

Trasplantament

NÚMERO 21 AGOST 2002

Trasplantament de teixits humans 2001

S'amplia el ventall de teixits utilitzats
Pàg. 2

XVIII Reunió Anual de la Societat Catalana de Nefrologia

Taula Rodona sobre Trasplantament Renal
Pàg. 13

Beques i Premis de l' FCT

Convocatòries
Pàg. 15

EDITORIAL

Expectatives en el trasplantament de teixits

El ventall de tipus de teixits destinats a trasplantament s'ha anat ampliant a mesura que s'ha consolidat la seva utilització clínica com una alternativa terapèutica més. Darrerament, però, s'han introduït noves indicacions d'utilització per als teixits tradicionals, algunes d'elles motivades per l'aplicació de noves tècniques quirúrgiques que afecten la integritat del teixit autòcton i nous teixits o derivats dels mateixos, de les quals no es coneixen encara els resultats clínics a mig i llarg termini. D'altra banda, els avenços científics experimentats han generat unes expectatives molt àmplies envers la potencialitat terapèutica d'alguns d'aquests derivats. Aquestes expectatives són molt evidents en tot el que fa referència a les possibilitats d'aplicació clínica que es poden trobar en les cèl·lules d'origen humà. Així, ja ens hem familiaritzat amb expressions com "cultius cel·lulars", "mitjans de diferenciació cel·lular", "factòria cel·lular", "expansió cel·lular *ex vivo*", "enginyeria tissular", etc. Actualment ja s'està investigant, des de diversos fronts, el potencial terapèutic de les *stem cells* o de les cèl·lules mesenquimàtiques, ja siguin aquestes procedents de la medul·la òssia, de la sang de cordó umbilical o, fins i tot, d'origen embrionari en animals de laboratori. Resta, però, molt camí per recórrer i molts interrogants per resoldre. En aquest sentit encara no hi ha un acord unànime, ni s'ha definit de manera clara i homogènia, quin ha de ser el marc ètic i legal en què s'han de desenvolupar aquestes expectatives. Mentre aquestes fites arriben i s'avalua la seva viabilitat, cal consolidar les tasques que s'estan realitzant en l'actualitat, aplicant una metodologia acurada a cadascun dels procediments que són necessaris per aconseguir que el trasplantament de teixits i llurs derivats cel·lulars, que actualment s'estan començant a utilitzar, siguin una alternativa terapèutica segura i eficaç, tant pel que fa als teixits tradicionals aplicats en noves indicacions com per als teixits i derivats de nova incorporació. Caldria, no obstant, fer una validació sobre la idoneïtat d'aplicar algunes de les noves tècniques quirúrgiques, sobre la metodologia emprada i sobre l'eficàcia real d'aquestes tècniques fruit de la biotecnologia. I finalment, no cal dir que es fa necessària una reflexió per tal de valorar, amb criteris d'eficiència, la incidència que l'elecció d'aquestes noves tecnologies pot tenir sobre la despesa sanitària.

SUMARI

TRASPLANTAMENT DE TEIXITS HUMANS	
Obtenció i trasplantament de teixits humans a Catalunya 2001	2
TEMA A REVISIÓ	
Trasplantament de menisc. Estat actual	5
Perspectives de la teràpia gènica en el trasplantament d'òrgans sòlids	9
RESULTATS BEQUES 2001 DE L'FCT	
Trasplantament d'illots pancreàtics per al tractament de la diabetis: expressió de CDK4 i inducció de la replicació cel·lular de l'empelt	11
Seguiment farmacodinàmic del tractament immunosupressor amb fàrmacs anticalcineurínics (CsA, TRL)	12
ACTIVITAT CIENTÍFICA	
XVIII Reunió Anual de la Societat Catalana de Nefrologia	13
CONVOCATÒRIES	15
OCATT	
Projecte docent sobre la donació i el trasplantament a l'Escola Judicial	16
Activitat de donació i trasplantament a Catalunya	16

Obtenció i trasplantament de teixits humans a Catalunya 2001

S'amplia el ventall dels tipus de teixits humans utilitzats amb finalitats terapèutiques.

L'any 2001, a Catalunya s'han trasplantat 2.149 pacients amb teixits humans (Taula 1). En l'activitat d'enguany s'observa tant un increment en el nombre de pacients tractats com un ventall més ampli en els tipus de teixits utilitzats.

patologia del cartílag articular del genoll en pacients joves. Les indicacions d'implant són molt específiques i s'estan estudiant els resultats de les seves aplicacions. Els cultius es realitzen fora de l'Estat espanyol, ja que precisen d'una tecnologia de la que encara no disposem.

Una modalitat de processament d'aquest teixit que s'està imposant és el teixit ossi liofilitzat que, a més de ser utilitzat en el camp de la Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia, l'han anat incorporant disciplines com la l'Estomatologia i la Cirurgia Maxil·lar. El banc de

Evolució del nombre de pacients tractats amb teixits humans

Taula 1

Tipus de teixit	1997	1998	1999	2000	2001
Osteotendinós	737	832	889	992	1.052
Vascular	67	57	59	62	66
Pell	19	8	8	16	26
Còrnia	789	797	850	929	935
Membrana amniòtica	-	-	-	-	70
Total	1.612	1.694	1.806	1.999	2.149

El nombre de donants i la millora de la viabilitat del teixit, observada en els bancs (Taula 2), han originat una major disponibilitat de teixits que ha permès cobrir la demanda dels professionals de Catalunya.

l'Hospital Clínic és l'únic de l'Estat espanyol que disposa d'aquesta modalitat de processament de teixit i la distribució que ha fet a tot l'Estat espanyol ha estat de 3.703 unitats (Taula 3).

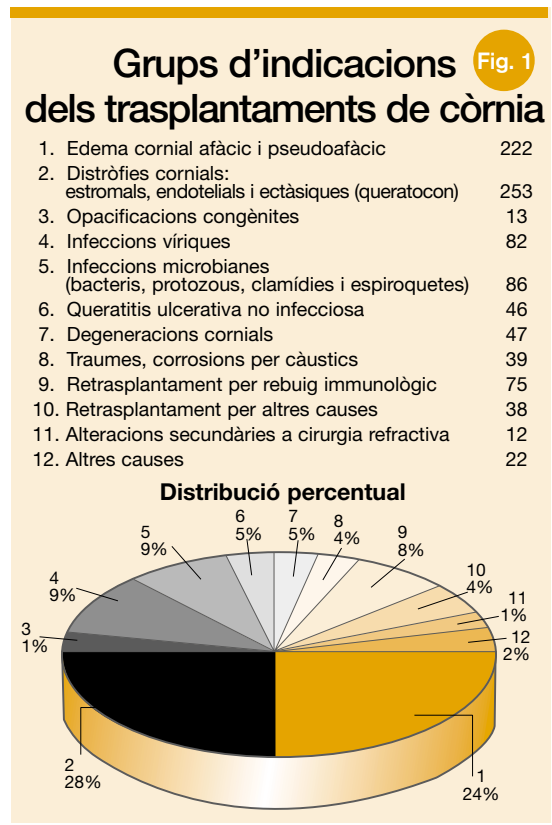
Tipus de teixit	Viabilitat del teixit obtingut
T. osteotendinós	87%
T. corneal	67%
Vàlvules cardíaques	65%
Segments arterials	72%
Pell	81%

TEIXIT OCULAR

Aquest any s'han començat a recollir els diagnòstics motivants del trasplantament de còrnia, fet que permet conèixer millor els tipus de patologies a les quals va destinat el teixit corneal (Fig. 1). El nombre de trasplantaments de còrnia ha estat de 935 (Fig. 2). Un fet a destacar en el camp del tractament de la patologia ocular és la incorporació de la membrana amniòtica com a tractament per a reconstruir i tractar lesions de la superfície ocular, ja sigui a nivell corneal o conjuntival.

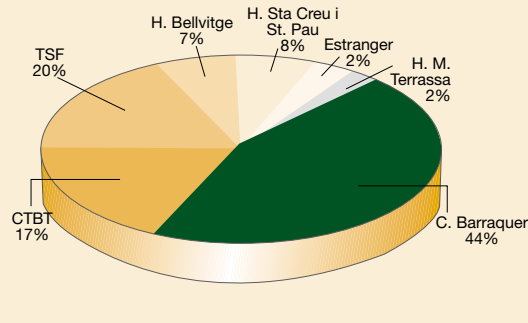
TEIXIT OSTEOTENDINÓS

El teixit osteotendinós és el teixit en el que més ha incrementat la utilització. S'ha començat a trasplantar menisc, per a tractar patologies molt específiques del compartiment anterior del genoll (Taula 3). Una altra possibilitat terapèutica que s'ha començat a aplicar són els cultius cel·lulars autòlegs de condrocits per a tractar



Procedència de les còrnies trasplantades a Catalunya Fig. 2

Nombre de trasplantaments: 935



TEIXIT VASCULAR

En aquest camp s'està desenvolupant una gran labor de recerca amb els cultius de cèl·lules musculars esquelètiques, que després de sotmetre-les a un procés de diferenciació per a convertir-les en cardiomiòcits, es cultiven i s'apliquen, mitjançant infusió, en les lesions isquèmiques de miocardi. Recentment s'ha fet una primera aplicació autòloga d'aquesta tècnica a la Clínica Universitària de Navarra, de la qual encara es desconeixen els resultats (Fig. 3).

