
**INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO
COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE
(INCUCAI)**

Laboratorio Nacional de Inmunogenética



Ministerio de Salud
Argentina

incucaí

1. MARCO REFERENCIAL

a.- Consideraciones Generales

El sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) comprende un conjunto de proteínas que están codificadas en un grupo de genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), y se expresan en la mayoría de las células del cuerpo. Es responsable de mediar la respuesta inmunológica que reconoce lo propio de lo no propio en el organismo. Cada persona tiene un HLA característico que se expresa en sus células y al cual su sistema inmune adquiere tolerancia para no generar anticuerpos que las destruyan; entre lo no propio, se encuentran los HLA presentes en las células de los injertos que provienen de los donantes; es decir, que para realizar trasplantes debe conocerse con antelación la compatibilidad entre un donante y el paciente receptor.

La posibilidad de encontrar personas con HLA idéntico en trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) será factible entre hermanos si son hijos del mismo padre y de la misma madre, con una probabilidad del 25%. El resto de los pacientes requerirá de estudios de compatibilidad con personas no emparentadas o donantes de CPH alternativos.

Los estudios genéticos e inmunológicos permiten conocer la compatibilidad (grado de similitud) del HLA entre donantes y pacientes receptores, y la presencia o ausencia de anticuerpos anti-HLA preformados en el receptor contra el HLA del donante. De esta manera, es posible seleccionar el mejor donante, disminuyendo al mínimo la probabilidad de rechazo y prolongando la vida tanto del injerto como del paciente, y mejorando la calidad de esta última.

Existe una diferencia en la complejidad y nivel de resolución de los estudios de HLA que se requiere en trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), antes llamado de médula ósea, con la de los procesos de donación-trasplante de órganos y tejidos.

La tipificación de HLA de los donantes fallecidos para trasplante de órganos y tejidos se realiza con criterio de urgencia durante el proceso de procuración, y de manera planificada en un potencial donante vivo. En el caso de donantes de médula ósea también se realiza de manera planificada y se debe asegurar que la compatibilidad sea idéntica para evitar el rechazo y prevenir que se desencadene la denominada "enfermedad injerto contra huésped".

La creación de un LABORATORIO NACIONAL DE INMUNOGÉNICA (LNI) permitirá dar una mayor respuesta a la demanda de estudios de histocompatibilidad que son necesarios para dar soporte al SISTEMA NACIONAL DE DONACIÓN Y TRASPLANTE de órganos, tejidos y células, que actualmente presenta como desafíos de mejora tanto los tiempos de resolución de este tipo de determinaciones, como sus costos. Estas variables son determinantes en la equidad y oportunidad de acceso de toda la población que requiera un trasplante como tratamiento.

b.- Antecedentes Normativos

El INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI), impulsa, normatiza, coordina y fiscaliza las actividades vinculadas a la obtención y utilización de órganos, tejidos y células en todo el territorio de la República Argentina, reguladas por Ley N° 27.447, siendo su autoridad de aplicación conforme a lo dispuesto en su reglamentación aprobada por Decreto N° 16/2019.

En idéntico carácter, el INCUCAI es el encargado de dar cumplimiento a lo ordenado y establecido en la Ley N° 25.392, de creación del REGISTRO NACIONAL DE DONANTES DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH), como depositario de los datos identificatorios y de filiación de los potenciales donantes, y de toda información derivada de los estudios de histocompatibilidad; encontrándose facultado, además, para intercambiar dicha información con

todos aquellos países que tengan registros similares, con la finalidad de dar una mejor, más amplia y rápida cobertura aquellos pacientes que requieran un trasplante.

En razón de lo dispuesto en las normas citadas, como Organismo Nacional técnico en la materia, y con sustento en su misión, visión y funciones, además de la demanda creciente de sus servicios, el INCUCAI elaboró el PLAN ESTRATÉGICO (PE) 2021-2023, dentro del cual contempla la obra del LNI y la consecuente reconversión de parte de la estructura existente, adaptada para la actividad de una nueva unidad funcional, la instalación de equipos con alta tecnología, y el bienestar de los trabajadores, con una fuerte mirada puesta en la protección del medioambiente.

2.- FUNDAMENTOS

La presente iniciativa tiene por finalidad la creación del LABORATORIO NACIONAL DE INMUNOGENÉTICA (LNI), con el objeto de lograr la autosuficiencia de nuestro país respecto a la realización de estudios de compatibilidad entre donantes y pacientes que requieran trasplantes de órganos, tejidos y células.

