osteotendinoso liofilizado en todo el Estado español, procedentes de un banco de tejidos de Cataluña. Del

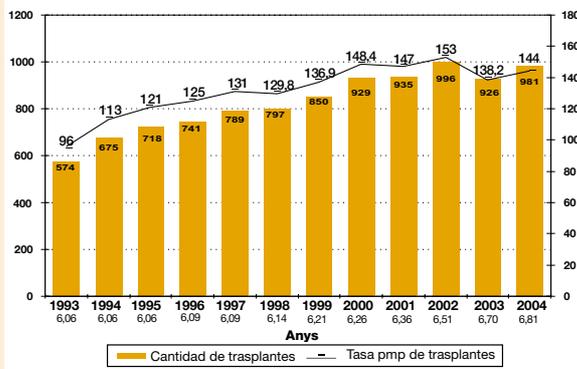
total de tejido distribuido, 1.214 unidades han sido distribuidas e implantadas en Cataluña en las especialidades de odontoestomatología, cirugía maxilofacial, cirugía ortopédica y traumatología, neurocirugía y cirugía ocular (Figura 3).

TRASPLANTE DE CórNEA Y TEJIDO OCULAR

En lo referente al trasplante de córnea, se ha trasplantado a 981 pacientes, lo que supone 144 pacientes tratados por millón de población (tasa pmp), mientras que el pmp de todo el Estado español es de 68,57 (Figura 4). Otro de los tejidos para tratar patología de la cámara anterior del ojo es la membrana amniótica y su utilización se está imponiendo año tras año como una alternativa terapéutica eficaz. Este año, el número de pacien-

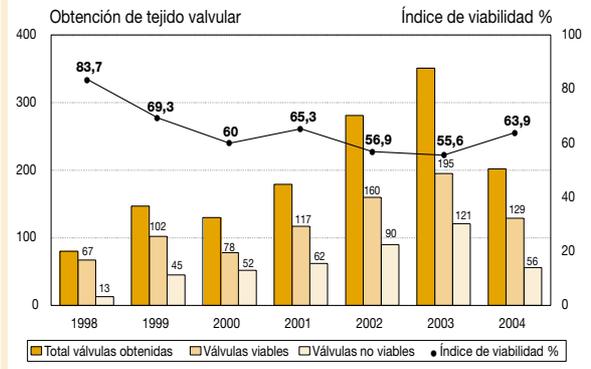
Evolución de la actividad de trasplante de córnea en Cataluña. 1993-2004

Fig.4



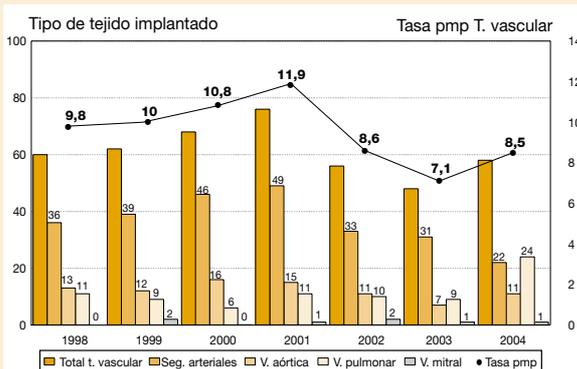
Obtención y viabilidad del tejido valvular. 1998-2004

Fig.5



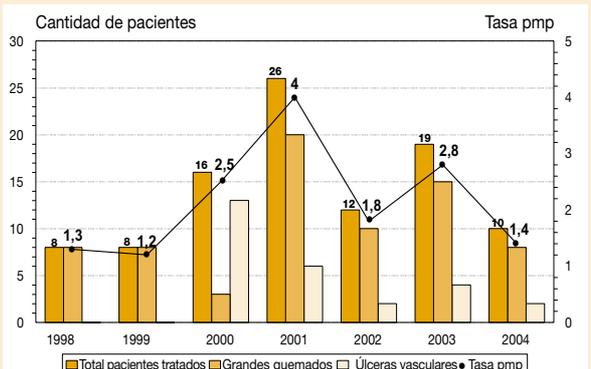
Evolución del tipo de tejido vascular utilizado y tasa pmp. 1998-2004

Fig.6



Pacientes tratados con piel y diagnósticos. 1998-2004

Fig.7



tes tratados con este tipo de tejido ha sido de 265, con una tasa pmp de 38,8.

Por otro lado, este año se ha ampliado el abanico de posibilidades de tratamiento de patología ocular con la implantación de células limbares, procedentes del cultivo de limbo corneal. Este tratamiento es muy efectivo para tratar defectos y déficit epiteliales de la córnea. Con estos cultivos se ha tratado a ocho pacientes.

Otro tipo de tratamiento para patología de la cámara anterior del ojo es la aplicación de preparados biológicos procedentes de suero autólogo, con los que se ha tratado a 45 pacientes.

TRASPLANTE DE TEJIDO VASCULAR

Si bien la obtención de tejido vascular ha disminuido en el año 2004, se observa una mejora de la viabilidad que ha sido de 8,3 puntos respecto al año anterior en el caso de las válvulas cardíacas, mientras que en los segmentos arteriales se ha mantenido (Figura 5).

Aunque el trasplante de tejido vascular sigue siendo minoritario y se realiza en hospitales muy concretos,

este año la actividad de utilización se ha incrementado en un 12% de manera global. Así, este año se ha trasplantado a 36 pacientes con válvulas cardíacas y 22 pacientes con segmentos arteriales, con una tasa global pmp de 8,5 (Figura 6).

OBTENCIÓN E IMPLANTACIÓN DE PIEL

Este año se ha observado un incremento en la donación y obtención de piel destinada a implantación: la cantidad de donantes se ha incrementado en un 40% respecto al año anterior y la viabilidad del tejido procesado ha mejorado en un punto.

Los pacientes tratados con trasplante de piel han sido 10, con una tasa pmp de 1,4, y se han utilizado 46.025 cm² de tejido en total. Del total de pacientes tratados, ocho han sido grandes quemados y dos han sido tratados por patología de úlceras vasculares distales (Figura 7).

.....
María Jesús Félix y Roser Deulofeu
 OCATT

La tejido-vigilancia: una herramienta para velar por la seguridad de células y tejidos humanos destinados a trasplante

La utilización de derivados de origen humano destinados a trasplante o implante se ha consolidado como una alternativa terapéutica que permite el restablecimiento de las funciones fisiológicas en algunos casos, mientras que en otros mejora sensiblemente la calidad de vida del paciente.

No parece arriesgado predecir que, con los recientes avances observados en el ámbito de la biotecnología, se producirá un incremento en la utilización de material biológico de procedencia humana, escasamente utilizado hasta ahora. Estas nuevas aplicaciones de los derivados de origen humano podrán ser aplicadas de manera aislada, como es el caso de algunos cultivos celulares, o bien combinadas con sustancias producidas industrialmente.

