

Trasplantament

NÚMERO 39 MARÇ 2008

Activitat de trasplantament

El 2007 es van realitzar
788 trasplantaments

Pàg. 2

L'OCATT signa un acord

amb el Col·legi Oficial
de Farmacèutics de Tarragona

Pàg. 15

Dia del trasplantament

Es lliuren els premis
Carles Margarit

Pàg. 16

EDITORIAL

Ampliar horitzons

El progrés en els trasplantaments d'òrgans ha estat evident en els darrers anys, gràcies a la incorporació de nous i més eficaços fàrmacs immunosupressors, les tècniques immunològiques, la preservació dels òrgans i un millor maneig clínic i quirúrgic dels donants i dels receptors. Això s'ha d'afegir als avenços en altres àrees de la medicina que també han contribuït a reduir la morbiditat associada als trasplantaments i a millorar les expectatives de vida dels nostres pacients. Actualment, les possibilitats de rebre un trasplantament s'han ampliat a nombrosos pacients als quals, fins fa relativament poc temps, els estava vedat. Ens referim, entre d'altres, a aquells pacients d'edat molt avançada o amb comorbiditat associada, que sistemàticament eren considerats candidats poc adients. Serveixen d'exemple els pacients portadors del virus de la immunodeficiència humana. Però el benefici teòric dels trasplantaments ha d'encarar-se a dues grans limitacions: per als pacients en llista d'espera, l'escassetat d'òrgans, i per als afortunats receptors d'òrgans, els efectes derivats d'una immunosupressió sostinguda a llarg termini. Com tothom sap, el canvi en el perfil dels donants per mort cerebral, amb un progressiu increment de l'edat i de la patologia associada, obliga a introduir canvis en els mètodes de preservació, en l'avaluació de la seva viabilitat, en el maneig clínic, en la selecció dels candidats adients i, finalment, a introduir una immunosupressió adequada. És necessari individualitzar el tractament per adaptar-lo a les característiques del donant i del receptor. En el cas concret dels donants i receptors d'edat avançada, la definició d'un règim immunosupressor òptim és una tasca que s'està desenvolupant i que forma part de nombrosos assajos clínics i d'estudis pilot. Concretament, en el cas del trasplantament renal, l'objectiu principal és aconseguir un equilibri adequat entre la potència immunosupressora (els ronyons dels donants ancians són més immunogènics, però els receptors d'edat avançada presenten una menor resposta immunològica), la baixa toxicitat renal i el mínim risc d'infeccions oportunistes. Òbviament, aquest objectiu també és desitjable per a qualsevol pacient i per a tot tipus de trasplantament. Idealment, la individualització del tractament, portada a la seva màxima expressió, hauria d'incloure la complerta retirada de la immunosupressió en aquells pacients que no la necessiten perquè es consideren tolerants. Com podem llegir en aquest *Butlletí*, el camí cap a la individualització segueix un rumb sinuós però ferm i està contribuint a una millora de la qualitat dels programes de trasplantament. La via cap a la tolerància immunològica és òbviament més complexa, però ha deixat de ser una fita impossible. Necessita encara molt de temps i l'esforç i la col·laboració dels professionals implicats.

SUMARI

ACTIVITAT DE TRASPLANTAMENT

Activitat de trasplantament
i donació a Catalunya 2007.....2

TEMES A REVISIÓ

Immunosupressió ideal
en el pacient anyenc.....6

Trasplantament autòleg de
cèl·lules mare per al tractament
de la malaltia de Crohn.....10

La recerca de l'empremta
de la tolerància:
quin pacients no rebutjaran
el trasplantament?.....12

ACTUALITAT

Una producció cinematogràfica
catalana aborda de manera
exquisida el tema
de la donació d'òrgans.....15

OCATT

Signatura d'un acord
de col·laboració amb el Col·legi
Oficial de Farmacèutics
de Tarragona.....15

Dia del trasplantament.
Premi Carles Margarit.....16

Activitat de trasplantament i donació a Catalunya 2007

L'any 2007, a Catalunya es van realitzar un total de 788 trasplantaments d'òrgans sòlids: 470 de ronyó, 211 de fetge, 39 de cor, 43 de pulmó i 25 de pàncreas. La taxa de donació d'òrgans va ser de 33,1 donants per milió de població (pmp).

El nombre total de trasplantaments realitzats l'any 2007 a Catalunya va suposar un increment global de l'activitat d'1,11% respecte de l'any 2006. Per tal de calcular les taxes de donació i trasplantament (pmp o taxa per milió de població), s'han tingut en compte els indicadors de població que, d'acord amb el padró municipal de l'any 2007, han xifrat el nombre total d'habitants de Catalunya en 7.210.508.

ACTIVITAT DE TRASPLANTAMENT

Trasplantament renal. En trasplantament renal (Figures 1, 2 i 3), l'activitat durant l'any 2007 va augmentar un 15% respecte de l'any anterior. Així, es va realitzar un total de 470 trasplantaments, xifra que va situar la taxa pmp d'aquest tipus de trasplantament en 65,3.

Trasplantament hepàtic. La taxa pmp de trasplantament hepàtic (Figures 4, 5 i 6) va ser de 29,3. L'activitat va augmentar un 3% respecte de l'any anterior i es va realitzar un total de 211 trasplantaments. Pel que fa al trasplantament procedent de

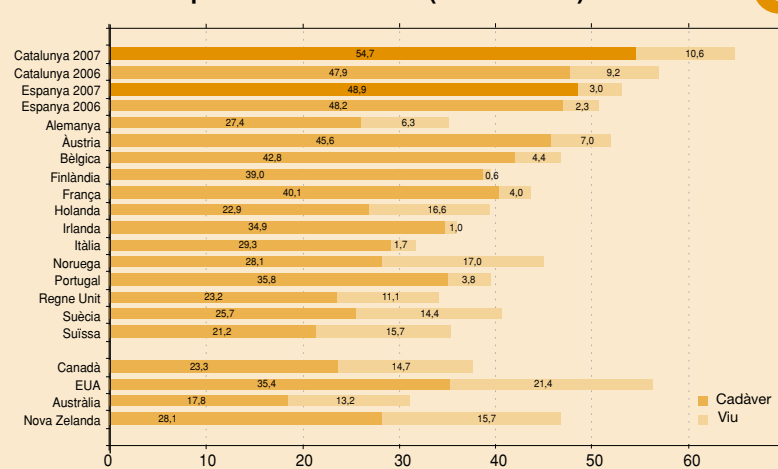
donant viu, es va dur a terme un total de cinc intervencions d'aquest tipus.

Trasplantament cardíac. Pel que fa a l'activitat en trasplantament cardíac (Figures 7, 8 i 9), es va dur a terme un total de 39 trasplantaments, xifra que suposa la mateixa activitat respecte de l'any 2006. La taxa pmp va ser de 5,4.

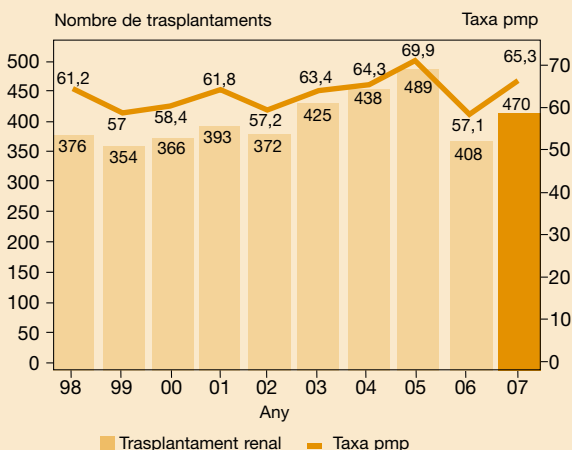
Trasplantament pulmonar. Aquest trasplantament va suposar l'augment més significatiu respecte de l'any anterior. El nombre total de trasplantaments realitzats va ser de 43. Aquesta xifra va representar el nombre de trasplantaments més important des de l'inici del programa, l'any 1990. La taxa pmp va ser de 6 (Figures 10, 11 i 12).

Trasplantament pancreàtic. L'activitat de trasplantament de pàncreas l'any 2007 va disminuir respecte de l'any anterior. Es va realitzar un total de 25 trasplantaments, xifra que va suposar una taxa pmp de 3,5 (Figures 13, 14 i 15).

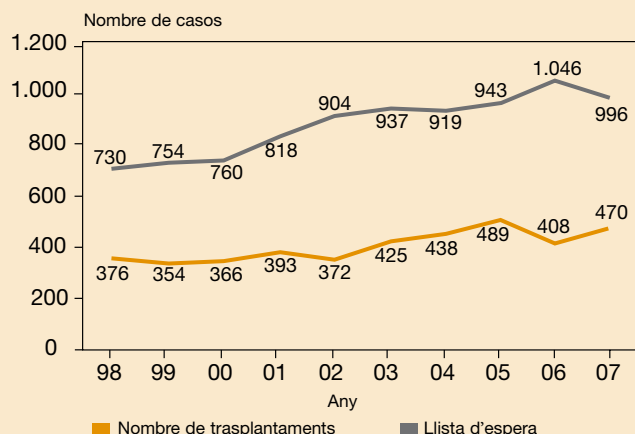
Taxes de trasplantament renal (2006-2007)



Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments renals. Període 1998-2007

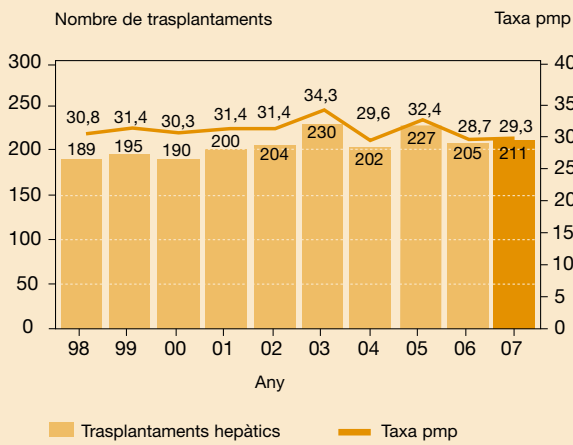


Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantament renals. Període 1998-2007



