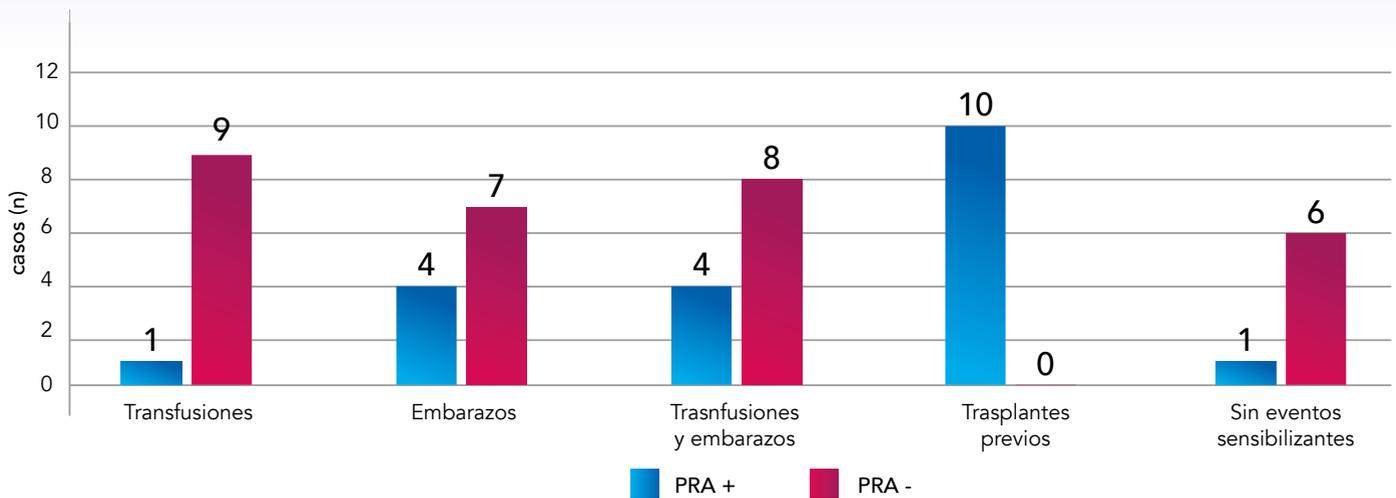


■ Detección de Anticuerpos en el Receptor

■ Histocompatibilidad

■ Banff-2019



Distribución de resultados de PRA en mujeres, de acuerdo a eventos sensibilizantes



SOCIEDAD ARGENTINA
DE TRASPLANTES



www.sat.org.ar

Con el tiempo, incluso cambios sutiles pueden conducir a un verdadero progreso. Comparado con Prograf, Prograf® XL reduce la variabilidad optimizando la exposición a tacrolimus^{1,2} y mejora la adherencia al tratamiento³. Esto podría explicar una sobrevida del injerto hepático significativamente mayor, evidenciada en un análisis retrospectivo del Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR).⁴ En trasplante, esto es definitivamente un progreso.

El progreso no se detiene



PROGRAF® XL tacrolimus de acción prolongada

SIN CHANCE DE SUSTITUCIÓN⁽⁷⁾

www.vivireltrasplante.com.ar

- **PROGRAF® XL** ha sido diseñado para brindar una exposición constante y controlada a tacrolimus.⁽⁵⁾
- Mayor adherencia y preferencia del paciente en un régimen de una dosis diaria.⁽⁶⁾

PRESENTACIONES:

PROGRAF®:

Cápsulas.
PROGRAF® 0,5: envase con 50 cápsulas.
PROGRAF® 1: envase con 100 cápsulas.
PROGRAF® 5: envase con 50 cápsulas.

Inyectable.

PROGRAF® 5 mg.: Envase con 1 ampolla de 1 ml conteniendo 5 mg.

PROGRAF® XL:

PROGRAF® XL 0,5-1-5 y 3 mg: envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada.



Para más información sobre PROGRAF® XL visita www.gador.com.ar

⁴Prograf® XL (tacrolimus de acción prolongada) se vende con el nombre comercial de Advagraf® en Europa y Astagraf® en EE.UU.

¹ Durmortier J et al. Liver Transplantation 2013;19(5):529-533. ² Sanko-Resmer J et al. Transpl Int 2012;25(3):283-293. ³ Beckebaum S et al. Transpl Int 2011;24(7):666-675.

⁴ Adam R et al. Am J Transplant 2015;15(5):1267-1282. ⁵ European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR). Advagraf® - Scientific Discussion. Disponible en

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/advagraf-epar-scientific-discussion_en.pdf. Accedido 30 de enero de 2019. ⁶ Morales JM et al. Clin Transplant 2012; 26 (2): 369-376.

⁷ Información de mercado. Febrero 2019. Distribuido en Argentina por Gador S.A. www.gador.com.ar. Distribuido en Chile por Gador Ltda. Antonio Ballet 444 Piso 8 - Comuna de Providencia. CP: 7500000 - Santiago de Chile. Distribuido en Uruguay por Laboratorio Gador S.A. La Paz 2257 (11800) Montevideo +5982 401 1851.

PROGRAF® XL - PROGRAF® XL 3 mg. Cápsulas de acción prolongada. Venta Bajo Receta Archivada. Industria Irlandesa. COMPOSICION: Cada cápsula de acción prolongada de PROGRAF® XL 0,5-1-5 y 3 mg contiene: tacrolimus 0,50 mg, 1 mg, 5 mg y 3 mg, respectivamente; excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: Inmunosupresor de tipo macrólido/Inhibidor de la calcineurina. INDICACIONES: Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos. Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos. POSOLOGIA Y FORMA ADMINISTRACION: PROGRAF® XL es una formulación oral de tacrolimus que se toma una vez al día; el tratamiento requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente calificado y equipado. El cambio involuntario o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada es peligroso. Las dosis iniciales recomendadas son orientativas; la dosificación puede variar dependiendo del régimen inmunosupresor elegido y debe ser individualizada con la ayuda del monitoreo de los niveles en sangre. PROGRAF® XL se administra habitualmente en combinación con otros agentes inmunosupresores en el período postoperatorio inicial. Se recomienda realizar el monitoreo cuidadoso y frecuente de los niveles valle de tacrolimus en las primeras dos semanas post-trasplante para asegurar una exposición adecuada al fármaco en este período. Siendo tacrolimus una sustancia con un aclaramiento bajo, los ajustes de dosis en el tratamiento con PROGRAF® XL pueden durar varios días antes de alcanzar el estado estacionario. Normas para la correcta administración. Administrar la dosis diaria oral de PROGRAF® XL una vez al día por la mañana; las cápsulas deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster y tragarse con líquido (preferentemente agua), con el estómago vacío o al menos una hora antes ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos. De olvidarse la toma de la dosis por la mañana, la misma debe efectuarse lo antes posible ese mismo día; no duplicar la dosis la mañana siguiente. No es posible establecer un límite para la duración del tratamiento oral. Recomendaciones de administración en trasplantes renal y hepático. Profilaxis del rechazo del trasplante: Trasplante renal: 0,20-0,30 mg/kg/día, iniciada dentro de las 24 horas después de finalizada la cirugía. Trasplante hepático: 0,10-0,20 mg/kg/día, iniciada aproximadamente 12-18 horas después de finalizada la cirugía. Ajuste de dosis durante el período post-trasplante: La dosis de PROGRAF® XL se reduce generalmente durante el período post-trasplante, siendo posible en algunos casos retirar el tratamiento inmunosupresor concomitante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis. Recomendaciones posológicas. Conversión de pacientes tratados con Prograf® (cápsulas dos veces al día) a PROGRAF® XL. La conversión se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total. Deben medirse los niveles valle de tacrolimus antes de realizar la conversión y dos semanas después, con ajuste de dosis, de ser necesario, para mantener una similar exposición sistémica. Tratamiento del rechazo. Se han utilizado dosis crecientes de tacrolimus, tratamiento suplementario con corticoesteroides e introducción de ciclos cortos de anticuerpos mono/policonales. Si se observan signos de toxicidad, puede ser necesario reducir la dosis de PROGRAF® XL. Trasplantes renal y hepático: En la conversión de otros inmunosupresores a PROGRAF® XL, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial respectiva recomendada para la profilaxis del rechazo del trasplante. Trasplante cardíaco: En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a PROGRAF® XL, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día. Trasplante de otros aloinjertos: A pesar de que no existe experiencia clínica con PROGRAF® XL en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas e intestino, se ha utilizado Prograf® en pacientes con trasplantes pulmonares a una dosis oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día. Ajuste de dosis en poblaciones específicas de pacientes. Pacientes con insuficiencia hepática grave: Puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles valle en sangre dentro de los límites recomendados. Pacientes con insuficiencia renal: Generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis; debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal. Raza: Los pacientes de raza negra pueden necesitar dosis superiores de tacrolimus para alcanzar niveles valle similares en comparación con los pacientes de raza caucásica. Conversión de ciclosporina a PROGRAF® XL: Se debe tener precaución cuando se cambie a los pacientes de un tratamiento basado en ciclosporina a otro basado en tacrolimus. El tratamiento con PROGRAF® XL debe iniciarse después de evaluar la situación clínica del paciente y las concentraciones de ciclosporina en sangre (retasando la administración en presencia de niveles elevados). En la práctica, el tratamiento basado en tacrolimus se ha iniciado 12 - 24 horas después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina. El monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre continuará después de la conversión debido a que puede afectarse la eliminación de ciclosporina. Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle en sangre entera. La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual con la ayuda del monitoreo de los niveles valle de tacrolimus en sangre entera. Los niveles valle de PROGRAF® XL en sangre deben analizarse aproximadamente 24 horas después de la dosis, justo antes de la siguiente administración. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles valle en las dos semanas iniciales post-trasplante, y luego periódico durante la terapia de mantenimiento. También deben controlarse los niveles valle en sangre de tacrolimus tras la conversión de Prograf® a PROGRAF® XL, después de ajustes de dosis, cambios en el tratamiento inmunosupresor o administración simultánea de sustancias que pueden alterar las concentraciones de tacrolimus en sangre entera. La frecuencia del control de los niveles en sangre debe estar basada en las necesidades clínicas. La mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre entera detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el período post-operatorio temprano. Durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad conocida al tacrolimus o a otros macrólidos o a algunos de los excipientes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Se han observado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata o de liberación prolongada, lo que ha conducido a eventos adversos serios. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. Para la formulación de PROGRAF® XL no se cuenta hasta el momento con datos para el tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente al tratamiento con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos, la profilaxis del rechazo del trasplante en receptores de aloinjertos de corazón adultos y receptores de aloinjertos pediátricos. Durante el período post-trasplante inicial, deberán controlarse en forma regular: tensión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, niveles de electrolitos (particularmente de potasio), pruebas de funciones hepática y renal, parámetros hematológicos, valores de coagulación y determinación de proteínas plasmáticas. Si se observaran variaciones clínicamente significativas, deberá considerarse el ajuste del régimen inmunosupresor. Se deben controlar los niveles de tacrolimus en sangre cuando se combine con sustancias con potencial para interactuar, particularmente inhibidores o inductores de CYP3A4. Evitar preparados que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) u otras preparaciones a base de plantas debido a que pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y su efecto clínico. Monitorear adicionalmente las concentraciones de tacrolimus durante los episodios de diarrea. Se han registrado casos de hipertrofia ventricular o septal notificados como miocardiopatías, en su mayoría reversibles y vinculados con concentraciones valle de tacrolimus mayores a los niveles máximos recomendados; otros factores que aumentan el riesgo de estas condiciones son patología cardíaca preexistente, uso de corticoesteroides, hipertensión, disfunción renal o hepática, infecciones, sobrecarga de líquidos y edema, por lo que estos pacientes deben ser controlados con ecocardiografía o ECG antes y después del tratamiento y, de observarse alteraciones, evaluar la reducción de la dosis de PROGRAF® XL o el cambio de tratamiento inmunosupresor. Tacrolimus puede prolongar el intervalo QT, requiriéndose precaución en pacientes con prolongación congénita del mismo, diagnosticada o sospechada. Se han registrado casos de desarrollo de trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus Epstein-Barr (VEB), principalmente con la administración concomitante de combinación de inmunosupresores, tales como anticuerpo antilinfocítico; los pacientes con serología negativa para antígeno de cápsida viral (VCA) presentan mayor riesgo de desarrollar alteraciones linfoproliferativas, por lo que se deberá determinar la serología VEB antes de iniciar el tratamiento con PROGRAF® XL y monitorear cuidadosamente con VEB-PCR durante el tratamiento. El riesgo de cáncer secundario se desconoce. Como ocurre con otros agentes inmunosupresores, debido al riesgo potencial de alteraciones malignas de la piel, debe minimizarse la exposición al sol y a los rayos UV. El riesgo de sufrir infecciones oportunistas es mayor en los pacientes en tratamiento con PROGRAF® XL; entre ellas se encuentran la nefropatía asociada a virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) vinculada a virus JC. Se ha notificado que pacientes tratados con tacrolimus han desarrollado el síndrome de encefalopatía posterior reversible. La experiencia es limitada en pacientes de raza no caucásica y en pacientes con elevado riesgo inmunológico. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis. PROGRAF® XL contiene lactosa por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben tener especial precaución. La tinta de impresión usada para marcar las cápsulas de PROGRAF® XL contiene lecitina de soja, por lo que debe valorarse el riesgo/beneficio en pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja. Tacrolimus puede producir trastornos visuales y neurológicos, que pueden potenciarse con la ingesta de alcohol, afectando la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Tacrolimus no es compatible con el PVC, que no debe estar presente en tubos, jeringas y equipos empleados para preparar una suspensión del contenido de la cápsula. Embarazo y lactancia: El tratamiento en mujeres embarazadas puede ser considerado cuando no exista ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios justifiquen el riesgo potencial para el feto. En caso de exposición intrauterina, monitorear los acontecimientos adversos potenciales de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos renales). Las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con PROGRAF® XL. Interacciones medicamentosas: El tacrolimus se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática y probablemente de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas conocidos por inhibir o inducir la CYP3A4 puede afectar el metabolismo de tacrolimus. Inhibidores del metabolismo: Las siguientes sustancias aumentan los niveles sanguíneos de tacrolimus: antifúngicos (como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol), eritromicina o inhibidores de la proteasa del VIH; estos casos pueden requerir menores dosis de tacrolimus. Otras: clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, danazol, etilnilestradiol, omeprazol y nefazodona. Inhibidores potenciales son bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaina, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, quinidina, tamoxifeno, triacetil oleandromicina, lansoprazol y ciclosporina. Las concentraciones de tacrolimus pueden aumentar con el uso de pomelo. Inductores del metabolismo: Las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: rifampicina, fenitoína, hierba de San Juan; éstas pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Otras: fenobarbital, corticoesteroides en dosis de mantenimiento, carbamecepine, metamizol, isoniazida. Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Efecto de tacrolimus sobre el metabolismo de otros medicamentos: Tacrolimus es un inhibidor de CYP3A4, afectando el metabolismo de los medicamentos dependiente de esta vía. La vida media de ciclosporina se alarga al administrarse concomitantemente con tacrolimus, pudiendo producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos; debe evitarse la administración y se requiere precaución al administrar tacrolimus a pacientes tratados previamente con ciclosporina. Tacrolimus eleva el nivel sanguíneo de fenitoína y puede reducir el aclaramiento de anticonceptivos basados en esteroides y, potencialmente, de pentobarbital y antipirina. Otras interacciones potenciales que pueden aumentar la exposición sistémica de tacrolimus: Agentes procinéticos (metoclopramida, cisaprida), cimetidina, hidróxido de magnesio-aluminio. Otras interacciones que han producido efectos clínicos perjudiciales: La administración de tacrolimus con agentes que ejercen efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, cotrimoxazol, AINEs, ganciclovir o aciclovir). También puede aumentar la nefrotoxicidad con el uso conjunto con anfotericina B o ibuprofeno. El tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hipercalemia o elevar la hipercalemia previa; debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio. La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada por los inmunosupresores; evitar el uso de vacunas a gérmenes vivos. Deben considerarse posibles interacciones con medicamentos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas (como ser AINEs, anticoagulantes orales o antiidiabéticos orales). REACCIONES ADVERSAS: Frecuentes: alteraciones isquémicas de las arterias coronarias, taquicardia; anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, alteración de los hematíes; temblor, cefalea, convulsiones, alteraciones de la conciencia, parestesias, disestesias, neuropatías periféricas, mareo, dificultad para la escritura; alteraciones oculares, visión borrosa, fotofobia; tinnitus; disnea, alteración del parénquima pulmonar, derrame pleural, tos, faringitis, resfriado, congestión, inflamación nasal; diarrea, náuseas, trastornos inflamatorios gastrointestinales, perforación y úlceras gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, estomatitis y úlceras, ascitis, vómitos, dolores gastrointestinales y abdominales, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, hinchazón y distensión; insuficiencia renal, fallo renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, necrosis tubular renal, nefropatía tóxica, alteraciones urinarias, síntomas vesicales y uretrales; prurito, rash, alopecia, acné, aumento de la sudoración; artralgias, calambres musculares, dolores en las extremidades, dolor de espalda; hiperglucemia, diabetes mellitus, hipercalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia, sobrecarga de líquidos, hipericremia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, otras anomalías electrolíticas; disfunción primaria del injerto; hipertensión, hemorragias, episodios tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas, hipotensión; astenia, fiebre, dolor y malestar, alteración de la percepción de la temperatura corporal, edema, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de peso; alteraciones de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular y hepatitis, colangitis; insomnio, síntomas de ansiedad, confusión y desorientación, depresión, ánimo deprimido, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales. Ocasionales: arritmias ventriculares y paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, arritmias supraventriculares, palpitaciones, frecuencia cardíaca y pulso anormales, electrocardiograma anormal; coagulopatías, trastornos de la coagulación y hemorragia, pancitopenia, neutropenia; coma, hemorragia del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares, parálisis y paresia, encefalopatía, alteraciones del habla y del lenguaje, amnesia; cataratas; hipoacusia; insuficiencia respiratoria, alteraciones del tracto respiratorio, asma; ileo paralítico, peritonitis, pancreatitis aguda y crónica, aumento de amilasa sanguínea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteración del vaciado gástrico; anuria, síndrome urémico hemolítico; dermatitis, fotosensibilidad; alteraciones de las articulaciones; deshidratación, hipoproteïnemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia; infarto, trombosis venosa profunda, shock; fallo multiorgánico, enfermedad semejante a la gripe, intolerancia a la temperatura, sensación de presión en el pecho, nerviosismo, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de peso; dismenorrea, hemorragia uterina; alteraciones psicológicas. Otros: Como ocurre con otros potentes agentes inmunosupresores, los pacientes tratados con tacrolimus presentan un elevado riesgo de infecciones, pudiendo agravarse la evolución de infecciones preexistentes. Se han notificado casos de nefropatía asociada al virus BK, así como casos de LMP vinculada al virus BK. Los pacientes tratados con inmunosupresores tienen mayor riesgo de sufrir neoplasias, tanto benignas como malignas. Se han observado reacciones alérgicas y anafilácticas en pacientes tratados con tacrolimus. Se han notificado errores de medicación incluyendo cambio involuntario, no intencionado o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada, con casos de rechazo de trasplantes asociados a este hecho. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 50 cápsulas de acción prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Dic-2007/Jul-2013.



SOCIEDAD ARGENTINA
DE TRASPLANTES



ratx

Revista Argentina de Trasplantes

25 Años promoviendo ciencia, asistencia y ética al servicio del trasplante

Comisión Directiva SAT

Presidente

Dr. Enrique Beveraggi

Vice Presidente

Dra. Alejandra Villamil

Secretaria

Dra. Marta Monteverde

Pro-Secretario

Dr. Pablo Uva

Tesorero

Dr. Lucas McCormack

Pro-Tesorerera

Dra. Silvina Aleman

Vocales Titulares

Dr. Emilio Quiñonez

Dr. Hugo Petrone

Dr. Juan Braga Menéndez

Vocales Suplentes

Dra. Claudia Nagel

Dra. Vanesa Gregoriotti

Dr. Santiago Villavicencio

En tapa

Del artículo "Detección de Anticuerpos Reactivos Frente a Panel por Luminex® en Trasplante de Órganos Sólidos. Gráfico: distribución de resultados de PRA en mujeres, de acuerdo a eventos sensibilizantes

Revista Argentina de Trasplantes

Volumen XIII, Número 1 Marzo de 2021

Publicación Oficial de la Sociedad

Argentina de Trasplantes

Tirada: 1000 ejemplares

Distribución gratuita para socios de la SAT.

Propietario:

Sociedad Argentina de Trasplantes

C.U.I.T. N° 30-67629668-5

ISSN: 2408-4328 Registro de la Propiedad

intelectual por Expediente N° 831241

Dirección Nacional de Derechos de Autor

Se prohíbe la reproducción parcial o total de los contenidos sin autorización.

Por reimpresión de artículos solicitar información a la siguiente dirección:

editorial@sat.org.ar

Diseño:

Atilio A. Diaz

info@verdepez.com.ar

Distribución

Correo Argentino

Oficina Editorial

Maipú 631 Piso 4° Dto. "H".

C1006ACG, Ciudad Aut. de Buenos Aires

E-mail: editorial@sat.org.ar

Suscripciones

Si desea suscribirse a la publicación no siendo socio de la SAT, le invitamos a enviar un correo con sus datos personales y ocupación a: suscripciones@sat.org.ar

Cambios de dirección

Si desea cambiar el domicilio de recepción de la revista, tenga presente que deberá hacerse por lo menos 45 días antes de la fecha de publicación para que esto tenga efecto.

A tal fin puede comunicarse directamente con la secretaria de la SAT.

Limitación de Responsabilidad

Las declaraciones, omisiones y opiniones emitidas por todos los profesionales y colaboradores contenidas en los artículos de Revista Argentina de Trasplantes son responsabilidad de sus autores y no de la Sociedad Argentina de Trasplantes o de los editores de la publicación. Las publicidades contenidas no representan garantía o aprobación de los productos o servicios, o de su efectividad, calidad o seguridad. La Sociedad Argentina de Trasplantes declina toda responsabilidad de cualquier daño a personas o propiedad resultante de ideas o productos referidos en los artículos o publicidades.

Sírvase reservar las siguientes fechas

OK

Agenda

Buscar ...

Inicio Progreso Citas Acciones Prioridad Reuniones Etiquetas

Congresos

3 >

67

26

3 >

14 >

15

112

46

3

Trasplantes 2020 - 19 al 22 de Mayo 2021
Congreso de la Sociedad Argentina de Trasplantes
virtual
Más información: <http://www.trasplantes.com.ar>

Becas

Becas de Investigación en Trasplante - SAT 2021
Sociedad Argentina de Trasplante
Cierre 30 abril 2021
infoesat.org.ar

Congresos

8º Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica
3 y 4 de Mayo 2021 Hotel Panamericano, Ciudad de Buenos Aires.

2º Congreso Argentino de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GATMO.TC)
20 y 21 Mayo 2021
Buenos Aires, Argentina www.gatmo.com.ar

más información en www.sat.org.ar



SOCIEDAD ARGENTINA DE TRASPLANTES



Timoglobulina[®]

*Inmunoglobulina de conejo
antitimocitos humanos*

SANOFI 

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR.