PELL

L'obtenció i utilització de pell segueix sent baixa, malgrat que aquest any s'observa un lleuger increment en la utilització de pell criopreservada, destinada a grans cremats, i s'ha iniciat la utilització de cultius cel·lulars autòlegs de queratinòcits i fibroblasts, per a tractar úlceres vasculars. Les cèl·lules per a cultiu s'obtenen del propi pacient mitjançant biòpsia i, en el cas de la pell, els cultius cel·lulars es dipositen sobre una membrana biocompatible que s'aplica directament sobre la zona lesionada (Taula 4).

TENDÈNCIES ACTUALS ENVERS LA UTILITZACIÓ DE TEIXITS HUMANS

L'increment en la utilització de teixits humans a nivell internacional ha comportat que tant les societats científiques relacionades com les institucions hagin implementat els criteris qualitatius adients per a introduir millores en tots els procediments. Aquests criteris de millora van dirigits a garantir la seguretat sanitària i poder disposar de teixit segur i viable per a trasplantament.

Aquest any, a Europa s'ha treballat en l'elaboració del projecte de Directiva Comunitària, que va dirigir a dotar de criteris qualitatius, tant de procediments com d'organització, per a aplicar a totes les activitats relacionades amb el trasplantament de cèl·lules i teixits humans, per tal d'assolir alts nivells de protecció de la salut en l'àmbit comunitari. Aquest projecte de directiva, que ja s'ha consensuat amb les societats científiques i els experts de la Comunitat Europea, és en fase de consens polític i posteriorment serà presentada al Parlament d'Europa per la seva aprovació.

A Catalunya, les comissions assessores de l'OCATT han treballat per a dotar a aquestes activitats d'uns circuits d'obtenció i distribució de teixits que permetin una disponibilitat i accessibilitat. Una altra vessant en la que s'ha treballat és en l'elaboració i posterior difusió dels estàndars qualitatius per a aplicar a cadascun dels procediments amb l'objectiu de facilitar la labor dels professionals de Catalunya que realitzen aquestes activitats.

En aquest sentit, la Comissió Assessora de Trasplantament de Còrnia va organitzar el mes de setembre una Jornada de "Trasplante e Implante de Tejido Ocular" en col·laboració amb la Societat Catalana d'Oftalmologia i la Societat Espanyola d'Oftalmologia. Aquesta Jornada estava inclosa en el 77è Congrés de la Sociedad Espanyola d'Oftalmologia que es va fer a Barcelona. En aquesta reunió es varen presentar les Recomanacions de Bona Praxi per als procediments relacionats amb el

Evolució del tipus de teixit osteotendinós utilitzat a Catalunya

Taula 3

Tipus de teixit	1997	1998	1999	2000	2001
Esponjós	826	902	806	1.060	1.380
Estructural	208	141	230	119	137
Tendinós	62	82	93	110	123
Fascia lata	-	38	47	58	21
Menisc	-	-	-	-	16
C. condrocits	-	-	-	-	3
Total	1.096	1.163	1.176	1.347	1.680

Evolució del nombre de pacients tractats amb teixit vascular

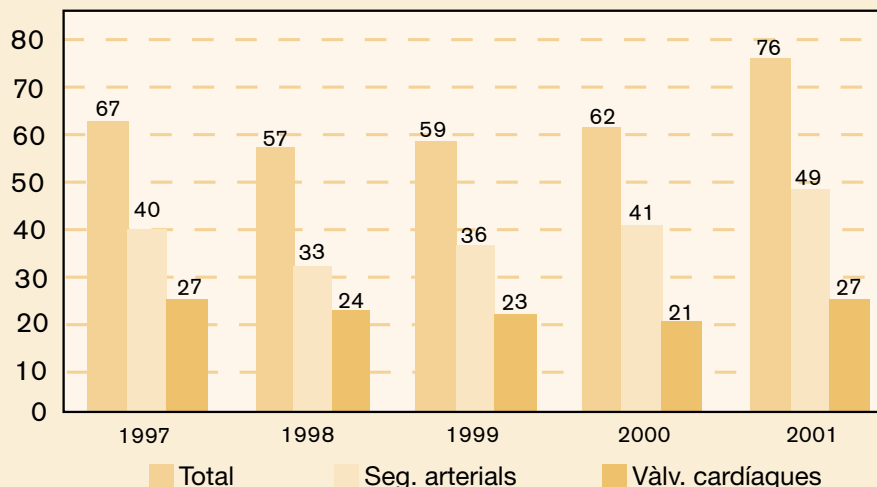


Fig. 3

Trasplantament de Pell

Taula 4

Total pacients tractats: 26
Pell: 20
Cultius cel·lulars: 6

CTBT

Donants: 22
 Superfície obtinguda: 44.125 cm²
 Superfície desestimada: 8.454 cm²
 Superfície implantada: 30.621cm²
 Mètode de preservació: Criopreservació
 Nombre pacients tractats: 16
 Diagnòstics: Cremats
 Stock a banc: 24.642 cm²
 Cultius cel·lulars: 2 (1 Catalunya i 1 Aragó)
 Diagnòstics: Úlcera varicosa i peu diabètic

H. Clínic

Donants: 0
 Superfície obtinguda: 0 cm²
 Superfície implantada: 520 cm²
 Mètode de preservació: Glicerol (procedent d'stock)
 Nombre pacients tractats: 4
 Diagnòstics: Úlceres vasculares
 Stock a banc: 16.620 cm²
 Cultius cel·lulars: 4 pacients implantats amb queratinòcits
 Diagnòstics: Úlceres vasculares

trasplantament i l'implant de teixit ocular, elaborades pels membres de la Comissió Assessora, i es varen tractar els avenços i resultats obtinguts amb el nous tractaments emprats en patologia ocular.

La Comissió Assessora d'obtenció i trasplantament de Teixit Vascular, en col·laboració amb diverses societats científiques relacionades, va organitzar el mes de gener una Jornada al Col·legi de Metges de Barcelona, on es varen presentar les Recomanacions de Bona Praxi per als procediments relacionats amb el trasplantament de teixit vascular. Aquestes recomanacions, elaborades pels membres de la Comissió i grups de treball, van dirigits a garantir la seguretat sanitària dels processos necessaris per obtenir segments vasculars i vàlvules cardíques viables per a trasplantament. La Jornada va reunir a un grup de professionals de la Cirurgia Cardíaca i Angiologia i Cirurgia Vascular, que varen fer una revisió dels resultats i els avenços obtinguts amb la utilització de segments arterials i vàlvules cardíques en el tractament de diverses patologies. Es va fer una prospecció sobre les possibilitats de futur d'aquests teixits i es varen exposar diferents línies de recerca que s'estan fent amb cultius cel·lulars per tal de poder-los aplicar a la pràctica clínica.

El treball de la Comissió Assessora d'obtenció i trasplantament de teixit osteotendinós ha anat dirigit a conèixer la situació actual de les activitats relacionades amb l'obtenció, bancs i trasplantament d'aquest teixit. A aquest efecte i des de la Comissió Assessora es va elaborar una enquesta que es va passar als bancs i als centres trasplantadors. El nivell de resposta va ser del 80 % i va permetre conèixer la situació d'aquestes activitats. Actualment, l'esmentada Comissió segueix treballant en l'elaboració dels criteris qualitius a emprar en els procediments relacionats amb l'obtenció, processament i preservació d'aquest teixit.

.....
Maria Jesús Félix
 OCATT

ANATOMIA I FISIOLOGIA DELS MENISCS

Els meniscs, dues estructures situades entre cadascun dels espais que hi ha entre el fèmur i la tibia a nivell del genoll, una interna i una altra externa, tenen un paper primordial en l'estabilitat i el repartiment de forces dins l'articulació. Ambdues estructures, vistes des d'amunt, és a dir, en posició transversal, tenen forma semilunar, i vistes de front, és a dir, en posició àntero-posterior, tenen forma triangular. Recordem que el genoll no es pot comparar mecànicament a una frontissa, doncs el seu moviment de flexió s'acompanya d'un moviment de rotació interna de la tibia i de *varus* (o en forma d'"o"), a la vegada que l'extensió s'acompanya d'un moviment de rotació externa de la tibia i *valgus* (o dit d'altra manera, en forma de "x"). Això és així perquè els còndils femorals són

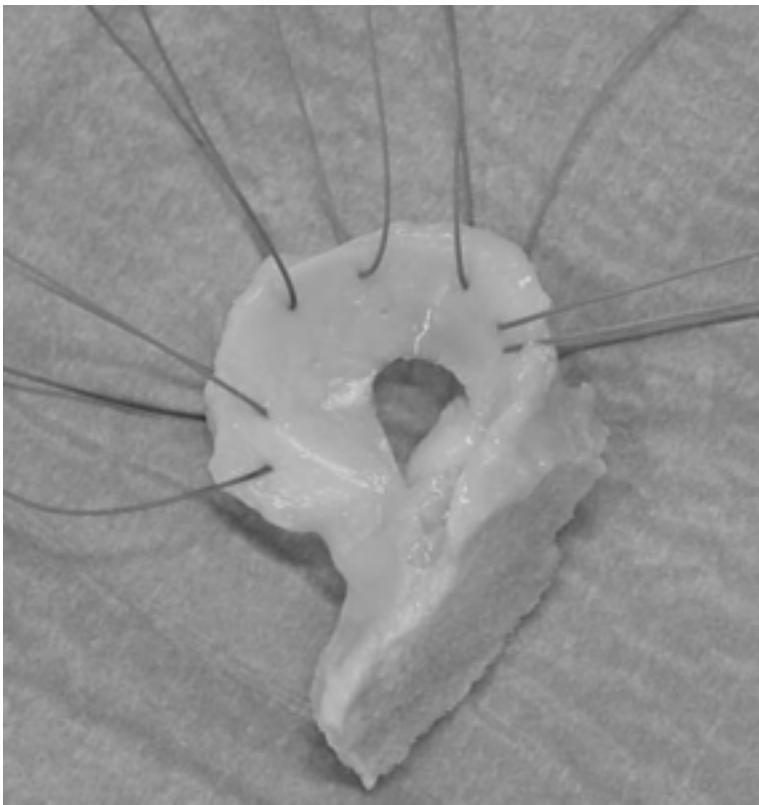


Fig.1 Trasplantament de menisc extern amb barra òssia.

divergents pel que fa a la seva alineació: el tibial extern és de superfície convexa, mentre que l'intern és de superfície còncava.