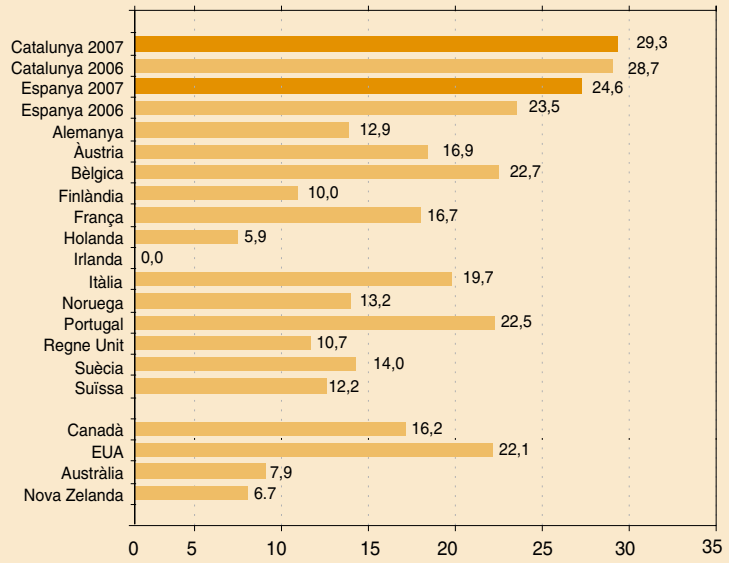
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments hepàtics. Període 1998-2007

Fig.4



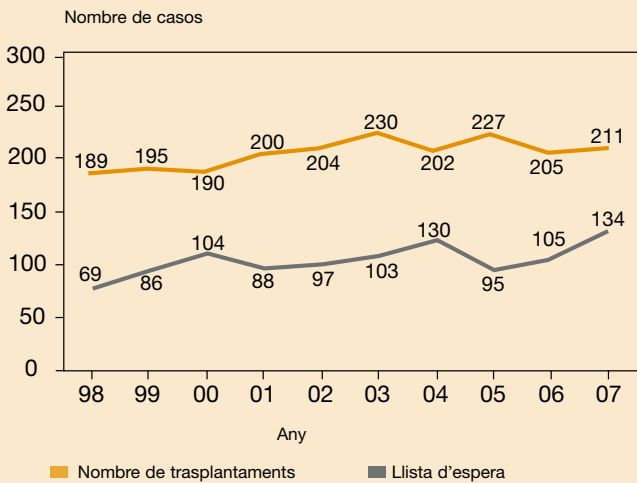
Taxes de trasplantament hepàtic (any 2006)

Fig.5



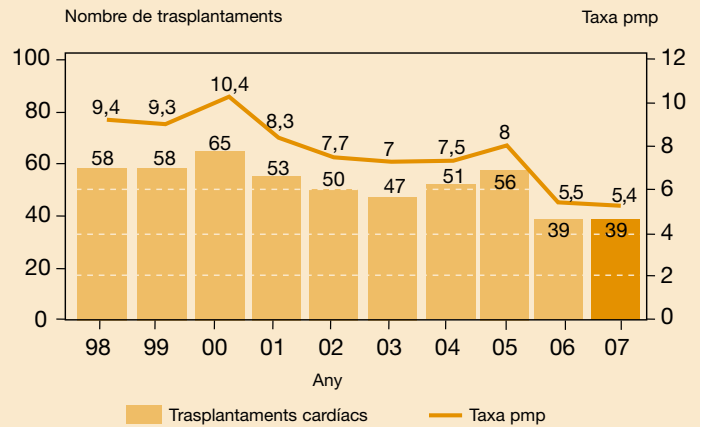
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments hepàtics. Període 1998-2007

Fig.6



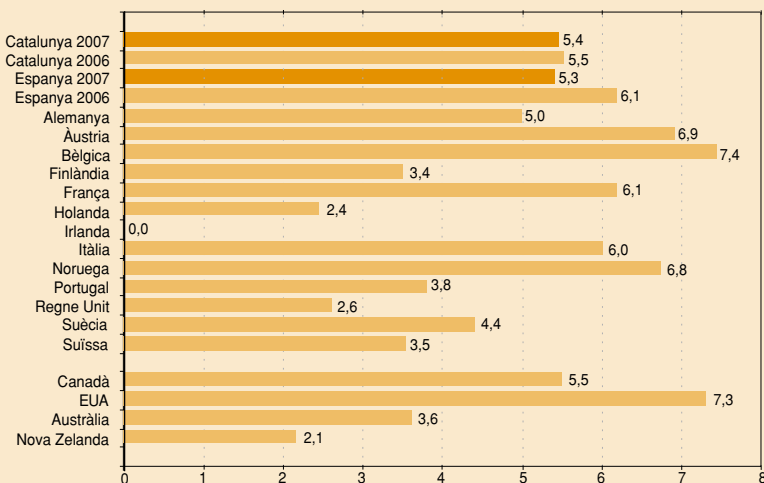
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments cardíacs. Període 1998-2007

Fig.7



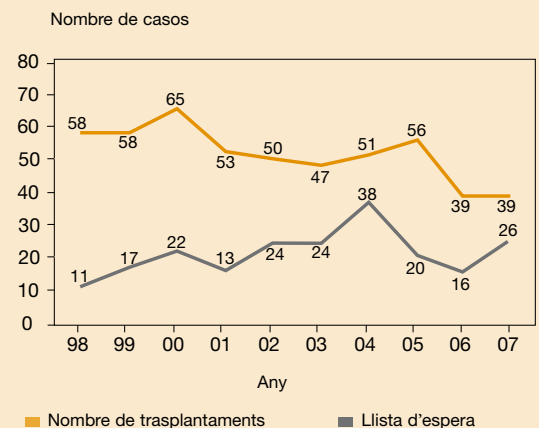
Taxes de trasplantament cardíac (any 2006)

Fig.8



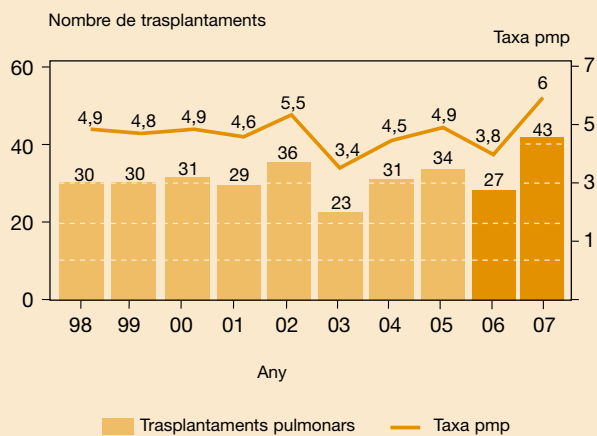
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments cardíacs. Període 1998-2007

Fig.9



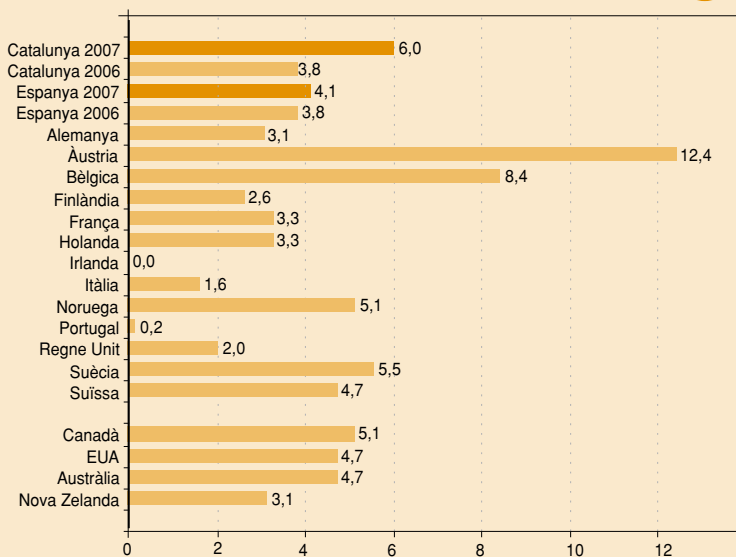
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments pulmonars. Període 1998-2007

Fig.10



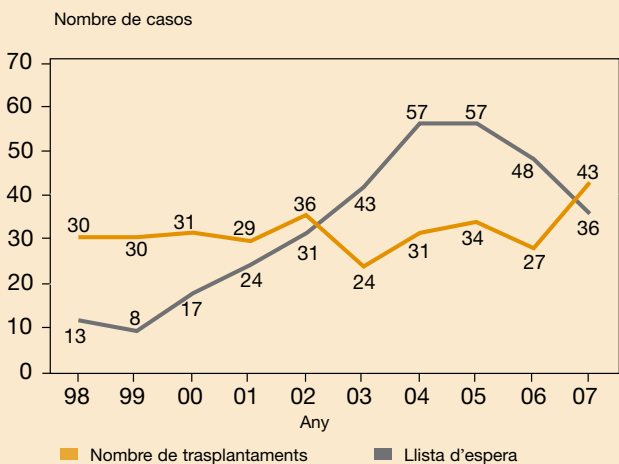
Taxes de trasplantament pulmonar (any 2006)

