

# Trasplament

NÚMERO 21 AGOSTO 2002

## Trasplante de tejidos humanos 2001

Se amplía la gama de tejidos utilizados

Pág. 2

## XVIII Reunión Anual de la Societat Catalana de Trasplament

Mesa Redonda sobre Trasplante Renal

Pág. 13

## Becas y Premios de la FCT

Convocatorias

Pág. 15

### EDITORIAL

## Expectativas en el trasplante de tejidos

El abanico de tipos de tejidos destinados a trasplante se ha ido ampliando a medida que se ha consolidado su utilización clínica como una alternativa terapéutica más. Últimamente, sin embargo, se han introducido nuevas indicaciones de utilización para los tejidos tradicionales, algunas de ellas motivadas por la aplicación de nuevas técnicas quirúrgicas que afectan a la integridad del tejido autóctono y nuevos tejidos o derivados de éstos, de las cuales no se conocen todavía los resultados clínicos a medio y largo plazo. Por otra parte, los avances científicos experimentados han generado unas expectativas muy amplias de cara a la potencialidad terapéutica de algunos de estos derivados. Estas expectativas son muy evidentes en todo lo referente a las posibilidades de aplicación clínica que se pueden encontrar en las células de origen humano. Así, ya nos hemos familiarizado con expresiones como "cultivos celulares", "medios de diferenciación celular", "factoría celular", "expansión celular *ex vivo*", "ingeniería tisular", etc. Actualmente ya se está investigando, desde diversos frentes, el potencial terapéutico de las *stem cells* o de las células mesenquimales, ya sean éstas procedentes de la médula ósea, de la sangre de cordón umbilical o, incluso, de origen embrionario en animales de laboratorio. Queda, no obstante, mucho camino por recorrer y muchos interrogantes que resolver. En este sentido, todavía no existe un acuerdo unánime, ni se ha definido de manera clara y homogénea, cuál ha de ser el marco ético y legal en el que han de desarrollarse estas expectativas. Mientras estos hitos llegan y se evalúa su viabilidad, es preciso consolidar las tareas que se están realizando actualmente, aplicando una metodología cuidadosa a cada uno de los procedimientos que son necesarios para conseguir que el trasplante de tejidos y sus derivados celulares, que actualmente se están empezando a utilizar, sea una alternativa terapéutica segura y eficaz, tanto respecto a los tejidos tradicionales aplicados en nuevas indicaciones como a los tejidos y derivados de nueva incorporación. Cabría, no obstante, hacer una validación sobre la idoneidad de aplicar algunas de las nuevas técnicas quirúrgicas, sobre la metodología empleada y sobre la eficacia real de estas técnicas fruto de la biotecnología. Y, finalmente, se hace necesaria una reflexión para valorar, con criterios de eficiencia, la incidencia que la elección de estas nuevas tecnologías puede tener sobre el gasto sanitario.

### SUMARIO

#### TRASPLANTE DE TEJIDOS HUMANOS

Obtención y trasplante de tejidos humanos en Cataluña 2001 ..... 2

#### TEMA A REVISIÓN

Trasplante de menisco.  
Estado actual ..... 5

Perspectivas de la terapia génica en el trasplante de órganos sólidos ..... 9

#### RESULTADO BECAS 2001 DE LA FCT

Trasplante de islotes pancreáticos para el tratamiento de la diabetes: expresión de CDK4 e inducción de la replicación celular del implante ..... 11

Seguimiento farmacodinámico del tratamiento inmunosupresor con fármacos anticalcineurínicos (CsA, TRL) ..... 12

#### ACTIVIDAD CIENTÍFICA

XVIII Reunión Anual de la Societat Catalana de Nefrologia ..... 13

CONVOCATORIAS ..... 15

#### OCATT

Proyecto docente sobre la donación y el trasplante en la Escola Judicial ..... 16

Actividad de donación y trasplante en Cataluña ..... 16

# Obtención y trasplante de tejidos humanos en Cataluña 2001

Se amplía el abanico de los tipos de tejidos humanos utilizados con finalidades terapéuticas.

En el año 2001 se han trasplantado en Cataluña 2.149 pacientes con tejidos humanos (Tabla 1). En la actividad de este año se observa tanto un incremento en el número de pacientes tratados como un abanico más amplio en los tipos de tejidos utilizados.

los cultivos celulares autólogos de condrocitos para tratar patología del cartílago articular de la rodilla en pacientes jóvenes. Las indicaciones de implantación son muy específicas y se están estudiando los resultados de sus aplicaciones. Los cultivos se realizaron fuera del Estado español, ya que precisan de una tecnología de la que todavía no disponemos. Una modalidad de procesamiento de este tejido que se está imponiendo es el tejido óseo liofilizado que, además de ser utilizado en el campo de la Cirugía Ortopédica y Traumatología, se ha ido incorporando en disciplinas

**Evolución del número de pacientes tratados con tejidos humanos**

Tabla 1

Tipos de tejido	1997	1998	1999	2000	2001
Osteotendinoso	737	832	889	992	1.052
Vascular	67	57	59	62	66
Piel	19	8	8	16	26
Córnea	789	797	850	929	935
Membrana amniótica	-	-	-	-	70
<b>Total</b>	<b>1.612</b>	<b>1.694</b>	<b>1.806</b>	<b>1.999</b>	<b>2.149</b>

El número de donantes y la mejor viabilidad del tejido observada en los bancos (Tabla 2) han originado una mayor disponibilidad de tejidos que ha permitido cubrir la demanda de los profesionales de Cataluña.

como la Estomatología y la Cirugía Maxilar. El banco del Hospital Clínico es el único del Estado español que dispone de esta modalidad de procesamiento de tejido y la distribución que ha hecho en todo el país ha sido de 3.703 unidades (Tabla 3).

Tabla 2

Tipos de tejido	Viabilidad del tejido obtenido
T. osteotendinoso	87%
T. corneal	67%
Válvulas cardíacas	65%
Segmentos arteriales	72%
Piel	81%

## TEJIDO OCULAR

Este año se han empezado a registrar los diagnósticos que han motivado los trasplantes de córnea, hecho que permite conocer mejor el tipo de patologías a las cuales va destinado el tejido corneal (Fig. 1). El número de trasplantes de córnea ha sido de 935 (Fig. 2). Un hecho destacable en el campo del tratamiento de la patología ocular es la incorporación de la membrana amniótica como tratamiento para reconstruir y tratar lesiones de la superficie ocular, ya sea de tipo corneal o conjuntival.

## TEJIDO OSTEOTENDINOSO

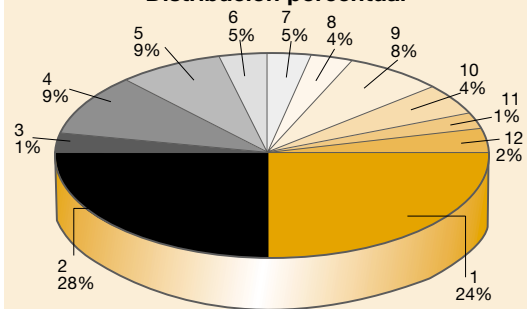
El tejido osteotendinoso es el tejido del que más ha aumentado la utilización. Se ha empezado a trasplantar menisco, para tratar enfermedades muy específicas del compartimiento anterior de la rodilla (Tabla 3). Otra posibilidad terapéutica que se ha empezado a aplicar son

## Grupos de indicaciones de trasplantes de córnea

Fig. 1

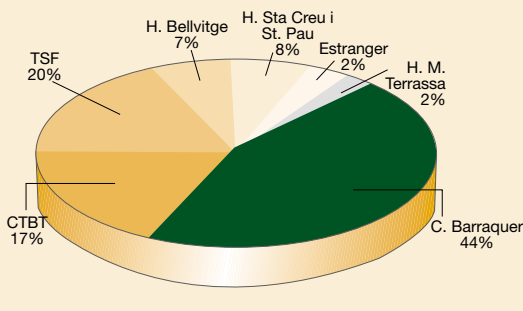
- Edema corneal afáquico o pseudoafáquico 222
- Distrofias corneales: estromales, endoteliales y ectásicas (queratocono) 253
- Opacificaciones congénitas 13
- Infecciones víricas 82
- Infecciones microbianas (bacterias, protozoos, clamidias y espiroquetas) 86
- Queratitis ulcerativa no infecciosa 46
- Degeneraciones corneales 47
- Traumas, corrosiones por cáusticos 39
- Retrasplante por rechazo inmunológico 75
- Retrasplante por otras causas 38
- Alteraciones secundarias a cirugía refractiva 12
- Otras causas 22

### Distribución porcentual



## Procedencia de las córneas trasplantadas en Cataluña Fig. 2

Número de trasplantes: 935



### TEJIDO VASCULAR

En este campo se está desarrollando una gran labor de investigación con los cultivos de células musculares esqueléticas que, después de ser sometidas a un proceso de diferenciación para convertirlas en cardiomiocitos, se cultivan y se aplican, mediante infusión, en las lesiones isquémicas de miocardio. Recientemente se ha hecho una primera aplicación autóloga de esta técnica en la Clínica Universitaria de Navarra, de la cual todavía se desconocen los resultados (Fig. 3).