Ambdós meniscs mostren diferències significatives pel que fa al seu paper mecànic dins el genoll. El menisc intern té una completa fixació en el mur càpsulo-sinovial que l'envolta, mentre que l'extern, més mòbil, té en el seu terç mig posterior un buit per on passa el tendó popliti. En una visió general observarem com els meniscs es desplacen

Trasplantament de menisc. Estat actual

Des de la seva primera aplicació als Estats Units l'any 1984 fins a l'actualitat, l'anomenat trasplantament de menisc ha anat ocupant el seu propi camp. Al nostre país ja fa dos anys que tenim constància de la introducció definitiva d'aquesta tècnica dins la nostra pràctica quirúrgica ortopèdica habitual.

cap enrera durant el moviment de flexió del genoll, a la vegada que es desplacen cap endavant en l'extensió. D'aquesta manera compleixen unes funcions determinants:

- Donar estabilitat al moviment (evidentment no tan sols per ells mateixos sinó també pel sistema d'estabilitat actiu, és a dir, dels músculs agonistes-antagonistes, i pel passiu, on els lligaments també hi tenen un paper essencial).
- Proporcionar una congruència a unes estructures fèmoro-tibials divergents amb posicions tibials oposades respecte a la forma.
- Donar un repartiment equilibrat de les forces que es produeixen durant el moviment i la càrrega de l'extremitat inferior. Sempre hem de tenir present que el genoll és una peça més de l'engranatge total que representa la cadena cinemàtica de l'extremitat inferior, i això vol dir que qualsevol actuació quirúrgica que fem a aquest nivell sempre tindrà alguna repercussió.

INDICACIÓ DEL TRASPLANTAMENT DE MENISC

Dit això hom entendreà el que pot suposar la pèrdua d'un menisc en el futur de l'articulació del genoll: la pèrdua de l'estructura provoca una laxitud

més gran i un mal repartiment de les forces, és a dir, desencadena un procés degeneratiu progressiu i irreversible en el genoll, començant pel compartiment on hi manca el menisc en qüestió. Per aquest motiu, i també per l'eclosió que ha significat en la cirurgia ortopèdica un mitjà imprescindible en tot servei d'aquesta especialitat com és el Banc de Teixits (en aquest cas el teixit ossi i el tendinós), en els darrers vint anys el trasplantament de menisc ha anat ocupant un camp propi

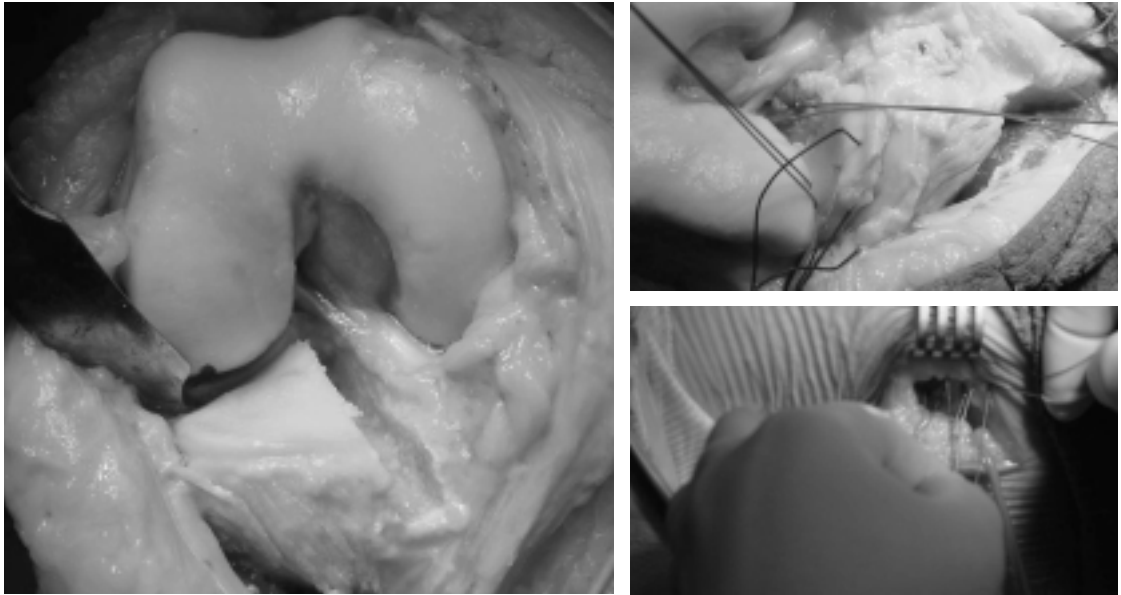


Fig. 2. Imatges intraoperatòries d'un trasplantament de menisc extern.

**A un any vista, el 95%
del perfil de l'ADN
del menisc trasplantat
és idèntic al del receptor.**

des de la seva primera aplicació l'any 1984 fins a l'actualitat. Sembla lògic, per tant, que hem de fer alguna cosa per tal d'evitar en un individu, a qui s'ha hagut de sacrificar un menisc degut al seu

greu estat de deteriorament, o perquè ha quedat destruït per un traumatisme, l'aparició d'una artrosi precoç amb totes les seves conseqüències clíniques de dolor i funcionals. Al

nostre país ja fa dos anys que tenim constància de la introducció definitiva d'aquesta tècnica dins la nostra pràctica quirúrgica ortopèdica habitual.

El terme trasplantament de menisc probablement no és un terme exacte des del punt de vista semàntic, sinó que més aviat hauríem de parlar d'al·loempelt de menisc, doncs la majoria d'aquests procediments no s'efectuen de manera singènica, tenint en compte els grups d'histocompatibilitat major i menor de donant i receptor. No obstant, arreu es parla tant de trasplantament de menisc com d'al·loempelts de meniscs en referir-se al mateix subjecte. Nosaltres l'anomenarem trasplantament de menisc per tal de simplificar-ho.

COMPORTAMENT BIOLÒGIC DEL TRASPLANTAMENT DE MENISC

Que un trasplantament de menisc s'integra i hi creixen, encara que en menor quantitat que en un d'original, cèl·lules capaces de formar matriu, és un fet demostrable mitjançant una simple anàlisi d'ADN, tècnica que s'utilitza en medicina forense i legal.

Quant a la seqüència biològica exacta que succeeix en l'ésser humà després d'un trasplantament de menisc, se'n sap realment poca cosa. Tampoc en sabem gaire del fenotip de les cèl·lules que, a tra-

vés del mur de menisc o paret a on és reimplantat el menisc, el repoblaran, quin tipus de resposta immunològica es produirà i si les cèl·lules que el repoblaran sintetitzen components de matriu extracel·lular.

Rodeo, un dels investigadors que més ha treballat en aquest camp en els darrers anys, va publicar a l'any 2000 un estudi fet sobre biòpsies obtingudes en artroscòpies de seguiment de 28 trasplantaments de meniscs i de la seva membrana sinovial adjacent, amb un mínim de 16 mesos postimplantació, i ho va comparar amb el mateix examen fet sobre meniscs i sinovial de pacients de la mateixa edat. Es van dur a terme exàmens histològics i també anàlisi immunohistoquímica utilitzant anticossos a antígens del complex d'histocompatibilitat major classe I i classe II, epítops CD8, CD11b i CD19, així com d'altres epítops, per tal de demostrar macromolècules immunogèniques, limfòcits-T citotòxics, macròfags activats i limfòcits B. El resultat va demostrar que es produïa una repoblació incompleta del menisc amb cèl·lules viables. Aquestes darreres donaven una tinció positiva amb marcadors fenotípics d'ambdues cèl·lules, tant sinovial com fibroblasts. El microscopi de llum polaritzada va demostrar un remodelatge actiu de la matriu del teixit de menisc. Les cèl·lules d'aquests empelts, que abans d'haver estat implantats s'havien conservat en congelació a -80°C , van donar tinció positiva als antígens leucocítics humans de classe I i II, cosa que indica l'existència d'un fenomen d'immunogenicitat en el moment del trasplantament, tot i haver estat els meniscs sotmesos a congelació. En la meitat dels especimens hi va trobar cèl·lules immunoreactives (limfòcits B i T citotòxics), tant en el teixit de menisc com en el sinovial adjacent, però en cap cas hi va trobar evidència de rebuig immunològic. El resultat clínic no es va poder rela-