Fig.11



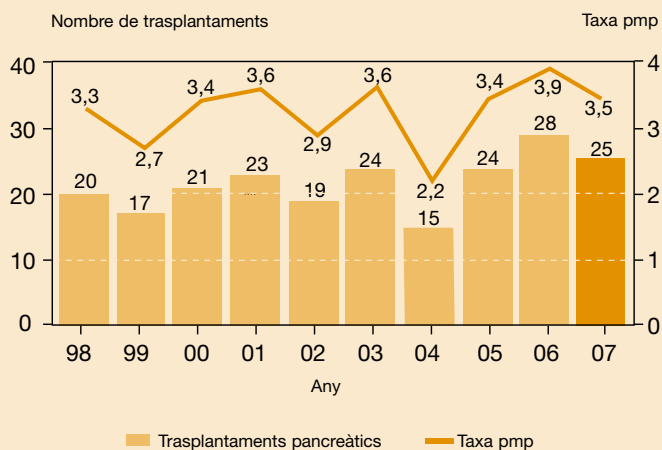
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments pulmonars. Període 1998-2007

Fig.12



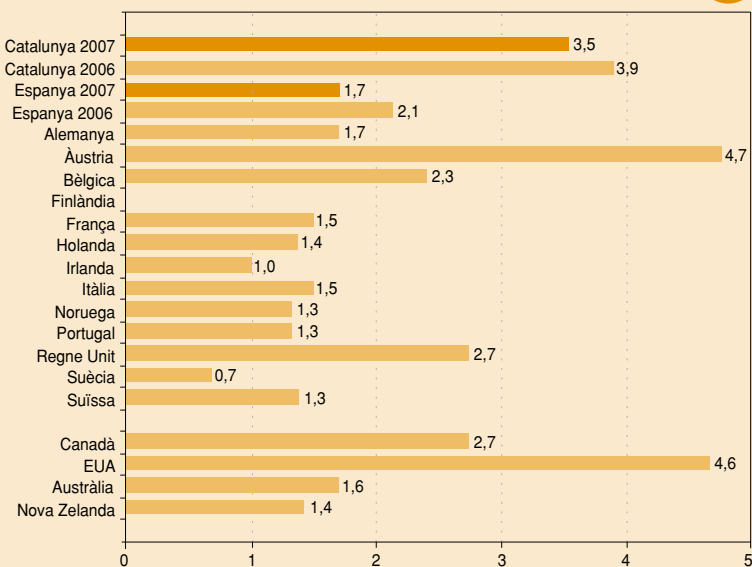
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments pancreàtics. Període 1998-2007

Fig.13



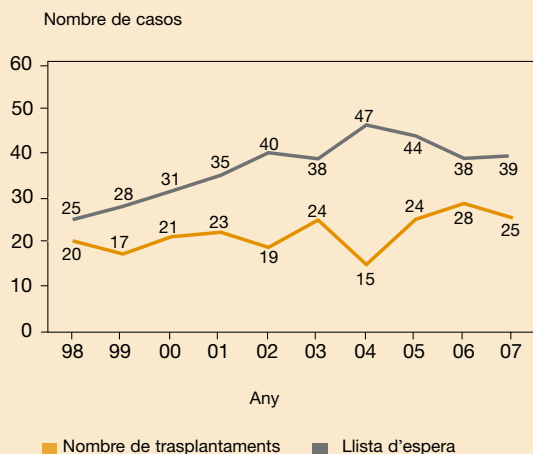
Taxes de trasplantament pancreàtic (any 2006)

Fig.14



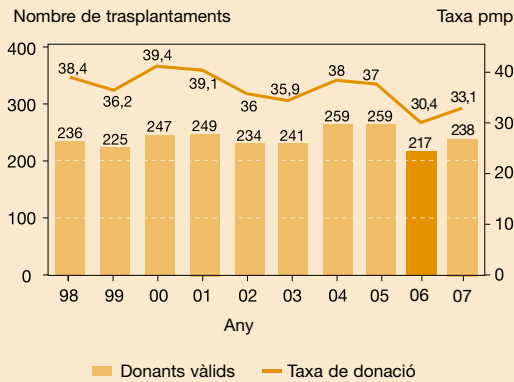
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments pancreàtics. Període 1998-2007

Fig.15



Evolució del nombre i de la taxa per milió de població (pmp) de donants cadàver vàlids. Període 1998-2007

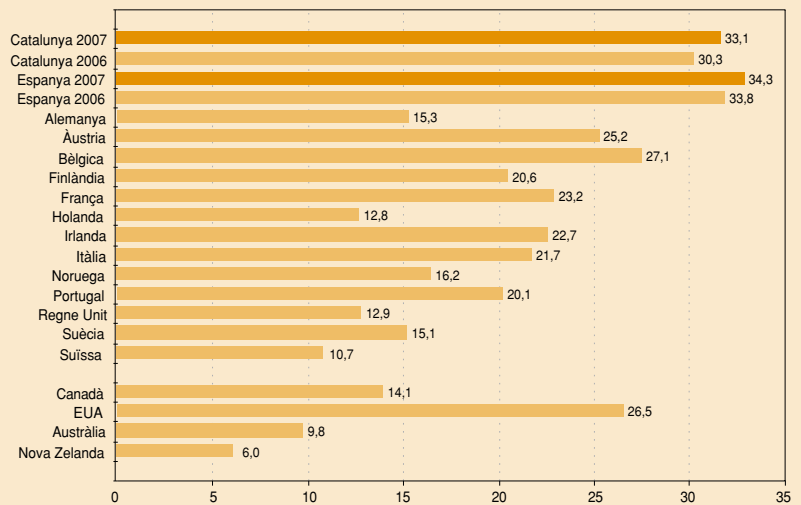
Fig.16



INE gener 2007; CAT població: 7.210.508

Comparació internacional de la taxa (pmp*) de donació cadàver (any 2006)

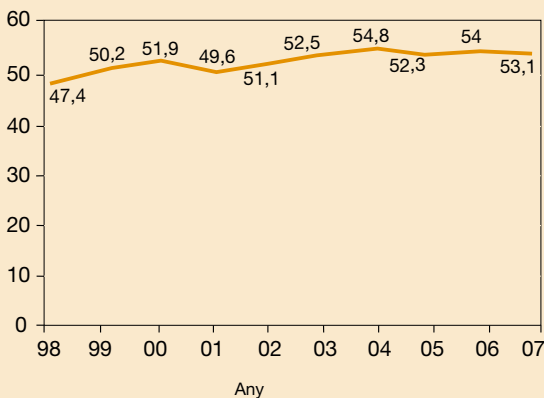
Fig.17



*pmp: per milió de població

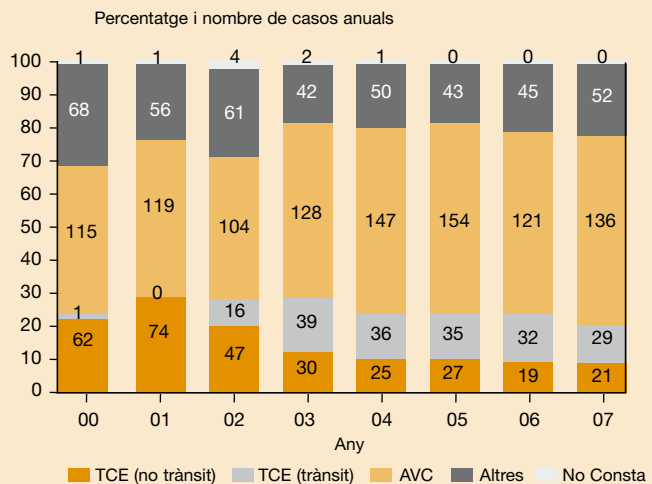
Evolució de l'edat mitjana dels donants vàlids majors de 15 anys. Període 1998-2007

Fig.18



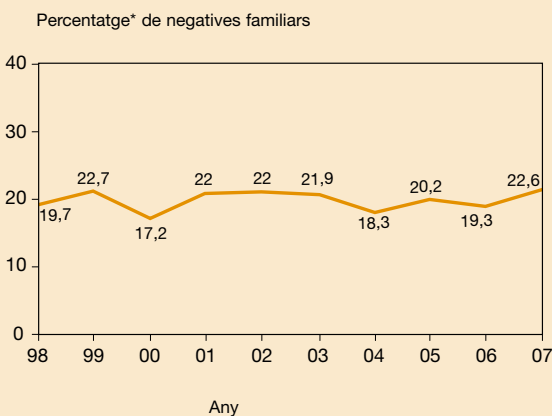
Evolució de la causa de mort dels donants vàlids. Període 2000-2007

Fig.19



Evolució de les negatives a la donació a Catalunya. Període 1998-2007

Fig.20



*Percentatge de negatives expressades per la família del donant entre el total d'entrevistes realitzades

ACTIVITAT DE DONACIÓ

Pel que fa a l'activitat de donació, l'any 2007 el nombre de donants vàlids a Catalunya va ser de 238 (Figura 16). Aquesta xifra va suposar una taxa de donació pmp de 33,1. Aquesta taxa, juntament amb la de l'Estat espanyol (34,3), segueix sent una xifra superior a la d'altres països del món (Figura 17). Respecte del perfil del donant, la mitjana d'edat dels donants es va situar en 53,1 anys (Figura 18). Com a causa de la mort dels donants, es va mantenir com a principal l'accident vascular cerebral (Figura 19).

Pel que fa a les negatives a la donació, l'any 2007 van ser del 22,6%, xifra lleugerament superior a la de l'any anterior (Figura 20). La principal causa d'aquestes negatives va seguir sent la negativa prèvia del donant, com en anys anteriors.

Rosa Deulofeu, Marga Sanromà i Jorge Twose
Organització Catalana de Trasplantaments

Immunosupressió ideal en el pacient anyenc

El trasplantament renal en pacients més grans de 60 anys és freqüent a la pràctica clínica, i en aquests pacients la immunosupressió hauria de reunir alguns requisits bàsics, com el de ser la mínima necessària per evitar el rebuig agut i el dany immunològic sobre l'empelt, així com també mancar de nefrotoxicitat –fins i tot, idealment, ser renoprotectora– i reduir la morbiditat relacionada amb la immunosupressió.

