



► 2 Julio, 2018

TRASPLANTES

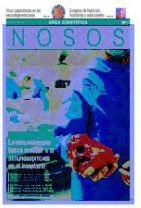
# LA INMUNOTERAPIA SE ABRE PASO EN LA INMUNOSUPRESIÓN

LA TERAPIA CELULAR PODRÍA REFORZAR LAS OPCIONES ACTUALES PARA EVITAR EL RECHAZO POSTINJERTO

PÁGS. 27-28



Momento de un trasplante de hígado de donante vivo a receptor pediátrico efectuado en el Hospital La Paz.



▶ 2 Julio, 2018

# N O S O S



CONGRESO DE LA SET

## La inmunoterapia busca sustituir a la inmunosupresión en el trasplante

La infusión de células T reguladoras, aún en fase de investigación, plantea un nuevo manejo del rechazo inmune.

Las intervenciones precoces, antes del trasplante, pueden limitar el riesgo de desarrollar diabetes después del injerto

MADRID **SONIA MORENO/RAQUEL SERRANO**  
dmredaccion@diariomedico.com





Las células T reguladoras (Treg) podrían inducir tolerancia después de un trasplante. Gracias a su capacidad para detener la reacción inmune del receptor al tejido donado conseguirían eludir la necesidad crónica de inmunosupresores en estos pacientes. En experimentos murinos, las infusiones de linfocitos Treg han mostrado gran eficacia en el control de la enfermedad de injerto contra huésped. Estos y otros trabajos han dado pie al inicio de ensayos clínicos, de momento, en fase preliminar. Uno de los grupos que encabeza estas investigaciones es el de Megan Levings en el Hospital Infantil de British Columbia en Vancouver (Canadá), que ha sido la encargada de cerrar, con una conferencia sobre estos avances, el congreso de la Sociedad Española de Trasplantes (SET), antesala del Congreso de la Sociedad Internacional de Trasplantes (*The Transplantation Society*, TTS 2018), que se está celebrando en Madrid.

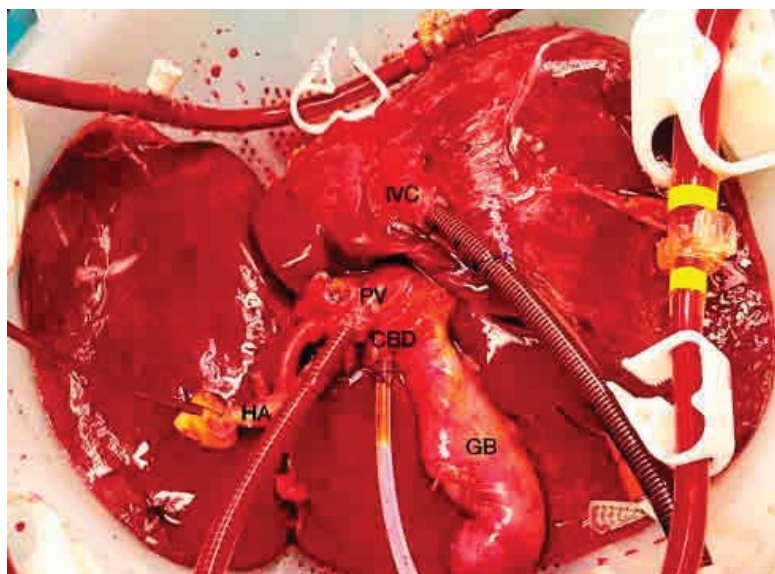
La científica asegura a DM que "hasta ahora los estudios han demostrado que la inmunoterapia con Treg es segura. Es emocionante ver que los primeros ensayos para probar su eficacia ya están en marcha".

Recuperar células Tregs del timo o modificarlas genéticamente para su activación específica son dos de las nuevas estrategias

El equipo de Levings trabaja con dos estrategias; a una la denomina *Del desperdicio al oro* y consiste "en recuperar las células Tregs del timo, un órgano comúnmente descartado en el trasplante cardíaco pediátrico. Las Treg de este tejido se pueden aislar y ahora estamos buscando cómo utilizarlo clínicamente, en colaboración con el grupo de Lori West, de la Universidad de Alberta".

**DIABETES POSTRASPLANTE**

Otra vía es modificar genéticamente las células Treg para que puedan activarse específicamente por el órgano injertado. "Pensamos que así podremos hacer más efectivas a las células y necesitaremos infundir menos cantidad". De hecho, uno de los problemas que plantea el uso de Treg es su limitado número. De ahí que también se estudie la posibilidad de aislar de sangre circulante otros linfocitos más comunes, los efectores, e inducir *in vitro* células con función supresora, como el Treg. La investigadora reconoce que aún "falta bastante tiempo y dinero" para que la inmunoterapia sea una realidad en la clínica, pero al menos está en marcha. Considera que los primeros órganos que se podrían beneficiar de ello son aquellos "reemplazables, en caso



Hígado en la máquina de perfusión normotérmica; la arteria hepática (HA); vena portal (PV); vena cava inferior (IVC); conducto biliar (CBD) están canulados; también aparece la vesícula biliar (GB), aunque normalmente se quita en este proceso.

## Los nuevos dispositivos de preservación contribuirán a reducir los órganos descartados

Las buenas cifras de donación en España –líder mundial durante 26 años consecutivos, alcanzando en 2017 los 46,9 donantes por millón de población– no bastan para atender al creciente número de pacientes que necesitan un trasplante de órgano sólido. Entre las diferentes fórmulas para aumentar la disponibilidad de injertos, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) apuesta por nuevos sistemas de preservación de órganos que reduzcan los descartes. El congreso de la Sociedad Española de Trasplantes les ha dedicado una sesión.