La posibilidad de que algunos derivados de origen humano puedan ser producidos industrialmente, una vez superadas las fases de donación, obtención y evaluación, facilitará su disponibilidad y, si las expectativas sobre su potencialidad terapéutica en el campo de la medicina regenerativa se cumplen, también ocurrirá lo mismo con sus perspectivas de utilización. A estos derivados biológicos de procedencia humana que pueden ser producidos industrialmente se les denomina "terapias avanzadas", y entre éstas se encuentran la terapia celular, la ingeniería tisular y la terapia génica. La terapia celular permite desarrollar nuevo tejido a partir de la diferenciación y/o cultivo y multiplicación de células del donante, ya sean adultas o embrionarias; mientras que la combinación de tejidos y/o células humanas con biomoléculas o matrices de producción industrial es lo que conocemos como ingeniería tisular.

Este incremento en la utilización de células y tejidos de procedencia humana ya se ha previsto en la reciente legislación europea, que ha desarrollado unas medidas de control de calidad y seguridad destinadas a prevenir los riesgos biológicos inherentes a la utilización de derivados de origen humano. Una de estas medidas expuestas en la reciente legislación europea es la tejido-vigilancia.

TEJIDO-VIGILANCIA

La Directiva Comunitaria 2004/23, actualmente en fase de transposición, relativa al establecimiento de normas de calidad y seguridad para la donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos, establece la necesidad de disponer de un sistema de tejido-vigilancia que permita garantizar la seguridad del material de origen humano destinado a implante o trasplante.

La tejido-vigilancia consiste en la aplicación de un conjunto de medidas de control, supervisión y análisis que se deben aplicar a los procesos y procedimientos necesarios para disponer de tejido viable para implante. Estas medidas se inician en el proceso de donación y finalizan con el seguimiento del paciente trasplantado, abarcando todos los procesos intermedios mencionados en la Directiva. El objetivo de la tejido-vigilancia es detectar y prevenir los riesgos biológicos inherentes a la utilización de los derivados de origen humano que puedan afectar negativamente a la salud o el bienestar físico del receptor o del donante vivo, ya sea en forma de reacciones y/o efectos adversos graves o leves.

Si bien la tejido-vigilancia cubre todos los procesos y procedimientos necesarios para obtener tejido viable para implante o trasplante, en el caso de los tejidos o células destinados a ser producidos industrialmente sólo afecta a los procesos de donación, obtención y evaluación de estos derivados, ya que, una vez superadas estas fases, el seguimiento se ejerce a través de los procesos industriales de control de calidad y de la fármaco-vigilancia.

CONTROL DE PROCESOS EN LA TEJIDO-VIGILANCIA

La obtención de tejidos para implante y trasplante conlleva el desarrollo de unos procesos que son indispensables para que el tejido obtenido resulte viable y seguro. Estos procesos se desarrollan generalmente en ámbitos diferentes, pero tienen como responsable a un profesional experimentado que responde tanto de la metodología y del control de calidad aplicados, como de los resultados obtenidos en cada uno de ellos. Los procesos necesarios para obtener tejidos viables para implante son consecutivos y por tanto el inicio de cada uno de ellos sigue a la finalización del anterior. Por tanto, es de vital importancia detectar la eventual aparición de un error en el mismo nivel en que se produzca, para así poder minimizar el impacto del mismo en la cadena productiva y, ante todo, evitar que éste llegue al receptor.

Dada la complejidad de los procesos y los diferentes actores que intervienen en los mismos, resulta evidente que, para conseguir que la tejido-vigilancia sea una herramienta eficaz, será imprescindible una implicación directa de las instituciones y una colaboración estrecha y coordinada de los responsables involucrados en cada uno de los procesos.

.....
María Jesús Félix
 OCATT

Criterios de selección de donantes cadáveres de órganos con infecciones

Los criterios de selección de donantes de órganos han sido tradicionalmente muy estrictos, para prevenir, entre otras complicaciones, la transmisión de infecciones en receptores inmunodeprimidos. En los últimos años, el déficit de órganos para trasplante se intenta paliar ampliando los criterios de aceptación de los donantes, entre ellos, donantes con infecciones activas. Para reducir al mínimo el riesgo de transmisión inadvertida de infecciones en los receptores, es obligatorio realizar una cuidadosa selección clínica de los donantes. La seguridad de los órganos a trasplantar se puede conseguir eliminando los factores potencialmente nocivos mediante el tratamiento del donante y/o del receptor, pero también seleccionando a los receptores que estén infectados por los mismos agentes que el donante o bien que presenten un riesgo muy bajo de desarrollar la misma infección.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA SER DONANTE DE ÓRGANOS

Existen pocas contraindicaciones absolutas para ser donante de órganos: el cáncer extracraneal con capacidad de generar metástasis e infecciones que pudieran provocar la muerte o una enfermedad grave en el receptor; las enfermedades ocasionadas por priones; la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); la infección activa, disemi-

La infección activa de un órgano específico invalida su utilización para trasplante pero no la del resto de órganos del mismo donante.

La infección activa, disemi-

Contraindicaciones infecciosas para ser donante de órganos

Tabla 1

- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Infecciones priónicas
- Infección activa, diseminada e invasiva por bacterias, virus, micobacterias u hongos
- Infección sistémica por estafilococo meticilin-resistente
- Infección activa del parénquima del órgano a trasplantar

nada e invasiva por bacterias, virus, micobacterias u hongos, y la infección sistémica por estafilococo meticilin-resistente.

En cuanto a la exclusión de un órgano en concreto para su utilización para trasplante, uno de los criterios más importantes que se tiene en cuenta es si se aprecia una infección activa del parénquima, ya que, de ser así, es improbable que el órgano funcione y, además, su trasplante puede representar un elevado riesgo para la vida del receptor.

EVALUACIÓN, SELECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS DONANTES DE ÓRGANOS CON INFECCIONES.

TRATAMIENTO Y CONTROL CLÍNICO DE LOS RECEPTORES

En primer lugar, deben tenerse en cuenta una serie de epifenómenos frecuentemente presentes en los cadáveres en muerte encefálica. Estos donantes generalmente no tienen fiebre, sino que, al contrario, lo habitual es que estén hipotérmicos como consecuencia de la destrucción completa del centro

hipotalámico de control de la temperatura. De forma similar, la hipotensión es la regla en la mayoría de los donantes y se debe a la destrucción completa del centro cardiovascular localizado en el bulbo encefálico. Por lo tanto, los cambios de la temperatura corporal del donante (hipertermia e hipotermia) y la hipotensión no tienen validez *per se* como criterios clínicos en la evaluación séptica de un cadáver.

Por otra parte, en la evaluación de estos donantes también es importante conocer el germen causal de la infección y su sensibilidad al tratamiento antimicrobiano. La evaluación funcional de los órganos se realizará en base a parámetros clínicos (historia clínica y exploración física), estructurales (radiología, ecografía, anatomía patológica, etc.) y funcionales (biología y bioquímica). La evaluación funcional de los diferentes órganos debe ser dinámica, repetida a lo largo del tiempo y fundamentada en criterios objetivos. Todo órgano ha de ser evaluado de forma independiente, teniendo presente que la infección activa de un órgano específico invalida su utilización para trasplante pero no la del resto de órganos del mismo donante; por ejemplo, una neumonía que afecta a sólo un pulmón no excluye la donación del pulmón contralateral.

