

Trasplament

NÚMERO 17 JUNIO 2001

Trasplante de tejidos humanos 2000

Incremento de la actividad en un 11%

Pág. 2

Congreso de la Sociedad Americana de Trasplante

Novedades del Congreso

Pág. 14

XVIª Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplantes

Pág. 16

EDITORIAL

¿Es la hora de los tejidos?

La utilización clínica de tejidos humanos para trasplante se ha ido introduciendo de manera progresiva hasta convertirse en una alternativa terapéutica que prácticamente está al alcance de todos los profesionales. El tejido corneal fue el primer tejido humano utilizado para trasplante (Zirm, 1905), cuando todavía quedaba muy lejos la posibilidad de trasplantar órganos. Los éxitos alcanzados con el trasplante de córnea y la dedicación que para promover la donación realizó el Banco de Ojos del Institut Barraquer ya desde mediados de los años 50 propiciaron que el concepto de la donación formara parte de la cultura de la sociedad civil de Cataluña. Cuando los avances científicos permitieron realizar trasplantes de órganos, a una buena parte de la sociedad catalana el concepto de la donación ya no le era extraño. Y a la sombra del trasplante de órganos, aunque de una manera más lenta, se ha ido introduciendo el trasplante de diversos tipos de tejidos que están demostrando ser una herramienta terapéutica efectiva. Actualmente ya son más de 400.000 los pacientes tratados con los tejidos humanos tradicionales en todo el mundo, y ya se están comenzando a aplicar cultivos celulares autólogos y alogénicos con el objetivo de reparar lesiones tisulares. Este incremento experimentado en la utilización clínica de los tejidos humanos ha desencadenado una movilización de las sociedades científicas, preocupadas tanto por garantizar la calidad y seguridad sanitaria de los tejidos humanos como por establecer los criterios éticos y legales que se han de aplicar. Este movimiento se ha seguido de diversas iniciativas promovidas por las Autoridades Sanitarias tanto de Europa como de Estados Unidos, con idénticos objetivos. En Europa, en el año 1998 el grupo de Ética de la Ciencia y Nuevas Tecnologías del Consejo de Europa emitió el documento *Aspectos éticos de los bancos de tejidos humanos*, en el cual se recogen los aspectos éticos a observar con los tejidos humanos y sus derivados. Y en el 2000, bajo la presidencia portuguesa de la Unión Europea, se aprobó la elaboración de una Directiva Comunitaria en la cual ya se ha empezado a trabajar, destinada a regular los aspectos relacionados con la utilización de tejidos humanos en la UE. También en el año 2000, en el seno del Consejo de Europa, un grupo de expertos preparó una guía destinada a establecer los criterios de seguridad y calidad sanitaria de los órganos, tejidos y células destinados a trasplante, de la cual ya existe un primer documento en período de consulta. Respecto a Estados Unidos, la FDA ha presentado en febrero de 2001 la nueva propuesta de legislación (*Current Good Tissue Practice*) destinada a regular todos los procedimientos relacionados con la obtención y trasplante de tejidos y células de origen humano y de sus derivados. Probablemente todavía queda un largo trecho por andar, pero el camino es esperanzador y ya lo empezamos a recorrer.

SUMARIO

TRASPLANTE DE TEJIDOS HUMANOS

Trasplante de tejidos humanos en Cataluña 2000 2

Aplicación de la membrana amniótica en patología de la superficie ocular 6

TEMA A REVISIÓN

Monitorización farmacocinética de los inmunosupresores: nuevas estrategias 8

Farmacodinamia de los inmunosupresores 10

RESULTADOS BECAS 2000 DE LA FCT 12

ACTUALIDAD CIENTÍFICA

Congreso de la Sociedad Americana de Trasplante 14

AGENDA 15

OCATT

XVIª Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplantes .. 16

Actividad de donación y trasplante en Cataluña 16

Trasplante de tejidos humanos en Cataluña 2000

El trasplante de tejidos humanos en Cataluña se ha incrementado en un 11% en el año 2000, período durante el cual un total de 1.999 pacientes han recibido este tratamiento.

Dicho incremento en la utilización de tejidos humanos, que se va produciendo anualmente desde hace cuatro años, está directamente relacionado con el aumento en el número de donantes y en la optimización de esta donación a la hora de obtener tejidos. En este sentido, debe tenerse en cuenta que los tejidos se pueden obtener, a diferencia de

los órganos, de distintos tipos de donantes. Además, si bien al principio de su utilización, a excepción de la córnea, los tejidos se obtenían principalmente de donantes multiorgánicos y de donantes vivos, en el caso del tejido óseo, a medida que se ha ido incrementado su utilización ha ido aumentando también el número de donantes exclusivamente de tejidos, sin que se

haya producido una disminución significativa de los otros tipos de donantes. De estos hechos, que determinan una mayor disponibilidad de los diferentes tipos de tejidos en los bancos de Cataluña, es un buen exponente el tejido osteotendinoso (Fig. 1).

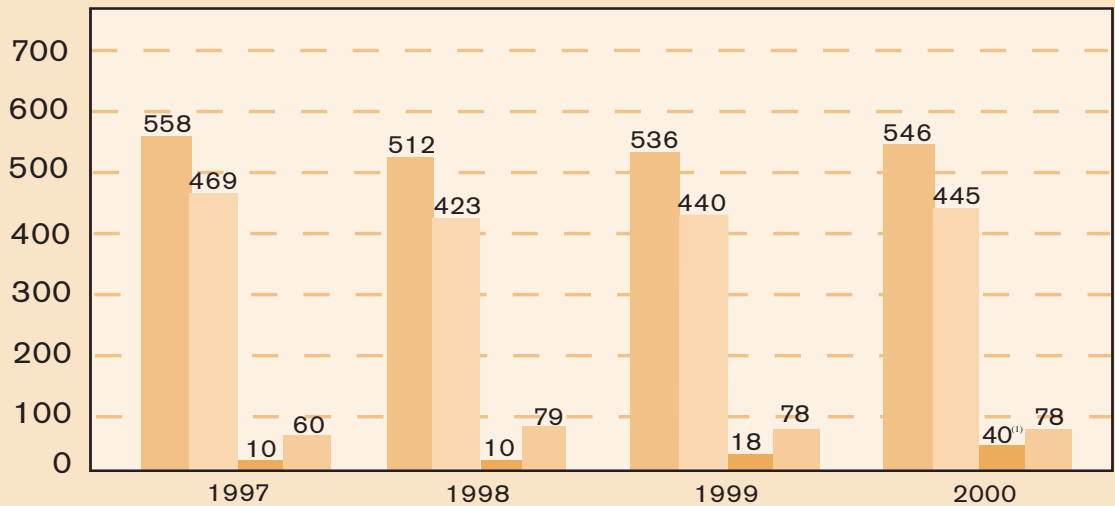
En cuanto al trasplante de tejidos, el número de

los órganos, de distintos tipos de donantes. Además, si bien al principio de su utilización, a excepción de la córnea, los tejidos se obtenían principalmente de donantes multiorgánicos y de donantes vivos, en el caso del tejido óseo, a medida que se ha ido incrementado su utilización ha ido aumentando también el número de donantes exclusivamente de tejidos, sin que se

Total
 D. vivo
 D. de tejidos
 D. multiorgánico

Evolución del tipo de donante 1997-2000 (T. osteotendinoso)

Fig.1

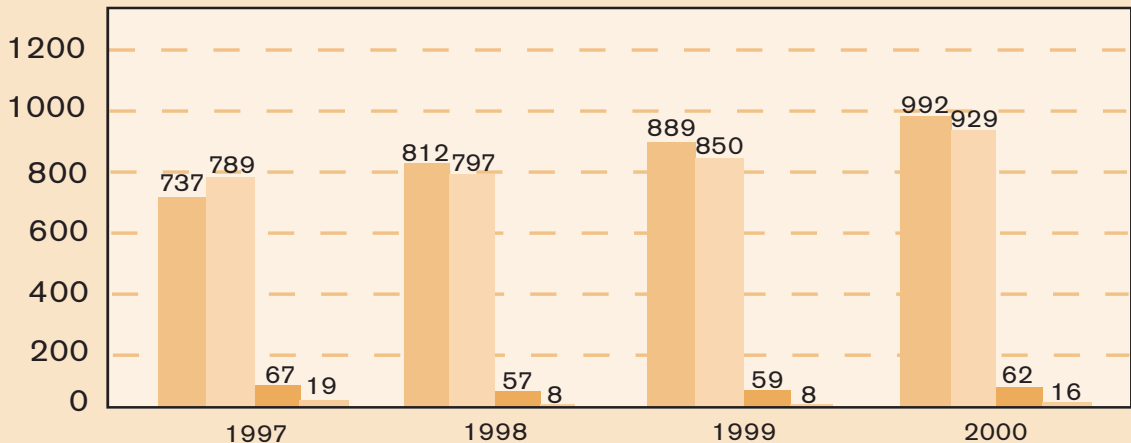


⁽¹⁾23 Donante de tejido congelado + 17 Donante de tejido liofilizado

T. osteotendinoso
 T. corneal
 T. vascular
 Piel

Evolución del número de pacientes tratados con tejidos humanos en Cataluña

Fig.2



pacientes tratados este año ha sido de 1.999, cifra que supone un 11% más que el año anterior. El incremento se ha producido prácticamente en todo tipo de tejidos, pero el aumento más significativo y mantenido se produce en el tejido corneal y el tejido osteotendinoso (Fig. 2).

