

Trasplantament

NÚMERO 17 JUNY 2001

Trasplantament de teixits humans 2000

Increment de l'activitat en un 11%

Pàg. 2

Congrés Societat Americana de Trasplantament

Novetats del Congrés

Pàg. 14

XVI^a Reunió Nacional de Coordinadors de Trasplantament

Pàg. 16

EDITORIAL

És l'hora dels teixits?

La utilització clínica dels teixits humans per a trasplantament s'ha anat introduint de manera progressiva fins a convertir-se en una alternativa terapèutica que pràcticament està a l'abast de tots els professionals. El teixit corneal va ser el primer teixit humà que es va utilitzar per a trasplantament (Zirm, 1905), quan encara quedava molt lluny la possibilitat de trasplantar òrgans. Els èxits assolits amb el trasplantament de còrnia i la dedicació que per a promoure la donació va realitzar el Banc d'Ulls de l'Institut Barraquer, ja des de mitjans dels anys 50, van fer que el concepte de la donació formés part de la cultura de la societat civil de Catalunya. Quan els avenços científics varen permetre realitzar trasplantaments d'òrgans, a una bona part de la societat catalana el concepte solidari de la donació ja no li era estrany. I a l'ombra del trasplantament d'òrgans, encara que de manera més lenta, s'ha anat introduint el trasplantament de diversos tipus de teixits que estan demostrant ser una eina terapèutica efectiva. Actualment ja son més de 400.000 els pacients tractats amb els teixits humans tradicionals arreu del món, i ja s'estan començant a aplicar cultius cel·lulars autòlegs i al·logènics amb l'objectiu de reparar lesions tissulars. Aquest increment experimentat en la utilització clínica dels teixits humans ha desencadenat una mobilització de les societats científiques, preocupades tant per garantir la qualitat i seguretat sanitària dels teixits humans com per establir els criteris ètics i legals que s'han d'aplicar. Aquest moviment ha estat seguit de diverses iniciatives promogudes per les Autoritats Sanitàries tant d'Europa com dels Estats Units, amb idèntics objectius. A Europa, l'any 1998 el grup d'Ètica de la Ciència i Noves Tecnologies del Consell d'Europa ja va emetre el document *Aspectes ètics dels bancs de teixits humans*, en què es recullen els aspectes ètics a observar amb els teixits humans i els seus derivats. I l'any 2000, sota la presidència portuguesa de la Unió Europea, es va aprovar l'elaboració d'una Directiva Comunitària, en la qual ja s'ha començat a treballar, destinada a regular els aspectes relacionats amb la utilització del teixits humans a la CEE. També l'any 2000, en el si del Consell d'Europa, un grup d'experts va preparar una guia destinada a establir els criteris de seguretat i qualitat sanitària dels òrgans, teixits i cèl·lules destinats a trasplantament, de la qual ja n'existeix un primer document en període de consulta. Pel que fa als Estats Units, la FDA ha presentat en febrer de 2001 la nova proposta de legislació (*Current Good Tissue Practice*) destinada a regular tots els procediments relacionats amb l'obtenció i trasplantament de teixits i cèl·lules d'origen humà i dels seus derivats. Probablement encara queda un llarg camí per recórrer, però el camí és esperançador i ja l'hem començat a fer.

SUMARI

TRASPLANTAMENT DE TEIXITS HUMANS

Trasplantament de teixits humans a Catalunya 2000 2

Aplicació de la membrana amniòtica en patologia de la superfície ocular 6

TEMA A REVISIÓ

Monitorització farmacocinètica dels immunosupressors: noves estratègies 8

Farmacodinàmia dels immunosupressors 10

RESULTATS BEQUES 2000 DE LA FCT 12

ACTUALITAT CIENTÍFICA

Congrés de la Societat Americana de Trasplantament 14

AGENDA 15

OCATT

XVI^a Reunió Nacional de Coordinadors de Trasplantament 16

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya 16

Trasplantament de teixits humans a Catalunya 2000

El trasplantament de teixits humans a Catalunya s'ha incrementat en un 11% l'any 2000, període durant el qual un total de 1.999 pacients han rebut aquest tractament.

Dit increment en la utilització de teixits humans, que es va reproduint anualment des de fa quatre anys, està directament relacionat amb l'increment en el nombre de donants i en l'optimització d'aquesta donació a l'hora d'obtenir teixits. Cal tenir en compte, en aquest sentit, que els teixits es poden obtenir, a diferència dels òrgans, de dife-

rents tipus de donants. A més, si bé a l'inici de la seva utilització, fent excepció de la còrnia, els teixits s'obtenien principalment de donants multiorgànics i de donants vius en el cas del teixit ossi, a mesura que ha anat incrementant la seva utilització ha anat augmentant el nombre de donants exclusivament de teixits sense que hi hagi hagut una disminució significativa dels altres tipus de

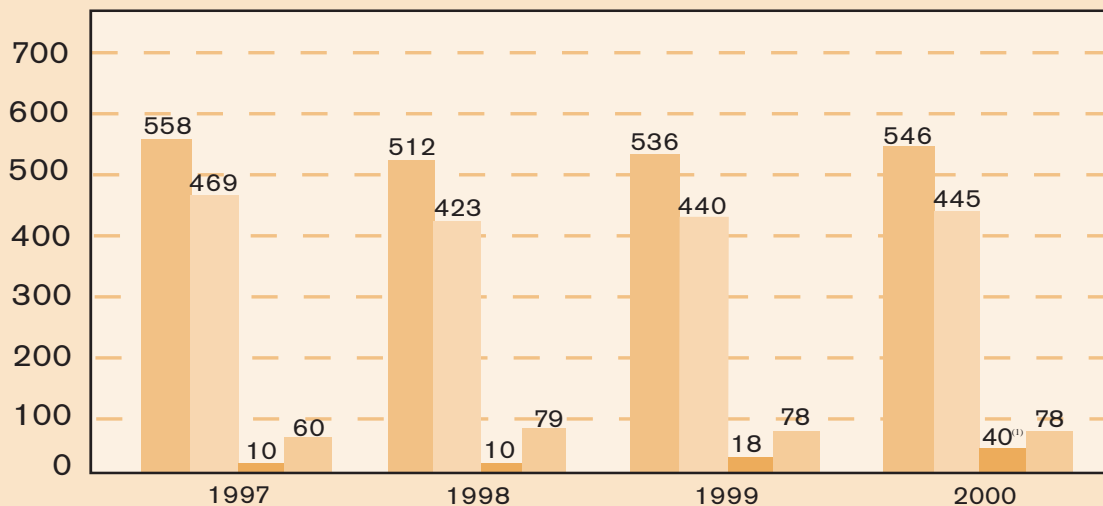
donants. D'aquests fets, que determinen una major disponibilitat dels diferents tipus de teixits en els bancs de Catalunya, n'és un bon exponent el teixit osteotendinós (Fig. 1).

Pel que fa al trasplantament de teixits, el nombre de pacients tractats aquest any ha estat de 1.999, fet que suposa un 11% més que l'any anterior.

- Total
- D. viu
- D. de teixits
- D. multiorgànic

Evolució del tipus de donant 1997-2000 (T. osteotendinós)

Fig.1

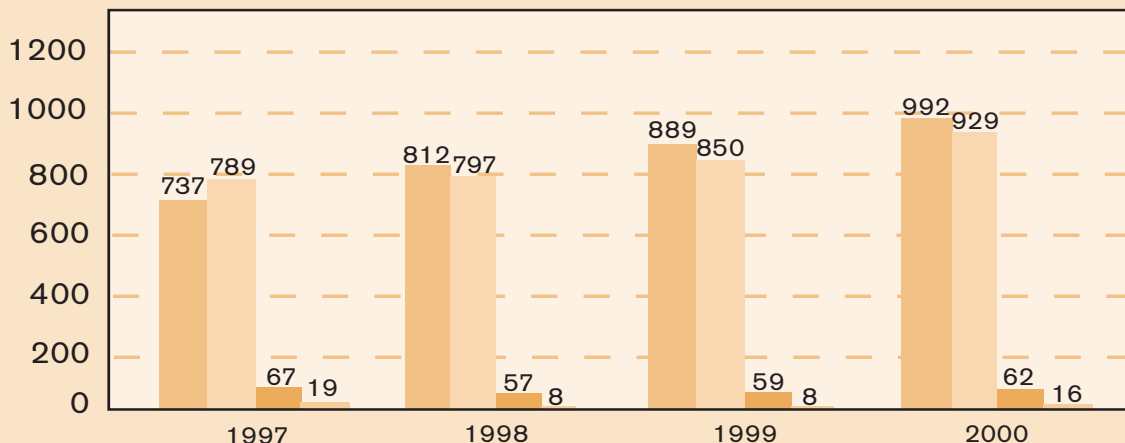


⁽¹⁾ 23 Donant de teixit congelat + 17 Donant de teixit liofilitzat

- T. osteotendinós
- T. corneal
- T. vascular
- Pell

Evolució del nombre de pacients tractats amb teixits humans a Catalunya

Fig.2



L'increment s'ha produït pràcticament en tots els tipus de teixits, però l'augment més significatiu i mantingut es produeix en el teixit corneal i el teixit osteotendinós (Fig. 2).