Mayor información disponible a petición: sanofi - aventis Argentina S.A. Cuyo 3532 (B1640GJF), Martínez,
Provincia de Buenos Aires. Tel (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar

Staff editorial

Editores Asociados

Teresita Alvarellos, Córdoba
 María del Carmen Bacqué,
 Buenos Aires
 Alejandro Bertolotti, Buenos Aires
 Roxana Groppa, Buenos Aires
 Martín Maraschio, Córdoba
 Rubén Schiavelli, Buenos Aires
 Hernán Trimarchi, Buenos Aires
 Pablo Uva, Buenos Aires
 Alejandra Villamil, Buenos Aires
 Miguel Acosta, Paraná
 Cristina Aguirre, Buenos Aires
 Luis Ahualli, Buenos Aires
 Mariano Tomás Arriola, Santa Fe
 Laura Barcán, Buenos Aires
 Horacio Bazán, Córdoba
 Marcelo Baran, Buenos Aires
 Gustavo R. Bianco, Buenos Aires
 Liliana Bisigniano, Buenos Aires
 Julio Bittar, San Luis
 Claudio Burgos, Mendoza
 Carlos Chiurchiu, Córdoba
 Federico Cicora, Buenos Aires
 Marisa Cobos, La Plata
 Javier De Arteaga, Córdoba
 Ana Diller, Córdoba
 María Teresa Galdo Asbun, Buenos Aires
 Octavio Gil, Córdoba
 Gabriel Gondolesi, Buenos Aires
 Carlos Idoria, Córdoba
 Nora Imperiali, Buenos Aires
 Isolda Kohout, Córdoba
 Gustavo Kusminsky, Buenos Aires

Roberta Lattes, Buenos Aires
 Rafael Maldonado, Córdoba
 Ricardo Mastai, Buenos Aires
 Daniel Matus, Mendoza
 Lucas Mc Cormack, Buenos Aires
 Víctor H. Morales, La Plata
 Pablo Novoa, Córdoba
 Gustavo Palti, Buenos Aires
 Mauricio Pattin, Buenos Aires
 Hugo Petrone, La Plata
 Pablo Raffaele, Buenos Aires
 María del Carmen Rial, Buenos Aires
 Roberto Raúl Sabbatiello,
 Buenos Aires
 Ángel Gustavo Sedevich, Mendoza
 José Luis Sgrosso, Rosario
 Elio Suso, Mendoza
 Martín Torres, Córdoba
 Juan Carlos R. Troncoso,
 Buenos Aires
 Amalia Turconi, Buenos Aires
 María Cristina Vázquez, Rosario

Sección Bibliográfica

Hernán Trimarchi

Dirección

Director Editorial

Carlos H. Diaz

Co-Director Editorial

Jorge R. Ferraris,
 Buenos Aires

Coordinación Editorial

Alicia Chaparro,
 Buenos Aires

Consejo Asesor

Pablo U. Massari, Córdoba
 Roberto Cambariere, Buenos Aires
 Félix Cantarovich, Buenos Aires
 Domingo Casadei, Buenos Aires
 Adrián Gadano, Buenos Aires
 Luis Gaite, Santa Fe
 Juan José García, Córdoba
 Constancio Giraudo, Córdoba
 Julio Goldberg, Buenos Aires
 Oscar Imventarza, Buenos Aires
 Oscar Aníbal López Blanco,
 Buenos Aires
 Jorge Milone, La Plata
 Sergio Perrone, Buenos Aires
 Luis Gustavo Podestá, Buenos Aires
 Eduardo Raimondi, Buenos Aires
 Carlos Alberto Soratti, Buenos Aires
 Eduardo Tanús, Buenos Aires
 Roberto Tanús, La Plata
 Federico Villamil, Buenos Aires



SOCIEDAD ARGENTINA
DE TRASPLANTES

Procuración
Integración
Trasplante



SAT XV CONGRESO ARGENTINO

Trasplantes

INTEGRACIÓN PROCURACIÓN TRASPLANTE

2021 virtual

www.trasplantes.com.ar - info@sat.org.ar - Maipu 631 4° H - Ciudad de Buenos Aires - Argentina



Committed to

TTS20

29th International Conference



Access and Transparency

2022 | **BUENOS AIRES** ARGENTINA
September 10-14

Congress of The Transplantation Society

www.tts2022.org

 **The
Transplantation
Society**

 **SOCIEDAD ARGENTINA
DE TRASPLANTES**

 **STALYC**
Sociedad de Trasplante de
América Latina y el Caribe



La Revista Argentina de Trasplantes
agradece muy especialmente
a sus patrocinadores



Editorial

Publicar o Perecer 14
C.H. Diaz

XV Congreso Argentino de Trasplantes 16
R. Schiavelli; R. Sabatiello.

Artículos Originales

Detección de Anticuerpos Reactivos Frente a Panel por Luminex® en Trasplante de Órganos Sólidos 17
S.M. Romano; K. Y. Bartolomé; M.E. Vera; C. Salafia; N.M. Juárez; P.A. Sosa Venturi

Revisión

Histocompatibilidad: Pasado, Presente y Futuro 26
L. E. Molina; D. G. Cantarella; J. M. Larriba; M. L. Tambutti

Clasificación de Banff. Update 2019 36
M. F. Toniolo, MD

Comentario bibliográfico

Adequate tacrolimus exposure modulates the impact of HLA class II molecular mismatch: a validation study in an American cohort 39
J.C. Walther.

Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal 43
C. Bassani

Consenso

Vacunas contra COVID-19 en Pacientes con Trasplante de Organos Sólido..... 47
Comisión de Infecciones en Trasplante de Organos Sólido

Eventos 48

Resoluciones InCUCAI

Resolución INCUCAI N°: 2/2021 51

Decisión Administrativa 33/2021 53

Reglamento de Publicaciones..... 57

Publicar o Perecer

Carlos H. Díaz ⁽¹⁾

(1) Director Editorial RATx

Hay una compartida sensación, muy próxima a la realidad, que no publicamos todo el caudal de experiencias y desarrollo de nuestro trabajo en el dominio de la actividad de trasplantes de órganos y tejidos.

Nuestra práctica diaria se basa en la constante capacitación para dar fundamento a ese preciso momento en el que el paciente se confía a las recomendaciones que su médico o equipo de salud le brindan. Esos conocimientos que nos nutren los tomamos de las experiencias de otros pares, llevados de las mismas inquietudes que los primeros, cuyos resultados y visiones son expuestas en eventos académicos, publicaciones científicas y en tiempos más recientes amplificadas en redes sociales.



Carlos H. Díaz - Director RATx

Toda suerte de publicación de estas investigaciones o series de casos atrae nuestra atención como la de los ámbitos académicos y sus instituciones. Cada uno de esos reportes son únicos y por tanto tiene la gracia de ofrecer algo nuevo al lector.

En estos tiempos de tanta exposición pareciera que aquella frase acuñada en 1932 por Coolidge, publicar o perecer, tenga una vigencia aún mayor. Publicamos entonces por el hecho de no desvanecernos o de existir ante los ojos de otros (colegas, pacientes, instituciones)? No, tal vez no, o no tanto.

En el proceso editorial desde la confección del artículo, a la revisión por pares hay una motivación mucho más altruista que es la de comunicar su experiencia e interpretación de los hechos, contribuyendo así al conocimiento. La ciencia crece y avanza a través de una colección común de conocimientos que serán cuestionados, revisados y vueltos a plantear para reproducir constantemente ese ejercicio intelectual. La mayoría de quienes formamos parte de equipos de salud involucrados en esta materia que nos aglutina, el trasplante de órganos y tejidos, sentimos ese fuerte deseo de contribuir a su desarrollo.

Esto nos aproxima a devenir en científicos, y la publicación de esos conocimientos, de esas experiencias es la forma más directa de hacer esa contribución, por lo que todo el proceso resulta muy virtuoso y motivador.

Por cierto, no se obvia aquí otra motivación en el acto de publicar. La publicación también suele aportar beneficios tangibles a sus autores. Como requisito para el progreso profesional, circunstancia de más en más extendida en instancias de búsquedas, invitaciones o concursos. Así las publicaciones científicas juegan el rol de una suerte de carta de presentación y su lectura el reconocimiento a su trabajo.

Inicié esta editorial haciendo referencia al escaso número de publicaciones en nuestro medio. Sin dudas no lo es por la calidad de profesionales que forman parte de los equipos de procuración y trasplantes, ni por serles ajenas las motivaciones brevemente comentadas.

La alta carga asistencial, la falta de una cultura de tiempos reservados para la elaboración de conocimientos, el condicionamiento a tener que expresarse en inglés,



SOCIEDAD ARGENTINA DE TRASPLANTES

los costos de una publicación, la selectividad de los arbitrajes en parte producto de una competencia editorial que está por fuera de los autores son algunas o varias de las razones por la que cientos de iniciativas plasmadas en un “abstract” no llegan al “paper”.

Nuestra Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT) lleva tiempo de haber tomado la decisión de contar con su Revista Argentina de Trasplantes (RATx). Ya, en años más recientes y junto a sus Directores, elevó la apuesta en la búsqueda de un logro que resulte en un mutuo crecimiento. Convertirse en una publicación abierta por ende con mayores chances de difusión y cambios de estructura, hoy en proceso, para acceder a las bases de indización científica son parte de ese beneficio buscado por quienes publican.

Todo en nuestra propia lengua, respetando los procesos de revisión por pares y editoriales para alcanzar una mejor calidad de publicación.

Sabemos que hay mucho valor en la labor de los grupos de procuración y trasplante del país como de la región, y no parece justo privarnos los unos de los otros de ese caudal de conocimientos. Resulta redundante recordar que lograr la publicación beneficia la carrera de quienes publican, incluso la de los especialistas técnicos o profesiones aliadas a la actividad de procuración y trasplante que aparecen con poca frecuencia. Desde RATx somos conscientes de esta realidad y estamos claramente abocados a tender los puentes que contribuyan a la publicación de vuestras investigaciones u observaciones.

Desde la Editorial de RATx hemos tenido conversaciones con las Comisiones Asesoras de la SAT a fin de hacer efectivas las contribuciones en materia de educación continua, guías y consensos.

Sólo resta que la mayoría de vuestros “Resúmenes” se conviertan en “Artículos”.

XV Congreso Argentino de Trasplantes

Rubén Schiavelli ⁽¹⁾, Roberto Sabbatiello ⁽¹⁾.

(1) Co-Presidentes del XV Congreso Argentino de Trasplantes

El XV Congreso Argentino de Trasplantes se realizará entre el 19 y 22 de mayo en forma virtual.

Como todos saben, nuestro Congreso tenía algunas características que se venían cumpliendo a través de su historia. Una de ellas era el lugar de realización, que, en una decisión de cumplir con un auténtico federalismo, alternaba la Ciudad de Buenos Aires con diferentes sedes en el interior del país. Otra característica era la presencialidad, hecho que permitía el intercambio científico, la presentación de profesionales jóvenes y la socialización en un ámbito académico y de camaradería.



Ruben Schiavelli
Co Presidente Congreso SAT

La pandemia del Covid-19 impactó en el mundo entero y, por lo tanto, en nuestras reuniones científicas. Al separarnos físicamente no tuvimos otra posibilidad que la de comunicarnos de manera virtual. Durante el 2020, aprendimos que nos podíamos ver, inclusive más que antes, pero bajo esta nueva modalidad. Aceptamos, no sin algo de resignación, que el congreso sería a través de internet y desde ya sabemos que los gestos, miradas, guiños y demás expresiones solamente reservadas para los humanos sólo serán ahora transmitidas y decodificadas a través de las pantallas. Por otro lado, sabemos que, en esta modalidad, la atención baja sustancialmente por lo que todas las conferencias serán de un tiempo menor del que hubieran tenido en forma presencial.

A pesar de todas las características descritas previamente, realizaremos un congreso que tendrá la representación de nuestra actividad. Para ello simplemente convocamos a todos los actores involucrados en la misma. Comenzamos por el principio y nos focalizamos en nuestros pacientes con enfermedades pasibles de ser tratadas con un trasplan

te, así convocamos a las sociedades científicas que nuclean a los especialistas que atienden a este tipo de pacientes.

Siguiendo la lógica de este tratamiento y entendiendo a la procuración de órganos como el paso previo necesario para la realización de los trasplantes, convocamos a todos los profesionales responsables de esa actividad a través de la invitación al INCUCAI y a los organismos jurisdiccionales. Los equipos de trasplante como responsables últimos de estos pacientes trabajarán en forma conjunta con los actores antes descritos a los fines de mostrar la integración del proceso procuración trasplante.

Por supuesto que también se tratarán los temas referidos a la evolución de nuestros pacientes trasplantados.

Como no podía ser de otra manera, la integración también tendrá su lugar desde una mirada interdisciplinaria donde el paciente es apreciado como una persona con un trasplante y no como un trasplantado, diferencia que, a riesgo de parecer semántica, merece una explicación más detallada. Si tenemos en cuenta que la definición de salud establecida en 1948 habla del completo bienestar bio psico social y no solo la falta de enfermedad, podemos afirmar que, si logramos el perfecto funcionamiento del órgano trasplantado, pero nuestro paciente, no estudia, no trabaja, ni se reintegra como un ser productivo a la sociedad, estamos lejos de cumplir con el precepto de salud.

Por último, queremos contarles que estaremos asistiendo a una conferencia inaugural que abarcará temas de inteligencia artificial y Big Data, materia que no está tan lejos de nuestra realidad y que decidimos incorporar al Congreso en un intento de una mirada más allá de nuestro presente.

Sabemos que este congreso será lo que soñamos sólo si contamos con vuestra participación.

Los esperamos



Roberto Sabbatiello
Co Presidente Congreso SAT

Informes:

Secretaría del Congreso:
info@sat.org.ar

Detección de Anticuerpos Reactivos Frente a Panel por Luminex® en Trasplante de Órganos Sólidos

S.M. Romano⁽¹⁾; K. Y. Bartolomé⁽¹⁾; M.E. Vera⁽¹⁾; C. Salafia⁽¹⁾; N.M. Juárez⁽¹⁾; P.A. Sosa Venturi⁽¹⁾

(1) Laboratorio de Histocompatibilidad dependiente del Instituto Coordinador de Ablaciones e Implantes de Mendoza (InCAIMen) – Mendoza - Argentina

RESUMEN

El tratamiento de pacientes que esperan un trasplante de órganos sólidos se ha beneficiado por la introducción de tecnología de inmunoensayo de fase sólida en la detección de anticuerpos reactivos frente a panel contra HLA.

Objetivo general: evaluar resultados obtenidos por tecnología Luminex® en el Laboratorio de Histocompatibilidad dependiente del Instituto Coordinador de Ablaciones e Implantes de Mendoza.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo sobre 107 pacientes. Se emplearon las técnicas de: *Labscreen Mixed*, y/o *Labscreen PRA Class I* y *PRA Class II* (Luminex®).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. Se determinaron probabilidades por prueba de Odds Ratio (OR), correlación, prevalencia, valores predictivos positivos (VPP) y valores predictivos negativos (VPN) del valor de corte para la prueba de *Labscreen mixed* establecido en 600 MFI (*Median Fluorescence Intensity*).

Resultados y conclusiones: el 76,7% de los pacientes presentaron valores de PRA menores al 20%, 11,2% de pacientes entre 21 y 69%, y 12,1%, valores mayores a 70%. El evento sensibilizante más asociado al desarrollo de anticuerpos anti-HLA fue haber recibido un trasplante previo. Se obtuvo un VPN de la técnica de *Labscreen mixed* de 100% considerando como valor de corte 600 MFI pero con un bajo VPP. Se observó una baja correlación entre Luminex® y citometría de flujo (CF) en la determinación de PRA. Evaluando la positividad para anticuerpos anti-MICA no se asoció su presencia con algún evento sensibilizante ni con la presencia de anticuerpos anti-HLA. La presencia de anticuerpos anti-HLA dificultó el acceso al trasplante en los pacientes sensibilizados.

Palabras claves: anticuerpos anti-HLA, Luminex®, anticuerpos reactivos frente a panel

ABSTRACT

Treatment of patients awaiting solid organ transplantation has benefited from the introduction of solid-phase immunoassay technology in the detection of panel-reactive antibodies against HLA.

General objective: evaluate results obtained by Luminex® technology in the Laboratorio de Histocompatibilidad dependiente del Instituto Coordinador de Ablaciones e Implantes de Mendoza.

Conflicto de intereses:

Correspondencia:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
El presente trabajo no ha recibido beca ni financiación.

Materials and methods: retrospective study on 107 patients. The techniques used were Labscreen Mixed, and / or Labscreen PRA Class I and PRA Class II (Luminex®). Statistical analysis was performed with the SPSS program. Probabilities were determined by the Odds Ratio test (OR), correlation, prevalence, positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) of the cut-off value for the Labscreen mixed test established at 600 MFI (Median Fluorescence Intensity).

Results and conclusions: 76.7% of the patients presented PRA values lower than 20%, 11.2% of patients between 21 and 69%, and 12.1%, values greater than 70%. The sensitizing event most associated with the development of anti-HLA antibodies was having received a previous transplant. For the Labscreen mixed technique a NPV of 100% was obtained, considering 600 MFI as a cut-off value but with a low PPV. A low correlation between Luminex® and flow cytometry (CF) was observed in the determination of PRA. Evaluating positivity for anti-MICA antibodies was not associated with any sensitizing event or with the presence of anti-HLA antibodies. The presence of anti-HLA antibodies made access to transplantation difficult in sensitized patients.

Key words: Keywords: anti-HLA antibodies, Luminex®, panel reactive antibodies.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos es actualmente el mejor tratamiento para patologías como la insuficiencia renal crónica en términos de sobrevida y calidad de vida del paciente, como así también de los costos. Esto también aplica en otras patologías de origen cardíaco, pulmonar, renopancreático, etc. en las cuales, de no realizarse el trasplante, se pone en juego la vida del paciente. Gracias a los avances en las terapias inmunosupresoras y a las técnicas de detección de anticuerpos, dichos procedimientos pueden llevarse a cabo con mayores márgenes de éxito.^[1, 2]

El rechazo mediado por anticuerpos (RMA) es reconocido como uno de los retos más serios e importantes en el escenario del trasplante renal. El RMA, ya sea hiperagudo, agudo o crónico, es ocasionado principalmente por anticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios humanos.^[3, 4, 5] Los anticuerpos anti-HLA pueden encontrarse de manera preexistente al trasplante como resultado de exposición del individuo a eventos sensibilizantes tales como transfusiones de sangre o sus derivados, embarazos y trasplantes previos. Estos eventos pueden determinar diversos grados de sensibilización en el paciente.^[6, 7, 8, 9] De acuerdo al

porcentaje de PRA obtenido (Panel Reactive Antibodies), se considera en términos generales, que para valores por debajo de 20% el paciente se encuentra no sensibilizado, para valores entre 21% a 69%, sensibilizado, y por encima de 70% hipersensibilizado. Es de destacar que independientemente del valor de PRA obtenido, y considerando principalmente al grupo de individuos que denominamos como “No sensibilizados” es posible que exista algún anticuerpo anti-HLA con un elevado MFI, por lo que esta denominación aplicaría exclusivamente a pacientes con PRA de 0%, mientras que los individuos con PRA del 1 al 20% podríamos considerarlos como pacientes débilmente sensibilizados.

Los pacientes en lista de espera, principalmente para trasplante renal, deben ser objeto de un estudio periódico para detectar la existencia y evolución de los títulos y especificidades de anticuerpos anti-HLA. Esto resulta imprescindible para un correcto manejo clínico de los mismos a la hora de realizar el trasplante. El monitoreo periódico de la presencia de anticuerpos anti-HLA en el suero de los pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante, es sin duda uno de los mayores logros clínicos en los laboratorios de histocompatibilidad.

La información que se obtiene a partir de dicho monitoreo sirve para conocer el grado de sensibilización de cada paciente en lista de espera, que se expresa como porcentaje de reactividad contra panel^[10]. El PRA indica el porcentaje de células provenientes de un panel de donantes, contra las cuales reacciona el suero de un paciente candidato a ser trasplantado. En pacientes con porcentajes elevados de PRA, las probabilidades de trasplante se ven reducidas sustancialmente, dado que es menor la probabilidad de encontrar un donante con antígenos HLA para los que el receptor no tenga anticuerpos^[8, 10, 11].

Existen distintas técnicas para la determinación del PRA. En nuestro laboratorio se utilizó la técnica de CDC hasta el año 2017. Dicha técnica fue reemplazada por técnicas de fase sólida que, aunque más costosas, permitieron una mayor rapidez en la obtención de los resultados y, sobre todo, mayor sensibilidad y mejor caracterización de los anticuerpos presentes en el suero de los pacientes^[12]. A partir de enero de 2018, se introdujo en nuestro laboratorio la Citometría de Flujo (CF) para la determinación de PRA. Esta metodología fue posteriormente reemplazada, en octubre de 2019, por la tecnología Luminex®, tanto para la realización de screening de anticuerpos (*Labscreen Mixed*) como para la determinación de PRA frente antígenos HLA de clase I y/o II (*Labscreen PRA Class I y/o Labscreen PRA Class II*). Si bien en las técnicas de fase sólida existen puntos de corte de Intensidad de fluorescencia media (*MFI: mean fluo-*

rescence intensity); recomendados por el fabricante lo ideal es establecer puntos de corte propios para optimizar la técnica.

En ocasiones pueden existir anticuerpos no linfocitotóxicos que resulten nocivos para el injerto. Esto puede ser debido a la existencia de anticuerpos anti-HLA no reconocidos y/o de baja afinidad, o a la presencia de diferentes anticuerpos no dirigidos contra el sistema HLA, entre los cuales los más importantes son los anticuerpos dirigidos contra el sistema antigénico endotelio-monocítico. Entre estos anticuerpos han adquirido importancia los anticuerpos anti-MICA. Los antígenos MICA (antígeno A relacionado con la cadena del HLA Clase I), son una familia de glicoproteínas polimórficas, involucradas en la respuesta inmune innata y adaptativa, codificadas en la misma región del cromosoma 6 humano que el sistema HLA. Sin embargo, sólo se expresan en células endoteliales, especialmente tras activación por lo que no se pueden detectar en una prueba cruzada convencional. En los órganos trasplantados ocurre un incremento en la expresión de los antígenos MICA como señal temprana de peligro en respuesta al estrés celular ocasionado por el daño propio de la cirugía y los tiempos de isquemia. Esta sobreexpresión antigénica puede llevar al rechazo mediado por anticuerpos anti-MICA que activan el complemento e incrementan la citotoxicidad mediada por linfocitos *natural killer* (NK) y por los linfocitos T CD8+ $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$, a través del receptor conocido como NKG2D. Estos anticuerpos anti-MICA pueden ser detectados por Luminex®, aunque su verdadera relevancia no está claramente establecida. A pesar de no existir evidencia suficiente, es posible que el estudio de anticuerpos dirigidos frente a antígenos no HLA en el suero de pacientes en lista de espera se implemente en la práctica clínica como consecuencia de haberse demostrado presencia de anticuerpos no HLA en el contexto de rechazo del injerto. [13, 14, 15]

OBJETIVOS

- 1.- Determinar la prevalencia de inmunización frente a antígenos HLA de pacientes inscriptos o en proceso de inscripción en lista de espera renal, renopancreática, cardíaca o pulmonar mediante la determinación de anticuerpos reactivos contra panel por fase sólida.
- 2.- Determinar el porcentaje de pacientes inscriptos en lista de espera que son considerados "No Sensibilizados", "Sensibilizados" o "Hipersensibilizados".
- 3.- Demostrar asociación entre los resultados de PRA y la presencia de eventos sensibilizantes.
- 4.- Establecer si existe correlación en una misma muestra entre los valores de intensidad de fluorescencia media

(MFI: *mean fluorescence intensity*) obtenida utilizando la técnica *Labscreen Mixed* y los porcentajes de PRA I y II.

- 5.- Evaluar el valor de MFI considerado como punto de corte en la técnica de *Labscreen Mixed* en base a los resultados obtenidos por *Labscreen PRA Class I* y *Labscreen PRA Class II*.
- 6.- Comparar los resultados de PRA obtenidos por la técnica Luminex® con resultados previos de PRA por citometría de flujo.
- 7.- Establecer la probabilidad de recibir efectivamente un trasplante según el paciente se encuentre sensibilizado o no sensibilizado.
- 8.- Determinar el porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-MICA asociados o no a la presencia de anticuerpos anti-HLA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a 107 pacientes inscriptos en lista de espera o en proceso de inscripción para trasplante renal, renopancreático, cardíaco o pulmonar, que concurren al Laboratorio de Histocompatibilidad del InCAIMen entre octubre del 2019 y abril del 2020 con la solicitud médica para realización de Cross Match frente a Panel por fase sólida.

Los anticuerpos reactivos frente a panel por fase sólida se realizaron utilizando la metodología Luminex® mediante las técnicas de: *Labscreen Mixed*, y/o *Labscreen PRA Class I* y *Labscreen PRA Class II*. Las muestras utilizadas para la realización de dichas pruebas fueron obtenidas en el laboratorio mediante recolección de sangre en tubo seco estéril a partir del cual se separó el suero tras centrifugación, o bien, recibidas en el mismo provenientes de los centros de diálisis de los pacientes. Dichas muestras séricas fueron incubadas a 56°C durante 30 minutos para lograr la inhibición del complemento presente en la muestra y conservadas a -20°C hasta su utilización. Los procedimientos empleados para la determinación de PRA fueron realizados siguiendo las instrucciones del fabricante.

La técnica utilizada en cada paciente fue seleccionada según los antecedentes previos de PRA. En el caso de pacientes con PRA previos negativos o sin antecedentes se realizó la prueba de *Labscreen Mixed*, usando como punto de corte un valor de MFI de 600. A las muestras cuyos resultados fueron mayores a este punto de corte se les realizó la técnica de *Labscreen PRA Class I* y/o *II* según correspondiere. En aquellos individuos que presentaban resultados previos de PRA positivos, por cualquier técnica empleada con anterioridad, se realizó directamente *Labscreen PRA Class I* y *Labscreen PRA Class II*.