INTRODUCCIÓ

Hi ha dues raons per les quals el trasplantament en pacients més grans de 60 anys és freqüent en la pràctica clínica: la primera és que incrementa la supervivència i la qualitat de vida en aquests pacients; la segona és que la proporció de pacients més grans de 60 anys en llista d'espera augmenta any rere any. Segons dades del Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC), el percentatge de receptors d'un trasplantament renal més grans de 65 anys va passar del 10,6% en el període 1995-1999 al 16,7% en el període 2000-2004. És probable que aquests percentatges augmentin en el propers anys.

L'administració de fàrmacs immunosupressors és inevitable en l'al·lotrasplantament: sense immunosupressió, la incidència de rebuig és del 100%. L'objectiu de la immunosupressió és, per tant, inhibir la resposta immune enfront de l'empelt. Aquesta resposta és diferent en el temps, més intensa al principi, quan predomina la presentació antigènica per la via directa (la cèl·lula que presenta l'antigen procedeix del donant), i es redueix amb el temps, quan predomina la presentació per via indirecta (la cèl·lula presentadora de l'antigen al limfòcit T prové del receptor). Seguint aquest raonament clàssic, resulta evident que la intensitat de la immunosupressió ha de ser superior al principi (d'aquí les pautes d'inducció fonamentalment amb anticossos antilimfocitaris) i, amb el pas del temps, es pot anar reduint de manera progressiva.

Actualment disposem d'excel·lents fàrmacs immunosupressors, principalment quant a l'eficàcia, és a dir, la capacitat de prevenir el rebuig agut. Els fàrmacs inhibidors de la calcineurina (ciclosporina i tacrolimús) són potser el millor exemple d'això. Tanmateix, la immunosupressió actual no és ideal. En primer lloc, s'ha demostrat clarament, a partir de biòpsies de protocol, que els inhibidors de la calcineurina indueixen lesions

cròniques sobre l'empelt renal. En segon lloc, molts dels fàrmacs immunosupressors actuals augmenten el risc cardiovascular i, en tercer lloc, molts també augmenten el risc de determinades infeccions i de càncer. La suma d'aquests efectes col·laterals s'utilitza com argument per explicar la sorprenent troballa que amb la immunosupressió actual s'aconsegueix una espectacular reducció de la pèrdua d'empelts al principi del trasplantament, però la supervivència dels empelts a partir del primer any del trasplantament no ha millorat respecte de les pautes antigues, basades en azatioprina.

En aquest context de pros i contres de la immunosupressió, s'ha de tenir en compte la creixent edat dels donants cadàver i dels pacients en llista d'espera, fet que s'ha traduït en la popularització de l'estratègia coneguda com a *old for old*. És obvi que un ronyó procedent d'un donant cadàver de més de 60 anys que ha mort per un esdeveniment cerebrovascular no posseeix el mateix potencial de recuperació després de la lesió d'isquèmia-reperfusió, perquè serà més sensible a la toxicitat per fàrmacs i més propens a patir seqüeles després d'un rebuig agut. Seguint aquest argument, i sobre la base de la teoria de la massa nefronal com a mecanisme fisiopatològic involucrat en la progressió de la insuficiència renal, alguns autors van justificar els pobres resultats del trasplantament renal procedent de donant anyenc, especialment quan aquella s'associava a necrosi tubular aguda. És a dir, els ronyons anyencs tindrien menys nefrons que els procedents de donant no anyenc i, en afegir-se més pèrdua de nefrons

Un ronyó procedent d'un donant cadàver de més de 60 anys que ha mort per un esdeveniment cerebrovascular serà més sensible a la toxicitat per fàrmacs i a patir seqüeles després d'un rebuig agut.

posttrasplantament (necrosi tubular aguda, rebuig agut, nefrotoxicitat), s'arribaria a un llindar a partir del qual els nefrons restants hiperfiltrarien i patirien hipertensió intraglomerular i glomeruloesclerosi, de manera que el fenomen progressaria cap a

la pèrdua progressiva de funció renal.

Per minimitzar aquest fenomen, alguns grups –el nostre, entre d'altres– van iniciar un programa de trasplantament renal dual per a receptors més grans de 60 anys. En el cas de donants expandits amb filtrat glomerular estimat inferior a 90 ml/min, es realitza una biòpsia renal que s'analitza seguint l'escala de Remuzzi (Taula 1). Tanmateix, la utilització d'aquesta escala no ha estat prèviament validada i la seva aplicació no descarta la sobreindicació del trasplantament renal dual. Una altra estratègia és l'adjudicació d'aquests òrgans per separat a pacients anyencs amb escassa demanda metabòlica.

Escales d'avaluació histològica de Remuzzi

Taula 1

• **Esclerosi glomerular global**

- Absent = 0
- < 20 % = 1
- 20-50 % = 2
- > 50 % = 3

• **Atròfia tubular**

- Absent = 0
- < 20 % = 1
- 20-50 % = 2
- > 50 % = 3

• **Fibrosi intersticial**

- Absent = 0
- < 20 % = 1
- 20-50 % = 2
- > 50 % = 3

• **Estenosi vascular**

- Ausente = 0
- < llum = 1
- = llum = 2
- > llum = 3

Segons l'escala de Remuzzi, en els pacients amb un deteriorament de la funció renal lleu (0-3 punts) és indicat un trasplantament renal simple; en aquells amb un deteriorament de la funció renal moderat (4-6 punts) s'indica el trasplantament renal dual, i quan el deteriorament de la funció renal és greu (7-12 punts) el trasplantament és contraindicat.

Tant en el trasplantament renal dual com el renal simple, les estratègies d'immunosupressió per a *old for old* presenten particularitats. En primer lloc, existeix la creença que el receptor anyenc requereix menys immunosupressió que el no anyenc per prevenir el rebuig agut. La raó que justifica aquest concepte es basa en algunes observacions, com que la incidència de rebuig agut és menys elevada en aquests pacients. Tanmateix, aquesta dada no és consistent en tots els estudis clínics i no existeixen dades de laboratori inequívokes respecte d'això. En segon lloc, seguint amb el receptor, es creu que l'impacte negatiu cardiovascular de la immunosupressió ha de ser més gran en aquests pacients anyencs amb una major malaltia cardiovascular en el moment del trasplantament. Tanmateix, proporcionalment, l'increment de mortalitat cardiovascular respecte de la població general és molt més elevada en els pacients joves (Figura 1). Finalment, el receptor anyenc es considera més susceptible a morbiditats relacionades amb la immunosupressió (especialment esteroides), com poden ser l'osteoporosi, la necrosi asèptica de cap de fèmur, la hiperglucèmia, les infeccions i les neoplàsies.

En definitiva, la immunosupressió en els pacients anyencs ha de tenir en compte, en primer lloc, l'especial vulnerabilitat de l'empelt procedent de donants amb criteris expandits i, en segon lloc, la potencial morbiditat que la immunosupressió pot induir en el receptor de més edat.

IMMUNOSUPRESSIÓ EN EL PACIENT ANYENC RECEPTOR DE TRASPLANTAMENT RENAL

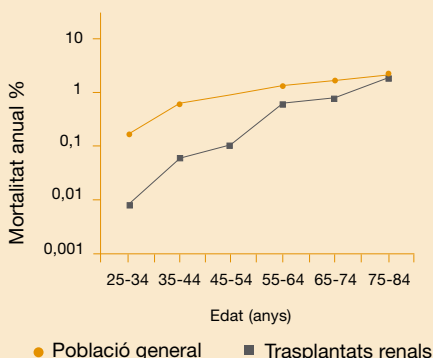
La immunosupressió en aquests pacients hauria de reunir alguns requisits:

- 1) Ser la mínima necessària, per evitar primer el rebuig agut i després el dany immunològic sobre l'empelt.
- 2) Mancar com a mínim de nefrotoxicitat i fins i tot, idealment, ser renoprotectora.
- 3) Reduir la morbiditat relacionada amb la immunosupressió.

Encara que la majoria dels clínics del trasplantament subscriurien aquests requisits, molt pocs realitzen pautes d'immunosupressió «a la carta» per a aquests pacients. Així, la pauta més comuna d'immunosupressió utilitzada actualment per a la resta de pacients també s'utilitza majoritàriament en el pacient anyenc. Aquesta pauta consisteix en la inducció amb anticossos anti-CD25 (receptor d'interleucina 2), inhibidor de la calcineurina (fonamentalment tacrolimús) a dosis relativament baixes (minimització), antimetabòlit (micofenolat mofetil –MMF– o micofenolat sòdic –MPS–) i esteroides (amb idea de retirada). És a dir, la immunosupressió que s'administra no és la mínima necessària (és igual a la que s'ofereix a pacients joves de baix risc immunològic) i continua sent nefrotòxica (el grau de minimització és relatiu); fins i tot, en més de tres quartes parts dels malalts no es retiren els esteroides.