TEIXIT CORNEAL

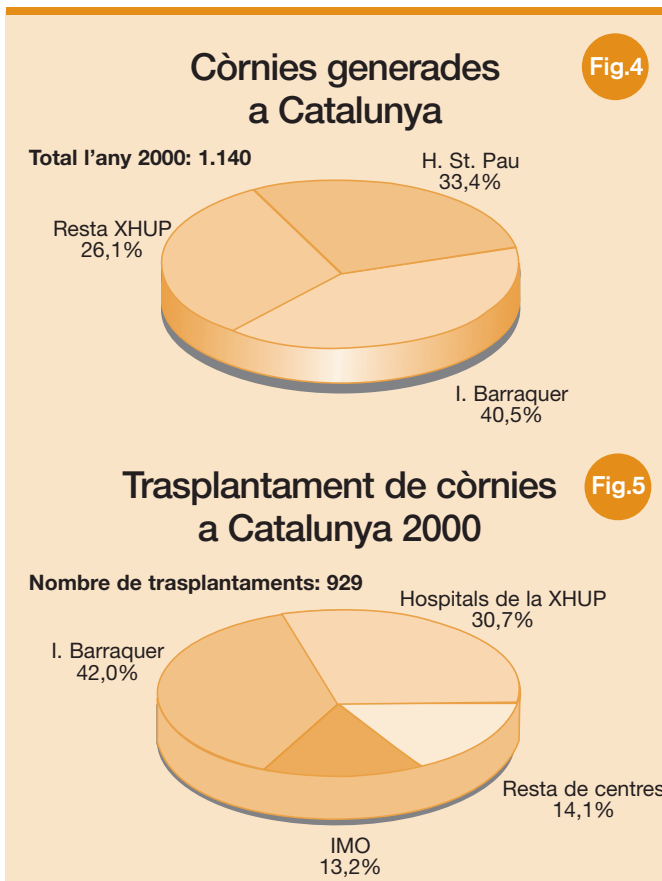
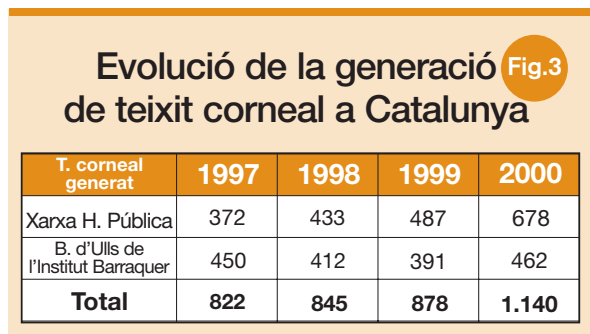
El nombre de còrnies generades aptes per a trasplantament ha estat de 1.140, fet que suposa un increment total del 23% respecte a l'any anterior. Aquest increment és especialment rellevant en els hospitals de la XHUP, en els quals l'augment en la generació ha estat del 29% respecte a l'any anterior. Cal remarcar que el Banc de l'Hospital Sant Pau ha obtingut un total de 381 còrnies aptes per a trasplantament, que suposa el 56% de còrnies generades en els hospitals de la XHUP i el 33% del total de teixit corneal generat a Catalunya (Figs. 3 i 4).

Tenint en compte la disponibilitat quirúrgica existent en els hospitals de la XHUP per l'aplicació d'aquesta tècnica, l'increment en la generació de teixit ha significat una suficiència relativa de teixit corneal per a trasplantament a Catalunya, que ha permès distribuir teixit corneal a d'altres comunitats amb una generació menor. Malgrat l'increment de la generació i del nombre de trasplantaments de còrnia realitzats, no s'ha observat una disminució en el nombre de pacients en llista d'espera per a trasplantament, probablement degut a que s'han ampliat els tipus d'indicacions i per tant el nombre de pacients susceptibles d'inclusió.

El nombre de trasplantaments de còrnia ha estat de 929, xifra que suposa una taxa de 152,5 trasplantaments per milió de població (Fig. 5).

Un altre teixit que ha començat a utilitzar-se per a tractaments oftalmològics és la membrana amniòtica, procedent de placenta obtinguda mitjançant cesària. Aquesta membrana, que ha mostrat una gran capacitat per a regenerar l'epiteli corneal, després del processament i preservació en els bancs de teixits, s'utilitza com a tractament pal·liatiu per a determinades lesions oculars erosives o traumàtiques de la superfície ocular.

La Comissió Assessora de Trasplantament de teixit ocular segueix treballant en l'elaboració i difusió de les conclusions aprovades en el si de la Comissió, a les quals es donarà difusió en una Jornada dedicada al trasplantament de còrnia que s'inclourà en el proper Congrés de la Societat Espanyola d'Oftalmologia que es farà a Barcelona l'any 2001.



TEIXIT OSTEOTENDINÓS

La utilització de teixit osteotendinós és molt àmplia, ja que l'aplicació d'aquest material biològic és una pràctica habitual en les tècniques quirúrgiques emprades pels serveis de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia, Neurocirurgia, Maxil·lo-Facial i Odonto-Estomatologia, així com pels serveis de Ginecologia i Urologia en el cas de la *fascia lata*. Cal recordar que l'ampli ventall d'aplicació d'aquest teixit és degut, no només a la seva varietat morfològica, sinó també a les diferents formes de processament i preservació que li confereixen qualitats i per tant indicacions d'aplicació diferents en funció de si és liofilitzat, desmineralitzat o preservat en fred.

Les dades exposades a la Fig. 6 es refereixen únicament al teixit ossi preservat en fred, tret de la *fascia lata*, que s'utilitza liofilitzada.

El nombre de pacients tractats amb teixit osteotendinós en els hospitals públics i privats de Catalunya l'any 2000 ha estat de 992, xifra que suposa una taxa de 163 trasplantaments pmp (Fig. 7).

Cal destacar que aquest any s'ha realitzat a l'Institut Universitari Dexeus el primer trasplantament de menisc a Catalunya amb teixit procedent del Banc de l'Hospital Sant Pau. Aquesta tècnica, per a la qual els criteris de selecció de receptor són molt importants i específics, encara no està gaire estesa al nostre país. A Europa s'han publicat alguns resultats esperançadors en una sèrie de 54 pacients als quals s'ha fet un seguiment de 8 anys observant-se una millora de la funció articular, sense que s'hagin presentat reaccions adverses (Verdonk).

Evolució del tipus de teixit ossi implantat (fragments/peces)

Fig.6

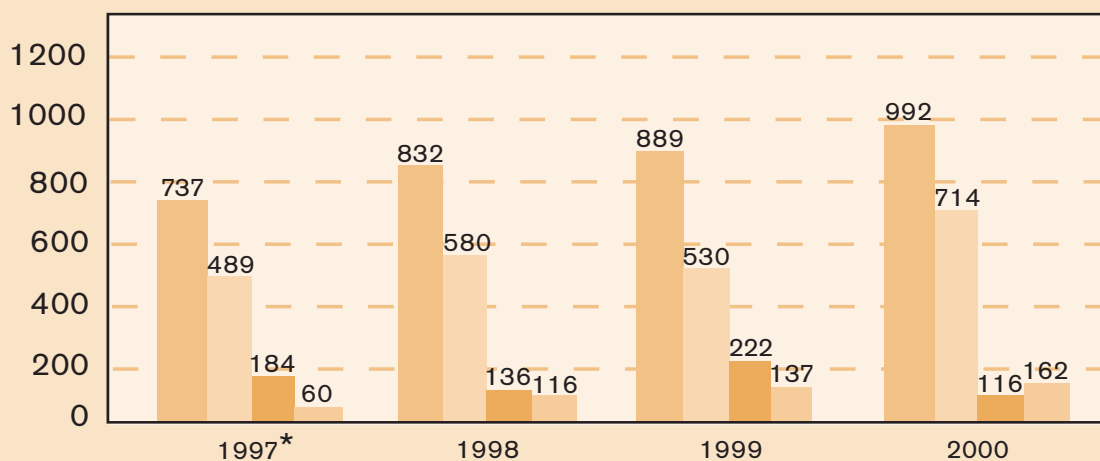
Tipus de teixit	1996	1997	1998	1999	2000
Esponjós	808	826	902	806	1.060
Estructural	211	208	141	230	119
Tendinós	8	62	120*	140**	168***
Total	1.027	1.102	1.241	1.175	1.347

* Inclou 38 peces de *fascia lata*. ** Inclou 47 peces de *fascia lata*. *** Inclou 58 peces de *fascia lata*.

- T. totals
- T. esponjós
- T. estructural
- T. tendinós

Evolució del nombre de pacients tractats amb teixit osteotendinós

Fig.7



* Inclou 4 pacients tractats amb T.O. liofilitzat

L'any 2000 s'ha constituït i ha començat a treballar la Comissió Assessora d'obtenció i trasplantament de teixit osteotendinós (DOG. núm. 3040 de 22/12/99). Aquesta Comissió està formada per un ampli ventall de professionals experts en les activitats de banc i d'implant de teixit osteotendinós que treballen amb l'objectiu d'establir els criteris qualitius i reguladors per a totes les actuacions dirigides a millorar aquestes activitats que, relacionades amb el teixit osteotendinós, seran d'aplicació a Catalunya.

TEIXIT VASCULAR

L'activitat d'implant de teixit vascular, tant de segments arterials com de vàlvules cardíques, segueix sent molt estable; d'una altra part, la incorporació de nous hospitals a la utilització d'aquests teixits és escassa. L'any 2000, el nombre de pacients tractats amb un implant de vàlvules cardíques ha estat de 21, fet que suposa una taxa de 3,4 implants pmp, i el nombre de pacients tractats amb segments arterials ha estat de 41, xifra que suposa

una taxa de 6,7 trasplantaments pmp (Fig. 8). L'any 2000, la Comissió Assessora d'obtenció i trasplantament de teixit vascular va organitzar una Jornada científica destinada a donar difusió al document d'estàndards qualitius elaborat pels grups de treball i a tractar els avenços científics assolits amb la utilització de teixit vascular. La Jornada, que es va celebrar a Barcelona, es va estructurar en tres parts dedicades a l'implant de vàlvules cardíques, als bancs de teixit vascular i a l'implant de segments arterials.