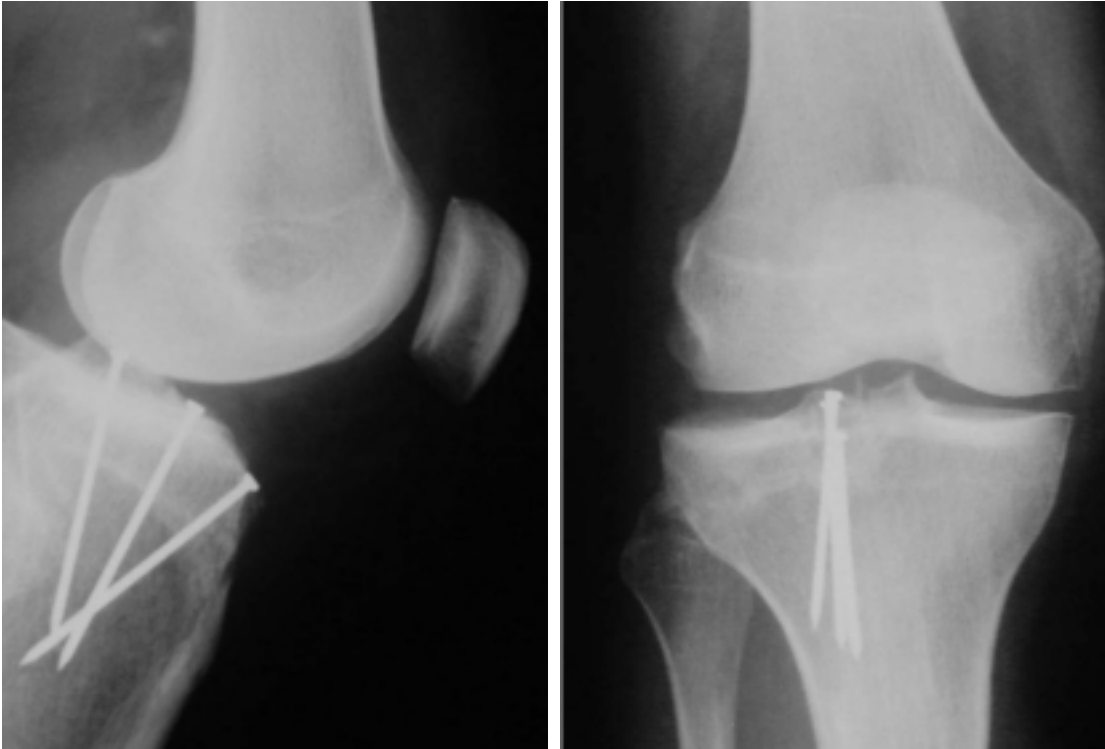


Fig. 3. Imatges radiològiques d'empelt de menisc als tres mesos.

cionar amb les troballes histològiques i encara menys amb la presència o no de resposta immune. Amb aquest estudi, l'autor conclou que els trasplantaments de meniscs es repoblen de cèl·lules que sembla que provenen de la membrana sinovial adjacent i són les responsables del remodelatge de la matriu del menisc trasplantat; tot i haver evidència histològica d'una certa resposta immune envers el trasplantament, aquesta no sembla que afecti el resultat clínic, comparat amb d'altres tipus de trasplantament en l'ésser humà.

La presència d'antígens d'histocompatibilitat en la superfície de l'empelt de menisc, fins i tot després d'haver estat aquest últim congelat, indiquen un cert potencial de resposta immune, tot i l'absència en tots els casos d'una franca reacció de rebuig, però encara queda per esbrinar la seva relació amb la incorporació o no de l'empelt i la seva revascularització.

RESULTATS ACTUALS

Si revisem els diferents autors amb les seves corresponents sèries sobre casos de trasplantament de menisc, veurem que a curt termini es produeix una millora significativament important pel que fa a l'al·leujament del dolor del genoll i de la seva funcionalitat (índex de 84 ± 12 de Lysholm als tres anys i de 75 ± 23 als 14 anys), que no del balanç articular, sobretot en aquells casos en què la manca o l'estat de destrucció del menisc previ ha deixat un important deteriorament del compartiment femoro-tibial on s'implanta el nou menisc. És més, hi ha autors que fins i tot contraindiquen el trasplantament de menisc si l'estat del compartiment ja està molt deteriorat (graus III i IV de la classificació d'Ahlback).

Quant a resultats relacionats amb la conservació dels trasplantaments, un altre fet destacable és que en les sèries no hi ha diferències significatives pel que fa al resultat clínic i de la revascularització futura enfront el resultat final del trasplantament, tant si aquest ha estat congelat a -80 °C o -196 °C, o bé criopreservat durant no més de 15 dies a 4 °C (en solucions, en aquest últim cas, en un mitjà d'enriquiment de glutaraldehyd); segons Verdonk es pot arribar a conservar fins a un 30% de condrofibroblasts vius enfront dels meniscs congelats que tan sols actuen a mane-

ra d'andami per a la seva repoblació en cèl·lules del receptor. Sí existeixen però diferències en el cas dels meniscs liofilitzats. La tendència natural a llarg termini de tot menisc trasplantat és a un cert encongiment de l'empelt com a conseqüència del seu remodelatge (fet demostrable tant des del punt de vista artroscòpic com per ressonància magnètica), molt més acusada en els meniscs liofilitzats. És més, els resultats clínics a més de 10 anys vista d'un menisc liofilitzat poden ser comparables a una meniscectomia.

Queda doncs clar que en la seva revascularització els meniscs trasplantats tenen una menor quantitat de cèl·lules en comparació amb els meniscs originals i produeixen per tant menys factors de creixement (*growth factors*). Això s'ha pogut constatar en els casos d'anàlisi d'aquells meniscs trasplantats que han fracassat i per tant han estat retirats i

Els trasplantaments de meniscs es repoblen de cèl·lules que, segons sembla, provenen de la membrana sinovial adjacent.

substituïts per nous trasplantaments de meniscs. Segons les sèries, la taxa de fracàs varia del 20 al 30%, i pot arribar fins i tot al 36% als vuit anys.

TÈCNiques QUIRÚRGIQUES

No hi ha diferències significatives pel que fa a resultats clínics ni del comportament futur del trasplantament segons la tècnica emprada pels diferents autors: per cirurgia oberta o per cirurgia artroscòpica, utilitzant connexions òssies del propi trasplantament sobre el llit anatòmic ossi receptor del menisc, o bé per sutura directa transòssia sense connexions òssies.

No obstant, la tècnica més àmpliament utilitzada és la de la barra òssia encastada sobre una trinxera òssia al llarg de les insercions anatòmiques pel menisc extern. Prèviament, en el trasplantament de menisc se li han preparat les sutures que s'han d'ancorar en el llit càpsulo-sinovial receptor. Hem d'assegurar-nos de no incloure dins la sutura l'estructura anatòmica del nervi peroneal que discorre per sota del llit receptor. El menisc intern se sol implantar amb les seves terminacions òssies, o *bone plugs*, després d'haver preparat dues perforacions des de la metàfisi tibial a les dues insercions anatòmiques dels corns anterior i posterior del menisc intern.

Un factor que en aquests anys ha estat decisiu en el resultat del trasplantament de menisc és la cura en la mida del menisc i en el correcte posicionament en els ancoratges anatòmics dels corns anterior i posterior del menisc. Com ja s'ha assenyalat, el remodelatge de l'empelt comporta un cert encongiment, és a dir, no es poden implantar meniscs infradimensionats ni mal posicionats, ja que aquí sí s'ha establert una relació significativa en quant a fracàs a curt i mig termini.

Per aquest motiu, s'han establert diferents mètodes per tal de millorar la cura pel que fa a la mida dels trasplantaments amb els llits ossis tibials receptors. S'han comparat meniscs de cadàver amb llurs radiografies i ressonàncies magnètiques i tots guarden un cert marge d'error, si bé la ressonància magnètica tindria un lleuger marge de més fiabilitat. La Comissió Assessora per l'Obtenció i Trasplantament de Teixit Ossi (per extensió fa esment al teixit tendinós i al menisc) de l'OCATT ha establert uns estàndards precisament per tal de tenir la màxima cura amb les mides dels meniscs a trasplantar dins l'àmbit hospitalari a Catalunya.

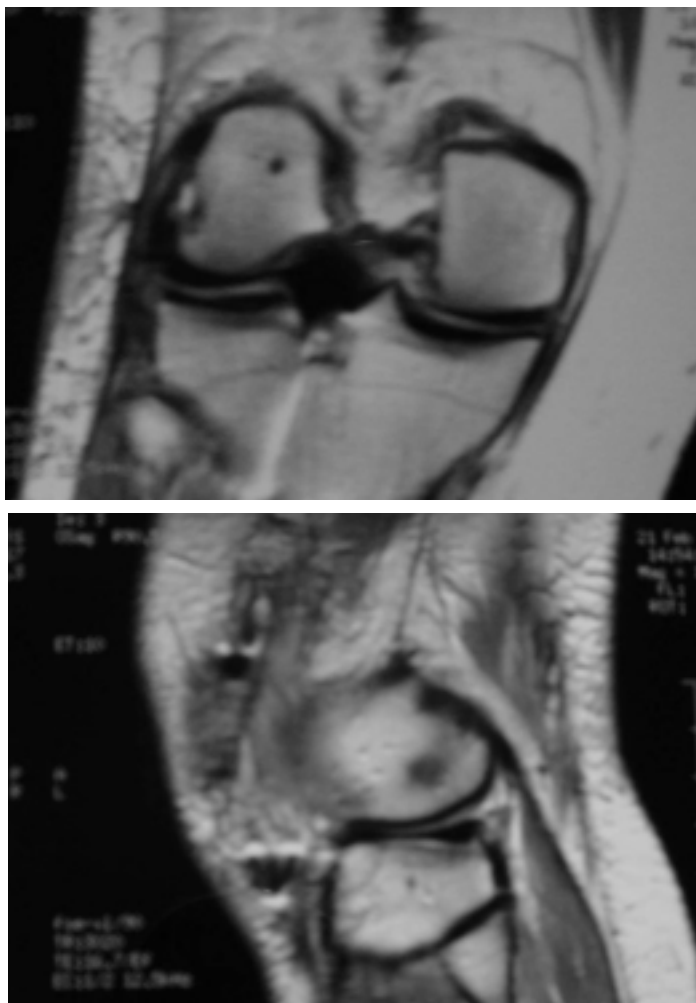


Fig. 4. RM de trasplantament meniscal als sis mesos.