La infección o colonización bacteriana o fúngica puede estar presente en un 60% de los donantes cadáve-

res y se localiza principalmente en las vías respiratorias y urinarias; concretamente, el 15% de los cadáveres presentan neumonía evidenciable mediante radiología de tórax y un 10%, hemocultivo positivo.

En el año 1993 se estableció en el hospital de Sant Pau de Barcelona un protocolo sistemático de tratamiento y profilaxis de la infección bacteriana y micótica en el donante de órganos. Los donantes potenciales con infección conocida antes del diagnóstico de la muerte y en tratamiento antibiótico específico o empírico contra el germen causal continuaron durante el mantenimiento como donantes de órganos con el mismo tratamiento, y aquellos que no tenían infección fueron tratados profilácticamente con tratamiento antibiótico de amplio espectro. Inmediatamente después de la pérdida de la función troncoencefálica del paciente, se obtenían muestras para cultivo microbiológico de las secreciones pulmonares, orina, sangre y de los contenidos de los drenajes antes de iniciar el tratamiento antibiótico profiláctico. Durante la extracción de órganos, se obtenían muestras para cultivo del pulmón de aquellos donantes afectados de neumonía o que albergaban colecciones libres en la cavidad torácica o abdominal. Tras la extracción de órganos, todas las puntas de

los catéteres venosos centrales eran cultivadas. Se realizó una estrecha vigilancia de los cultivos en curso. Todos los receptores recibían tratamiento antibiótico profiláctico durante tres días después del trasplante. En los casos de cultivos positivos en el donante (hemocultivo, cultivo pul-

monar, punta de catéter o líquido cefalorraquídeo), todos los receptores de cualquiera de sus órganos eran sometidos a tratamiento específico anti-germen causal durante 7-10 días. En los casos de cultivos positivos de las secreciones bronquiales o de la orina, los receptores de pulmones y riñones también recibían tratamiento específico anti-germen causal, respectivamente.

En el período comprendido entre 1994 y 1998, de un total de 200 donantes de órganos en muerte encefálica se obtuvieron 620 órganos, que se trasplantaron en 596 receptores, habiéndose detectado cultivos positivos para hongos o bacterias en el 60% de los donantes. En ningún receptor se constató la transmisión del germen aislado en el donante (datos no publicados). En nuestra experiencia, con un tratamiento antibiótico adecuado en los donantes y receptores, los órganos procedentes de donantes con infección o colonización bacteriana o fúngica pueden ser trasplantados con éxito sin riesgos adicionales de transmisión de infección o de disfunción del injerto en los receptores.

Con un tratamiento antibiótico adecuado en los donantes y receptores, los órganos procedentes de donantes con infección pueden ser trasplantados con éxito.

CRITERIOS AMPLIADOS DE ACEPTACIÓN DE DONANTES DE ÓRGANOS CON INFECCIONES: LA EXPERIENCIA DE NUESTRO GRUPO

Hay una serie de infecciones clínicamente relevantes en los donantes cadáveres de órganos que han dejado de ser consideradas contraindicación absoluta para la donación, como ocurre con las meningitis y endocarditis bacterianas, la infección por virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, y la sífilis. La aceptación de estos donantes con infecciones ha permitido ampliar el número de órganos viables para trasplante.

MENINGITIS BACTERIANA

Los órganos de donantes fallecidos por meningitis bacteriana han sido trasplantados con éxito y sin transmisión de infección en los receptores, tal como apuntaban López-Navidad y cols. en *Transplantation*, en 1997. En el hospital de Sant Pau, de 1993 a 2004, hemos tenido cinco donantes fallecidos por meningitis bacteriana (dos por *S. pneumoniae*, uno por *N. meningitidis*, otro por *E. cloacae* y otro más por *E. coli*). A partir de estos donantes, se realizaron 19 trasplantes de órganos

en 17 receptores (uno de corazón, seis de pulmón, cuatro de hígado y ocho de riñón). La duración del tratamiento antibiótico en los cinco donantes osciló entre uno y seis días antes de la extracción de órganos. En los 17 receptores, se realizó tratamiento antibiótico profiláctico post-trasplante anti-germen

causal de la meningitis durante siete a diez días. En ninguno de los 17 receptores se transmitió la infección por el germen responsable de las meningitis en los donantes respectivos. Trece de los 17 receptores estaban vivos y con injertos normofuncionantes entre 10 y 24 meses de seguimiento. Cuatro receptores fallecieron por causas no infecciosas.

ENDOCARDITIS BACTERIANA

La incidencia de las complicaciones neurológicas en pacientes con endocarditis bacteriana oscila entre el 20% y el 40%; entre tales complicaciones, las más frecuentes son los infartos y hemorragias intracraneales, cuya tasa de mortalidad oscila entre un 50% y un 90%. En el hospital de Sant Pau, en el período 2000-2003, la incidencia de endocarditis bacteriana en los donantes en muerte encefálica fue del 1,9%. Nuestro grupo ha sido pionero en el ámbito mundial en el trasplante de órganos de donantes con endocarditis bacteriana, tal como señalan Caballero y cols. en *American Journal of Transplantation*, en 2005. Los cinco donantes de

DONANTES DE ÓRGANOS CON INFECCIONES: CONSIDERACIONES

- Los parámetros ideales de aceptación de órganos para trasplante procedentes de donantes con infecciones bacterianas (p. ej., meningitis, endocarditis) utilizados por nuestro grupo incluyen: función, estructura y evaluación macroscópica normales del órgano, junto con la ausencia de abscesos. Además, el germen causal de la infección debe ser no virulento ni multirresistente.
- En nuestra opinión, no es necesario prolongar el tratamiento antibiótico en el donante ni es obligatorio que los hemocultivos sean negativos antes de proceder a la extracción de órganos, la cual no será demorada y será programada como en el resto de donantes. Durante la extracción, debemos realizar una exploración minuciosa de todos los órganos tributarios de trasplante y descartar la presencia de metástasis sépticas sistémicas que son infrecuentes en estos casos.
- En todos los receptores, deberemos instaurar tratamiento antibiótico anti-germen causal de la infección durante los siete días posteriores al trasplante y realizar un seguimiento clínico: recuento y fórmula leucocitarios diarios, hemocultivos si existe fiebre y estudios radiológicos del injerto (ecografía, RMN o TAC), los días 1, 7 y 14 después del trasplante.
- En nuestra experiencia de 1993 a 2003 con 29 trasplantes de órganos procedentes de diez donantes fallecidos por meningitis y endocarditis bacteriana no ha habido transmisión de infecciones en los receptores.

En nuestra experiencia con 29 trasplantes de órganos procedentes de diez donantes fallecidos por meningitis y endocarditis bacteriana, no ha habido transmisión de infecciones en los receptores.

nuestra serie presentaban endocarditis bacteriana definitiva, constatada por criterios anatomopatológicos,

con localización mitral o aórtica, causada por gérmenes grampositivos. La función y evaluación ecográfica y macroscópica de todos los órganos trasplantados fue normal.