Cabe destacar que para evaluar la presencia de anticuerpos anti-MICA por la prueba de *Labscreen mixed* se conside-

ró como punto de corte valores de MFI superiores a 1000. La información de resultados previos y eventos sensibilizantes fue obtenida de las fichas donde se consignan datos personales y antecedentes clínicos de los pacientes, de la consulta de antecedentes a los centros de diálisis y a partir de datos obtenidos del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA). Los datos se registraron en planillas de cálculo de *Microsoft Excel*.

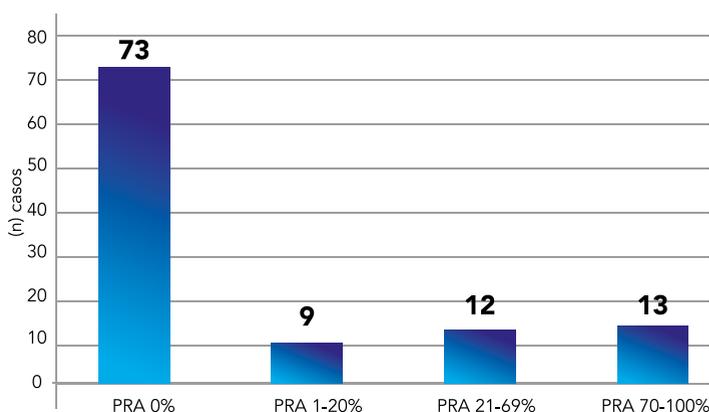
Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (*IBM SPSS Statistics*), tablas y complementos de *Microsoft Excel*. Como medida de asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de *Odds Ratio* (OR). Se calculó correlación, prevalencia, valores predictivos positivos (VPP) y valores predictivos negativos (VPN) del valor de corte para la prueba de *Labscreen mixed*.

RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados (n=107) al momento de concluir el presente, el 94% se encuentran inscriptos en lista de espera para trasplante renal, el 4% en lista para trasplante cardíaco, el 1% para trasplante pulmonar, mientras que el 1% restante en lista de espera para trasplante reno-pancreático.

Setenta y tres pacientes (68,2%) presentaron resultados de PRA de 0%, mientras que, para el resto de la población en estudio, correspondiente a 34 pacientes (31,8%), obtuvimos resultados de PRA para Clase I y/o II mayores a 0%. Considerando la distribución de pacientes en este último grupo, 9 de ellos (26,5%) presentaron valores de PRA menores a 20%, 12 pacientes (35,3%) valores de PRA entre 21 y 69% mientras que 13 pacientes (38,2%) presentaron valores de PRA mayores a 70% (Figura 1).

Figura 1: Distribución de pacientes según resultado de pra
Pacientes agrupados de acuerdo a los resultados de PRA I y/o II. Los mismos fueron obtenidos utilizando tecnología Luminex® (PRA: anticuerpos reactivos frente a panel)



La distribución de los resultados según las pruebas realizadas fue la siguiente: 55 muestras correspondientes al 51,4% del total, fueron testeadas sólo por la técnica de *Labscreen mixed*. Considerando el punto de corte establecido para la técnica, se adjudicó a las mismas un valor de PRA I y II de 0%. Doce pacientes (11,2%) fueron testeados por *Labscreen mixed* y *Labscreen PRA I*. Dos pacientes (1,8%) fueron testeados por *Labscreen mixed* y *Labscreen PRA II*. Siete pacientes (6,5%) fueron testeados por *Labscreen mixed* y *Labscreen PRA I y II*. El resto, 31 pacientes (28,9%) fueron testeados por *Labscreen PRA I y II*, este último grupo de pacientes presentaban antecedentes de positividad para PRA, por lo que no se realizó inicialmente screening de anticuerpos mediante *Labscreen mixed*.

La agrupación de pacientes según el sexo mostró una distribución homogénea, con un 47% de mujeres y 53% de hombres.

Con respecto al porcentaje de positividad de PRA en mujeres (n= 50), el 40% resultó positivo para alguna de las dos clases de anticuerpos. En cuanto a los antecedentes de sensibilización en la cohorte femenina encontramos 10 pacientes con transfusiones previas, 11 con antecedentes de embarazo(s), otras 12 de ellas presentaron ambos antecedentes de sensibilización (transfusión y embarazo), 10 mujeres tuvieron un trasplante previo, mientras que las siete restantes no presentaron antecedentes conocidos de algún evento sensibilizante (Figura 2).

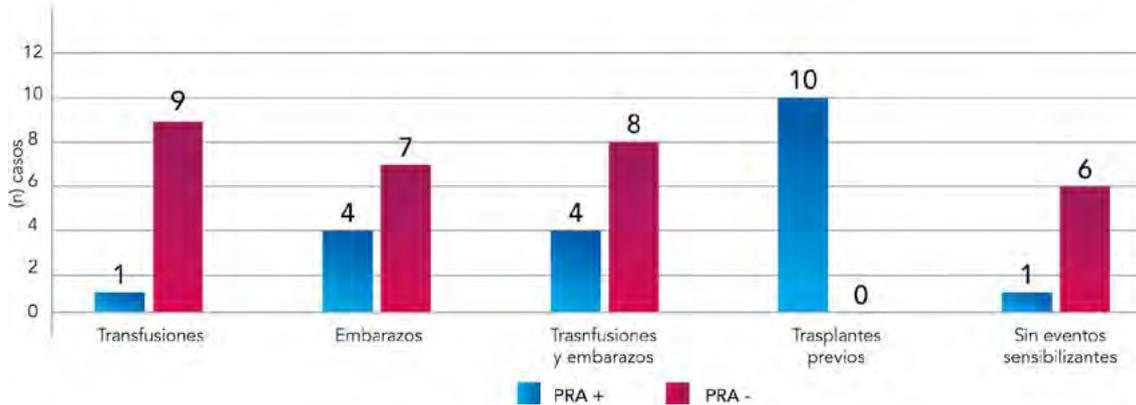
Del total de hombres evaluados (n=57), el 33% de ellos resultó positivo para PRA I y/o II. En relación a los antecedentes de eventos sensibilizantes, 16 hombres presentaban transfusiones previas, 9 habían recibido un trasplante previo, mientras que 32 de ellos, no presentaron antecedentes conocidos de algún evento sensibilizante (Figura 3).

Para determinar si existía relación entre alguno de los eventos sensibilizantes y el posterior desarrollo de anticuerpos anti-HLA, revelados por las pruebas de *Labscreen*, se realizó la prueba de *Odds Ratio* (OR). Analizando por una parte al grupo de mujeres, se obtuvieron los siguientes resultados: pacientes con PRA positivo que recibieron transfusiones con respecto a aquellas que no fueron transfundidas, el valor de OR fue de 0,123 (0.14-1.06); para las que tuvieron embarazos respecto de las que no 0,821 (0.2-3,2); para las que estuvieron sometidas a embarazos y transfusiones respecto de las que no 0,688 (0.18-2.6) y las que habían recibido un trasplante previo el valor de OR fue de 4,00 (2.3-6.8) (Tabla I).

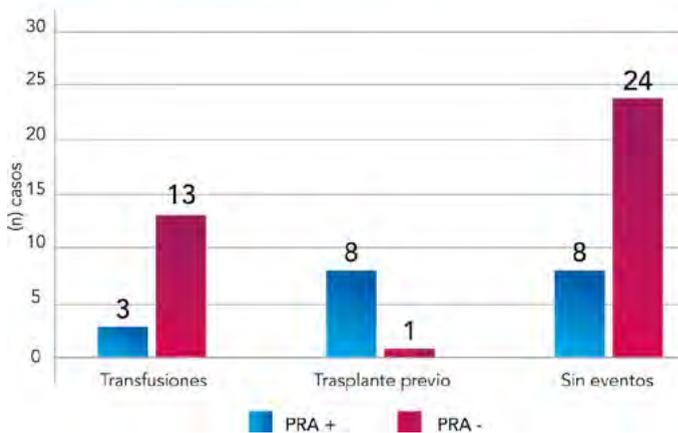
En el grupo masculino, los valores obtenidos fueron: pacientes PRA positivos que recibieron transfusiones con respecto a los que no, el valor de OR fue de 0,629 (0.15-2,60), y para aquellos que habían recibido un trasplante previo fue de 56,00 (5,9-530,0) (Tabla II).

Figura 2: Distribución de resultados de PRA en mujeres, de acuerdo a eventos sensibilizantes

Pacientes mujeres agrupadas de acuerdo a los resultados de PRA I y/o II y a los eventos sensibilizantes. Los resultados de PRA fueron obtenidos utilizando tecnología Luminex® (PRA: anticuerpos reactivos frente a panel)

**Figura 3: Distribución de resultados de PRA en hombres, de acuerdo a eventos sensibilizantes**

Pacientes hombres agrupados de acuerdo a los resultados de PRA I y/o II y a los eventos sensibilizantes. Los resultados de PRA fueron obtenidos utilizando tecnología Luminex® (PRA: anticuerpos reactivos frente a panel)



Se estableció como valor de corte para la técnica *Labscreen mixed* 600 MFI. De las muestras que se procesaron en paralelo por las técnicas de *Labscreen Mixed* y *Labscreen PRA Class I o II*, todas las que tuvieron un MFI por debajo de 600 en la prueba de *Labscreen Mixed* clase I (n=11), tuvieron un resultado de la prueba PRA clase I de 0%.

Además 4 de las 8 muestras que tuvieron un MFI mayor a 600 dieron positividad para anticuerpos de clase I. Algo muy similar se observó en cuanto a los resultados para PRA clase II. Todas las muestras que tuvieron un MFI por debajo de 600 (n=4) tuvieron un resultado de la prueba PRA clase II del 0% y además 4 de las 5 muestras que tuvieron un MFI mayor a 600 dieron positividad para anticuerpos de clase II. A partir de estos resultados se calculó el VPN de la técnica de *Labscreen mixed* respecto de los resultados obte-

nidos en PRA clase I y clase II, dando un valor de 100% en ambos casos. Respecto del VPP, se obtuvo un valor del 50% para *Labscreen Class I* y del 80% para *Labscreen PRA Class II*. A partir de la comparación de los resultados obtenidos en 50 pacientes, los cuales fueron testeados para PRA clase I, por tecnología Luminex® y previamente por citometría de flujo, y aplicando la prueba de correlación de Pearson para ambos resultados, se obtuvo un coeficiente de 0,73 (P<0,01) (Figura IV). En el caso de anticuerpos anti-HLA clase II, de los 52 pacientes que tuvieron resultados por ambas técnicas, el coeficiente de Correlación de Pearson fue de 0,827 (P<0,01) (Figura 5).

Entre los pacientes de nuestra población de estudio que tuvieron oportunidad de participar en uno o más operativos de trasplante (n=37), se evaluó la probabilidad de ser trasplantados según el paciente estuviere sensibilizado o no mediante la prueba de *Odds Ratio*. Del total de 37 pacientes, 28 de ellos presentaban un resultado de PRA menor 20%, recibiendo un trasplante 8 pacientes de este subgrupo.

Los 9 pacientes restantes que participaron de operativos de trasplante presentaban un PRA mayor a 20% (pacientes sensibilizados o hipersensibilizados), y sólo uno de ellos se trasplantó.

De acuerdo a los resultados arrojados por la prueba de OR, se obtuvo un valor de 0,313 (0.33-2.92) oportunidades de recibir un trasplante en pacientes sensibilizados comparado con los no sensibilizados.

Con respecto a los anticuerpos anti-MICA, de las 76 muestras a las que se les realizó la búsqueda de los mismos por la prueba de *Labscreen Mixed*, 70 (92,1%) dieron negativas. Del total de estas muestras, 7 de ellas presentaron PRA I y/o II positivos y 63 PRA negativo. De las 6 muestras con anticuerpos anti-MICA positivas (7,9%), 5 pertenecen a pacientes que no poseen anticuerpos anti-HLA (PRA I y II 0%),

Tabla I
Valor de OR obtenidos en mujeres de acuerdo a eventos sensibilizantes*

	Transfusión(es)	Embarazo(s)	Embarazo + Transfusión	Trasplante previo
OR	0,123	0,821	0,688	4,00
Inferior	0,14	0,2	0,18	2,30
Superior	1,06	3,2	2,60	6,80

*Para un intervalo de confianza del 95%.
Correlación entre la presencia de un evento sensibilizante y el posterior desarrollo de anticuerpos anti HLA en pacientes mujeres mediante OR (Odds Ratio)

Figura 4: Distribución de resultados obtenidos de PRA I

Correlación obtenida comparando en el mismo paciente, los resultados de dos técnicas diferentes para una misma determinación de la prueba de anticuerpos reactivos frente a panel de clase I, utilizando tecnología Luminex® y citometría de flujo (PRA: anticuerpos reactivos frente a panel)

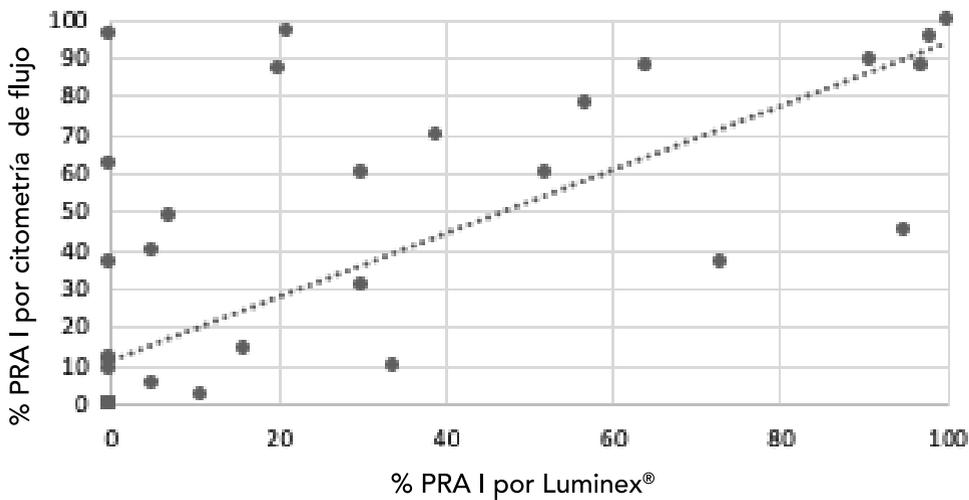


Figura 5: Distribución de resultados obtenidos de PRA II

Correlación obtenida comparando en el mismo paciente, los resultados de dos técnicas diferentes para una misma determinación de la prueba de anticuerpos reactivos frente a panel de clase II, utilizando tecnología Luminex® y citometría de flujo (PRA: anticuerpos reactivos frente a panel)

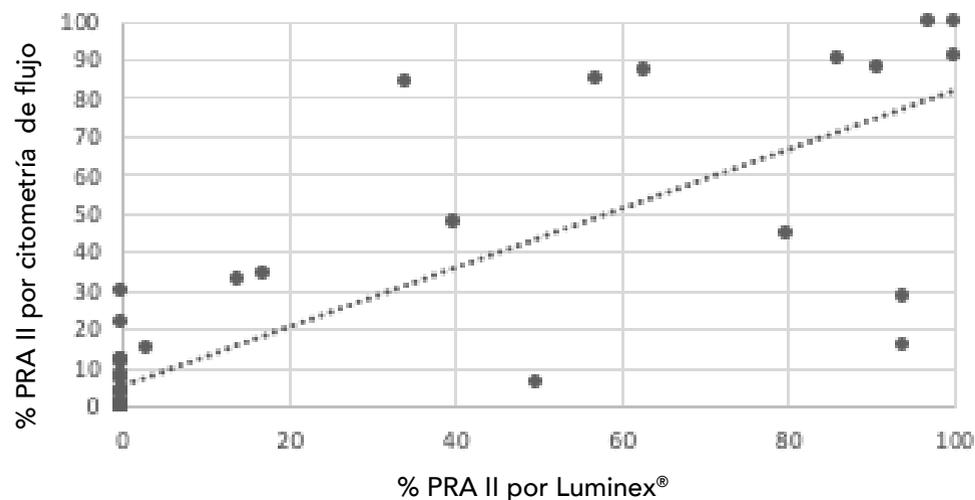


Tabla II

Valor de OR obtenidos en hombres de acuerdo a eventos sensibilizantes*

	Transfusión(es)	Trasplante previo
OR	0,629	56,0
Inferior	0,15	5,9
Superior	2,60	530,0

*Para un intervalo de confianza del 95%.

Correlación entre la presencia de un evento sensibilizante y el posterior desarrollo de anticuerpos anti HLA en pacientes hombres mediante OR (Odds Ratio)

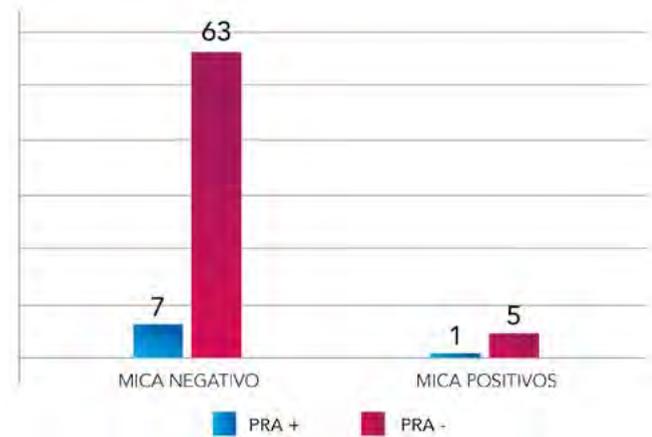
y la restante presentó PRA mayor a 0%. (Figura 6).

Cabe destacar que en 31 muestras no se realizó screening, por lo tanto, no se obtuvieron resultados para los anticuerpos anti-MICA en las mismas. Para determinar la probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-MICA en presencia de algún evento sensibilizante, se realizó la prueba de *Odds Ratio*. Se obtuvo un valor de 1,590 (0,273-9,256). También se evaluó la probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-MICA conjuntamente con anticuerpos anti-HLA. Se obtuvo un OR de 1,8 (0,183-17,68).

DISCUSIÓN

El rechazo es una de las complicaciones más temidas en los pacientes trasplantados, la incidencia global es del 5% al 10% aunque puede tener una incidencia mayor, de hasta un 35%, en grupos de alto riesgo inmunológico, es decir en pacientes que presentan anticuerpos anti HLA. Estos están relacionados directamente con el rechazo mediado por anticuerpos. Por lo tanto, uno de los estudios con mayor relevancia clínica en pacientes que se encuentran en lista de espera, es la caracterización inmunológica a través del porcentaje de reactividad contra panel^[16, 17]

Con el desarrollo de nuevas tecnologías y la introducción de ensayos basados en fase sólida, se ha podido identificar a estos pacientes de riesgo con una alta sensibilidad, llegando incluso a identificar la especificidad de los anticuerpos presentes. En nuestro laboratorio, la mayoría de los pacientes inscriptos o en procesos de inscripción en las distintas listas de espera no se encuentran sensibilizados de acuerdo a los valores de PRA obtenidos. Por otra parte, entre los pacientes que presentan algún grado de positividad, el porcentaje de sensibilizados (PRA de 20 a 70%) e hipersensibilizados (PRA mayor a 70%) es similar, siendo cercano al 40%. Comparando los eventos sensibilizantes con el resultado final de PRA se pudo observar tanto en la cohorte masculina como femenina, que el haber sido sometido a un trasplante previo fue el evento que más estuvo

Figura 6: Resultados de anticuerpos Anti-MICA Según PRAPacientes en quienes se evaluó mediante *Labscreen Mixed* los resultados para Anticuerpos anti-MICA agrupados según PRA positivo o negativo

nado con el desarrollo de anticuerpos anti-HLA I y/o II. En el caso de transfusiones y embarazos, se observó una baja probabilidad de positivizar anticuerpos anti-HLA, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.

La gran limitación de las técnicas basadas en fase sólida es la falta de estandarización, lo que lleva a tener que establecer en cada laboratorio el punto de corte de MFI^[18]. El valor de corte de 600 MFI establecido por nuestro laboratorio en la determinación de *Labscreen Mixed* presentó un alto valor predictivo negativo con respecto a la presencia de anticuerpos anti-HLA, por lo cual en toda muestra en la que se obtenga un valor por debajo de dicho punto de corte se considera que el valor de PRA es igual a 0% sin necesidad de realizar la técnica de *Labscreen PRA*.

Así mismo se observa que 600 MFI como punto de corte tiene un bajo valor predictivo positivo, esto permite pensar que podemos aumentar dicho valor para nuestra población. Sin embargo, para aseverar esta enunciación, deberíamos ampliar la cantidad de datos.

Al comparar los valores máximos de MFI de *Labscreen Mixed* para clase I y II con los porcentajes obtenidos de la prueba *Labscreen PRA class I y II* respectivamente, se observó un alto grado de correlación positiva entre ambas técnicas. De acuerdo a esto, se concluye que mientras mayor sea el MFI máximo observado en la técnica de *Labscreen Mixed*, mayor es el porcentaje de PRA. Esta correlación se ve claramente en valores superiores al punto de corte, ya que valores de MFI por debajo de 600 se correlacionan con PRA de 0% tanto para clase I como para Clase II.

Es importante destacar que los valores de MFI no reflejan el título de anticuerpos presentes, simplemente son una me-

didada cualitativa de la presencia de anticuerpos anti-HLA. Muchas veces los valores bajos de MFI pueden estar asociados con títulos altos de anticuerpos. Este fenómeno se conoce como “efecto prozona”, aunque no es del todo preciso, ya que puede haber múltiples razones por las que los anticuerpos de títulos altos dan valores bajos de MFI. Entre ellos se incluyen la presencia de complemento, impedimento estérico, aglutinación de anticuerpos y presencia de IgM competidoras^[18]. Se han desarrollado diferentes estrategias para contrarrestar estos efectos, incluida la dilución del suero, la descomplementación por calor y el pretratamiento con EDTA. En nuestro laboratorio se realizó la técnica de descomplementación.

Con respecto a la comparación para un mismo paciente entre los resultados de PRA obtenidos por la técnica Luminex® con resultados previos de PRA por citometría de flujo, se observó para los anticuerpos de clase I una correlación muy baja entre ambas técnicas, sin embargo para los anticuerpos de clase II la correlación encontrada fue un poco mayor. Conociendo el comportamiento de ambas técnicas se puede inferir que estos resultados se deben a que se compararon datos de muestras obtenidas en distinto momento. Por otra parte, también es importante destacar que las muestras no fueron tratadas de igual manera, ya que para PRA por Luminex® se usaron muestras previamente descomplementadas eliminando de esta manera el efecto de factores interferentes, no así para PRA por citometría de flujo^[19]. Así, al obtener por Luminex® valores más bajos de PRA que por Citometría de flujo, se infiere una menor especificidad de ésta última técnica lo que conduciría a la obtención de resultados falsos positivos por detección de anticuerpos no HLA. Además, se debe considerar que la distribución y naturaleza de los antígenos HLA que recubren las beads son diferentes para ambos reactivos^[20].

De los pacientes que recibieron un trasplante en el periodo de tiempo estudiado, se observó que los individuos que estaban sensibilizados tuvieron menor posibilidad de acceder a un trasplante respecto a los no sensibilizados. Queda comprobado que la presencia de anticuerpos anti-HLA es una dificultad para que los pacientes accedan al trasplante. Sin embargo, los OR obtenidos no fueron estadísticamente significativos debido a la poca cantidad de datos y a que existen otras variables que pueden influir en la selección de un posible receptor.

En relación a los anticuerpos anti-MICA, la mayoría de los pacientes que presentaron positividad para los mismos tenían PRA 0% por fase sólida. En nuestro trabajo no pudo asociarse con significancia estadística la presencia de estos anticuerpos con algún evento sensibilizante como también lo demuestra Zou et al.^[21], quienes revelaron que las trans-

fusiones de sangre no estaban implicadas en la formación de anticuerpos anti-MICA. Respecto a la asociación entre anticuerpos anti-MICA y la presencia de anticuerpos anti-HLA no se encontró asociación estadísticamente significativa probablemente debido al escaso número de muestras que resultaron positivas para los anticuerpos anti-MICA, a diferencia de lo demostrado por A. Lemy, M. Andrien, K. M. Wissing et al.^[22]. No obstante, sería de interés incluir la pesquisa de anticuerpos anti-MICA ya que los mismos han sido reportados en pacientes con rechazo de órganos en ausencia de anticuerpos anti-HLA^[14].

