

Trasplament

NÚMERO 15 DICIEMBRE 2000

Premio al mejor artículo sobre trasplante FCT 1999

Resumen del trabajo

Pág. 11

Adjudicación de las cuatro Becas para investigación FCT 2001

Pág. 14

6º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament

Programa de sesiones

Pág. 15

EDITORIAL

Inmunosupresión libre de esteroides

Gracias a su potente acción inmunosupresora y antiinflamatoria, el tratamiento con esteroides ha contribuido al éxito del trasplante, con una evidente eficacia tanto para prevenir como para tratar los episodios de rechazo agudo. Sin embargo, el excelente perfil inmunosupresor de los corticoides se ve empañado por un gran número de efectos indeseables que son dosis-dependiente y pueden entorpecer la adecuada rehabilitación del paciente trasplantado, entre los cuales cabe destacar la hipertensión, la hiperglicemia, la dislipemia, la osteoporosis y la catarata; el trasplante pediátrico merece un capítulo aparte, por el impacto negativo del tratamiento con esteroides sobre el desarrollo pondoestatural. Con la introducción de la ciclosporina y posteriormente del tacrolimus se han mejorado los resultados de eficacia de los trasplantes y ello ha permitido emplear los corticoides a dosis más bajas, aunque se da la circunstancia de que tales fármacos pueden agravar algunos de los efectos indeseables de los esteroides. La eficacia de la ciclosporina en la prevención del rechazo agudo hizo plantear la posibilidad de retirar los esteroides, observándose en los pacientes libres de esteroides una clara reducción de la incidencia de efectos indeseables. Sin embargo, la retirada de esteroides en regímenes de inmunosupresión basados en ciclosporina conlleva un elevado riesgo de rechazo agudo, que en el caso del trasplante renal pediátrico puede alcanzar el 50%. En consecuencia, en las pautas de mantenimiento basadas en ciclosporina, tanto en niños como en adultos, los esteroides a dosis bajas continúan siendo necesarios. En este número del *Butlletí de Trasplantament* se ofrece una visión plural desde la óptica de expertos involucrados en el trasplante de los diferentes órganos sólidos, así como en el trasplante pediátrico. La mayoría de los autores, con más o menos reservas, parece coincidir en que actualmente la introducción de nuevos inmunosupresores, tales como tacrolimus, micofenolato mofetil, anticuerpos anti-CD25 y sirolimus, puede permitir combinaciones de fármacos que resulten en una retirada segura de los esteroides. En efecto, resultados preliminares de varios estudios de retirada de esteroides en pacientes tratados con ciclosporina o tacrolimus junto con alguno de estos nuevos inmunosupresores hacen posible pronosticar que en un futuro próximo la inmunosupresión libre de esteroides será una realidad.

SUMARIO

TEMA A REVISIÓN

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante cardíaco 2

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante hepático 4

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante renal 6

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante renal pediátrico 9

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante hepático pediátrico 10

PREMIO FCT 1999

Eficacia antiparkinsoniana de trasplantes de paraganglio carotídeo y aórtico abdominal 11

ACTUALIDAD

Adjudicación Becas 2001 de la FCT 14

Transplant Bone Disease Meeting de Barcelona 14

AGENDA 15
 6º Congreso de la SCT 15

OCATT

Proyecto INTERCATT 16

Incorporación a la OCATT de Registros de trasplantes 16

Actividad de donación y trasplante en Cataluña 16

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante cardíaco

La supervivencia prolongada y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes trasplantados obliga a buscar fórmulas mediante las cuales, sin comprometer el injerto, se pueda hacer desaparecer o minimizar los efectos secundarios de los corticoides.

La realización del primer trasplante cardíaco en 1967 supuso un hito para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca terminal. En aquellos años, la base de dicha inmunosupresión se realizaba fundamentalmente a expensas de dos drogas: azatioprina y corticoides. No fue hasta los años ochenta, con la incorporación de la ciclosporina, cuando se generalizó la triple terapia con ciclosporina, azatioprina y prednisona, convirtiéndose en la base inmunosupresora en el trasplante de órganos sólidos. Esta triple terapia mejoró de manera significativa los resultados del trasplante cardíaco, realizándose desde entonces un número cada vez mayor y solamente limitado por la disponibilidad de donantes. Desgraciadamente, esta triple terapia no estaba exenta de riesgos y con las supervivencias prolongadas aparecieron los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores. En

Con los nuevos inmunosupresores, los corticoides han pasado a un segundo plano y su retirada precoz debe ser un objetivo de nuestros protocolos.

un intento de disminuir dichos efectos colaterales, algunos protocolos de trasplante realizan una retirada precoz de corticoides.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ESTEROIDES

Todos los inmunosupresores tienen en mayor o menor medida efectos secundarios, pero quizás son los corticoides los que presentan mayores efectos secundarios en relación con su reducida capacidad inmunosupresora a las dosis que se usan actualmente. Los corticosteroides presentan una doble vertiente antiinflamatoria e inmunosupresora, siendo difícil separar estas dos características. Su mecanismo de acción es complejo, ya que inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas en los linfocitos, dificultando asimismo el paso de aminoácidos y glucosa a través de la membrana celular. En dosis normales, producen depleción linfocitaria, y en dosis superiores pueden provocar degeneración linfocitaria con citólisis. La serie linfocitaria más afectada por los corticosteroides corresponde a los linfocitos T, siéndolo en menor cuantía los linfocitos B y la producción de anticuerpos. Asimismo

ocurre una inhibición de la quimiotaxis y fagocitosis de los macrófagos y neutrófilos.

Los efectos secundarios son múltiples y bien conocidos: aspecto cushingoide, hipertensión arterial, sobrepeso, úlcera gástrica, sangrados gastrointestinales, alteraciones psicológicas, diabetes, osteoporosis... Dichos efectos son dosis dependiente y eran más devastadores en la época anterior a la ciclosporina. La supervivencia prolongada y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes tras-

plantados obligó a buscar fórmulas mediante las cuales, sin comprometer el injerto, se pudiera hacer desaparecer o minimizar los efectos secundarios de los corticoides.

PROTOCOLOS SIN ESTEROIDES

De esta manera, comenzaron a utilizarse diversas estrategias. Una de las primeras y quizás la más lógica fue la de utilizar un corticoide sintético con pocos efectos colaterales. El grupo de Córdoba realizó un estudio comparativo prednisona *versus* deflazacort, observando una disminución de los efectos secundarios sin aumento de los episodios de rechazo en el grupo tratado con deflazacort. Otros grupos siguieron estrategias más agresivas, retirando los corticoides entre los 6 y 12 meses del trasplante. Dos de los primeros estudios de comparación entre triterapia y biterapia fueron los de Keogh y Olivari: si bien observaron que había una mayor incidencia de rechazos agudos en los meses que siguieron a la retirada de corticoides, esto no afectó la mortalidad y sí disminuyó la morbilidad asociada a corticoides. Estas actitudes suscitaron gran controversia, ya que algunos autores desaconsejaron dicha pauta argumentando una incidencia superior de episodios de rechazo con mortalidades elevadas. Otros, sin embargo, alentados por sus buenos resultados aconsejaron la retirada precoz, ya que prevenían un mínimo riesgo controlable, con unos beneficios rápidamente objetivables.

El grupo de UCLA demostró que la retirada de los corticoides a los seis meses del trasplante incidía de manera significativa en una disminución del peso y el colesterol, sin un aumento de enfermedad coronaria del injerto. Bien es cierto que los pacientes de este estudio no habían presentado episodios de rechazo en los tres meses previos a comenzar la retirada de corticoides o presentaban cierta compatibilidad HLA. Una de las dudas que surgió con la retirada precoz de corticoides fue el posible efecto que pudiera tener al favorecer el desarrollo precoz de vasculopatía del injerto. El grupo de Salt Lake City (Utah) identificó en un estudio retrospectivo de sus pacientes trasplantados aquellos en los que la retirada de corticoides se había realizado

RECOMENDACIONES

El nuevo milenio nos trae nuevas drogas y debemos saber incorporarlas a nuestros protocolos, comenzando a retirar aquellas que han dejado de mostrar una eficacia máxima. Creemos que los corticoides tuvieron su época dorada: hoy en día continúan siendo eficaces, pero con las nuevas drogas han pasado a un plano secundario, y si bien durante los primeros meses podrían ser útiles, la retirada precoz debe de ser un objetivo en nuestros nuevos protocolos. Quizás su utilización en forma de bolos durante los episodios de rechazo continúe siendo un estándar durante unos años debido a su capacidad de depleción y citolítica. Pero tenemos que identificar a los pacientes de alto, medio y bajo riesgo inmunológico para así ofrecerles protocolos personalizados y adaptados a sus peculiaridades clínicas. Según nuestra experiencia, la incorporación de micofenolato mofetil permite retirar los corticoides:

- entre 3 y 6 meses postrasplante en pacientes de bajo riesgo inmunológico (en las 7 primeras biopsias ningún episodio de rechazo de índice superior a 2 según la clasificación de la ISHLT);
- entre 6 y 12 meses postrasplante en pacientes de medio riesgo inmunológico (un episodio de rechazo agudo superior a 2, sin clínica y buena respuesta al tratamiento intravenoso con corticoides).

con éxito, observando que presentaban una menor incidencia de enfermedad crónica del injerto; es decir, consideró a estos pacientes como inmunológicamente privilegiados, ya que se les podía retirar los corticoides a los pocos meses sin problemas, observando que además presentaban una evolución más favorable.