### PIEL

La obtención y utilización de piel sigue siendo baja, aunque este año se observa un ligero incremento en la utilización de piel criopreservada, destinada a grandes quemados, y se ha iniciado la utilización de cultivos celulares autólogos de queratinocitos y fibroblastos, para tratar úlceras vasculares. Las células para cultivo se obtienen del propio paciente mediante biopsia y, en el caso de la piel, los cultivos celulares se depositan sobre una membrana biocompatible que se aplica directamente sobre la zona lesionada (Tabla 4).

### TENDENCIAS ACTUALES HACIA LA UTILIZACIÓN DE TEJIDOS HUMANOS

El incremento en la utilización de tejidos humanos a escala internacional ha comportado que tanto las sociedades científicas relacionadas como las instituciones hayan implementado los criterios cualitativos oportunos para introducir mejoras en todos los procedimientos. Estos criterios de mejora van dirigidos a garantizar la seguridad sanitaria y poder disponer de tejido seguro y viable para trasplante.

Durante este año, en Europa se ha trabajado en la elaboración del proyecto de Directiva Comunitaria, que va dirigido a dotar de criterios cualitativos, tanto de procedimientos como de organización, para aplicar a todas las actividades relacionadas con el trasplante de células y tejidos humanos, a fin de conseguir altos niveles de protección de la salud en el ámbito comunitario. Este proyecto de directiva, que ya se ha consensuado con las sociedades científicas y los expertos de la Comunidad Europea, está en fase de consenso político y posteriormente será presentado en el Parlamento de Europa para su aprobación.

En Cataluña, las comisiones asesoras de la OCATT han trabajado para dotar a estas actividades de unos circuitos de obtención y distribución de tejidos que permitan una disponibilidad y accesibilidad. Otra vertiente en la que se ha trabajado es en la elaboración y posterior difusión de los estándares cualitativos para aplicar a cada uno de los procedimientos con el objetivo de facilitar la labor de los profesionales de Cataluña que realizan estas actividades.

En este sentido, la Comisión Asesora de Trasplante de Córnea organizó el mes de septiembre una Jornada de "Trasplante e Implante de Tejido Ocular" en colaboración con la Sociedad Catalana de Oftalmología y la Sociedad Española de Oftalmología. Esta Jornada estaba incluida en el 77º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología celebrado en Barcelona. En esta reunión se presentaron las Recomendaciones de Buena Praxis para los procedimientos relacionados con el trasplante y el implante de tejido ocular, elaboradas por los

## Evolución del tipo de tejido osteotendinoso utilizado en Cataluña

Tabla 3

Tipo de tejido	1997	1998	1999	2000	2001
Esponjoso	826	902	806	1.060	1.380
Estructural	208	141	230	119	137
Tendinoso	62	82	93	110	123
Fascia lata	-	38	47	58	21
Menisco	-	-	-	-	16
C. condrocitos	-	-	-	-	3
<b>Total</b>	<b>1.096</b>	<b>1.163</b>	<b>1.176</b>	<b>1.347</b>	<b>1.680</b>

### Evolución del número de pacientes tratados con tejido vascular

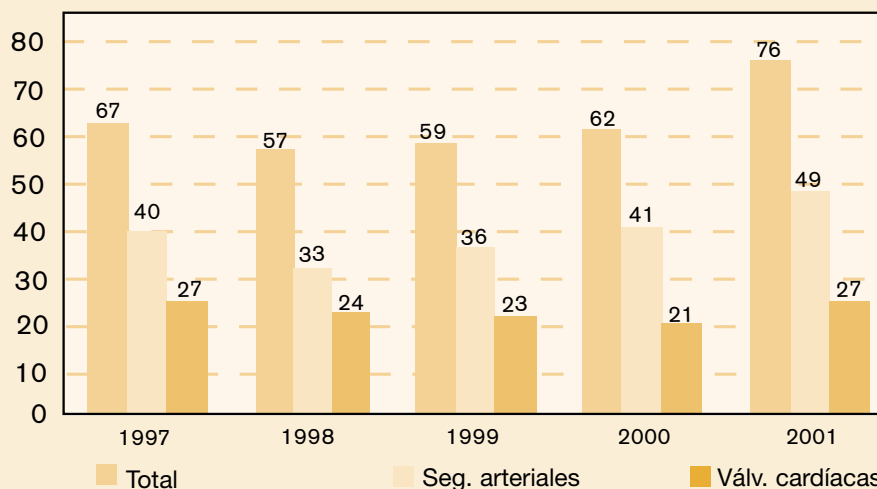


Fig. 3

### Trasplante de Piel Tabla 4

**Total pacientes tratados: 26**  
**Piel: 20**  
**Cultivos celulares: 6**

#### CTBT

Donantes:	22
Superficie obtenida:	44.125 cm <sup>2</sup>
Superficie desestimada:	8.454 cm <sup>2</sup>
Superficie implantada:	30.621 cm <sup>2</sup>
Método de preservación:	Criopreservación
Pacientes tratados:	16
Diagnósticos:	Quemados
Stock en banco:	24.642 cm <sup>2</sup>
Cultivos celulares:	2 (1 Cataluña y 1 Aragón)
Diagnósticos:	Úlcera varicosa y pie diabético

#### H. Clínic

Donantes:	0
Superficie obtenida:	0 cm <sup>2</sup>
Superficie implantada:	520 cm <sup>2</sup>
Método de preservación:	Glicerol (procedente de stock)
Pacientes tratados:	4
Diagnósticos:	Úlceras vasculares
Stock en banco:	16.620 cm <sup>2</sup>
Cultivos celulares:	4 pacientes implantados con queratinocitos
Diagnósticos:	Úlceras vasculares

miembros de la Comisión Asesora, y se trataron los avances y resultados obtenidos con los nuevos tratamientos empleados en patología ocular.

La Comisión Asesora de obtención y trasplante de Tejido Vascular, en colaboración con diversas sociedades científicas relacionadas, organizó en enero una Jornada en el Colegio de Médicos de Barcelona, donde se presentaron las Recomendaciones de Buena Praxis para los procedimientos relacionados con el trasplante de tejido vascular. Estas recomendaciones, elaboradas por los miembros de la Comisión y grupos de trabajo, están dirigidas a garantizar la seguridad sanitaria de los procesos necesarios para obtener segmentos vasculares y válvulas cardíacas viables para trasplante. La Jornada reunió a un grupo de profesionales de la Cirugía Cardíaca y Angiología y Cirugía Vascular, que revisaron los resultados y los avances obtenidos con la utilización de segmentos arteriales y válvulas cardíacas en el tratamiento de diversas enfermedades. Se realizó una prospección sobre las posibilidades de futuro de estos tejidos y se expusieron diferentes líneas de investigación que se están llevando a cabo con cultivos celulares a fin de poderlos aplicar en la práctica clínica.

El trabajo de la Comisión Asesora de obtención y trasplante de tejido osteotendinoso ha ido dirigido a conocer la situación actual de las actividades relacionadas con la obtención, bancos y trasplante de este tejido. A tal efecto, y desde la Comisión Asesora, se elaboró una encuesta que se pasó a los bancos y a los centros transplantadores. El nivel de respuesta fue del 80 % y permitió conocer la situación de estas actividades. Actualmente, la mencionada Comisión sigue trabajando en la elaboración de los criterios cualitativos a emplear en los procedimientos relacionados con la obtención, procesamiento y preservación de este tejido.

.....  
**Maria Jesús Félix**  
 OCATT

## ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA DE LOS MENISCOS

Los meniscos, dos estructuras situadas entre cada uno de los espacios que hay entre el fémur y la tibia a nivel de la rodilla, una interna y otra externa, desempeñan un papel primordial en la estabilidad y el reparto de fuerzas en la articulación. Ambas estructuras, vistas desde arriba, es decir, en posición transversal, tienen forma semilunar, y vistas de frente, es decir, en posición anteroposterior, tienen forma triangular.

Recordemos que la rodilla no se puede comparar mecánicamente con una bisagra, pues su movimiento de flexión se acompaña de un movimiento de rotación interna de la tibia y de *varus* (o en forma de "o"), a la vez que la extensión se acompaña de un movimiento de rotación externa de la tibia y *valgus* (o dicho de otro modo, en forma de "x").

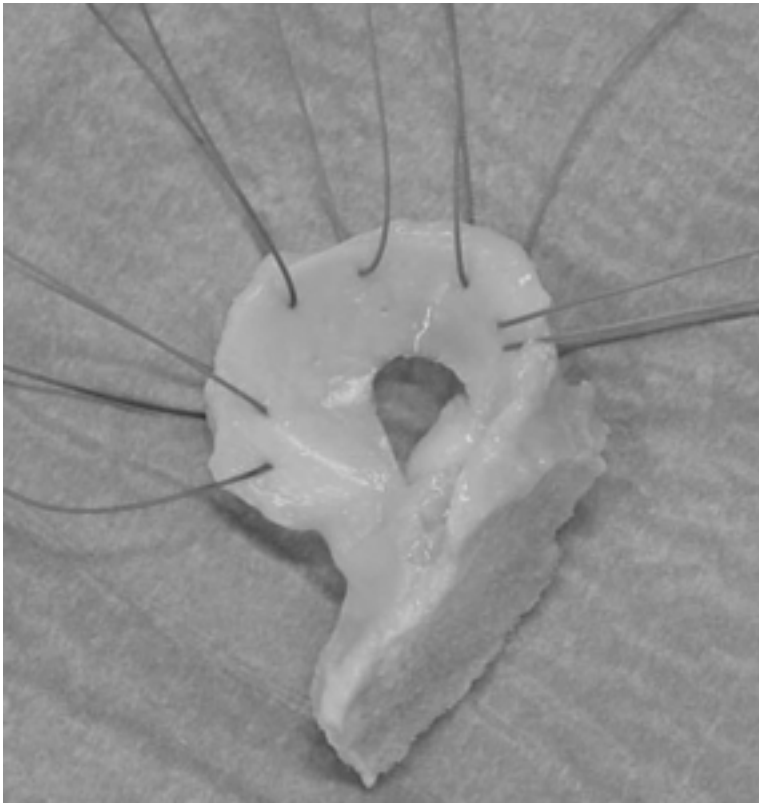


Fig.1 Trasplante de menisco externo con barra ósea.