NOVES PERSPECTIVES

Una possibilitat que s'obre actualment és aprofitar l'enginyeria genètica per tal de millorar la producció dels factors de creixement. En experimentació en conills s'han trobat cèl·lules transduïdes en les capes profundes del menisc trasplantat i a la seva unió sinovio-meniscal. En futures experimentacions s'investigaran proteïnes que puguin expressar els vectors retrovírics, com els factors de creixement, per tal de valorar llur potencial i millorar el remodelatge i la integració dels trasplantaments de meniscs.

.....
Manel Ribas
 Unitat de Patologia de l'Extremitat Inferior
 Banc de Teixit Múscul-Esquelètic
 Unitat de Trasplantament Múscul-Esquelètic
 Institut Universitari Dexeus.
 Fundació ICATME, Barcelona.

Inicialment, la teràpia gènica es va descriure per al tractament d'alteracions genètiques, reemplaçant un gen mutat pel gen natiu. Gràcies als avenços en les tècniques de transferència gènica, la investigació es va ampliar al tractament d'una gran varietat de malalties, moltes de les quals no es relacionen amb les mutacions en les línies germinals. Així, s'ha aplicat al tractament de diverses malalties que inclouen, principalment, el càncer però també la diabetis mellitus, la malaltia arterial perifèrica i d'altres malalties específiques d'alguns òrgans.

El trasplantament, que és un tractament ben establert en l'estat terminal d'un òrgan, ja està suficientment madur per afrontar probablement amb èxit la teràpia gènica. En aquest sentit, si fem un ràpid cop d'ull a la *National Library of Medicine*, observem un nombre creixent de publicacions sobre teràpia gènica relacionades amb el trasplantament. Així, de 1990 a 2001 trobem un total de 50.173 referències que utilitzen les paraules clau "teràpia gènica". D'aquestes, 19.404 es refereixen a teràpia gènica i càncer i 7.485 a teràpia gènica i trasplantament. Com es mostra a la Figura 1, existeix un increment progressiu en el nombre anual de cites en tots aquests camps.

VECTORS

Un dels principals reptes en l'àmbit de la teràpia gènica és el disposar de vectors de transferència dels gens que actuïn de forma eficient i segura sobre grups cel·lulars determinats. Existeixen dues categories de vectors, els anomenats vírics i els no vírics o físics, cadascun d'ells amb una sèrie d'avantatges i també d'inconvenients. En el tractament del càncer, si el vector o el seu contingut genètic malmet les cèl·lules, això no suposa un gran obstacle, ja que en general l'objectiu intrínsec d'aquesta teràpia és destruir aquestes cèl·lules. Però en el trasplantament no es dona la mateixa situació, doncs les cèl·lules parenquimàtiques han de protegir-se del dany derivat dels vectors, atès que s'ha de preservar la seva funcionalitat. Així mateix, cal ésser molt curós quan es transfecten les cèl·lules immunes, que amb freqüència són la diana en el trasplantament. Així, els adenovirus, tot i ser molt eficaços en la transferència gènica, poden presentar dos problemes importants: la inducció d'apoptosi cel·lular i el desencadenament d'una resposta immune per part del receptor. Els retrovirus, que no tenen aquests dos inconvenients, potencialment induïen mutacions cel·lulars. A més, ja que els retrovirus només poden infectar cèl·lules en divisió, no són capaços de transfectar amb facilitat les cèl·lules quiescents de l'empelt, especialment abundants. Els vectors no vírics, com ara els plàsmids, els liposomes catiónics o els complexos ligando-polilisina-ADN, tot i no ser danyosos per a les cèl·lules i ser capaços de transfectar tant les cèl·lules en divisió com les madures quiescents, són molt menys eficients.

Perspectives de la teràpia gènica en el trasplantament d'òrgans sòlids

La teràpia gènica representa una nova i encoratjadora modalitat terapèutica aplicable a una diversitat de processos patològics que, avui dia, ofereix diverses possibilitats d'aplicació en el trasplantament d'òrgans.

INTRODUCCIÓ DEL VECTOR

Un altre dels punts crítics en teràpia gènica és la introducció del vector amb el transgèn en el lloc d'interès. Aquesta es pot realitzar de diferents maneres, com l'administració sistèmica o la inoculació directa, per exemple en l'òrgan, o per injecció intramuscular. El trasplantament ofereix l'alternativa de tractar l'òrgan *ex vivo*, durant el període de preservació. Així, es pot realitzar una perfusió regional de tot l'òrgan, cosa que permet evitar molts dels problemes relacionats amb la transferència gènica *in vivo* utilitzada en d'altres situacions clíniques, i d'altra banda, s'aconsegueix que la transferència sigui totalment dirigida a l'òrgan. De moment s'han publicat alguns resultats amb èxit utilitzant aquesta estratègia, com és el cas del grup de Pittsburgh amb teràpia gènica mitjançant adenovirus al fetge.

Una altra estratègia d'introducció de gens que s'està estenent progressivament és l'ús de cèl·lules transfectades *ex vivo*. Aquest mètode ofereix més avantatges que els vectors no cel·lulars. En aquest procediment, les cèl·lules són retirades de l'animal, transfectades amb el vector i reintroduïdes a l'hoste. Així, és extremadament simple comprovar que s'ha produït la transferència o seleccionar clons de cèl·lules que expressen de forma estable el transgèn previ a la reimplantació.

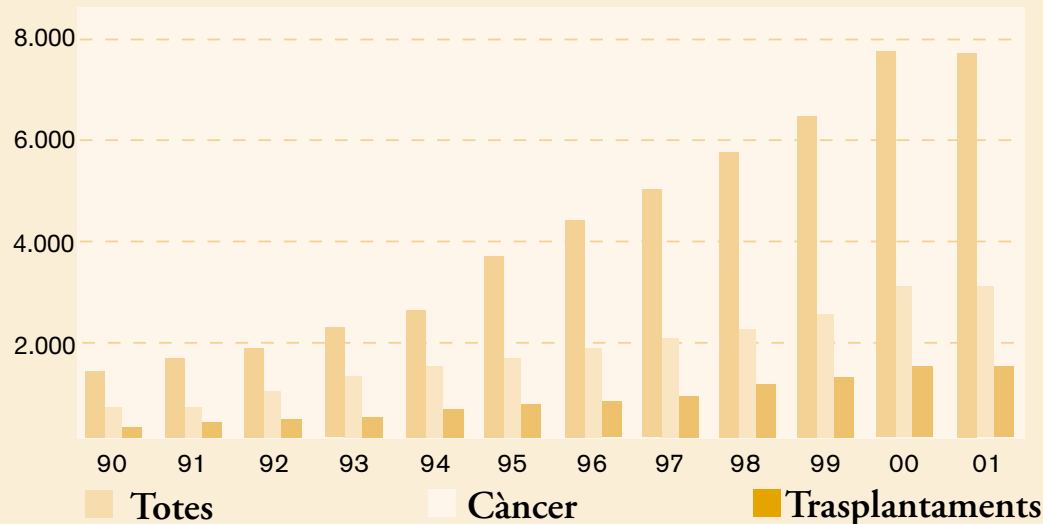
Finalment, es poden seleccionar diverses cèl·lules en funció dels seu tropisme i així obtenir efectes locoregionals més específics, en àrees que emprant altres mètodes seria de difícil accés per a la transferència gènica. Així, utilitzant cèl·lules CD34+ genèticament modificades com a vehicles cel·lulars, s'ha demostrat que aquestes cèl·lules progenitores de medul·la òssia, que contenen un clon de cèl·lules progenitores endotelials, foren útils per introduir material genètic en àrees d'angiogènesi.

S'ha publicat una altra aproximació utilitzant mio blasts al·logènics microencapsulats dissenyats perquè expressin el factor de creixement de l'endoteli

Potencialment, la teràpia gènica pot ser utilitzada en totes les fases del procés de trasplantament.

Nombre de referències bibliogràfiques per any que citen les paraules clau "Teràpia" i "Gènica" a la *National Library of Medicine*

Fig.1



vascular (VEGF), que s'implanten intraperitonealment. Mitjançant aquest procediment, hom observà una secreció abundant i persistent del factor i que les microcàpsules foren capaces de protegir les cèl·lules enfront del rebuig. Això suggereix que els mioblasts primaris podrien utilitzar-se com a donants universals de qualsevol altra proteïna.