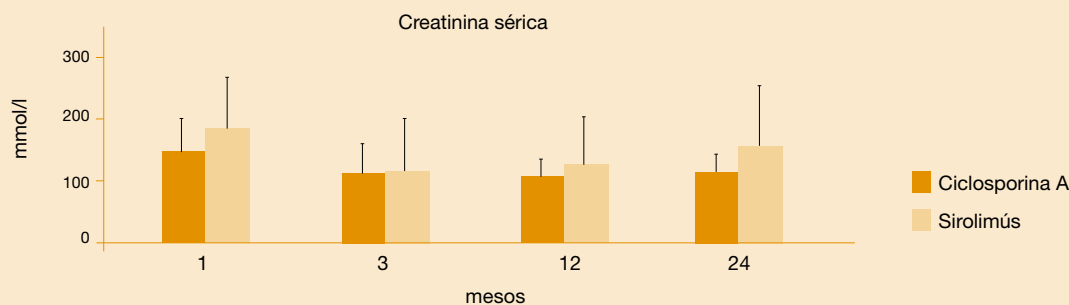
Mortalitat cardiovascular en trasplantats renals

Fig.1



Funció renal en dues pautes d'immunosupressió en el trasplantament renal dual

Fig.2



Aquesta discrepància entre la realitat i la teoria emergeix per diversos motius. El primer és que, després d'anys de debats, el concepte de minimització de l'inhibidor de calcineurina s'ha consolidat entre la comunitat trasplantadora per a tots aquells pacients considerats de baix risc immunològic. El segon és que és impossible conèixer la immunosupressió mínima i necessària. Per això ens basem en la farmacocinètica, en el seguiment clínic, en biòpsies de protocol, però tot això és insuficient per demostrar el grau de resposta immune enfront de l'empelt. El tercer és la poca fiabilitat de les pautes d'immunosupressió sense inhibidors de calcineurina i basades en els inhibidors de mTOR. Finalment, també existeix la tendència, entre els clínics, de no modificar la pauta d'immunosupressió (retirada d'esteroides, conversió a mTOR) si el pacient no presenta problemes.

En un estudi recent realitzat pel nostre grup, vam comparar dues pautes d'immunosupressió per a trasplantament renal dual. La primera era la clàssica de la dècada de 1990, sense inducció i basada en ciclosporina, MMF i esteroides. La segona era una pauta lliure d'inhibidors de calcineurina, consistent en la inducció amb globulina antitimocítica de conill (rATG), sirolímús, MMF i esteroides. Els resultats d'eficàcia, funció renal (Figura 2) i supervivència van ser similars, per la qual cosa vam decidir tornar a la pauta clàssica, més econòmica, de ciclosporina, MMF i esteroides.

Paper dels inhibidors de mTOR

Segons el meu parer, no hem de renunciar a principis tan raonables com evitar la nefrotoxicitat o reduir la mortalitat en qualsevol tipus de trasplantament, i els inhibidors de mTOR presenten prou potencial per això, encara que la seva utilització s'ha vist limitada per diversos problemes i, després de quasi una dècada des de la seva introducció, no s'han cobert les expectatives generades, especialment quan s'utilitzen en pautes lliures d'inhibidors de la calcineurina.

Entre els problemes que han limitat el seu ús s'esmenten la manca d'eficàcia i l'elevada toxicitat. Tanmateix, existeix un efecte centre molt important respecte de la percepció del potencial dels inhibidors de mTOR en el camp del trasplantament. Diversos assajos clínics multicèntrics han mostrat que els inhibidors de mTOR són menys eficaços que els inhibidors de la calcineurina per prevenir el rebuig agut, que no s'associen a una millor funció renal i que, a més, presenten una taxa d'abandonament per efectes adversos molt elevada, que en algunes sèries arriba quasi al 50%. Tanmateix, aquests resultats contrasten amb els obtinguts en assajos clínics unicèntrics duts a terme per diversos grups.

Existeixen dades experimentals que apunten que els inhibidors de mTOR no són tan potents com els inhibidors de la calcineurina per inhibir la proliferació de les cèl·lules T de memòria, actors importants en el rebuig agut. En aquest sentit, podria ser útil esbrinar, abans del trasplantament, si un pacient presenta o no aquestes cèl·lules enfront del donant, ja que ajudaria a decidir la pauta de tractament immunosupressor.

Amb relació als pacients anyencs receptors de ronyons procedents de donants expandits, existeix una experiència molt positiva per part del grup de l'Hospital Clínic de Barcelona. Aquests autors utilitzen inducció fonamentalment amb anticossos anti-CD25 (en alguns casos, amb rATG), esteroides, MMF o MPS

Taula 2

Immunosupressors i factors de risc cardiovascular

Efecte	CsA	Tac	MMF	AZA	Cortis	mTORi
Displèmia	++	+/-	-	-	++	+++
HTA	+++	++	-	-	++	-
Diabetis	+	+++	-	-	+++	+
Nefrotoxicitat	+++	++	-	-	-	-

CsA: ciclosporina; TAC: tacrolímús; MMF: micofenolat mofetil; AZA: azatioprina; Cortis: cortisona; mTORi: inhibidors de mTOR; HTA: hipertensió arterial.

CONCLUSIONS

- Les estratègies *d'old for old* suposen una part important de l'activitat de trasplantament renal en les nostres unitats. L'especial susceptibilitat d'aquests empelts a la lesió d'isquèmia-reperfusió i a la nefrotoxicitat per fàrmacs suggereix que ha d'utilitzar-se una pauta especial d'immunosupressió. Tanmateix, moltes de les premisses que s'utilitzen per indicar un tipus d'immunosupressió no estàndard en un pacient anyenc no estan comprovades. La resposta immune en el pacient anyenc, el benefici cardiovascular i el benefici relatiu en termes de supervivència de l'empelt renal constitueixen aspectes discutibles. Hem vist com precisament la població jove és la que posseeix el marge més elevat de benefici en reducció de mortalitat cardiovascular. El mateix podria aplicar-se quant a l'expectativa de supervivència de l'empelt renal.
- Per al trasplantament renal dual, la combinació de ciclosporina, MMF i esteroides ofereix excel·lents resultats i permet la retirada d'esteroides a partir del sisè més després del trasplantament. Probablement, podrien obtenir-se resultats similars amb inducció amb anticossos antilimfocitaris, dosis reduïdes de tacrolimús o ciclosporina, MMF o MPS i retirada ràpida d'esteroides. Aquesta pauta és la més utilitzada i la més recomanada per al trasplantament renal simple *old for old*. El seu objectiu seria reduir la nefrotoxicitat mitjançant la minimització de l'inhibidor de la calcineurina i retirar un dels dos fàrmacs que ocasiona més morbiditat en el pacient anyenc, l'esteroides. L'ús dels inhibidors de mTOR en el pacient anyenc des de l'inici està limitat pel seu efecte negatiu sobre la recuperació de la necrosi tubular aguda més que per la seva falta d'eficàcia. Les alternatives serien la seva introducció diferida sota cobertura amb anticossos antilimfocitaris o la conversió a partir dels 3-6 mesos posttrasplantament. Tanmateix, no existeix cap evidència que això suposi un avantatge per a la supervivència de l'empelt o del pacient anyenc.

i introducció diferida a partir del cinquè dia després del trasplantament de sirolimús o everolimús per reduir l'efecte de l'inhibidor de mTOR sobre l'agreujament de la recuperació de la necrosi tubular aguda. Els inhibidors de mTOR presenten evidents avantatges respecte dels inhibidors de la calcineurina quant a la preservació de la funció renal i del perfil cardiovascular (Taula 2). Fins i tot existeixen evidències experimentals que suggereixen un potencial renoprotector dels inhibidors de mTOR en aquelles situacions en què existeix activació dels mecanismes d'hipertrofia renal, com passa en la nefropatia diabètica i la reducció de massa renal.

La combinació d'inhibidors de mTOR amb inhibidors de la calcineurina (especialment amb ciclosporina) potencia la nefrotoxicitat per anticalcineurínic. Alguns autors proposen estratègies basades en la minimització de l'inhibidor de la calcineurina en combinació amb

l'inhibidor de mTOR per superar aquest fenomen. D'altres suggereixen l'eliminació de l'inhibidor de calcineurina a partir dels tres mesos posttrasplantament. En qualsevol cas, aquestes pautes no semblen la millor alter-

nativa per a estratègies *d'old for old*.

Fins a l'actualitat, l'única pauta immunosupressora lliure d'inhibidors de la calcineurina que ha demostrat una eficàcia equivalent a la quàdruple teràpia amb basiliximab, ciclosporina a dosis plenes, MMF i esteroides és la basada en belatacept. Actualment

existeixen assajos clínics en fase III per avaluar belatacept com alternativa a ciclosporina en estratègies *d'old for old*.

La pauta d'immunosupressió més utilitzada i recomanada per al trasplantament renal simple *old for old* consisteix en inducció amb anticossos antilimfocitaris, dosis reduïdes de tacrolimús o ciclosporina, MMF o MPS i retirada ràpida d'esteroides.

.....
Josep M. Cruzado
 Servei de Nefrologia
 Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

Trasplantament autòleg de cèl·lules mare per al tractament de la malaltia de Crohn

MALALTIA DE CROHN

La malaltia de Crohn és una malaltia inflamatòria crònica intestinal caracteritzada per períodes de remissió i d'activitat clínica que poden cursar amb dolor abdominal, diarrea, febre, nàusees i vòmits, pèrdua de pes i malaltia perianal, entre d'altres manifestacions. La malaltia pot afectar de manera segmentària i discontinua a qualsevol tram del tub digestiu, des de la boca fins a l'anus, i afecta majoritàriament a adults joves. L'etiologia de la malaltia no està del tot establerta, però s'ha suggerit que apareix en individus genèticament predisposats que presenten una resposta immunològica anòmala a antígens desconeguts (probablement ambientals, infecciosos i de la pròpia flora intestinal de l'individu) que desemboca en una resposta immunològica aberrant que es perpetua en el temps. La malaltia és progressiva, i al llarg del temps la majoria de pacients desenvolupa complicacions, com estenosis de la llum intestinal i/o fistules, que obliguen a un o varis tractaments quirúrgics. Els pacients amb malaltia de Crohn tenen una pitjor qualitat de vida i una discreta disminució de l'esperança de vida respecte de la població general. A més, la malaltia té conseqüències molt importants en la vida familiar i laboral, amb una disminució significativa de la productivitat laboral i uns costos econòmics importants, relacionats sobretot amb les hospitalitzacions i la cirurgia.