Esto es así porque los cóndilos femorales son divergentes respecto a su alineación: el tibial externo es de superficie convexa, mientras que el interno es de superficie cóncava.

Ambos meniscos muestran diferencias significativas respecto a su papel mecánico en la rodilla. El menisco interno tiene una completa fijación en el muro capsulosinovial que lo rodea, mientras que el externo, más móvil, presenta un hueco por donde pasa el tendón poplíteo. En una visión general observaremos cómo los meniscos se desplazan hacia atrás durante el

## Trasplante de menisco. Estado actual

Desde su primera aplicación en los Estados Unidos el año 1984 hasta la actualidad, el llamado trasplante de menisco ha ido ocupando su propio campo. En nuestro país ya hace dos años que tenemos constancia de la introducción definitiva de esta técnica dentro de nuestra práctica quirúrgica ortopédica habitual.

movimiento de flexión de la rodilla, a la vez que se desplazan hacia delante en la extensión. De esta manera cumplen unas funciones determinantes:

- Dar estabilidad al movimiento (evidentemente no tan sólo por ellos mismos sino también por el sistema de estabilidad activo, es decir, de los músculos agonistas-antagonistas, y por el pasivo, donde los ligamentos también desempeñan un papel esencial.

- Proporcionar una congruencia a unas estructuras femorotibiales divergentes con posiciones tibiales opuestas respecto a la forma.

- Lograr un reparto equilibrado de las fuerzas que se producen durante el movimiento y la carga de la extremidad inferior. Siempre hemos de tener presente que la rodilla es una pieza más del engranaje total que representa la cadena cinemática de la extremidad inferior, y esto significa que cualquier actuación quirúrgica que hagamos a este nivel siempre tendrá alguna repercusión.

### INDICACIÓN DEL TRASPLANTE DE MENISCO

Dicho esto se entenderá qué puede suponer la pérdida de un menisco en el futuro de la articulación de la rodilla: la pérdida

de la estructura provoca una laxitud mayor y un mal reparto de las fuerzas, es decir, desencadena un proceso degenerativo progresivo e irreversible en la rodilla, comenzando por el compartimiento donde falta el menisco en cuestión.

Por este motivo, y también por la eclosión que ha significado en la cirugía ortopédica un medio imprescindible en todo servicio de esta especialidad como es el Banco de Tejidos (en este caso el tejido óseo y el tendinoso), en los últimos veinte años el trasplante de menisco ha ido ocupando un campo propio desde su

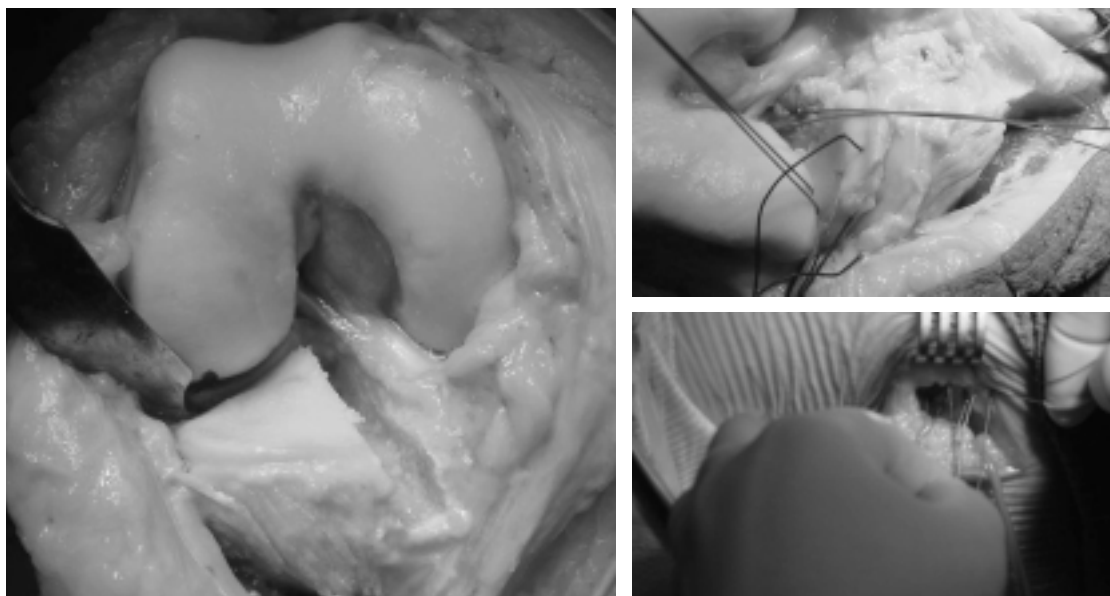


Fig. 2. Trasplante de menisco externo. Imágenes intraoperatorias.

**A un año vista, el 95%  
del perfil del ADN  
del menisco trasplantado  
es idéntico al del receptor.**

primera aplicación en 1984 hasta la actualidad. Parece lógico, por tanto, que debemos hacer alguna cosa para evitar en un individuo, a quien se ha tenido que sacrificar un menisco debido a su grave estado de deterioro, o porque ha quedado destrozado por un traumatismo, la aparición de una artrosis precoz con todas sus consecuencias clínicas de dolor

y funcionales. En nuestro país ya hace dos años que tenemos constancia de la introducción definitiva de esta técnica dentro de nuestra práctica quirúrgica ortopédica habitual.

El término trasplante de menisco posiblemente no es un término exacto desde el punto de vista semántico, sino que más bien deberíamos hablar de aloinjerto de menisco, pues la mayoría de estos procedimientos no se efectúan de manera singénica, teniendo en cuenta los grupos de histocompatibilidad mayor y menor de donante y receptor. No obstante, en todas partes se habla tanto de trasplante de menisco como de aloinjertos meniscales al referirse al mismo sujeto. Nosotros, para simplificar, lo llamaremos trasplante de menisco.

**COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO  
DEL TRASPLANTE DE MENISCO**

Que un trasplante de menisco se integra y en él crecen, aunque en menor cantidad que en un original, células capaces de formar matriz, es un hecho demostrable mediante un simple análisis de ADN, técnica que se utiliza en medicina forense y legal. A un año vista, el 95% del perfil del ADN del menisco trasplantado es idéntico al del receptor.

En cuanto a la secuencia biológica exacta que sucede en el ser humano después de un trasplante de menisco, realmente disponemos de pocos datos. Tampoco

sabemos mucho del fenotipo de las células que, a través del muro de menisco o pared donde es reimplantado el menisco, lo repoblarán, qué tipo de respuesta inmunológica se producirá y, por último, si las células que lo repoblarán sintetizan componentes de matriz extracelular.

Rodeo, uno de los investigadores que más ha trabajado en este campo en los últimos años, publicó en el año 2000 un estudio realizado sobre biopsias obtenidas en artroscopias de seguimiento de 28 trasplantes de meniscos y de su membrana sinovial adyacente, con un mínimo de 16 meses postimplantación, y lo comparó con el mismo examen realizado sobre meniscos y sinovial de pacientes de la misma edad. Se llevaron a cabo exámenes histológicos y también análisis inmunohistoquímico utilizando anticuerpos a antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor de clase I y clase II, epítomos CD8, CD11b y CD19, así como otros epítomos, a fin de demostrar macromoléculas inmunogénicas, linfocitos-T citotóxicos, macrófagos activados y linfocitos B. El resultado demostró que se producía una repoblación incompleta del menisco con células viables. Estas últimas daban una tinción positiva con marcadores fenotípicos de ambas células, tanto sinovial como fibroblastos. El microscopio de luz polarizada demostró un remodelado activo de la matriz del tejido de menisco. Las células de estos injertos, que antes de ser implantados se habían conservado en congelación a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dieron tinción positiva a los antígenos leucocíticos humanos de clase I y II, lo que indica la existencia de un fenómeno de inmunogenicidad en el momento del trasplante, a pesar de haber estado los meniscos sometidos a congelación. En la mitad de los especímenes se encontraron células inmunorreactivas (linfocitos B y T citotóxicos), tanto en el tejido de menisco como en el sinovial adyacente, pero en ningún caso se encontró evidencia de rechazo inmunológico. El resultado clínico no se pudo relacionar con