APLICACIONS

S'han publicat diverses revisions bibliogràfiques en revistes especialitzades de teràpia gènica o de trasplantament que valoren àmpliament l'estat de la qüestió en el trasplantament d'òrgans sòlids. Es poden definir quatre grans àrees d'interès en el trasplantament:

- Protecció d'un teixit/òrgan en el procés d'extracció i la preservació, utilitzant, per exemple, oligodesoxinucleòtids antisentit enfront ICAM-1 o transfectant gens que indueixen la síntesi d'enzims antiestrés oxidatiu per inhibir l'adhesió leucocitària, o la perfusió *ex vivo* amb adenovirus associats a Bcl-2 per bloquejar l'apoptosi de les cèl·lules de l'empelt.
- Prevenció específica del rebuig agut amb la mínima toxicitat de l'hoste, mitjançant el bloqueig del senyal coestimulador amb diferents vectors units a CTLA4-Ig o amb la inhibició de les citocines Th-1 (IL-2, INF- γ) després de la inducció de les Th-2 (IL-10, TGF- β).
- Inducció de tolerància immunològica, per permetre una supervivència indefinida de l'empelt sense necessitat d'administrar la teràpia immunosupressora farmacològica convencional, mitjançant la transfecció d'antígens del sistema major

d'histocompatibilitat a les cèl·lules de la medul·la òssia, en fibroblasts o amb injecció intratímica, o bé, de forma alternativa, amb la sobreexpressió de FasL a la membrana cel·lular de l'empelt i així promoure l'apoptosi dels limfòcits T que expressen Fas i que participen en el braç efector de la resposta cel·lular del rebuig.

- Evitar el rebuig crònic o atenuació dels factors no al·loimmunes de la nefropatia crònica del trasplantament gràcies a la inhibició dels gens proliferatius, com per exemple amb oligodesoxinucleòtids antisentit enfront de c-myc, o, pel contrari, bloquejant l'expressió de TGF- β o d'altres molècules fibrosants.

En realitat, la teràpia gènica pot ser utilitzada potencialment en totes les fases del procediment del trasplantament, reemplaçant la teràpia convencional en els casos en què es comprovi que sigui superior. No obstant, és necessari definir senyals o dianes cel·lulars més específiques i disposar de vectors de transferència millors, objectius que constitueixen encara els majors reptes del futur de la teràpia gènica en el trasplantament, ja que els protocols de transferència gènica encara estan lluny de la realitat diària. Així mateix, quan s'apliqui amb èxit la transferència gènica a d'altres camps experimentals i clínics, el trasplantament d'òrgans també es veurà beneficiat.

.....
Joan Torras
 Servei de Nefrologia
 Hospital de Bellvitge, CSUB
 L'Hospitalet de Llobregat.

El trasplantament d'illots pancreàtics s'ha considerat com a possible estratègia per al tractament de la diabetis mellitus. No obstant, l'eficiència del trasplantament d'illots presenta encara dos problemes importants:

- La massa beta cel·lular disponible a partir d'illots de donants de cadàver (elevat nombre de receptors i pocs òrgans) és insuficient per aconseguir curar tots els pacients afectes de diabetis mellitus insulinoètica.

- La immunosupressió és eficaç però amb efectes adversos superiors als beneficis aconseguits amb la normalització de la glucèmia.

La massa beta cel·lular pot augmentar per diferenciació a partir de cèl·lules precursors o bé per replicació de cèl·lules preexistents a l'illot. Sabem que la proteïna CDK4 és necessària per al procés de proliferació postnatal i un treball recent publicat per Barbacid i col. demostra que el model animal *knock out* de CDK4 a illots pancreàtics desencadena una diabetis en aquests animals. Per contra, el model animal *knock in* de la forma mutada de CDK4 (CDK4-R24C) produeix una hiperplàsia de l'illot pancreàtic.

HIPÒTESI

L'augment de l'expressió de la cinasa mutada CDK4, mitjançant transfecció gènica, pot modificar l'índex de replicació dels illots pancreàtics i, en conseqüència, permetre, a partir d'una reduïda població cel·lular, disposar de cèl·lules beta suficients per tal d'aconseguir la normoglicèmia en animals diabètics.

OBJECTIU

L'objectiu d'aquest estudi fou investigar la resposta funcional dels illots pancreàtics que hiperexpressaven la forma mutada de CDK4.

MÈTODES

- Determinació de la glucèmia i insulinoèmia als ratolins *knock in*: la concentració de glucosa en sang es va analitzar mitjançant un glucòmetre i la concentració d'insulina en plasma es va determinar per RIA.

- Estudi de la biosíntesi d'insulina: s'analitzà la capacitat de biosíntesi d'insulina dels illots pancreàtics del ratolí *knock in*. Es marcaren amb metionina ³⁵S (activitat específica ≥ 1.000 Ci/mmol). Una vegada marcats, s'incubaren a diferents temps en medi que contenia una concentració de glucosa de 16,7 mmol. Després del marcatge es procedí a la immunoprecipitació i a l'anàlisi de *pulse-chase labeling*.

- Estudi de la utilització/oxidació de glucosa i secreció d'insulina: s'incubaren grups de 15 illots durant 120 min a 37 °C en 40 ml de medi tamponat que

Trasplantament d'illots pancreàtics per al tractament de la diabetis: expressió de CDK4 i inducció de la replicació cel·lular de l'empelt

contenia D-(5³H)glucosa i D-(U-¹⁴C)glucosa. L'incubació es va aturar mitjançant l'addició d'un tampó citrat que contenia Antimicina A, Rotenona i KCN. L'oxidació es va mesurar per la generació de ¹⁴CO₂. La utilització es va mesurar per la generació de ³H₂O. La secreció d'insulina es va mesurar després de perfondre grups de 15 illots a dues concentracions de glucosa, una basal de 2,8 mmol i una altra estimuladora de 16,7 mmol.

- Test de tolerància intraperitoneal a la glucosa: després d'un dejuni d'una nit, es va injectar intraperitonealment una concentració de glucosa de 150 mg/g pes. Es varen mesurar els nivells de glucosa en sang i insulina en plasma als 0, 15, 30, 60 i 120 minuts.

RESULTATS

Els resultats observats demostraren que:

- Els ratolins *knock in* tenen la mateixa concentració de glucosa en sang i concentració d'insulina en plasma que els ratolins salvatges.

- Els ratolins CDK4-R24C tenen una resposta a la injecció de glucosa intraperitoneal més ràpida que els ratolins salvatges ($p < 0,05$).

- Els illots dels ratolins *knock in* tenen un contingut i secreció d'insulina més gran ($p < 0,05$).

- La conversió de proinsulina a insulina no està modificada als illots dels ratolins CDK4-R24C, mentre que la seva biosíntesi està augmentada.

- L'oxidació i utilització de glucosa és lleugerament superior als animals CDK4-R24C que als animals salvatges.

CONCLUSIONS

Els resultats d'aquest estudi suggereixen que un augment de la massa beta cel·lular mitjançant l'hiperexpressió de la forma mutada de la cinasa CDK4 no altera la resposta funcional de la cèl·lula beta.

.....
Marta Español Fabregat
 Servei d'Endocrinologia i Diabetis
 Hospital Clínic, Barcelona.

Seguiment farmacodinàmic del tractament immunosupressor amb fàrmacs anticalcineurínics (CsA, TRL)

La necessitat d'optimitzar les dosis d'immunosupressors i l'aparició de nous fàrmacs ha provocat la necessitat d'introduir paràmetres de control que puguin avaluar la variabilitat interindividual. Mesurar els nivells del fàrmac actiu en el compartiment sanguini és de gran utilitat però de vegades no proporciona tota la informació necessària, per la qual cosa es fa imprescindible introduir paràmetres farmacodinàmics de monitoratge de la diana terapèutica.

OBJECTIU

Ens hem centrat en l'avaluació de paràmetres farmacodinàmics en pacients trasplantats renals estables tractats bàsicament amb inhibidors de la calcineurina (iCN), per tal de definir paràmetres predictius del grau d'immunosupressió assolit.

METODOLOGIES

Els paràmetres que hem avaluat predosis matinal i 2 h posdosis, han estat: 1) Activitat calcineurina (aCN), mesurant la capacitat de lisats cel·lulars, obtinguts a partir de PBMC del pacient, de desfosforilar a un pèptid sintètic marcat amb ^{32}P , el qual emula una regió dels factors de transcripció NF-AT (substrat de la calcineurina); 2) Producció d'IL-2 i IFN- γ en sang total activada *in vitro* amb PHA; 3) Nivells en sang de CsA i TRL i en plasma d'MPA.

POBLACIÓ D'ESTUDI

La població estudiada s'ha obtingut de dos centres diferents: de l'Hospital Clínic de Barcelona (55 pacients) i de l'Hospital de Bellvitge (27 pacients), tractats amb diferents teràpies immunosupressores: CsA (27), TRL (10), MMF (18), CsA+MMF (14), TRL+MMF (13); com a grup de referència, 12 individus sans (NHC). Tots els pacients reben les dosis considerades estàndard tret el grup de CsA+MMF, que reb dosis subòptimes de CsA. Tots ells són pacients que no han presentat signes de rebuig durant més de dos anys.

RESULTATS

El grup tractat amb CsA manté una aCN a nivells baixos tant predosis ($6,42 \pm 6,7$ % P.A.) com posdosis ($3,87 \pm 3,9$ % P.A.) en comparació amb els controls sans ($37,5 \pm 18,9$ % P.A.) o amb pacients tractats només amb MMF ($22,75 \pm 14,4$ % P.A.). El grup de TRL mostra una major variabilitat de l'aCN predosis ($8,66 \pm 17,3$ % P.A.). Coincidint amb la bibliografia, tot sembla indicar que la metodologia desenvolupada per mesurar l'aCN presenta limitacions per al monitoratge de pacients tractats amb TRL. En el grup tractat amb CsA+MMF

s'observen dos subgrups: un que manté una aCN predosis molt inhibida, similar a la del grup de monoteràpia amb CsA, i un subgrup que presenta una aCN predosis més alta. L'addició d'MMF als iCN no fa variar l'aCN, per tant en el cas de teràpia combinada la inhibició de l'aCN és deguda a l'anticalcineurínic.