TEJIDO CORNEAL

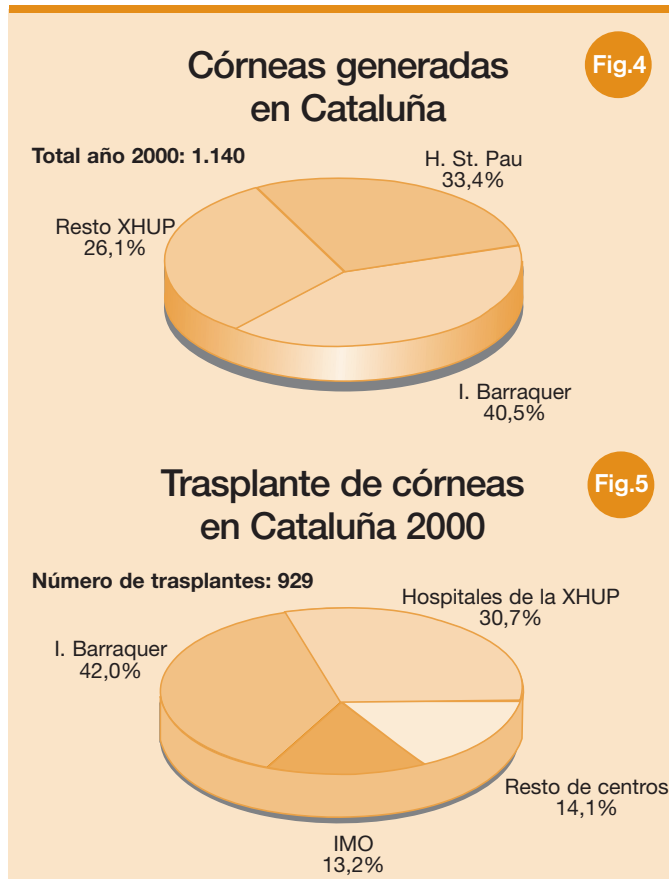
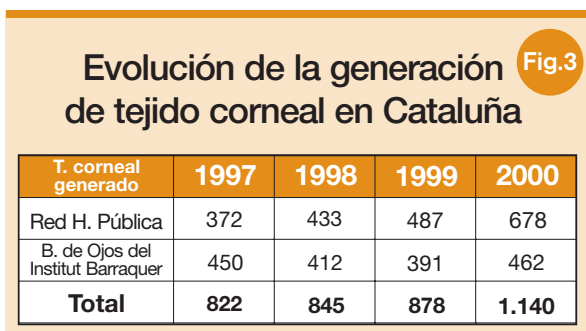
El número de córneas generadas aptas para trasplante ha sido de 1.140, hecho que supone un incremento total del 23% respecto al año anterior. Este incremento es especialmente relevante en los hospitales de la Red Hospitalaria de Utilización Pública (XHUP), en los cuales el aumento en la generación ha sido del 29% respecto al año anterior. Cabe remarcar que el Banco del Hospital de Sant Pau ha obtenido un total de 381 córneas aptas para trasplante, que supone el 56% de córneas generadas en los hospitales de la XHUP y el 33% del total de tejido corneal generado en Cataluña (Figs. 3 y 4).

Teniendo en cuenta la disponibilidad quirúrgica existente en los hospitales de la XHUP para la aplicación de esta técnica, el incremento en la generación de tejido ha significado una suficiencia relativa de tejido corneal para trasplante en Cataluña, lo que ha permitido distribuir tejido corneal a otras comunidades con una generación menor. A pesar del incremento de la generación y del número de trasplantes de córnea realizados, no se ha observado una disminución en el número de pacientes en lista de espera para trasplante, probablemente debido a que se han ampliado los tipos de indicaciones y por lo tanto el número de pacientes susceptibles de inclusión.

El número de trasplantes de córnea ha sido de 929, cifra que supone una media de 152,5 trasplantes por millón de población (Fig. 5).

Otro tejido que ha empezado a utilizarse para tratamientos oftalmológicos es la membrana amniótica, procedente de placenta obtenida mediante cesárea. Esta membrana, que ha mostrado una gran capacidad para regenerar el epitelio corneal, después del procesamiento y preservación en los bancos de tejidos, se utiliza como tratamiento paliativo para determinadas lesiones oculares erosivas o traumáticas de la superficie ocular.

La Comisión Asesora de Trasplante de tejido ocular sigue trabajando en la elaboración y difusión de las conclusiones aprobadas en el seno de la Comisión, a las que se dará difusión en una Jornada dedicada



al trasplante de córnea que se incluirá en el próximo Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología que se celebra en Barcelona este año.

TEJIDO OSTEOTENDINOSO

La utilización de tejido osteotendinoso es muy amplia, ya que la aplicación de este material biológico constituye una práctica habitual en las técnicas quirúrgicas empleadas por los servicios de Cirugía, Ortopedia y Traumatología, Neurocirugía, Maxilo-Facial y Odonto-Estomatología, así como por los servicios de Ginecología y Urología en el caso de la *fascia lata*. Cabe recordar que el amplio abanico de aplicación de este tejido es debido, además de a su variedad morfológica, a las diferentes formas de procesamiento y preservación, que le confieren cualidades y por lo tanto indicaciones de aplicación diferentes en función de si es liofilizado, desmineralizado o preservado en frío. Los datos expuestos en la Fig. 6 se refieren únicamente al tejido óseo preservado en frío, excepto la *fascia lata*, que se utiliza liofilizada.

El número de pacientes tratados con tejido osteotendinoso en los hospitales públicos y privados de Cataluña durante el año 2000 ha sido de 992, cifra que supone una tasa de 163 trasplantes pmp (Fig. 7). Cabe destacar que este año se ha realizado en el Instituto Universitario Dexeus el primer trasplante de menisco en Cataluña con tejido procedente del Banco del Hospital Sant Pau. Esta técnica, para la cual los criterios de selección de receptor son muy importantes y específicos, todavía no está demasiado extendida en nuestro país. En Europa se han

Evolución del tipo de tejido óseo implantado (fragmentos/piezas)

Fig.6

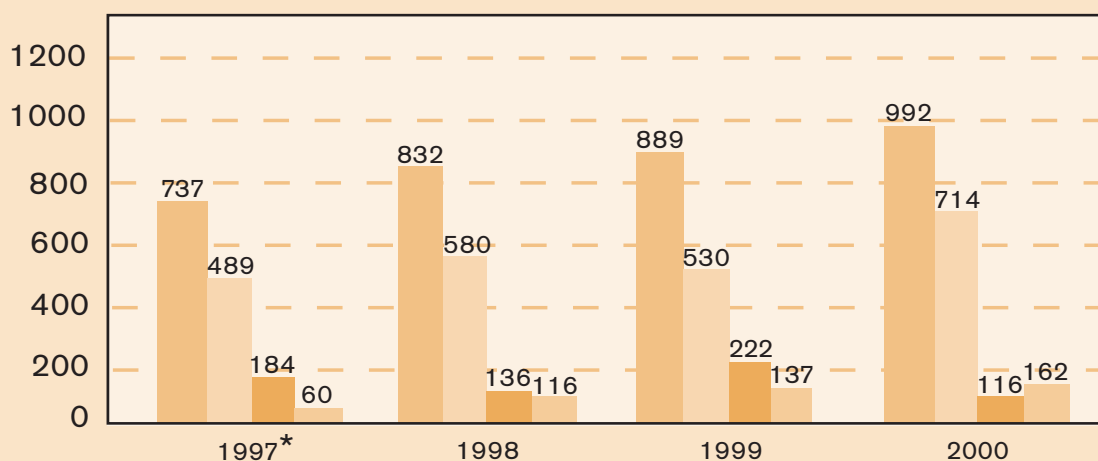
| Tipo de tejido | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Esponjoso | 808 | 826 | 902 | 806 | 1.060 |
| Estructural | 211 | 208 | 141 | 230 | 119 |
| Tendinoso | 8 | 62 | 120* | 140** | 168*** |
| Total | 1.027 | 1.102 | 1.241 | 1.175 | 1.347 |

* Incluye 38 piezas de fascia lata. ** Incluye 47 piezas de fascia lata. *** Incluye 58 piezas de fascia lata.