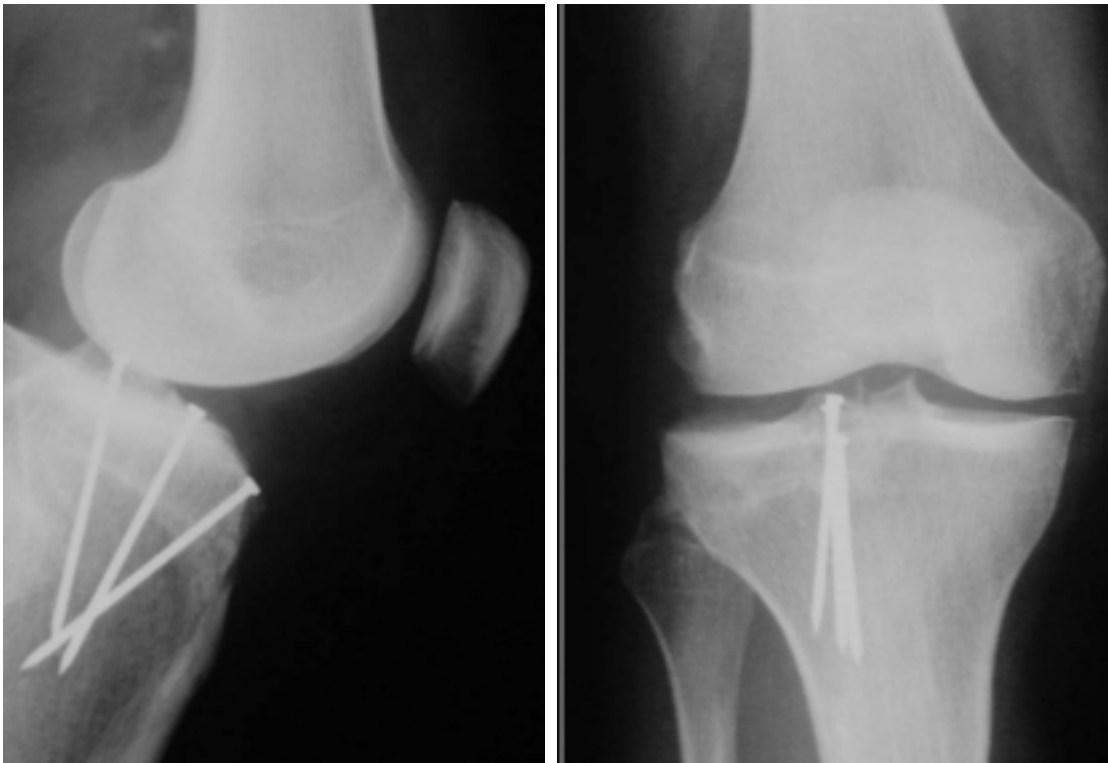


Fig. 3. Radiología de un trasplante meniscal con pastilla ósea a los tres meses.

los hallazgos histológicos, y menos aún con la presencia o no de respuesta inmune. Con este estudio, el autor concluye que los trasplantes de meniscos se repueblan de células que al parecer provienen de la membrana sinovial adyacente y son las responsables del remodelado de la matriz del menisco trasplantado; a pesar de haber evidencia histológica de una cierta respuesta inmune hacia el trasplante, ésta no parece que afecte al resultado clínico, comparado con otros tipos de trasplante en el ser humano.

La presencia de antígenos de histocompatibilidad en la superficie del injerto de menisco, incluso después de haber sido este último congelado, indican un cierto potencial de respuesta inmune, a pesar de la ausencia en todos los casos de una franca reacción de rechazo, pero todavía queda por averiguar su relación con la incorporación o no del injerto y su revascularización.

### RESULTADOS ACTUALES

Si revisamos los diferentes autores con sus correspondientes series sobre casos de trasplante de menisco, veremos que a corto plazo se produce una mejora significativamente importante respecto al alivio del dolor de la rodilla y también de su funcionalidad (índice de  $84 \pm 12$  de Lysholm a los tres años y de  $75 \pm 23$  a los 14 años), pero no del balance articular, sobre todo en aquellos casos en que la falta o el estado de destrucción del menisco previo ha dejado un importante deterioro del compartimiento femorotibial donde se implanta el nuevo menisco. Es más, hay autores que incluso contraindican el trasplante de menisco si el estado del compartimiento ya está muy deteriorado (grados III y IV de la clasificación de Ahlback).

En cuanto a resultados relacionados con la conservación de los trasplantes, otro hecho significativo es que en las series no se aprecian diferencias notables respecto al resultado clínico y de la revascularización futura frente al resultado final del trasplante, tanto si éste ha sido congelado a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ , o bien criopreservado durante no más de 15 días a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  (en soluciones, en este último caso, en un medio de enriquecimiento de glutaraldehído); según Verdonk, se puede llegar a conservar hasta un 30 % de condrofibroblastos vivos frente a los meniscos congelados que tan solo actúan a manera de andamio para su repoblación de células del receptor. Sí existen, sin embargo, diferencias en el caso de los meniscos liofilizados. La tendencia natural a largo plazo de todo menisco trasplantado es a un cierto encogimiento del injerto como consecuencia de su remodelado (hecho demostrable tanto desde el punto de vista artroscópico como por resonancia magnética), mucho más acusado en los meniscos liofilizados. Es más, los resultados clínicos a más de 19 años vista de un menisco liofilizado pueden ser comparables a una meniscectomía.

Queda por lo tanto claro que, en su revascularización, los meniscos trasplantados tienen una menor cantidad de células en comparación con los meniscos originales y producen por tanto menos factores de crecimiento (*growth factors*). Ello se ha podido constatar en los casos de análisis de aquellos meniscos trasplan-

**Los trasplantes de meniscos se repueblan de células que, según parece, provienen de la membrana sinovial adyacente.**

tados que han fracasado y por tanto han sido retirados y sustituidos por nuevos trasplantes de meniscos. Según las series, la tasa de fracaso varía del 20 al 30 %, y puede llegar incluso al 36 % a los ocho años.

### TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

No hay diferencias significativas respecto a los resultados clínicos ni del comportamiento futuro del trasplante según la técnica empleada por los diferentes autores: por cirugía abierta o por cirugía artroscópica, utilizando conexiones óseas del propio trasplante sobre el lecho anatómico óseo receptor del menisco, o bien por sutura directa transósea sin conexiones óseas. No obstante, la técnica más ampliamente utilizada es la de la barra ósea encastada sobre una trinchera ósea a lo largo de las inserciones anatómicas por el menisco externo. Previamente, en el trasplante de menisco se han preparado las suturas que se han de anclar al lecho capsuloinvial receptor. Hemos de asegurarnos de no incluir dentro de la sutura la estructura anatómica del nervio peroneal que discurre por debajo del lecho receptor. El menisco interno se suele implantar con sus terminaciones óseas, o *bone plugs*, después de haber preparado dos perforaciones desde la metafisis tibial a las dos inserciones anatómicas de las astas anterior y posterior del menisco interno.

Un factor que en estos años ha sido decisivo en el resultado del trasplante de menisco es el cuidado en medir el menisco y en el correcto posicionamiento de los anclajes anatómicos de las astas anterior y posterior del menisco. Como ya se ha señalado, el remodelado del injerto comporta un cierto encogimiento, es decir, no se pueden implantar meniscos infradimensionados ni mal posicionados, ya que aquí sí se ha establecido una relación significativa en cuanto a fracaso a corto o medio plazo.

Por este motivo, se han establecido diferentes métodos a fin de mejorar el cuidado respecto a la medida de los trasplantes con los lechos óseos tibiales receptores.

Se han comparado meniscos de cadáver con sus radiografías y resonancias magnéticas y todos guardan un cierto margen de error, si bien tendría un leve margen de más fiabilidad la resonancia magnética. La Comisión Asesora para la Obtención y Trasplante de Tejido Óseo (por extensión hace mención al tejido tendinoso y al menisco) de la OCATT ha establecido unos estándares precisamente para tener el máximo cuidado con las medidas de los meniscos a trasplantar en el ámbito hospitalario en Cataluña.

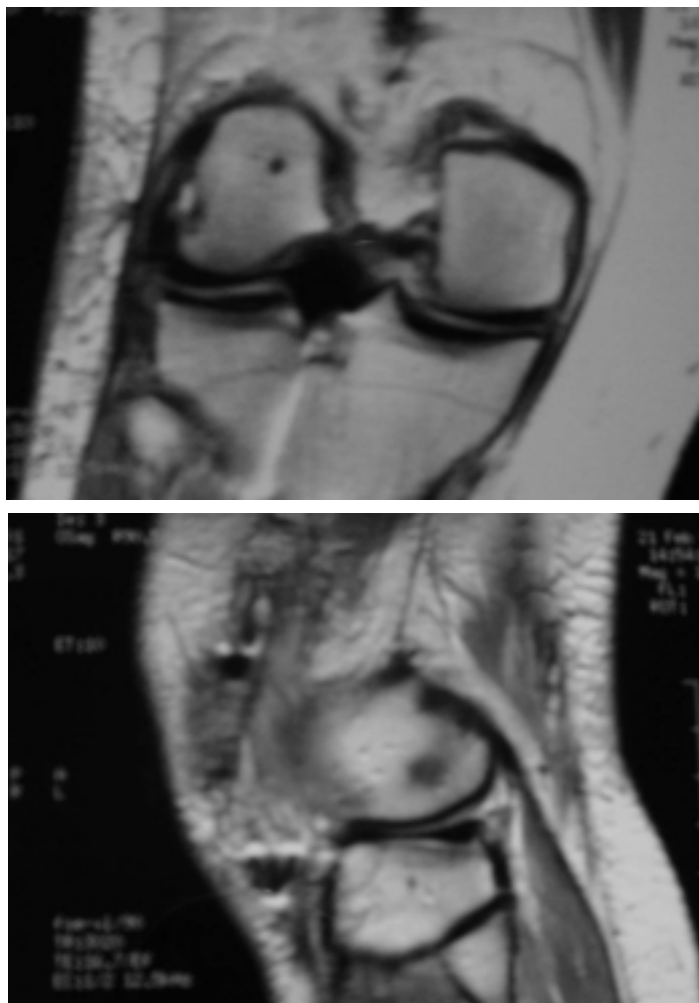


Fig. 4. RM de un trasplante meniscal a los seis meses.