La producció d'IL-2 mostrà una variabilitat àmplia, essent la posdosis en tots els grups tractats amb iCN menor que la dels controls, especialment el grup de TRL+MMF. L'addició d'MMF als iCN posa de manifest un efecte additiu dels dos fàrmacs. Un cop més, en el grup de CsA+MMF es distingeixen dues subpoblacions.

Hem constatat, tant al mesurar l'aCN com la producció d'IL-2, que quan les dosis que s'administren estan per sota del que es considera "estàndard" es posa de manifest la variabilitat interindividual existent, variabilitat que la farmacodinàmica és capaç de detectar i que pot ser molt útil a l'hora d'ajustar les dosis i, per tant, d'evitar efectes adversos.

La producció d'INF- γ predosis en pacients tractats amb iCN fou molt similar a la dels controls ($25,8 \pm 6,7$ % P.A. enfront del $29,25 \pm 9,1$ % P.A.); en canvi, posdosis hom observà clarament inhibida en tots els grups tret del tractat només amb MMF. Es tracta d'un paràmetre molt dependent de la presència del fàrmac.

L'anàlisi estadística evidencia que existeix una bona correlació entre els paràmetres farmacodinàmics (aCN, IL-2, IFN- γ) i els farmacocinètics (C_{\min} , AUC).

CONCLUSIONS

1. En pacients tractats amb iCN, l'aCN i la producció d'IL-2 es mantenen inhibides al llarg de l'interval de dosificació, mentre que la producció de INF- γ passa per episodis de no inhibició.
2. La determinació de l'aCN podria ser un bon marcador predictiu de l'eficàcia del tractament amb CsA, mentre que la producció d'IL-2 seria més útil per al seguiment de tractaments amb TRL i de teràpies combinades entre iCN i MMF.
3. La informació que ens pot aportar la farmacodinàmica quan les dosis que s'administren estan per sota de les considerades estàndard pot ser molt útil per arribar a conèixer el grau real d'immunosupressió que assoleix un individu, així com per ajustar la dosi de fàrmac.

.....
Olga Millán López

Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia (ICII)
Hospital Clínic, Barcelona.

XVIII Reunió Anual de la Societat Catalana de Nefrologia

Dins del marc de la trobada celebrada a Peralada els dies 13 i 14 de juny de 2002 es va dur a terme una Taula Rodona sobre trasplantament renal en què es tractà un tema de màxima actualitat: "Trasplantament renal a edats extremes (< 70 anys): hi ha cap límit?".

A la introducció de la Taula Rodona, els moderadors de la mateixa, el Dr. Frederic Cofan (Hospital Clínic) i el Dr. Ricard Solà (Fundació Puigvert), varen posar de relleu l'augment progressiu de l'edat dels pacients en diàlisi observat en els darrers anys. Segons s'afirmà, els excel·lents resultats actuals del trasplantament renal, amb una reduïda taxa de rebuig agut, una millor qualitat de vida i una major supervivència del pacient en comparació amb l'hemodiàlisi, han motivat que cada cop hagi més pacients en diàlisi que desitgen ser inclosos en llista d'espera de trasplantament renal. En els darrers anys, l'edat dels pacients que reben un trasplantament renal s'ha incrementat de forma notable, i el concepte d' "edat avançada" en trasplantament renal ha anat modificant-se, de manera que actualment no és infreqüent efectuar trasplantaments a pacients de més de 60 anys amb bons resultats; d'altra banda, s'està observant que pacients de més de 70 anys acudeixen a les Unitats de Trasplantament Renal desitjant ser inclosos en llista d'espera. No obstant, no hem d'oblidar que els pacients d'edat avançada representen una població d'elevat risc cardiovascular i són més susceptibles de presentar complicacions posttrasplantament quirúrgiques, cardiovasculars, infeccioses o metabòliques, cosa que planteja el dilema de si ha d'existir algun límit d'edat per rebre un trasplantament renal. Tots els ponents coincidiren en que es tracta d'una població

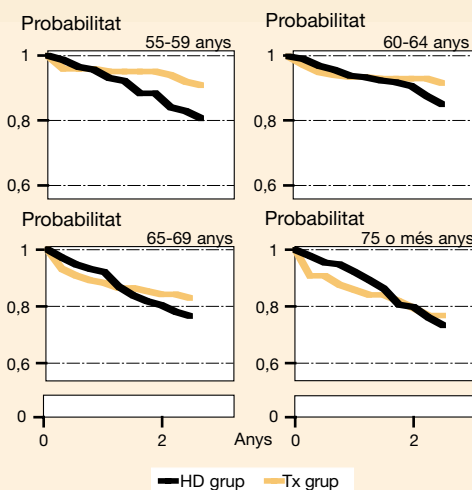
d'alt risc que exigeix una curosa avaluació del seu risc cardiovascular i del seu estat general de salut abans d'indicar la seva inclusió en llista d'espera.

En primer lloc, el Dr. Josep Lloveras (Hospital del Mar) analitzà l'experiència fonamentada en dades del Registre de Malalts Renals de Catalunya sobre trasplantament dut a terme en pacients amb una edat igual o superior a 70 anys (n=78). La indicació d'aquest trasplantament a edats extremes és escassa i limitada als darrers 5 anys. Destaca una elevada morbiditat cardiovascular i patologia osteoarticular, tot i que similar a l'observada en el grup d'entre 55 i 70 anys. El percentatge de pacients majors de 70 anys que estan en llista d'espera de trasplantament renal és escassa, la qual cosa tradueix uns criteris molt selectius d'inclusió. Com era d'esperar, la supervivència del pacient i de l'empelt renal és inferior en comparació amb el trasplantament renal dut a terme en pacients d'entre 55 i 70 anys, tot i que hom considerarà que els resultats eren acceptables atès l'edat avançada d'aquests pacients.

El Dr. Frederic Oppenheimer (Hospital Clínic) va revisar la utilització dels donants majors de 70 anys en el trasplantament renal. Al nostre medi i de manera generalitzada s'ha produït un "envelliment" progressiu dels donants d'òrgans, amb un increment de l'edat mitja dels donants en comparació amb l'observada fa 10 anys. Tot i les excel·lents taxes de donació en el nostre mitjà, el nombre de pacients en llista d'espera de trasplantament renal encara és ampli i això ha obligat a una expansió en els criteris d'acceptació dels donants de ronyó, especialment pel que fa a una ampliació de l'edat. La utilització d'aquests donants majors de 70 anys exigeix una curosa selecció dels mateixos amb la finalitat d'evitar la utilització de ronyons amb lesions renals pròpies de l'envelliment renal o d'altres alteracions. El ponent va plantejar les següents recomanacions: 1) La realització sistemàtica d'una biòpsia renal pretrasplantament amb l'aplicació d'un *score* a fi d'analitzar de manera objectiva la viabilitat de l'òrgan; 2) La selecció dels candidats per a rebre aquests ronyons d'edats extremes haurà de dur-se a terme en els pacients en llista d'espera amb una edat >65 anys (essent aquest el primer criteri de selecció); 3) El temps d'isquèmia freda ha de ser el més reduït possible i menor a 12 hores, a fi d'evitar la necrosi tubular aguda posttrasplantament que repercutiria negativament en l'evolució; 4) La

Supervivència dels malalts majors de 55 anys segons grup de tractament. Nous casos 1990-2000.

Fig.1



instauració d'una teràpia immunosupressora no nefrotòxica que eviti la utilització d'anticalcineurínics. En aquest sentit, el Dr. Oppenheimer analitzà l'experiència del seu centre amb teràpia sense anticalcineurínics consistent en basiliximab-micofelona-prednisona, amb excel·lents resultats en termes de supervivència del pacient i de l'empelt, i amb una baixa incidència de necrosi tubular aguda.

El Dr. Josep M^a Grinyó (Hospital de Bellvitge) analitzà la immunosupressió que hauria d'utilitzar-se en els pacients d'edats extremes. En primer lloc, remarca el concepte clàssic en considerar que els pacients d'edat avançada tenen una menor taxa de rebuig agut (degut a una menor reactivitat immunològica) i una major susceptibilitat al tractament immunosupressor que permet utilitzar dosis més baixes dels fàrmacs immunosupressors. El tractament immunosupressor en aquests pacients ha d'equilibrar la seguretat per al pacient amb la seguretat-eficàcia sobre l'empelt renal. En relació amb la seguretat per al pacient, el tractament immunosupressor hauria de contemplar esquemes amb dosis baixes d'esteroides i fins i tot sense esteroides, la utilització de dosis baixes d'anticalcineurínics (ciclosporina o tacrolimus) i evitar els fàrmacs potents com ara els anticossos antilimfocitaris policlonals. Si es dona prioritat a la seguretat-eficàcia sobre l'empelt renal, el tractament hauria d'evitar els anticalcineurínics amb efecte nefrotòxic (ciclosporina o tacrolimus). En aquest sentit, una opció seria la utilització d'anti-rIL-2+micofenolat+rapamicina o anti-rIL-2+micofenolat+esteroides. Finalment, atès el nombre limitat d'aquests trasplantaments, el Dr. Grinyó comentà la necessitat de realitzar estudis multicèntrics prospectius a fi de valorar el millor esquema immunosupressor en aquest grup de pacients d'edats extremes.