Si en pacientes adultos la retirada de los corticoides presentó controversia, en la población pediátrica la decisión fue determinante al verse los efectos deletéreos que sobre los niños producían los corticoides administrados crónicamente.

NUEVOS INMUNOSUPRESORES

Ciertamente, el trasplante cardíaco ha evolucionado por etapas. La década de los sesenta fue la confirmación de la posibilidad quirúrgica y técnica. La de los setenta constituyó un período de sombras, con resultados poco prometedores debido al poco armamento inmunosupresor. La de los ochenta fue un período de asentamiento, con excelentes resultados, considerándose una alternativa terapéutica gracias a la introducción de la ciclosporina. Y la de los noventa, un período de madurez en el que se conocieron los resultados y se trabajó fundamentalmente en el seguimiento a largo plazo y los efectos secundarios.

En los diez últimos años, la aparición de nuevas drogas inmunosupresoras ha modificado significativamente el panorama inmunológico del trasplante cardíaco. Curiosamente, se ha mantenido de una forma persistente la teoría de la triple terapia, habiéndose sustituido unas drogas por otras mucho más potentes. De esta manera, la azatioprina ha sido sustituida por el micofenolato mofetil, que, sin estar exento de efectos secundarios, pre-

senta una capacidad inmunosupresora muy superior a la azatioprina, con un efecto muy importante sobre la población de linfocitos. Cabía esperar que con la introducción de este nuevo fármaco se generalizaría la retirada precoz de corticoides, ya que la potencia inmunosupresora de la asociación ciclosporina y micofenolato mofetil es muy superior a la antigua triple terapia. Sin embargo, la incorporación de los nuevos fármacos asociados a los nuevos anticuerpos monoclonales anti-receptor IL-2 (anti-CD25) está generando protocolos similares a los empleados hace años, moviéndonos en términos de inmunosupresión de seguridad absoluta incluso cuando sabemos que las armas que utilizamos son mucho más potentes y agresivas. En nuestro centro, la actitud terapéutica ha cambiado. La incorporación del micofenolato mofetil nos ha permitido eliminar los corticoides entre 3 y 6 meses postrasplante en aquellos pacientes que identificamos con bajo riesgo inmunológico (ningún episodio de rechazo superior a 2 según la clasificación de la ISHLT en las 7 primeras biopsias) y a los 6-12 meses postrasplante en los de medio riesgo (un episodio superior a 2, sin clínica y con buena respuesta al tratamiento IV de corticoides). Continuamos sin utilizar terapia de inducción, reservando los nuevos anticuerpos monoclonales anti-receptor IL-2 para casos de insuficiencia renal importante en que consideramos oportuno una introducción tardía de los inhibidores de la calcineurina.

.....

Gregorio Rábago, Jesús Herreros

Servicio de Cirugía Cardiovascular

Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante hepático

Después del primer año postrasplante hepático, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes están más amenazadas por los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores que por el riesgo de rechazo del injerto, lo cual ha planteado la posibilidad de disminuir la inmunosupresión de mantenimiento a largo plazo.

En la actualidad, el trasplante hepático es el tratamiento más eficaz de algunas enfermedades hepáticas tanto crónicas como agudas en fase terminal. La supervivencia de los receptores ha aumentado exponencialmente, lo que ha condicionado la aparición o el empeoramiento

La experiencia acumulada sugiere que en el trasplante hepático la retirada de esteroides no se asocia a una mayor incidencia de rechazo crónico, ni de pérdida de injertos o de pacientes.

de una serie de patologías asociadas al trasplante y secundarias a los fármacos inmunosupresores. Estos efectos adversos incluyen tanto los relacionados con la inmunosupresión en sí, infecciones y neoplasias *de novo*, como los efectos secundarios de los fármacos utilizados. Este hecho puede

condicionar una excelente función del órgano trasplantado, pero la aparición de nuevas patologías puede llegar a producir grados indeseables de incapacidad más o menos graves.

Después de casi 40 años de experiencia clínica en el campo del trasplante de órganos, aún no hay un acuerdo sobre la pauta inmunosupresora óptima para la prevención del rechazo. El tratamiento ideal pretende un equilibrio entre la prevención del rechazo y la aparición de efectos adversos secundarios al uso de los fármacos inmunosupresores que pueden alterar la calidad de vida e incluso la supervivencia de los receptores de un trasplante hepático. Con esta intención se desarrollaron las pautas de inducción de triple y cuádruple terapia, que combinan diferentes fármacos inmunosupresores para alcanzar un buen nivel inmunosupresor pero con dosis menores de cada uno de ellos. Estas pautas tienen sus detractores, que argumentan un aumento de la incidencia de infección y neoplasias *de novo* postrasplante. Pero el hecho de que después del primer año postrasplante la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes trasplantados están más amenazadas por los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores que por el riesgo de

rechazo del injerto ha planteado la posibilidad de disminuir la inmunosupresión a largo plazo.

COMPLICACIONES DE LA ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES

A pesar de que la actividad inmunosupresora de los esteroides no es del todo conocida, estos fármacos han formado parte de la mayoría de las pautas inmunosupresoras. Los esteroides tienen una actividad antiinflamatoria e inmunosupresora inespecífica, pero el sistema inmunitario no es el único afectado por la acción de estos fármacos.

Casi todas las células de nuestro organismo expresan receptores para estas hormonas, causa de efectos secundarios indeseables. Los esteroides clásicamente utilizados en dosis altas en el postrasplante inmediato o durante los episodios de rechazo agudo, con reducciones graduales posteriores durante un período más o menos prolongado, se han relacionado con la patogénesis de la enfermedad ósea postrasplante, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, cataratas, psicosis e hiperglucemia.

La pérdida de masa ósea en los primeros meses postrasplante relacionada con la falta de actividad y el uso de esteroides, asociada a la osteoporosis que acompaña a la hepatopatía crónica, es causa de fracturas osteoporóticas en los pacientes sometidos a un trasplante hepático. De la misma manera, la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la hipercolesterolemia son las causas fundamentales de los accidentes cardio-cerebrovasculares que sufren estos pacientes. Y el tratamiento con esteroides aumenta la replicación viral de los pacientes trasplantados por hepatopatías de origen vírico (virus de hepatitis B y C), acelerando la recurrencia de la enfermedad en el hígado trasplantado, que en algunos casos progresa rápidamente a cirrosis, con la consiguiente pérdida del injerto.

JUSTIFICACIÓN Y RESULTADOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN SIN ESTEROIDES

Aunque los injertos hepáticos tienen una susceptibilidad al rechazo similar a los injertos renales, el hígado disfruta de muchas ventajas inmunológicas con respecto a otros órganos trasplantados. Entre tales ventajas se incluyen una resistencia relativa al daño mediado por anticuerpos, una baja incidencia de rechazo crónico, una buena respuesta al tratamiento en el rechazo agudo e incluso la posibilidad de rescate o de reversibilidad tras un rechazo crónico. Desde un punto de vista inmunológico, no se conocen las razones por las cuales el hígado disfruta de estas ventajas, pero lo más probable es que sean multifactoriales.

Actualmente, los protocolos clínicos de inmunosupresión en el campo del trasplante hepático se basan prin-

principalmente en el uso de los inhibidores de la calcineurina: la ciclosporina microemulsionada y el tacrolimus. La dosis óptima y la duración del tratamiento con esteroides después de un trasplante hepático no están bien definidas, siendo un tema de debate. Incluso, en ocasiones se pone en duda la necesidad de tratar con dosis altas de esteroides algunos cuadros de rechazo agudo que responden a una manipulación de la inmunosupresión basal. Las teóricas ventajas inmunológicas de las que disfrutaban los injertos hepáticos junto con el descubrimiento de estos fármacos inmunosupresores más potentes pero más específicos han estimulado el desarrollo de pautas de inmunosupresión con dosis bajas o sin esteroides, con el propósito de disminuir los efectos secundarios de éstos. La retirada de los esteroides en períodos variables después del trasplante hepático, ensayada en la práctica pediátrica en un principio, es en la actualidad una maniobra común en el manejo de estos pacientes en la mayoría de centros, y tiene mejores resultados que en otros tipos de trasplantes.

La experiencia acumulada sugiere que la retirada de esteroides no se asocia a una mayor incidencia de rechazo crónico. De la misma manera, múltiples estudios han demostrado que la retirada de esteroides no aumenta la pérdida de pacientes ni de injertos.