A partir de estos donantes, realizamos siete trasplantes de riñón y tres de hígado en diez receptores. La

duración del tratamiento antibiótico en los cinco donantes osciló entre uno y nueve días antes de la extracción de órganos. En los diez receptores se realizó un tratamiento antibiótico profiláctico anti-germen causal de la endocarditis de uno a diez días de duración. En ninguno de los diez receptores se transmitió infección por el germen responsable de las endocarditis en los donantes respectivos. Nueve de los diez receptores continuaban con vida y con injertos normofuncionantes entre 13 meses y siete años de seguimiento. En un receptor de riñón se realizó transplantectomía por trombosis de la vena renal del injerto, complicación que no estuvo relacionada con la endocarditis del donante.

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Los órganos de donantes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB), incluido el propio hígado, pueden ser considerados para su trasplante en receptores infectados por el mismo virus e incluso en los receptores VHB negativos que necesiten un trasplante urgente para salvar su vida.

Más del 1% de los donantes potenciales de órganos albergan una infección activa por VHB, demostrada mediante la presencia sérica del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) o de los anticuerpos IgM frente al antígeno *core* del VHB (IgM anti-HBcAg); y un 3-4% tienen una infección por VHB en países de baja prevalencia de infección por VHB, como EEUU, y superior a un 10% en países con prevalencia más elevada, como España. Los órganos de los donantes positivos al HBsAg –con excepción del propio hígado– no siempre transmiten la infección a los receptores VHB negativos. La inmunización previa del receptor y la presencia de anticuerpos anti-antígeno de superficie del VHB (anti-HBsAg) tras inmunidad natural o posvacunación reduce sustancialmente la posibilidad de infección por VHB. Los órganos de donantes HBsAg-negativos/IgG anti-HBcAg-positivos –excluyendo el hígado– muy raramente transmiten una infección por VHB a receptores VHB negativos.

Criterios ampliados de aceptación de donantes de órganos con infecciones

Tabla 2

- Meningitis bacteriana
- Endocarditis bacteriana
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Sífilis

VIRUS DE LA HEPATITIS C

De igual manera que en el caso de la hepatitis B, los órganos, incluido el hígado, de donantes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) pueden ser considerados para su trasplante en receptores infectados por el mismo virus, como asimismo en receptores VHC negativos que necesiten un trasplante urgente para salvar su vida.

Aproximadamente el 5% de los donantes potenciales de órganos son positivos para los anticuerpos anti-VHC, y la mitad de ellos son ARN-VHC positivos según la técnica de PCR. La detección de anticuerpos anti-VHC en el donante no supone la transmisión del VHC al receptor de forma indefectible. La consecuencia de recibir un órgano de un donante positivo a anticuerpos IgG anti-VHC es como sigue: en un 50% de los receptores se detectará la presencia de IgG anti-VHC; en un 74% se observará la presencia de ARN-VHC, y sólo un 35% de los receptores desarrollará enfermedad hepática. La supervivencia actuarial de injerto y paciente a corto y medio plazo de los receptores de corazón y riñón que adquieren la infección por VHC con el trasplante es similar a la observada en los receptores sin infección por VHC.

El trasplante de hígado de donantes VHC positivos a receptores VHC positivos en comparación con el trasplante de hígado de donantes VHC negativos en receptores VHC positivos, no incrementa la morbilidad o mortalidad de los receptores y ofrece la misma supervivencia de injerto y paciente a corto y largo plazo. De forma similar, el estatus del donante frente al VHC no modifica los resultados del trasplante renal a corto y medio plazo en los receptores VHC positivos.

La experiencia a largo plazo con riñones de donantes VHC positivos en receptores VHC positivos ha demostrado que la enfermedad hepática y la supervivencia de injerto y paciente no son diferentes con res-

pecto a las que presentan los receptores VHC positivos cuando reciben el injerto de donantes VHC negativos. Si los riñones de los donantes VHC positivos fueran trasplantados a los receptores RNA-VHC positivos, el aprovechamiento de órganos sería del 100%; el grado de transmisión, del 2,4%, y la incidencia de infección *de novo*, del 0%. Además, si se pudiera establecer el genotipo del VHC en los donantes VHC positivos antes de realizar el trasplante, también se podrían seleccionar receptores con el mismo genotipo que el del donante, con lo que se eliminaría la posibilidad de superinfección, o sea, la transmisión de un VHC con una secuencia genómica distinta.

SÍFILIS

La incidencia documentada de serología luética positiva en los donantes de órganos es aproximadamente del 0,15%. Los cadáveres con serología luética positiva pero sin evidencia clínica de enfermedad activa pueden ser aceptados como donantes de órganos, tal como indicaron Caballero y cols. en *Transplantation*, en 1998. Han sido trasplantados con éxito órganos de cadáver con serología luética positiva sin transmisión de la infección en los receptores. Probablemente estos hechos estén relacionados con la pérdida de infectividad de *T. pallidum* cuando es sometido al frío, a lo que hay que añadir

la adición de antibióticos con propiedades treponemocidas a los líquidos de preservación de órganos. Es recomendable que siempre se administre el tratamiento con penicilina en el donante antes de la extracción de órganos, así como el tratamiento profiláctico contra la sífilis en los receptores después del trasplante. En la literatura sólo se han comunicado tres casos de

El trasplante de órganos procedentes de donantes con hepatitis B o C, incluido el hígado, está indicado en receptores con las mismas infecciones o que requieran un trasplante de órgano urgente para salvar la vida.

donantes de órganos con serología luética positiva, a partir de los cuales se realizaron 11 trasplantes (dos corazones, dos pulmones, dos hígados y cinco riñones), sin que se haya constatado la transmisión de la sífilis en los receptores.

.....
Francisco Caballero y Antonio López-Navidad
 Servicio de Obtención de Órganos y Tejidos para Trasplante
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Donación de órganos y enfermedades neurodegenerativas

Este artículo presenta un resumen del protocolo de donación en relación con las enfermedades neurodegenerativas propuesto por la Coordinación de trasplantes, el equipo de neurólogos expertos en enfermedades neurodegenerativas y los equipos implantadores del Hospital Vall d'Hebron.

INTRODUCCIÓN

Nuestra sociedad se encuentra hoy con un dilema entre la necesidad de órganos para trasplante, por un lado, y su escasez, por el otro. Gracias a los avances médicos, técnicos, quirúrgicos e inmunológicos de los últimos años, las indicaciones de trasplantes se han ido ampliando, permitiendo dar una opción terapéutica a un gran número de enfermos que antes no tenían esta alternativa. Esto ha condicionado un crecimiento en las listas de espera de algunos órganos que supera con creces el número de donantes reales. Conscientes de esta realidad y de las limitaciones que representa, los equipos medicoquirúrgicos han ido ampliando los criterios de selección de donantes, obteniendo buenos resultados. La reflexión que surge después de más de veinte años de trasplante es que no se puede desestimar ningún recurso que pueda beneficiar a otro. El objetivo es intentar garantizar un margen de seguridad con el fin de evitar la transmisión de posibles enfermedades y asegurar la función del injerto. A veces, este balance para encontrar el equilibrio no es fácil, puesto que no existe el riesgo cero, pero no podemos olvidar que la alternativa a esta opción puede dar como resultado la muerte en lista de espera.