- T. totales
- T. esponjoso
- T. estructural
- T. tendinoso

Evolución del número de pacientes tratados con tejido osteotendinoso

Fig.7



* Incluye 4 pacientes tratados con T.O. liofilizado

publicado algunos resultados esperanzadores en una serie de 54 pacientes a quienes se ha hecho un seguimiento de 8 años, observándose una mejoría de la función articular, sin que se hayan presentado reacciones adversas (Verdonk).

En el año 2000 se ha constituido y ha empezado a trabajar la Comisión Asesora de obtención y trasplante de tejido osteotendinoso (DOG. núm. 3040 de 22/12/99). Esta Comisión está formada por un amplio abanico de profesionales expertos en las actividades de banco y de implante de tejido osteotendinoso, que trabajan con el objetivo de establecer los criterios cualitativos y reguladores para todas las actuaciones dirigidas a mejorar estas actividades que, relacionadas con el tejido osteotendinoso, serán de aplicación en Cataluña.

TEJIDO VASCULAR

La actividad de implante de tejido vascular, tanto de segmentos arteriales como de válvulas cardíacas, sigue siendo estable, y la incorporación de nuevos hospitales a la utilización de estos tejidos, escasa.

En el año 2000, el número de pacientes tratados con un implante de válvulas cardíacas fue de 21, hecho que supone una tasa de 3,4 implantes pmp, y el número de pacientes tratados con segmentos arteriales ha sido de 41, cifra que supone una tasa de 6,7 trasplantes pmp (Fig. 8).

El pasado año, la Comisión Asesora de obtención y trasplante de tejido vascular organizó una Jornada científica destinada a dar difusión al documento de estándares cualitativos elaborado por los grupos de trabajo y a tratar los avances científicos conseguidos con la utilización de tejido vascular. La Jornada, que se celebró en Barcelona, se estructuró en tres partes dedicadas al implante de válvulas cardíacas, a los bancos de tejido vascular y al implante de segmentos arteriales.

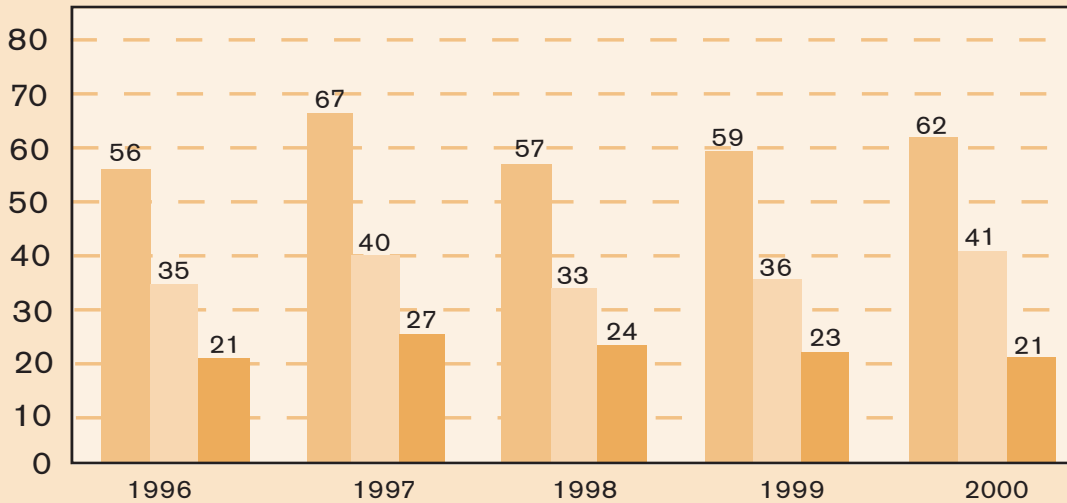
PIEL

El número de pacientes tratados con un implante de piel durante el 2000 ha sido de 16, cifra que supone una tasa de 2,6 implantes pmp. Este año se ha experimentado un incremento tanto en la

Evolución del número de pacientes tratados con tejido vascular

Fig.8

Total
 Seg. arteriales
 V. cardíacas



obtención como en la utilización de piel. Un hecho destacable es que, además de la criopreservación, se ha incorporado otra técnica de preservación en uno de nuestros bancos, la preservación con glicerol. Este tipo de preservación permite una gran optimización de la piel obtenida, ya que se puede presentar también en forma de malla. La piel preservada con esta técnica se ha utilizado para tratar úlceras de origen vascular. Los únicos centros implantadores de piel en Cataluña son el Hospital General de la Vall d'Hebron y el Hospital Clínic (Fig. 9).

fibroblastos, con el objetivo de identificar tanto la metodología idónea de reproducción celular como las posibilidades de aplicación clínica.

CULTIVO DE HEPATOCITOS

Otra técnica que ha empezado a emplearse como ensayo clínico, promovida y financiada por la Unión Europea, es el cultivo de hepatocitos procedentes de determinado tipo de tejido hepático considerado no apto para trasplante. Algunas partes de estos hígados no trasplantables presentan zonas con islotes celulares sanos, de los que se extraen las células que, previa purificación, se someten a cultivo. Cuando los cultivos celulares han proliferado, se depositan en un biorreactor que los mantiene vivos y posteriormente pueden ser utilizados, mediante una técnica similar a la hemodiálisis, en pacientes con fallo hepático y como mantenimiento hasta que se puede realizar un trasplante de hígado. El número de hígados utilizados para realizar cultivos ha sido de 11, y este tratamiento ya se ha aplicado a un paciente.

Bancos de piel CTBT y H. Clínic 2000

Fig.9

CTBT

Donantes: 9
 Sup. obtenida: 12.734 cm²
 Sup. implantada: 6.623 cm²
 Método de preservación: criopreservación
 Número de pacientes tratados: 3
 Diagnósticos: grandes quemados
 Stock en banco: 19.511 cm²

H. CLÍNICA

Donantes: 8
 Sup. obtenida: 14.120 cm²
 Sup. implantada: 3.800 cm²
 Método de preservación: glicerol
 Modalidades obtenidas: piel mallada y piel plana
 Número de pacientes tratados: 13
 Diagnósticos: úlceras varicosas
 Stock en banco: 16.470 cm²

CULTIVO DE CONDROCITOS

El cultivo de condrocitos para realizar autoimplantes es una técnica terapéutica que algunos profesionales de Cirugía Ortopédica ya están utilizando para reconstruir el cartílago articular de la rodilla lesionada en pacientes jóvenes que cumplan unos criterios previamente establecidos. Aunque el autoimplante de condrocitos ha despertado muchas expectativas entre los profesionales, los resultados obtenidos son poco concluyentes y algo contradictorios. Este año, dicha técnica se ha incluido en un estudio para el uso tutelado de medicamentos puesto en marcha por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas a fin de evaluar los resultados.

.....
María Jesús Félix
 Organització Catalana de Trasplantaments

CULTIVOS CELULARES

En algunos bancos de tejidos y servicios de Cataluña que realizan investigación, se ha empezado a trabajar de manera experimental para determinar la potencia terapéutica de los cultivos celulares para utilizar con finalidad clínica. Se están realizando estudios con diferentes tipos de células, desde *stem cells*, miocitos,

Aplicación de la membrana amniótica en patología de la superficie ocular

La utilización de membrana amniótica constituye una excelente alternativa terapéutica para patologías en las que se precisa reconstruir la superficie conjuntival o corneal.

HISTORIA

Las primeras experiencias de utilización de membranas fetales se realizaron hace ya casi 100 años. Davis, en 1910, fue el primero en utilizar membranas fetales en el trasplante de piel. Posteriormente, en 1913 Stern y Sabella emplearon el implante de membrana amniótica en el tratamiento de ulceraciones y quemaduras de la superficie cutánea, observando una ausencia de infecciones en las heridas limpias, una importante reducción del dolor y un aumento en la velocidad de reepitelización de la superficie cutánea traumatizada.

Desde entonces, el trasplante de membrana amniótica ha sido utilizado en distintas especialidades médicas, tales como cirugía plástica, traumatología, ginecología, cirugía digestiva, etc.

En oftalmología, los primeros en utilizar membranas fetales fueron De Roth, en 1940, y Sorsby, en 1947, para la reconstrucción de la superficie ocular. Posteriormente, durante un período de casi 50 años no se publicaron nuevos trabajos de utilización de la membrana amniótica, probablemente por problemas en el procesamiento y conservación del tejido. Sin embargo, en 1995, Kim y Tseng reintroducen el trasplante de membrana amniótica preservada en el tratamiento de la patología de la superficie ocular, y con ellos renace un interés por el uso de este tejido.

HISTOLOGÍA

La membrana amniótica, o amnios, es la capa más interna de la placenta y se compone de una monocapa de células epiteliales, una gruesa membrana basal y una matriz estromal avascular. Las células epiteliales poseen una gran cantidad de factores de crecimiento que favorecen los procesos de epitelización y reparación tisular tras el implante de membrana amniótica. Bajo el epitelio se encuentra una membrana basal de gran grosor y resistencia. Dicha membrana constituye un excelente sustrato para la epitelización de los tejidos, y su resistencia favorece la manipulación y fijación de este tejido

durante el implante. Finalmente se encuentra la matriz estromal, que es totalmente avascular, muy rica en colágeno y mucopolisacáridos, en cuyo interior pueden apreciarse escasos fibroblastos.