AGRADECIMIENTOS

Técnica de laboratorio de Histocompatibilidad Alejandra Tantén

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10): (2093-2109).
- [2]. Cicora F, Mos F, Roberti J. Trasplante renal en pacientes con anticuerpos dirigidos contra donante. *Medicina (B. Aires).* 2014; 74(5): (400-403).
- [3]. Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant.* 2012; Article ID 193724.
- [4]. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med.* 2013; 369(13): (1215-1226).
- [5]. Galeas RA, Gomezchico-Velasco R, Valverde S, et al. Anticuerpos anti-HLA y rechazo agudo del injerto renal en los niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2010; 67(6): (492-502).
- [6]. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4): (922-936).
- [7]. Mancilla-Urrea E. El paciente altamente sensibilizado. Alternativas terapéuticas para el trasplante renal. *Rev Invest Clín.* 2005;57(2): (206-212).
- [8]. Toledo N, Tiscornia A, Bengochea M, et al. Monitoreo de anticuerpos HLA en insuficientes renales crónicos en lista de espera uruguayo para trasplante renal 2005. *Rev Med Uruguay.* 2008;24(1): (15-23).
- [9]. Scornik JC, Bromberg JS, Norman DJ, Bhandari M, Gitlin M, Petersen J. An update on the impact of pre-transplant transfusions and allosensitization on time to renal transplant and on allograft survival. *BMC Nephrol.* 2013; 14: (217-228).
- [10]. De-Leo-Cervantes C. Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes. *Rev Invest Clín.* 2005; 57(2): (142-146).
- [11]. Brito-García A, Gutierrez-García F, Trujillo-Alvarez Y, Pena-Fresneda N, Barbería-Torres D, Díaz-Baez N. Anticuerpos anti-HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2012;28(3): (275-281).
- [12]. Zachary A, Lucas D, Detrick B, Leffell M. Naturally occurring interference in Luminex assays for HLA-specific antibodies: Character-

ristics and resolution. *Human Immunology*. 2009;70: (496–501).

[13]. Baranwal AK, Mehra NK. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol*. 2017;8: art 182.

[14]. Chowdhry M, Makroo RN, Singh M, Kumar M, Thakur Y, Sharma V. Role of Anti-MICA Antibodies in Graft Survival of Renal Transplant Recipients of India. *J Immunol Res*. 2018: Article ID 3434050

[15]. Morera Barrios LM, Socarrás Ferrer B, Marcell Rodríguez L, Segura Cádiz F, Bencomo Hernández A. Antígenos MICA y trasplante. *Rev cuba Hematol Immunol Hemoter* 2017; 33(3): 37-41

[16]. Prieto F, Cabañas C, Villagra V. Características de los pacientes en espera de trasplante renal. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, Vol. 13(1) Abril 2015: (49-57)

[17]. Prieto F, Cabañas C, Villagra V. Monitoreo de anticuerpos anti-HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica en lista de espera para trasplante. *Rev Nefrol Diálisis y Traspl* 2016;36(2): (75–81).

[18]. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(8): (1398–407).

[19]. N. K. Mehra, A. K. Baranwal. Clinical and immunological relevance of antibodies in solid organ transplantation. *Int J Immunogenetics*, 2016, 43, 351–368.

[20]. H. M. Gebel and R. A. Bray. HLA Antibody Detection With Solid Phase Assays: Great Expectations or Expectations Too Great? *Am J Transplant* 2014; 14: 1964–1975.

[21]. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1293–300.

[22]. Lemy A, Andrien M, Wissing KM et al. Major histocompatibility complex class 1 chain-related antigen A antibodies: Sensitizing events and impact on renal graft outcomes. *Transplantation*. 2010;90(2):168–

Histocompatibilidad: Pasado, Presente y Futuro.

L. E. Molina ⁽¹⁾, D. G. Cantarella ⁽¹⁾, J. M. Larriba ⁽¹⁾, M. L. Tambutti ⁽¹⁾

(1) Servicio de Histocompatibilidad e Inmunogenética, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El trasplante de órganos sólidos es la terapia de elección en muchas patologías puesto que mejora la sobrevida del paciente y su calidad de vida. No obstante, la presencia de anticuerpos anti-HLA es una barrera para la buena evolución del injerto debido a que son la causa principal del rechazo. El desarrollo de las metodologías para determinar los antígenos HLA y los anticuerpos anti-HLA hizo que la Histocompatibilidad se afianzara como una herramienta clínica. Actualmente, la evaluación inmunológica para predecir el riesgo de rechazo consiste en determinar el número de mismatch HLA entre el receptor y un potencial donante y establecer la presencia de anticuerpos contra antígenos HLA indeseables. Sin embargo, la interpretación de las actuales técnicas para identificar anticuerpos clínicamente relevantes no siempre es clara, siendo necesario considerar múltiples aspectos. El avance en la caracterización de las moléculas HLA a nivel alélico permitió confirmar la presencia de epítopes inmunogénicos, a partir de lo cual surge una nueva tendencia de estudio: el matching de epítopes. El objetivo de esta revisión es describir el desarrollo de las distintas técnicas que permitieron al día de hoy evaluar el riesgo inmunológico del paciente. Además, se busca brindar herramientas para una mejor interpretación de los resultados de las actuales metodologías

Palabras claves: Histocompatibilidad, HLA, DSA, epitopes

ABSTRACT

The therapy of choice for many pathologies is solid organ transplantation since it improves patient survival and quality of life. However, the presence of HLA antibodies is a barrier to a successful graft survival being the main cause of rejection. The development of methodologies to recognize HLA antigens and HLA antibodies made Histocompatibility a well established clinical tool. Currently, immunological evaluation to predict the risk of rejection consists of determining the number of HLA mismatch between a recipient and a potential donor and establishing the presence of antibodies against unacceptable HLA antigens. However, the interpretation of present techniques to identify clinically relevant antibodies is not always clear, and it is necessary to consider multiple aspects. Advances in the characterization of HLA molecules at the allelic level made it possible to confirm the presence of immunogenic epitopes,

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
El presente trabajo no ha recibido beca ni financiación.

Correspondencia:

Lucia E. Molina
lucia.molina@hospitalitaliano.org.ar

from this a new study trend arises: epitope matching. The aim of this review is to describe the development of different techniques that have made it possible to assess the patient's immune risk today. In addition, it seeks to provide tools for a better interpretation of the results of current methodologies.

Keywords: *Histocompatibilidad, HLA, DSA, epitopes*

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos sólidos es la terapia de elección en muchas patologías puesto que mejora la supervivencia del paciente y su calidad de vida. No obstante, la presencia de anticuerpos anti-HLA es una barrera para la buena evolución del injerto. Los anticuerpos anti-HLA son la causa principal del rechazo. En caso de anticuerpos anti-HLA preexistentes, influyen marcadamente en la falla del órgano en los tres primeros meses post trasplante, a diferencia de los anticuerpos “de novo” que son la principal causa del rechazo crónico. En la mayoría de los trasplantes, la pérdida del injerto significa volver a la lista de espera en condiciones desfavorables debido a la sensibilización causada por el trasplante, mientras que en otros trasplantes afecta la supervivencia del paciente.^[1, 2]

El continuo avance de la Inmunogenética hizo posible detectar e identificar los anticuerpos anti-HLA. Lo que pretende esta revisión es describir el desarrollo de las distintas técnicas de histocompatibilidad que permitieron al día de hoy evaluar el riesgo inmunológico del paciente previo al trasplante y su posterior monitoreo. Además, se busca brindar herramientas para una mejor interpretación de los resultados y el uso de las actuales metodologías para comprender las nuevas tendencias de estudio.

Un poco de historia

La primera vez que se describieron los anticuerpos anti-HLA donante específicos fue en la década del '60 cuando Paul Terasaki desarrolló la técnica de microlinfocitotoxicidad dependiente de complemento (CDC) para realizar una prueba cruzada entre el suero del receptor y linfocitos del donante en presencia de una fuente de proteínas del sistema del complemento. Este estudio es el que llamamos actualmente cross match contra donante (XM) y el resultado positivo era pronóstico de rechazo agudo.^[3,4] Su implementación logró eliminar significativamente la incidencia del rechazo hiperagudo y del rechazo acelerado agudo. Esto fue una llave fundamental para establecer resultados satisfactorios luego de un trasplante de órgano sólido e iniciar su aceptación como tratamiento.

El desarrollo de la técnica de cross match contra donante

por CDC (XM-CDC) fue el comienzo de la Histocompatibilidad ya que se podía detectar anticuerpos preexistentes contra el potencial donante, dirigidos contra todo el repertorio antigénico que tienen los linfocitos en su superficie, antígenos HLA y no HLA.

Más tarde se usó la misma técnica con linfocitos de individuos no relacionados, estudio que se denominó cross match contra panel (CMCP) o PRA (del inglés panel reactive antibody), con el fin de evaluar otro aspecto inmunológico como el de estimar contra qué porcentaje de individuos de una población determinada el paciente presenta anticuerpos y así predecir su grado de sensibilización.

Luego se mejoró la técnica con el uso de antigammaglobulina humana (AHG) la cual permite detectar anticuerpos de títulos bajos. El cross match directo con AHG (XM-AHG) se convirtió en la técnica de referencia de los ensayos de histocompatibilidad y se mantuvo así hasta la aparición del cross match por citometría de flujo (XM-FLOW) a mediados de los '80 [5]. Más allá de esto, por mucho tiempo el cross match contra donante y el cross match contra panel fueron los únicos disponibles para evaluar el estado de sensibilización del paciente y el riesgo del trasplante.

El fundamento de esta misma técnica fue la que se utilizó para la tipificación serológica de los antígenos HLA en la que se utilizaron antisueros de especificidad conocida. Posteriormente, se desarrollaron talleres internacionales que han sido clave para la tipificación HLA y el afinamiento de la histocompatibilidad como herramienta clínica. Con el desarrollo de los métodos serológicos y el uso de anticuerpos monoclonales anti-HLA, capaces de reconocer determinadas especificidades antigénicas, se determinaron las asignaciones serológicas. Con el advenimiento de la biología molecular se evidenció la complejidad del Sistema HLA y se comprobó que cada asignación serológica incluía un conjunto de alelos, que se podían diferenciar con la tipificación molecular. Esto promovió el descubrimiento de un gran número de alelos HLA y la necesidad de establecer la nueva nomenclatura hoy vigente, que es asignada por el comité de nomenclatura HLA de la Organización Mundial de Salud. La misma contempla la incorporación de los nuevos alelos que se van descubriendo gracias a la secuenciación^[6,7, 8].

La evolución de esta metodología ha permitido desarrollar técnicas como la NGS (Next Generation Sequencing) que permite el procesamiento de un gran número de muestras en menor lapso y a menor costo obteniendo una alta resolución.

¿Qué son las moléculas HLA?

A pesar del nombre (antígeno leucocitario humano), las moléculas de HLA son glicoproteínas transmembrana que

se expresan en la superficie de todas las células nucleadas. Su función principal es unir péptidos que se han ensamblado desde el citoplasma y presentarlos a los receptores de linfocitos T. Esta función es esencial para el desarrollo de una respuesta inmunológica de protección contra infecciones y tumores.

Los genes que codifican estas proteínas se encuentran en una región del brazo corto del cromosoma 6 que se denomina "Complejo Principal de Histocompatibilidad" (CPH). Para trasplantes se estudian dos clases de moléculas HLA: las de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y las de clase II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). Estos antígenos constituyen el sistema más polimórfico que se conoce en los humanos que es el sistema HLA. Sus genes siguen un esquema de herencia mendeliana y las moléculas se expresan de forma codominante.

Los antígenos HLA de clase I se encuentran en todas las células nucleadas, mientras que las moléculas de clase II solo se encuentran en células presentadoras de antígeno profesionales como son las células dendríticas o los linfocitos B, aunque la expresión también puede inducirse en otras células como las células endoteliales y los linfocitos T activados en el contexto de la inflamación.

Respecto de su estructura podemos observar que ambas están formadas por dos subunidades de síntesis independiente pero que al migrar a la superficie quedan conformadas como una única unidad funcional.

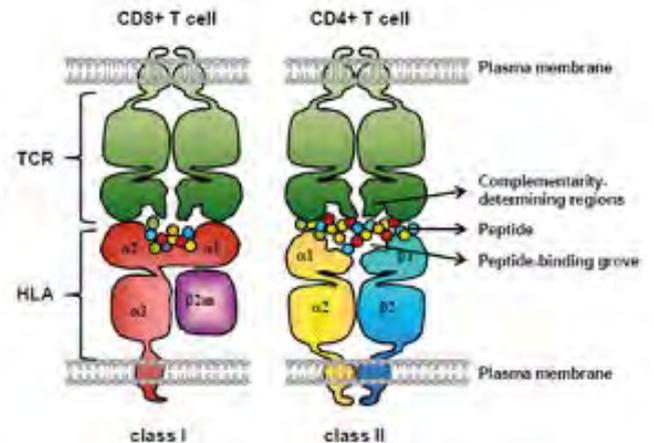
Las moléculas HLA de clase I están formadas por la unión de una cadena polipeptídica α , polimórfica, con una subunidad de microglobulina β_2 constante. Las de clase II se componen de una cadena α y β , ambas polimórficas, excepto la cadena α de HLA-DR de la cual se describieron solo dos variantes proteicas [9]. (Figura 1)

Estas moléculas poseen una estructura en forma de bolsillo o hendidura donde se aloja un péptido proveniente de proteínas citosólicas de la propia célula, virales, tumorales y/o productos de fagosomas, en el caso de las moléculas HLA clase I, mientras que las de clase II alojan péptidos derivados de proteínas que se internalizan en vesículas desde el ambiente extracelular al interior de la célula. El bolsillo es la región más polimórfica y determina el repertorio de péptidos que albergará la molécula, característica fundamental para que cada individuo pueda desarrollar una respuesta ante cualquier noxa. El complejo "molécula HLA-péptido" interactúa con el receptor de linfocitos T (TCR) y presentan los diferentes péptidos producidos para que el linfocito T pueda reconocer antígenos extraños, activarse y desencadenar una respuesta inmunológica con formación de anticuerpos. El Linfocito T reconoce péptidos extraños sólo cuando se presentan en el contexto de las moléculas HLA

Figura 1

Estructura de las moléculas de histocompatibilidad de clase I y clase II. Las moléculas HLA de clase I presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T CD8+, mientras que las moléculas HLA de clase II presentan péptidos a los linfocitos T CD4+.

Gentileza de Raja Rajalingam Phd



propias. Esto es una consecuencia de los procesos de selección clonal que se ha dado durante la maduración de los linfocitos, en donde se permite que solamente sobrevivan los linfocitos que reconocen moléculas HLA propias y a su vez no reconozcan péptidos propios, proceso que se denomina "restricción por el CPH propio". [10]

Alorreconocimiento

En un trasplante de órgano y/o tejido entre miembros genéticamente distintos, pero de la misma especie, el alorreconocimiento es el proceso por el cual el linfocito T del receptor reconoce péptidos provenientes de "moléculas HLA no propias" en el contexto del CPH.

De hecho, las moléculas HLA fueron descubiertas en el marco del trasplante de tejidos entre individuos incompatibles. Este reconocimiento del antígeno HLA del aloinjerto es el evento principal que finalmente conduce al rechazo del injerto. Sin embargo, debemos tener presente que el alorreconocimiento no ocurre sólo en los trasplantes sino en otros eventos sensibilizantes como embarazos y transfusiones [11].

Hay 3 vías de alorreconocimiento descritas: directa, semi-directa e indirecta, ésta última es de particular importancia debido a su papel en la generación de células B productoras de IgG de larga duración. En la vía indirecta la molécula HLA del donante, que se desprende del injerto, es endocitada por una célula presentadora de antígenos del receptor. El alopeptido es presentado al linfocito T CD4+ del recep-

tor, el cual se activa y puede diferenciarse en un linfocito T helper que proporciona ayuda a los linfocitos B en el proceso de activación y diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Además, en este proceso se da la formación de linfocitos B de memoria que pueden circular en un estado inactivo durante décadas, pero ser activados fácilmente por la re-exposición al antígeno estimulante y generar el anticuerpo específico [12,13].

Una vez formados los anticuerpos, los mismos tienen la capacidad de unirse a antígenos HLA del órgano trasplantado y pueden producir injuria tisular donde la activación del complemento culmina con el complejo de ataque a la membrana y destrucción de la misma. Alternativamente, puede suceder un proceso denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) donde el fragmento cristalino (Fc) del anticuerpo se une a receptores activadores de células de la respuesta inmune innata como ser neutrófilos, macrófagos y particularmente células NK que secretan perforinas y granzimas, y producen la apoptosis celular [14].

Puesto que el sistema HLA es el más polimórfico, el resultado será el desarrollo de un gran número de anticuerpos anti-HLA. De esto se desprende la importancia de conocer el grado de incompatibilidad HLA (mismatch HLA) entre receptor y su donante. En trasplante de riñón, estudios colaborativos retrospectivos indican notoriamente que a mayor número de mismatch HLA es peor el progreso del trasplante [15].

La evaluación inmunológica, que determina la histocompatibilidad entre el receptor y un potencial donante, implica múltiples técnicas para determinar si un paciente tiene anticuerpos contra el HLA de un donante específico (DSA) y predecir el riesgo de rechazo contra ese donante. La tipificación molecular completa de los antígenos HLA del receptor y donante es fundamental no solo para conocer el grado de compatibilidad dado por el número de match de antígenos HLA (o a la inversa, número de mismatch de antígenos HLA), sino también para caracterizar posteriormente los DSA. En caso de pacientes ya sensibilizados, es de suma importancia identificar los anticuerpos anti-HLA que serán inaceptables a la hora de asignar un órgano.

Métodos de estudio de anticuerpos anti-HLA

Cross match contra donante (XM): Actualmente se usa para determinar la presencia de anticuerpos preexistentes donantes específicos previo a la realización del trasplante. Detecta anticuerpos anti-linfocitos T y/o anti-linfocitos B. Puede ser realizado por la técnica de CDC y por citometría de flujo.

La técnica de CDC requiere la obtención de linfocitos via-

bles del donante durante todo el procedimiento y evidencia la presencia de anticuerpos DSA fijadores de complemento. Si bien la sensibilidad se ha optimizado con el agregado de antigammaglobulina (XM-AHG), no deja de ser un método de baja sensibilidad y operador dependiente ya que la obtención del resultado es través de la observación al microscopio. Esto llevó a la búsqueda de otras tecnologías de mayor sensibilidad y reproducibilidad.

El cross match por la técnica de citometría de flujo también requiere obtención de linfocitos viables como en CDC, pero la interacción antígeno-anticuerpo se revela mediante el uso de fluorocromos y un citómetro de flujo. Se detectan anticuerpos DSA fijadores y no fijadores de complemento y con mayor sensibilidad que XM-AHG. Además de ser una técnica de mayor sensibilidad, también es semicuantitativa y permite obtener un mayor nivel de reproducibilidad comparado con el CDC. Mediante la utilización del citómetro se elimina la subjetividad de la observación visual al microscopio. Esta técnica es recomendada para pacientes con XM-CDC negativos y que hayan tenido un evento sensibilizante. También, para pacientes hipersensibilizados y mujeres multíparas.

Una desventaja de las técnicas de XM-CDC y XM-FLOW es que los linfocitos presentan en su superficie, no sólo antígenos HLA, sino otros antígenos que son plausibles de unión con inmunoglobulinas circulantes del receptor (como receptores Fc, moléculas de adhesión, etc) y que pueden dar resultados falsos positivos, atribuibles a "anticuerpos no-HLA". Además, hay que tener en cuenta que la expresión de los antígenos HLA en los linfocitos del donante puede encontrarse influenciada por algunos factores inherentes al estado de salud [16,17].

Los autoanticuerpos también pueden dar una falsa reactividad.

Se debe considerar que algunos tratamientos terapéuticos como el Anti-CD20 monoclonal (Rituximab), Timoglobulina, IVIG interfieren en los resultados del XM-FLOW o XM-CDC [18].

Ante la necesidad de independizarse de técnicas que usan células viables, se desarrollaron las técnicas de fase sólida donde los antígenos HLA se pueden aislar y ensamblar en un soporte sólido o matriz. Si bien han demostrado una gran mejora en la sensibilidad y la especificidad para la detección e identificación de anticuerpos anti-HLA, las técnicas celulares siguen vigentes al día de hoy como soporte de los métodos de fase sólida. En trasplante renal es mandatorio realizar un XM, días previos al trasplante. También, ante resultados ambiguos de los métodos de fase sólida, la utilización de XM subrogados (XM con células con tipificación HLA conocida) permiten aclarar las interpretaciones,

aunque a una menor sensibilidad.

Hay dos tipos generales de ensayos disponibles: ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) y ensayos de microesferas que utilizan la tecnología Luminex®, éstos últimos son los de mayor sensibilidad.

El ELISA se realiza en placas de plástico donde los antígenos HLA se encuentran inmovilizados. La presencia de anticuerpos anti-HLA clase I y/o II se evidencian mediante la unión de un segundo anticuerpo que tiene unida una enzima que produce una reacción colorimétrica cuya absorbancia se detecta.

Los métodos que utilizan la tecnología Luminex® se basan en utilizar microesferas de poliestireno (beads), identificadas individualmente por su contenido de fluoróforo. Cada una tiene unidos distintos tipos de antígenos HLA. Luego de la incubación con el suero del paciente se agrega un segundo anticuerpo marcado. El equipo Luminex® tiene dos láseres: uno identifica las microesferas de forma inequívoca mediante un sistema de fluorocromos y el otro identifica la señal del segundo anticuerpo unido. Se obtiene un valor de intensidad de fluorescencia media (MFI).

Los kits de fase sólida disponible para detección y caracterización de anticuerpos anti-HLA son:

-Kits con pool de antígenos HLA clase I y pool de antígenos HLA clase II. Se usan a modo de screening y sólo detectan reactividad.

-Kits con paneles de antígenos HLA I o HLA II, de fenotipos individuales. Es decir, cada microesfera o soporte presenta todos los antígenos HLA clase I o HLA clase II provenientes de una línea celular de un individuo. En estos kits están representados los antígenos más comunes en la población, aunque no todos. Se usa para la realización del cross match contra panel y se obtiene como resultado un valor porcentual que representa la cantidad de individuos de la población contra los cuales nuestro paciente está potencialmente sensibilizado.

-Kits de antígeno HLA aislado, SAB (del inglés single antigen bead). Cada microesfera presenta un antígeno único aislado que ha sido purificado a partir de tecnología ADN recombinante. Se obtiene información de la especificidad antigénica del anticuerpo anti-HLA detectado.

El desarrollo de los métodos de fase sólida ha proporcionado un beneficio significativo para el trasplante. En la etapa pre-trasplante, la identificación de anticuerpos que probablemente produzcan XM positivos ha hecho que el organismo procurador de EEUU (OPTN) y el de Europa (EURO-Transplant) hayan adoptado la realización del virtual cross match (VXM). El mismo requiere la incorporación, en el sistema informático del organismo regulador, de la lista de especificidades de anticuerpos positivos determinados por

SAB, llamados anticuerpos inaceptables. Luego, presupone qué anticuerpos contra antígenos presentes en la tipificación HLA del órgano ofrecido resultarán en un XM positivo. De manera similar, se espera un resultado XM negativo si esos antígenos están ausentes en la tipificación HLA del donante. Esta herramienta no sólo evita la realización física del XM, sino que optimiza asignaciones y tiempos de espera en los operativos de trasplante^[19].

A su vez, el uso del SAB permitió formular el valor calculado de PRA (cPRA) que representa el porcentaje de donantes potenciales que serán rechazados preventivamente debido a la presencia de uno o más antígenos inaceptables. Usando frecuencias de alelos y haplotipos para HLA-A, -B, -C, -DR y -DQB de miles de donantes de cuatro grupos raciales, el OPTN ha establecido un programa para calcular este valor. Esto ha desplazado la realización física de PRA que presentaba una variabilidad inter-laboratorios muy significativa. Un estudio del impacto de la implementación del uso de antígenos HLA inaceptables, para evitar ofertas de órganos que factiblemente darán un XM positivo, reveló el aumento en la eficiencia de la asignación en trasplante renal, y resultó en un aumento significativo en el porcentaje de trasplantes en pacientes altamente sensibilizados^[20].

Herramientas a tener en cuenta para la interpretación de las técnicas de Luminex®:

Valor de MFI: la tendencia natural es de interpretar erróneamente el valor de MFI como una medida cuantitativa, es decir concentración, en lugar de semicuantitativo. El título de anticuerpos es determinado por diluciones seriadas. La dilución a partir de la cual no se detectan más anticuerpos se considera el título de una muestra. La MFI da información de la avidéz del anticuerpo por su antígeno, por lo que no puede utilizarse como título del mismo^[21]. Además, la FDA aprobó los kits disponibles en el mercado como métodos cualitativos.