DONANTES QUE MUEREN POR CAUSAS NEUROLÓGICAS

Son los candidatos ideales para la donación. Esto se evidencia en las enfermedades neurológicas agudas, como las hemorragias, los infartos cerebrales, los traumatismos craneoencefálicos, los tumores del sistema nervioso central (SNC), las anoxias, etc. En la valoración del donante, es necesario minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades. Existen enfermedades, con una incidencia no desestimable, que probablemente tendrán un desenlace fatal en el hospital y que, en algunos casos, lo harán en situación de muerte encefálica. En cuanto a la enfermedad por priones, no hay duda, por lo que

encontramos en literatura, de que constituye una contraindicación médica absoluta para la donación. Pero hay otras enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer...) de las que no disponemos de datos relacionados con el trasplante de órganos y, por lo tanto, no podemos determinar con seguridad la contraindicación para la donación. Con el fin de consensuar el protocolo de donación relacionado con las enfermedades neurodegenerativas, se propuso un

plan de trabajo entre la Coordinación de trasplantes, el equipo de neurólogos expertos en enfermedades neurodegenerativas y los equipos implantadores del Hospital Vall d'Hebron, consistente en: 1) búsqueda bibliográfica exhaustiva (búsqueda en Pubmed hasta mayo de 2005); 2) investigación de la existencia de otros protocolos; y 3) elaboración de un informe sobre el riesgo de transmisión de enfermedades en la utilización de órganos de donantes con antecedentes de diferentes enfermedades neurodegenerativas.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por deterioro cognitivo lentamente progresivo, con afectación de la memoria y de otras funciones cognitivas. Neuropatológicamente, en el cerebro se observan, como alteraciones principales, lesiones intraneuronales denominadas ovillos neurofibrilares (formados principalmente por depósitos de proteína tau anormalmente fosforilada) y cúmulos extraneuronales de proteína amiloide A β -42 (placas seniles o neuríticas).

La etiología de la enfermedad de Alzheimer no se conoce aún por completo. Actualmente se considera que la lesión inicial sería el depósito de proteína amiloide, que desencadenaría una "cascada" patológica con fenómenos inflamatorios, oxidativos y excitotóxicos que conllevarían muerte neuronal y déficit de neurotransmisores.

Menos del 5% de los casos de enfermedad de Alzheimer son de origen genético, con herencia autosómica dominante, por mutaciones en el ámbito de los genes de la proteína precursora del amiloide (APP), la presenilina-1 o la presenilina-2. La gran mayoría son esporádicos, aunque existen polimorfismos genéticos (ApoE y otros menos determinantes) que, juntamente con el envejecimiento y otros factores ambientales no conocidos, aumentarían el riesgo de padecerla.

Los donantes que mueren por una causa neurológica con preservación de los otros órganos son candidatos ideales para la donación.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza exclusivamente basándose en criterios clínicos, sin que exista ninguna prueba complementaria que por sí sola permita llegar al diagnóstico. Los criterios clínicos que se utilizan son los NINCDS-ADRDA, que, en centros con experiencia en el diagnóstico de demencia, tienen una sensibilidad del 90-98% y una especificidad del 81-92%.

POSIBILIDAD DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA DONACIÓN DE ÓRGANOS

Los datos epidemiológicos y los conocimientos actuales sobre la patogenia de la enfermedad de Alzheimer no muestran ninguna evidencia de la existencia de riesgo de transmisión de la enfermedad en el trasplante de órganos y tejidos.

Una búsqueda bibliográfica amplia y extensa no ha permitido encontrar ningún caso clínico de enfermedad de Alzheimer atribuida al trasplante de órganos o tejidos, ni tampoco ninguna revisión ni referencia sobre el tema. Tampoco existen series de pacientes trasplantados donde se compare la incidencia de enfermedad de Alzheimer o de demencia respecto a la población en general.

POSIBILIDAD DE TRANSMISIÓN DE OTRAS DEMENCIAS POR UN DIAGNÓSTICO CLÍNICO ERRÓNEO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En series necrópsicas de validación de los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer, los diagnósticos alternativos más frecuentes son de enfermedad cerebrovascular y otras demencias degenerativas (enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, etc.), y excepcionalmente enfermedades potencialmente transmisibles, como meningoencefalitis y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las demencias transmisibles de tipo infeccioso (neurosífilis, tuberculosis, micosis, herpes, etc.) son fácilmente diferenciables de la enfermedad de Alzheimer por la clínica y las alteraciones de neuroimagen, estudios serológicos y de LCR.

Las enfermedades priónicas, caracterizadas por el depósito cerebral de proteína priónica, son transmisibles de forma experimental y hay casos documentados de transmisión entre humanos (por injertos de duramadre, trasplante de córnea y tratamiento con hormona de crecimiento obtenida de cadáver). Las enfermedades priónicas pueden ser de origen genético o adquirido, y comprenden la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (idiopática o iatrogénica) o hereditaria, la nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (relacionada con la encefalopatía espongiiforme bovina) y la enfermedad de Gerstmann-Sträussler y el insomnio familiar fatal, ambas

de causa genética. La evolución rápida (menor de dos años), los síntomas clínicos típicos de ataxia-parkinsonismo-piramidismo-mioclonías que acompañan la demencia, y las alteraciones del EEG, resonancia magnética y LCR (proteína 14-3-3) permiten generalmente diferenciar claramente las enfermedades priónicas de la enfermedad de Alzheimer.

Una búsqueda bibliográfica no muestra referencias que evidencien relación etiopatogénica entre las enfermedades priónicas y la enfermedad de Alzheimer, ya que, aunque ambas se caractericen por el depósito de proteínas anómalas en forma de amiloide, éstas derivan de proteínas precursoras diferentes de localización genética diferente.

Se han descrito 12 casos autopsicos de asociación de enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En nueve de estos casos, la clínica fue típica de Creutzfeldt-Jakob, sin sospecha diagnóstica de enfermedad de Alzheimer, pero los tres restantes eran pacientes con clínica de enfermedad de Alzheimer de larga evolución que en la fase final de la enfermedad desarrollaron un deterioro clínico rápidamente progresivo.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es la segunda causa más común de enfermedad neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Su prevalencia aumenta con la edad (360 casos cada 100.000 personas). Se calcula que en España existen 70.000 enfermos que la padecen. Se trata de una enfermedad multifactorial caracterizada por la degeneración progresiva de las neuronas de la sustancia negra, con disminución en la producción de dopamina y, por lo tanto, con la consecuente disminución de la transmisión nigroestriada.