### NUEVAS PERSPECTIVAS

Una posibilidad que se abre actualmente es aprovechar la ingeniería genética a fin de mejorar la producción de los factores de crecimiento. En experimentación en conejos se han encontrado células transducidas en las capas profundas del menisco trasplantado y en su unión sinoviomeniscal. En futuras experimentaciones se investigarán proteínas que puedan expresar los vectores retrovíricos, como los factores de crecimiento, para valorar su potencial y mejorar el remodelado y la integración de los trasplantes de meniscos.

#### Manel Ribas

Unidad de Patología de la Extremidad Inferior  
Banco de Tejido Músculo-Esquelético  
Unidad de Trasplante Músculo-Esquelético  
Institut Universitari Dexeus. Fundació ICATME, Barcelona.



Inicialmente, la terapia génica se describió para el tratamiento de alteraciones genéticas, reemplazando un gen mutado por el gen nativo sano. Gracias a los avances en las técnicas de transferencia génica, la investigación se amplió al tratamiento de una gran variedad de enfermedades, muchas de las cuales no se relacionan con las mutaciones en las líneas germinales. Así, se ha aplicado al tratamiento de diversas enfermedades que incluyen, principalmente, el cáncer y también la diabetes mellitus, la enfermedad arterial periférica y algunas enfermedades específicas de algunos órganos.

El trasplante, que es un tratamiento bien establecido en el estado terminal de un órgano, ya está suficientemente maduro para afrontar probablemente con éxito la terapia génica. En este sentido, si hacemos una rápida mirada a la *National Library of Medicine*, observamos un número creciente de publicaciones sobre terapia génica relacionadas con el trasplante. Así, de 1990 a 2001 encontramos un total de 50.173 referencias que utilizan las palabras clave “terapia génica”. De éstas, 19.404 se refieren a terapia génica y cáncer y 7.485 a terapia génica y trasplante. Como se muestra en la Figura 1, existe un incremento progresivo en el número anual de citas en todos estos campos.

## VECTORES

Uno de los principales retos en el ámbito de la terapia génica es el disponer de vectores de transferencia de los genes que actúen de forma eficiente y segura sobre grupos celulares determinados. Existen dos categorías de vectores, los llamados virales y los no virales o físicos, cada uno de ellos con una serie de ventajas y, a su vez, de inconvenientes. En el tratamiento del cáncer, si el vector o su contenido genético daña las células, ello no supone un gran obstáculo, ya que en general el objetivo intrínseco de esta terapia es destruir tales células. Sin embargo, ésta no es la situación en el trasplante, pues las células parenquimatosas deben protegerse del daño derivado de los vectores, dado que se debe preservar su funcionalidad. Asimismo, ha de ser muy cuidadoso cuando se transfectan las células inmunes, que con frecuencia son la diana en el trasplante. Así, los adenovirus, aunque son muy efectivos en la transferencia génica, pueden presentar dos problemas importantes: la inducción de apoptosis celular y el desencadenamiento de una respuesta inmune por parte del receptor. Los retrovirus, que no tienen estos dos inconvenientes, potencialmente inducen mutaciones celulares. Además, ya que los retrovirus sólo son capaces de infectar células en división, no son capaces de transfectar con facilidad las células quiescentes del injerto, especialmente abundantes. Los vectores no virales,

# Perspectivas de la terapia génica en el trasplante de órganos sólidos

La terapia génica representa una nueva y prometedora modalidad terapéutica aplicable a una diversidad de procesos patológicos que, hoy en día, ofrece diversas posibilidades de aplicación en el trasplante de órganos.

tales como los plásmidos, los liposomas catiónicos o los complejos ligando-polilisina-DNA, aunque no son dañinos para las células y son capaces de transfectar tanto las células en división como las maduras quiescentes, son mucho menos eficientes.

## INTRODUCCIÓN DEL VECTOR

Otro de los puntos críticos en terapia génica es la introducción del vector con el transgen en el lugar de interés. El vector puede introducirse de diferentes maneras, tales como su administración sistémica o la inoculación directa, por ejemplo en el órgano o por inyección intramuscular. El trasplante ofrece la alternativa de tratar el órgano *ex vivo*, durante el período de preservación. Así, se puede realizar una perfusión regional de todo el órgano, permitiendo evitar muchos de los problemas relacionados con la transferencia génica *in vivo* utilizada en otras situaciones clínicas y consiguiendo a la vez que la transferencia sea totalmente dirigida al órgano. Por el momento se han publicado algunos éxitos utilizando esta estrategia, como es el caso del grupo de Pittsburgh con terapia génica mediante adenovirus en hígado.

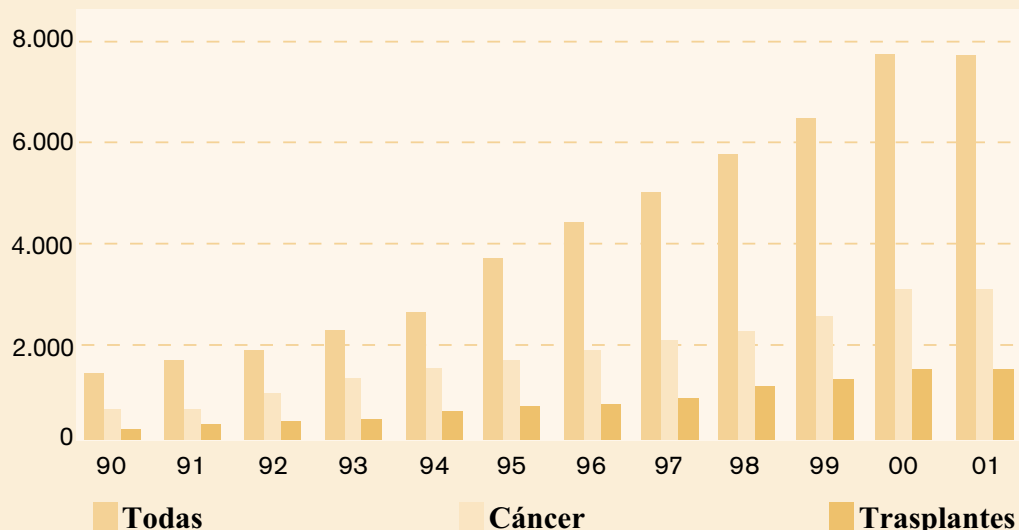
Otra estrategia de introducción de genes que se está extendiendo progresivamente es el uso de células transfectadas *ex vivo*. Este método ofrece más ventajas que los vectores no celulares. En esta estrategia, las células son retiradas del animal, transfectadas con el vector y reintroducidas en el huésped. Así, es extremadamente simple comprobar que se ha producido la transferencia o seleccionar clones de células que expresen de forma estable el transgen previo al reimplante.

Finalmente, se pueden seleccionar diversas células dependiendo de su tropismo y así obtener efectos loco-regionales más específicos, en áreas que por otros métodos serían de difícil acceso para la transferencia génica. Así, usando células CD34+ genéticamente modificadas como vehículos celulares, se ha demostrado que estas células progenitoras de médula ósea, que contienen una clona de células progenitoras endoteliales, fueron útiles para intro-

**Potencialmente, la terapia génica puede ser utilizada en todas las fases del proceso de trasplante.**

### Número de referencias bibliográficas por año que citan las palabras clave 'Terapia' y 'Génica' en la *National Library of Medicine*.

Fig.1



ducir material genético en áreas de angiogénesis. Se ha publicado otra aproximación utilizando mioblastos alogénicos microencapsulados diseñados para que expresen el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que se implantan intraperitonealmente. Mediante este procedimiento, se observó una secreción abundante y persistente del factor y que las microcápsulas fueron capaces de proteger las células frente al rechazo. Esto sugiere que los mioblastos primarios podrían utilizarse como donantes universales de cualquier otra proteína.