MOMENTO DE RETIRADA DE LOS ESTEROIDES

La retirada de los esteroides puede ser precoz (<6 meses) o tardía (>6 meses), habiéndose realizado estudios con diferentes regímenes de inmunosupresión (monoterapia, doble o triple terapia). En una revisión de 12 estudios no controlados y de 4 estudios controlados y randomizados, con un total de 900 pacientes, publicados en esta última década sobre la retirada de los esteroides de la pauta de inmunosupresión, se observa que el objetivo se consiguió con éxito en aproximadamente el 85% de los pacientes.

Los estudios no controlados muestran una incidencia de rechazo agudo que oscila entre el 5 y el 15% tras la retirada de esteroides en pacientes con función hepática estable, aunque los episodios de rechazo son fácilmente controlados tras el tratamiento con dosis altas de esteroides o con la reintroducción de los mismos.

Los estudios controlados con una incidencia de rechazo de alrededor del 6% tras la retirada de esteroides, sin diferencias significativas con respecto a los grupos controles, han confirmado la impresión de los estudios anteriores en el sentido de que la retirada de aquellos no se asocia a un aumento en la incidencia de rechazo agudo. Resultados preliminares de algunos estudios prospectivos y randomizados concluyen que la retirada precoz (15 días) e incluso la ausencia de esteroides en la pauta de inducción de la inmunosupresión no se relaciona con un aumento en la incidencia de rechazo agudo ni de rechazo agudo refractario al tratamiento.

EFFECTO SOBRE LAS COMPLICACIONES METABÓLICAS E INFECCIOSAS

Tras la retirada de los esteroides se ha evidenciado una dramática mejoría en la incidencia y severidad de la hipertensión independientemente del régimen inmunosupresor utilizado. De la misma manera, la mayoría de estudios concluyen que con esta política se consigue una disminución de la hipercolesterolemia y una reducción o un mejor control de la diabetes y de la obesidad postrasplante. Disminuyendo estas complicaciones metabólicas se reducen los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, que en algunos estudios es la segunda causa de mortalidad tardía tras el trasplante hepático. Además de estas ventajas, la retirada precoz de los esteroides en el trasplante hepático disminuye la incidencia de infecciones y, probablemente por los efectos de los esteroides sobre la replicación viral, previene o retrasa la recidiva de las hepatitis postrasplante.

Las teóricas ventajas inmunológicas del injerto hepático y la disponibilidad de nuevos inmunosupresores han estimulado el desarrollo de pautas de inmunosupresión con dosis bajas o libres de corticoides.

CONCLUSIONES

Si bien la decisión de retirar un componente de la pauta de inmunosupresión en un paciente estable y con una buena función hepática no puede ser tomada alegremente, está ampliamente aceptado que la retirada de esteroides en pacientes con una función hepática normal y con unos niveles estables de ciclosporina microemulsionada o de tacrolimus es segura, reduciéndose significativamente las complicaciones secundarias al uso de estos fármacos sin afectar la supervivencia del injerto o del paciente. Aunque algunas experiencias recientes concluyen que puede realizarse el trasplante hepático sin el uso de esteroides en el postoperatorio inmediato, se trata de resultados preliminares y deben ser confirmados en estudios controlados con un mayor número de pacientes.

.....
Joan Fabregat

Unitat de Trasplantament Hepàtic
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante renal

La experiencia en trasplante renal en los últimos 15 años sugiere que los riesgos de la retirada de esteroides en los pacientes tratados con ciclosporina superan los posibles beneficios en una importante minoría. La utilización de los nuevos inmunosupresores y de combinaciones de los mismos permitirá disminuir la utilización de esteroides en el trasplante renal.

Los beneficios de la inmunosupresión sin esteroides son mayores si no se utilizan en ningún momento o se retiran precozmente.

La introducción de la ciclosporina en el tratamiento inmunosupresor del trasplante renal condujo a una drástica reducción en la cantidad de corticoides utilizados, lo que deparó una disminución de la morbilidad y mortalidad producidas por éstos. Sin embargo, los esteroides continúan siendo necesarios, a dosis menores, en la mayoría de los trasplantes, a pesar de ser responsables de diversos efectos secundarios: infecciones, aumento de peso, rasgos cushingoides, cataratas, miopatía,

trastornos digestivos, dermatológicos, psicológicos y óseos. Además, el tratamiento con esteroides incrementa el riesgo cardiovascular, la principal causa de morbilidad y mortalidad postrasplante, al producir hipertensión, hiperlipemia e intolerancia a los hidratos de carbono. Aunque la ciclosporina permite ahorrar esteroides, los trasplantes renales tratados con ciclosporina y dosis bajas de esteroides siguen presentando un mayor riesgo cardiovascular, quizá por el efecto de la ciclosporina favorecedor de la hipertensión, la hiperlipemia y la intolerancia a la glucosa. Eliminar los efectos a largo plazo de los esteroides, evitando su uso o suspendiéndolos tras el trasplante, es un objetivo clave al diseñar los nuevos protocolos de inmunosupresión. Sin embargo, los beneficios de la retirada de esteroides deben sopesarse contra el riesgo de promover rechazo agudo o crónico.

MOMENTO DE RETIRADA DE LOS ESTEROIDES

En los trasplantes renales tratados con ciclosporina se han utilizado dos estrategias para eliminar esteroides: 1) evitar el uso de esteroides desde el momento del trasplante y 2) retirar los esteroides algún tiempo después del trasplante. Los estudios de monoterapia con ciclosporina han demostrado que muchos pacientes se pueden trasplantar con éxito sin usar esteroides y que los que no reciben esteroides

tienen menor mortalidad y morbilidad a largo plazo. Sin embargo, entre un 45% y un 66% requieren la adición de esteroides por rechazo agudo, aunque éste suele ser fácil de detectar y, generalmente, reversible.

La estrategia más habitual consiste en suspender los esteroides algún tiempo tras el trasplante. La retirada precoz de esteroides, en los primeros 3 meses, se asocia con tasas de rechazo agudo comparables a las observadas con monoterapia con ciclosporina. La retirada tardía de esteroides parece más segura, pudiendo mantenerse sin esteroides aproximadamente

el 80% de los pacientes, si se efectúa a partir de los 6 meses, aunque un 29% sufra al menos un episodio de rechazo agudo. Cuando los esteroides se retiran en las 2 primeras semanas del trasplante, la incidencia de rechazo agudo alcanza un 81%, pero tal complicación desciende al 14-24% cuando se retiran a los 3 meses y se reduce al 0-12% al año.

Desafortunadamente, retrasar la retirada de esteroides puede disminuir alguno de sus potenciales beneficios. Por ejemplo, la osteopenia inducida por esteroides progresa en los primeros meses del trasplante y puede no mejorar si se retiran de forma tardía. De la misma manera, las cataratas se forman al inicio del trasplante, coincidiendo con las dosis más elevadas de esteroides.

BENEFICIOS DE LA RETIRADA DE ESTEROIDES

Los esteroides contribuyen a la osteopenia postrasplante, por lo que la densidad ósea es más alta en los pacientes a los que se les suspenden los esteroides.

La hipertensión, que aparece en más de un 50% de los trasplantes renales, desciende en aquellos a los que se les suspenden los esteroides, así como el número de antihipertensivos administrados.

Hasta un 80% de trasplantados renales presentan hiperlipemia. En los tratados con ciclosporina, la retirada de esteroides se acompaña de un descenso de un 20% del colesterol total, aunque también descienden las HDL, sin que quede claro el beneficio global de cara al riesgo cardiovascular.

En los trasplantados con diabetes mellitus previa, la retirada de esteroides se acompaña de una reducción de los requerimientos de insulina. En los pacientes con diabetes mellitus postrasplante, la retirada de esteroides mejora el control glucémico y permite a muchos pacientes evitar el uso de insulina e hipoglucemiantes orales.

RIESGOS DE LA RETIRADA DE ESTEROIDES

Desgraciadamente, los estudios publicados que describen los riesgos de la inmunosupresión libre de esteroides varían ampliamente en la selección de

pacientes, momento y velocidad de la retirada de esteroides, inmunosupresión residual, duración del seguimiento y definición de retirada de esteroides “con éxito”. Los resultados de un metaanálisis de 7 ensayos prospectivos randomizados en pacientes tratados con ciclosporina sugieren que la inmunosupresión libre de esteroides se asocia con un riesgo incrementado de rechazo agudo: la incidencia global de rechazo agudo era de un 48% en los pacientes libres de esteroides y de un 30% en los tratados con esteroides, sin encontrar diferencias significativas en la supervivencia del injerto o del paciente. En un ensayo randomizado más reciente, ni en el grupo control ni en el de retirada de esteroides aparecieron rechazos agudos, pero la función renal empeoró más en el grupo sin esteroides. En general, en los estudios en que la retirada de esteroides se produce más tarde, más despacio y con mejores pacientes (creatininas más bajas y menor número de rechazos agudos previos) los resultados son mejores. Así, en un estudio randomizado, en 88 pacientes con primer trasplante renal y con creatinina plasmática menor de 160 mmol/litro no hubo diferencias significativas en la tasa de rechazo agudo entre los grupos con y sin esteroides.