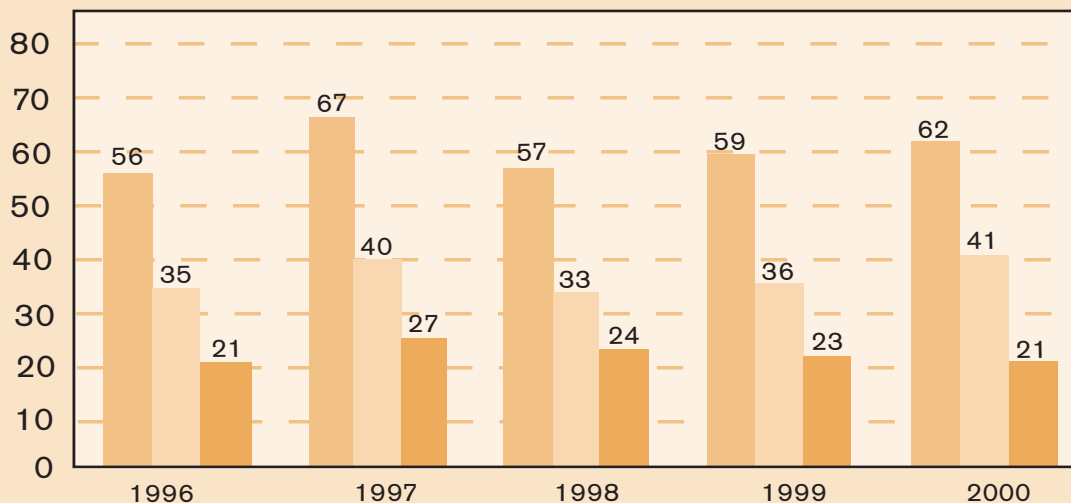
PELL

El nombre de pacients tractats amb un implant de pell durant l'any 2000 ha estat de 16, xifra que suposa una taxa de 2,6 implants pmp. Enguany s'ha experimentat un increment tant en l'obtenció com en la utilització de pell. Un fet a destacar és que, a més de la criopreservació, s'ha incorporat una altra tècnica de preservació en un dels nostres bancs, la preservació amb glicerol. Aquest tipus de preservació permet una gran optimització de la

Evolució del nombre de pacients tractats amb teixit vascular

Fig.8

■ Total
■ Seg. arterials
■ V. cardíaques



pell obtinguda, ja que es pot presentar també en forma de malla. La pell preservada amb aquesta tècnica s'ha utilitzat per a tractar úlceres d'origen vascular. Els únics centres implantadors de pell a Catalunya són l'Hospital General de la Vall d'Hebron i l'Hospital Clínic (Fig. 9).

Bancs de pell CTBT i H. Clínic 2000

Fig.9

CTBT

Donants: 9
 Sup. obtinguda: 12.734 cm²
 Sup. implantada: 6.623 cm²
 Mètode de preservació: criopreservació
 Nombre de pacients tractats: 3
 Diagnòstics: grans cremats
 Stock a banc: 19.511 cm²

H. CLÍNIC

Donants: 8
 Sup. obtinguda: 14.120 cm²
 Sup. implantada: 3.800 cm²
 Mètode de preservació: glicerol
 Modalitats obtingudes: pell mallada i pell plana
 Nombre de pacients tractats: 13
 Diagnòstics: úlceres varicoses
 Stock a banc: 16.470 cm²

CULTIUS CEL·LULARS

En alguns bancs de teixits i serveis de Catalunya dedicats a la recerca s'ha començat a treballar de manera experimental per a cercar la potencialitat terapèutica dels cultius cel·lulars per a utilitzar-los amb finalitat clínica. S'estan fent estudis amb diferents tipus de cèl·lules des d'*stem cells*, miòcits, fins a fibroblasts, amb l'objectiu de cercar tant la metodologia idònia de reproducció cel·lular com les possibilitats d'aplicació clínica.

CULTIU D'HEPATÒCITS

Una altra tècnica que s'ha començat a utilitzar com a assaig clínic, promoguda i finançada per la Unió Europea, és el cultiu d'hepatòcits procedents de determinat tipus de teixit hepàtic considerat no apte per a trasplantament. Algunes parts d'aquests fetges no trasplantables presenten zones amb illots cel·lulars sans, dels quals se n'extreuen les cèl·lules que, prèvia purificació, es sotmeten a cultiu. Quan els cultius cel·lulars han proliferat, es dipositen en un bioreactor que els manté vius i posteriorment poden ser utilitzats, mitjançant una tècnica similar a la hemodiàlisi, en pacients amb fallida hepàtica i com a manteniment fins que es pot realitzar un trasplantament de fetge. El nombre de fetges utilitzats per a realitzar cultius ha estat de 11, i ja s'ha aplicat aquest tractament a un pacient.

CULTIU DE CONDRÒCITS

El cultiu de condrocits per a realitzar autoimplants és una tècnica terapèutica que alguns professionals de Cirurgia Ortopèdica ja estan utilitzant per a reconstruir el cartílag articular del genoll lesionat en pacients joves que compleixin uns criteris prèviament establerts. Malgrat que l'autoimplant de condrocits ha aixecat moltes expectatives entre els professionals, els resultats obtinguts són poc concloents i contradictoris. Enguany, aquesta tècnica s'ha inclòs en un estudi per l'ús tutelat de medicaments endegat per l'Agència d'Avaluació de Tecnologies Mèdiques per tal d'avaluar-ne els resultats.

.....
Maria Jesús Félix
 Organització Catalana de Trasplantaments

Aplicació de la membrana amniòtica en patologia de la superfície ocular

La utilització de membrana amniòtica constitueix una excel·lent alternativa terapèutica per a patologies en les quals es precisa reconstruir la superfície conjuntival o corneal.

HISTÒRIA

Les primeres experiències d'utilització de membranes fetals es realitzaren fa ja gairebé 100 anys. Davis, el 1910, fou el primer en utilitzar membranes fetals en el trasplantament de pell. Posteriorment, el 1913, Stern i Sabella empraren l'implant de membrana amniòtica en el trasplantament d'ulceracions i cremades de la superfície cutània, tot observant una absència d'infeccions a les ferides netes, una important reducció del dolor i un augment en la velocitat de reepitelització de la superfície cutània traumatitzada.

D'ençà aleshores, el trasplantament de membrana amniòtica ha estat utilitzat en diferents especialitats mèdiques, com ara cirurgia plàstica, traumatologia, ginecologia, cirurgia digestiva, etc.

En oftalmologia, els primers en utilitzar membranes fetals foren De Rotth, el 1940, i Sorsby, el 1947, per a la reconstrucció de la superfície ocular. Posteriorment, durant un període de quasi 50 anys, no es publicaren nous treballs d'utilització de la membrana amniòtica, probablement per problemes en el processament i conservació del teixit. No obstant, el 1995, Kim i Tseng tornaren a introduir el trasplantament de membrana amniòtica preservada en el tractament de la patologia de la superfície ocular, i amb ells resorgeix l'interès per l'ús d'aquest teixit.

HISTOLOGIA

La membrana amniòtica, o amni, és la capa més interna de la placenta i es compon d'una monocapa de cèl·lules epitelials, una gruixuda membrana basal i una matriu estromal avascular. Les cèl·lules epitelials posseeixen una gran quantitat de factors de creixement que afavoreixen els processos d'epitelització i reparació tissular després de l'implant de membrana amniòtica. Sota l'epiteli es troba una membrana basal de gran gruixària i resistència. Dita membrana constitueix un excel·lent substrat per l'epitelització dels teixits, i la seva resistència afavoreix la mani-

pulació i fixació d'aquest teixit durant l'implant. Finalment es troba la matriu estromal, que és totalment avascular, molt rica en col·lagen i mucopolisacàrids, a l'interior de la qual hom pot apreciar escassos fibroblasts.

IMMUNOLOGIA

La membrana amniòtica presenta una antigenicitat molt baixa, de manera que mai s'han descrit respostes immunes greus després de

ser implantada. Alguns treballs han demostrat que les cèl·lules epitelials amniòtiques humanes no expressen en llur superfície els antígens HLA-A, B, C ni DR. També s'ha observat que l'implant subcutani d'un fragment de membrana amniòtica, com al·loempelt, no provoca inicialment cap tipus de resposta de rebuig. Posteriorment s'observa una progressiva reabsorció del teixit, amb una lleu infiltració de cèl·lules inflammatòries.

D'altra banda, el còrion presenta una elevada antigenicitat i, quan és implantat, produeix una greu reacció immunològica de rebuig.

OBTENCIÓ I PRESERVACIÓ

Els components de la placenta destinats a ser utilitzats en el ser humà com alternativa terapèutica han de seguir els mateixos criteris que la resta de teixits procedents de la donació (RD 411/96), amb l'objectiu de garantir la seva seguretat sanitària. La placenta s'obté a partir de parts realitzats mitjançant cesària electiva. Prèviament a l'obtenció de la placenta es precisa l'autorització per escrit de la mare, i es segueix el mateix protocol que per a la donació d'altres teixits. S'han de realitzar en la donant estudis serològics per al virus de la immunodeficiència humana, hepatitis B, hepatitis C i sífilis. Al tractar-se d'un donant viu, és necessari cobrir el "període finestra" per aquestes malalties i, per tant, s'ha de dur a terme l'estudi de la donant en el moment del part i alguns mesos després.

Un cop obtinguda la placenta, en condicions d'esterilitat es procedeix al seu rentat en una solució antibiòtica que conté penicil·lina, estreptomycina, neomicina i amfotericina B. L'amni es separa de la resta de la placenta mitjançant dissecció roma i es col·loca sobre fragments de paper de nitrocel·lulosa, amb l'epiteli cap amunt i la superfície estromal en contacte amb el paper. Els fragments de membrana amniòtica es conserven en recipients independents a -80 °C, con-

La membrana amniòtica presenta una antigenicitat molt baixa, motiu pel qual mai s'han descrit respostes immunes greus després de la seva implantació.

EFFECTES CLÍNICS DE L'IMPLANT DE MEMBRANA AMNIÒTICA

- Afavoreix l'epitelització dels teixits
- Redueix la inflamació
- Redueix la cicatrització
- Redueix la neovascularització
- Disminueix el dolor
- Possible protecció contra les infeccions

INDICACIONS

Conjuntivals:

- Tumors intraepiteliais
- Pterigium
- Cicatrius
- Simblèfaron

Corneals:

- Defectes epiteliais corneals
- Insuficiència de cèl·lules primordials en el limbe esclerocorneal

juntament a una substància crioprotectora, que sol ser el glicerol o el dimetilsulfòxid.