Existen casos de agregación familiar (susceptibilidad genética) y causas ambientales, como la exposición a derivados de la gasolina, metales y drogas análogas a la meperidina, y dietas

pobres en vitamina E y C. A pesar de esto, la característica central de la degeneración neuronal es la agregación de alfa-sinucleína. Las neuronas supervivientes pueden mostrar inclusiones citoplasmáticas denominadas cuerpos de Lewy.

El diagnóstico es esencialmente clínico: lenta aparición de manera asimétrica de temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico hecha por un neurólogo experto es elevada (cerca del 95%).

La enfermedad de Parkinson también afecta exclusivamente al sistema nervioso central, por lo que es impensable que pueda ser transmitida a partir de donantes afectados por esta enfermedad, sea cual sea el órgano utilizado. La búsqueda bibliográfica tampoco ha permitido encontrar ningún caso clínico de

Los datos sobre la patogenia de la enfermedad de Alzheimer no muestran evidencia de riesgo de transmisión.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central poco frecuente (prevalencia 6-8 casos/100.000 personas) en la cual se produce una muerte progresiva y selectiva de las neuronas motoras corticales y las neuronas de los núcleos motores del tronco cerebral y el asta anterior de la médula espinal, juntamente con la degeneración de la vía piramidal. La etiología es compleja. Un 5% de los casos son hereditarios. Se han detectado mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa (SOD). Parece existir una susceptibilidad genética. Existe una lesión selectiva de las motoneuronas por una cadena compleja de agresiones (excitotoxinas, disfunción mitocondrial, apoptosis, estrés oxidativo...).

El diagnóstico de la ELA es clínico y se traduce en una pérdida progresiva de fuerza, atrofia muscular, fasciculaciones y signos piramidales (espasticidad, hiperreflexia, Babinski) con combinación variable. Los estudios electromiográficos ayudan a confirmar la enfermedad.

La mediana de supervivencia suele ser de tres años, con un desenlace fatal como consecuencia del fallo de los músculos respiratorios.

La ELA es una enfermedad que afecta exclusivamente al sistema nervioso central (motoneurona superior e inferior). A pesar de su desconocida etiología, el intento de transmisión de la enfermedad en el ámbito experimental ha resultado infructuoso, por lo que parecería que la utilización de órganos procedentes de pacientes con ELA podría considerarse de manera razonable.

enfermedad de Parkinson transmitida por trasplante de órganos o tejidos.

Ninguna de las enfermedades que simulan una enfermedad de Parkinson, los denominados parkinsonismos, es potencialmente transmisible: demencia corticobasal, demencia frontotemporal, parkinsonismo vascular, parkinsonismo farmacológico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, etc.

Es impensable que la enfermedad de Parkinson pueda ser transmitida a partir de donantes afectados.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica de patogenia inmunológica de carácter inflamatorio-degenerativo que afecta al sistema nervioso central. Su prevalencia en nuestro país es de aproximadamente 70 casos por 100.000 habitantes y es la segunda causa de discapacidad en el adulto joven.

Su etiología es desconocida, aunque existe un evidente componente genético y factores ambientales no bien determinados. Desde hace algunos años, se baraja fundamentalmente la teoría infecciosa. Se han descrito algunos modelos víricos de encefalitis autoinmune experimental que parecen reproducir parcialmente la enfermedad en humanos. No obstante, todos los intentos de transmitir la enfermedad a través de inoculaciones de tejidos han resultado infructuosos. Sin embargo, han existido numerosos intentos de relacionar la presencia de determinados virus (incluidos retrovirus) con la enfermedad. Estas

asociaciones no se han podido reproducir en otros laboratorios y los conocimientos generales indican que no existe un elemento vírico definido relacionado con la enfermedad.

Por lo tanto, si asumimos que la esclerosis múltiple no está causada por la presencia activa de un virus u otro agente infeccioso, sino por la respuesta inmunológica anormal del paciente, y si, además, las alteraciones patológicas de la esclerosis múltiple quedan restringidas al sistema nervioso central, parece que la utilización de órganos con esclerosis múltiple puede ser razonablemente segura.

Además, la esclerosis múltiple, como enfermedad autoinmune, mejora con los tratamientos inmunosupresores que evitan el rechazo del órgano trasplantado. Existe un caso de remisión de la esclerosis múltiple en un paciente trasplantado de hígado.

.....
F. Purroy¹, T. Pont², F. Pujadas¹, X. Montalban¹, N. Masnou², P. Salamero², R. Deulofeu³

¹Servei de Neurologia

²Direcció de Planificació i Avaluació de Trasplantaments Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

³Organització Catalana de Trasplantaments, Barcelona

ANTECEDENTES

En la fase temprana del trasplante renal, el injerto se expone a injurias tales como la isquemia-reperusión (I/R), que predispone a una evolución hacia nefropatía crónica y pérdida de función a largo plazo. La injuria renal postisquemia parece ser una consecuencia de la hipoxia tisular que ocurre por la interrupción del flujo sanguíneo, pero también del proceso de reperusión, que lleva a una respuesta inflamatoria activa. Las células tubulares y endoteliales dañadas desencadenan este proceso a través de la liberación de citoquinas que promueven la infiltración celular de monocitos y macrófagos, seguidos de linfocitos T colaboradores. Por lo tanto, la isquemia es susceptible de iniciar una respuesta inmune.

HIPÓTESIS

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) estimula la capacidad de regeneración renal en respuesta a la injuria gracias a sus efectos mitogénico, morfogénico, motogénico y antiapoptótico. La electrotransferencia directa de este gen podría acelerar la recuperación del riñón después del daño inducido por I/R.

OBJETIVOS

Evaluar si la electrotransferencia de HGF humano (hHGF) ayuda a la recuperación de la función y acelera la regeneración en un modelo de ratas Sprague-Dawley sometido a isquemia caliente, considerando que el trasplante permite la manipulación del órgano *in vivo*.

MÉTODO

Después de construir un plásmido de hHGF ADN, se dividió a los animales en tres grupos:

- Isq (45 minutos de isquemia caliente, sin tratamiento, $n = 8$).
- Isq + EPM (inyección de hHGF en músculo, seguida de electroporación, y tres días después 45 minutos de isquemia caliente, $n = 8$).
- Isq + EPR (inyección de hHGF en arteria renal seguida de electroporación, y tres días después 45 minutos de isquemia caliente, $n = 11$).

Se determinó el peso y la creatinina plasmática los días 1, 3, 5 y 7 tras la isquemia, y a los siete días se procesaron los riñones para análisis histológico y estudios moleculares.

Los datos cuantitativos fueron comparados por análisis de variancia. Para evaluar datos de seguimiento, se utilizó ANOVA para medidas repetitivas. Para los datos histológicos, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis. Un valor de $p < 0,05$ se

Aceleración de la recuperación del daño por isquemia-reperusión renal mediante electrotransferencia directa del gen hHGF en el riñón

consideró estadísticamente significativo. Los datos se presentan como media \pm error estándar de la media.

RESULTADOS

La electrotransferencia directa en el riñón demostró ser más eficaz. Se midió el nivel de proteína de hHGF en plasma, sin que se hallara en el grupo control. El grupo EPR mostró un considerable incremento de los niveles el día 3 postelectroporación, que alcanzó los niveles más altos el día 6 y se mantuvo hasta el final del estudio.