El tractament mèdic de la malaltia de Crohn inclou corticoides, immunomoduladors (azatioprina, mercaptopurina, metotrexat) i agents biològics anti-factor de necrosi tumoral alfa (infiximab, adalimumab). Aquests fàrmacs actuen contra la inflamació i ajuden a controlar els signes i els símptomes de la malaltia, però no són curatius. Els objectius actuals del tractament de la malaltia de Crohn inclouen la inducció ràpida i el manteniment de la remissió, en un intent de produir una cicatrització de la mucosa, evitar complicacions i oferir als pacients una bona qualitat de vida que els permeti compaginar el fet de patir una malaltia crònica amb la seva vida personal, familiar, social i laboral.

Malgrat l'eficàcia dels fàrmacs utilitzats per al tractament de la malaltia de Crohn, una proporció significativa de pacients continuen requerint tractament quirúrgic, uns altres presenten efectes adversos greus derivats de les medicacions i d'altres són refractaris o intolerants a la teràpia mèdica disponible. Tot això fa que sigui necessària la recerca de teràpies més eficaces, especialment per a aquells pacients amb malaltia greu refractària.

TRASPLANTAMENT DE CÈL·LULES MARE

El trasplantament autòleg de cèl·lules mare s'ha proposat com a tractament innovador de la malaltia de Crohn greu refractària i també d'altres malalties de caràcter autoimmune com

l'artritis reumatoide, l'esclerodèrma, el lupus eritematos sistèmic o l'esclerosi múltiple, entre d'altres. En el cas de la malaltia de Crohn, aquesta aproximació terapèutica prové dels bons resultats obtinguts en el control de la malaltia en pacients amb malaltia de Crohn i una neoplàsia associada després del trasplantament autòleg o al·logènic de la medul·la òssia. Encara que l'experiència clínica és molt limitada, aquesta aproximació terapèutica s'ha mostrat eficaç i segura. Fins al moment s'han publicat els resultats obtinguts en un total de 23 pacients amb malaltia de Crohn greu i refractària al tractament convencional. La sèrie més llarga, publicada per la Universitat de Chicago, va incloure un total de 12 pacients amb malaltia de Crohn activa. Després d'una mitjana de seguiment de 18,5 mesos, 11 dels 12 pacients mantien la remissió clínica aconseguida després del trasplantament sense cap tractament de manteniment. Recentment, s'han publicat quatre casos més procedents de la Universitat de Milà. En aquesta sèrie, després d'una mitjana de seguiment de 16,5 mesos, tres dels quatre pacients mantien la remissió clínica i endoscòpica, observant-se a més a més el tancament complet de totes les fistules i sense requeriment de tractament mèdic. En cap dels casos publicats fins al moment s'ha descrit infeccions greus o mort associades al trasplantament.

No existeixen dades en la literatura de pacients tractats amb trasplantament al·logènic de la medul·la òssia primàriament per la seva malaltia de Crohn, però sí que hi ha un total de 14 casos reportats de pacients amb malaltia de Crohn que han rebut un trasplantament al·logènic per altres indicacions. D'aquests 14 pacients, 11 pacients van assolir la remissió clínica de la seva malaltia de Crohn després d'una mitjana de seguiment de set anys. Amb aquesta aproximació terapèutica es van observar dues morts relacionades amb el trasplantament.

ESTUDI ASTIC

S'ha suggerit que l'eficàcia del trasplantament podria explicar-se en part per la utilització de ciclofosfamida (fàrmac que ha demostrat eficàcia en la inducció de la remissió de la malaltia de Crohn) i de filgrastim (G-CSF; fàrmac que reequilibra la resposta Th1/Th2 cap a Th2) durant la fase de mobilització del trasplantament, i que no serien necessaris l'acondiament i el trasplantament posteriors per aconseguir aquesta eficàcia. Per tal de respondre aquesta pregunta, s'ha posat en marxa un estudi europeu obert, aleatoritzat i multicèntric, l'estudi ASTIC (*Autologous Stem Cell Transplantation*

PUNTS CLAU

- La malaltia de Crohn és una malaltia inflamatòria crònica intestinal caracteritzada per períodes de remissió i d'activitat clínica que poden cursar amb dolor abdominal, diarrea, febre, nàusees i vòmits, pèrdua de pes i malaltia perianal.
- La malaltia de Crohn és progressiva i, al llarg del temps, la majoria de pacients desenvolupa complicacions. A més, els pacients amb malaltia de Crohn tenen una pitjor qualitat de vida i una discreta disminució de l'esperança de vida respecte de la població general.
- El tractament mèdic de la malaltia de Crohn inclou corticoides, immunomoduladors (azatioprina, mercaptopurina, metotrexat) i agents biològics antifactor de necrosi tumoral alfa (influximab, adalimumab) que ajuden a controlar els signes i els símptomes de la malaltia, però no són curatius.
- El trasplantament autòleg de cèl·lules mare s'ha proposat com a tractament innovador de la malaltia de Crohn greu i, encara que l'experiència clínica és molt limitada, aquesta aproximació terapèutica s'ha mostrat eficaç i segura, i obre noves expectatives per a aquells pacients amb malaltia de Crohn refractària.
- L'estudi ASTIC és un estudi europeu que té com a objectiu comparar l'eficàcia del trasplantament autòleg precoç o tardà de cèl·lules mare per al control de pacients amb malaltia de Crohn refractaris al tractament convencional.

for Crohn's Disease), en el qual participa l'Hospital Clínic de Barcelona. En aquest estudi està previst incloure 48 pacients amb malaltia de Crohn activa refractària al tractament mèdic, incloent-hi corticoides, immunomoduladors i teràpia biològica, i en els quals, o bé per l'extensió de la malaltia o per la seva localització (per exemple, malaltia de Crohn de l'esòfag), no sigui possible realitzar un tractament quirúrgic. En aquest estudi, la fase de mobilització consisteix en l'administració de ciclofosfamida 2 g/m² durant dos dies consecutius, seguida de filgrastim (G-CSF) 10 µg/kg cinc dies més tard i diàriament fins a l'últim dia de la leucoafèresi. La leucoafèresi té com a objectiu aconseguir 3-8 × 10⁶ CD34⁺/kg. Un cop acabada la fase de mobilització, els pacients són aleatoritzats a trasplantament precoç (4 setmanes després de la mobilització) o a trasplantament tardà (54 setmanes després de la mobilització). La fase d'aconduïment es realitza amb ciclofosfamida 200 mg/kg (50 mg/dia durant quatre dies consecutius), globulina antitimocítica (ATG) 2,5 mg/kg/dia i metilprednisolona 1 mg/kg durant tres dies, començant al tercer dia de la ciclofosfamida. Un cop acabat l'aconduïment es realitza la infusió de les cèl·lules CD34⁺.

autòleg de cèl·lules mare, comparada amb l'eficàcia de la mobilització de cèl·lules mare hematopoètiques seguida de la millor pràctica clínica en pacients amb malaltia de Crohn. L'objectiu primari serà avaluar la proporció de pacients en remissió a l'any de l'aleatorització, utilitzant uns criteris estrictes de remissió, que inclouen un mínim de tres mesos d'inactivitat de la malaltia sense corticoides i sense fàrmacs immunomoduladors, i l'absència d'erosions o úlceres en la ileocolonoscòpia. Els pacients inclosos en l'estudi seran seguits durant un període de dos anys i s'avaluarà la proporció de pacients en cadascun dels grups que mantinguin un estat de «potencial curació de la malaltia», definida com un mínim de sis mesos d'inactivitat clínica sense corticoides o fàrmacs immunomoduladors, sense lesions mucoses a l'endoscòpia ni evidència de malaltia en el budell prim mitjançant tècniques radiològiques d'imatge.

L'objectiu principal de l'estudi és avaluar l'eficàcia de la mobilització de cèl·lules mare hematopoètiques seguida d'immunoablació i trasplantament

.....
Elena Ricart
 Departament de Gastroenterologia
 IMDM, Hospital Clínic, Barcelona

Recerca de l'emprenta de la tolerància: quins pacients no rebutjaran el trasplantament?

Tot i els enormes avenços esdevinguts en els darrers temps, la immunosupressió actualment disponible segueix tenint importants efectes adversos. D'aquí l'interès a conèixer els mecanismes, els marcadors biològics i les possibles estratègies per aconseguir la denominada tolerància operacional, en què l'organisme del pacient trasplantat, tot i no rebre una teràpia immunosupressora, no rebutja l'empelt.

INTRODUCCIÓ

Els avenços en la immunosupressió (IS), l'ús de solucions de preservació, la tècnica quirúrgica i el maneig mèdic posttrasplantament han millorat de forma dràstica el pronòstic del trasplantament d'òrgans sòlids des dels seus inicis fins als nostres dies. No obstant això, la supervivència a llarg termini dels empelts segueix sent insatisfactòria, en bona part a causa del desenvolupament del rebuig crònic i la recidiva de la malaltia de base (fonamentalment la recidiva de la infecció pel virus de l'hepatitis C en el trasplantament hepàtic).

L'altra cara del problema és que la IS avui disponible té importants efectes adversos, la qual cosa limita moltes vegades el seu ús, la funció de l'empelt, la qualitat de vida del pacient i la seva supervivència. És evident l'avantatge potencial que representaria l'acceptació d'un òrgan trasplantat sense requerir l'ús d'IS. Aquest fenomen, denominat *tolerància immunològica* i descrit per primera vegada en models animals el 1953 per Medawar i col·laboradors, es defineix com un estat de no reactivitat específic per a un conjunt d'antígens o al·loempelt que no depenen de l'administració d'IS i no comprometen les respostes immunes dirigides contra d'altres antígens. Així, un subjecte pot desenvolupar tolerància enfront d'un determinat empelt però rebutjar-ne un altre amb característiques antigèniques diferents. A la pràctica clínica, demostrar l'especificitat de la resposta al·loimmune trasplantant un segons empelt és òbviament inviable, i no s'han validat encara biomarcadors específics de l'estat de tolerància.