D'aquesta manera pot conservar-se la membrana amniòtica congelada i disponible per al seu ús durant un mínim de 12 mesos, tot i que probablement sigui viable amb garanties durant més temps.

PROPIETATS CLÍNiques

En els estudis realitzats en els darrers anys s'han observat diferents efectes terapèutics de la membrana amniòtica. El principal efecte clínic que posseeix, i pel qual s'utilitza en la major part dels casos, és que afavoreix l'epitelització dels teixits: en implantar un fragment de membrana amniòtica en una zona amb un defecte tissular, aquesta actua com una membrana basal i com un excel·lent substrat per a l'epitelització damunt d'ella. A més, la membrana amniòtica conté una gran quantitat de factors de creixement, que promouen, encara més, el creixement epitelial. Per aquests motius facilita enormement la regeneració tissular. Un altre dels efectes clínics que s'aconsegueixen amb el trasplantament de membrana amniòtica és una marcada reducció de la inflamació, degut a que posseeix una gran quantitat de substàncies que inhibeixen diferents mediadors del procés inflamatori.

El trasplantament de membrana amniòtica també redueix la cicatrització existent durant el procés de regeneració tissular. Això ho aconsegueix mitjançant la inhibició dels processos de diferenciació dels fibroblasts, cosa que permet la regeneració tissular amb mínima cicatrització després d'àmplies reseccions conjuntivals.

Finalment, també s'han observat altres efectes clínics després de l'implant de membrana amniòtica, com una reducció de la neovascularització, una disminució del dolor i una possible protecció contra les infeccions.

INDICACIONS

Les indicacions oftalmològiques del trasplantament de membrana amniòtica poden dividir-se en dos grans grups: patologies en les quals es precisa

reconstruir la superfície conjuntival i patologies en què es precisa reconstruir la superfície corneal.

En l'àmbit conjuntival, pot utilitzar-se la membrana amniòtica per reconstruir la superfície ocular després de la resecció de lesions conjuntivals extenses, com tumors o neoplàsies intraepiteliais, pterigium, cicatrius conjuntivals i simblèfaron. Amb el trasplantament de membrana amniòtica s'aconsegueix facilitar l'epitelització sobre l'implant, a l'hora que es redueix la inflamació i la cicatrització.

Pel que fa a la còrnia, la membrana amniòtica també ha demostrat ser útil tant en la curació de defectes epiteliais corneals (amb o sense ulceració estromal) com en alguns casos d'insuficiència de cèl·lules primordials del limbe esclerocorneal. En els casos de defecte epitelial amb ulceració estromal pot utilitzar-se un empelt únic o multilaminat (depenent de la profunditat de la ulceració), per aconseguir la cicatrització amb una gruixària estromal conservada. En els casos d'insuficiència parcial o hipofunció de les cèl·lules primordials del limbe, l'implant de membrana amniòtica pot aconseguir, pels mecanismes ja comentats, estimular l'activitat d'aquestes cèl·lules i per tant millorar el quadre clínic. Però en cas contrari, si el dèficit d'aquestes cèl·lules és total, serà necessari l'auto o al·lotrasplantament del limbe per aconseguir una resposta satisfactòria.

La consecució de la placenta de la qual s'obté la membrana amniòtica exigeix el mateix protocol que es segueix per a la donació d'altres teixits.

.....
Óscar Gris

Servei d'Oftalmologia
Institut de Microcirurgia Ocular
Unitat de Còrnia i Cirurgia Refractiva
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Monitorització farmacocinètica dels immunosupressors: noves estratègies

La monitorització farmacocinètica és necessària per individualitzar el tractament immunosupressor amb el doble objectiu de millorar l'eficàcia i evitar la toxicitat.

BASES FARMACOCINÈTIQUES

Les cèl·lules limfocitàries tenen un paper fonamental en la regulació de la resposta immunològica davant la presència de l'antigen, per la qual cosa les teràpies immunosupressores més habituals tenen com objectiu modular la funció d'aquestes cèl·lules T. Els fàrmacs immunosupressors produeixen *in vivo* un cert grau d'inhibició en l'activitat de llurs enzims diana intralimfocitaris: la ciclosporina A i el tacrolimus, sobre la calcineurina; l'àcid micofenòlic, sobre l'IMPDH, i el sirolimus, sobre l'mTOR, tot disminuint o bloquejant diversos passos de la resposta immune (en definitiva, disminueixen la proliferació i expansió clonal dels limfòcits).

Les concentracions tissulars dels immunosupressors es correlacionen amb les concentracions sanguínies o plasmàtiques.

La notable activitat biològica dels fàrmacs immunosupressors comporta un risc ineludible: el de la toxicitat, fet que assoleix més rellevància si tenim en compte que es tracta de teràpies cròniques. La resposta terapèutica o tòxica d'aquests fàrmacs varia d'uns pacients a d'altres en funció de les característiques farmacocinètiques dels fàrmacs immunosupressors, de la manera com s'administren, de les característiques fisiològiques del pacient i de les interaccions que es produeixen amb d'altres fàrmacs que s'administren simultàniament. Aquests factors determinen que la dosi estàndard de l'immunosupressor pugui ser insuficient en alguns pacients, adient en un percentatge elevat dels mateixos i tòxica en d'altres, raó per la qual és necessari individualitzar el tractament.

La notable activitat biològica dels fàrmacs immunosupressors comporta un risc ineludible: el de la toxicitat, fet que assoleix més rellevància si tenim en compte que es tracta de teràpies cròniques. La resposta terapèutica o tòxica d'aquests fàrmacs varia d'uns pacients a d'altres en funció de les característiques farmacocinètiques dels fàrmacs immunosupressors, de la manera com s'administren, de les característiques fisiològiques del pacient i de les interaccions que es produeixen amb d'altres fàrmacs que s'administren simultàniament. Aquests factors determinen que la dosi estàndard de l'immunosupressor pugui ser insuficient en alguns pacients, adient en un percentatge elevat dels mateixos i tòxica en d'altres, raó per la qual és necessari individualitzar el tractament.

RELACIÓ ENTRE DOSIS, CONCENTRACIÓ I EFECTE

La concentració que assoleixen els fàrmacs immunosupressors allà on exerceixen l'acció (generalment enzims intralimfocitaris) és la conseqüència dels següents processos: absorció, distribució, metabolisme i eliminació del fàrmac.

A la pràctica resulta difícil mesurar el fàrmac allà on actua. Per als fàrmacs immunosupressors, les concentracions tissulars presenten una estreta correlació amb les concentracions sanguínies o plasmàtiques (la seva concentració màxima coincideix amb el màxim grau d'inhibició dels enzims afectats), d'aquí que aquestes tinguin una certa utilitat per predir-ne els efectes.

deix amb el màxim grau d'inhibició dels enzims afectats), d'aquí que aquestes tinguin una certa utilitat per predir-ne els efectes.

Com ja s'ha comentat, l'administració de la mateixa dosi d'un fàrmac immunosupressor a un grup de pacients permet observar una gran diversitat en la resposta a aquests medicaments que pot explicar-se per l'elevada variabilitat farmacocinètica interindividual.

A més, cal tenir en compte la variabilitat en la resposta depèn també de factors farmacodinàmics que alteren la sensibilitat de l'organisme al fàrmac, és a dir, la relació entre les concentracions sanguínies o plasmàtiques i els efectes (mecanismes de tolerància i/o resistència).

Aquesta gran variabilitat farmacocinètica interindividual i l'absència d'una estreta correlació entre la dosi administrada i les concentracions obtingudes han posat de manifest que la monitorització dels fàrmacs immunosupressors és un prerrequisit per ajustar la dosi a cada pacient.

MONITORITZACIÓ FARMACOCINÈTICA

La utilitat de determinar les concentracions sanguínies (ciclosporina, tacrolimus i sirolimus) o plasmàtiques (àcid micofenòlic) dels immunosupressors es fonamenta en que el seu efecte depèn de les concentracions del medicament allà on actua i que, al mateix temps, aquestes depenen més de les concentracions dels medicaments en sang que de les dosis administrades.

La biodisponibilitat d'un fàrmac immunosupressor indica la quantitat de fàrmac inalterat que accedeix a la circulació sistèmica disponible per assolir la seva diana específica en els limfòcits i produir el seu efecte. La quantitat absorbida s'acostuma a valorar mitjançant el valor de l'àrea sota la curva (AUC) de les concentracions sanguínies o plasmàtiques, i la velocitat d'absorció, per la forma d'aquesta curva expressada per la concentració màxima (C_{max}) i el temps en què s'assoleix (t_{max}). De tots els paràmetres farmacocinètics, el valor de l'AUC és el que presenta una millor correlació amb l'efecte que el fàrmac pot produir. No obstant, la seva monitorització sistemàtica presenta una sèrie de inconvenients: requereix un nombre molt elevat de mostres (8 a 10 punts durant l'interval de dosificació) i té un cost molt alt. Per això, normalment hem monitoritzat un sol punt: la predosi matinal o concentració mínima (C_{min}) un cop assolit l'estat d'equilibri estacionari (=5 semivides del fàrmac per a una teràpia establerta).

Així és com s'han ajustat les dosis de la ciclosporina A (CsA) durant gairebé dues dècades. L'experiència adquirida amb aquest inhibidor de l'activitat calcineurina ens permet conèixer la importància d'utilitzar immunoassajos amb anticossos

monoclonals específics (no reaccionen amb els metabòlits inactius) i d'afinar els marges terapèutics en funció del tipus de trasplantament, temps postrasplantament i mètode analític utilitzat (segons l'especificitat de l'anticòs).