Se han reconocido varios factores que incrementan el riesgo de rechazo agudo tras la retirada de esteroides: la retirada precoz (el momento de retirada de los esteroides es el predictor clínico de rechazo más importante), una creatinina basal elevada, el descenso rápido de las dosis, el rechazo agudo previo, el uso de dosis bajas de ciclosporina y la edad pediátrica. Ni el sexo, ni los anticuerpos pretrasplante, ni el número de *mismatch*, ni el tipo de donante, ni la necrosis tubular, ni la diabetes ni otras patologías del receptor intervienen como factores predictores del curso tras la retirada de esteroides. Tampoco hay ningún marcador inmunológico eficaz para conocer en qué pacientes se pueden retirar los esteroides con seguridad, aunque recientemente se han presentado resultados prometedores con la medición del número de precursores de linfocitos T citotóxicos donante-específicos en pacientes a los que se les iba a reducir la inmunosupresión sustituyendo la ciclosporina por azatioprina o micofenolato mofetil.

Hasta el momento, no hay evidencia de que evitar o suspender los esteroides aumente el riesgo de rechazo crónico. Con los datos del *Collaborative Transplant Study* (CTS), Opelz analizó retrospectivamente la influencia de los regímenes inmunosupresores en la supervivencia del injerto a largo plazo en más de 12.000 trasplantados renales de donante cadáver que recibieron inicialmente ciclosporina, azatioprina y esteroides. La supervivencia del injerto a los 5 años fue mejor en el grupo de pacientes a los que se habían retirado los esteroides en el primer año postrasplante (87%) que en los que seguían en triple terapia (76%) o

con ciclosporina y esteroides (79%), pero estos resultados podrían estar influidos por un sesgo en la selección de los pacientes.

De forma inversa a los resultados de los registros, como el CTS, los estudios randomizados de suspensión de esteroides en pacientes tratados con ciclosporina sugieren que tienen un efecto beneficioso en el pronóstico del injerto a largo plazo. Así, el estudio multicéntrico de Canadá demostró una mejor supervivencia a los 5 años (85%) en los pacientes que continuaron con prednisona con respecto a los que se les retiró a los 3 meses (73%); las curvas de supervivencia comenzaban a separarse después de 1,5-2 años, sugiriendo un efecto beneficioso de los esteroides a largo plazo. De forma similar, otros estudios concluyen que la retirada de esteroides se asocia al deterioro de la función renal y, además, parece relacionarse con una mayor incidencia de fibrosis intersticial o proteinuria, ambos marcadores de rechazo crónico.

En los pacientes que reciben ciclosporina, las tasas de rechazo son mayores si los esteroides se retiran precozmente.

NUEVOS INMUNOSUPRESORES

La experiencia publicada de retirada de esteroides en pacientes tratados con regímenes inmunosupresores con tacrolimus, micofenolato mofetil, sirolimus o anticuerpos monoclonales anti-receptor IL-2 (anti-CD25) es limitada. Aunque hay pocos estudios concluyentes, se piensa que las combinaciones de los nuevos inmunosupresores permitirán reducir o evitar el tratamiento con esteroides.

Tacrolimus

El grupo de Pittsburgh ha analizado de forma retrospectiva si el uso de tacrolimus, solo o con azatioprina, permite retirar los esteroides tras el trasplante renal. La retirada de esteroides se logró con éxito en un 76% de 397 pacientes con trasplante renal. Hasta el momento no hay ensayos clínicos controlados que demuestren que tacrolimus sea más eficaz que ciclosporina para facilitar la retirada de esteroides, aunque en algunos registros se refleja que los pacientes tratados con tacrolimus están más libres de esteroides (60% al año) que los tratados con ciclosporina (15%).

Micofenolato mofetil

La reducción significativa en la incidencia de rechazo agudo en los pacientes con trasplante renal tratados con ciclosporina y micofenolato mofetil ha impulsado a algunos investigadores a suspender los esteroides en los pacientes tratados con esta combinación. La mayoría de los estudios realizados hasta ahora son no controlados, no randomizados y con pocos pacientes.

RECOMENDACIONES

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con los esteroides (diabéticos, añosos, portadores de virus de hepatitis, pacientes con osteoporosis o patología cardiovascular previa) son los que más se pueden beneficiar de su retirada. Parece aconsejable mantener los esteroides en los pacientes con anticuerpos preformados, con rechazo acelerado, con retraso en la recuperación de la función renal y, quizás, en aquellos con enfermedades renales con mecanismo autoinmune. También se aconseja reintroducir esteroides en los pacientes con más de un episodio de rechazo agudo tras la retirada. La retirada tardía de esteroides debe intentarse en los pacientes con buena función renal, estable, sin historia de episodios de rechazo severos ni recurrentes. Los esteroides se deben reducir gradualmente, manteniendo dosis adecuadas del resto de inmunosupresores. Las nuevas asociaciones de inmunosupresores deberían ayudar a reducir aún más las dosis de esteroides.

En 1997, Grinyó publicó su experiencia preliminar en 26 trasplantes renales tratados con ciclosporina, micofenolato mofetil y retirada de esteroides entre el 4º y el 30º mes postrasplante. Tras 10 meses de seguimiento, no había habido ningún rechazo agudo, la creatinina permanecía estable y el colesterol y la tensión arterial habían descendido.

Dos ensayos multicéntricos, randomizados, con retirada de esteroides a los 3 meses y tratamiento con ciclosporina y micofenolato mofetil confirman

Distintas combinaciones de inmunosupresores pueden mostrarse más “ahorradoras de esteroides” que la ciclosporina y facilitar la utilización de inmunosupresión sin esteroides con mayor seguridad.

la seguridad de retirar los esteroides con este régimen inmunosupresor. Aunque a los 12 meses de seguimiento las tasas de rechazo agudo eran mayores en los grupos sin esteroides (25% y 31%) que en los grupos control (15% y 10%), no hubo diferencia

en la supervivencia del injerto y el paciente al año ni en la función renal, y en los grupos sin esteroides se redujo la tensión arterial y el colesterol, además de mejorar la densidad ósea.

También la combinación de tacrolimus y micofenolato mofetil parece prometedora para conseguir evitar los esteroides. Grewal reportó un estudio prospectivo, no randomizado, en 27 pacientes tratados con tacrolimus y micofenolato mofetil con suspensión de esteroides a la semana con sólo 7 rechazos (26%) y con una supervivencia del injerto y paciente del 100%.

Sirolimus

El grupo de Kahan ha analizado de forma retrospectiva 110 pacientes incluidos en ensayos clínicos con sirolimus y ciclosporina con retirada de esteroides entre las semanas 1 y 104. Tras 22 meses de

seguimiento, un 76% permanecía libre de esteroides y sólo había habido 2 rechazos agudos (en pacientes con retirada de esteroides antes de 1 mes). Un reporte preliminar indica que los esteroides pueden retirarse con éxito a las 4-8 semanas del trasplante en pacientes en tratamiento con ciclosporina y sirolimus, con la aparición de un episodio de rechazo agudo sólo en uno de los 28 pacientes incluidos.

Anticuerpos monoclonales anti-receptor IL-2 (anti-CD25)

Landsberg ha presentado los resultados de un ensayo canadiense para evitar completamente la utilización de esteroides tratando a los pacientes con Zenapax® (daclizumab), micofenolato mofetil y ciclosporina. Un 25% presentaron un episodio de rechazo agudo tras un año de seguimiento, sin que se perdiera ningún injerto por rechazo. La supervivencia del paciente al año fue del 95% y la del injerto, del 89%.

Se ha realizado un estudio multicéntrico, randomizado, con Simulect® (basiliximab), ciclosporina, micofenolato mofetil y retirada de esteroides al 5º día, que está en fase de seguimiento. Hasta el momento, aunque en el grupo sin esteroides hay más rechazos agudos al 6º mes (20% *versus* 10%), éstos han sido leves y con buena respuesta al tratamiento, y la función renal permanece igual.

Estos estudios preliminares apoyan la idea de que algunas combinaciones de los nuevos inmunosupresores aumentarán la seguridad de la inmunosupresión libre de esteroides, una hipótesis que tendrá que certificarse en los ensayos clínicos que están en marcha o se están planificando.

.....
Emilio Rodrigo, Manuel Arias
 Servicio de Nefrología
 Hospital Marqués de Valdecillas, Santander

Además del efecto de los esteroides sobre el riesgo cardiovascular y como facilitadores de infección, comunes ambos con la población adulta, la acción de estos fármacos sobre la placa de crecimiento óseo en el niño repercute en su crecimiento y talla final. El retraso de talla que la enfermedad renal determina ya en fases previas a la insuficiencia renal terminal se incrementa en el período de diálisis, y el trasplante, pese a conseguir un adecuado funcionalismo renal, no siempre permite un normal crecimiento corporal, mucho menos una aceleración de crecimiento que logre la recuperación de talla. De hecho, en series históricas se ha constatado que sólo un tercio de los niños trasplantados alcanzan una talla adulta normal. Todo ello justifica los esfuerzos para la supresión de los esteroides en el esquema terapéutico postrasplante del niño.