INMUNOLOGÍA

La membrana amniótica presenta una muy baja antigenicidad, de manera que nunca han sido descritas respuestas inmunes severas tras su implante. Algunos trabajos han demostrado que las células epiteliales amnióticas humanas no expresan en su superficie los antígenos HLA-A, B, C ni DR. También se ha observado que el implante subcutáneo de un fragmento de membrana amniótica, como aloinjerto, no provoca inicialmente ningún tipo de respuesta de rechazo. Posteriormente se observa una progresiva reabsorción del tejido, con una leve infiltración de células inflamatorias.

Por el contrario, el corion presenta una elevada antigenicidad y, cuando es implantado, produce una reacción inmunológica de rechazo severa.

La membrana amniótica presenta una muy baja antigenicidad, motivo por el cual nunca se han descrito respuestas inmunes severas tras su implante.

OBTENCIÓN Y PRESERVACIÓN

Los componentes de la placenta destinados a ser utilizados en el ser humano como alternativa terapéutica deben seguir los mismos criterios que el resto de tejidos procedentes de la donación (RD 411/96),

con el objetivo de garantizar su seguridad sanitaria. La placenta se obtiene a partir de partos realizados mediante cesárea electiva. Previamente a la obtención de la placenta se precisa la autorización por escrito de la madre, y se sigue el mismo protocolo que para la donación de otros tejidos. Se deben realizar en la donante estudios serológicos para virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B, hepatitis C y sífilis. Al tratarse de un donante vivo, es necesario cubrir el período ventana para estas enfermedades y, por tanto, debe realizarse el estudio de la donante en el momento del parto y varios meses después.

Una vez obtenida la placenta, en condiciones de esterilidad se procede a su lavado en una solución antibiótica que contiene penicilina, estreptomycin, neomicina y anfotericina B. El amnios se separa del resto de la placenta mediante disección roma y se coloca sobre fragmentos de papel de nitrocelulosa, con el epitelio hacia arriba y la superficie estromal en contacto con el papel. Los fragmentos de membrana amniótica se conservan en recipientes independientes a -80 °C, junto a una sustancia crioprotectora que suele ser el glicerol o el dimetilsulfóxido.

EFFECTOS CLÍNICOS DEL IMPLANTE DE MEMBRANA AMNIÓTICA

- Favorece la epitelización de los tejidos
- Reduce la inflamación
- Reduce la cicatrización
- Reduce la neovascularización
- Disminuye el dolor
- Posible protección frente a las infecciones

INDICACIONES

Conjuntivales:

- Tumores intraepiteliales
- Pterigium
- Conjuntivochalasis
- Cicatrices
- Simbléfaron

Corneales:

- Defectos epiteliales corneales
- Insuficiencia de células primordiales en el limbo esclerocorneal

De esta manera puede conservarse la membrana amniótica congelada y disponible para su uso durante un mínimo de 12 meses, aunque probablemente sea viable con garantías durante más tiempo.

PROPIEDADES CLÍNICAS

En los estudios realizados en los últimos años se han observado distintos efectos terapéuticos de la membrana amniótica. El principal efecto clínico que posee, y por el cual se utiliza en la mayor parte de los casos, es que favorece la epitelización de los tejidos: al implantar un fragmento de membrana amniótica en una zona con un defecto tisular, ésta actúa como una membrana basal y como un excelente sustrato para la epitelización sobre ella. Además, la membrana amniótica contiene una gran cantidad de factores de crecimiento, que promueven, aún más, el crecimiento epitelial. Por estos motivos facilita enormemente la regeneración tisular.

Otro de los efectos clínicos que se consigue con el trasplante de membrana amniótica es una marcada reducción de la inflamación, debido a que posee una gran cantidad de sustancias que inhiben distintos mediadores del proceso inflamatorio.

El trasplante de membrana amniótica también reduce la cicatrización que existe durante el proceso de regeneración tisular. Ello lo consigue mediante la inhibición de los procesos de diferenciación de los fibroblastos, lo cual permite la regeneración tisular con mínima cicatrización tras amplias resecciones conjuntivales.

Finalmente, también se han observado otros efectos clínicos tras el implante de membrana amniótica, como una reducción de la neovascularización, una disminución del dolor y una posible protección frente a las infecciones.

INDICACIONES

Las indicaciones oftalmológicas del trasplante de membrana amniótica pueden dividirse en dos grandes grupos: patologías en las que se precisa recons-

truir la superficie conjuntival y patologías en las que se precisa reconstruir la superficie corneal.

A nivel conjuntival, puede utilizarse la membrana amniótica para reconstruir la superficie ocular tras la resección de lesiones conjuntivales extensas, como tumores o neoplasias intraepiteliales, pterigium, conjuntivochalasis o cicatrices conjuntivales y simbléfaron. Con el trasplante de membrana amniótica se consigue facilitar la epitelización sobre el implante, a la par que se reduce la inflamación y la cicatrización.

A nivel corneal, la membrana amniótica también ha demostrado ser útil tanto en la curación de defectos epiteliales corneales (con o sin ulceración estromal) como en algunos casos de insuficiencia de células primordiales del limbo esclerocorneal. En los casos de defecto epitelial con ulceración estromal puede utilizarse un injerto único o multilaminado (dependiendo de la profundidad de la ulceración), para conseguir la cicatrización con un grosor estromal conservado. En los casos de insuficiencia parcial o hipofunción de las células primordiales del limbo, el implante de membrana amniótica puede conseguir, por los mecanismos ya comentados, estimular la actividad de estas células y por tanto mejorar el cuadro clínico. Por el contrario, si el déficit de estas células es total será necesario el auto o alotrasplante de limbo para conseguir una respuesta satisfactoria.

La obtención de la placenta de la que se extrae la membrana amniótica exige el mismo protocolo que se sigue para la donación de otros tejidos.

.....
Óscar Gris

Servicio de Oftalmología
Instituto de Microcirugía Ocular
Unidad de Córnea y Cirugía Refractiva
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Monitorización farmacocinética de los inmunosupresores: nuevas estrategias

La monitorización farmacocinética es necesaria para individualizar el tratamiento inmunosupresor con el doble objetivo de mejorar la eficacia y evitar toxicidad.

BASES FARMACOCINÉTICAS

Las células linfocitarias desempeñan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria ante la presencia del aloinjerto, por lo que las terapias inmunosupresoras más habituales tienen como objetivo modular la función de estas células T. Los fármacos inmunosupresores producen *in vivo* un cierto grado de inhibición en la actividad de sus enzimas diana intralinfocitarias: la ciclosporina A y el tacrolimus, sobre la calcineurina; el ácido micofenólico, sobre la IMPDH, y el sirolimus, sobre la mTOR, disminuyendo o bloqueando varios pasos de la respuesta inmune (en definitiva, lo que ocurre es que disminuyen

Las concentraciones tisulares de los inmunosupresores se correlacionan con las concentraciones sanguíneas o plasmáticas.

la proliferación y expansión clonal de los linfocitos). La notable actividad biológica de los fármacos inmunosupresores entraña un riesgo ineludible: el de la toxicidad, hecho que adquiere mayor relevancia si tenemos en cuenta que se trata de terapias crónicas. La respuesta terapéutica o tóxica de estos fármacos varía de unos pacientes a otros en función de las características farmacocinéticas de los fármacos inmunosupresores, de la forma en que se administran, de las características fisiológicas del paciente y de las interacciones que se producen con otros fármacos que se administran simultáneamente. Estos factores determinan que la dosis estándar del inmunosupresor pueda ser insuficiente en algunos pacientes, adecuada en un porcentaje elevado de los mismos y tóxica en otros, por lo que es necesario individualizar el tratamiento.

RELACIÓN ENTRE DOSIS, CONCENTRACIÓN Y EFECTO

La concentración que alcanzan los fármacos inmunosupresores en su lugar de acción (generalmente enzimas intralinfocitarias) es la consecuencia de los siguientes procesos: absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco.

En la práctica resulta difícil medir el fármaco en su lugar de acción. Para los fármacos inmunosupresores, las concentraciones tisulares presentan una estre-

cha correlación con las concentraciones sanguíneas o plasmáticas (su concentración máxima coincide con el máximo grado de inhibición de las enzimas afectadas), de ahí que éstas sean de cierta utilidad para predecir los efectos.

Como ya se ha comentado, la administración de la misma dosis de un fármaco inmunosupresor a un grupo de pacientes permite observar una gran diversidad en la

respuesta a estos medicamentos, que puede explicarse por la elevada variabilidad farmacocinética interindividual. Además, la variabilidad en la respuesta depende también de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco, es decir, la relación entre las concentraciones sanguíneas o plasmáticas y los efectos (mecanismos de tolerancia y/o resistencia).