Durant els anys 90 s'han introduït altres immunosuppressors, com ara el tacrolimus (TRL), l'àcid micofenòlic (MPA) i el sirolimus (SRL), que fan possible l'elecció de teràpies combinades amb diversos fàrmacs que actuen inhibint diferents passos de la resposta immune. Actualment, els marges terapèutics i l'ajust de dosis es basen no només en el tipus de trasplantament i en el temps postrasplantament, sinó també en la medicació immunosupressora concomitant. Efectivament, es pretén arribar a assolir concentracions de cada fàrmac immunosupressor que siguin les més adients per arribar a un grau d'immunosupressió òptim en cada pacient, amb un mínim de toxicitat.

Aquesta major exigència en la monitorització farmacocinètica dels fàrmacs immunosuppressors ens ha permès observar que la C_{min} presenta en la millor de les situacions una correlació entre acceptable i bona amb el valor de l'AUC (possible amb TRL i SRL). En els fàrmacs que presenten cicle enterohepàtic, com la CsA i l'MPA, no s'estableix una bona correlació entre la C_{min} i el valor de l'AUC i, per això, s'han avaluat noves estratègies de monitorització que ens aporten millor informació sobre l'efecte farmacològic.

NOVES ESTRATÈGIES

Actualment acceptem que en els pacients tractats amb TRL l'ajust de dosi es realitza segons el valor de la C_{min} (5-15 ng/mL). No obstant, tot i que per a la majoria de situacions clíniques n'hi hagi prou amb aquest tipus de monitorització, en alguns casos serà necessari dur a terme un AUC per conèixer amb més precisió el perfil d'absorció del fàrmac així com el seu efecte.

Els escassos estudis sobre la farmacocinètica de l'SRL permeten observar una bona correlació entre la C_{min} i el valor de l'AUC. En qualsevol cas, es necessita més temps i experiència en diversos tipus de trasplantament per establir si la C_{min} és la millor opció per ajustar la dosi.

En el cas de la CsA, l'experiència obtinguda per diversos investigadors en estudis multicèntrics demostren la major utilitat clínica de la monitorització d'un sol punt a les 2 hores postadministració matinal. L'objectiu era obtenir un sol punt de concentració de la CsA que presenti la millor correlació amb la C_{max} (per obtenir aquesta última seria necessari analitzar diverses mostres posdosi) i, per tant, amb l'efecte del fàrmac. En el cas de la CsA, la C_{2h} té una bona correlació amb la C_{max} i amb l'AUC. Hom proposa com a teràpia òptima per a la CsA aquella que aconsegueix assolir unes concentracions C_{2h} de CsA d'aproximadament 1.500 ng/mL (en trasplantament hepàtic, 1.000 ng/mL)

abans del dia 5 postrasplantament. Posteriorment, les concentracions disminueixen a partir del sisè mes fins a 1.000 ng/mL (en trasplantament hepàtic, 800 ng/mL).

Per a la CsA es proposa una altra nova estratègia a fi de garantir una teràpia més eficaç. Es tracta de monitoritzar perfils d'absorció ràpids, AUC de 0 a 4 hores, per als que s'ha establert un marge terapèutic d'entre 4.400 i 5.500 ngxh/mL. Aquests valors s'han d'assolir cap als dies 5 a 7 postrasplantament, afavorint amb això una disminució molt significativa del rebuig (7%) i dels efectes adversos. Les AUC simplificades constitueixen actualment la millor opció per monitoritzar les concentracions de l'MPA i ajustar la dosi perquè aquest valor estimat de l'AUC0-12h total estigui comprès entre 30 i 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. L'experiència de diversos autors en l'obtenció d'AUC simplificades en poblacions específiques posa de manifest la major utilitat d'aquest tipus de monitorització davant la única determinació de C_{min} .

En aquest sentit, resulta d'especial interès un estudi dut a terme per Willis y col. en què s'avalua l'eficàcia d'aquestes equacions obtingudes per regressió múltiple per estimar el valor de l'AUC0-12h amb una predicció d'error acceptable. Segons aquest estudi, les AUC simplificades han de complir els següents requisits per presentar una bona correlació amb el Valor real de l'AUC0-12h: 1) Les AUC simplificades han d'avaluar-se en poblacions específiques i, posteriorment, aplicar-se al mateix subtipus de població, fent especial menció al tipus de trasplantament i temps postrasplantament. 2) L'estimació del valor AUC0-12h és millor en aquells casos en què l'equació conté quatre punts de concentració que en els que s'obtenen amb tres o dos punts. 3) Atès que l'àcid micofenòlic presenta un cicle enterohepàtic, i en especial per aquells pacients que presenten la C_{max} després de les 2 hores de l'administració, és millor opció utilitzar una AUC simplificada que contingui la concentració a les 6 hores (si bé és cert que amb tres punts, un d'ells a les 4 hores, s'obtenen estimacions de l'AUC-12h molt acceptables).

Equacions per a l'estimació de l'AUC0-12 h de l'MPA:
 $AUC = 9,02 + 3,77 \times C_{0h} + 1,33 \times C_{1h} + 1,68 \times C_{3h} + 2,96 \times C_{6h}$
 $AUC = 5,2 + 7,1 \times C_{0h} + 1,0 \times C_{1,25h} + 5,4 \times C_{6h}$

.....
Mercè Brunet, Olga Millán* i Jaume Martorell*
 Laboratori de Suport a la Recerca. Servei d'Immunologia*
 Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona

Els marges terapèutics i l'ajust de dosis es basen no només en el tipus de trasplantament i en els temps postrasplantament, sinó també en la medicació concomitant.

Farmacodinàmia dels immunosupressors

La monitorització farmacodinàmica o monitorització de l'efecte sobre la diana terapèutica és la forma òptima i al mateix temps de més complexitat per esbrinar el grau d'immunosupressió que s'aconsegueix amb l'administració d'un fàrmac determinat.

La utilització d'immunosupressors en el trasplantament requereix tractaments inespecífics, el fracàs dels quals implica la lesió de l'empelt amb conseqüències immediates o diferides. El difícil equilibri entre els efectes terapèutics i iatrogènics dels immunosupressors, així com la cronicitat del seu ús i l'alt preu del seu fracàs (a voltes la vida del pacient), han estès l'ús de la farmacocinètica per evitar tant l'excés com el defecte en els nivells sanguinis obtinguts. No obstant, no n'hi ha prou amb les dades farmacocinètiques per evidenciar tota la variabilitat interindividual existent, ni per contestar a les preguntes que el clínic es planteja constantment: ¿quin nivell d'immunosupressió necessita un pacient concret? i ¿quin nivell d'immunosupressió s'obté amb els fàrmacs que s'administren?

L'eficàcia dels immunosupressors depèn de nombrosos factors: el procés d'absorció; la metabolització del fàrmac actiu i d'aquest a metabòlits inactius (o actius); l'existència o no de metabòlits actius i l'estabilitat dels mateixos; els nivells de proteïnes transportadores i factors que modifiquen la dissociació i els nivells de fàrmac lliure; l'existència o no de cicle enterohepàtic, i la biodisponibilitat intracel·lular, que depèn de les molècules que determinen l'entrada o sortida del fàrmac de la cèl·lula. Atesos tots aquests factors, sembla evident que una mateixa dosi, i fins i tot un mateix nivell sanguini de fàrmac, pot tenir una eficàcia variable d'un pacient a un altre.

Els paràmetres farmacocinètics (C_{min} , àrea sota la curva) permeten evitar nivells considerats tòxics i són essencials a l'hora de conèixer l'absorció, distribució, metabolització, rutes d'excreció i interaccions amb d'altres fàrmacs dels immunosupressors, però no quantifiquen l'efecte farmacològic sobre les cèl·lules del sistema immunitari *in vivo*.

Per a la supervivència de l'empelt és imprescindible mantenir una immunosupressió eficaç, però al mateix temps es desitja reduir al màxim els efectes secundaris. La recerca

d'aquesta dosi mínima eficaç no és fàcil, i el preu en rebutjos aguts que es paga per la política d'assaig i errada produeix una certa intranquil·litat en el clínic, molt especialment per les conseqüències que aquests rebutjos aguts poden tenir en la incidència de rebuig crònic, molt més difícil de controlar.

El fet de que existeixin diverses alternatives de tractament (ciclosporina, tacrolimus, MMF, rapamicina, etc.) induïx a plantejar-se la possibilitat de que per a un determinat receptor alguns tipus de tractament siguin més adients que d'altres. Conèixer aquesta adequació, sense necessitat d'haver de recórrer a l'assaig i errada en les dosis, temptejant o no l'aparició de rebuig, seria molt útil.

D'altra banda, és evident que les dosis o nivells terapèutics considerats "estàndard" es determinen per cobrir a un percentatge elevat de la població, però un percentatge d'aquesta podria obtenir idèntics resultats amb nivells més baixos. Quan aquests s'utilitzen, per obviar efectes adversos, es planteja el dubte de a quins malalts es compleixen els objectius terapèutics i en quins no. És per això que es fa cada cop més necessari el trobar nous paràmetres que permetin avaluar el grau d'immunosupressió assolit en cada individu.

ESTRATÈGIES D'AVUACIÓ DELS EFECTES FARMACODINÀMICS

En els darrers anys, s'estan desenvolupant diverses metodologies la finalitat de les quals és conèixer els efectes farmacodinàmics dels immunosupressors, cosa que ha afavorit el coneixement dels mecanismes d'acció dels esmentats fàrmacs.

S'han proposat diferents estratègies d'abordatge per avaluar els efectes farmacodinàmics:

1. Avaluar l'activitat de l'enzim diana de cada immunosupressor.
2. Avaluar algun mediador implicat en el mecanisme d'acció de cada immunosupressor.
3. Avaluar marcadors col·laterals induïts per immunosupressors.