La prevalença de tolerància operacional trobada a pacients amb trasplantament hepàtic i immunosupressió convencional és aproximadament del 20%

En els trasplantats renals, la tolerància operacionals és un fenomen poc documentat i infreqüent.

una retirada reeixida de la IS s'ha convertit en un objectiu fonamental de la investigació en trasplantament d'òrgans. Per a una millor comprensió d'aquest problema, a continuació es descriuen alguns mecanismes bàsics en el reconeixement immune de l'al·loempelt i els conceptes que permeten comprendre com la tolerància pot desenvolupar-se en el receptor d'òrgans sòlids; es descriurà l'experiència clínica actualment publicada en tolerància i la seva inducció, així com algunes lliçons recents en el reconeixement de subjectes immunotolerants.

RECONeixEMENT DE L'AL·LOEMPelt

Les cèl·lules T tenen un rol crític en el reconeixement de l'empelt i en el desenvolupament del rebuig, en establir una resposta antígen-específica. Aquest reconeixement s'estableix per dues vies: la directa i la indirecta.

La via directa consisteix en l'activació de les cèl·lules T *naïve* i de memòria central del receptor mitjançant la interacció del receptor TCR (*T cell receptor*) amb el complex major d'histocompatibilitat (CMH)/pèptid expressat a les cèl·lules presentadores d'antigen (CPA) del donant.

A la via indirecta, el reconeixement s'efectua mitjançant la interacció del CMH/pèptid del receptor amb el receptor TCR del receptor; aquesta és la via actualment utilitzada pel sistema immunitari en ser confrontat amb patògens.

Encara que és matèria de controvèrsia, la via directa sembla que desenvolupa un paper més important en el rebuig agut, mentre que la via indirecta sembla

Per aquesta raó, s'utilitza el terme *tolerància operacional* per referir-se a aquells receptors que no rebutgen els seus empelts en absència d'immunosupressió.

S'han descrit diverses estratègies que són capaces d'induir tolerància en models animals. Tanmateix, la major part de les vegades, aquestes no han estat útils en humans. No obstant això, la tolerància pot ocórrer espontàniament en humans sota tractament immunosupressor convencional, i és el trasplantament hepàtic la situació clínica en la qual això passa amb més freqüència (20%). Per això, el desenvolupament de marcadors que permetin identificar els pacients que poden ser sotmesos a

que està involucrada fonamentalment en el desenvolupament del rebuig crònic.

MECANISMES DE DESENVOLUPAMENT DE TOLERÀNCIA EN MODELS EXPERIMENTALS

Existeixen nombroses estratègies capaces d'induir tolerància en models experimentals, els quals han estat desenvolupats fonamentalment en rosegadors. Aquestes estratègies indueixen tolerància de dues formes: tolerància central o tolerància perifèrica.

La tolerància central és aquella en la qual s'impedeix la generació de nous limfòcits al·loreactius en l'àmbit tímic mitjançant la inducció d'un quimerisme hematopoètic en el receptor. En transfondre medulla òssia del donant de l'òrgan trasplantat, es pot aconseguir la repoblació del tímus del receptor per cèl·lules presentadores d'antígens del donant, les quals indueixen apoptosi als limfòcits del receptor que reconeixen complexos CMH/pèptid amb una alta afinitat (procés denominat *selecció negativa*), amb la qual cosa s'eliminen els limfòcits potencialment al·loreactius. Una limitació d'aquesta estratègia és que requereix un condicionament agressiu, moltes vegades mieloablatiu, del receptor.

La tolerància perifèrica actua en part mitjançant el desenvolupament de limfòcits T reguladors (Treg), els quals impedeixen la funció dels limfòcits al·loreactius. A més, els Treg són capaços d'autoperpetuar-se i d'induir el seu fenotip a d'altres limfòcits *naïve*. En aquests models, l'ocurrència de rebuig o tolerància sembla que depèn de l'equilibri entre l'activitat de limfòcits T efectors i Treg. En teoria, la inducció de tolerància perifèrica seria l'estratègia preferent per a una potencial aplicació clínica, atesa la seva menor agressivitat en comparació amb les estratègies inductores de tolerància central. Existeixen dubtes, tanmateix, sobre si és possible induir tolerància perifèrica als al·loempelts humans, a causa fonamentalment de la refractivitat dels limfòcits amb fenotip de memòria a ser «toleritzats» amb els tractaments actualment disponibles. Cal assenyalar que els limfòcits amb fenotip de memòria representen el 50% del repertori limfocitari en humans adults sotmesos a aquest tipus de tractaments.

DESENVOLUPAMENT DE TOLERÀNCIA EN RECEPTORS D'ÒRGANS SÒLIDS TRACTATS AMB IMMUNOSUPRESSIÓ CONVENCIONAL

En el trasplantament clínic, la major part de l'experiència acumulada amb pacients operacionalment tolerants correspon a receptors tractats amb IS convencional que es van detectar com a tolerants en abandonar el tractament (de manera accidental o sota supervisió

mèdica en el context de complicacions infeccioses o neoplàstiques). Això s'ha observat fonamentalment en el trasplantament hepàtic (TH) i, amb menys freqüència, en el trasplantament renal (TR).

Els primers casos de tolerància en el TH van ser comunicats fa 15 anys per Starzl, qui va descriure sis pacients no adherents a l'ús d'IS amb bioquímica hepàtica normal, fins i tot diversos anys després del TH. Posteriorment, s'ha publicat l'experiència de diversos centres que han instaurat protocols de retirada de la IS en pacients seleccionats, la qual cosa ha permès extreure informació valuosa. En termes globals, la prevalença de tolerància en pacients amb TH i IS convencional és aproximadament del 20%.

La incidència de rebuig cel·lular agut durant la retirada supervisada de la IS és alta, però els episodis acostumen a ser lleus i milloren amb la reinstauració de la IS (prèvia a la retirada), i és infreqüent que requereixin bolus d'esteroides. Així mateix, és molt inhabitual que el fracàs de la retirada es manifesti amb un rebuig crònic. Resulta interessant que la retirada de la IS en pacients amb TH i reinfecció pel virus de l'hepatitis C sembla que està associada a una estabilització o millora de la fibrosi hepàtica, la qual cosa convertiria aquest grup de pacients en especials beneficiaris d'aquesta estratègia.

En el cas dels pacients amb TR es disposa de menys informació, atès que la tolerància operacional és un esdeveniment infreqüent detectat en aquests pacients. El doctor Soullou, a Nantes, ha publicat recentment

El desenvolupament d'estratègies per aconseguir la tolerància operacional en humans es troba encara en fase experimental.

una sèrie de 10 pacients amb TR i fenotip tolerant. Algunes característiques d'aquests pacients són: 1) la IS va seguir un protocol de retirada lenta, de fins a quatre anys; 2) l'edat de promig dels donants va ser

menor (25 anys) que la dels pacients trasplantats, cosa que suggereix que la qualitat de l'empelt és un factor que afavoreix el desenvolupament de tolerància, i 3) aparentment, el desenvolupament de tolerància no garanteix l'estabilitat de la funció renal, atès que dos dels pacients van experimentar un deteriorament de la filtració glomerular durant el seguiment a llarg termini (no obstant això, només un d'ells va mostrar evidències histològiques de rebuig crònic).

ESTRATÈGIES D'INDUCCIÓ DE TOLERÀNCIA EN EL TRASPLANTAMENT CLÍNIC

S'han desenvolupat múltiples models d'inducció de tolerància en animals, basats tant en la inducció de tolerància central com perifèrica, però la major part han fracassat quan han estat utilitzats en humans i d'altres primats. Recentment, s'han descrit els resultats d'una estratègia basada en la inducció de quimerisme mixt

en trasplantament renal, mitjançant l'administració de medul·la òssia del donant, tant en situació d'identitat HLA entre el donant i el receptor com en els casos de disparitat HLA parcial. Aquesta estratègia es basa en la utilització d'un condicionament enèrgic del receptor amb règims no mieloablatius. Per exemple, en l'estudi de Sachs i col·laboradors (que va avaluar cinc casos amb disparitat HLA parcial), el condicionament va incloure ciclofosfamida pretrasplantament (dies -5 i -4), anticossos monoclonals anti-CD2 (dies -1 i 1), rituximab (dies -7 i -2), prednisona (dies 0 a 10) i ciclosporina més radiació tímica (dia -1). Els resultats són prometedors, tot i que l'experiència és encara molt limitada (s'han descrit únicament cinc receptors renals amb disparitat HLA). És important ressaltar que si bé aquesta estratègia es basa en els protocols inductors de quimerisme mixt desenvolupats en animals, el seu mecanisme d'acció en humans no es coneix amb exactitud (per exemple, el quimerisme en humans desapareix ràpidament, mentre que es manté indefinidament en rosegadors). Per aquests motius, i tenint en compte l'agressivitat del condicionament del receptor, aquest tipus d'estratègies ha de considerar-se encara com a experimental.

DETECCIÓ DE PACIENTS OPERACIONALMENT TOLERANTS

El desenvolupament d'un mètode de detecció precisa dels pacients que poden ser potencialment sotmesos a un protocol de retirada de la IS sense que desenvolupin un rebuig seria una eina d'incalculable valor en el maneig d'aquests pacients i constitueix un dels objectius més preuats en la recerca en immunologia del trasplantament. En aquest sentit, s'han donat alguns passos importants.