Esta elevada variabilidad farmacocinética interindividual y la ausencia de una estrecha correlación entre la dosis administrada y las concentraciones obtenidas han puesto de manifiesto que la monitorización de los fármacos inmunosupresores es un prerrequisito para el ajuste de las dosis en cada paciente.

MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

La utilidad de determinar las concentraciones sanguíneas (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus) o plasmáticas (ácido micofenólico) de los inmunosupresores se basa en que su efecto depende de las concentraciones del medicamento en su lugar de acción y que, al mismo tiempo, éstas dependen más de las concentraciones de los medicamentos en sangre que de las dosis administradas.

La biodisponibilidad de un fármaco inmunosupresor indica la cantidad de fármaco inalterado que accede a la circulación sistémica disponible para alcanzar su diana específica en los linfocitos y producir su efecto. La cantidad absorbida suele valorarse mediante el valor del área bajo la curva (AUC) de las concentraciones sanguíneas o plasmáticas, y la velocidad de absorción, por la forma de esa curva expresada por la concentración máxima (C_{max}) y el tiempo en que se alcanza (t_{max}).

De todos los parámetros farmacocinéticos, el valor del AUC es el que presenta una mejor correlación con el efecto que el fármaco puede producir. Sin embargo, su monitorización sistemática presenta una serie de inconvenientes: requiere un número muy elevado de muestras (8 a 10 puntos durante el intervalo de dosificación) y tiene un elevado coste. Por ello, usualmente hemos monitorizado un solo punto: la predosis matutina o concentración mínima (C_{min}) una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario (=5 semividas del fármaco para una terapia establecida).

Así es como se han ajustado las dosis de la ciclosporina A (CsA) durante casi dos décadas. La experiencia adquirida con este inhibidor de la actividad calcineuri-

na nos ha permitido conocer la importancia de utilizar inmunoensayos con anticuerpos monoclonales específicos (no reaccionan con los metabolitos inactivos) y de afinar los márgenes terapéuticos en función del tipo de trasplante, tiempo postrasplante y método analítico utilizado (según especificidad del anticuerpo).

Durante los años 90 se han introducido otros inmunosupresores, como el tacrolimus (TRL), el ácido micofenólico (MPA) y el sirolimus (SRL), que hacen posible la elección de terapias combinadas con diversos fármacos que actúan inhibiendo diferentes pasos de la respuesta inmune. Actualmente, los márgenes terapéuticos y el ajuste de dosis se basan no sólo en el tipo de trasplante y tiempo postrasplante, sino también en la medicación inmunosupresora concomitante. Efectivamente, se pretende llegar a obtener concentraciones de cada fármaco inmunosupresor que sean las más adecuadas para alcanzar un grado de inmunosupresión óptimo en cada paciente, con un mínimo de toxicidad.

Esta mayor exigencia en la monitorización farmacocinética de los fármacos inmunosupresores nos ha permitido observar que la C_{min} presenta en la mejor de las situaciones una correlación entre aceptable y buena con el valor del AUC (posible con TRL y SRL). En los fármacos que presentan ciclo enterohepático, como la CsA y el MPA, no se establece una buena correlación entre la C_{min} y el valor del AUC y, por ello, se han evaluado nuevas estrategias de monitorización que nos aporten mejor información sobre el efecto farmacológico.

NUEVAS ESTRATEGIAS

Actualmente aceptamos que en los pacientes tratados con TRL el ajuste de dosis se realiza en función del valor de la C_{min} (5-15 ng/mL). Sin embargo, aunque para la mayoría de situaciones clínicas sea suficiente este tipo de monitorización, en algunos casos será necesario realizar un AUC para conocer con mayor precisión el perfil de absorción del fármaco así como su efecto.

Los escasos estudios sobre la farmacocinética de SRL permiten observar una buena correlación entre la C_{min} y el valor del AUC. En cualquier caso, se necesita más tiempo y experiencia en diversos tipos de trasplante para establecer si la C_{min} es la mejor opción para ajustar la dosis.

En el caso de la CsA, la experiencia obtenida por diversos investigadores en estudios multicéntricos demuestran la mayor utilidad clínica de la monitorización de un solo punto a las 2 horas postadministración matinal. El objetivo era obtener un solo punto de concentración de la CsA que presente la mejor correlación con la C_{max} (para obtener esta última sería necesario analizar varias muestras posdosis) y, por lo tanto, con el efecto del fármaco. En el caso de la CsA, la C_{2h} tiene una buena correlación con la C_{max} y con el AUC. Se propone como terapia óptima para la CsA aquella que consigue alcanzar unas concentraciones C_{2h} de CsA de

aproximadamente 1.500 ng/mL (en trasplante hepático, 1.000 ng/mL) antes del día 5 postrasplante. Posteriormente, las concentraciones disminuyen a partir del sexto mes hasta 1.000 ng/mL (en trasplante hepático, 800 ng/mL).

Para la CsA se propone otra nueva estrategia para garantizar una terapia más eficaz. Se trata de monitorizar perfiles de absorción rápidos, AUC de 0 a 4 horas, para los que se ha establecido un margen terapéutico de entre 4.400 y 5.500 ngxh/mL. Estos valores deben alcanzarse sobre los días 5 a 7 postrasplante, favoreciéndose con ello una disminución muy significativa del rechazo (7%) y de los efectos adversos.

Las áreas bajo la curva simplificadas constituyen actualmente la mejor opción para monitorizar las concentraciones del MPA y ajustar la dosis para que este valor estimado del AUC_{0-12h} total esté comprendido entre 30 y 60 µgxh/mL. La experiencia de diversos autores en la obtención de AUC simplificadas en poblaciones específicas pone de manifiesto la mayor utilidad de este

tipo de monitorización frente a la única determinación de C_{min}. En este sentido, resulta de especial interés un estudio realizado por Willis y col. en el que se evalúa la eficacia de estas ecuaciones obtenidas por regresión múltiple para estimar el valor del AUC_{0-12h} con una predicción de error aceptable. Según este estudio, las AUC simplificadas deben cumplir los siguientes requisitos para presentar una buena correlación con el Valor real del AUC_{0-12h}: 1) Las AUC simplificadas deben evaluarse en poblaciones específicas y, posteriormente, aplicarse al mismo subtipo de población, haciendo especial mención al tipo de trasplante y tiempo postrasplante. 2) La estimación del valor del AUC_{0-12h} es mejor en aquellos casos en los que la ecuación contiene cuatro puntos de concentración que en los que se obtienen con tres o dos puntos. 3) Dado que el ácido micofenólico presenta ciclo enterohepático, y en especial para aquellos pacientes que presenten la C_{max} después de las dos horas de la administración, es mejor opción utilizar una AUC simplificada que contenga la concentración a las 6 horas (si bien es cierto que con tres puntos, uno de ellos a las 4 horas, se obtienen estimaciones del AUC 0-12h muy aceptables).

Ecuaciones para la estimación del AUC_{0-12h} del MPA:
 $AUC = 9,02 + 3,77 \times C_{0h} + 1,33 \times C_{1h} + 1,68 \times C_{3h} + 2,96 \times C_{6h}$

$AUC = 5,2 + 7,1 \times C_{0h} + 1,0 \times C_{1,25h} + 5,4 \times C_{6h}$

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

Los márgenes terapéuticos y el ajuste de dosis se basan no sólo en el tipo de trasplante y tiempo postrasplante sino también en la medicación concomitante.

Farmacodinamia de los inmunosupresores

La monitorización farmacodinámica o monitorización del efecto sobre la diana terapéutica es la forma óptima y a la vez de mayor complejidad para averiguar el grado de inmunosupresión que se consigue con la administración de un fármaco determinado.

La utilización de inmunosupresores en el trasplante requiere tratamientos inespecíficos, cuyo fracaso implica la lesión del injerto de consecuencias inmediatas o diferidas. El difícil equilibrio entre los efectos terapéuticos y yatrogénicos de los inmunosupresores, así como la cronicidad de su uso y el alto precio de su fracaso (en ocasiones la vida del paciente), han extendido el uso de la farmacocinética para evitar tanto el exceso como el defecto en los niveles sanguíneos obtenidos. Sin embargo, los datos farmacocinéticos no son suficientes para evidenciar toda la variabilidad interindividual existente, ni para contestar a las preguntas que el clínico se plantea constantemente: ¿qué nivel de inmunosupresión necesita un paciente concreto? y ¿qué nivel de inmunosupresión se obtiene con los fármacos que se administran?

La eficacia de los inmunosupresores depende de múltiples factores: el proceso de absorción; la metabolización del profármaco al fármaco activo y de éste a metabolitos inactivos (o activos); la existencia o no de metabolitos activos y la estabilidad de los mismos; los niveles de proteínas transportadoras y factores que modifiquen la disociación y los niveles de fármaco libre; la existencia o no de ciclo enterohepático, y la biodisponibilidad intracelular, que depende de las moléculas que determinan la entrada o salida del fármaco de la célula. Dados todos estos factores, parece evidente que una misma dosis, e incluso un mismo nivel sanguíneo de fármaco, puede tener una eficacia variable de un paciente a otro.