La utilització de l'activitat de l'enzim diana putatiu

Immunosupressor	Enzim diana	Mediador implicat
Ciclosporina	Fosfatasa calcineurina	Síntesi de IL-2, IFN- γ . Translocació al nucli del NF-AT citoplasmàtic
Tacrolimus	Fosfatasa calcineurina	Síntesi de IL-2, IFN- γ . Translocació al nucli del NF-AT citoplasmàtic
Micofenolat mofetil	Inosin monofosfat dehidrogenasa (IMPDH)	Duplicació del DNA (Proliferació)
Rapamicina	Kinasa P70S6	Duplicació del DNA (Proliferació)

o d'altres marcadors dependrà tant de raons de facilitat logística de determinació, com de la seva correlació amb l'esdevenir de les descobertes clíniques, bé sigui en la relació del receptor amb l'empelt (rebutjos) com en la del receptor amb l'immunosupressor (efectes adversos).

PARÀMETRES FARMACODINÀMICS PROPOSTOS

Inhibidors de la calcineurina (ciclosporina i tacrolimus)

L'aproximació farmacodinàmica més coneguda és la descrita per Halloran, que es basa en la medicació de l'activitat fosfatasa calcineurina (aCN) residual en els limfòcits de sang perifèrica de pacients tractats amb ciclosporina. Aquesta determinació es du a terme utilitzant un pèptid de seqüència aminoacídica similar a la de l'NFAT marcat amb ^{32}P . Segons la nostra experiència, existeix una correlació entre la inhibició de l'aCN i els nivells en sang de ciclosporina a 2 h. Les dades publicades sobre tacrolimus utilitzant com a paràmetre l'aCN són més escasses. Una altra aproximació farmacodinàmica recentment proposada per Stein et al. per aquests immunosupressors és utilitzar la determinació de la producció de citoquines (IL-2, IFN- γ) en sang total activada *in vitro* amb mitògens durant 5 h. La nostra experiència preliminar indica que aquest pot ser un excel·lent paràmetre per a la monitorització de pacients tractats amb inhibidors de la calcineurina.

Micofenolat mofetil

L'MMF és un profàrmac de l'MPA efector de la seva acció immunosupressora. La diana específica de l'MPA és l'enzim inosin monofosfat deshidrogenasa (IMPDH). *In vitro*, existeix una relació inversa entre les concentracions d'MPA i l'activitat IMPDH en limfòcits. Ara bé, dades publicades pel nostre grup posen de manifest una alta variabilitat d'aquest paràmetre en els malalts trasplantats tractats amb MMF, amb una distribució bimodal. Manca per determinar la raó d'aquesta bimodalitat i la possible influència en ella de factors genètics. No obstant, també existeix una alta variabilitat fins i tot en pacients que no reben MMF, cosa que compromet, en certa manera, l'ús de la tècnica per monitoritzar trasplantats tractats amb MMF. A més, és difícil evidenciar correlació entre els nivells plasmàtics d'MPA i la inhibició de l'activitat IMPDH.

El nostre grup ha descrit un nou mètode basat en la capacitat dels sèrums dels trasplantats tractats amb MMF d'inhibir la resposta proliferativa d'una línia cel·lular T humana (CEM). Encara no hem demostrat que sigui un marcador que es correlacioni amb la supervivència de l'empelt, però creiem que pot ser una dada més a tenir en compte en la monitorització de l'MMF.

Rapamicina

La rapamicina, en unir-se a la seva corresponent immunofil·lina, inhibeix l'acció de l'mTOR. L'mTOR activa la kinaasa P70S6, la qual és responsable de la síntesi de proteïnes necessàries per a la progressió del cicle cel·lular. No hi ha estudis publicats en què s'avaluï l'activitat kinaasa P70S6 en pacients tractats amb rapamicina. Existeixen estudis *in vitro* en què s'avalua la incorporació de ^3H -timidina en cultius de proliferació amb sang total estimulada amb mitògens als quals se'ls addiciona rapamicina, sola o amb combinació amb d'altres immunosupressors. Aquest mètode s'ha utilitzat per monitoritzar el dit fàrmac en rates. Els estudis *in vivo* demostren que l'administració de rapamicina suprimeix l'activació limfocitària, però no existeixen dades que correlacionin l'activitat kinaasa P70S6 i l'eficàcia de rapamicina per evitar el rebuig.

La farmacodinàmia s'està configurant com un complement essencial de la farmacocinètica. Ambdues són complementàries: una defineix el destí del fàrmac i l'altra, el seu efecte.

CONCLUSIONS

La farmacodinàmia s'està configurant com un complement essencial de la farmacocinètica. Ambdues són complementàries: una defineix el destí del fàrmac i l'altra, el seu efecte. Només coneixent ambdues és possible avançar en la utilització de nous fàrmacs, noves associacions i noves dosificacions o nivells de referència.

Els estudis farmacodinàmics no es plantegen com una rutina continuada, però sí sembla lògic utilitzar-los en el posttrasplantament immediat per assegurar que un medicament que previsiblement s'administrarà durant alguns anys està assolint, en el context genètic d'aquest pacient, els objectius biològics desitjats.

D'altra banda, pot ser útil en cas de fracàs terapèutic, per acotar les raons del fracàs. Però molt especialment quan es pretén reduir la dosi respecte a la dosi estàndard és on la farmacodinàmica pot ajudar a identificar aquells pacients que poden assolir nivells correctes d'immunosupressió amb dosis més baixes de les habituals.

Són necessaris més estudis clínics per delimitar el pronòstic de les tècniques farmacodinàmiques descrites, així com estudis *in vitro* en què s'intenti abordar noves tecnologies per poder oferir un ventall de paràmetres que permetin ajustar, si és possible d'una forma individualitzada, els tractaments immunosupressors. Amb tota seguretat, això ens permetrà minimitzar els efectes secundaris sense augmentar el risc de rebuig.

.....
Olga Millán¹, Mercè Brunet², Jaume Martorell¹
¹Servei d'Immunologia (ICII), ²Servei de Toxicologia.
 Hospital Clínic, Barcelona

Anàlisi de la disparitat a l'antigen menor d'histocompatibilitat HA-1 en el trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics a partir del donant emparentat HLA-idèntic

Els antígens menors d'histocompatibilitat (mHAg) són complexos immunològics pèptids: MHC que poden desencadenar una resposta immunològica després del seu reconeixement per cèl·lules T al·logèniques específiques d'antigen. Aquests pèptids procedeixen de proteïnes cel·lulars polimòrfiques, que són degradades per les vies normals emprades en el processament intracel·lular dels antígens, i són incorporats a la via de síntesi de les molècules del complex major d'histocompatibilitat (MHC o HLA en humans). L'antigen menor HA-1 és un nonapèptid restringit per l'al·lel HLA-A*0201, procedent de la degradació d'una proteïna codificada sobre el cromosoma 19. L'anàlisi de la seqüència de l'ADNc de l'antigen HA-1 identificà dos al·lells, anomenats HA-1^H i HA-1^R, els quals difereixen només en dos nucleòtids de l'extrem 3' de l'exó A, en les posicions 500 i 504.

En dos treballs previs dels grups de Leiden i Seattle es posà de manifest el caràcter immunodominant de l'mHAg HA-1 sobre els altres antígens menors humans coneguts, en l'àmbit dels trasplantaments al·logènics de progenitors hematopoètics (TAPH).

OBJECTIUS

1. Analitzar les freqüències al·lèliques de l'mHAg HA-1 a la nostra població.
2. Implementar un mètode conformacional de assignació al·lèlica de l'mHAg HA-1 a partir d'ADN genòmic.
3. Analitzar l'impacte de la disparitat de l'mHAg HA-1 entre donant i receptor en el TAPH a partir de donant emparentat HLA-idèntic.

RESULTATS

Per a l'anàlisi de les freqüències al·lèliques de l'mHAg HA-1 s'empraren 203 individus no emparentats HLA-A*0201 positius obtinguts de població catalana i s'utilitzà el mètode PCR-SSP ja descrit a la literatura. Vàrem detectar diferències en la freqüència del fenotip HA-1 positiu entre la població catalana (55,2%) i altres poblacions caucàsiques (68% en la població holandesa i 69% en la dels Estats Units).

En segon lloc, s'emprà l'anàlisi conformacional de l'ADN de doble hebra (RSCA), tècnica desenvolupada per a la detecció de mutacions i per a la tipificació de *loci* polimòrfics, com mètode d'assignació al·lèlica de l'mHAg HA-1 utilitzant les mateixes mostres que a l'anterior objectiu.

Els resultats demostraren la reproductibilitat d'aquest mètode i el seu alt grau de correlació (99%) amb els resultats obtinguts amb el mètode de PCR-SSP. A més a

més, aquest mètode proporciona informació sobre l'estructura intrònica d'ambdós al·lells. Així, descrivim la presència pràcticament constant (99,2%) d'una deleció de 5 bp en la posició intrònica 214-218 associada a l'al·lel HA-1^H, desconeguda fins ara.

Per últim, es realitzà un estudi multicèntric retrospectiu sobre 225 pacients HLA-A*02 positius que reberen un TAPH a partir de donant emparentat HLA-idèntic entre maig de 1991 i febrer de 2000, amb el propòsit d'observar diferències en les complicacions postrasplantament en funció de la presència o absència de disparitat en l'mHAg HA-1 entre donant i receptor. Detectem 34 emparellaments donant-receptor amb disparitat en l'mHAg HA-1 (15,1%). En el 51,6% dels aparellaments amb disparitat en l'mHAg HA-1 s'observaren graus II-IV d'EICH aguda, contra el 38% observat en els aparellaments sense disparitat (p: 0,154; *Odds Ratio*: 1,74; CI 95%: 0,81-3,74). L'anàlisi de regressió logística multivariant va demostrar significació estadística (p: 0,044; *Odds Ratio*: 2,81; CI 95%: 1,02-7,70). No s'apreciaren diferències estadísticament significatives entre els dos grups per als graus III-IV d'EICH aguda ni per a l'EICH crònica, supervivència lliure de malaltia ni supervivència global.

CONCLUSIONS

Els nostres resultats mostren l'associació entre la disparitat en l'antigen menor HA-1 entre donant i receptor d'un TAPH, a partir de donant emparentat HLA-idèntic, amb un risc augmentat de desenvolupar graus lleus d'EICH aguda.