#### APLICACIONES

Se han publicado varias revisiones bibliográficas en revistas especializadas de terapia génica o de trasplante que valoran ampliamente el estado de la cuestión en el trasplante de órganos sólidos. Se pueden definir cuatro grandes áreas de interés en el trasplante:

- Protección de un tejido/órgano en el proceso de extracción y preservación, utilizando, por ejemplo, oligodesoxinucleótidos antisentido frente a ICAM-1 o transfectando genes que inducen la síntesis de enzimas antiestrés oxidativo para inhibir la adhesión leucocitaria, o la perfusión *ex vivo* con adenovirus asociados a Bcl-2 para bloquear la apoptosis de las células del injerto.
- Prevención específica del rechazo agudo con la mínima toxicidad del huésped, mediante el bloqueo de la señal coestimuladora con diferentes vectores unidos a CTLA4-Ig o con la inhibición de las citoquinas Th-1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) tras la inducción de las Th-2 (IL-10, TGF- $\beta$ ).
- Inducción de tolerancia inmunológica, para permitir una supervivencia indefinida del injerto sin necesidad de administrar la terapia inmunosupresora farmacológica

convencional, mediante la transfección de antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad en las células de la médula ósea, en fibroblastos o con inyección intratímica, o bien, de forma alternativa, con la sobreexpresión de FasL en la membrana celular del injerto para así promover la apoptosis de los linfocitos T que expresan Fas y que participan en el brazo efector de la respuesta celular del rechazo.

- Evitar el rechazo crónico o atenuación de los factores no-aloinmunes de la nefropatía crónica del trasplante gracias a la inhibición de los genes pro-proliferativos, como por ejemplo con oligodesoxinucleótidos antisentido frente a c-myc, o, por el contrario, bloqueando la expresión de TGF- $\beta$  u otras moléculas fibrosantes.

En realidad, la terapia génica puede ser utilizada potencialmente en todas las fases del procedimiento del trasplante, reemplazando la terapia convencional en los casos en que se compruebe que sea superior. Sin embargo, es necesario definir señales o dianas celulares más específicas y disponer de vectores de transferencia mejores, objetivos que constituyen todavía los mayores retos del futuro de la terapia génica en el trasplante, ya que los protocolos de transferencia génica aún están lejos de la realidad diaria. Asimismo, cuando se aplique con éxito la transferencia génica en otros campos experimentales y clínicos, el trasplante de órganos también se verá beneficiado.

.....  
**Joan Torras**

Servicio de Nefrología  
 Hospital de Bellvitge, CSUB  
 L'Hospitalet de Llobregat.

El trasplante de islotes pancreáticos se ha considerado como posible estrategia para el tratamiento de la diabetes mellitus. No obstante, la eficacia del trasplante de islotes presenta todavía dos problemas importantes:

- La masa beta celular disponible a partir de islotes de donantes de cadáver (elevado número de receptores y pocos órganos) es insuficiente para conseguir curar a todos los pacientes afectados de diabetes mellitus insulino-dependiente.

- La inmunosupresión es eficaz, pero con efectos adversos superiores a los beneficios conseguidos con la normalización de la glucemia.

La masa beta celular puede aumentar por diferenciación a partir de células precursoras o bien por replicación de células preexistentes en el islote. Sabemos que la proteína CDK4 es necesaria para el proceso de proliferación posnatal, y un trabajo reciente publicado por Barbacid y cols. demuestra que el modelo animal *knock out* de CDK4 en islotes pancreáticos desencadena una diabetes en estos animales. En cambio, el modelo animal *knock in* de la forma mutada de CDK4 (CDK4-R24C) produce una hiperplasia de islote pancreático.

## HIPÓTESIS

El aumento de la expresión de la quinasa mutada CDK4, mediante transfección génica, puede modificar el índice de replicación de los islotes pancreáticos y, en consecuencia, permitir, a partir de una reducida población celular, disponer de células beta suficientes para conseguir la normogluceemia en animales diabéticos.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue investigar la respuesta funcional de los islotes pancreáticos que hiperexpresaban la forma mutada de CDK4.

## MÉTODOS

- Determinación de la glucemia e insulinemia en los ratones *knock in*: la concentración de glucosa en sangre se analizó mediante un glucómetro y la concentración de insulina en plasma se determinó por RIA.
- Estudio de la biosíntesis de insulina: se analizó la capacidad de biosíntesis de insulina de los islotes pancreáticos del ratón *knock in*. Se marcaron con metionina <sup>35</sup>S (actividad específica  $\geq 1.000$  Ci/mmol). Una vez marcados, se incubaron a diferentes tiempos en medio que contenía una concentración de glucosa de 16,7 mmol. Después del marcaje se procedió a la inmunoprecipitación y al análisis de *pulse-chase labeling*.
- Estudio de la utilización/oxidación de glucosa y secreción de insulina: se incubaron grupos de 15 islotes durante 120 min a 37 °C en 49 ml de medio tamponado que contenía D-(5<sup>3</sup>H)glucosa y D-(U-<sup>14</sup>C)glucosa. La incubación se detuvo

# Trasplante de islotes pancreáticos para el tratamiento de la diabetes: expresión de CDK4 e inducción de la replicación celular del injerto

mediante la adición de un tampón citrato que contenía antimicina A, rotenona y KCN. La oxidación se midió por la generación de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>. La utilización se midió por la generación de <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O. La secreción de insulina se midió después de perfundir grupos de 15 islotes en dos concentraciones de glucosa, una basal de 2,8 mmol y otra estimuladora de 16,7 mmol.

- Prueba de tolerancia intraperitoneal a la glucosa: después de un ayuno de una noche, se inyectó intraperitonealmente una concentración de glucosa de 150 mg/g de peso. Se midieron los niveles de glucosa en sangre e insulina en plasma a los 0, 15, 30, 60 y 120 minutos.

## RESULTADOS

Los resultados observados demostraron que:

- Los ratones *knock in* tienen la misma concentración de glucosa en sangre y concentración de insulina en plasma que los ratones salvajes.
- Los ratones CDK4-R24C tienen una respuesta a la inyección de glucosa intraperitoneal más rápida que los ratones salvajes ( $p < 0,05$ ).
- Los islotes de los ratones *knock in* tienen un contenido y secreción de insulina mayor ( $p < 0,05$ ).
- La conversión de proinsulina a insulina no está modificada en los islotes de los ratones CDK4-R24C, mientras que su biosíntesis está aumentada.
- La oxidación y utilización de glucosa es ligeramente superior en los animales CDK4-R24C que en los animales salvajes.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que un aumento de la masa beta celular mediante la hiperexpresión de la forma mutada de la quinasa CDK4 no altera la respuesta funcional de la célula beta.

.....  
**Marta Español Fabregat**  
 Servicio de Endocrinología y Diabetes  
 Hospital Clínic, Barcelona

# Seguimiento farmacodinámico del tratamiento inmunosupresor con fármacos anticalcineurínicos (CsA, TRL)

La necesidad de optimizar las dosis de inmunosupresores y la aparición de nuevos fármacos ha provocado la necesidad de introducir parámetros de control que puedan evaluar la variabilidad interindividual. La medición de los niveles del fármaco activo en el compartimento sanguíneo es de gran utilidad, pero en ocasiones no proporciona toda la información necesaria, por lo que se hace imprescindible introducir parámetros farmacodinámicos de monitorización de la diana terapéutica.

## OBJETIVO

Nos hemos centrado en la evaluación de parámetros farmacodinámicos en pacientes trasplantados renales estables tratados básicamente con inhibidores de la calcineurina (iCN), con el fin de definir parámetros predictivos del grado de inmunosupresión alcanzado.

## METODOLOGÍAS

Los parámetros que hemos evaluado pre-dosis matinal y 2h post-dosis, han sido: 1) Actividad Calcineurina (aCN), midiendo la capacidad de lisados celulares, obtenidos a partir de PBMC del paciente, de defosforilar a un péptido sintético marcado con  $^{32}\text{P}$ , el cual emula una región de los factores de transcripción NF-AT (substrato de la calcineurina); 2) Producción de IL-2 e IFN- $\gamma$  en sangre total activada *in vitro* con PHA; 3) Niveles en sangre de CsA y TRL y en plasma de MPA.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población estudiada se ha obtenido de dos centros diferentes: del Hospital Clínico de Barcelona (55 pacientes) y del Hospital de Bellvitge (27 pacientes), tratados con diferentes terapias inmunosupresoras: CsA (27), TRL (10), MMF (18), CsA+MMF (14), TRL+MMF (13); como grupo control, 12 individuos sanos (NHC). Todos los pacientes reciben las dosis consideradas estándar excepto el grupo de CsA+MMF, que reciben dosis subóptimas de CsA. Todos ellos son pacientes que no han presentado signos de rechazo durante más de 2 años.

## RESULTADOS

El grupo tratado con CsA mantiene una aCN a niveles bajos tanto pre-dosis ( $6,42 \pm 6,7$  % P.A.) como post-dosis ( $3,87 \pm 3,9$  % P.A.) en comparación con los controles normales ( $37,5 \pm 18,9$  % P.A.) o con pacientes tratados sólo con MMF ( $22,75 \pm 14,4$  % P.A.). El grupo de TRL muestra una mayor variabilidad de la aCN pre-dosis ( $8,66 \pm 17,3$  % P.A.). Coincidiendo con lo publicado, todo parece indicar que la metodología desarrollada para la medición de la aCN presenta limitaciones para la

monitorización de pacientes tratados con TRL. En el grupo tratado con CsA+MMF se observan dos subgrupos: uno que mantiene una aCN pre-dosis muy inhibida, similar al del grupo de monoterapia con CsA, y un subgrupo que presenta una aCN pre-dosis más elevada. La adición de MMF a los iCN no hace variar la

aCN, por lo que en el caso de terapia combinada la inhibición de la aCN es debida al anticalcineurínico.