INMUNOSUPRESIÓN CON DOSIS BAJAS DE ESTEROIDES

Una primera opción ensayada fue la corticoterapia en días alternos. En un reciente estudio controlado de trasplante pediátrico, con seguimiento mínimo de 1 año, Broyer demuestra la mayor velocidad de crecimiento en niños tratados con corticoterapia alterna y su no repercusión en la supervivencia del injerto. Lo mismo se constata a partir de los resultados del NAPRTCS, aunque sus datos son retrospectivos y sobre pacientes seleccionados según su función renal. No obstante, son numerosos los grupos de trasplante pediátrico que manifiestan sus dudas sobre esta opción terapéutica, por su posible relación con una peor función renal a largo plazo, sin descartar completamente que tal vez esté mediada por un elevado porcentaje de mala cumplimentación terapéutica.

INMUNOSUPRESIÓN LIBRE DE ESTEROIDES

La introducción en los últimos años de nuevos y más potentes inmunosupresores ha incitado a intentar, con supuesta mayor seguridad, la retirada de los esteroides. Si bien la experiencia en adultos es amplia, existen menos estudios en series pediátricas y se refieren generalmente a un escaso y seleccionado número de pacientes. La exclusión de los esteroides de inicio, postulada por algunos autores como de mayor seguridad, ha demostrado en niños hasta un 88% de rechazos agudos. Protocolos de inmunosupresión que incluyen ciclosporina, azatioprina y esteroides evidencian que la supresión de esteroides determina episodios de rechazo agudo o incremento progresivo de la creatinina, aun cuando se realice una selección de pacientes basada en biopsias programadas previas a la retirada.

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante renal pediátrico

Sólo un tercio de los niños trasplantados alcanza una talla adulta normal, hecho que justifica los esfuerzos para la supresión de los esteroides en el postrasplante.

NUEVOS INMUNOSUPRESORES

La incorporación del tacrolimus a los esquemas de inmunosupresión parece ofrecer una mayor seguridad a la supresión de los esteroides. No obstante, en la experiencia de Pittsburgh, aunque hasta dos tercios de los niños quedan libres de esteroides entre los 6-12 meses postrasplante, el porcentaje de rechazos es elevado (44%); además, casi la mitad de los niños de la serie han sido trasplantados con injertos de donante vivo emparentado.

El uso del micofenolato mofetil ha supuesto también una esperanza en la línea de reducción de esteroides. No existen datos definitivos en niños, pero los estudios en adultos, sin embargo, no parecen confirmar estas expectativas.

Otros posibles esquemas terapéuticos, como sirolimus o rapamicina, inducción con anticuerpos monoclonales anti-receptores IL-2 (anti-CD25), ya sea Simulect® (basiliximab) o Zenapax® (daclizumab), mizoribina, etc., son actualmente objeto de ensayos clínicos. Algunos datos preliminares parecen dar cuenta de una esperanzadora contribución a la reducción de esteroides.

Los nuevos inmunosupresores pueden determinar que la retirada de los esteroides en el trasplante renal pediátrico sea segura.

CONCLUSIÓN

Existe, potencialmente, un grupo de pacientes hiporrespondedores en los que se podrían suprimir los esteroides. El problema actual es la falta de un marcador que pueda identificar a esta subpoblación. En tanto no se disponga del mismo, la supresión de esteroides en niños carece de seguridad y debería sólo intentarse en casos muy seleccionados.

.....
J. Simón, I. Zamora
 Servicio de Nefrología Pediátrica
 Hospital Infantil La Fe, Valencia

Inmunosupresión libre de esteroides en el trasplante hepático pediátrico

Los corticoides a dosis altas determinan un déficit permanente de talla en los niños receptores de un injerto hepático.

El objetivo del trasplante hepático es conseguir la supervivencia del paciente. Sin embargo, el contexto actual del trasplante, en el que la supervivencia ha pasado a ser la norma, obliga a considerar aspectos relacionados con la calidad de vida. El efecto tóxico de los inmunosupresores utilizados es el determinante casi único de la morbilidad a largo plazo. El debate respecto al mantenimiento o la retirada de esteroides se plantea una vez superado el postoperatorio precoz.

Las publicaciones reflejan que el cambio respecto a la inmunosupresión tradicional se ha realizado a tiempos muy variables después del trasplante y en

La retirada de corticoides pasado el primer año no consigue mejorar la talla.

grupos seleccionados de individuos caracterizados por haber presentado una evolución del injerto sin incidencias. La generalización de una actitud como mejor

opción se ve limitada, más aún cuando no se han realizado estudios randomizados que permitan comparar ventajas e inconvenientes.

PROBLEMAS DE LA CORTICOTERAPIA EN NIÑOS

El tratamiento con corticoides se acompaña de efectos adversos, pero la intensidad depende de la dosis y pauta de administración.

En administración diaria y a dosis elevada, propia del período postrasplante inicial, los corticoides producen un cese en el crecimiento lineal que determinará un déficit permanente de talla. En muchos programas hay paso a días alternos desde el 6º-12º mes y reducción pasiva de dosis debida a la ausencia de modificaciones a pesar de un peso ascendente del niño. El crecimiento mejora hasta ser como media normal a partir del tercer año.

Es común la falta de demostración de una correlación entre la dosis de esteroides y la velocidad de crecimiento. Sin duda, es un factor implicado pero no el único que afecta el crecimiento. También influyen, retrasando el crecimiento, tanto la edad (mayor de 2 años) como el diagnóstico previo (fallo hepático agudo) y el estado nutricional pretrasplante (mejor).

Muchos niños reciben a largo plazo esteroides a dosis cercanas a la producción endógena teórica de cortisol, pero hay variaciones individuales en el metabolismo

que pueden explicar que en algunos niños ocurra todavía interferencia del crecimiento y el desarrollo puberal.

INMUNOSUPRESIÓN LIBRE DE ESTEROIDES

El deseo de suprimir sus efectos sobre la talla es el principal impulsor de terapéuticas sin esteroides. La retirada tras varios años de doble terapia no se acompaña de beneficios significativos sobre el crecimiento en

comparación con los que siguen recibiendo esteroides a dosis bajas y días alternos, ya que en estos últimos el crecimiento y el aspecto corporal se alteran poco. La retirada de esteroides en un paciente estable tras muchos años se plantea para paliar un efecto concreto (por ejemplo, evitar la progresión de una catarata o el mal crecimiento) o más desde un punto de vista teórico (pueden no ser necesarios).

Sobre la base de la experiencia publicada, no hay duda de que pasado el primer año hasta un 70% de pacientes pueden mantenerse en monoterapia con tacrolimus sin un mayor riesgo de rechazo. La experiencia de monoterapia con ciclosporina es menor en niños, pero suficiente según los grupos ingleses.

Dado que el beneficio que se pretende es mejorar la talla, la retirada pasado el primer año no consigue este objetivo. Un abordaje posible es buscar el paso a días alternos alrededor del 3º mes; otra opción es su retirada total a partir del 3º mes. En el caso de inmunosupresión primaria con tacrolimus, los grupos japoneses siguen la retirada precoz de esteroides con éxito. En la experiencia de Pittsburgh, no reciben esteroides un 50% al 6º mes y un 70% al año. En el programa de Birmingham, la retirada precoz con inmunosupresión basada en ciclosporina también es bien tolerada. Solamente este último grupo ha descrito con detalle el crecimiento, con la peculiaridad de que los niños recibían un apoyo nutricional enteral postrasplante. Llama la atención que el crecimiento, aunque mejor al observado bajo corticoterapia mantenida, puede no ser adecuado en los dos primeros años.

CONCLUSIÓN

La actitud de retirada de esteroides es justificable pero debe ser coherente para que la inmunosupresión que reciba el paciente no implique más toxicidad que en las pautas de doble terapia. No sería justificable la monoterapia en caso de precisar niveles de ciclosporina o tacrolimus superiores a los utilizados en pautas de doble terapia.