Contar con un laboratorio de referencia nacional, no sólo garantiza el resguardo de la información genética de sus habitantes, sino que ello se traducirá en menor tiempo de espera de los resultados, donde la variable "tiempo" es crucial para mejorar la calidad de vida de las personas involucradas, así como disminuir la morbimortalidad asociada. Asimismo, desde el punto de vista de la evolución científica y tecnológica en la materia, tener a disposición este recurso será una inversión a futuro para el desarrollo de técnicas, procedimientos y hasta la posibilidad de crear insumos propios.

El INCUCAI, como responsable de coordinar la logística y operatividad necesaria para el adecuado desarrollo de los procesos de donación-trasplante, debe facilitar la consecución de los objetivos organizacionales, por lo que contar con el LNI permitirá el acceso a estudios que exceden las capacidades provinciales de salud siendo un soporte fundamental para el sistema nacional.

El caso emblema que dio origen a la presente iniciativa, es la donación y trasplante de CPH con donantes no emparentados. Toda vez que un donante asienta su voluntad de registrarse como donante no emparentado de CPH en el REGISTRO NACIONAL DE DONANTES DE CPH, se firma un consentimiento informado y se toma una muestra de sangre para hacer la tipificación HLA. Debido a que en la actualidad se utiliza la tipificación de los locus (posición fija en un cromosoma, que determina la posición de un gen o de un marcador) HLA-A, -B, -C, DRB1, -DQB1 y -DPB1 para la selección de donantes, es altamente recomendable que todos los donantes incorporados a los registros internacionales tengan la tipificación de al menos estos seis (6) genes y en alta resolución. Esto se logra con técnicas de secuenciación de los ácidos desoxirribonucleicos (ADN). Es posible que en el futuro se recomienden genes adicionales relacionados a mejores resultados en el trasplante de CPH que podrán ser estudiados con la misma tecnología ya instalada.

Entre los años 2015 al 2019 hubo un promedio mensual de inscripción de 3104 donantes por mes. Debido a este gran volumen se requiere, además, la metodología de secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing o NGS) y la implementación de una tecnología de automatización por etapas de los procesos necesarios para poder llegar a preparar las librerías de ADN para poder hacer el estudio de secuenciación, que actualmente no existe en ningún país de Sudamérica. La automatización logra reproducibilidad y aumenta a gran escala la capacidad operativa, permitiendo cumplir con la demanda.

Este incremento en la inscripción de donantes superó la capacidad instalada en Argentina para la tipificación de estos. Por ello, a partir del año 2014 se suscribió un convenio con la ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS) con la finalidad de mitigar tal dificultad, logrando el estudio de más de 250.000 donantes a través de una gran inversión económica.

Los estudios de HLA por NGS no están disponibles actualmente en Argentina a un costo que permita su viabilidad económica. La incorporación de esta tecnología en nuestro país no sólo resolvería la

problemática mencionada, sino que, además, permitiría adelantarse a nuevos cambios genéticos que se observan cotidianamente en la población mundial, y que contribuyen a la diversidad y polimorfismo de los genes HLA. A su vez, posibilitará efectuar un análisis demográfico y de la genética poblacional por región de nuestro país, resultando factible "dirigir" la captación de donantes argentinos a poblaciones determinadas donde resulte más complejo hallar un donante, o donde existan donantes con combinaciones genéticas poco frecuentes y que sean de mayor interés mundial debido a su extraña especificidad genética.

Adicionalmente al estudio que se realiza para poder inscribir un donante en el RNDCPH, hay otros de significativa urgencia que requieren una resolución mayor, y que se hacen a receptores y donantes con carácter previo a realizarse un trasplante de CPH. Estos estudios se denominan de tipificación de HLA confirmatoria, y los tiempos promedios de obtención de resultados inmunogenéticos (enviados al exterior) alcanza los doce (12) a quince (15) días. Asimismo, los tiempos de estudios inmunológicos de aloanticuerpos (realizados en el país actualmente) se obtienen entre quince (15) y treinta (30) días.

En los estudios de HLA familiares realizados por tecnologías de mediana o baja resolución, no siempre se puede lograr comprender la segregación de los haplotipos (par de genes heredados de un solo padre de un solo cromosoma), lo que hace mandatorio hacer estas tipificaciones en alta resolución. En la actualidad no hay ningún laboratorio público que pueda ofrecer este servicio, generando riesgos de realizar un trasplante.

Actualmente, si bien existen laboratorios de histocompatibilidad distribuidos en las provincias, quedan amplias regiones del país sin posibilidad de cubrir la demanda las veinticuatro (24) horas los trescientos sesenta y cinco (365) días del año. Además, no se cuenta con un laboratorio que brinde soporte a los ya habilitados, para completar estudios necesarios para el ingreso a la lista de espera en cuanto a la detección de anticuerpos, ya que son determinaciones costosas. Actualmente son de difícil gestión las tipificaciones en alta resolución para alelos específicos y la realización de técnicas analíticas de demanda baja y alto costo que no pueden afrontar los laboratorios pequeños.