Juan Carlos García-Valdecasas, consultor sénior de Cirugía

General y Digestiva, Hepatobiliopancreática y Trasplantes del Instituto Clínico de Enfermedades Digestivas y Metabólicas (Icndm) en el Clínico de Barcelona, expone que "la necesidad de acceder a más pacientes nos obliga a buscar caminos para conseguir más hígados y una de las formas es mediante la recuperación de aquellos que no se encuentran en buenas condiciones; esto se hace a través de máquinas de preservación".

En el hígado, la preservación en normotermia consiste en "colocar al órgano en la situación lo más fisiológica posible, es decir, perfundido por sangre a 37 °C y oxigenado, lo que favorece la

recuperación. Estas máquinas además aportan nutrientes que ayudan a mantener una función normal. A nuestro entender es la mejor forma para recuperar un hígado y además nos permite saber si va a funcionar o no".

Un estudio multicéntrico internacional, recientemente publicado en *Nature*, en el que participaba el grupo de García-Valdecasas como único centro español, ha comparado el sistema habitual de preservación de hígado –mediante frío, en una nevera– con la normotermia; esta última demostró ser útil y eficaz, "por lo que a partir de ahora su utilización puede aumentar de forma importante. Nos-

otros creemos que lo hará sobre todo para recuperar órganos que no somos capaces de utilizar", mientras que el procedimiento con frío seguirá como método de rutina para los injertos que están en óptimas condiciones. En cuanto al comportamiento de los órganos preservados con normotermia, el catedrático afirma que "en principio, hemos visto que mejoran su función con respecto a los órganos que se preservan en condiciones habituales".

**EXPANDIR LOS 'LÍMITES'**

La experiencia también es positiva con la preservación *ex vivo* del pulmón, según lo presentado en el congreso por Lucas Hoyos, cirujano torácico de la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. En donantes *límites* o *extendidos* –aquellos que no cumplen los parámetros estándar– se propone la máquina "como una estrategia de acondicionamiento fuera del donante. El tiempo de valoración media en la máquina es de entre 1,5 y 5 horas, durante el cual el órgano está perfundido en normotermia con sangre y una solución de preservación. Así evaluamos el comportamiento vascular y microvascular del órgano", explica a DM Hoyos.

La preservación *ex vivo* lleva en marcha en el Puerta de Hierro unos diez años, en diferentes ensayos; asumiendo las cifras de otros grupos con más experiencia en este campo, como el de Toronto, se espera al menos pasar de aprovechar el 20 por ciento de los pulmones de los donantes a casi doblar la cifra. El cirujano apunta que esta herramienta, además de en la evaluación de órganos límite, podrá usarse "para tratar aquellos que en otras circunstancias no serían utilizados. Ya hay experiencias en donantes con neumonía, entre otras afecciones, con resultados aceptables".

de fallo, tales como riñón, hígado y, pronto, islotes pancreáticos".

La inmunosupresión es también uno de los factores que puede predisponer a la aparición de alteraciones postrasplante, como es el caso de la diabetes. En el caso del injerto renal, Esteban Porrini, investigador de la Universidad de La Laguna, en Tenerife, y nefrólogo del Hospital Universitario de Canarias, servicio que dirige Armand Torres, ha constatado que entre el 20-25 por ciento de las personas que se someten a un injerto renal y que anteriormente a este procedimiento no eran diabéticos desarrollan diabetes después del trasplante. "De ese porcentaje, la enfermedad revierte en un 20 por ciento de casos entre el primero y segundo año postrasplante, pero en el 80 por ciento restante es permanente, lo que entraña y se asocia a diversas complicaciones a largo plazo, como las cardiovasculares", ha indicado a DM el espe-

cialista que ha impartido una de las sesiones plenarias del congreso de Trasplantes.

Reconoce, no obstante, que los trasplantados que desarrollan diabetes postrasplante renal constituyen un subgrupo que se encuentra en una situación límite antes de someterse a él; se trata de obesos, prediabéticos, entre otros; "pacientes en la cuerda floja a los que la inmunosupresión acelera el desarrollo de la enfermedad diabética".

**IDENTIFICAR EL RIESGO**

A su juicio, la identificación de pacientes en riesgo antes del trasplante permitiría intervenir de forma preventiva, cuando está en lista de espera: ejercicio, medicación para bajar el riesgo de diabetes, "para modular el tratamiento inmunosupresor: menos dosis, combinaciones distintas, emplear fármacos menos tóxicos en periodo de riesgo. Ser más flexibles con es-

### Proteger social y laboralmente

**Conocer los obstáculos del trasplantado al volver a la vida cotidiana ha sido el objetivo de una sesión de pacientes en este encuentro. Integrar a quienes han recibido un trasplante es prioritario. En el caso del renal –extrapolable a otros injertos–, Daniel Gallego, presidente de Alcer, ha indicado que "mantener el certificado de discapacidad, que muchas veces se retira, es necesario para optar al mercado laboral en las mismas condiciones que la población general, teniendo en cuenta las revisiones médicas necesarias".**

trategias que aseguren el trasplante, pero que minimicen el riesgo de diabetes".

El estado prediabético sería la opción óptima para prevenir, ya que "la prediabetes después del trasplante predispone a diabetes, pero también a enfermedad cardiovascular", indica el experto, quien señala que actualmente un grupo multicéntrico español está llevando a cabo estudios en esta dirección.

Para Porrini, el reto también estaría en revelar por qué, en igualdad de condiciones, la diabetes revierte en unos pacientes y en otros no. Una de las líneas de investigación es definir con precisión "el grado de disfunción de la célula beta pancreática, así como su capacidad de respuesta. Es posible que si revierte, esta célula tenga aún capacidad para responder a un estímulo nocivo. Cuando no revierte, la célula puede estar más al límite".