Los parámetros farmacocinéticos (C_{min} , área bajo la curva) permiten evitar niveles considerados tóxicos y son esenciales a la hora de conocer la absorción, distribución, metabolización, rutas de excreción e interacciones con otros fármacos de los inmunosupresores, pero no cuantifican el efecto farmacológico sobre las células del sistema inmunitario *in vivo*.

Para la supervivencia del injerto es imprescindible mantener una inmunosupresión eficaz, pero al mismo tiempo se desea reducir al máximo los efectos secundarios.

La búsqueda de esta dosis mínima eficaz no es fácil, y el precio en rechazos agudos que se paga por la política de ensayo y error produce una cierta intranquilidad al clínico, muy especialmente por las consecuencias que estos rechazos agudos puedan tener en la incidencia de rechazo crónico mucho más difícil de controlar.

El hecho de que existan diversas alternativas de tratamiento (ciclo-

sporina, tacrolimus, MMF, rapamicina, etc.) induce a plantearse la posibilidad de que para un determinado receptor algunos tipos de tratamiento sean más adecuados que otros. Conocer esta adecuación, sin necesidad de recurrir al ensayo y error en las dosis, tanteando o no la aparición de rechazo, sería de gran utilidad. En otro orden de cosas, es evidente que las dosis o niveles terapéuticos considerados "estándar" se determinan para cubrir a un porcentaje elevado de la población, pero un porcentaje de ésta podría obtener idénticos resultados con niveles menores. Cuando éstos se utilizan, para obviar efectos adversos, se plantea la duda de en qué enfermos se cumplen los objetivos terapéuticos y en cuáles no. Es por ello que se hace cada vez más necesario el encontrar nuevos parámetros que permitan evaluar el grado de inmunosupresión alcanzado en cada individuo.

ESTRATEGIAS DE EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS FARMACODINÁMICOS

En los últimos años se están desarrollando diversas metodologías con el fin de conocer los efectos farmacodinámicos de los inmunosupresores, lo cual ha favorecido el conocimiento de los mecanismos de acción de dichos fármacos.

Se han propuesto diferentes estrategias de abordaje para evaluar los efectos farmacodinámicos:

1. Evaluar la actividad de las enzimas diana de cada inmunosupresor.
2. Evaluar algún mediador implicado en el mecanismo de acción de cada inmunosupresor.
3. Evaluar marcadores colaterales inducidos por inmunosupresores.

La utilización de la actividad de la enzima diana

| Inmunosupresor | Enzima diana | Mediador implicado |
|----------------------|--|---|
| Ciclosporina | Fosfatasa calcineurina | Síntesis de IL-2, IFN- γ . Translocación al núcleo del NF-AT citoplasmático |
| Tacrolimus | Fosfatasa calcineurina | Síntesis de IL-2, IFN- γ . Translocación al núcleo del NF-AT citoplasmático |
| Micofenolato mofetil | Inosin monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) | Duplicación del DNA (Proliferación) |
| Rapamicina | Kinasa P70S6 | Duplicación del DNA (Proliferación) |

putativa o de otros marcadores dependerá tanto de razones de facilidad logística de determinación, como de su correlación con el devenir de los hallazgos clínicos, bien sea en la relación del receptor con el injerto (rechazos) como en la del receptor con el inmunosupresor (efectos adversos).

PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS PROPUESTOS

Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)

La aproximación farmacodinámica más conocida es la descrita por Halloran, que se basa en la medición de la actividad fosfatasa calcineurina (aCN) residual en los linfocitos de sangre periférica de pacientes tratados con ciclosporina. Esta determinación se realiza utilizando un péptido de secuencia aminoacídica similar a la del NFAT marcado con ^{32}P . Según nuestra experiencia, existe una correlación entre la inhibición de la aCN y los niveles en sangre de ciclosporina a 2 h. Los datos publicados sobre tacrolimus utilizando como parámetro la aCN son más escasos.

Otra aproximación farmacodinámica recientemente propuesta por Stein et al. para estos inmunosupresores es utilizar la determinación de la producción de citoquinas (IL-2, IFN- γ) en sangre total activada *in vitro* con mitógenos durante 5 h. Nuestra experiencia preliminar indica que éste puede ser un excelente parámetro para la monitorización de pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina.

Micofenolato mofetil

El MMF es un profármaco del MPA efector de su acción inmunosupresora. La diana específica del MPA es la enzima inosin monofosfato dehidrogenasa (IMPDH). *In vitro*, existe una relación inversa entre las concentraciones de MPA y la actividad IMPDH en linfocitos. Ahora bien, datos publicados por nuestro grupo ponen de manifiesto una elevada variabilidad de este parámetro en los enfermos trasplantados tratados con MMF, con una distribución bimodal. Falta por determinar la razón de esta bimodalidad y la posible influencia en ella de factores genéticos. Sin embargo, también existe una elevada variabilidad incluso en pacientes que no reciben MMF, lo que compromete, en cierta forma, el uso de la técnica para monitorizar trasplantados tratados con MMF. Además, es difícil evidenciar correlación entre los niveles plasmáticos de MPA y la inhibición de la actividad IMPDH.

Nuestro grupo ha descrito un nuevo método basado en la capacidad de los sueros de los trasplantados tratados con MMF de inhibir la respuesta proliferativa de una línea celular T humana (CEM). Todavía no hemos demostrado que sea un marcador que se correlacione con la supervivencia del injerto, pero creemos que puede ser un dato más a tener en cuenta en la monitorización del MMF.

Rapamicina

La rapamicina, tras unirse a su correspondiente inmunofilina, inhibe la acción del mTOR. El mTOR activa la kinasa P70S6, la cual es responsable de la síntesis de proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular. No existen estudios publicados en los que se evalúe la actividad kinasa P70S6 en pacientes tratados con rapamicina. Existen estudios *in vitro* en los que se evalúa la incorporación de ^3H -Timidina en cultivos de proliferación con sangre total estimulada con mitógenos a los que se les adiciona rapamicina, sola o en combinación con otros inmunosupresores. Este método se ha utilizado para monitorizar dicho fármaco en ratas. Los estudios *in vivo* demuestran que la administración de rapamicina suprime la activación linfocitaria, pero no existen datos que correlacionen la actividad kinasa P70S6 y la eficacia de rapamicina para evitar el rechazo.

CONCLUSIONES

La farmacodinamia se está configurando como un complemento esencial de la farmacocinética.

Ambas son complementarias: una define el destino del fármaco y la otra, su efecto. Sólo conociendo ambas es posible avanzar en la utilización de nuevos fármacos, nuevas asociaciones y nuevas dosificaciones o niveles de referencia.

Los estudios farmacodinámicos no se plantean como una rutina continuada, pero sí parece lógico utilizarlos en el postrasplante inmediato para asegurar que un medicamento que previsiblemente se administrará durante varios años está alcanzando, en el contexto genético de este paciente, los objetivos biológicos deseados.

Por otra parte, puede ser de utilidad en el caso de fracaso terapéutico, para acotar las razones del fracaso. Pero muy especialmente cuando se pretenda reducir la dosis con respecto a la dosis estándar es donde la farmacodinámica puede ayudar a identificar aquellos pacientes que pueden alcanzar niveles correctos de inmunosupresión con dosis más bajas de las habituales.

Son necesarios más estudios clínicos para delimitar el valor pronóstico de las técnicas farmacodinámicas descritas, así como estudios *in vitro* en los que se intente abordar nuevas tecnologías para poder ofrecer un abanico de parámetros que permitan ajustar, si es posible de una forma individualizada, los tratamientos inmunosupresores. Con toda seguridad ello nos permitirá minimizar los efectos secundarios sin elevar el riesgo de rechazo.

.....
Olga Millán¹, Mercè Brunet², Jaume Martorell¹

¹Servei d'Immunologia (ICII), ²Servei de Toxicologia. Hospital Clínic, Barcelona

La farmacodinamia se está configurando como un complemento esencial de la farmacocinética. Ambas son complementarias: una define el destino del fármaco y la otra, su efecto.

Análisis de la disparidad en el antígeno menor de histocompatibilidad HA-1 en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos a partir de donante emparentado HLA-idéntico

Los antígenos menores de histocompatibilidad (mHAg) son complejos inmunogénicos péptidos: MHC que pueden desencadenar una respuesta inmunológica después de su reconocimiento por células T alogénicas específicas de antígeno. Estos péptidos proceden de proteínas celulares polimórficas que son degradadas por las vías normales empleadas en el procesamiento intracelular de los antígenos y son incorporados a la vía de síntesis de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC o HLA en humanos).

El antígeno menor HA-1 es un nonapéptido restringido por el alelo HLA-A*0201, procedente de la degradación de una proteína codificada sobre el cromosoma 19. El análisis de la secuencia del cDNA del antígeno HA-1 identificó dos alelos, denominados HA-1^H y HA-1^R, los cuales difieren solamente en dos nucleótidos del extremo 3' del exón A, en las posiciones 500 y 504.