.....
Paloma Jara

Unidad de Hepatología
Hospital Infantil La Paz, Madrid

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que se asocia histológicamente a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y afecta al 1% de la población mayor de 65 años. Su causa es desconocida y origina invalidantes trastornos motores que desembocan a largo plazo en incapacidad motora, encamamiento, demencia y muerte por infecciones recurrentes. Los síntomas motores propios de la enfermedad son rigidez muscular, hipertonía, dificultad en iniciar los movimientos (acinesia), lentitud de movimientos (bradicinesia), pobre expresión facial (amimia), temblor en reposo, etc. Los reflejos sensoriomotores se encuentran también gravemente afectados. La sintomatología de la enfermedad aparece cuando la pérdida neuronal en la sustancia negra supera el 85%. Por tanto, se cree que evoluciona a lo largo de la vida y que existen mecanismos compensadores que retrasan la aparición de la sintomatología. De hecho, en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra aparecen depósitos anormales, tales como los cuerpos de Lewy, que indican un proceso neurodegenerativo progresivo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En los años setenta se descubrió el efecto beneficioso, espectacular, de la levodopa (L-dopa) en la enfermedad de Parkinson. La levodopa es la molécula precursora de la dopamina y, a diferencia de ésta, puede atravesar la barrera hematoencefálica y ser captada por las terminaciones neuronales que aún quedan en el estriado (y probablemente la glía), las cuales la transforman en dopamina. Por tanto, el déficit dopaminérgico intraestriatal se ve muy compensado. La gran mejoría se explica por el hecho de que la dopamina actúa como un neuromodulador, que confiere un "tono" al tejido estriatal, más que como neurotransmisor rápido a nivel sináptico. Actualmente la levodopa se asocia a otros fármacos que mejoran su biodisponibilidad. Así, se hace uso de inhibidores periféricos de las enzimas L-dopa descarboxilasa y de la catecol-O-metiltransferasa, que activan la levodopa circulante convirtiéndola en dopamina y 3-O-metiltransferasa, de modo que su inhibición farmacológica facilita que una mayor cantidad de levodopa alcance el tejido cerebral. También se emplean neuroprotectores como la selegilina que se cree retrasan el deterioro neuronal, o fármacos agonistas dopaminérgicos, para reducir la dosis de levodopa, y anticolinérgicos, pues existe una hiperactividad colinérgica en el estriado parkinsoniano.

Eficacia antiparkinsoniana de trasplantes de paraganglio carotídeo y aórtico abdominal

El Premio 1999 al mejor artículo publicado sobre trasplante convocado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya fue otorgado al Prof. Emilio Fernández Espejo por su trabajo *Cellular and Functional Recovery of Parkinsonian Rats after Intrastriatal Transplantation of Carotid Body Cell Aggregates* publicado en *Neuron*, Vol 20, 197-206, febrero 1999, que se resume a continuación.

Desgraciadamente, la levodopa no frena el curso de la enfermedad y su eficacia disminuye con el tiempo, produciéndose modificaciones en su respuesta terapéutica, tales como episodios *off* (inactividad del fármaco), deterioros de fin de dosis (*wearing off*) o discinesias. La ineficacia del fármaco se debe principalmente a la degeneración y muerte progresiva de las fibras intraestriatales que transforman la levodopa. Por esta razón, se ensayan otras terapéuticas alternativas a la farmacológica, entre las que destacan las de naturaleza quirúrgica lesional o estimuladora o basada en injertos celulares.



Dr. Emilio Fernández Espejo

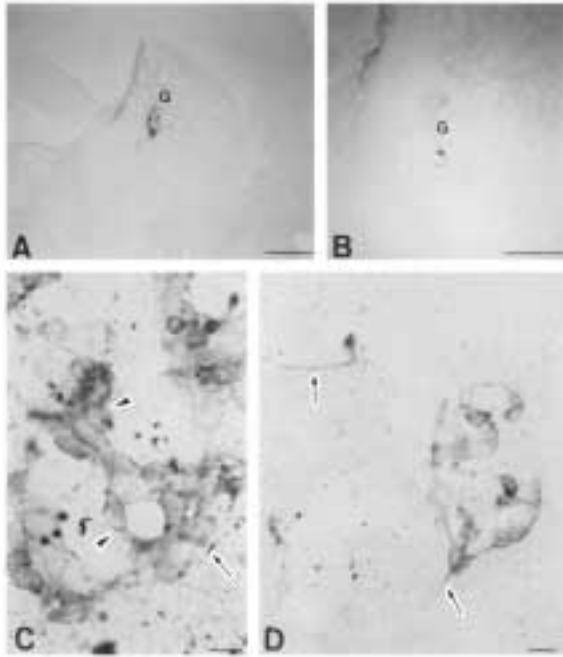
TERAPIAS ANTIPARKINSONIANAS MEDIANTE TRASPLANTES DE CÉLULAS SECRETORAS DE DOPAMINA

La razón del uso de trasplantes es sencilla. La levodopa mejora espectacularmente la enfermedad porque se convierte en dopamina, pero su eficacia disminuye por la progresiva pérdida de las células que transforman la levodopa en dopamina. Por tanto, ¿por qué no injertar células secretoras de dopamina que sobrevivan en el estriado a largo plazo, con el fin de restaurar el "tono" dopaminérgico de un modo permanente? (Yurek y Sladek, 1990).

Desde los años ochenta se han realizado ensayos a nivel preclínico, y en algunos casos clínico, con distintos tipos celulares, como células de médula adrenal, células mesencefálicas fetales humanas y de cerdo, fibroblastos modificados genéticamente para que produzcan dopamina, etc. Estos trasplantes muestran una serie de inconvenientes importantes, como son alta mortalidad celular, necesidad de inmunosupresión, baja secreción de dopamina *in vivo*, etc. (Perlow et al., 1979; Freed et al., 1981; Björklund et al., 1982; Backlund et al., 1985; Brundin et al., 1987; Lindvall et al., 1987; Madrazo et al., 1987; Peterson et al., 1988; Kordower et al., 1995).

TRASPLANTE CON CÉLULAS GLÓMICAS O DE PARAGANGLIO CAROTÍDEO

Junto con los equipos de los Dres. José López Barneo y José A. Armengol de la Facultad de Medicina de Sevilla, decidimos utilizar como trasplante células glómicas del cuerpo carotídeo con el fin de intentar superar los inconvenientes usualmente encontrados con otros tipos celulares. Así, las cé-



Imágenes de inmunohistoquímica de tirosina-hidroxilasa (TH), la enzima sintetizadora de dopamina. Las imágenes A y B muestran trasplantes de células glómicas (G) en estriado denervado, con clara positividad TH del trasplante y de la zona adyacente, indicativa de reinervación. Las imágenes C y D muestran glomérulos de células glómicas (puntas de flecha) a los tres meses del trasplante, con apariencia normal, clara positividad a TH, como asimismo procesos neuríticos que emergen de las células (flechas).

lulas glómicas son sensibles y resistentes a la hipoxia, estímulo que induce la liberación de dopamina. Una de las principales causas de mortalidad celular en los trasplantes es la hipoxia en el tejido cerebral, debido al gran consumo de oxígeno por las neuronas. Por tanto, creíamos que en el caso de las células glómicas este hecho sería una ventaja, más que un inconveniente. Además, podrían utilizarse células del propio receptor, pues la extirpación de un cuerpo carotídeo no produce alteraciones fisiológicas (el otro paraganglio compensa el déficit), evitándose la mortalidad celular por rechazo.

Las células se encuentran asociadas en glomérulos rodeados de células de sostén tipo II, de probable origen glial, y de tejido conectivo muy vascularizado, y presentan una maquinaria celular bastante sutil tendente a la liberación de dopamina. Dicha maquinaria se afecta seriamente tras una agresión enzimática. Por tanto, se decidió emplear el tejido en forma de agregados celulares, o sea, sometiendo a un tratamiento enzimático suave. Esto tiene diversas ventajas: a) mantiene el fenotipo normal de las células glómicas, asociadas en glomérulos; b) mantiene la relación intercelular con las células tipo II, y c) disminuye el tejido conectivo, facilitando la implantación celular. A este respecto, a finales de los ochenta se ensayó en la Universidad de Rochester, Estados Unidos, la eficacia de trasplantes de células glómicas dispersas. Los resultados fueron bastante desalentadores, probablemente debido a la fuerte agresión enzimática necesaria para la dispersión celular.

Para la experimentación se empleó el modelo de Parkinson en ratas, basado en la lesión unilateral de

la sustancia negra mediante un tóxico, la 6-hidroxi-dopamina, que destruye selectivamente las neuronas dopaminérgicas. Las ratas con una lesión superior al 85% de la sustancia negra presentan una sintomatología que se asemeja a la humana: acinesia, lateralización de movimientos, déficit sensoriomotores, etc. Estos defectos pueden evaluarse con una batería de tests adecuada. Además, la lateralización puede exacerbarse mediante la inyección de anfetamina (5 mg/kg), lo que induce una intensa rotación ipsilateral (hacia el lado de la lesión), cuya frecuencia, si es mayor de 7 giros por minuto, es indicativa de una lesión de más del 85% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

Los agregados celulares de cuerpo carotídeo se implantaron en el estriado denervado de ratas parkinsonianas, a los diez días tras la lesión de la sustancia negra. A los quince, treinta y noventa días tras el trasplante se evaluó la funcionalidad del injerto desde un punto de vista conductual y neuroquímico, mediante una batería de tests y el registro amperométrico de los niveles de dopamina en el estriado, respectivamente. Además, se realizaron estudios morfológicos mediante tinciones de tirosina-hidroxilasa, enzima limitante en la síntesis de dopamina y que indica la presencia o ausencia de células productoras de dopamina.

Los resultados funcionales fueron muy buenos: a) la rotación espontánea e inducida disminuyó más de un 90% desde el primer mes, y b) los reflejos sensoriomotores se recuperaron al cabo de tres meses. Hay que añadir que otro síntoma, la acinesia, no mejoró. Este síntoma se cree debido a la denervación del estriado ventral y su mejoría requiere no sólo el aporte de dopamina sino también la reestructuración del tejido. Los registros amperométricos, que detectaron unos niveles de dopamina del 10% en el estriado denervado respecto al normal, revelaron una recuperación del 50-60% de los niveles de dopamina en el estriado denervado con trasplante a los tres meses de la implantación.