Recentment, Brouard i col·laboradors han determinat que el patró d'expressió gènica a la sang perifèrica (determinat per *microarrays* i validat per qPCR) de 33 gens permet distingir entre pacients tolerants i aquells amb rebuig crònic amb el 99 i el 86% d'especificitat, respectivament.

També recentment, i aquesta vegada en pacients amb TH, el nostre grup ha publicat un estudi en el qual vam comparar l'expressió gènica de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica i l'immunofenotip avaluat per citometria de flux de 16 pacients operacionalment tolerants (Tol), de 16 pacients en els quals el protocol de retirada va fracassar pel desenvolupament d'un rebuig cel·lular agut (no-Tol) i de 10 subjectes sans. Es van identificar 628 gens diferencialment expressats entre pacients Tol i no-Tol, els quals van permetre identificar correctament el 92% dels pacients en un estudi de validació creuada. D'altra banda, els pa-

cients tolerants es van caracteritzar per una freqüència més elevada de cèl·lules CD4+Cd25+Foxp3+, de CD4+CD25+CD62L^{high} i de $\gamma\delta$ TCR+. A més, la relació entre cèl·lules V δ 1/V δ 2 $\gamma\delta$ TCR+ va ser també més elevada en els pacients tolerants. Aquests estudis són encara preliminars i és precís dur a terme estudis addicionals que validin prospectivament els biomarcadors identificats. De totes maneres, la constatació que és possible distingir els pacients tolerants

d'aquells que no ho són utilitzant només mostres de sang perifèrica obre les portes al desenvolupament futur de proves de diagnòstic de tolerància amb aplicació clínica.

És possible distingir els pacients tolerants d'aquells que no ho són a partir de mostres de sang perifèrica, la qual cosa obre les portes al desenvolupament de proves de diagnòstic de tolerància amb aplicació clínica.

CONCLUSIONS

- Existeixen actualment estratègies terapèutiques capaces d'induir tolerància als receptors humans seleccionats. Tanmateix, l'experiència és encara escassa i el condicionament implica riscos no completament avaluats.
- En els darrers anys s'han acumulat experiències amb receptors renals i, sobretot, amb trasplantats hepàtics que van desenvolupar «espontàniament» tolerància operacional en el context de tractament amb IS convencional.
- Avui en dia s'estan desenvolupant eines de diagnòstic per identificar aquests pacients espontàniament tolerants. aquestes eines seran fonamentals per comprendre millor com es desenvolupa l'estat de tolerància en els humans.

.....
Carlos Benítez, Alberto Sánchez Fueyo
 Unitat de Trasplantament Hepàtic
 Hospital Clínic, Barcelona

Signatura d'un acord de col·laboració en matèria de donació i trasplantament entre l'OCATT i el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona

El trasplantament és una terapèutica que salva moltes vides o en millora la qualitat. En l'actualitat es poden trasplantar òrgans, teixits i cèl·lules, però, a diferència d'altres tractaments, el trasplantament precisa de la generositat, l'altruisme i la solidaritat de la societat. Les llistes d'espera per a trasplantament són llargues i, tot hi que la solidaritat a Catalunya és de les més altes del món, no tenim prou òrgans i teixits per disminuir-les.

La decisió de donar òrgans i teixits és un procés la responsabilitat del qual recau en cada persona quan pot decidir en vida, i si en té dubtes, ha de tenir la possibilitat d'informar-se. El Departament de Salut, a través de l'Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT), té l'obligació d'informar als ciutadans d'aquesta necessitat, i per fer-ho compta sobretot amb persones i professionals de l'àmbit de la salut. Aquestes persones i professionals, alguns no relacionats directament amb el trasplantament, han d'adquirir els coneixements adequats per transmetre'ls amb claredat i exactitud a les persones que els hi sol·liciten.

Els col·lectius de primera línia de la salut són indubtablement el metges d'atenció primària i els farmacèutics de les oficines de farmàcia. Des dels organismes responsables i directament relacionats amb el trasplantament, hem de demanar el seu suport en tres fases: 1) demanant la seva col·laboració; 2) esbrinant quines son les seves creences, els seus coneixements i les seves necessitats de formació, per tal de ser uns bons formadors dels nostres ciutadans, i 3) iniciant la col·laboració activa de transmissió de coneixements a

la població, amb les eines i materials adients, segons els resultats de la consulta.

És per això que el CatSalut, a través de la seva gerència territorial a les Terres de l'Ebre, ha afavorit i liderat que l'OCATT, per una banda, i el Col·legi Oficial de Farmacèutics de Tarragona, per l'altra, signin un acord de col·laboració i posin en marxa aquest procés, començant per l'estudi de les «actituds i creences vers la donació i el trasplantament d'òrgans i teixits entre els farmacèutics de les oficines de farmàcia de les regions sanitàries del Camp de Tarragona i les Terres de l'Ebre».

L'estudi ha estat presentat al Centre d'Estudis d'Opinió i retornat amb un informe favorable. El seus objectius específics són: 1) avaluar el coneixement i copsar la informació sobre la donació i el trasplantament d'òrgans i teixits dels farmacèutics de les oficines de farmàcia, així com determinar les fonts de consulta de què disposen; 2) conèixer les actituds i les creences vers la donació i el trasplantament d'òrgans i teixits d'aquests professionals; 3) valorar la possibilitat d'efectuar intervencions en les oficines de farmàcia dirigides a promoure activament la donació i el trasplantament d'òrgans i teixits en el nostre entorn; i 4) valorar la disponibilitat dels farmacèutics de les oficines de farmàcia per desenvolupar intervencions dirigides a promoure activament la donació i el trasplantament d'òrgans i teixits. Amb els resultats d'aquest estudi, i sempre dins del marc de col·laboració esmentat, es posaran en marxa les mesures més adients per aconseguir els objectius fixats.

UNA PRODUCCIÓ CINEMATogrÀFICA CATALANA ABORDA DE MANERA EXQUISIDA EL TEMA DE LA DONACIÓ D'ÒRGANS

L'any passat va estrenar-se la pel·lícula *Lo mejor de mí*, un film realitzat dins el marc del projecte *Ópera prima*, que recolza les primeres creacions dels estudiants de la Escola Superior de Cinema i Audiovisuals de Catalunya (ESCAC). La pel·lícula, dirigida per Rosa Aguilar, narra una bella història d'amor, on s'exposa amb art i realitat la donació i el trasplantament d'òrgans. Per a la redacció del guió, els realitzadors van comptar amb la col·laboració de professionals del trasplantament de l'Hospital Clínic de Barcelona, així com d'associacions de persones trasplantades. La pel·lícula ha rebut el premi a la millor interpretació femenina i el premi de la crítica Boccacino d'Oro a la millor pel·lícula (ambdós del Festival de Locarno, 2007), i ha estat seleccionada per a la Secció Oficial de Seminci de l'any 2007, així com per al Festival Internacional de Cine de Palm Springs de l'any 2008.



Dia del trasplantament. Premis Carles Margarit



Part del grup de Catalunya que va assistir a l'acte; entre ells el director de CatSalut, Dr. J.M. Sabaté, i el Director del Àrea de Serveis i Qualitat del CatSalut, Dr. F. Cordon

EL 27 de febrer va tenir lloc el Dia Nacional del Trasplantament, organitzat per la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos, a la qual es van sumar nombroses associacions de pacients trasplantats d'arreu de l'Estat, entre d'altres, el Club de Trasplantats Hepàtics de Catalunya i l'Associació de Malalts Renals de Catalunya (ADER).

Amb aquest motiu, es va celebrar un acte al Ministeri de Sanitat i Consum, on van estar presents coordinadors de trasplantament, professionals dels equips quirúrgics del trasplantament, membres de l'OCATT i directius de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i del CatSalut.

En el marc de la celebració d'aquest dia, i coincidint amb el 24 aniversari del primer trasplantament hepàtic a l'Estat, realitzat a Barcelona, va tenir lloc el lliurament dels primers guardons Carles Margarit, en homenatge a aquest metge català, pioner del trasplantament hepàtic a l'Estat, que va perdre la vida l'any 2005, a les muntanyes de la Cerdanya.

Un dels guardons era un reconeixement a la tasca científica i el va rebre la Sociedad Española de Trasplante Hepático. El Dr. Evaristo Varo, com a president, va rebre el premi. L'altre reconeixia la tasca humanitària i va ser concedit a la Dra. Rosa Deulofeu

feu, directora de l'Organització Catalana de Trasplantaments, per la seva tasca durant els inicis de l'Organització en els anys vuitanta i per la seva dedicació a un model organitzatiu de donació i trasplantaments a Catalunya, que després s'estendria a la resta de l'Estat.

En el seu discurs d'agraïment, la Dra. Deulofeu va recordar que els inicis de l'organització del trasplantament a Catalunya van ser possibles gràcies a l'esforç i empenya de molts professionals.

El dia 27 de febrer, doncs, amb l'adjudicació del premi Carles Margarit a la millor tasca humanitària, es va guardonar també la iniciativa i l'esforç de totes i cadascuna de les persones que van posar en marxa l'organització de donació i trasplantament a Catalunya.



La Dra. Deulofeu reb el premi Carles Margarit de mans de la vídua i del fill de Carles Margarit

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

DIRECCIÓ: Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

COMITÈ DE REDACCIÓ: María Jesús Félix, Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

SECRETÀRIA DE REDACCIÓ: Marga Sanromà

CONSELL EDITORIAL: Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó, Maria Antonia Viedma i Jordi Vilardell

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnszajder

REVISIÓ LINGÜÍSTICA I TRADUCCIÓ: Angels Gayetano

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.
Correu electrònic: 19515psh@comb.es

MAQUETACIÓ: Carme Pont

REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA: Fundació Catalana de Trasplantament
Av. Diagonal, 407, 2n, 2a
08008 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 d'**Astellas**. S'autoritza la reproducció citant la procedència.

Bulletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.