En dos trabajos previos de los grupos de Leiden y Seattle se puso de manifiesto el carácter inmunodominante del mHAg HA-1 sobre los demás antígenos menores humanos conocidos, en el ámbito de los trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

OBJETIVOS

1. Analizar las frecuencias alélicas del mHAg HA-1 en nuestra población.
2. Implementar un método conformacional de asignación alélica del mHAg HA-1 a partir de DNA genómico.
3. Analizar el impacto de la disparidad del mHAg HA-1 entre donante y receptor en el TAPH a partir de donante emparentado HLA-idéntico.

RESULTADOS

Para el análisis de las frecuencias alélicas del mHAg HA-1 se emplearon 203 individuos no emparentados HLA-A*0201 positivos extraídos de población catalana y se empleó el método PCR-SSP ya descrito en la literatura. Detectamos diferencias en la frecuencia del fenotipo HA-1 positivo entre la población catalana (55,2%) y otras

poblaciones caucásicas (68% en la población holandesa y 69% en la estadounidense).

En segundo lugar se empleó el análisis conformacional del DNA de doble hebra (RSCA), técnica desarrollada para la detección de mutaciones y para la tipificación de *loci* polimórficos, como método de asignación alélica del mHAg HA-1 utilizando las mismas muestras que en el anterior objetivo. Los resultados demostraron la reproducibilidad de este método y su alto grado de correlación (99%) con los resultados obtenidos con el

método de PCR-SSP. Además, este método proporciona información sobre la estructura intrónica de ambos alelos. Así, describimos la presencia prácticamente constante (99,2%) de una delección de 5 bp en la posición intrónica 214-218 asociada al alelo HA-1^H, desconocida hasta el momento.

Por último, se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 225 pacientes HLA-A*02 positivos que recibieron un TAPH a partir de donante emparentado HLA-idéntico entre mayo de 1991 y febrero de 2000, con el propósito de observar diferencias en las complicaciones postrasplante en función de la presencia o ausencia de disparidad en el mHAg HA-1 entre donante y receptor. Detectamos 34 emparejamientos donante-receptor con disparidad en el mHAg HA-1 (15,1%). En el 51,6% de los emparejamientos con disparidad en el mHAg HA-1 se observaron grados II-IV de EICH aguda, frente al 38% observado en los emparejamientos sin disparidad ($p: 0,154$; *Odds Ratio*: 1,74; CI 95%: 0,81-3,74). El análisis de regresión logística multivariante demostró significación estadística ($p: 0,044$; *Odds Ratio*: 2,81; CI 95%: 1,02-7,70). No fueron observadas diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para grados III-IV de EICH aguda ni para EICH crónica, supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran la asociación entre la disparidad en el antígeno menor HA-1 entre donante y receptor de un TAPH a partir de donante emparentado HLA-idéntico con un riesgo aumentado de desarrollar grados leves de EICH aguda.

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

La optimización de la terapia inmunosupresora requiere la evaluación de la respuesta clínica del paciente, además de la determinación del perfil farmacocinético del fármaco implicado y la monitorización del efecto biológico "real" del medicamento en su diana específica (farmacodinamia). En los últimos años se han propuesto diversos métodos con el fin de evaluar más eficazmente la acción de los inmunosupresores, tales como la medición de la actividad de la enzima diana del inmunosupresor en cuestión y la producción de interleucinas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

La elevada variabilidad farmacocinética que presentan algunos fármacos inmunosupresores hace que las concentraciones de fármaco en sangre sean insuficientes para conocer el grado real de inmunosupresión alcanzado. Creemos que la introducción de parámetros farmacodinámicos permitirá mejorar el tratamiento inmunosupresor, evitando estados de inmunosupresión excesivos o insuficientes.

El principal objetivo es encontrar parámetros farmacodinámicos que proporcionen información adicional sobre la monitorización de inmunosupresores, con el fin de valorar la variabilidad individual en el efecto biológico. Por ello nos hemos centrado en adaptar y modificar las metodologías descritas por otros autores y en desarrollar nuevas.

METODOLOGÍAS Y RESULTADOS

Se ha abordado el estudio farmacodinámico de tres fármacos inmunosupresores: el micofenolato mofetil (MMF), la ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus (FK506).

Micofenolato mofetil. La metodología propuesta para evaluar la eficacia del MMF es la cuantificación en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de la actividad de su enzima diana: la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). El ácido micofenólico (MPA), el metabolito activo del MMF, inhibe esta enzima, la cual es fundamental en la síntesis *de novo* de los linfocitos T. Dicha inhibición produce la depleción del *pool* de nucleótidos necesarios para la síntesis de DNA, por lo que la consecuencia final es la inhibición de la expansión clonal. Realizamos un estudio *in vivo* con una población de 35 trasplantados renales estables tratados con CsA y corticoides más MMF (2 g, 1,5 g, 1 g y 0 g). Los resultados mostraron que el grupo de individuos sanos presentaba una actividad IMPDH estable, mientras que los pacientes trasplantados presentaban una elevada variabilidad, tanto en los tratados como en los no tratados con MMF. Es por ello que consideramos que esta elevada variabilidad comprometía el uso de esta técnica como técnica de rutina para evaluar la eficacia individual del MMF. Hemos desarrollado un método alternativo

Desarrollo de nuevos parámetros farmacodinámicos para la evaluación individualizada de la terapia inmunosupresora

basado en la capacidad de inhibición del suero del paciente sobre la proliferación de una línea celular T (CEM). El parámetro propuesto: 1) sólo es inhibido por los pacientes tratados con MMF; 2) se detecta una inhibición posdosis; 3) no se altera por la presencia de otros inmunosupresores ni *in vitro* ni *in vivo*; 4) es estable entre determinaciones predosis; 5) cuando la dosis es inferior a 20 mg/kg/día se identifican dos grupos de pacientes, uno que mantiene una elevada capacidad inhibitoria durante todo el intervalo de dosificación y otro que presenta una baja capacidad de inhibición predosis.

Ciclosporina A (CsA) y tacrolimus (FK506). El estudio farmacodinámico de estos dos fármacos se puede abordar desde tres parámetros: la actividad calcineurina (aCN) y la producción de IL-2 e IFN- γ *in vitro* en sangre total. Hemos introducido dos cambios sobre la técnica descrita para la aCN: 1) la utilización de un valor de referencia interno que permite minimizar la variabilidad entre marcajes y el decaimiento de la radiactividad del ^{32}P (este valor es la actividad de una fosfatasa alcalina exógena); 2) un nuevo *buffer* que contiene FK506 como inhibidor *in vitro*. Realizamos un estudio piloto *in vivo* con 5 trasplantados renales estables tratados con CsA y 5 individuos sanos (NHC). La aCN estaba claramente reducida a 0 y 2 h posdosis en el grupo CsA respecto al grupo NHC ($p < 0,001$). También se llevó a cabo la determinación de producción *in vitro* de IL-2 e IFN- γ en sangre total activada con PHA. Observamos que la producción de IL-2 e IFN- γ estaba reducida en el grupo CsA con respecto a NHC a 2 h posdosis.

CONCLUSIONES

Los parámetros farmacodinámicos permiten, juntamente con los farmacocinéticos, ajustar mucho mejor los tratamientos con inmunosupresores, sobre todo en pacientes que presentan un patrón atípico o cuando se pretende bajar las dosis ofreciendo un tratamiento individualizado.

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

Congreso de la Sociedad Americana de Trasplante

El pasado mes de mayo se celebró en Chicago el Congreso de la AST y de la ASTS, *Transplant 2001*. Este Congreso es la cita anual obligada de la comunidad mundial de trasplante donde, fundamentalmente, se exponen y debaten los últimos avances en inmunosupresión e inmunología del trasplante.