Las ratas del grupo Isq + EPR alcanzaron una relación TGF-beta/HGF de rata en tejido significativamente más baja que los otros grupos. Este grupo demostró también una recuperación más rápida de la función renal, menos necrosis tubular y apoptosis, y mayor regeneración y proliferación de las células tubulares.

Para evaluar la respuesta inflamatoria postisquémica, se realizó ED-1, CD45RC y MPO. Los grupos tratados con hHGF mostraron menor respuesta inflamatoria que el grupo control.

CONCLUSIONES

- El estudio demostraría el efecto protector de la terapia génica con HGF en la insuficiencia renal aguda inducida por isquemia caliente.
- La electrotransferencia directa de hHGF en el riñón ha evidenciado ser más eficiente, tanto desde el punto de vista farmacocinético como por su actividad terapéutica. Por este motivo, se propone que la electrotransferencia directa de hHGF en el riñón podría ser un método terapéutico alternativo en la práctica del trasplante renal.

.....
Gabriela Alperovich

Laboratorio de Nefrología Experimental
Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona

Mecanismos moleculares implicados en la nefrotoxicidad producida por ciclosporina A (CsA) y FK506 en el túbulo proximal renal

Las inmunofilinas son receptores intracelulares, capaces de unir inmunosupresores no relacionados estructuralmente, tales como ciclosporina A (CsA), FK506 y rapamicina. CsA es un polipéptido cíclico de origen fúngico que se une a ciclofilinas (Cyp), mientras que FK506 y la rapamicina se unen a otras proteínas receptoras denominadas *FK506-binding proteins* (FKBPs), de las cuales la mejor caracterizada es la isoforma de 12 kDa FKBP12. Tanto CsA como FK506, unidos a sus respectivos receptores, ejercen su efecto inmunosupresor a través de una diana común que es la calcineurina, una serina/treonina fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina. La unión del complejo Cyp-CsA y FKBP12-FK506 a calcineurina inhibe la actividad fosfatasa de la misma, impidiendo de esa forma la defosforilación y posterior translocación nuclear del factor de transcripción NFAT (*nuclear factor of activated T cells*). En consecuencia, la activación transcripcional por NFAT de los genes que codifican para IL-2 y otras citocinas en el linfocito T se ve comprometida, produciéndose la inmunosupresión.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

La identificación, por primera vez, de una proteína específica del riñón, la *kidney androgen regulated protein* (KAP), capaz de interactuar con CypB y de proteger frente a la toxicidad de la misma, sugiere que KAP y CypB, así como otras proteínas de unión a CypA/CypB y FKBP12, todavía no identificadas en el riñón, intervienen en vías de señalización metabólica importantes para la función de las células del túbulo proximal renal. De este modo, la unión de CsA y FK506 a sus respectivos receptores, de función endógena desconocida, produciría alteraciones importantes en esas vías, con la consiguiente pérdida de función y muerte celular. La identificación de esas proteínas y de las rutas en las que intervienen, tanto en el modelo humano como en el murino, será fundamental para producir en un futuro estrategias moleculares capaces de bloquear la toxicidad de estos fármacos inmunosupresores en el túbulo renal. El objetivo era la identificación de proteínas capaces de interactuar con CypA, CypB y FKBP12 en riñón humano y murino, mediante la puesta a punto y posterior utilización de ensayos de *pull-down* y doble híbrido en levadura.

MÉTODO

Para los experimentos de *pull-down* se produjeron proteínas de fusión entre la GST (*glutathione-S-transferase*)

y las diferentes inmunofilinas (CypA, CypB y FKBP12), tanto humanas como de ratón, en *Escherichia coli*. Primeramente, se diseñaron cebadores específicos de las proteínas humanas y murinas, amplificando la pauta abierta de lectura por RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*), y se clonaron los cDNA correspondientes en vectores de expresión bacterianos, conteniendo secuencias específicas (*tags*) capaces de unirse a resinas. Estas proteínas de fusión fueron incubadas con extractos proteicos obtenidos a partir de riñón humano y murino, y purificadas utilizando una resina de glutatión sefarosa. El fluido correspondiente fue analizado por SDS-PAGE (*sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis*), y las proteínas específicas seleccionadas para su posterior identificación, mediante espectrometría de masas, utilizando la técnica de MALDI-TOF. Para la técnica de doble híbrido utilizamos el sistema *MATCHMAKER two-hybrid system 3* de Clontech, el cual se basa en la capacidad de separar los activadores transcripcionales eucarióticos en dos dominios distintos, el dominio de unión a DNA (BD) y el de activación transcripcional (AD). En este sistema se cotrasformó un fagémido al que se le había clonado el gen de interés y que contenía el BD del activador transcripcional GAL4 de levadura, con otro vector que contenía el dominio de activación de GAL4 unido a la biblioteca de riñón de ratón, a células de levadura. Cuando la proteína cebo (cualquiera de las inmunofilinas) y alguna de las proteínas de fusión de la librería interactúan, el dominio de unión a DNA y el de activación transcripcional se ponen en contacto, activando la transcripción de cuatro genes reportadores (HIS3, ADE2, LACZ, MEL1), permitiendo la selección en un medio libre de histidina, leucina, adenina y triptófano de aquellos clones que expresan proteínas capaces de interactuar con la proteína cebo.

terianos, conteniendo secuencias específicas (*tags*) capaces de unirse a resinas. Estas proteínas de fusión fueron incubadas con extractos proteicos obtenidos a partir de riñón humano y murino, y purificadas utilizando una resina de glutatión sefarosa. El fluido correspondiente fue analizado por SDS-PAGE (*sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis*), y las proteínas específicas seleccionadas para su posterior identificación, mediante espectrometría de masas, utilizando la técnica de MALDI-TOF. Para la técnica de doble híbrido utilizamos el sistema *MATCHMAKER two-hybrid system 3* de Clontech, el cual se basa en la capacidad de separar los activadores transcripcionales eucarióticos en dos dominios distintos, el dominio de unión a DNA (BD) y el de activación transcripcional (AD). En este sistema se cotrasformó un fagémido al que se le había clonado el gen de interés y que contenía el BD del activador transcripcional GAL4 de levadura, con otro vector que contenía el dominio de activación de GAL4 unido a la biblioteca de riñón de ratón, a células de levadura. Cuando la proteína cebo (cualquiera de las inmunofilinas) y alguna de las proteínas de fusión de la librería interactúan, el dominio de unión a DNA y el de activación transcripcional se ponen en contacto, activando la transcripción de cuatro genes reportadores (HIS3, ADE2, LACZ, MEL1), permitiendo la selección en un medio libre de histidina, leucina, adenina y triptófano de aquellos clones que expresan proteínas capaces de interactuar con la proteína cebo.