Concretado el trasplante, los estudios de seguimiento no están disponibles en todos los laboratorios habilitados.

La creación del LNI permitirá dar resguardo al material biológico de los donantes, implementando una DNA-teca y la organización de la Seroteca Nacional para preservar los sueros de los pacientes para la realización de eventuales estudios serológicos que tuvieran que efectuarse con posterioridad al trasplante. Se podrá proyectar, además, la realización de estudios de investigación destinados a encontrar factores adicionales que ayuden a obtener mejores resultados en los trasplantes que se realicen, pudiendo funcionar como un Biobanco.

El LNI pretende ser un centro de innovación y desarrollo. La implementación de nuevas tecnologías en el área hará factible poner a disposición de los pacientes otras determinaciones que actualmente no se realizan en ningún laboratorio del país, siendo posible a futuro, incluso, participar en el desarrollo, elaboración y validación de reactivos.

En relación con la investigación traslacional, se plantea que las preguntas que se hagan a la cabecera del enfermo puedan tener una respuesta en el LNI y, a la inversa, los hallazgos que se puedan observar en el LNI puedan ser trasladadas rápidamente al centro de salud. De esa simbiosis nace el concepto de investigación traslacional que la creación del LNI podría desarrollar.

Asimismo, tendrá el potencial de convertirse en un laboratorio de investigación que permita el estudio del perfil poblacional de haplotipos que faciliten las búsquedas de donantes dada la diversidad étnica y, fundamentalmente, para pacientes de pueblos originarios. También tendrá el potencial de investigar en la evolución post trasplante de órganos y células, con seguimiento de anticuerpos o todo tipo de estudios que puedan anticipar una evolución desfavorable del proceso y en estudios de asociación de HLA a enfermedades.

Por último, cabe destacar que es parte de la visión del LNI ser un centro de formación de talento humano calificado y competente en la especialidad para todo el país, que tenga, además, la facultad de llevar adelante programas de asesoramiento y tutorías para la creación y habilitación de nuevos laboratorios en Argentina y la región.

3.- OBJETIVOS

a. Objetivos Generales:

- Mejorar la equidad en la accesibilidad a los estudios inmunogenéticos, ante la indicación médica de un trasplante, de manera tal que el sistema de salud pueda dar una respuesta efectiva, en tiempo y forma, a las necesidades de los pacientes que así lo requieran.
- Ofrecer a la población estudios de histocompatibilidad (tipificación de HLA e inmunológicos) para dar soporte al sistema nacional de donación y trasplante de órganos, tejidos y células.
- Resolver las tipificaciones HLA que se deriven del RNDCPH, y dar respuesta al cien por ciento (100%) de los estudios pre y post-trasplantes y de los que resulten necesarios durante la distribución de órganos sólidos de las provincias que no cuentan en la actualidad con un laboratorio público que brinde servicio las veinticuatro (24) hs los trescientos sesenta y cinco (365) días del año.
- Ser la sede la Seroteca Nacional y la DNATECA administrando la logística del transporte, resguardo y almacenamiento de las muestras.

b. Objetivos Específicos:

- Disminución de los tiempos de tipificación HLA para pacientes en lista de espera y para donantes de órganos sólidos.
- Alcanzar la tipificación de los donantes de CPH del RNDCPH, y de los pacientes receptores en la Argentina de acuerdo con lo establecido por el estándar del LNI.
- Contribuir con el recupero de costos de estudios confirmatorios que actualmente se realizan fuera del país.
- Generar el soporte adecuado para las provincias que no han desarrollado aún un laboratorio de histocompatibilidad.
- Dotar al Sistema Nacional de Donación y Trasplante de capacidad operativa para la resolución de trasplantes que exceden las competencias provinciales frente a contingencias.
- Proveer al referido Sistema Nacional de un centro de formación de profesionales en histocompatibilidad para los laboratorios ya existentes.
- Contribuir a la constitución, formación y tutoría de nuevos laboratorios.
- Implementar el primer Laboratorio Nacional de tipificación de los genes HLA en alta resolución acreditado por organismos internacionales para estudio de donantes de CPH no relacionados en el país.

4.- FUNCIONES

EL LNI tendrá las siguientes funciones:

- Implementar las prácticas bioquímicas de histocompatibilidad como herramienta en el estudio de donantes y pacientes receptores de trasplante órganos, tejidos y CPH.
- Asesorar al equipo médico en la interpretación de los exámenes inmunológicos y genéticos de la pareja paciente receptor-donante.
- Realizar los estudios necesarios para la actualización de las listas de espera de trasplante de órganos y tejidos.
- Implementar prácticas bioquímicas para el monitoreo de la respuesta inmunológica en el post-trasplante.