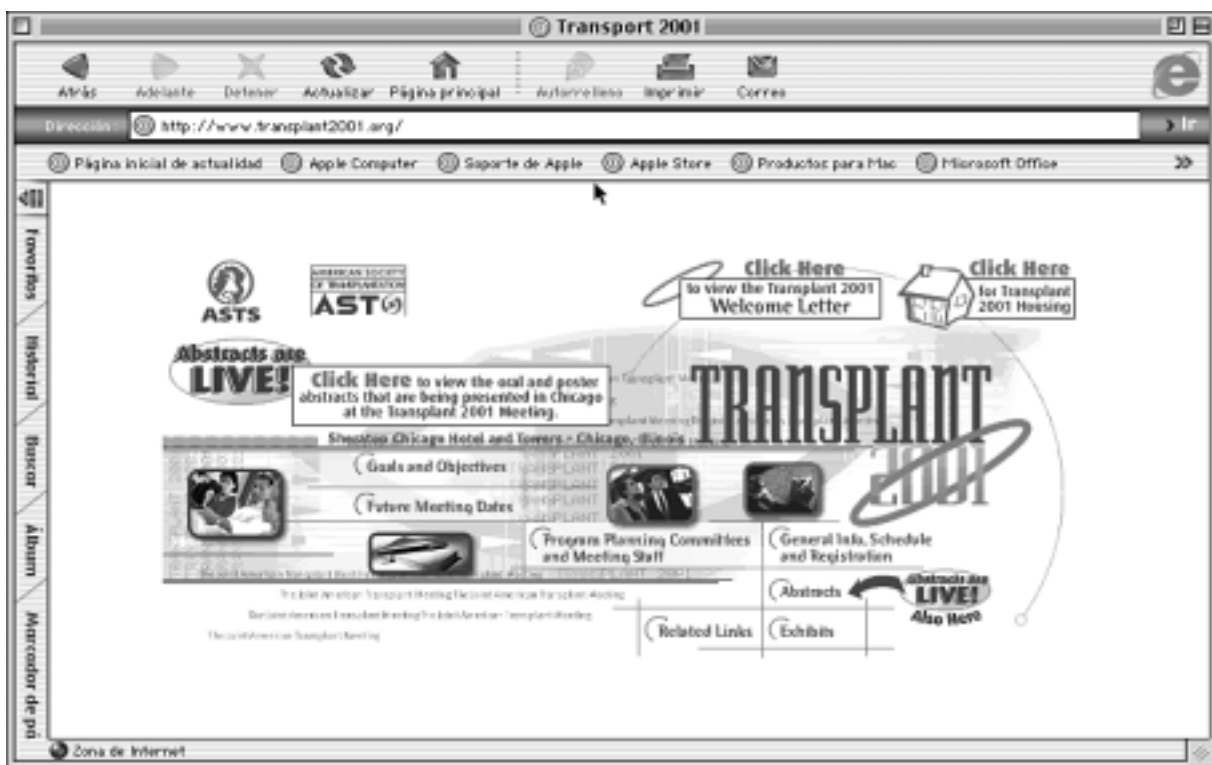
En esta edición del año 2001, la “estrella” del Congreso ha sido el inmunosupresor rapamicina o sirolimus, de inminente comercialización en nuestro país, hecho que se evidencia por las más de cien comunicaciones orales y pósters que se presentaron sobre este fármaco. Según se ha expuesto en la reunión, aparte de su conocida eficacia en asociación con dosis “bajas” de ciclosporina, la rapamicina permite la retirada segura de la ciclosporina, con la consiguiente mejora de la función renal. Al parecer, la combinación de rapamicina con anticalcineurínico resulta especialmente eficaz para tratar enfermos de alto riesgo inmunológico. Además, a pesar de compartir un mismo receptor, la rapamicina puede asociarse también a tacrolimus. Uno de los aspectos considerados de mayor relevancia es que la inmunosupresión basada en rapamicina en ausencia de anticalcineurínico parece ser eficaz y segura en aquellas situaciones de elevado riesgo de fracaso renal agudo postrasplante, como son por ejemplo los trasplantes renales procedentes de donante añoso o, en determinadas situaciones, en el trasplante hepático. Con respecto a los efectos

adversos de la rapamicina, se ha destacado que el principal es la dislipemia asociada a su uso, lo que obliga en ocasiones a la introducción de una estatina. Sin

embargo, se presentaron datos acerca del efecto antiproliferativo de la rapamicina sobre la célula muscular lisa de la pared vascular (de hecho, hay trabajos que demuestran la eficacia de los *stents* impregnados con rapamicina sobre el riesgo de estenosis coronaria) y, como más novedosos, se expusieron datos que apuntan a que la rapamicina puede tener un efecto antitumoral.

Por otra parte, en el Congreso se presentaron numerosos trabajos acerca del bloqueo de señales coestimuladoras con el objetivo de la adquisición de tolerancia. Esta aproximación habría ofrecido resultados muy prometedores en modelos murinos. Sin embargo, el bloqueo de la señal coestimuladora (al menos, el de la mayoría de las moléculas conocidas que intervienen) no previene de la lesión vascular del injerto, es decir, no previene del rechazo crónico. A nivel clínico, la utilización del anticuerpo humanizado anti-CD154 (anti-CD40L) en asociación con MMF y corticoides no previno eficazmente el rechazo agudo y se asoció a una inesperada incidencia de tromboembolismos. Además de las cuestiones destacadas, en el Congreso se presentaron muchas otras novedades clínicas y básicas que pueden consultarse en <http://www.transplant2001.org>.

El próximo año, el Congreso se celebrará en Washington, DC. Para el envío de *abstracts* se puede consultar periódicamente en <http://www.a-s-t.org>.



Página principal del sitio en la web (<http://www.transplant2001.org>) del Congreso de la AST celebrado recientemente en Chicago, donde pueden consultarse las novedades clínicas y básicas allí presentadas.

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

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

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

INTERNACIONAL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

info@ixa2001chicago.com
www.ixax2001chicago.com

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

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

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

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

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

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

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



77º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

con el trasplante de córnea y con el implante y aplicación de tejidos humanos en la superficie ocular. En la jornada también se presentará una Guía de Buena Praxis a aplicar en todos los procedimientos relacionados con la obtención y utilización del tejido ocular. Esta guía ha sido elaborada por los miembros de la Comisión con el objetivo de introducir criterios cualitativos a seguir en cada uno de los procesos.

Los días 26, 27 y 28 del próximo mes de septiembre se celebrará en Barcelona el 77º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, coincidiendo con el centenario de la Revista de la Sociedad. En este Congreso, la Comisión Asesora de Trasplante de Córnea de la OCATT ha organizado la "Jornada de Trasplante e Implante de Tejido Ocular", durante la cual se presentarán los avances obtenidos

XVIª Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplantes

Del 23 al 25 de mayo de 2001 tuvo lugar, en Sitges, la XVIª Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplantes. En dicha Reunión, que se celebra cada año en una comunidad autónoma diferente, se dan cita todos los profesionales relacionados con el ámbito de la obtención y el trasplante de órganos y tejidos, tanto del ámbito hospitalario como de las administraciones sanitarias de todo el Estado.

En esta edición de la Reunión asistieron un total de 140 personas y se presentaron 36 comunicaciones, de las cuales 17 fueron orales y el resto pósters.

El día 23 se celebró la conferencia inaugural a cargo de los profesores Antoni Caralps y Josep M. Gil-Vernet, autores, junto con su equipo, del pri-

mer trasplante renal con éxito realizado en el Estado español, en el año 1965. Ambos protagonistas recordaron cómo se desarrolló este primer trasplante, hecho histórico que supuso el inicio de esta terapéutica en nuestro país.

A lo largo de estos días se trataron temas de gran interés para el presente y futuro de la donación y el trasplante de órganos y tejidos, como la educación sobre la donación en el ámbito social y de los propios profesionales sanitarios, el donante vivo, las infecciones y priones en el trasplante o la prevención de las enfermedades transmisibles del donante de tejidos. Se entregaron dos premios a las mejores comunicaciones libres presentadas a lo largo de la Reunión.

La Reunión finalizó con una conferencia sobre los avances y los obstáculos en la "fabricación de órganos", a cargo del Dr. Jaume Martorell.

Actividad de donación y trasplante en Cataluña enero-abril 2001

| | | DONANTES | | | | | |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|---------|
| | | Potenciales | No válidos | | | | Válidos |
| | | | Negativas totales | Negativa familiar | Negativa judicial | Causa médica | |
| Actividad enero-abril | 2000 | 112 | 20 | 19 | 1 | 11 | 81 |
| | 2001 | 128 | 31 | 29 | 2 | 6 | 91 |
| | Desviación 2001/2000 | +14% | | | | | +12% |
| Actividad anual | 2000 Real | 365 | 67 | 63 | 4 | 51 | 247 |
| | 2001 Extrapol. | 384 | 93 | 87 | 6 | 18 | 273 |
| | Desviación 2001/2000 | +5% | | | | | +11% |
| | | TRASPLANTES | | | | | |
| | | Riñón | Hígado | Corazón | Pulmón | Páncreas | TOTAL |
| | | Actividad enero-abril | 2000 | 111 | 62 | 25 | 6 |
| 2001 | 142 | | 76 | 17 | 9 | 10 | 254 |
| Desviación 2001/2000 | +28% | | +23% | -32% | +50% | +11% | +19% |
| Actividad anual | 2000 Real | 366 | 190 | 65 | 31 | 21 | 673 |
| | 2001 Extrapol. | 426 | 228 | 51 | 27 | 30 | 762 |
| | Desviación 2001/2000 | +16% | +20% | -22% | -13% | +43% | +13% |

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: Mònica Noguerol

DISEÑO Y MAQUETACIÓN: Julio Tena

PRODUCCIÓN: Letramédica scp.

e-mail: 19515psh@comb.es

REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament

Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a

08021 Barcelona

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

web: www.fcstrasplant.org

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