RESULTADOS

- Por ensayos de *pull-down* se han aislado en SDS PAGE electroforesis proteínas que van a ser identificadas por espectrometría de masas en la unidad de proteómica del Institut de Recerca Vall d'Hebron, dirigida por el Dr. Francesc Canals.
- Mediante la técnica de doble híbrido se han obtenido unos 215 clones positivos que están siendo sometidos a cribado y secuenciación para la identificación de proteínas capaces de interactuar con las ciclofilinas.

Guillermo Suñé Rodríguez

Centre d'Investigacions en Bioquímica i Biologia Molecular Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Día del donante

El pasado primero de junio, día del donante, se celebró nuevamente un acto en el Departament de Salut, presidido por la consellera de Salut, Marina Geli. Este año se conmemoró el 40 aniversario del primer trasplante renal realizado en el Estado, que tuvo lugar en el año 1965 en el Hospital Clínic de Barcelona.

Partiendo de este objetivo, el acto también sirvió para rendir homenaje a los protagonistas de ese primer trasplante. Así, los Drs. Antoni Caralps y Josep M. Gil-Veruet explicaron su experiencia en la realización de aquel trasplante y recibieron, de manos de la consellera de Salut, el premio Sant Jordi. El Hospital Clínic recibió, además, una placa conmemorativa como pionero del trasplante renal en el Estado.

En el mismo acto, la Organització Catalana de Trasplantaments presentó su nuevo logotipo y tríptico. Por otro lado, también presentó el *spot*, de dos minutos de duración, que se utilizó para una campaña de promoción de la donación, realizada en los cines, del 27 de mayo al 16 de junio de este año, gracias a la colaboración del Grup Balañà de cines. Para la presentación de este *spot*, se contó con la presencia de los dos protagonistas del mismo: la actriz Anna Diogene y el Dr. Josep M. Alcoverro.

Como es habitual, el acto contó con la presencia de representantes de las asociaciones de pacientes tras-



La Dra. Deulofeu recoge una placa conmemorativa para los donantes de órganos de Cataluña, de manos de la consellera de Salut.

plantados, que tuvieron la oportunidad de dar su testimonio. El acto concluyó con la entrega de una placa conmemorativa para los donantes de órganos de Cataluña, que recogió la directora de la Organització Catalana de Trasplantaments, Dra. Rosa Deulofeu.



Aspecto del acto celebrado en el Departament de Salut con motivo del día del donante.

Segunda edición del curso "Donantes a corazón parado"

Los días 16 y 17 de junio tuvo lugar la segunda edición del curso "Donantes a corazón parado", organizado conjuntamente por la Organització Catalana de Trasplantaments y la Fundació Doctor Robert, de la Universitat Autònoma de Barcelona. El curso "Donantes a corazón parado" forma parte del proyecto CatAsístol, promovido y coordinado por la Organització Catalana de Trasplantaments con la finalidad de aumentar el *pool* de donantes de órganos y tejidos de Cataluña mediante las técnicas de extracción a corazón parado. Esta segunda edición, en la cual participaron más de 80 alumnos, ha estado dirigida a profesionales sanitarios relacionados con la obtención de órganos y tejidos, a profesionales de los servicios de emergencia extrahospitalaria, así como a profesionales de otras disciplinas de soporte a la cadena del proceso donación-trasplante: *mosos d'esquadra*, policía local, jueces y médicos forenses.

El programa del curso recogió la experiencia de dos centros con una actividad importante en donación a corazón parado: el Hospital Clínic San Carlos de Madrid y el Hospital Clínic de Barcelona. Se explicaron los aspectos técnicos y prácticos en relación con el proceso de donación a corazón parado y extracción de órganos, así como los resultados del trasplante renal y hepático en este tipo de donantes. Además, se llevaron a cabo seminarios prácticos con "simulacros". Por otro lado, también se abordaron los aspectos legales de la donación a corazón parado, así como los procedimientos operativos extrahospitalarios que es necesario activar en este tipo de donación, tanto en lo que concierne al aspecto sanitario, con los servicios de emergencia, como a los aspectos no sanitarios, con la activación de los servicios policiales.

Convocatoria de Becas y Premios de la FCT-2006

Se recuerda que hasta el 30 de octubre de este año está abierto el plazo para participar en las convocatorias de becas y premios de 2006, otorgados por la Fundació Catalana de Trasplantament.

Se trata de cinco becas a la investigación, con una dotación de 13.823,28 € brutos cada una, y de los premios al mejor artículo publicado sobre trasplante y a la mejor ponencia sobre trasplante, cada uno con una dotación de 1.502,53 € brutos.

Los interesados pueden solicitar más información en las oficinas de la FCT (c/ Muntaner, 292, 3r, 2a, 08021 Barcelona; tel. 932 003 371) o bien en la sede de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (c/ del Carme, 47, 08001 Barcelona; tel. 934 120 598).



Recomendaciones de buena praxis para los procedimientos relacionados con la obtención y el trasplante de tejido osteotendinoso

Los miembros de la Comisión asesora de obtención y trasplante de tejido osteotendinoso de la OCATT han elaborado un manual de buena praxis para todos los procedimientos relacionados con la obtención y el trasplante de este tipo de tejido. El manual, que ha sido publicado por CatSalut, está dirigido a todos los profesionales involucrados en estas actividades, entre quienes ha tenido una excelente aceptación. Los profesionales que lo deseen pueden solicitar un ejemplar del Manual a la OCATT (c/ Mejía Lequerica, 1, Pavelló Helios, 3, 08028, Barcelona; tel. 934 906 250).

Comparación de la actividad de donación y trasplante 2003-2005 Datos acumulados interanualmente hasta junio

	Periodo 7/03-6/04 n % ⁽¹⁾	Periodo 7/04-6/05 n %	Variación (%)
Negativas familiares ⁽¹⁾	64 18,4	68 17,9	-0,5
Negativas judiciales ⁽²⁾	1 2,2	2 4,1	1,9
Donants vàlids	238	270	13,4
Trasplantaments			
Trasplantes Renales	430	494	14,9
Trasplantes Hepáticos	209	229	9,6
Trasplantes Cardíacos	51	55	7,8
Trasplantes Pulmonares	26	30	15,4
Trasplantes Pancreáticos	14	27	92,9

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

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

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

DIRECCIÓN: Carles Margarit y Rosa Deulofeu

COMITÉ DE REDACCIÓN: Ramón Charco, María Jesús Félix, Carles Margarit y Rosa Deulofeu

SECRETARIA DE REDACCIÓN: Marga Sanromà

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓN: Pablo Stajnsznajder

ASESORAMIENTO LINGÜÍSTICO: Mónica Noguero

DISEÑO Y MAQUETACIÓN: DuoDisseny

PRODUCCIÓN: Letramédica scp.

E-MAIL: 19515psh@comb.es

REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament

Carrer Muntaner, 292, 3r, 2a

08021 Barcelona

Tel.: 932 003 371 Fax: 932 004 845

web:www.fctransplant.org



Patrocinado por la Fundació Catalana de Trasplantament con el soporte económico de Fujisawa. Se autoriza la reproducción citando la procedencia. Butlletí de Trasplantament no comparte necesariamente las opiniones en él publicadas.