5.- POBLACIÓN BENEFICIARIA

La concreción del LNI beneficiará a todos los pacientes con indicación de trasplante de órganos sólidos, tejidos y de CPH (población objetivo), fundamentalmente a aquellos que dependan exclusivamente del sistema de salud pública para dar respuesta y solución a sus necesidades dentro del proceso salud-enfermedad. Asimismo, serán beneficiarios de este proyecto todos los individuos que se inscriban como donantes voluntarios de CPH.

Es importante remarcar que cuando se alcancen los requisitos establecidos por los organismos internacionales para la acreditación del LNI, la tipificación de HLA se realizará en el país en su totalidad y tendrá, además, de forma indirecta como beneficiarios a todos los actores del subsector público permitiendo disminuir costos de financiamiento de estos estudios y una mejor distribución de los recursos económicos en otras áreas.

6.- GESTIÓN Y MONITOREO

El proyecto comprende desafíos técnicos de transformación a corto y mediano plazo, basados en la producción de resultados de calidad enfocados en dar seguridad integral a las personas. El LNI será exitoso si es eficaz y eficiente trabajando con procesos estandarizados y basados en el principio de la mejora continua hacia la calidad total.

Toda etapa de planificación debe estar acompañada por etapas sucesivas de ejecución, verificación y análisis, útiles para la toma de decisiones de gestión. En el caso, está previsto que el designado líder de la línea de acción sea el responsable de gestionar la ejecución de esta, comunicándose y articulando con otras áreas del INCUCAI y los actores del sistema donación-trasplante que están previstos para esas actividades. Asimismo, cada líder es responsable de la verificación y seguimiento documentado del alcance de metas a través de informes periódicos, los cuáles serán comparados con los valores basales obtenidos.

a. Indicadores

Se pretenden solucionar los problemas subyacentes identificados, con acciones en términos de resultados de accesibilidad oportuna a los estudios de histocompatibilidad en la indicación de trasplante y el monitoreo post-trasplante. Asimismo, se busca mejorar el abordaje integral de la enfermedad renal crónica, visibilizando el equilibrio favorable en el costo-beneficio que mejore la redistribución presupuestaria. La evaluación se realizará mediante el uso de indicadores como: tiempo medio para la realización de estudios de histocompatibilidad en un año, porcentaje de pacientes en diálisis con indicación de trasplante que completaron los estudios de histocompatibilidad en un plazo menor a los sesenta (60) días y porcentaje de pacientes con indicación de trasplante de CPH que completaron los estudios de histocompatibilidad confirmatoria en alta resolución en menos de catorce (14) días. Los datos serán obtenidos de los correspondientes

módulos del SISTEMA NACIONAL DE INFORMACIÓN DE PROCURACIÓN Y TRASPLANTE DE LA REPÚBLICA ARGENTINA.

7.- FINANCIAMIENTO

El financiamiento del LNI se hará con el presupuesto destinado al INSTITUTO NACIONAL CENTRAL ÚNICO COORDINADOR DE ABLACIÓN E IMPLANTE (INCUCAI) asignado anualmente por ley, y estimado de acuerdo con los gastos del año anterior y considerando las proyecciones futuras. Asimismo, las prestaciones que brinde el LNI se solventarán con el recupero de gastos por parte de las entidades financiadoras del trasplante.

8.- CONCLUSIÓN

A modo de síntesis se podría concluir señalando que la creación de un LABORATORIO DE INMUNOGENÉTICA NACIONAL resulta de interés público, en la medida que aumentará el acceso de la población a la realización de estudios de histocompatibilidad e inmunológicos en el país, fortalecerá el desarrollo organizativo del sistema nacional de salud pública dando soporte, además, a las capacidades operativas de las distintas jurisdicciones, colaborará en disminuir los tiempos de ingreso a lista de espera para los pacientes que tienen indicación de trasplante de órganos, tejidos y CPH, mejorará la logística y el desarrollo de los procesos donación-trasplante los procesos y disminuirá los costos para el Estado Nacional y los Estados Provinciales y Se trata de un proyecto de inversión de alto de impacto social de carácter regional, ya que permitirá asesorar y colaborar con otros países de la región, y de extraordinaria potencialidad en formación de recurso humano, desarrollo de tareas científicas y de investigación.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO LABORATORIO NACIONAL Expediente Electrónico EX-2023-39323673- -APN-
DAJ#INCUCAI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.