Varios factores pueden influenciar el valor obtenido de MFI independientemente de la cantidad presente de anticuerpos. La variabilidad intra e inter-laboratorio pueden llevar a movimientos en las MFI que no necesariamente reflejen un aumento de la respuesta inmune. Se ha reportado que la variación en la MFI ha sido de hasta del 62%, especialmente cuando las MFI son bajas, entre 1000 y 3000 MFI. Las fuentes de variabilidad pueden deberse a: cambios de lote de los kits, cambios en la densidad de los antígenos utilizados o en las especificidades usadas, en el reactivo de segundo anticuerpo usado, en la performance del operador, kits de distintos proveedores, etc.^[22]

Valor de corte de MFI: no está definido por los fabricantes el valor a partir del cual una muestra es positiva.

De esto último se desprende que cada laboratorio de histocompatibilidad debe definir, junto con los equipos de trasplante, los valores de corte de MFI para los anticuerpos detectados a fin de identificar los anticuerpos clínicamente relevantes.

Actualmente, hay consenso en considerar valores entre 1000 y 1500 de MFI como óptimos para determinar una especificidad DSA positivo^[23]. Sin embargo, esto no es absoluto y puede verse influenciado por varios artefactos o interferentes como, por ejemplo:

- **Importancia de la evaluación de epítopes compartidos:** las moléculas HLA son altamente polimórficas y las estructuras que son reconocidas por el anticuerpo se denominan epítopes. Cada molécula de HLA contiene múltiples epítopes y muchos de los cuales son compartidos por los distintos alelos HLA. Por lo tanto, un mismo anticuerpo puede estar dirigido contra un epítope presente en varios alelos que componen un grupo de reacción cruzada (GRECs) o CREGs (del inglés cross reactivity groups)^[24].

Identificar patrones de reactividad contra epítopes compartidos permite una asignación precisa de la especificidad. En el SAB, varias microesferas con alelos pertenecientes al mismo GRECs puede resultar en señales débiles, incluso debajo del valor de corte, y si no se realiza un adecuado análisis de GRECs o epítopes compartidos podrían desestimarse los DSA.

- **Efecto prozona:** se llama así a la obtención de valores bajos o indetectables de un anticuerpo que efectivamente está presente en la muestra pero que no es correctamente detectado debido a diferentes fenómenos inhibidores, produciendo una MFI baja o nula y una interpretación errónea. Existen grupos de trabajo que se lo adjudican a la presencia de componentes del complemento que se activan in vitro e inhiben la unión del anticuerpo secundario produciendo un falso resultado negativo. Otros grupos de trabajo sostienen que las IgM son los causantes del efecto prozona al competir con las IgG por la unión a las moléculas HLA, observando un falso negativo. Actualmente, hay varios tratamientos del suero que permiten disminuir este efecto el empleo de ácido etilendiaminotetracético (EDTA), DL-ditiotretitol (DTT), diluciones, ciclos de congelamientos. Estas estrategias permiten evaluar si ese valor de MFI es real o está influenciado por algún artefacto^[25,26].

- **Otros interferentes:** agentes terapéuticos pueden provocar interferencias y han demostrado tener un impacto en los resultados de métodos de fase sólida, como son Timoglobulina, dosis alta de IVIg, Eculizimab y Bortezomib.^[18,27]

- **Repertorio de antígenos utilizados:** cuando el anticuerpo alelo específico buscado no se encuentre en el repertorio de antígenos del kit puede ocurrir que un resultado negativo

no signifique que no haya riesgo inmunológico. El uso de kits de fenotipo que se usa para PRA y el kit de antígeno único (SAB), aunque mínimamente, difieren en la composición de alelos, por lo tanto, son complementarios. Sin embargo, en estos kits no se encuentran representados la totalidad de los alelos posibles en la población, sino los más comunes. Por este motivo, la búsqueda de un anticuerpo contra un alelo poco frecuente, no presente en el kit convencional, puede resolverse con el uso de kits suplementarios que comercializa cada proveedor. Por lo descripto anteriormente se desprende la importancia de disponer de la tipificación HLA completa del donante.

Otros puntos a tener en cuenta en la interpretación de estudios SAB son:

- **Anticuerpos inespecíficos:** existen varios estudios que comprueban la presencia de anticuerpos anti-HLA en hombres sanos sin eventos sensibilizantes previos. Se cree que estos anticuerpos naturales están dirigidos a epítopes encontrados en microorganismos y son cross reactivos con anticuerpos anti-HLA. Ante un evento inflamatorio o infeccioso pueden desarrollarse y modificar el patrón de anticuerpos detectados en SAB. También se ha detectado estas especificidades en pacientes en lista de espera sin historia de eventos sensibilizantes^[28, 29].

La interpretación de estos patrones a veces se facilita si se trata de anticuerpos contra alelos HLA poco frecuente en la población, ya que están descriptos en la bibliografía y además no se encuentran en la tipificación HLA del donante, lo que permite descartar su validez clínica. Pero en otros casos el panorama no es claro, puesto que están dirigidos contra antígenos frecuentes en la población y a veces están presentes en la tipificación HLA del donante. Lo más acertado en estos casos es repetir con una nueva muestra alejada del evento infeccioso y/o realizar un XM-FLOW contra el donante o células subrogadas que presenten dicha tipificación HLA para corroborar dicha especificidad^[30].

- **Anticuerpos anti antígenos desnaturalizados:** suele ocurrir que en el proceso de purificar los antígenos HLA y conjugarlos con las microesferas se produzca un cambio conformacional que exponga sitios de unión críticos.

La unión del anticuerpo a estos antígenos HLA desnaturalizados produce una falsa positividad de SAB, generalmente con MFI altas. Se ha reportado que estos anticuerpos sólo están dirigidos hacia HLA de clase I y no están asociados con sensibilización previa. Reconocer este fenómeno es valioso porque los anticuerpos contra el antígeno desnaturalizado no son clínicamente relevantes. Si bien existen metodologías técnicas para evidenciarlos, lo más acertado es confirmar la especificidad con el kit de fenotipo y reali-

zar el XM-FLOW con el donante o células subrogadas que presenten dicha tipificación HLA [31,32].

- Anticuerpos anti DP y DQ: tanto las cadenas alfa como las cadenas beta de las moléculas HLA-DP y HLA-DQ son polimórficas. En la interpretación de las reacciones positivas de DQ o DP se debe tener en cuenta la posibilidad de especificidades para cualquiera de ambas cadenas. Puede ser posible identificar anticuerpos dirigido a los antígenos de la cadena alfa si todas las microesferas que contienen esa cadena alfa en común dan positivas. Pero el anticuerpo puede estar dirigido contra un epítipo comprendido en ambas cadenas. La especificidad para este tipo de epítipo puede ser difícil de definir con certeza si el panel contiene solo una representación de esa combinación alfa-beta. Se puede confirmar dicha especificidad realizando un XM-FLOW con el donante o células subrogadas que presenten dicha tipificación HLA. [27,32,33]

¿Qué hay de aquí en adelante?

La combinación de las distintas técnicas para detectar anticuerpos, el conocimiento de grupos de cross reactividad serológica, junto con el desarrollo adquirido a nivel molecular, ha generado un nuevo enfoque para evaluar el riesgo inmunológico del trasplante en el diagnóstico clínico [34].

Actualmente, el método para determinar el “grado de compatibilidad de antígenos HLA” entre receptor y su potencial donante es contar el número de mismatch de HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1. Este es un enfoque muy limitado que no tiene en cuenta los mismatch en HLA-C, HLA-DQA, DQB, HLA-DPA, HLA-DPB, DRB3, DRB4 y DRB5. Por lo que últimamente hay un amplio consenso en estudiar el “grado de compatibilidad de epítopos de HLA”, denominado “matching de epítopos HLA”, en lugar de matching de antígenos HLA.

Este enfoque es similar al recuento de mismatch de HLA, ya que se basa principalmente en cuantificar el número de mismatch de epítopos potenciales y, posteriormente, correlacionar ese número de mismatch de epítopos con el desarrollo de DSA de novo (dnDSA) y la supervivencia del injerto.

Pero definamos epítipo en este contexto: un antígeno es cualquier molécula extraña reconocida por el receptor del linfocito B (BCR) o por un anticuerpo. La porción de antígeno que se une al anticuerpo se denomina epítipo o determinante antigénico. La parte del anticuerpo que une el epítipo se llama paratope. Los epítopos pueden ser continuos, o sea un péptido corto de secuencia lineal, o discontinuos con un arreglo de aminoácidos en la superficie de la proteína en un espacio tridimensional de 15 Å.

Los estudios cristalográficos de complejos antígeno-anti-

cuerpo han demostrado que la mayoría de los epítopos son discontinuos.

La especificidad del anticuerpo está determinada por la capacidad del mismo para discriminar entre diferentes antígenos. El estudio más aceptado para identificar epítopos y paratopes es mediante la caracterización de la estructura tridimensional de los complejos antígeno-anticuerpo con metodologías de ingeniería molecular. Sin embargo, en la práctica actual la identificación de especificidades de anticuerpos anti-HLA en sueros de pacientes es mediante el uso de SAB. [35]

El matching de epítopos postula que diferentes HLA, que comparten epítopos individuales, no inducirán una respuesta aloinmune en comparación con los epítopos no coincidentes que sí impulsan una respuesta aloinmune.

Por lo tanto, cuantificar el número de mismatch de epítopos entre donante y receptor es potencialmente un mejor método para determinar el grado de compatibilidad en comparación con mismatch de antígenos HLA para predecir el riesgo aloinmune.

Hay varios algoritmos informáticos disponibles en programas computacionales disponibles, cuya premisa es que no habrá una respuesta aloinmune contra antígenos HLA propios.

El más utilizado, HLA-Matchmaker, fue desarrollado por Rene Duquesnoy, quien definió los eplets como porciones funcionales (dentro del epítipo) esenciales para el reconocimiento por el anticuerpo o el linfocito B y que pueden inducir una respuesta de anticuerpos. Son estructuras muy pequeñas de 3Å y los aminoácidos pueden estar de formas continuas o discontinuas. Este programa cuantifica el número de mismatch de eplets asociado con el antígeno HLA del donante incompatible. [36] Varios grupos han demostrado que a mayor número de mismatch de eplets es mayor la probabilidad de desarrollar DSA “de novo” después del trasplante. (Figura 2).

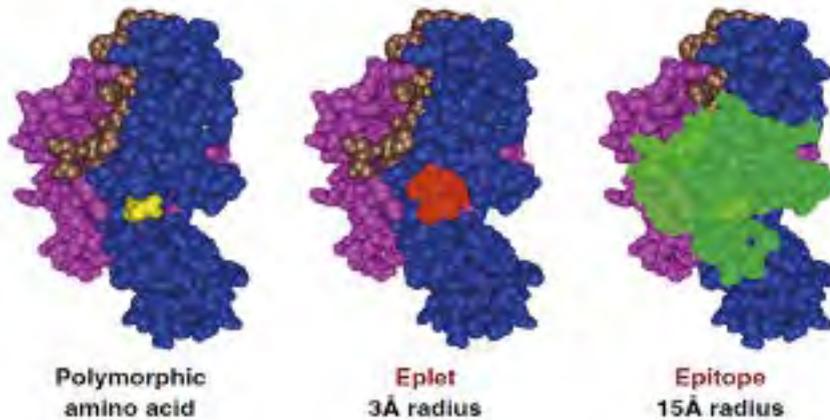
Sin embargo, observaron que no todos los mismatch de eplets desencadenan una respuesta inmune, lo que indica una diferencia en la inmunogenicidad de los de eplet individuales.

Esto ha llevado a evaluar si un antígeno HLA particular puede ser inmunogénico siempre, basándose en el número de mismatch de eplets de HLA, ya que la detección de un anticuerpo anti-HLA contra un antígeno particular no necesariamente revela la capacidad inmunogénica de ese antígeno particular para inducir el mismo anticuerpo en otra persona.

Como los eplets se definen teóricamente, se requiere una verificación experimental para determinar si un anticuerpo realmente puede unirse a un eplet, esto sólo se ha reali-

Figura 2:

Los mismatch HLA producen el aloconocimiento. Un aminoácido (amarillo) presente en el donante y ausente en el receptor es la mínima unidad de mismatch. Un eplet (rojo) representa la menor unidad funcional de la interfase epítope-paratope. El epítope (verde) comprende la región de 15 Å de radio que contiene los distintos eplets. *Am J Transplant.* 2019; 19:1708–1719.



zado para un número limitado de eplets, en HLA de clase I. Actualmente, sólo un subconjunto de los eplets teóricos se ha verificado como inmunogénicos.

Otros enfoques basados en mismatch de aminoácidos y/o propiedades fisicoquímicas de las moléculas de HLA también han demostrado ser útiles para evaluar el riesgo de sensibilización. El software HLA-EMMA compara las secuencias de aminoácidos de HLA clase I y clase II del donante con las secuencias de aminoácidos HLA del receptor. Determina cuales mismatch de aminoácidos probablemente sean accesibles para los linfocitos B del receptor que generarían una respuesta inmune. Para este análisis se usa la tipificación HLA a nivel alélico, pero cuando no es posible este nivel de resolución, el programa usa el alelo más frecuente en la población en estudio definido previamente por alta resolución^[37].

Otro método es el PIRCHE (del inglés Predicted Indirectly ReCognizable HLA epitopes): cuando se produce el aloconocimiento indirecto, un aloantígeno HLA que se desprende del injerto, se procesa en varios péptidos que se presentan en la superficie celular en el contexto de moléculas MHC. Los siguientes pasos culminan en la producción de anticuerpos anti-HLA. El algoritmo computacional PIRCHE predice indirectamente que péptidos derivados del HLA del donante serán reconocibles e inducirán la producción de DSA. Sólo se reportó en receptores de trasplante renal una correlación entre un número de PIRCHE bajo y una detección baja de DSA.^[38]

Al disponer de la tipificación HLA a nivel alélico y de los resultados de SAB, todas estas nuevas herramientas permiten evaluar el mismatch entre el receptor y el donante des-

de diferentes enfoques, y así predecir la respuesta inmune al considerar que un mayor número de mismatch de epítopes conduce a un mayor riesgo de alosensibilización^[39,40]

CONCLUSIÓN

No existe una única técnica para conocer el estado de sensibilización del paciente, como tampoco se lo puede estudiar con una sola muestra. Se debe tener en cuenta que el estudio de anticuerpos de una muestra es como una fotografía de ese momento en particular. Es conveniente usar las técnicas descriptas de forma complementarias.

Es fundamental conocer los eventos sensibilizantes del paciente, esto incluye tipificación HLA de los donantes previos, embarazos y tipificación HLA paternos e identificar los anticuerpos inaceptables históricos. Conocer los posibles interferentes en el suero que pueden arrojar resultados falsos positivos o negativos mejora la interpretación de los resultados.

El análisis de epítopes HLA, mediante distintos programas computacionales, se impone en el estudio de anticuerpos y su correlación con la evolución del trasplante. Esto requiere nuevos enfoques en la tipificación del paciente y su potencial donante que incluyen todos los loci HLA y un nivel alélico de resolución.

En nuestro país, se está implementando la incorporación en el SINTRA de los antígenos inaceptables históricos, determinados por SAB, en pacientes altamente sensibilizados en lista de espera de trasplante. Lo que hace necesario considerar, en un futuro inmediato, analizar la tipificación HLA completa de los donantes en los operativos junto con la información del estudio de SAB del receptor para la asignación.

nación del órgano. Por el momento, una estrategia viable es conservar ADN de donantes fallecidos, para en caso de ser necesario identificar un DSA, realizar la tipificación HLA de loci que no se tipificaron en operativos y corroborar el DSA. Esto implica la creación de biobancos para facilitar el acceso a las muestras de ADN de donantes cadavéricos.

La importancia de conocer la frecuencia de los alelos HLA en las distintas etnias de la población argentina radica, no solo en que permitirá avanzar en la formulación del cPRA y disminuir la variabilidad inter-laboratorios, sino también hacer uso de las herramientas disponibles para el estudio de matching de epítopes.

Actualmente, la tecnología está avanzando en determinar qué mismatch de eplets de HLA son más inmunogénicos, de modo que podamos identificar qué eplets deben evitarse en lugar del número total de diferencias de eplets. Pero dado la amplia reactividad de anticuerpos observada en los receptores después del trasplante con mismatch HLA, se necesitan estudios que examinen la diversidad de eplets en las diversas poblaciones para conocer su inmunogenicidad. Comprender los mismatch permitidos a nivel de epítotope sin duda conducirá al camino para mejorar resultados a largo plazo de los trasplantes.

Bibliografía

- [1]. Terasaki PI and Cai J. Human Leukocyte Antigen Antibodies and Chronic Rejection: From Association to Causation. *Transplantation* 2008; 86:377-383.
- [2]. Cai J and Terasaki PI. Post-transplantation antibody monitoring and HLA antibody epitope identification. *Current Opinion in Immunology* 2008; 20:602–606.
- [3]. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969; 280:735-9
- [4]. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, et al. Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966; 2:662-5.
- [5]. Gebel H and Bray R. The evolution and clinical impact of Human Leukocyte Antigen technology. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2010; 19:598–602
- [6]. Holdsworth R, Hurley C, Marsh S, et al. The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically denied HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens* 2009; 73:95–170.
- [7]. Marsh S, Albert E, Bodmer W, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens* 2010; 75: 291–455.
- [8]. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Viña M, et al. Definitions of histocompatibility typing terms: Harmonization of Histocompatibility Typing Terms Working Group. *Human Immunology* 2011; 72:1214-1216.
- [9]. Abbas A, Litchman A, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular* 6ª Ed. Elsevier 2008.
- [10]. Van Laethem F, Tikhonova A and Singer A. MHC restriction is imposed on a diverse T cell receptor repertoire by CD4 and CD8 co-receptors during thymic selection. *Trends in Immunology* 2012; 33:437-441.
- [11]. Rogers N and Lechler R. Allorecognition. *American Journal of Transplantation* 2001; 1: 97–102.
- [12]. Rock K, Reits E and Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends in Immunology* 2016; 37:724-737.
- [13]. Ali J, Bolton E, Bradley A, and Pettigrew G. Allorecognition Pathways in Transplant Rejection and Tolerance. *Transplantation* 2013; 96:681-688.
- [14]. Resch T, Fabritius C, Ebner S, Ritschl P, and Kotsch K. The Role of Natural Killer Cells in Humoral Rejection. *Transplantation* 2015; 99:1335–1340.
- [15]. Opelz G. and Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007; 84:137–143.
- [16]. Liwski R, and Gebel H. Gebel. Of Cells and Microparticles: Assets and Liabilities of HLA Antibody Detection. *Transplantation* 2018;102: S1–S6
- [17]. Hönger G, Krähenbühl N, Dimeloe S, Stern M, Schaud S, Hess C. Inter-individual differences in HLA expression can impact the CDC crossmatch. *Tissue Antigens* 2015; 85: 260–266.
- [18]. Tait B, Susal C, Gebel H, et al. Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation. *Transplantation* 2013; 95(1):19-47.
- [19]. Claas F, Rahmel A, and Doxiadis I. Enhanced Kidney Allocation to Highly Sensitized patients by the Acceptable Mismatch Program. *Transplantation* 2009; 88(4):447-52.
- [20]. Ceckaa J, Kucheryavayab A, Reinsmoenc N, Lefell M. Calculated PRA: Initial Results Show Benefits for Sensitized Patients and a Reduction in Positive Crossmatches. *American Journal of Transplantation* 2011; 11:719–724.
- [21]. Tambur A, Wiebe C. HLA Diagnostics: Evaluating DSA Strength by Titration. *Transplantation* 2018;102: S23–S30.
- [22]. Schinstock C, Gandhi M, and Stegall M. Stegall. Interpreting anti-hla antibody testing data: a practical guide for physicians. *Transplantation* 2016;100: 1619–1628.
- [23]. Tambur A, Campbell P, Claas F, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR)2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant.* 2018; 18:1604–1614.
- [24]. Rodey G, Neylan J, Whelchel J, Revels K and Bray R. Epitope Specificity of HLA Class I Alloantibodies I. Frequency Analysis of Antibodies to Private versus Public Specificities in Potential transplant Recipients. *Human Immunology* 1994; 39: 272-280.
- [25]. Wang J, Meade J, Brown N, Weidner J and Marino S. EDTA is superior to DTT treatment for overcoming the prozone effect in HLA antibody testing. *HLA* 2017; 89(2):82–89.

- [26]. Schnaidt M, Weinstock C, Jurisic M, Schmid-Horch B, Ender A and Wernet D. HLA antibody specification using single-antigen beads -a technical solution for the prozone effect. *Transplantation* 2011; 92:510–515.
- [27]. Zachary A, Vega R, Lucas D and Leffell M. Chapter 17 HLA Antibody Detection and Characterization by Solid Phase Immunoassays: Methods and Pitfalls. *Immunogenetics: Methods and Applications in Clinical Practice, Methods in Molecular Biology*, vol. 882:289-308.
- [28]. El-Awar N, Terasaki P, Nguyen A, et al. Epitopes of human leukocyte antigen class I antibodies found in sera of normal Healthy males and cord blood. *Human Immunology* 2009; 70: 844 – 853.
- [29]. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee HJ, El-Awar N and Alberú J. "Natural" human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation* 2008; 86:1111–1115.
- [30]. Gombos P, Opelz G, Scherer S, et al. Influence of Test Technique on Sensitization Status of Patients on the Kidney Transplant Waiting List. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 2075–2082.
- [31]. Otten H, Verhaar M, Borst H, et al. The significance of pretransplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leukocyte antigen in kidney transplantation. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 2013; 173: 536–543.
- [32]. Bettinotti M, Zachary A, and Leffell M. Clinically relevant interpretation of solid phase assays for HLA antibody. *Curr Opin Organ Transplant* 2016; 21:453–458.
- [33]. Kiernan J, Ellisona C, and Tinckama K. Measuring alloantibodies: a matter of quantity and quality. *Curr Opin Organ Transplant* 2019; 24:20–30.
- [34]. Mccaughan, J, Xu, Q, and Tinckam, K. Detecting donor-specific antibodies: the importance of sorting the wheat from the chaff. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019; 8(1), 37-52.
- [35]. Cusick M, Jindra P. Human Leukocyte Antigen Epitope Matching in Solid Organ Transplantation. *Clin Lab Med* 2018; 38: 595–605.
- [36]. Duquesnoy R. A Structurally Based Approach to Determine HLA Compatibility at the Humoral Immune Level. *Human Immunology* 2006; 67: 847–862.
- [37]. Kramer C, Koster J, Haasnoot GW, Roelen D, Claas F, Heidt S. HLA-EMMA: A user-friendly tool to analyse HLA class I and class II compatibility on the amino acid level. *HLA*. 2020; 96:43–51.
- [38]. Geneugelijk K, Spierings E. PIRCHE-II: an algorithm to predict indirectly recognizable HLA epitopes in solid organ transplantation. *Immunogenetics: SPECIAL ISSUE 2020: Nomenclature, Databases And Bioinformatics In Immunogen*
- [39]. Kramer C, Roelen D, Heidt S, Claas F. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes is crucial for optimal epitope matching in clinical renal transplantation. *HLA*. 2017; 90:5–16.
- [40]. Tambur A. HLA-Epitope Matching or Eplet Risk Stratification: The Devil is in the Details. *Frontier in Immunology*. 2018; 9: 1-7.
- [41]. Wiebe C, Kosmoliaptsis V, Pochinco D et al. HLA-DR/DQ molecular mismatch: A prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant*. 2019; 19:1708–1719.

Clasificación de Banff. Update 2019

M. F. Toniolo, MD⁽¹⁾

(1) Fellow Brigham and Women's Hospital.

Boston. Patóloga Renal. Centro de Diagnóstico Patológico. Buenos Aires. Argentina.

El XV congreso de Banff, fue realizado en la ciudad de Pittsburgh en el año 2019 en conjunto con la Sociedad Americana de Histocompatibilidad e Inmunogenética.

Se reunieron allí 1253 asistentes, patólogos, inmunólogos, cirujanos, médicos clínicos y genetistas, provenientes de 31 países. El resumen de este encuentro, fue publicado en del 2020 y clarifica especialmente definiciones de Rechazo Celular Crónico- Activo y Rechazo Humoral.

CATEGORIA 1: Biopsia normal o con cambios no específicos.