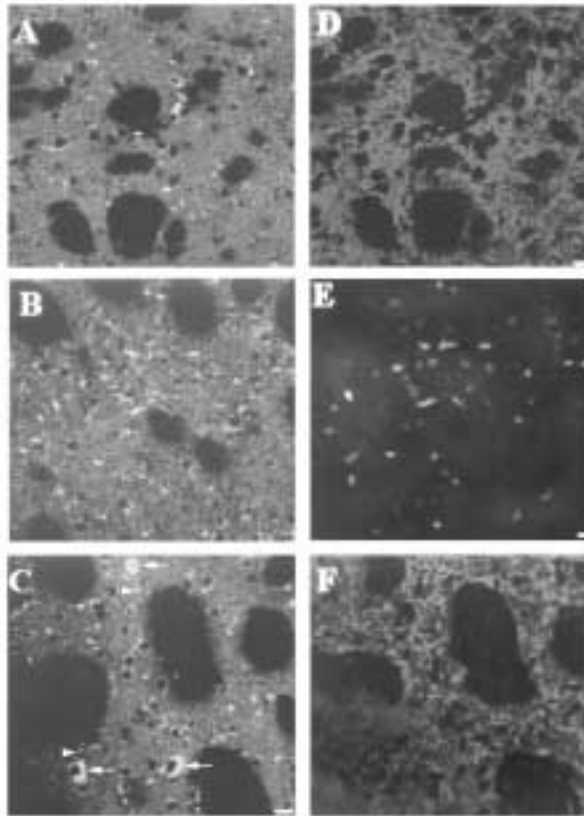
Finalmente, los resultados morfológicos mostraron la presencia de trasplantes con células glómicas positivas a la tirosina-hidroxilasa, asociadas en glomérulos de morfología normal y que, a los tres meses, presentaban largas fibras que salían del trasplante hacia el estriado, dando a las células un aspecto neuronal. Las fibras presentaban varicosidades a lo largo de su recorrido, que sugieren el establecimiento de sinapsis dopaminérgicas *en passant*, del mismo modo que hacen los axones procedentes de la sustancia negra en el estriado normal. En definitiva, las células glómicas prendieron muy bien en el tejido huésped, segregaban dopamina (probablemente la hipoxia tisular facilita este fenómeno, ausente en otros tipos de células usadas para trasplantes) y adoptaban sorprendentemente una morfología neuronal.

En conclusión, nuestro estudio mostró que el empleo de trasplantes de células glómicas de cuerpo carotídeo, en agregados celulares tras un tratamiento enzimático suave, recupera la funcionalidad de ratas parkinsonianas y podría ser una metodología alternativa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Espejo et al., 1998). Dichos trasplantes ya han sido ensayados con éxito en modelos de Parkinson en primates por el equipo de la Dra. Rosario Luquin de la Universidad de Navarra, donde también se ha detectado una mejoría del temblor y de las habilidades motoras de los monos (Luquin et al., 1999). Actualmente se realizan ensayos clínicos en pacientes humanos en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada, bajo la dirección del Dr. Ventura Arjona.

TRASPLANTE CON CÉLULAS PARAGANGLIONARES AÓRTICAS

El uso de trasplantes celulares ha revelado que la mejoría antiparkinsoniana puede obtenerse por aporte de dopamina, pero un hecho constante en la mayoría de los trasplantes es la presencia de reinervación. Esta reinervación puede ser intrínseca (por fibras del trasplante, tal como ocurre con las células glómicas) o extrínseca (se estimula la recuperación de las fibras en el estriado huésped). Evidentemente, la inducción de reinervación extrínseca sería un paso crucial en la terapia antiparkinsoniana, porque se restauraría el tejido dañado y, probablemente, se obtendría una gran recuperación funcional. Numerosos autores han postulado que la reinervación tras trasplantes celulares se debe a la secreción de factores tróficos por parte de las células trasplantadas. Una interrogante lógica es si existen células que segreguen factores tróficos neurorestaurativos. Recientemente se ha detectado que las células cromafines extraadrenales segregan tanto *in vitro* como *in vivo* factores tróficos como β FGF, TGF-beta y GDNF. Se sabe además que la inyección intracerebral de estos factores tróficos induce la recuperación de fibras dopaminérgicas estriatales en modelos animales de Parkinson (Unsicker y Kriegstein, 1996; Kriegstein et al., 1998).

Actualmente, mi equipo ensaya el uso de trasplantes de células cromafines extraadrenales en modelos animales de Parkinson. El tejido se trasplanta en forma de agregados celulares y se estudia la recuperación funcional mediante la metodología explicada en el apartado anterior. Los resultados obtenidos con paraganglio aórtico abdominal, un tejido extraadrenal rico en células cromafines secretoras de noradrenalina, indican que estos trasplantes inducen una mejoría del 70% de la lateralización y de los reflejos sensoriomotores a partir de las tres semanas de trasplante. Sorprendentemente, la acinesia desaparece al mes y medio tras el trasplante. Estos hechos funcionales se asocian a una reinervación parcial del estriado dorsal y a una



Imágenes confocales de inmunofluorescencia de tirosina-hidroxilasa (TH) y dopamina-beta-hidroxilasa (DBH), la enzima sintetizadora de noradrenalina. Las imágenes A y D muestran un estriado normal con presencia de TH y, por tanto, de fibras dopaminérgicas, así como presencia de DBH en A. Las imágenes B y E muestran el estriado en la enfermedad de Parkinson, donde la TH prácticamente ha desaparecido. Las imágenes C y F muestran un estriado trasplantado con paraganglio donde aparecen células cromafines (en C, flechas) con procesos neuríticos (en C, puntas de flechas) y una cierta recuperación de TH, indicativa de reinervación.

aparente total reinervación del estriado ventral, lo que sugiere fuertemente que la reinervación del estriado ventral induce la abolición de la acinesia. Por tanto, parece ser que los trasplantes de paraganglio extraadrenal aórtico abdominal poseen un robusto efecto trófico sobre el tejido denervado, dando lugar a una importante mejoría de la sintomatología parkinsoniana. Este efecto podría estar mediado por factores neurotróficos probablemente segregados por células cromafines *in vivo*, lo cual abriría nuevas vías terapéuticas respecto al uso de trasplantes celulares con efecto neurorestaurativo.

RECONOCIMIENTOS

Las investigaciones son financiadas por el Ministerio de Educación y Cultura y la Fundación La Caixa. El autor agradece la colaboración de los Dres. Javier de Felipe y M. Carmen González Albo en los estudios morfológicos de trasplante extraadrenal (Instituto Cajal, Madrid), y la de Joao-Paulo Moraes y Antonio León (Universidad de Sevilla).

.....
Emilio Fernández Espejo

Departamento de Fisiología Médica
Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

Ajudicación de las Becas 2001 de la FCT

La *Fundació Catalana de Trasplantament* ha concedido cuatro becas destinadas a fomentar la investigación científica en el trasplante de órganos para el año 2001. Cada una de las becas cuenta con una dotación de 2.300.000 ptas. brutas, tres de ellas tienen el patrocinio directo de la FCT y la cuarta, el soporte económico de la Compañía PRODUCTOS ROCHE, SA.

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

Marta Español Fabregat

Servei d'Endocrinologia i Diabetis
Hospital Clínic, Barcelona

- Papel del preconditionamiento isquémico en la lesión asociada al síndrome por isquemia-reperfusion en el trasplante hepático en el injerto y en los órganos a distancia.

Eduardo Nicolás Heredia

Departament de Bioanàlítica Mèdica
Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona

- Evaluación individualizada de la terapia inmunosupresora basada en la mediación de marcadores biológicos.

Olga Millán López

Servei d'Immunologia
Hospital Clínic, Barcelona

- Mecanismos patogénicos de los síndromes linfoproliferativos asociados a trasplante de órganos sólidos y su posible valor predictivo en la evolución de los enfermos.

Sílvia Margarita Beà Boet

Departament d'Anatomia Patològica
Unitat d'Hematologia, Hospital Clínic, Barcelona

Transplant Bone Disease Meeting

Barcelona, agosto 2000

Durante los días 25 y 26 de agosto de 2000 tuvo lugar en Barcelona el Primer *Transplant Bone Disease Meeting*, bajo las auspicios de la *American Society for Bone and Mineral Research*, la *Societat Catalana de Trasplantament*, la *Transplantation Society* y la *Spanish Society for Bone and Mineral Research*, asociado al XVIII Congreso Internacional de la *Transplantation Society* con sede en Roma. El *Meeting*, al que asistieron cerca de 300 profesionales, se desarrolló en seis sesiones plenarias que contaron con la presencia de destacados expertos en el campo de la patología ósea de EEUU, Australia, Israel, Países Bajos, España, Reino Unido y Argentina, además de dos sesiones de presentaciones orales y dos sesiones de pósters.