.....
Juan Ignacio Arostegui
 Servei d'Hematologia Clínica
 Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat

L'optimització de la teràpia immunosupressora requereix l'avaluació de la resposta clínica del pacient, a més de la determinació del perfil farmacocinètic del fàrmac implicat i la monitorització de l'efecte biològic "real" del medicament en la seva diana específica (farmacodinàmica). En els darrers anys s'han proposat diversos mètodes amb la finalitat d'avaluar més eficaçment l'acció dels immunosupressors, com ara la medició de l'activitat de l'enzim diana de l'immunosupressor en qüestió i la producció d'interleucines.

HIPÒTESI I OBJECTIU

L'elevada variabilitat farmacocinètica que presenten alguns fàrmacs immunosupressors fa que les concentracions de fàrmac en sang siguin insuficients per conèixer el grau real d'immunosupressió assolit. Creiem que la introducció de paràmetres farmacodinàmics permetrà millorar el tractament immunosupressor, evitant estats d'immunosupressió excessius o insuficients.

El principal objectiu és trobar paràmetres farmacodinàmics que proporcionin informació addicional sobre la monitorització d'immunosupressors, per tal de valorar la variabilitat individual en l'efecte biològic. Per això, ens hem centrat en adaptar i modificar les metodologies descrites per altres autors i en desenvolupar de noves.

METODOLOGIES I RESULTATS

S'ha abordat l'estudi farmacodinàmic de tres fàrmacs immunosupressors: el micofenolat mofetil (MMF), la ciclosporina A (CsA) i el tacrolimus (FK506).

Micofenolat mofetil. La metodologia proposta per avaluar l'eficàcia de l'MMF és la quantificació en cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMC) de l'activitat del seu enzim diana: la inosin monofosfat deshidrogenasa (IMPDH). L'àcid micofenòlic (MPA), el metabòlit actiu de l'MMF, inhibeix aquest enzim, el qual és fonamental en la síntesi *de novo* de limfòcits T. Dita inhibició produeix la depleció del *pool* de nucleòtids necessaris per a la síntesi d'ADN, per la qual cosa la conseqüència final és la inhibició de l'expansió clonal. Realitzem un estudi *in vitro* amb una població de 35 trasplantats renals estables tractats amb CsA i corticoides més MMF (2 g, 1,5 g, 1 g i 0 g). Els resultats mostraren que el grup d'individus sans presentava una activitat IMPDH estable, mentre que els pacients trasplantats presentaven una elevada variabilitat, tant en els tractats com en els no tractats amb MMF. És per això que considerem que aquesta elevada variabilitat comprometia l'ús d'aquesta tècnica com a tècnica d'ús habitual per avaluar l'eficàcia individual de l'MMF. Hem desenvolupat un mètode alternatiu fonamentat en

Desenvolupament de nous paràmetres farmacodinàmics per a l'avaluació individualitzada de la teràpia immunosupressora

la capacitat d'inhibició del sèrum del pacient damunt la proliferació d'una línia cel·lular T (CEM). El paràmetre proposat: 1) només és inhibidor pels pacients tractats amb MMF; 2) es detecta una inhibició postdosi; 3) no s'altera la presència d'altres immunosupressors ni *in vitro* ni *in vivo*; 4) és estable entre determinacions predosi; 5) quan la dosi és inferior a 20 mg/kg/dia s'identifiquen dos grups de pacients, un que manté una elevada capacitat inhibidòria durant tot l'interval de dosificació i un altre que presenta una baixa capacitat d'inhibició predosi.

Ciclosporina A (CsA) i tacrolimus (FK506).

L'estudi farmacodinàmic d'aquests dos fàrmacs es pot abordar des de tres paràmetres: l'activitat calcineurina (aCN) i la producció d'IL-2 i IFN- γ *in vitro* en sang total. Hem introduït dos canvis sobre la tècnica descrita per a l'aCN: 1) la utilització d'un valor de referència intern que permet minimitzar la variabilitat entre marcatges i el decaïment de la radioactivitat del ^{32}P (aquest valor és l'activitat d'una fosfatasa alcalina exògena); 2) un nou *buffer* que conté FK506 com inhibidor *in vitro*. Realitzem un estudi pilot *in vivo* amb 5 trasplantats renals estables tractats amb CsA i 5 individus sans (NHC). L'aCN estava clarament reduïda a 0 i 2 h postdosi en el grup CsA respecte al grup NHC ($p < 0,001$). També es va dur a terme la determinació de producció *in vitro* d'IL-2 i IFN- γ en sang total activada amb PHA. Observem que la producció d'IL-2 i IFN- γ estava reduïda en el grup CsA respecte a l'NHC a 2 h postdosi.

CONCLUSIONS

Els paràmetres farmacodinàmics permeten, conjuntament amb els farmacocinètics, ajustar molt millor els tractaments amb immunosupressors, sobretot en pacients que presenten un patró atípic o quan es pretén baixar la dosi tot oferint un tractament individualitzat.

.....
Olga Millán López
 Servei d'Immunologia
 Hospital Clínic, Barcelona

Congrés de la Societat Americana de Trasplantament

El passat mes de maig es celebrà a Chicago el Congrés de l'AST i de l'ASTS, *Transplant 2001*. Aquest congrés és la cita anual obligada de la comunitat mundial de trasplantament on, fonamentalment, s'exposen i debaten els darrers avenços en immunosupressió i immunologia del trasplantament.

En aquesta edició de l'any 2001, l'"estrella" del Congrés ha estat l'immunosupressor rapamicina o sirolimus, d'imminent comercialització en el nostre país, fet que s'evidencia per les més de cent comunicacions orals i pòsters que es presentaren sobre aquest fàrmac. Segons s'ha exposat a la reunió, a banda de la seva coneguda eficàcia en associació amb dosis "baixes" de ciclosporina, la rapamicina permet la retirada segura de la ciclosporina, amb la conseqüent millora de la funció renal. Sembla ser que la combinació de rapamicina amb anticalcineurínic resulta especialment eficaç per tractar malalts d'alt risc immunològic. A més, tot i compartir un mateix receptor, la rapamicina pot associar-se també a tacrolimus. Un dels aspectes considerats de més rellevància és que la immunosupressió fonamentada en rapamicina en absència d'anticalcineurínic sembla ser eficaç i segura en aquelles situacions de risc elevat de fracàs renal agut postrasplantament, com són per exemple els trasplantaments renals procedents de donant anyós o, en determinades situacions, en el tras-

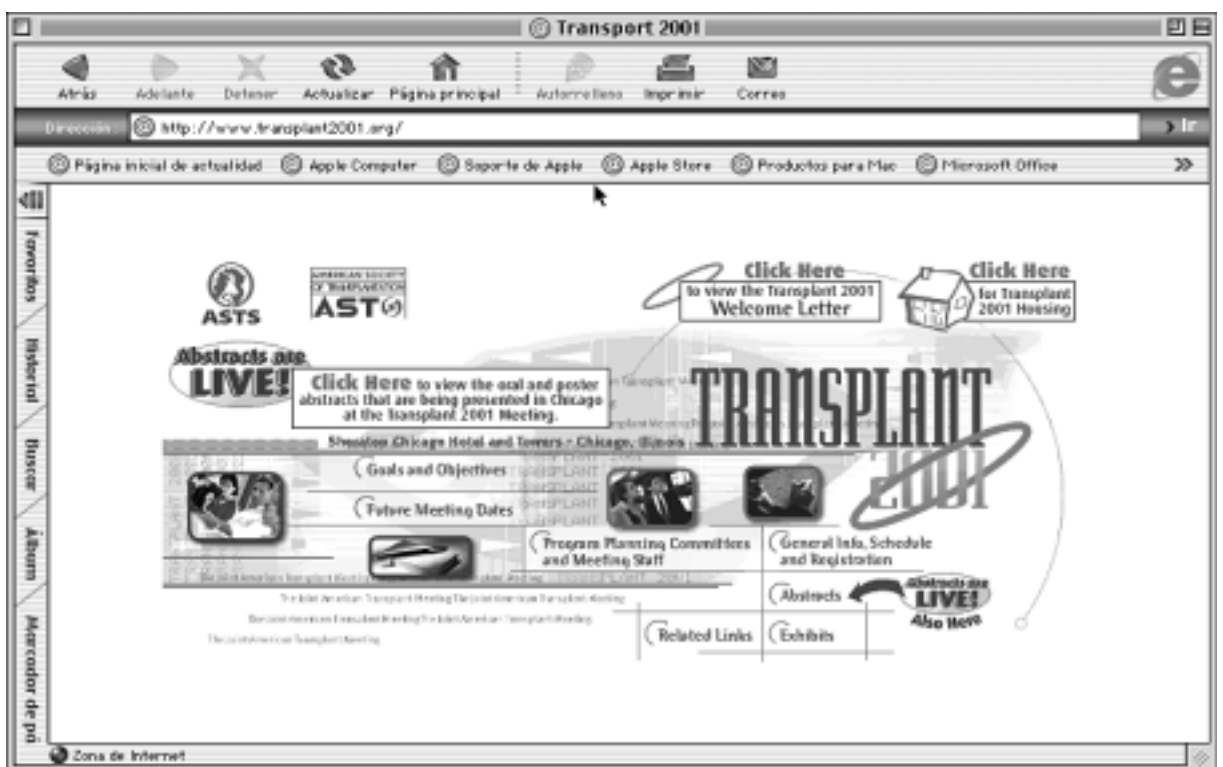
plantament hepàtic. Pel que fa als efectes adversos de la rapamicina, s'ha destacat que el principal és la dislipèmia associada al seu ús, cosa que obliga a voltes a la intro-

ducció d'una estatina. No obstant, es presentaren dades sobre l'efecte antiproliferatiu de la rapamicina damunt la cèl·lula llisa de la paret vascular (de fet, hi ha treballs que demostren l'eficàcia dels *stents* impregnats amb rapamicina sobre el risc d'estenosi coronària) i, com a novetat, s'exposaren dades que assenyalen que la rapamicina pot tenir un efecte antitumoral.