CATEGORIA 2: Rechazo Humoral

Para diagnosticar Rechazo Humoral, los tres criterios deben estar presentes:

- 1. Evidencia histológica de lesión aguda en el tejido.
 - 2. Evidencia actual o reciente de interacción entre Anticuerpos y Endotelio Vascular.
 - 3. Evidencia serológica de Anticuerpos Donante-Específicos circulantes (DSA contra HLA u otros antígenos)
-
- 1. Evidencia histológica de lesión aguda en el tejido, debe incluir 1 o más de los siguientes hallazgos:
 - Inflamación microvascular ($g > 0$ y/o $ptc > 0$), en ausencia de GN recurrente o de novo. Si existiera concomitantemente, Rechazo celular, infiltrado borderline o infección, $ptc > 1$ solo no es suficiente y g debe ser > 1 .
 - Arteritis transmural o intimal (v)
 - Microangiopatía Trombótica Aguda (en ausencia de otra causa)
 - Necrosis o Injuria Tubular Aguda (en ausencia de otra causa)
 - 2. Evidencia actual o reciente de interacción entre Anticuerpos y Endotelio Vascular, incluyendo 1 o más de los siguientes criterios:
 - Tinción de C4d lineal en capilares peritubulares o médula (vasa recta), C4d2 o C4d3 si se realiza por IF O C4d $>$ o si es por IHQ.
 - Inflamación Microvascular Moderada ($g + ptc > 2$), excluyendo GN de novo o recidiva, aunque en presencia de Rechazo celular, infiltrado borderline o infecciones, $ptc > 2$ NO es suficiente y debe haber $g > 1$.
 - Aumento en la expresión de genes transcritores en la biopsia.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés. El presente trabajo no ha recibido beca ni financiación.

Correspondencia:

María Fernanda Toniolo
mftoniolo@hotmail.com

- **3. Evidencia serológica de Anticuerpos Donante Específicos circulantes (DSA contra HLA u otros antígenos).**

La tinción de C4d o la presencia de transcriptores validados puede sustituir la presencia de DSA, sin embargo se recomienda un exhaustivo testeo buscando anticuerpos HLA y no-HLA. Si estos no aparecen los criterios 1 y 2 deben estar presentes

Rechazo Humoral Crónico-Activo, los tres siguientes criterios deben estar presentes.

1. Evidencia Morfológica de injuria tisular crónica, incluyendo 1 o más de los siguientes puntos:

- Glomerulopatía del Trasplante ($cg > 0$), descartada la presencia de Microangiopatía Trombótica Crónica y la presencia de de Glomerulonefritis Recurrente o de Novo, esto incluye la detección de dobles contornos sólo por Microscopía Electrónica.
- Multilaminación severa de la membrana basal de capilares peritubulares (ptcml1; necesita Microscopía Electrónica).
- Fibrosis Intimal Arterial, excluyendo otras causas, si aparecen leucocitos en la Intima Esclerótica, favorece el diagnóstico de Rechazo Humoral Crónico, si no hubo historia de Rechazo Celular Crónico.

2. Igual al punto 2 de Rechazo Humoral Agudo.

3. Igual al punto 3 para Rechazo Humoral Agudo. Si los puntos 1 y 2 son positivos, se recomienda la búsqueda de Anticuerpos DSA.

Rechazo Humoral Crónico-Inactivo

-
1. $cg > 0$ y /o capilaritis peritubular severa
 2. Ausencia de punto 2 (interacción de anticuerpos con endotelio)
 3. Diagnóstico previo documentado de Rechazo Humoral Agudo o Crónico-Activo con evidencia previa de DSA.

Tinción de C4d sin evidencia de Rechazo

1. Tinción lineal de C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 en técnicas de Inmunofluorescencia o C4d>0 en técnicas de Inmunohistoquímica).
2. Sin evidencia del criterio 1 requerido para Rechazo Humoral Agudo o Crónico-Activo
3. Sin evidencia de alteraciones moleculares, requeridas en el punto 2 de Rechazo Humoral Agudo o Rechazo Humoral Crónico-Activo.
4. Sin evidencia de Rechazo Celular Agudo, Crónico-Activo o Borderline.

CATEGORIA 4: Rechazo Celular

Rechazo Celular Agudo

Grado IA: Inflamación intersticial que compromete >25% de parénquima no esclerosado (i2 o i3) con tubulitis moderada (t2) comprometiéndolo 1 o más túbulos, excluyendo túbulos con atrofia severa.

Grado IB: Inflamación intersticial que compromete >25% de parénquima no esclerosado (i2 o i3) con tubulitis severa (t3) comprometiéndolo 1 o más túbulos, excluyendo túbulos con atrofia severa.

Grado IIA: Arteritis intimal leve a moderada (v1) con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis.

Grado IIB: Arteritis intimal severa (v2) con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis.

Grado III: Arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide presente en la capa media muscular acompañada de mononucleares en la íntima (v3) con o sin inflamación intersticial y /o tubulitis.

Rechazo Celular Crónico-Activo

Grado IA: Inflamación intersticial que compromete >25% de parénquim cortical esclerosado (i-IFTA2 or i-IFTA3) y > 25% del parénquima cortical total (ti2 or ti3) con tubulitis moderada (t2 or t-IFTA2) comprometiéndolo 1 o más túbulos, excluyendo túbulos con atrofia severa. Deben ser descartadas otras causas de i-IFTA.

Grado IB: Inflamación intersticial que compromete >25% de parénquim cortical esclerosado (i-IFTA2 or i-IFTA3) y > 25% del parénquima cortical total (ti2 or ti3) con tubulitis severa (t3 or t-IFTA3) comprometiéndolo 1 o más túbulos, excluyendo túbulos con atrofia severa. Deben ser descartadas otras causas de i-IFTA.

Grado II: Arteriopatía Crónica del Trasplante (fibrosis arterial intimal con células mononucleares inflamatorias y formación de neointima). Este hallazgo puede ser manifestacion de: Rechazo Celular Crónico-Activo, Rechazo Humoral Crónico o de ambos expresados en conjunto.

CATEGORÍA 5: Nefropatía por Poliomavirus

PVN Class 1
pvl 1 and ci 0-1

PVN Class 2
pvl 1 and ci 2-3 o
pvl 2 and ci 0-3 o
pvl 3 and ci 0-1

PVN Class 3
pvl 3 and ci 2-3

Un adecuado espécimen para diagnosticar Poliomavirus debe incluir dos cilindros y una porción de médula. Esta lesión puede coexistir con Rechazo Celular y Humoral grado 2 o 3.

El próximo Congreso den Banff se llevará a cabo este año en la ciudad canadiense de Banff con motivo de celebrar el Trigésimo aniversario de estos Congresos bianuales.

Adequate tacrolimus exposure modulates the impact of HLA class II molecular mismatch: a validation study in an American cohort.

Davis, S., Wiebe, C., Campbell, K., Anobile, C., Aubrey, M., Stites, E., Grafals, M., Pomfret, E., Nickerson, P. and Cooper, J.E. (2021), Adequate tacrolimus exposure modulates the impact of HLA class II molecular mismatch: a validation study in an American cohort. *Am. J. Transplant.*, 21: 322-328. <https://doi.org/10.1111/ajt.16290>

Comentario del artículo por:

J.C. Walther⁽¹⁾

(1) Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, ITAC, Nephrology, CABA, Argentina

ABSTRACT

Clinicians have few tools to predict the risk of alloimmune injury that would guide immunosuppression management in renal transplant patients. We evaluated human leukocyte antigen (HLA)-DR/DQ molecular mismatch to predict de novo donor-specific antibodies (DSAs) during the first year of transplant and explored how differences in tacrolimus exposure may modulate this risk. HLA-DR and -DQ eplet mismatches were determined between 444 donor-recipient pairs in Denver, Colorado between 2007 and 2013. Previously defined mismatch thresholds stratified recipients into low (N = 119), intermediate- (N = 153), and high- (N = 172) risk categories. The area under the curve for DSA at 1 year was 0.84 and 0.82 for HLA-DR and HLA-DQ eplet mismatches, respectively. Compared to low-risk patients, there was a graded increase in risk of DR/DQ DSA in intermediate (HR 15.39, 95% CI 2.01-118.09, $p = .009$) and high-risk (HR 23.81, 95% CI 3.17-178.66, $p = 0.002$) categories. Intermediate- and high-risk patients with a mean tacrolimus <6 ng/ml versus >8 ng/ml had increased risk of DR/DQ DSA at 1 year (HR 2.34, 95% CI 1.05-5.22, $p = .04$). HLA molecular mismatch represents a reproducible, objective, and clinically relevant tool to stratify patients by alloimmune risk and may help guide personalized immunosuppression management.

Desde hace aproximadamente 5 años, los trabajos de Rush, Weibe y Nickerson, determinaron una relación inequívoca entre el riesgo de desarrollo de rechazo y la mayor diferencia entre el DR y DQ del donante y del receptor.^[1, 3]

Sin embargo, encontraron también que el otro factor relevante para el desarrollo de anticuerpos anti-HLA y para presentar rechazo, era los menores niveles de tacrolimus, en la mayoría de los casos por menor adherencia al tratamiento y mayormente en pacientes de menor edad.

Continuando esa línea, este artículo va más allá, tiende a precisar las diferencias más relevantes entre los DR y DQ que implican mayor riesgo de rechazo con la consecuente menor sobrevida del injerto; y que por lo tanto obligan a mantener en mayores niveles y por más tiempo a los inhibidores calcineurínicos.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
El presente trabajo no ha recibido beca ni financiación.

Correspondencia:

Javier C. Walther
javiwalther@yahoo.com.ar

Este artículo tiende a validar sus estudios previos en el sentido de identificar una cantidad determinada de diferencias o mismatch de epletos (MME) entre los DR y DQ del donante contra los DR y DQ del receptor que confieran un mayor riesgo de menor sobrevida del injerto.

En segundo lugar, para estos trasplantes de mayor riesgo de menor sobrevida por mayor MME DR y DQ, busca determinar si mayores niveles de inhibidores calcineurínicos, pueden disminuir ese riesgo y prolongar su sobrevida.

El estudio retrospectivo se desarrolló en mayores de 18 años con trasplante renal o renopancreático, en el Hospital de la Universidad de Colorado entre septiembre de 2007 y diciembre de 2013.

La inmunosupresión incluyó inducción con globulina antitimocítica para los trasplantes con donante vivo no relacionado, para los renopancreáticos, para los receptores con crossmatch calculado contra panel mayor a 20% y para tiempos de isquemia fría mayores a 24 horas. La mayoría recibió como mantenimiento corticoides, micofenolato y tacrolimus. Los niveles de tacrolimus por protocolo fueron 6 a 9 ng/ml de 0 - 3 meses y 5 a 8 ng/ml de 4 - 12 meses.

Se realizaron determinaciones pretrasplante mensuales de anticuerpos anti-HLA.

En el momento del trasplante, se realizó crossmatch por citometría de flujo con sueros de los receptores de no más de 6 meses con respecto al momento del trasplante.

Se estratificó el nivel de MME según el nivel de riesgo de desarrollar anticuerpos específicos contra HLA del donante (DSA) de acuerdo a sus trabajos previos de validación: riesgo bajo hasta 6 MME para DR y hasta 8 MME para DQ, riesgo intermedio hasta 21 MME para DR y de 9 a 14 MME para DQ y riesgo elevado hasta 21 MME para DR y 15 o más MME para DQ.

Después del trasplante, se realizaron determinaciones de DSA, al mes, a los 6 meses, al año y en los eventos de deterioro de función. Se consideró DSA positivo si el MFI era mayor a 500. El tiempo para evaluar el desarrollo de DSA fue hasta 1 año. El seguimiento para el estudio se detuvo si no presentaban DSA hasta la última determinación durante el año o hasta los 13 meses, lo que ocurriera primero. Como niveles de tacrolimus, se tomó el promedio de dosis desde el trasplante hasta el momento de desarrollo de DSA o el de finalización de seguimiento, lo que ocurriera primero. Después, según estos niveles promedio de tacrolimus, se establecieron 3 grupos de pacientes: menos de 6 ng/ml, 6 a 7,9 ng/ml y mayor a 8 ng/ml.

En cuanto a los resultados, después de las exclusiones por criterios, quedaron 444 pacientes para seguimiento (Tabla 1). Los grupos de bajo, moderado y alto riesgo tuvieron 119, 153 y 172 pacientes respectivamente. La edad promedio fue

48 a 49 años. Los grupos estaban bien balanceados, sin diferencias significativas demográficas, etiológicas y tampoco en las características de los donantes cadavéricos, en sus tiempos de isquemia ni en el porcentaje de pacientes con retardo en la recuperación de la función del injerto.

Tampoco hubo diferencias en la inducción, con aproximadamente 50% de pacientes con globulina antitimocítica en cada grupo. Hubo un poco más de pacientes con inducción solo con corticoides en el grupo de menor riesgo pero sin que sea una diferencia significativa.

El 90 % en cada grupo utilizó micofenolato y un poco más del 20% en cada grupo requirió reducción de su dosis.

Sólo el grupo de menor riesgo tuvo un poco más de 40% de pacientes sin mismatch DR + DQ. El mismatch 1 - 2 de DR + DQ es similar en los 3 grupos (alrededor de 40%).

El grupo de 3 - 4 mismatch DR + DQ estuvo pobremente representado en el grupo de bajo riesgo (12%) con respecto al de riesgo intermedio (56%) y al de alto riesgo (66%).

El promedio de dosaje de tacrolimus a los 12 meses fue levemente superior a 7,2 ng/ml en los 3 grupos. Los 3 grupos de dosajes tuvieron el mismo porcentaje de representación en los 3 grupos de riesgo.

Muy pocos pacientes en los 3 grupos tuvieron rechazo celular previo al desarrollo de DSA.

Del total, 18,5% desarrollaron DSA hasta los 12 meses. Así 6% presentaron DSA de novo contra HLA A o B, 2% contra C o DP. Algo más del 10% desarrolló DSA contra HLA - DR o HLA - DQ. De éstos DR / DQ, 42% fueron contra DQ solo, 15% contra DR solo y 20% contra ambos. En este mismo grupo de DSA contra DR/DQ, 15% tuvieron MFI entre 500 - 999, 42% entre 1.000 - 2.999, 30% > 3.000 - 9.999 y 12% 10.000 o más. De los 444 pacientes, 26% fueron de bajo riesgo, 34% intermedio y 38% elevado.

Pero los 47 pacientes con aparición de DSA DR / DQ, 2% era de bajo riesgo, 36% intermedio y 62% elevado.

El riesgo de desarrollar DSA R / DQ era mayor en el grupo de riesgo intermedio (HR 13,92 CI 95 % 1,85 - 104,94 p < 0,001) y más en el grupo de riesgo elevado (HR 21,64 CI 95% 2,94 - 159,38 p < 0,001) con respecto al de bajo riesgo.

Otros factores de riesgo también significativos tuvieron menos peso: mismatch DR + DQ 3 - 4 comparado con 1 - 2 (HR 2,58 CI 95 % 1,34 - 4,97 p = 0,005), menor edad (HR 0,97 CI 95 % 0,95 - 0,99 p = 0,002) y donante cadavérico (HR 2,4 CI 95 % 1,27 - 4,53 p = 0,007).

En un análisis multivariado (Tabla 2), un dosaje promedio de tacrolimus < 6 ng/ml durante los 12 meses, confirió un riesgo mayor de desarrollo de DSA DR / DQ con respecto al dosaje > 8 ng/ml (HR 2,34 CI 95 % 1,05 - 5,22 p = 0,04).

Este riesgo también se acentuó en los pacientes de riesgo intermedio (HR 15,39 CI 95 % 2,01 - 118,09 p = 0,009) y más

Tabla I

Características de la población estudiada agrupada según mismatch HLA

Characteristic	Molecular mismatch risk category			p value
	Low (n = 119)	Intermediate (n = 153)	High (n = 172)	
Age, years	48.66 ± 14.12	49.95 ± 13.37	49.09 ± 13.05	.7158
Male sex, no. (%)	72 (61)	91 (59)	113 (66)	.4672
Ethnicity, no. (%)				.015
Caucasian	98 (82)	96 (63)	122 (71)	
Hispanic	12 (10)	36 (24)	25 (15)	
African American	7 (6)	17 (11)	16 (9)	
Other	2 (2)	4 (3)	9 (5)	
Etiology of native chronic kidney disease, no. (%)				.2381
Diabetes	28 (24)	47 (31)	65 (38)	
Glomerulonephritis	46 (39)	48 (31)	47 (27)	
Hypertension	15 (13)	18 (12)	17 (10)	
Other	30 (25)	40 (26)	43 (25)	
Repeat transplant, no. (%)	17 (14)	10 (7)	9 (5)	.0142
Whole antigen mismatch, no. (%)				<.0001
0 DR +DQ mismatches	50 (42)	0 (0)	0 (0)	
1 - 2 DR +DQ mismatches	55 (46)	68 (44)	58 (34)	
3 - 4 DR +DQ mismatches	14 (12)	85 (56)	114 (6)	
Deceased donor, no. (%)	64 (54)	84 (55)	88 (51)	.7865
Female donor, no. (%)	56 (50)	66 (45)	77 (46)	.7766
Donor age, years	38.89 ± 12.41	40.49 ± 12.55	38.07 ± 13.99	.2622
Cold ischemic time, hours	7.99 ± 10.32	7.87 ± 7.78	8.9 ± 9.72	.5775
Delayed graft function, no. (%)	9 (8)	11 (7)	12 (7)	.982
Induction therapy				.1216
Thymoglobulin, no. (%)	50 (42)	75 (49)	97 (56)	
Steroid only, no. (%)	65 (55)	70 (46)	67 (39)	
Interleukin-2 inhibitor or other, no. (%)	4 (3)	8 (5)	8 (5)	
Antimetabolite therapy				.3226
Mycophenolate, no. (%)	110 (92)	143 (93)	153 (89)	
Mammalian target of rapamycin inhibitor, no. (%)	7 (6)	8 (5)	18 (10)	
History of mycophenolate reduction, no. (%)	26 (22)	32 (21)	40 (23)	.8769
Mean tacrolimus by 12 months (ng/ml)	7.22 ± 1.21	7.25 ± 1.42	7.29 ± 1.3	.8948
Mean tacrolimus by 12 months, no. (%)				.6854
<6.0 ng/ml	16 (13)	25 (16)	25 (15)	
6.0-7.9 ng/ml	76 (64)	90 (59)	97 (56)	
≥8.0 ng/ml	27 (23)	38 (25)	50 (2)	
Acute cellular rejection prior to DSA, no. (%)	5 (4)	7 (5)	13 (8)	.3714

en los pacientes de riesgo elevado (HR 23,81 CI 95 % 3,17 – 178,66 p = 0,002) en ambos casos con respecto a los pacientes de bajo riesgo.

Los hallazgos de este trabajo son similares al de Weibe de 2019 [4]. Más del 50 % de los pacientes de riesgo elevado por

mismatch molecular DR + DQ desarrollaron DSA, con un riesgo 20 veces mayor con respecto al de bajo riesgo.

Muchos estudios previos como el de Gatault ya habían hallado una relación entre niveles bajos de tacrolimus y mayor inflamación subclínica, rechazo agudo y DSAs de

Tabla II

Análisis multivariado para el riesgo de desarrollar DSA al año.

Predictor	Hazard ratio (95% CI)	p value
Molecular mismatch risk category (reference=low risk)		
Intermediate risk	15.39 (2.01-118.09)	.009
High risk	23.81 (3.17-178.66)	.002
Average tacrolimus, months 0-12 (reference ≥ 8.0 ng/ml)		
<6.0 ng/ml	2.34 (1.05-5.22)	.04
6.0-7.9 ng/ml	1.09 (0.54-2.18)	.81
Age at transplant, years	0.96 (0.94-0.98)	.0001
Deceased donor	2.74 (1.47-5.1)	.002

novo^[2]. Incluso en trabajos con suspensión de tacrolimus en pacientes determinados como inmunoquiescentes, muchos presentaron injuria inmune.^[5] Pero para todos los pacientes, el riesgo de desarrollar DSA DQ se relacionó con la mayor cantidad de MME DQ.

También Wiebe ya había demostrado una relación entre niveles bajos de tacrolimus y la aparición de DSA en pacientes de mayor mismatch eplet ^[1]. En general, toda la línea de estos trabajos coincide en destacar el riesgo elevado de desarrollo de DSA en pacientes con mayor MME DR + DQ con niveles bajos sostenidos de tacrolimus.

También los episodios de rechazo celular agudo disminuyen la supervivencia de los injertos incluso independientemente del desarrollo de DSA.^[6,7]

En este trabajo no se analizaron los hallazgos histológicos de rechazo, pero sí en los trabajos anteriores de Wiebe, ya se había encontrado una correlación entre la cantidad y la severidad de los episodios de rechazo y los mismos mismatch moleculares de HLA.^[8]

En conclusión, este estudio valida el mismatch molecular simple o eplet de HLA DR y HLA DQ como factor de riesgo objetivo reproducible y biomarcador para valorar la respuesta inmune y para establecer los niveles óptimos necesarios de inmunosupresión.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, et al. Class II eplet mismatch modulates tacrolimus trough levels required to prevent donor-specific antibody development. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3353–3362.
- [2]. Gatault P, Kamar N, Büchler M, et al. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low-immunological-risk kidney transplant

recipients increases risk of rejection and appearance of donor-specific antibodies: a randomized study. *Am J Transplant.* 2017;17:1370–1379.

[3]. Wiebe C, Nickerson P. Human leukocyte antigen mismatch and precision medicine in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23:500–505.

[4]. Wiebe C, Kosmoliaptis V, Pochinco D, et al. HLA-DR/DQ molecular mismatch: A prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant.* 2019;19:1708-1719.

[5]. Hricik DE, Formica RN, Nickerson P, et al. Adverse outcomes of tacrolimus withdrawal in immune-quiescent kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:3114-3122.

[6]. Hoffman W, Mehta R, Jorgensen DR, et al. The impact of early clinical and subclinical T Cell-mediated rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 2019;103:1457-1467.

[7]. Bouatou Y, Viglietti D, Pievani D, et al. Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2019;19:1972-1988.

[8]. Wiebe C, Rush DN, Gibson IW, et al. Evidence for the alloimmune basis and prognostic significance of Borderline T cell-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;00:1-10.

Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal

Tönshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, et al. Am J Transplant. 2021;21:123–137.

Comentario del artículo por:

C. Bassani ⁽¹⁾

(1) Equipo de Trasplante Renal Salta, Jefe de Equipo de Trasplante Renal en Pediatría

ABSTRACT

CRADLE was a 36-month multicenter study in pediatric (≥ 1 to <18 years) kidney transplant recipients randomized at 4 to 6 weeks posttransplant to receive everolimus + reduced-exposure tacrolimus (EVR + rTAC; $n = 52$) with corticosteroid withdrawal at 6-month posttransplant or continue mycophenolate mofetil + standard-exposure TAC (MMF + sTAC; $n = 54$) with corticosteroids. The incidence of composite efficacy failure (biopsy-proven acute rejection [BPAR], graft loss, or death) at month 36 was 9.8% vs 9.6% (difference: 0.2%; 80% confidence interval: -7.3 to 7.7) for EVR + rTAC and MMF + sTAC, respectively, which was driven by BPARs. Graft loss was low (2.1% vs 3.8%) with no deaths. Mean estimated glomerular filtration rate at month 36 was comparable between groups (68.1 vs 67.3 mL/min/1.73 m²). Mean changes (z-score) in height (0.72 vs 0.39; $P = .158$) and weight (0.61 vs 0.82; $P = .453$) from randomization to month 36 were comparable, whereas growth in prepubertal patients on EVR + rTAC was better ($P = .050$) vs MMF + sTAC. The overall incidence of adverse events (AEs) and serious AEs was comparable between groups. Rejection was the leading AE for study drug discontinuation in the EVR + rTAC group. In conclusion, though AE-related study drug discontinuation was higher, an EVR + rTAC regimen represents an alternative treatment option that enables withdrawal of steroids as well as reduction of CNIs for pediatric kidney transplant recipients.

COMENTARIO

Se acepta aun hoy que los regímenes de empleo habitual basados en inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticosteroides, no han logrado detener la declinación de la función del injerto renal que ocurre con el paso del tiempo y por lo tanto mejorar la supervivencia del aloinjerto pediátrico^[1]. Tampoco lograron superar el deficiente crecimiento de los niños ni evitar las frecuentes alteraciones metabólicas. Con eso en mente, en enero de 2021, American Journal of Transplantation publicó un trabajo multicéntrico, prospectivo y randomizado dirigido por Burkhard Tönshoff

del Hospital Universitario de Heidelberg, Alemania, en el que participan reconocidos servicios de Nefrología Pediátrica de Europa, Norte América, Sudamérica y la India.^[2] Concebido como la prolongación en el tiempo de los controles registrados a los 12 meses en un trabajo ya publicado^[3], su título, "Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal", sugiere la intención de los autores de proponer una alternativa terapéutica en reemplazo de la universalmente vigente, evaluando un régimen que evite el

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
El presente trabajo no ha recibido beca ni financiación.