El Dr. Bonal (Hospitals Germans Trias i Pujol) analitzà comparativament els resultats en el nostre país del trasplantament renal enfront de l'hemodiàlisi en pacients majors de 70 anys, per la qual cosa va recórrer a les dades de l'RMRC (Figura 1). Per evitar l'esbiaixat de la població de diàlisi, analitzà la supervivència d'un grup de pacients en hemodiàlisi que estaven en llista d'espera per a trasplantament renal, amb edat comparable i un grau d'autonomia funcional 1-2, tot comparant-lo amb els resultats del trasplantament renal. El ponent comentà que en el nostre medi el trasplantament renal ofereix una millor supervivència del pacient en relació amb l'hemodiàlisi en els grups d'edat de pacient de 50-59 anys i 60-64 anys. En el grup de pacients de 65-69 anys, el trasplantament també ofereix millors resultats en relació amb l'hemodiàlisi tot i que no de manera immediata. En canvi, quan s'analitza la població de més de 70 anys, destaca que en els primers dos anys els pacients en hemodiàlisi presenten una millor supervivència en relació amb el trasplantament i únicament a partir del segon any s'inverteix la tendència a favor del trasplantament. En aquest punt, el ponent va exposar la necessitat de millorar els resultats, bé mitjançant una selecció dels

pacients molt més estricta i un cribratge adient de la malaltia cardiovascular silent, bé amb la utilització d'esquemes immunosupressors menys agressius. Finalment, el Dr. Bonal comentà que la inclusió de pacients d'edats extremes en llista d'espera és molt restrictiva, ja que menys del 5% dels pacients majors de 70 anys romanen en llista d'espera.

Finalment, el Dr. Josep M^a Campistol (Hospital Clínic) analitzà el trasplantament renal dual com a una alternativa al trasplantament de donants d'edat avançada. En primer lloc, comentà l'estabilització de la taxa de trasplantament en el nostre mitjà i el continu increment dels pacients en llista d'espera, tot considerant que l'optimització dels donants amb els criteris actuals sembla haver arribat a un màxim d'aprofitament. En aquest sentit, el trasplantament renal dual, és a dir, la implantació de dos empelts renals del donant a un mateix receptor, pot constituir una alternativa per augmentar el *pool* de donants disponibles. Aquesta tècnica estaria especialment indicada en casos de lesions renals preexistents en el donant que impedissin la implantació única d'un ronyó, tot i dins d'uns marges de seguretat. Per això, es fa imprescindible la realització de biòpsia renal i la utilització d'un *score* per al grau de glomerulosclerosi, atrofia tubular, lesions vasculares o fibrosi intersticial, que indicaria si el trasplantament pot ser únic o dual, o bé si ha de contraindicar-se la seva implantació. L'experiència acumulada, tot i no ser definitiva, sembla indicar que la supervivència de l'empelt i del pacient són adients, amb una baixa taxa de rebuig agut i una reduïda incidència de necrosi tubular aguda.

CONCLUSIONS

El trasplantament renal en pacients de més de 70 anys ha de considerar-se actualment com una alternativa terapèutica excepcional. És important realitzar una estricta valoració del risc cardiovascular i de l'estat general de salut abans de la inclusió d'aquests pacients en llista d'espera. El tractament immunosupressor ha de ser poc agressiu, tot evitant la utilització de fàrmacs nefrotòxics. Com a línia de futur, resta oberta la qüestió d'indicar un trasplantament de donant viu d'edat similar en fase pre-diàlisi per tal d'evitar la morbiditat associada a la diàlisi i millorar els resultats de trasplantament.

.....
Frederic Cofan
 Comitè Organitzador

Convocatòria de beques per a la recerca de la Fundació Catalana de Trasplantament – 2003

OBJECTE I DURADA

Fomentar la recerca científica en el trasplantament d'òrgans, tot incorporant diferents persones en les àrees d'investigació que avui estan en funcionament en els serveis amb unitat de trasplantament a Catalunya. El nombre de beques que oferta i financia l'FCT en la present convocatòria és de TRES, amb el suport econòmic directe, per a cadascuna d'elles, de la companyia ROCHE FARMA S.A. El període de gaudi de les beques s'iniciarà el gener de 2003 i finalitzarà el desembre del mateix any.

DOTACIÓ

La dotació de cada beca és de 13.823,28 € bruts, que es lliuraran directament als beneficiaris en quotes trimestrals de 3.455,82 €

SOL·LICITUDS

Han de presentar-se a la Secretaria de la Fundació Catalana de Trasplantament, situada al carrer Muntaner, 292, 3r 2a, 08021 Barcelona, abans del 30 d'octubre de 2002.

RESOLUCIÓ

Aquesta convocatòria de beques es resoldrà abans del 20 de novembre de 2002. Passat aquest termini sense resolució expressa, les beques es consideraran denegades.

Bases del premi al millor article sobre trasplantament publicat, convocat per la Reial Acadèmia de Medicina i la Fundació Catalana de Trasplantament

OBJECTE

L'objecte és premiar el millor article publicat sobre trasplantament, segons el criteri del Jurat, publicat a qualsevol revista científica espanyola o estrangera, en el període comprès entre l'1 de maig de 2001 i el 30 d'abril de 2002. Si l'article premiat ha estat redactat per diverses persones, el premi s'atorgarà al primer signant.

CONTINGUT DEL PREMI

El premi consisteix en una dotació de 1.592,53 € i en la concessió del Títol d'Acadèmic Corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

PRESENTACIÓ

Els qui desitgin optar per aquest premi han de presentar l'original del número de la revista en què ha estat publicat l'article abans del 30 d'octubre de 2002 a la seu de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, situada al carrer del Carme, 47, 08001 Barcelona.

Convocatòria del premi a la millor ponència sobre trasplantament, atorgat per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

OBJECTE

Premiar la millor ponència sobre trasplantament, segons el criteri del Jurat, presentada a qualsevol congrés celebrat a Espanya o a l'estranger, en el període comprès entre l'1 d'octubre de 2001 i el 30 de setembre de 2002. Si la ponència premiada ha estat elaborada per varies persones, el premi s'atorgarà al seu primer firmant.

DOTACIÓ

1.502,3 €

PRESENTACIÓ

Els sol·licitants hauran de presentar el resum acceptat pel congrés, juntament amb l'escrit de la ponència, abans del 30 d'octubre de 2002 a la seu de la Secretaria de la Fundació Catalana de Trasplantament, situada al carrer Muntaner, 292, 3r 2a, 08021 Barcelona.

Projecte docent sobre la donació i el trasplantament a l'Escola Judicial

L'Escola Judicial, del Consell General del Poder Judicial, amb seu a Vallvidrera (Barcelona), imparteix els cursos de preparació als jutges de tot l'Estat que han aprovat l'oposició i estan pendents d'incorporar-se a l'exercici professional.

Durant el curs 2001-2002 s'ha posat en pràctica la primera edició del projecte docent sobre la donació i el trasplantament, organitzat per l'Escola amb la col·laboració de l'Organització Catalana de Trasplantaments i l'Organització Nacional de Trasplantaments, que ha comptat amb la participació de coordinadors de trasplantament així com de jutges i forenses en exercici.

El projecte docent s'ha estructurat en dues parts ben diferenciades: una teòrica i una pràctica. La part teòrica s'ha impartit al llarg de quatre sessions, en cadascuna de les quals s'ha parlat de la legislació espanyola de trasplantament, de l'organització del trasplantament a l'Estat espanyol, així com dels protocols clínics d'actuació davant un procés de

donació i trasplantament. Per finalitzar les sessions, s'han realitzat debats, en els quals han participat jutges i forenses, que han pogut explicar les seves experiències en el procés donació-trasplantament.

En la part pràctica, de caràcter voluntari, han participat els jutges que han volgut conèixer de prop el procés hospitalari de donació i trasplantament. Per això s'ha comptat amb la col·laboració de les unitats de coordinació de quatre centres trasplantadors de Barcelona: l'Hospital de Bellvitge, l'Hospital Clínic, l'Hospital de Sant Pau i els Hospitals Vall d'Hebron.

Així, aquest projecte ha permès apropar els col·lectius judicial i mèdic que, en el cas del trasplantament, es veuen relacionats ja que, sovint, els jutges participen, de manera activa, en el procés donació-trasplantament.

En definitiva, creiem que ha constituït un intercanvi d'experiències molt positiu, i, en aquest sentit, esperem que se'n puguin realitzar futures edicions.

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya gener-juny 2002

		DONANTS				
		Potencials	No vàlids			Vàlids
			Negativa familiar	Negativa judicial	Causa mèdica	
Activitat gener - juny	2001	179	43	3	12	121
	2002	188	38	1	27	122
	Desviació 2002/2001	+5%				+1%

		TRASPLANTAMENTS					
		Ronyó	Fetge	Cor	Pulmó	Pàncrees	TOTAL
Activitat gener - juny	2001	191	98	21	15	13	338
	2002	191	97	20	17	10	335
	Desviació 2002/2001	0%	-1%	-5%	+13%	-23%	-1%

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

DIRECCIÓ: Carles Margarit i Jordi Vilardell

COMITÈ DE REDACCIÓ: Ramón Charco, Maria Jesús Félix, Carles Margarit i Jordi Vilardell

SECRETÀRIA 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, Josep M. Grinyó i Maria Antonia Viedma

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC: Mònica Noguero

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.fcstrasplant.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.