La producción de IL-2 mostró una variabilidad amplia, siendo la post-dosis en todos los grupos tratados con iCN menor que la de los controles, especialmente el grupo de TRL+MMF. La adición de MMF a los iCN pone de manifiesto un efecto aditivo de los dos fármacos. De nuevo en el grupo de CsA+MMF se distinguen dos subpoblaciones.

Hemos constatado, tanto al medir la aCN como la producción de IL-2, que cuando las dosis que se administran están por debajo de lo considerado "estándar" se pone de manifiesto la variabilidad interindividual existente, variabilidad que la farmacodinamia es capaz de detectar y que puede ser muy útil a la hora de ajustar dosis y, por lo tanto, de evitar efectos adversos.

La producción de IFN- $\gamma$  pre-dosis en pacientes tratados con iCN fue similar a la de los controles ( $25,8 \pm 6,7$  % P.A. vs  $29,25 \pm 9,1$  % P.A.); en cambio, post-dosis se vio claramente inhibida en todos los grupos excepto en el tratado sólo con MMF. Se trata de un parámetro muy dependiente de la presencia de fármaco.

El análisis estadístico pone en evidencia que existe una buena correlación entre los parámetros farmacodinámicos (aCN, IL-2, IFN- $\gamma$ ) y los farmacocinéticos ( $C_{min}$ , AUC).

## CONCLUSIONES

1. En pacientes tratados con iCN, la aCN y la producción de IL-2 se mantienen inhibidas en todo el intervalo de dosificación, mientras que la producción de IFN- $\gamma$  atraviesa episodios de no inhibición.
2. La determinación de la aCN podría ser un buen marcador predictivo de la eficacia del tratamiento con CsA, mientras que la producción de IL-2 sería más útil para el seguimiento de tratamientos con TRL y de terapias combinadas entre iCN y MMF.
3. La información que nos puede aportar la farmacodinámica cuando las dosis que se administran están por debajo de las consideradas estándar puede ser muy útil para llegar a conocer el grado real de inmunosupresión que alcanza un individuo, así como para ajustar la dosis de fármaco.

.....  
Olga Millán López

Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología (ICII)  
Hospital Clínic, Barcelona

## XVIII Reunión Anual de la Societat Catalana de Nefrologia

En el marco del encuentro celebrado en Perelada los días 13 y 14 de junio de 2002 se realizó una Mesa Redonda sobre Trasplante Renal en la que se abordó un tema de máxima actualidad: "Trasplante renal en edades extremas (>70 años): ¿Existe algún límite?".

En la introducción de la Mesa Redonda, los moderadores de la misma, el Dr. Frederic Cofán (Hospital Clínic) y el Dr. Ricard Solà (Fundació Puigvert), pusieron de relieve el aumento progresivo de la edad de los pacientes en diálisis observado en los últimos años. Según se afirmó, los excelentes resultados actuales del trasplante renal, con una reducida tasa de rechazo agudo, una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia del paciente en comparación con la hemodiálisis, han motivado que cada vez haya más pacientes en diálisis que desean ser incluidos en lista de espera de trasplante renal. En los últimos años, la edad de los pacientes que reciben un trasplante renal se ha incrementando de forma notable, y el concepto de "edad avanzada" en trasplante renal ha ido modificándose de tal modo que actualmente no es infrecuente efectuar trasplantes a pacientes de más de 60 años con buenos resultados y, por otra parte, se viene observando que pacientes de más de 70 años acuden a las Unidades de Trasplante Renal deseando ser incluidos en lista de espera. No obstante, no hay que olvidar que los pacientes de edad avanzada representan una población de elevado riesgo cardiovascular y son más susceptibles a presentar complicaciones postrasplante quirúrgicas, cardiovasculares, infecciosas o metabólicas, lo cual plantea el dilema de si debe de existir algún límite de edad para recibir un trasplante renal. Todos los ponentes

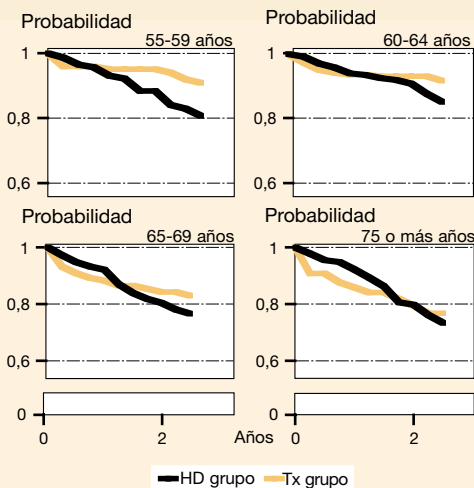
coincidieron en que se trata de una población de alto riesgo que exige una cuidadosa evaluación de su riesgo cardiovascular y de su estado general de salud antes de indicar su inclusión en lista de espera.

En primer lugar, el Dr. Josep Lloveras (Hospital del Mar) analizó la experiencia basada en datos del *Registre de Malalts Renals de Catalunya* sobre trasplante renal efectuado en pacientes con una edad igual o superior a 70 años (n=78). La indicación de este trasplante en edades extremas es escasa y limitada a los últimos 5 años. Destaca una elevada morbilidad cardiovascular y patología osteoarticular, aunque similar a la observada en el grupo de entre 55 y 70 años. El porcentaje de pacientes mayores de 70 años que están en lista de espera de trasplante renal es escasa, lo que traduce unos criterios muy selectivos de inclusión. Como era de esperar, la supervivencia del paciente y del injerto renal es inferior en comparación al trasplante renal efectuado en pacientes de entre 55 y 70 años, aunque se consideró que los resultados eran aceptables dada la edad avanzada de estos pacientes.

El Dr. Frederic Oppenheimer (Hospital Clínic) revisó la utilización de los donantes mayores de 70 años en el trasplante renal. En nuestro medio y de modo generalizado se ha producido un "envejecimiento" progresivo de los donantes de órganos, con un incremento de la edad media de los donantes en comparación con la observada hace diez años. A pesar de las excelentes tasas de donación en nuestro medio, el número de pacientes en lista de espera de trasplante renal todavía es amplio y esto ha obligado a una expansión en los criterios de aceptación de los donantes de riñón, especialmente en cuanto a una ampliación de la edad. La utilización de estos donantes mayores de 70 años exige una cuidadosa selección de los mismos con el fin de evitar la utilización de riñones con lesiones renales propias del envejecimiento renal u otras alteraciones. El ponente planteó las siguientes recomendaciones: 1) La realización sistemática de una biopsia renal pretrasplante con la aplicación de un *score* a fin de analizar de forma objetiva la viabilidad del órgano; 2) La selección de los candidatos para recibir estos riñones de edades extremas deberá realizarse en los pacientes en lista de espera con una edad >65 años (siendo éste el primer criterio de selección); 3) El tiempo de isquemia fría debe ser lo más reducido posible y menor a 12 horas, con el fin de evitar la necrosis tubular aguda postras-

**Supervivencia de los enfermos mayores de 55 años según grupo de tratamiento. Nuevos casos 1990-2000.**

Fig.1



plante que repercutiría negativamente en la evolución; 4) La instauración de una terapia inmunosupresora no nefrotóxica que evite la utilización de anticalcineurínicos. En este sentido, el Dr. Oppenheimer analizó la experiencia de su Centro con terapia sin anticalcineurínicos consistente en basiliximab-micofenolato-prednisona, con excelentes resultados en términos de supervivencia del paciente y del injerto y con una baja incidencia de necrosis tubular aguda.

El Dr. Josep M<sup>a</sup> Grinyó (Hospital de Bellvitge) analizó la inmunosupresión que debería utilizarse en los pacientes de edades extremas. En primer lugar, remarco el concepto clásico de considerar que los pacientes de edad avanzada tienen una menor tasa de rechazo agudo (debido a una menor reactividad inmunológica) y una mayor susceptibilidad al tratamiento inmunosupresor que permite utilizar dosis más bajas de los fármacos inmunosupresores. El tratamiento inmunosupresor en estos pacientes debe equilibrar la seguridad para el paciente con la seguridad-eficacia sobre el injerto renal. En relación con la seguridad para el paciente, el tratamiento inmunosupresor debería contemplar esquemas con dosis bajas de esteroides e incluso sin esteroides, el empleo de dosis bajas de anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus) y la evitación de fármacos potentes como los anticuerpos antilinfocitarios policlonales. Si se prioriza la seguridad-eficacia sobre el injerto renal, el tratamiento debería evitar los anticalcineurínicos con efecto nefrotóxico (ciclosporina o tacrolimus). En este sentido, una opción sería la utilización de anti-rIL-2 +micofenolato+rapamicina o anti-rIL-2+micofenolato+esteroides. Finalmente, dado el número limitado de estos trasplantes, el Dr. Grinyó comentó la necesidad de realizar estudios multicéntricos prospectivos con el fin de valorar el mejor esquema inmunosupresor en este grupo de pacientes de edades extremas.