Correspondencia:

Carlos Bassani
cbassani@transplantesalta.com

efecto adverso de los corticosteroides sobre el crecimiento y la idoneidad de everolimus (EVR) para disminuir la sobreexposición a los Inhibidores de la calcineurina, en un intento por disminuir la nefrotoxicidad y prolongar la vida del injerto.

La hipótesis propuesta parte de la comprobación por trabajos previos,^[4, 5, 6] de que la eliminación de los corticoides es posible sin grandes complicaciones inmunológicas y con buenos resultados en cuanto a crecimiento, a lo que se suma la reciente confirmación en adultos de que EVR asociado tacrolimus (TAC) permite disminuir la dosis de este sin afectar su nivel de actividad.^[7, 8] Trabajos similares se habían desarrollado en niños, pero con ciclosporina,^[9] y los resultados preliminares fueron prometedores.

El diseño del trabajo se definió en la primera etapa de CRADLE (ver cita 2). Después del trasplante de riñón de novo, los receptores pediátricos (RP) entraron en un período

de pre-inclusión de 4 a 6 semanas, durante las cuales todos recibieron micofenolato mofetil (MFM) + dosis estándar de TAC (sTAC) + esteroides. Luego, los RP se asignaron al azar a (1) cambiar a EVR (2 mg/m²/dosis en busca de niveles entre 3 y 8 ng/ml) + dosis reducida de TAC (rTAC, n=52) (buscando niveles de 4 a 6 ng/ml hasta el mes 4 post-trasplante y luego 2 a 4 ng/ml), con retiro de esteroides seis meses después del trasplante, o (2) continuar con MFM + sTAC + esteroides (n=54). La conclusión a los 12 meses fue que EVR + rTAC mantienen la eficacia inmunosupresora y preservan la función renal.

En la segunda etapa de CRADLE, motivo de este análisis, se comunican los resultados obtenidos a los 36 meses con énfasis en la evolución de la talla y el desarrollo puberal (ver tabla I):

Tabla I

ITEM	EVR + rTAC	MFM + sTAC	DIFERENCIA
RACB	5	5	No significativa
Pérdida del injerto	1	2	No significativa
Muerte	0	0	No significativa
Rechazo humoral	0	2	No significativa
DSA de novo	4	10	No significativa
Función Renal	68.1 ml/min/1.73	67.3 ml/min/1.73	No significativa
- Adolescentes	Leve disminución	Leve disminución	No significativa
- Preadolescentes	Disminuida	Disminuida	No significativa
Interrupción del trat.	42.3 %	25.9 %	Significativa
Interrupción por EA	34.6 %	16.7 %	Significativa
IFTA	11	7	No significativa
Colesterol total	Aumentado	Disminuido	-
HDL	Disminuido	Disminuido	-
LDL	Aumentado	Disminuido	-
Triglicéridos	Disminuido	Disminuido	-
NODAT	2	2	No significativa
PTLD	2	1	No significativa
Infección por VEB	21.2 %	9.3 %	Significativa
Infección por CMV	7,7 %	16,7 %	Significativa
Neutropenia/infección	5,8 %	20,4 %	Significativa

RACB: rechazo agudo controlado por biopsia. EA: eventos adversos

Sin diferencias en la eficacia inmunosupresora y preservación de la función renal, EVR + rTAC ofrece un mayor aumento en la estatura ($p = 0.05$) y menor aumento del IMC en niños prepúberes. El desarrollo puberal y los niveles hormonales fueron similares en ambos grupos de tratamiento independientemente del sexo. La hipertensión arterial disminuyó en ambos grupos de tratamiento, pero la proporción de hipertensos disminuyó solo en el grupo de MMF + sTAC. La incidencia de eventos adversos, incluidas las infecciones, fue comparable entre los grupos, pero la tasa de interrupción del tratamiento fue mayor en el grupo de EVR + rTAC, como también la incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento. La incidencia de infecciones fue leve, pero no significativamente mayor en el grupo EVR + rTAC. No hubo diferencias en la incidencia de infección por BKV, la infección por CMV fue baja y menos frecuente en el grupo EVR + rTAC, grupo en el que la incidencia de VEB fue significativamente mayor, siendo no obstante la incidencia de PTLD similar en ambos grupos.

Los autores asumen que el seguimiento de tres años a un grupo de niños con bajo riesgo inmunológico, demostró que el régimen de EVR + rTAC y la suspensión temprana de esteroides proporciona a mediano plazo una eficacia, función renal y seguridad comparables con el esquema convencional (MMF + sTAC + esteroides). Por lo tanto, los resultados no alcanzan para demostrar un beneficio sobre la función renal de la dosis reducida de TAC, uno de los objetivos propuestos. Especulan que el fracaso puede responder a que, por razones ajenas al diseño, los niveles de TAC no alcanzaron las diferencias planeadas (los pacientes recibieron dosis máximas en el grupo EVR + rTAC y mínimas en el de MMF + sTAC + esteroides).

Enfatizan también el hecho de que los preadolescentes crecen significativamente más con el régimen evaluado (EVR + rTAC), cuando en realidad la diferencia alcanzada ($p=0.05$) requiere que con un mayor número de casos aumente la significancia (se ratifique la tendencia) para justificar el reemplazo del tratamiento "gold standard". Especialmente teniendo en cuenta que la interrupción del tratamiento por causa de los efectos adversos fue significativamente mayor que en el grupo de MMF + sTAC + esteroides, y la dislipemia, la tendencia a la hipertensión arterial y la incidencia de IFTA también, aunque no en forma significativa.

Son, en cambio, datos favorables para tener en cuenta, el mejor IMC alcanzado por los niños prepúberes en el grupo de EVR + rTAC con retiro de los esteroides y la posibilidad

de que con un seguimiento más prolongado alcance significancia la menor formación de Anticuerpos Donante Específicos de novo y se ratifique la tendencia a sufrir menos rechazos agudos en este grupo (Tabla I).

Por otro lado, los resultados obtenidos destacan que EVR no tiene efecto perjudicial sobre el crecimiento, diferenciándose claramente de sirolimus que registró crecimiento reducido de los pacientes en un estudio observacional multicéntrico,^[10] y además ofrece una frecuencia de rechazos y de PTLD inaceptables.

En Argentina la mayoría de los centros de trasplante pediátricos emplean el esquema MMF + sTAC + Esteroides. Para trasladar los resultados de CRADLE a nuestros pacientes debe tenerse en cuenta, además de los datos apuntados, que la mayoría de los niños evaluados eran blancos, y fueron excluidos del estudio los pacientes con alto riesgo inmunológico. Debe considerarse además que el tamaño de la muestra dificultó la comparación de eventos de baja frecuencia como PTLD. Otro tema para tener en cuenta es el de los costos ya que en Argentina el tratamiento con EVR es alrededor de 20% más costoso.

A partir de la difusión del trabajo de Tönshoff por American Journal of Transplantation, seguramente existe un nuevo esquema inmunosupresor para emplear en niños, basado en EVR. Sin embargo, considero prudente, por un lado esperar resultados al respecto de nuevos trabajos efectuados por investigadores independientes, ya que CRADLE fue patrocinado por la industria (la mayoría de los investigadores pertenecen al laboratorio que produce EVR), y por otro verificar si con la evolución en el tiempo de los niños investigados se dilucidan favorablemente los dos temas que justificaron el estudio: el papel de la dosis reducida de TAC sobre la función renal a largo plazo y los beneficios en el crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Chua A, Cramer C, Moudgil A, et al. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: the 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant*. 2019;23(8):e13579.
- [2]. Tönshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, et al. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021;21:123-137. <https://doi.org/10.1111/ajt.16005>
- [3]. Tönshoff B, Ettenger R, Dello Strologo L, et al. Early conversion of pediatric kidney transplant patients to everolimus with reduced tacrolimus and steroid elimination: results of a randomized trial. *Am J Transplant*. 2019;19(3):811-822.

[4]. Grenda R, Watson A, Trompeter R, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010;10(4):828-836.

[5]. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2719-2729

[6]. Webb NJA, Douglas SE, Rajai A, et al. Corticosteroid-free kidney transplantation improves growth: 2-year follow-up of the TWIST randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015;99(6):1178-1185.

[7]. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from TRANSFORM study. *Am J Transplant.* 2019;19(11):3018-3034.

[8]. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1979-1991.

[9]. Pape L, Lehner F, Blume C, Ahlenstiel T. Pediatric kidney transplantation followed by de novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine A, and steroid elimination: 3-year data. *Transplantation.* 2011;92(6):658-662.

[10]. González D, García CD, Azócar M, et al. Growth of kidney-transplanted pediatric patients treated with sirolimus. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(6):961-966.

Vacunas contra COVID-19 en Pacientes con Trasplante de Órgano Sólido

Comisión de Infecciones en Trasplante de Órgano Sólido

La mayoría de los candidatos y receptores de trasplantes, están incluidos en la categoría de "personas con alto riesgo de desarrollar COVID severo debido a condiciones médicas subyacentes".

En este momento no hay datos disponibles para establecer la seguridad y eficacia de las vacunas en esta población, dado que no han sido incluidos en los estudios hechos hasta la fecha.

Sin embargo, hay datos que permiten inferir la seguridad de estas vacunas en pacientes con TOS.

Las vacunas inactivadas, las de subunidad de proteína recombinante o partículas virus-like son consideradas seguras para la población de pacientes trasplantados.

Las vacunas de partículas virus-like se han usado por décadas en programas de vacunación en trasplante: vacunas contra influenza, hepatitis B y HPV. Las vacunas basadas en RNA (BioNTech/Pfizer, Moderna) y la de vectores virales no replicantes (Oxford/AstraZeneca, Gamaleya) también son consideradas seguras, pero nunca se han utilizado en el escenario del trasplante. Ninguna de las vacunas mencionadas utiliza como antígeno a virus vivos, por lo tanto es improbable que tengan un riesgo adicional.

Como con otras vacunas estos pacientes pueden tener respuesta subóptima, así que se les debe recalcar la importancia de mantener todas las medidas de protección luego de la vacunación: uso de máscaras/barbijos, higiene de manos y distancia social.

Ante esta presunción de seguridad, y en base a guías previas de vacunación para pacientes con TOS, se recomienda que todos los pacientes trasplantados y sus convivientes reciban las vacunas cuando estén disponibles. Lo ideal sería administrarlas cuando se encuentran en lista para Tx.

Es importante evaluar los riesgos y beneficios de ser vacunados. Mientras que como mencionamos, no existen datos de vacunación contra COVID en TOS, es razonable anticipar que la vacuna dará beneficio. Los pacientes trasplantados tienen peor evolución de la infección por SARS-CoV-2 comparado con pacientes no trasplantados, por comorbilidades y/o inmunosupresión. Entonces los beneficios de la vacunación sobrepasarían cualquier riesgo teórico, especialmente en pacientes que viven en sitios donde la transmisión del virus continúa en alto nivel.

Se recomienda fuertemente que el personal de salud y los convivientes y familiares sean también vacunados para

proteger a los pacientes.

Será necesaria la vigilancia para determinar si la inmunidad protectora inducida no se asocia con un aumento de riesgo de rechazo o con el desarrollo de (GVHD).

La mayoría de los organismos oficiales y sociedades científicas del mundo, recomiendan que los pacientes trasplantados de órgano sólido reciban las vacunas contra COVID 19, aunque aún no se hayan realizado estudios en esta población.

Estas recomendaciones podrán llevarse a la práctica cuando las vacunas estén disponibles, según decisión del Ministerio de Salud de la Nación.

BIBLIOGRAFÍA

[1]. Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

[2]. Dooling K, McClung N, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 3 December 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6949e1>

[3]. Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Vaccines. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html>

[4]. American Society of Transplantation. COVID-19 Vaccine FAQ Sheet (updated 12/24/2020). https://www.myast.org/sites/default/files/2020%2012%2024%20COVID19%20VACCINE%20FAQS_CLEAN-v2.pdf

[5]. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. <https://ishlt.org/covid-19-information>

[6]. The Transplantation Society. Transplant Infectious Diseases. TID COVID-19 Guidance Focused Review: SARS-CoV-2 Vaccines in Transplant Recipients. https://tts.org/index.php?option=com_content&view=article&id=749&Itemid=140

[7]. Position Statement on Vaccination for COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients (adults, children and young people) 18th December 2020. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/12/December-2020-BTS-position-statement-vaccination-in-solid-organ-transplant-recipients-FINAL-002.pdf>

[8]. Priority groups for coronavirus (COVID-19) vaccination: advice from the JCVI, 2 December 2020. Advice from the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) on the groups that should be prioritised for vaccination. <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020>

[9]. Posicionamiento de GESITRA-IC/SEIMC/REIPI respecto a la vacunación frente a SARS-CoV-2 en receptores de trasplante de órgano sólido. <https://www.-seimc.org/documentos-cientificos/recomendaciones-institucionales>.

Eventos de Interés



 19 al 22 de mayo, 2021
**Congreso Argentino de Trasplantes
SAT 2021 - Virtual**
Buenos Aires, Argentina
www.trasplantes.com.ar

 20-21 de Mayo 2021
**2do Congreso Argentino de Trasplante
Hematopoyético y Terapia celular (GATMO.TC).**
Buenos Aires. Argentina.
Más información: www.gatmo.com.ar

 31 de Mayo al 04 de Junio, 2021
**6th World Congress of The Tissue
Engineering and Regenerative
Medicine International Society (TERMIS2021)**
Maastricht, the Netherlands
www.termis.org/wc2021

 05 al 09 de Junio, 2021
**American Transplant Congress 2021
(ATC) virtual**

 Junio 30 al 03 de Julio, 2021
**17th Congress of the Intestinal
Rehabilitation and Transplant Association
(CIRTA 2021) TTS Official Section Meeting**
Auckland, New Zealand
www.tts.org/irta

 11 al 14 de Septiembre, 2021
**11th Congress of the International
Pediatric Transplant Association . IPTA 2021**
TTS Official Section Meeting
Prague, Czech Republic
www.tts.org/ipa

 30 de Septiembre al 1 de Octubre, 2021
**25th Annual Congress of the Society
of Paediatric Liver Transplantation
SPLIT 2021**
TTS Official Section Meeting
Pittsburgh, PA, USA

 17 al 20 de Octubre, 2021
**International Transplantation
Science Meeting (ITS 2021)**
Co-organized by TTS-AST-ESOT
San Diego, CA, USA

 04 al 06 de Noviembre, 2021
**ISODP 2021
16th Organ Donation Congress**
TTS Official Section Meeting
Las Vegas, NV, USA



SOCIEDAD ARGENTINA
DE TRASPLANTES



Becas SAT 2021

Becas de Investigación en Trasplantes

Llamado

La Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT) llama a concurso para el otorgamiento de 2 becas de investigación a médicos u otros profesionales de la salud a desarrollar en centros o laboratorios de trasplante de Argentina.

Las becas en investigación tienen como objetivo principal facilitar el desarrollo de trabajos de investigación clínica en las distintas áreas de los trasplantes de órganos, con la finalidad de contribuir a la investigación local, a la capacitación del Becario en aspectos teórico-prácticos y normativos de la investigación científica o tecnológica.

Podrán optar a las becas los profesionales menores de 40 años, al 31 de diciembre del año en que se postula, graduados en una Universidad pública o privada del país debidamente acreditado, que se encuentren desarrollando una actividad asistencial vinculada al trasplante de órganos y que sean socios de la SAT al momento de postularse.

El Becario deberá presentar, junto a la solicitud, a un Director de Beca, quien también deberá enviar su curriculum.

Se evaluarán los siguientes ítems:

- Aporte al conocimiento en trasplante,
- Originalidad,
- Claridad en fijar el objetivo,
- Diseño del Trabajo

El monto total de las Becas son: Primer puesto: \$ 240000 y Segundo puesto de \$120000

El monto en pesos será pago al Becario en 3 (tres) cuotas: la primera (40%) al inicio del período de aplicación de la beca, una segunda (40%) al momento del primer informe parcial de la investigación (mes 4 a 6 del período de beca), y una última (20%) al momento de presentar el resultado final de la investigación

El aspirante deberá inscribirse por correo postal, electrónico remitiendo los formularios correspondientes que figuran en la página Web de la SAT (www.sat.org.ar) debidamente cumplimentados con una nota personal y el aval del Jefe de programa de trasplante donde se realizará la investigación.

Dicho formulario incluirá sus antecedentes personales, títulos y trabajos realizados. En todos los casos será necesaria la aprobación escrita del Comité de ética de la institución o en un Comité de ética independiente.

Fecha Límite de presentación: 30 de Abril 2021

REGLAMENTO

Artículo 1. La Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT) otorgará becas de investigación a médicos u otros profesionales de la salud a desarrollar en centros o laboratorios de trasplante de Argentina.

Artículo 2. Las becas en investigación tienen como objetivo principal facilitar el desarrollo de trabajos de investigación clínica en las distintas áreas de los trasplantes de órganos, con la finalidad de contribuir a la investigación local, a la capacitación del Becario en aspectos teórico-prácticos y normativos de la investigación científica o tecnológica.

Artículo 3. Podrán optar a las becas los profesionales menores de 40 años, al 31 de diciembre del año en que se postula, graduados en una universidad pública o privada del país o de países con convenios debidamente acreditado. Deben estar desarrollando su actividad vinculada al trasplante de órganos en centros de trasplante de la Argentina y deben ser socios de la SAT al momento de postularse.

Artículo 4. Las becas en investigación son anuales y no renovables. El monto total de la beca y el número de becas a otorgar por ciclo, será a determinar por la Comisión Directiva actuante. Su monto en pesos será pago al Becario en 3 (tres) cuotas: la primera (40%) al inicio del período de aplicación de la beca, una segunda (40%) al momento del primer informe parcial de la investigación (mes 4 a 6 del período de beca), y una última (20%) al momento de presentar el resultado final de la investigación.

Artículo 5. El aspirante deberá inscribirse por correo postal, electrónico remitiendo los formularios correspondientes que figuran en la página Web de la SAT (www.sat.org.ar) debidamente cumplimentados con una nota personal y el aval del Jefe de programa de trasplante donde se realizará la investigación. Dicho formulario incluirá sus antecedentes personales, títulos y trabajos realizados. En todos los casos será necesaria la aprobación escrita del Comité de ética de la institución o de un Comité de ética independiente.

Artículo 6. El Becario deberá presentar, junto a la solicitud, a un Director de Beca, quien deberá enviar su curriculum.

Artículo 7. Las becas serán adjudicadas mediante concurso de méritos. La selección estará a cargo del Comité de Educación de la SAT, con la convocatoria de evaluadores adicionales miembros de la comisión asesora respectiva con experiencia en el tema que se investiga, siendo dicha decisión inapelable. El puntaje final obtenido por el becario resultará del promedio del puntaje de cada evaluador. En caso de que un evaluador esté invo-

lucrado en la beca, el no participará de la evaluación de ese trabajo.

Se favorecerá la diversificación, evitando seleccionar más de un proyecto por centro de investigación. La selección de los trabajos se hará en forma ciega para los evaluadores. Se evaluarán los siguientes ítems: Aporte al conocimiento en trasplante, Originalidad, Claridad en fijar el objetivo, Diseño del Trabajo.

Artículo 8. La SAT podrá dar por finalizada la beca en cualquier momento sin expresión de causa o cuando se verifique que el Becario no ha cumplido con este Reglamento.

Artículo 9. Al finalizar su proyecto de investigación, el Becario deberá presentar los resultados del mismo en un informe del trabajo ante la Comisión Directiva de la SAT, donde conste:

- a. Una breve exposición de las tareas realizadas.
- b. Resumen de los métodos, técnicas empleadas y resultados.

Dicho informe deberá ser acompañado por un informe escrito del Jefe del Servicio donde el Becario desarrolló su actividad. Los resultados del trabajo de investigación serán presentados en plenaria del siguiente Congreso de la SAT y se publicará en su forma completa en la sección de trabajos originales de la Revista Argentina de Trasplantes

Artículo 10. La SAT no será responsable en ningún caso por cualquier clase de daño que pudiese sufrir el Becario, durante o como consecuencia de las actividades asistenciales o de investigación ni de los casos de mala praxis o faltas a las buenas prácticas en investigación (GP) en que pudiese incurrir el Becario durante el período de aplicación de la beca. Para optar a la beca, el postulante deberá disponer y presentar un seguro de responsabilidad médica profesional y cobertura de una aseguradora de riesgo de trabajo. El Becario deberá dejar expresa constancia escrita de que conoce el contenido de la presente reglamentación.

Artículo 11. La presentación de la solicitud en el concurso de becas de entrenamiento implicará el conocimiento y aceptación de este Reglamento y el sometimiento a todas las disposiciones.

Artículo 12. La Comisión Directiva de la SAT será la única autoridad para la aplicación e interpretación de las disposiciones de este Reglamento.

Resolución INCUCAI N°: 2/2021

RESFC-2021-2-APN-D#INCUCAI

Ciudad de Buenos Aires, 07/01/2021

VISTO el EX-2020-18084511-APN-DAJ#INCUCAI, las Leyes Nros. 26.928 de creación del Sistema de Protección Integral para Personas Trasplantadas y en Lista de Espera, y 27.447 de rasplante de Órganos, Tejidos y Células, la RESFC-2020-67-APN-D#INCUCAI, la RESOL-2020-1-APN-D#INCUCAI, la RESFC-2020-102-APN-D#INCUCAI, la RESFC-2020-129-APN-D#INCUCAI, la RESFC-2020-180-APN-D#INCUCAI, la RESFC-2020-211-APN-D#INCUCAI; y la RESFC-2020-258-APN-D#INCUCAI; y

CONSIDERANDO

Que en el contexto de la Pandemia declarada por COVID-19 y las medidas decretadas al respecto por el Gobierno Nacional, el INCUCAI -entre otras cuestiones- dispuso mediante RESFC-2020-67-APN-D#INCUCAI, la prórroga de la vigencia de los plazos de vencimiento de las credenciales emitidas en el marco de la Ley N° 26.928, y de las habilitaciones otorgadas por este Organismo Nacional a establecimientos, médicos y equipos de profesionales de salud de conformidad a lo establecido en la Ley N° 27.447; suspendiéndose, además, los plazos para la presentación de los trámites vinculados a dichas habilitaciones.

Que la mencionada decisión ha sido sucesivamente prorrogada por RESOL-2020-1-APN-D#INCUCAI, RESFC2020-102-APN-D#INCUCAI, RESFC-2020-129-APN-D#INCUCAI, RESFC-2020-180-APND#INCUCAI, RESFC-2020-211-APN-D#INCUCAI, y la RESFC-2020-258-APN-D#INCUCAI hasta el 31 de diciembre del año en curso.

Que en atención a que aún persisten las razones que dieron origen al dictado de las medidas contenidas en la RESFC-2020-67-APN-D#INCUCAI, corresponde mantener las mismas y efectuar una nueva prórroga de aquellas disposiciones que así lo requieran.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las atribuciones conferidas por las Leyes Nros. 26.928 y 27.447 y su Decreto reglamentario Nro. 16/2019.

Que la medida que se adopta ha sido considerada y aprobada por el Directorio en su sesión ordinaria del 07 de enero de 2021, conforme surge del texto del Acta N° 01

Por ello;

EL DIRECTORIO DEL INSTITUTO NACIONAL CENTRAL UNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE

RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Prorróguese hasta el 31 de marzo de 2021 los efectos de las disposiciones establecidas mediante la RESFC-2020-67-APN-D#INCUCAI, por los motivos expuestos en los considerandos de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Dispónese que toda situación excepcional que pueda presentarse en el marco de las medidas dispuestas en la Resolución citada en el artículo anterior, será evaluada y resuelta por el Directorio del INCUCAI.

ARTÍCULO 3°.- Comuníquese, publíquese, dese a la DIRECCIÓN NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL y oportunamente archívese.

Jose Luis Bustos - Carlos Soratti
e. 08/01/2021 N° 660/21 v. 08/01/2021
Fecha de publicación 08/01/2021

Decisión Administrativa 33/2021

DECAD-2021-33-APN-JGM - Licitación Pública N° 4/2020.

Ciudad de Buenos Aires, 28/01/2021

VISTO el Expediente N° EX-2020-25539505-APN-DCYCMS#MSYDS y los Decretos N° 1023 del 13 de agosto de 2001 y N° 1030 del 15 de septiembre de 2016 y sus respectivas normas modificatorias y complementarias, y

CONSIDERANDO:

Que por la Resolución N° 1021 del 12 de junio de 2020 del MINISTERIO DE SALUD se autorizó la convocatoria de la Licitación Pública N° 4/20 para la adquisición de medicamentos inmunosupresores, con el objeto de garantizar la cobertura a pacientes trasplantados que se encuentran adheridos al Programa Nacional de Seguimiento Postrasplante, solicitada por el INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI) de la citada Cartera Ministerial.