En el encuentro se hizo un repaso de la patología ósea, los procedimientos diagnósticos (histomorfometría, marcadores óseos, DMO), los efectos deletéreos de la inmunosupresión sobre el hueso y las oportunas estrategias terapéuticas, así como un análisis de la patología ósea específica tras los trasplantes renal, hepático, reno-pancreático, pulmonar, cardíaco y de médula ósea.

Como resumen, se apuntó que la enfermedad ósea constituye un problema importante después del trasplante, ya que depara una gran cantidad de pacientes afectos de osteodistrofia, osteopenia, osteoporosis y fracturas. Según se concluyó, tras el trasplante se produce una importante disminución de masa ósea inducida por la inmunosupresión, sobre todo en los 6-12 primeros meses, siendo los principales responsables los esteroides, mientras que no queda del todo claro el papel de los otros inmunosupresores (CsA/FK) y tampoco el del hiperparatiroidismo secundario en la pérdida de masa ósea postrasplante.

Con respecto al diagnóstico, la histomorfometría ósea se perfila como el arma más importante para valorar la patología ósea pre y postrasplante, ya que hoy en día los marcadores de remodelaje óseo no resultan de gran ayuda, siendo preciso en este sentido esperar la introducción de nuevos marcadores más eficaces en el futuro. Por otro lado, se considera que la Densidad Mineral Ósea (DMO) sirve como factor predictor, ya que una DMO disminuida incrementa el riesgo de fractura, aunque una DMO normal no protege del mismo.

En cuanto a la profilaxis, hubo consenso en que debería incluir bifosfonatos y/o metabolitos de la vitamina D, pero queda por definir cuál es la mejor opción, así como la dosis, la forma de administración y la posible mejor combinación. De hecho, en el encuentro se afirmó que la mejor profilaxis consiste en la disminución de la dosis de los inmunosupresores y el tratamiento de los pacientes antes del trasplante. Para conseguir clarificar la situación, se necesitaría realizar ensayos randomizados prospectivos, desarrollar guías de tratamiento y, sobre todo, concienciar a los médicos de la magnitud del problema.

Josep-Vicens Torregrosa
Hospital Clínic, Barcelona

Jornada de trasplante de tejido cardíaco y vascular
19.1.01, Barcelona
Tel.: 934 90 62 50
Fax: 934 91 37 11
ocatt@olimpia.scs.es

Curso Bancos de Tejidos: Gestión y Control de Calidad
20-30.1.01, Madrid
Tel/Fax: 91 330 32 16
cootx@txclinicomadrid.org
www.txclinicomadrid.org

6º Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament
21-24.1.01, Barcelona
Tel: 93 302 75 41
Fax: 93 301 12 55
aopc@ncsa.es

II Curso de postgrado cirugía hepato-bilio-pancreática
12-16.2.01, Barcelona
Tel: 93 260 79 40
Fax: 93 260 76 03

Curso superior internacional en coordinación de trasplantes
19-23.2.01, Barcelona
Tel: 93 428 37 10 / 93 428 45 85
Fax: 93 428 63 70
gpacz@fbg.ub.es

XVI Reunión nacional de coordinadores de trasplantes
23-25.5.01, Sitges
Tel.: 933 02 75 41
Fax: 933 01 12 55
aopc@ncsa.es

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

INTERNACIONAL

8th World Congress International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA)
13-15.6.01, Innsbruck, Austria
ipita.2001@uibk.ac.at

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

27th annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation
25-28.3.01, Maastricht, The Netherlands
T.deWitte@hemat.azn.nl

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

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

Xenotransplantation (IXA)
29.9-3.10.01, Chicago, Illinois, USA
info@ixa2001chicago.com

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

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

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

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

Seventh Congress of the International Liver Transplantation Society (ILTS, ELTA, LICAGE)
11-14.7.02, Berlin, Germany
ilts2001@charite.de
http://ilts-berlin.de/
www.ukrv.de/ilts2001/

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

6º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament

Del 21 al 24 de enero de 2001 se celebrará en el Hotel Rey Juan Carlos I de Barcelona el 6º Congreso de la *Societat Catalana de Trasplantament*, con la participación de profesionales de toda España, Portugal e Iberoamérica. Se han recibido 301 abstracts, de los cuales 126 se presentarán oralmente y más de 150 en forma de póster.

En el encuentro tendrán lugar cinco Sesiones plenarias: Inmunosupresión, Daño crónico del aloinjerto, Nuevos avances en trasplante, Factores de riesgo cardiovascular asociados a inmunosupresión a largo plazo e Infecciones en trasplante.

También se desarrollarán cuatro Sesiones de actualización, en las que se abordarán los siguientes temas: Terapia génica, Xenotrasplante, Guías europeas, Trasplante renal con donante añoso, Donantes VHC positivos en el trasplante hepático, Nuevos aspectos en la monitorización de inmunosupresores y Fibrogénesis del aloinjerto.

En cuanto a la participación de invitados extranjeros, cabe destacar las siguientes intervenciones: Willem Weimar, (Países Bajos), “*Steroid-free maintenance immunosuppression*”; Alain Le Moine (Bélgica), “*Cellular mechanisms of chronic rejection*”; Barry D. Kahan (EEUU), “*New molecular targets in immunosuppression*”; Carl Groth (Suecia), “*Pig islet transplantation as a possible means to cure diabetes in man*”; M. Cristina Cuturí (Francia), “*Tolerancia en el alotrasplante*”; Livio Luzi (Italia), “*De novo diabetes in solid organ transplantation*”; Massimo Malagó (Alemania) y Koichi Tanaka (Japón), “*Pediatric and adult living donor liver transplantation*”; Paolo Grossi (Italia), “*Diagnóstico precoz de la infección fúngica en el receptor de trasplante*”; Kathryn Wood (Reino Unido), “*Immunological tolerance will it be a clinical reality?*”

Para obtener una información más detallada del programa científico del Congreso puede visitarse la página web de la Fundació Catalana de Trasplantaments (www.fctransplant.org).

Proyecto INTERCATT

Como cada año, la OCATT ha recibido cuatro miembros integrantes del Proyecto INTERCATT, programa creado en 1996 por el *Servei Català de la Salut* para difundir el modelo catalán de trasplante mediante la formación de profesionales procedentes de países que comienzan a desarrollar estas actividades. La duración del Proyecto es de dos meses, durante los cuales los participantes tienen la oportunidad de conocer tanto la organización sanitaria de nuestro país como la metodología empleada para hacer eficiente el proceso de la donación en los servicios de Coordinación de Trasplantes de los hospitales. En la última semana de su estancia realizan un curso específico y de ámbito internacional en Coordinación de Trasplantes, obteniendo un título emitido por la Universidad de Barcelona.

Incorporación a la OCATT de los Registros de trasplantes

Durante el mes de julio de 2000 se llevó a cabo el despliegue de la nueva estructura y organización de los servicios centrales del *Servei Català de la Salut* (SCS). Como consecuencia de esta reestructuración, algunas de sus funciones han pasado al *Departament de Sanitat i Seguretat Social* y otras han cambiado de dependencia dentro de los mismos servicios centrales del SCS. Éste es el caso de los Registros que se gestionaban en la *Unitat de Gestió de Recursos d'Informació* (UGRI) del *Àrea Sanitària*, que ahora han pasado a depender de la *Organització Catalana de Trasplantaments*. Por este motivo, desde el mes de noviembre de 2000 se han integrado a la OCATT: el Registro de trasplante hepático, el Registro de trasplante cardíaco y el Registro de donación de sangre.

Actividad de donación y trasplante en Cataluña enero-octubre 2000

		DONANTES					
		Potenciales	No válidos				Válidos
			Negativas totales	Negativa familiar	Negativa judicial	Causa médica	
Actividad enero - octubre	1999	293	65	63	2	35	193
	2000	292	50	46	4	37	205
	Desviación 2000/1999	0%					+6%
Actividad anual	1999 Real	339	79	77	2	35	225
	2000 Extrapol.	350	60	55	5	44	246
	Desviación 2000/1999	+3%					+9%
		TRASPLANTES					
		Riñón	Hígado	Corazón	Pulmón	Páncreas	TOTAL
Actividad enero - octubre	1999	303	167	55	25	14	564
	2000	300	160	55	27	20	562
	Desviación 2000/1999	-1%	-4%	0%	+8%	+43%	-0,4%
Actividad anual	1999 Real	354	195	58	30	17	654
	2000 Extrapol.	360	192	66	32	24	674
	Desviación 2000/1999	+2%	-2%	+14%	+8%	+41%	+3%

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

DIRECCIÓN: Josep M. Grinyó y Jordi Vilardell

COMITÉ DE REDACCIÓN: Josep M. Cruzado, María Jesús Félix, Josep M. Grinyó y Jordi Vilardell

SECRETARIA DE REDACCIÓN: Roser Vicente

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓN: Pablo Stajnsznajder

ASESORAMIENTO LINGÜÍSTICO: Mónica Noguero

PRODUCCIÓN: Letramédica scp.

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



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