El Dr. Bonal (Hospitals Germans Trias i Pujol) analizó comparativamente los resultados en nuestro país del trasplante renal frente a la hemodiálisis en pacientes mayores de 70 años, recurriendo a los datos del RMRC (Figura 1). Para evitar el sesgo de la población de diálisis, analizó la supervivencia de un grupo de pacientes en hemodiálisis que estaban en lista de espera para trasplante renal, con edad comparable y un grado de autonomía funcional 1-2, comparándolo con los resultados del trasplante renal. El ponente comentó que en nuestro medio el trasplante renal ofrece una mejor supervivencia del paciente en relación con la hemodiálisis en los grupos de edad de pacientes de 50-59 y 60-64 años. En el grupo de pacientes de 65-69 años, el trasplante también ofrece mejores resultados en relación con la hemodiálisis aunque no de forma inmediata. Por el contrario, cuando se analiza la población de más de 70 años, destaca que en los primeros dos años los pacientes en hemodiálisis presentan una mejor supervivencia en relación con el trasplante y únicamente a partir del segundo año se invierte la tendencia a favor del trasplante. En este punto, el ponente expuso la necesidad de mejorar los resultados bien a

través de una selección de los pacientes mucho más estricta y un despistaje adecuado de la patología cardiovascular silente o bien con el empleo de esquemas inmunosupresores menos agresivos. Finalmente, el Dr. Bonal comentó que la inclusión de pacientes de edades extremas en lista de espera es muy restrictiva, ya que menos del 5% de los pacientes mayores de 70 años están en lista de espera.

Finalmente, el Dr. Josep M<sup>a</sup> Campistol (Hospital Clínic) analizó el trasplante renal dual como una alternativa al trasplante de donantes de edad avanzada. En primer lugar, comentó la estabilización de la tasa de trasplantes en nuestro medio y el continuo incremento de los pacientes en lista de espera, considerando que la optimización de los donantes con los criterios actuales parece haber llegado a un máximo de aprovechamiento. En este sentido, el trasplante renal dual, es decir, el implante de los dos injertos renales del donante a un mismo receptor, puede constituir una alternativa para aumentar el *pool* de donantes disponibles. Esta técnica estaría especialmente indicada en casos de lesiones renales preexistentes en el donante que impidieran el implante único de un riñón, aunque dentro de unos márgenes de seguridad. Para ello, se hace imprescindible la realización de biopsia renal y la utilización de un *score* para el grado de glomerulosclerosis, atrofia tubular, lesiones vasculares o fibrosis intersticial que indicaría si el trasplante puede ser único o dual o bien si debe contraindicarse su implante. La experiencia acumulada, aunque no definitiva, parece indicar que la supervivencia del injerto y del paciente son adecuadas, con una baja tasa de rechazo agudo y una reducida incidencia de necrosis tubular aguda.

## CONCLUSIONES

El trasplante renal en pacientes de más de 70 años debe considerarse hoy en día como una alternativa terapéutica excepcional. Es importante realizar una estricta valoración del riesgo cardiovascular y del estado general de salud antes de la inclusión de tales pacientes en lista de espera. El tratamiento inmunosupresor debe ser poco agresivo, evitando el empleo de fármacos nefrotóxicos. Como línea de futuro, queda abierto el interrogante de indicar un trasplante de donante vivo de edad similar en fase prediálisis con el fin de evitar la morbilidad asociada a la diálisis y mejorar los resultados del trasplante.

.....  
**Frederic Cofan**  
 Comité Organizador

## Convocatoria de becas para la investigación de la Fundació Catalana de Trasplantament – 2003

### OBJETO Y DURACIÓN

Fomentar la investigación científica en el trasplante de órganos, incorporando diferentes personas en las áreas de investigación que hoy están en funcionamiento en los servicios con unidad de transplante en Cataluña. El número de becas que oferta y financia la FCT en la presente convocatoria es de TRES, con el soporte económico directo, para una de ellas, de la compañía ROCHE FARMA S.A. El período de disfrute de las becas se iniciará en enero de 2003 y finalizará en diciembre del mismo año.

### DOTACIÓN

La dotación de cada beca es de 13.823,28 € brutos, que se librarán directamente a los beneficiarios en cuotas trimestrales de 3.455,82 €.

### SOLICITUDES

Deben presentarse en la Secretaría de la Fundació Catalana de Trasplantament, sita en la calle de Muntaner, 292, 3º 2ª, 08021 Barcelona, antes del 30 de octubre de 2002.

### RESOLUCIÓN

Esta convocatoria de becas se resolverá antes del 20 de noviembre de 2002. Pasado este plazo sin resolución expresa, las becas se considerarán denegadas.

## Bases del premio al mejor artículo sobre trasplante publicado, convocado por la Reial Acadèmia de Medicina y la Fundació Catalana de Trasplantament

### OBJETO

El objeto es premiar el mejor artículo publicado sobre trasplante, según criterio del Jurado, publicado en cualquier revista científica española o extranjera, en el período comprendido entre el 1 de mayo de 2001 y el 30 de abril de 2002. Si el artículo premiado ha sido redactado por varias personas, el premio se otorgará al primer firmante.

### CONTENIDO DEL PREMIO

El premio consiste en una dotación de 1.592,53 € y en la concesión del Título de Académico Correspondiente de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

### PRESENTACIÓN

Quienes deseen optar por este premio han de presentar el original del número de la revista en el que se ha publicado el artículo antes del 30 de octubre de 2002 en la sede de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, sita en la calle del Carme, 47, 08001 Barcelona.

## Convocatoria del premio a la mejor ponencia sobre trasplante, otorgado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

### OBJETO

Premiar la mejor ponencia sobre trasplante, según el criterio del Jurado, presentada en cualquier congreso realizado en España o en el extranjero, en el período comprendido entre el 1 de octubre de 2001 y el 30 de setiembre de 2002. Si la ponencia premiada ha sido elaborada por varias personas, el premio se otorgará a su primer firmante.

### DOTACIÓN

1.502,53 €.

### PRESENTACIÓN

Los solicitantes deberán presentar el *abstract* aceptado por el congreso, junto con el escrito de la ponencia, antes del 30 de octubre de 2002 en la sede de la Secretaría de la Fundació Catalana de Trasplantament, sita en la calle de Muntaner, 292, 3º 2ª, 08021 Barcelona.

## Proyecto docente sobre la donación y el trasplante en la Escuela Judicial

La Escuela Judicial, del Consejo General del Poder Judicial, con sede en Vallvidrera (Barcelona), imparte los cursos de preparación a los jueces de todo el Estado que han aprobado la oposición y están pendientes de incorporarse al ejercicio profesional.

Durante el curso 2001-2002 se ha puesto en práctica la primera edición del proyecto docente sobre la donación y el trasplante, organizado por la Escuela con la colaboración de la OCATT y la Organización Nacional de Trasplantes, que ha contado con la participación de coordinadores de trasplante así como de jueces y forenses en ejercicio.

El proyecto docente se ha estructurado en dos partes bien diferenciadas: una teórica y otra práctica. La parte teórica se ha impartido a lo largo de cuatro sesiones, en cada una de las cuales se ha hablado de la legislación española de trasplante, de la organización del trasplante en el Estado español, así como de los protocolos clínicos de actuación ante un proceso de donación y tras-

plante. Para terminar las sesiones, se han organizado debates, en los que han participado jueces y forenses, que han podido explicar sus experiencias en los procesos donación-trasplante. En la parte práctica, de carácter voluntario, han participado los jueces que se han interesado por conocer de cerca el proceso hospitalario de donación y trasplante. Para ello, se ha contado con la colaboración de las unidades de coordinación de cuatro centros transplantadores de Barcelona: el Hospital de Bellvitge, el Hospital Clínic, el Hospital de Sant Pau y los Hospitales Vall d'Hebron.

Así, este proyecto ha permitido acercar a los colectivos judicial y médico que, en el caso del trasplante, se ven relacionados ya que, a menudo, los jueces participan, de manera activa, en el proceso donación-trasplante.

En definitiva, creemos que ha constituido un intercambio de experiencias muy positivo y, en este sentido, esperamos que se puedan realizar futuras ediciones.

### Actividad de donación y trasplante en Cataluña enero-junio 2002

		DONANTES				
		Potenciales	No válidos			Válidos
			Negativa familiar	Negativa judicial	Causa médica	
Actividad enero - junio	2001	179	43	3	12	121
	2002	188	38	1	27	122
	Desviación 2002/2001	+5%				+1%

		TRASPLANTES					
		Riñón	Hígado	Corazón	Pulmón	Páncreas	TOTAL
Actividad enero - junio	2001	191	98	21	15	13	338
	2002	191	97	20	17	10	335
	Desviación 2002/2001	0%	-1%	-5%	+13%	-23%	-1%

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

**DIRECCIÓN:** Carles Margarit y Jordi Vilardell

**COMITÉ DE REDACCIÓN:** Ramón Charco, María Jesús Félix, Carles Margarit y Jordi Vilardell

**SECRETARIA DE REDACCIÓN:** Roser Vicente

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

**EDITOR:** Adolfo Cassan

**COORDINACIÓN:** Pablo Stajnsznajder

**ASESORAMIENTO LINGÜÍSTICO:** Mònica Noguero

**DISEÑO Y MAQUETACIÓN:** Julio Tena

**PRODUCCIÓN:** Letramédica scp.  
E-MAIL: 19515psh@comb.es

**REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:**  
Fundació Catalana de Trasplantament  
Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a  
08021 Barcelona  
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45  
web: www.fcstransplant.org

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

 **Fujisawa**