Que, asimismo, por dicha medida se aprobó el Pliego de Bases y Condiciones Particulares correspondiente a la citada licitación.

Que con fecha 16 de junio de 2020 el INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI) solicitó dar de baja los renglones Nros. 8, 9 y 10 del Pliego de Bases y Condiciones Particulares correspondientes a los medicamentos Tacrolimus XL 1 mg, Tacrolimus XL 3 mg y Tacrolimus XL 5 mg, respectivamente, y aumentar las cantidades de los renglones Nros. 5, 6, y 7 del citado Pliego en referencia a los medicamentos Tacrolimus 0.5 mg, Tacrolimus 1 mg y Tacrolimus 5 mg, respectivamente.

Que dicha solicitud se fundamentó en la revisión del plan terapéutico, de conformidad con las solicitudes de las jurisdicciones en relación con los medicamentos referidos.

Que con fecha 24 de junio de 2020 se emitió la Circular Modificatoria N° 1 y se dejaron sin efecto los renglones Nros. 8, 9 y 10 y se aumentaron las cantidades de los renglones Nros. 5, 6 y 7.

Que, asimismo, con fecha 26 de junio de 2020 se emitió la Circular Modificatoria N° 2 al Pliego de Bases y Condiciones Particulares.

Que ambas Circulares fueron difundidas, comunicadas y publicadas conforme el procedimiento previsto en el artículo 50 del Anexo del Reglamento aprobado por el Decreto N° 1030/16.

Que del Acta de Apertura de fecha 8 de julio de 2020 surge la presentación de las ofertas de las firmas LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., DNM FARMA S.A., PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., GADOR S.A., LABORATORIOS RICHET S.A., NOVARTIS ARGENTINA S.A., SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., PFIZER S.R.L. y GEMABIOTECH SAU.

Que obra la intervención de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), organismo descentralizado actuante en la órbita del MINISTERIO DE SALUD.

Que la GERENCIA DE ACTIVIDADES EXTRA PROGRAMÁTICAS de la SINDICATURA GENERAL DE LA NACIÓN mediante la Orden de Trabajo N° 288/20 elaboró el Informe Técnico de Precios Testigo, suministrando precios testigo para los renglones Nros. 1, 2, 5, 6, 7, 22, 23, 24, 25 y 28; a excepción de los renglones Nros. 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 26, 27 y 29 para los cuales brindó valores de referencia en los términos y alcances establecidos en el punto I.c.2. del Anexo II de la Resolución SIGEN N° 36-E/2017 y, asimismo, informó que para el renglón 21 no se detectó precio de mercado.

Que el INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI) del MINISTERIO DE SALUD elaboró el correspondiente Informe Técnico referido a las ofertas presentadas en donde determinó el cumplimiento, por parte de las mismas, de las Especificaciones Técnicas requeridas en el Pliego de Bases y Condiciones Particulares que rigió el llamado.

Que se propulsó el mecanismo de mejora de precios mediante el cual las firmas NOVARTIS ARGENTINA S.A., PFIZER S.R.L. y PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. mejoraron su oferta.

Que considerando los precios cotizados, la SUBSECRETARÍA DE GESTIÓN DE SERVICIOS E INSTITUTOS en forma conjunta con la SUBSECRETARÍA DE GESTIÓN ADMINISTRATIVA, ambas del MINISTERIO DE SALUD, se expidieron sobre las razones de oportunidad, mérito y conveniencia que aconsejan continuar con la adjudicación de los renglones Nros. 21, 26 y 27.

Que la Comisión Evaluadora del MINISTERIO DE SALUD, en función de los análisis administrativos, económicos, financieros y técnicos preliminares y la documentación obrante en las actuaciones suscribió el Dictamen de Evaluación de Ofertas con fecha 27 de octubre de 2020, recomendando la adjudicación de las ofertas válidas y convenientes correspondientes a las firmas GEMABIOTECH SAU para los renglones Nros. 1 y 2, NOVARTIS ARGENTINA S.A. para los renglones Nros. 3, 4, 5, 6, 7, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 29, PFIZER S.R.L. para los renglones Nros. 11, 12 y 13, SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A. para el renglón 26 (parcial), PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. para el renglón 27 y LABORATORIOS RICHET S.A. para el renglón 28.

Que, asimismo, en el citado dictamen se recomienda desestimar las ofertas de las firmas DNM FARMA S.A. para el renglón 22 y LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. para los renglones Nros. 23, 24 y 25 por no ser económicamente convenientes.

Que la DIRECCIÓN DE COMPRAS Y CONTRATACIONES del MINISTERIO DE SALUD informó que no se produjeron impugnaciones al referido Dictamen de Evaluación.

Que por lo expuesto, procede adjudicar la presente Licitación Pública N° 4/20 del MINISTERIO DE SALUD, conforme el Dictamen de Evaluación de Ofertas de fecha 27 de octubre de 2020.

Que de acuerdo con lo solicitado por el INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI) y lo plasmado posteriormente en la Circular Modificatoria N° 1, resulta procedente la ampliación de la adjudicación de los

renglones Nros. 5, 6 y 7 correspondientes a los medicamentos Tacrolimus 0.5 mg, Tacrolimus 1 mg y Tacrolimus 5 mg.

Que la oferta presentada por la firma NOVARTIS S.A. respecto a los referidos renglones incluye la ampliación por hasta el TREINTA Y CINCO POR CIENTO (35 %) de los renglones de acuerdo a lo establecido en la citada Circular Modificatoria N° 1 en función de los envases y presentaciones solicitadas en el Pliego de Bases y Condiciones Particulares para cada uno de ellos, que no se modifican en esta última, ampliándose en 120.900, 567.200 y 37.700 unidades, respectivamente, los renglones 5, 6 y 7.

Que la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A oportunamente renovó el plazo de mantenimiento de su oferta.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS del MINISTERIO DE SALUD ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente medida se dicta en virtud de las atribuciones conferidas por el artículo 100, incisos 1 y 2 de la CONSTITUCIÓN NACIONAL, el artículo 35, inciso b) y su Anexo del Reglamento de la Ley de Administración Financiera y de los Sistemas de Control del Sector Público Nacional N° 24.156 y sus modificatorias, aprobado por el Decreto N° 1344/07, sus modificatorios y complementarios y lo dispuesto por los incisos d), e), f) y g) y el quinto párrafo del artículo 9° y su Anexo del Reglamento del Régimen de Contrataciones de la Administración Nacional aprobado por el Decreto N° 1030/16.

Por ello,

DECIDE:

ARTÍCULO 1°.- Apruébase la Licitación Pública N° 4/20 del MINISTERIO DE SALUD para la adquisición de medicamentos inmunosupresores, con el objeto de garantizar la cobertura a pacientes trasplantados que se encuentran adheridos al Programa Nacional de Seguimiento Postrasplante solicitada por el INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI).

ARTÍCULO 2°.- Desestímense las ofertas de las firmas DNM FARMA S.A. para el renglón 22 y LABORATORIO

ELEA PHOENIX S.A. para los renglones Nros. 23, 24 y 25, por los motivos expuestos en los considerandos de la presente medida.

ARTÍCULO 3°.- Decláranse fracasados los renglones Nros. 22, 23, 24 y 25.

ARTÍCULO 4°.- Decláranse desiertos en el renglón 26 MIL CIENTO CUARENTA Y NUEVE (1149) unidades del medicamento globulina de conejo antilinfocito T, por no contarse con más ofertas

ARTÍCULO 5°.- Adjudicase la citada Licitación Pública N° 4/20 del MINISTERIO DE SALUD a favor de las firmas, por las cantidades y sumas que a continuación se detallan:

GEMABIOTECH SAU (CUIT N° 30-70506516-7)

Renglón 1 por un total de 101.600 unidades y renglón 2 por un total de 971.050 unidades: \$38.625.930.-NO-VARTIS ARGENTINA S.A. (CUIT N° 30-51662039-7)

Renglón 3 por un total de 209.160 unidades, renglón 4 por un total de 1.990.320 unidades, renglón 5 por un total de 345.450 unidades, renglón 6 por un total de 1.620.800 unidades, renglón 7 por un total de 107.850 unidades, renglón 14 por un total de 52.380 unidades, renglón 15 por un total de 116.340 unidades, renglón 16 por un total de 177.360 unidades, renglón 17 por un total de 104.100 unidades, renglón 18 por un total de 86.050 unidades, renglón 19 por un total de 119.600 unidades, renglón 20 por un total de 19.650 unidades, renglón 21 por un total de 780 unidades y renglón 29 por un total de 205 unidades: \$595.498.522,20.-

PFIZER S.R.L. (CUIT N° 30-50351851-8)

Renglón 11 por un total de 64.700 unidades, 12 por un total de 170.280 unidades y 13 por un total de 52.380 unidades: \$151.763.605,60.-

SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A. (CUIT N° 30-50144541-6)

Renglón 26 por un parcial de 300 unidades: \$6.684.021.-

PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (CUIT N° 30-52744428-0)
Renglón 27 por un total de 15.840 unidades: \$15.364.800.-

LABORATORIOS RICHET S.A. (CUIT N° 30-50429422-2)

Renglón 28 por un total de 796 unidades: \$205.368.-

TOTAL DE LA ADJUDICACIÓN: \$808.142.246,80.-

ARTÍCULO 6°.- Ampliase por hasta un TREINTA Y CINCO POR CIENTO (35 %) las cantidades a adquirir para los renglones Nros. 5, 6 y 7 a favor de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. en 120.900, 567.200 y 37.700 unidades, respectivamente, por la suma total de PESOS VEINTISÉIS MILLONES SEISCIENTOS TREINTA Y DOS MIL OCHENTA Y CINCO (\$26.632.085).

ARTÍCULO 7°.- La suma total de PESOS OCHOCIENTOS TREINTA Y CUATRO MILLONES SETECIENTOS SETENTA Y CUATRO MIL TRESCIENTOS TREINTA Y UNO CON OCHENTA CENTAVOS (\$834.774.331,80) a la que asciende la presente licitación pública se imputará con cargo a las partidas presupuestarias del MINISTERIO DE SALUD para el Ejercicio 2021.

ARTÍCULO 8°.- Autorízase a la DIRECCIÓN DE COMPRAS Y CONTRATACIONES y/o a la DIRECCIÓN GENERAL DE ADMINISTRACIÓN, ambas del MINISTERIO DE SALUD, a emitir las pertinentes Órdenes de Compra.

ARTÍCULO 9°.- Autorízase al Ministro de Salud a aprobar la ampliación, disminución, resolución, rescisión, declaración de caducidad y aplicación de penalidades a los adjudicatarios o cocontratantes respecto de la licitación que por este acto se aprueba.

ARTÍCULO 10.- Hágase saber que contra la presente se podrá interponer, a su opción, recurso de reconsideración dentro del plazo de DIEZ (10) días hábiles a partir de su notificación o recurso jerárquico directo dentro del plazo de QUINCE (15) días hábiles a partir de su notificación, en ambos casos ante la autoridad que dictó el acto impugnado, de conformidad con lo dispuesto por los artículos 84 y 90 del Reglamento de Procedimientos Administrativos. Decreto 1759/72 - T.O. 2017.

ARTÍCULO 11.- Comuníquese, publíquese, dese a la DIRECCIÓN NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL y archívese.

Santiago Andrés Cafiero - Ginés Mario González García

e. 01/02/2021 N° 4239/21 v. 01/02/2021

Fecha de publicación 01/02/2021



SOCIEDAD ARGENTINA
DE TRASPLANTES

Curso Superior Trasplante de Órganos y Tejidos Sociedad Argentina de Trasplante

Próximamente Quinta Edición

Objetivos

Formar profesionales de la salud brindándoles las herramientas teóricas necesarias para adquirir competencias en el proceso de trasplante de órganos sólidos y tejidos. Aportar los incentivos para la iniciación en la investigación en el área contribuyendo al desarrollo de la misma.

Características

• **Destinatarios:**

Médicos y Profesionales de la Salud interesados en la actividad de trasplante

• **Modalidad:**

Curso on-line
Desarrollo de una plataforma que permite grabación de clases y transmisión simultánea e interactiva.
Conferencias, foros y discusión.

• **Modalidad de evaluación:**

Presentación de un trabajo
Examen escrito.

• **Inscripción:**

Abierta a través de la secretaria de la Sociedad de Trasplantes.

• **Desarrollo**

Será modulado: Contará con dos partes, la primera con temas de interés común a todos los órganos y en la segunda se desarrollarán los temas específicos de cada órgano.

• **Aranceles:**

Consulte los aranceles diferenciados en la secretaría para Socios, no Socios y residentes en el extranjero.

Sede: Sociedad Argentina de Trasplante
Maipú 631, Piso 4H . Buenos Aires, Argentina
Tel.: [+54-11] 43223113 - Mail: info@sat.org.ar



SOCIEDAD ARGENTINA
DE TRASPLANTES

Reglamento de publicaciones

La **REVISTA ARGENTINA DE TRASPLANTES** es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Trasplantes. Se edita desde el año 2009, de forma cuatrimestral y está indexada en Latindex. La Revista publica artículos en español e inglés de medicina clínica o experimental relacionados a la trasplantología en todas las especialidades.

La Revista publica en sus secciones: Artículos originales, revisiones, editoriales, comunicaciones breves, casuísticas, artículos especiales, cartas al editor, comentarios bibliográficos, guías de tratamiento, reuniones de consenso y notas Técnicas, imágenes en Trasplantología, educación médica continua y otros temas de interés.

Los artículos a publicar deberán ser originales o inéditos, aunque también podrán ser aceptados aquellos que hubieran sido comunicados en sociedades científicas o publicados como resúmenes, en cuyo caso corresponderá mencionarlo. En sus indicaciones para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos definidos por la International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en su versión más reciente (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47) y a su actualización del mayo de 2000 disponible en:

<http://icmje.org/>

Proceso de revisión

La **Revista Argentina de Trasplantes** es una revista científica con arbitraje. Los artículos originales, artículos especiales, comunicaciones breves, casuísticas y otros que los editores consideren pertinentes, serán examinados por el Comité editorial y por al menos dos revisores externos.

La identidad de los revisores es confidencial.

Luego de esa revisión, la Secretaría editorial informará el dictamen (aceptación, aceptación con correcciones, no aceptación) al autor responsable del manuscrito.

La Dirección editorial se reserva el derecho de rechazar manuscritos que por razones técnicas o científicas no se ajusten al reglamento, o en el caso que no posean el nivel de calidad mínimo exigible acorde con la publicación. El Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, siempre que no afecten los conceptos o

conclusiones del artículo.

Una vez aprobada la publicación del trabajo, la **Revista Argentina de Trasplantes** se reserva los derechos para su reproducción total o parcial, aceptando los autores de antemano esta condición al momento de enviar los trabajos. La reproducción total o parcial del material publicado en la revista estará permitida citando la fuente.

Para incluir material de otras fuentes con derechos de autor, se deberá obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación.

La responsabilidad de las opiniones vertidas en los trabajos será exclusivamente de los autores y éstas no reflejarán necesariamente el pensamiento del Comité Editorial o de la Sociedad Argentina de Trasplantes.

Presentación de manuscritos

a. Instrucciones generales

Los manuscritos deberán enviarse por correo electrónico a la Secretaría editorial de la revista: editorial@sat.org.ar indicando en el asunto "Solicitud de publicación".

En el cuerpo del mensaje se indicará el nombre del autor principal con los siguientes datos de contacto: institución de trabajo, teléfono, fax y correo electrónico.

El autor principal es el responsable por el contenido vertido en el artículo y por todos los autores que figuran en el mismo.

En la primera página del manuscrito se consignarán los siguientes datos:

- a) Título del trabajo (informativo y conciso);
- b) Título corto o abreviado (no más de 8 palabras o no más 40 caracteres, incluyendo espacios);
- c) nombre completo de los autores;
- d) Unidades o instituciones donde se desempeñan (consignando ciudad y país);
- e) Sección a la que corresponde el artículo;
- f) Los autores deberán consignar si existe o no conflicto de intereses

Para los distintos tipos de artículos se utilizará, preferentemente, el idioma castellano. En su defecto, se podrá usar el inglés con un resumen en castellano.

Los trabajos se presentarán en formato .doc o .rtf, en medidas 216 x 279 mm (carta) o 210 x 297 mm (A4), con márgenes de al menos 25 mm y no más de 30 mm, interlineado 1,5, en letra Arial o Times New Roman cuerpo 12, u otra de tamaño similar. Las páginas deberán estar numeradas de forma consecutiva, comenzando por la que lleva el título.

Resumen

Cada manuscrito se enviará con un resumen, evitando la mención de tablas y figuras. El resumen es independiente del texto del artículo y deberá ser escrito en castellano y en inglés, incluyendo 4 palabras clave, en ambos idiomas.

Unidades de peso y medida

Se empleará el sistema métrico decimal. Las medidas hematológicas y de química clínica se harán en los términos del Sistema internacional de Unidades (Si), utilizando puntos para los decimales.

Abreviaturas, siglas y símbolos

Sólo se emplearán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla, deberá ser precedida por el término completo, a excepción de las unidades de medida estándar.

Bibliografía

Todas las referencias deberán ser verificadas por los autores sobre la base de los documentos originales, evitando en lo posible las citas representadas por comunicaciones o resúmenes.

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, según el orden de aparición en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean 6 o menos. Si fueran más, el tercero será seguido de la expresión et al. Los títulos de las revistas serán abreviados según el index medicus (www.nlm.nih.gov). en el texto, las referencias serán identificadas con números arábigos entre corchetes. En el listado de referencias, los artículos en revistas, libros, capítulos de libros y artículos en internet, se presentarán de acuerdo a los siguientes ejemplos.

Artículos en revistas

Pfeffer mA, Lamas GA, vaughan De, Parisi AF, Braunwald e. effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. n engl J med. 1988;319:(80-86)

Libros

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald e, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors.
Harrison's principles of internal medicine. vol 1. 17th ed. new York: mcGraw Hill; 2008.

Capítulos de libros

Philips DJ, Whisnant P. Hypertension and stroke. In Laragh JH, Brenner Bm (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. T ed, New York: Raven Press, 1995, p 465-78

Artículos de revistas en internet

Vitoria JC, Bilbao Jr. novedades en enfermedad celíaca. An Pediatr 2013;78(1):1-5 [Consulta 14 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815>

Tablas y figuras

Tablas y figuras se presentarán al final del manuscrito, en blanco y negro, una por página.

Las tablas se presentarán numeradas con números romanos, según su orden de aparición en el texto.

Deberán ser indispensables y comprensibles por sí mismas y poseer un título explicativo de su contenido. Las notas aclaratorias y las abreviaturas irán al pie de cada tabla. No deberán emplearse líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la tabla, los encabezamientos del resto y las que indican la terminación de la tabla.

Las figuras (dibujos o fotografías en blanco y negro) se presentarán numeradas con números romanos, según su orden de aparición en el texto. Deberán permitir una reproducción adecuada y poseer un título explicativo de su contenido y una leyenda explicativa al pie.

Agradecimientos

Se redactarán precediendo a la bibliografía.

Si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros y contribuciones que no lleguen a justificar autoría. En estos casos, los autores serán responsables de contar con el consentimiento escrito de las personas nombradas.

b. Instrucciones particulares para la preparación de los manuscritos

Artículos Originales

Son trabajos de investigación con un diseño específico. Tendrán una extensión máxima de 7000 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y figuras), no más de 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas y/o figuras. El manuscrito se dividirá en las siguientes secciones: resumen, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

El resumen estructurado, ubicado a continuación de la primera página, no deberá exceder las 250 palabras.

En la introducción se presentarán los objetivos del trabajo y se resumirán las bases para el estudio o la observación. No deberá incluir resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos incluirá una descripción de

(a) la selección de los sujetos estudiados y sus características;

(b) los métodos, aparatos y procedimientos; (c) guías o normas éticas seguidas; (d) descripción de métodos estadísticos, con detalles suficientes para poder verificarlos. En los resultados se incluirá una secuencia lógica de la información recolectada durante el trabajo.

En la Discusión se resaltarán aspectos nuevos e importantes del estudio y la comparación con otros trabajos y meta-análisis del tema. no deberán incluirse informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo.

Revisiones

Para ser consideradas como tales, las revisiones deben tratar sobre tópicos o temáticas cuya actualización resulte pertinente y deberán fundamentarse con una excelente revisión bibliográfica.

Tendrán una extensión máxima de 6000 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y figuras), no más de 50 referencias bibliográficas y hasta 6 tablas y/o figuras.

El resumen, no deberá exceder las 250 palabras, y no es necesario que sea estructurado. el manuscrito tendrá una organización libre.

Editoriales

Tanto los editoriales como las revisiones, serán escritos a solicitud del Comité editor de la revista.

Tendrán una extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y figuras), no más de 30 referencias bibliográficas y hasta 1 tabla y/o figura.

Los editoriales no incluirán resumen y el manuscrito tendrá una organización libre.

Comunicaciones Breves

Corresponden a resultados que, aunque preliminares, justifican una temprana difusión.

Tendrán una extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 tablas y/o figuras el resumen no deberá exceder las 150 palabras. Se prescindirá de la división en secciones; sin embargo, el manuscrito mantendrá la secuencia consignada para los Artículos originales.

Casuísticas

Corresponden a casos singulares con nueva información y observaciones y serán considerados no sólo por su rareza u originalidad, sino también por su interés clínico. Tendrán un extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resúmenes, bibliografía y tablas y figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 dos tablas y/o figuras.

El resumen no deberá exceder las 150 palabras y el manuscrito se dividirá en: introducción, Caso Clínico y Discusión.

Artículos Especiales

Se trata de monografías, artículos o traducciones que por decisión exclusiva del Comité editorial de la revista, son considerados de gran trascendencia o cuyo avance científico justifique su difusión entre la comunidad médica.

Tendrán una extensión máxima de 6000 palabras (excluyendo el título, resúmenes, bibliografía y tablas y figuras), no más de 50 referencias bibliográficas y hasta 6 tablas y/o figuras.

El resumen, no deberá exceder las 250 palabras y el manuscrito tendrá organización libre.

Cartas al Editor/ Comité de Redacción:

Estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente vinculados a artículos publicados previamente en la revista.

Tendrán una extensión máxima de 1000 palabras, no más de 6 referencias bibliográficas y 1 tabla y/o figura.

Comentarios Bibliográficos

Los Comentarios estarán referidos a artículos de la bibliografía internacional cuyo aporte sea significativo, con énfasis en su aplicación clínica. Serán escritos a solicitud del Comité editor de la revista.

Tendrán una extensión máxima de 1500 palabras (excluyendo título, resumen, bibliografía y tablas y figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 1 tabla y/o figura. El texto estará precedido por el resumen del artículo comentado.

Guías de tratamiento, Reuniones de Consenso, Notas técnicas

Guías, Consensos y notas se orientarán a brindar una actualización del conocimiento de temas específicos, especialmente en aspectos diagnósticos y terapéuticos. En la primera página del manuscrito se deberá especificar: a) el Comité, Grupo de Trabajo o Comisión responsable del documento b) Autores y vínculo con el Comité, Grupo o Subcomisión de cada uno de ellos. El resumen, no deberá exceder las 250 palabras y el manuscrito deberá incluir una introducción con los fundamentos del documento.

Imágenes en Trasplantología

Presenta imágenes ilustrativas de distintos aspectos vinculados a la trasplantología y la conducta seguida en el caso. Tendrán un máximo de 1500 palabras (excluyendo título, bibliografía y tablas y o figuras), no más de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 tablas y/o figuras. No incluirán resumen y el manuscrito se organizará en Caso Clínico y Comentarios.

Números extraordinarios

Se elaborarán siempre tras la oportuna valoración del Comité Editorial, que determinará su extensión y características y valorará las fuentes de financiación. La preparación

del número monográfico será realizada por uno o varios editores especiales, designados por el Comité Editorial, y que serán los responsables de todo el proceso.

Los números extraordinarios estarán sujetos al proceso de revisión por pares.

La REVISTA ARGENTINA DE TRASPLANTES sigue los lineamientos expuestos por el international Committee of medical Journal editors (CmJe, <http://icmje.org/>) sobre otros aspectos que no estén mencionados en este reglamento y también en lo referido a conflictos de intereses de revisores, autores y editores; a las relaciones con la industria y el apoyo financiero percibido por ella; a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre las revistas médicas y los medios populares de difusión.