D'altra banda, en el Congrés es presentaren nombrosos treballs sobre el bloqueig de senyals coestimuladors amb l'objectiu de l'adquisició de tolerància. Aquesta aproximació hauria ofert resultats molt encoratjadors en models murins. No obstant, el bloqueig del senyal coestimulador (si més no, el de la majoria de les molècules conegudes que hi intervenen) no preveu de la lesió vascular de l'empelt, és a dir, no preveu del rebuig crònic. A la clínica, la utilització del anticòs humanitzat anti-CD154 (anti-CD40L) en associació amb MMF i corticosteroides no va preveure eficaçment del rebuig agut i s'associà a una inesperada incidència de tromboembolismes.

A més de les qüestions destacades, en aquesta edició del Congrés es presentaren moltes altres novetats clíniques i bàsiques que poden consultar-se a <http://www.transplant2001.org>.

El proper any, el Congrés se celebrarà a Washington, DC. Per l'enviament de *abstracts* hom pot consultar periòdicament a <http://www.a-s-t.org>.



Pàgina principal del lloc a la web (<http://www.transplant2001.org>) del Congrés de l'AST celebrat recentment a Chicago, on poden consultar-se les novetats clíniques i bàsiques presentades.

Jornada de trasplante e implante de tejido ocular
26.9.01, Barcelona
Tel.: 934 90 62 50
Fax: 934 91 37 11
ocatt@olimpia.scs.es

XIII Reunión nacional de grupos de trasplante hepático
17-19.10.01, Bilbao
congreso2@tisasa.es

Curso: El proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos
19-22.11.01, Alicante
Tel: 96 593 83 15
Fax: 96 593 85 70
gomez_pur@gva.es
http://donación.organos.ua.es

INTERNACIONAL

The 2nd Beijing International Symposium on Organ Transplantation
6-8.7.01, Beijing, China
Tel.: (86) 10 62 180 143
Fax: (86) 10 62 180 142
www.cicst.org.cn/bisot

Seventh Congress of the International Liver Transplantation Society (ILTS, ELTA, LICAGE) Living Donor and Split Liver Transplantation Symposium
11-14.7.01, Berlin, Germany
Tel.: (49) 30 450 52600
Fax: (49) 30 450 52960
ilts2001@charite.de
http://ilts-berlin.de/
www.ukrv.de/ilts2001/

6th Congress of the International Society for Organ Sharing 4th Workshop in Non-Heart-Beating-Donors 3rd Congress of International Transplant Coordinators Society 8th Congress of the Japan Society for Organ Preservation and Medical Biology
23-27.7.01, Nagoya, Japan
Tel: (81) 3 3414 8121
Fax: (81) 3 3414 3100
hamemiya@nch.go.jp

38th Meeting of the Society for Cryobiology
29.7-1.8.01, Edimburgh, United Kingdom
Tel.: (44) (0) 1904 435283
Fax: (44) (0) 1904 435282
biocomms@york.ac.uk

6th Symposium – World Artificial Organ, Immunology, Transplantation Society (WAITS)
16-19.8.01, Ottawa, Canada
WAITS2001@ottawaheart.ca

7th Basic Sciences Symposium of the Transplantation Society
22-26.8.01, Thun/Bern, Switzerland
Tel: (41) 1 915 12 19
Fax: (41) 1 915 12 77
medcongress@bluewin.ch
www.bss01.ch

30th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology (ISEH)
25-28.8.01, Tokyo, Japan
Tel.: (81) 3 3839 5033
Fax: (81) 3 3839 5035
pco2000@accesbrain.co.jp

VII International Small Bowel Transplant Symposium
12-15.9.01, Stokholm, Sweden
small.bowel@congrex.se
www.congrex.com.smallbowel/

15th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery
16-19.9.01, Lisbon, Portugal
Tel.: (44) 171 499 0900
Fax: (44) 171 629 3233
eacts@thguk.com

Living Donor Organ Transplantation
24-25.9.01, Essen, Germany
Tel.: (49) 201 723 1111
Fax: (49) 201 723 5946
frilling@un-essen.de
www.living-donor-essen.de

VI Congress of the International Xenotransplantation Association (IXA 2001)
29.9-3.10.01, Chicago, Illinois, USA
Tel: (1) 514 874 1998
Fax: (1) 514 874 1580

info@ixa2001chicago.com
www:ixa2001chicago.com

10th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT)
6-11.10.01, Lisbon, Portugal
Tel: (351) 1 440 62 00
Fax: (351) 1 440 62 09
certame@mail.telepac.pt

10th Anniversary Meeting of the European Association of Tissue Banking (EATB)
14-17.10.01, Eilat, Israel
Tel: (972) 3 575 40 40
Fax: (972) 3 575 31 07
tcarmel@netvision.net.il
www.carmel-conferences.co.il/tissue-banking2001.htm

Transplant Immunosuppression: the complete care of the transplant patient
24-27.10.01, Minneapolis, Minnesota, USA
Fax: (1) 612 676 7766
cmereg@ic.umn.edu

7th Congress of the Asian Society of Organ Transplantation
21-25.11.01, New Delhi, India
Tel.: (91) 11 575 86 60
Fax: (91) 11 581 27 27
dsrana@bol.net.in

The 2nd International Congress on Immunosuppression
6-8.12.01, San Diego, California, USA
www.ppscme.org/ici

European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, 2002 Congress
14-17.7.02, Copenhagen, Denmark
eraedta@ipruniv.cce.unipr.it

XIX International Congress of the Transplantation Society
18-23.8.02, Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54) 11 4381 1777
Fax: (54) 11 4382 6703
info@transplantation2002.com
www.transplantation2002.com



77º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

trasplantament de còrnia i amb l'implant i aplicació de teixits humans en la superfície ocular. En la jornada també es presentarà una Guia de Bona Praxi a aplicar a tots els procediments relacionats amb l'obtenció i utilització del teixit ocular. Aquesta guia ha estat elaborada pels membres de la Comissió amb l'objectiu d'introduir criteris qualitius a seguir en cadascun dels processos.

Els dies 26, 27 i 28 del proper mes de setembre tindrà lloc a Barcelona el 77^e Congrés de la Sociedad Española de Oftalmología, que coincideix amb el centenari de la Revista de la Sociedad. En aquest Congrés, la Comissió Assessora de Trasplantament de Còrnia de l'OCATT ha organitzat la "Jornada de Trasplante e implante de Tejido Ocular", en la qual es presentaran els avenços obtinguts amb el

XVI^a Reunió Nacional de Coordinadors de Trasplantament

Del 23 al 25 de maig de 2001 va tenir lloc, a Sitges, la XVI^a Reunió Nacional de Coordinadors de Trasplantament. En aquesta reunió, que es celebra cada any a una comunitat autònoma diferent, s'hi donen cita tots els professionals relacionats amb l'àmbit de l'obtenció i el trasplantament d'òrgans i teixits, tant de l'àmbit hospitalari com de les administracions sanitàries d'arreu de l'Estat.

En aquesta edició de la Reunió van assistir un total de 140 persones i es van presentar 36 comunicacions, de les quals 17 van ser orals i la resta pòsters.

El dia 23 va tenir lloc la conferència inaugural a càrrec dels Professors Antoni Caralps i Josep M.

Gil-Vernet, autors, juntament amb el seu equip, del primer trasplantament renal amb èxit realitzat a l'Estat espanyol, l'any 1965. Ambdós protagonistes van recordar com es va desenvolupar aquest primer trasplantament, fet històric que va suposar l'inici d'aquesta terapèutica al nostre país.

Al llarg d'aquests dies es van tractar temes de gran interès pel present i el futur de la donació i el trasplantament d'òrgans i teixits, com ara l'educació sobre la donació a nivell social i dels propis professionals sanitaris, el donant viu, les infeccions i prions en el trasplantament o la prevenció de les malalties transmissibles del donant de teixits. Es van lliurar dos premis a les millors comunicacions lliures presentades al llarg de la Reunió.

La Reunió va concloure amb una conferència sobre els avenços i els obstacles en la "fabricació d'òrgans", a càrrec del Dr. Jaume Martorell.

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya gener-abril 2001

		DONANTS					
		Potencials	No vàlids				Vàlids
			Negatives totals	Negativa familiar	Negativa judicial	Causa mèdica	
Activitat gener - abril	2000	112	20	19	1	11	81
	2001	128	31	29	2	6	91
	Desviació 2001/2000	+14%					+12%
Activitat anual	2000 Real	365	67	63	4	51	247
	2001 Extrapol.	384	93	87	6	18	273
	Desviació 2001/2000	+5%					+11%
		TRASPLANTAMENTS					
		Ronyó	Fetge	Cor	Pulmó	Pàncrees	TOTAL
Activitat gener - abril	2000	111	62	25	6	9	213
	2001	142	76	17	9	10	254
	Desviació 2001/2000	+28%	+23%	-32%	+50%	+11%	+19%
Activitat anual	2000 Real	366	190	65	31	21	673
	2001 Extrapol.	426	228	51	27	30	762
	Desviació 2001/2000	+16%	+20%	-22%	-13%	+43%	+13%

Publicació periòdica de l'Organització Catalana de Trasplantaments i de la Societat Catalana de Trasplantament

DIRECCIÓ: Josep M. Grinyó i Jordi Vilardell

COMITÈ DE REDACCIÓ: Josep M. Cruzado, Maria Jesús Félix, Josep M. Grinyó i Jordi Vilardell

SECRETARIA DE REDACCIÓ: Roser Vicente

CONSELL EDITORIAL: Maria Teresa Aguayo, Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Maria Antonia Viedma

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC: Mònica Noguerol

DISSENY I MAQUETACIÓ: Julio Tena

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.

e-mail: 19515psh@comb.es

REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament

Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a

08021 Barcelona

Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

web:www.fctransplant.org



Patrocinat per la Fundació Catalana de Trasplantament amb el suport econòmic de Fujisawa. S'autoritza la reproducció citant la procedència. Butlletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.