

Trasplament

NÚMERO 29 ABRIL 2005

**Actividad de donación
y trasplante
en Cataluña 2004**

Pág. 2

**8º Congreso de la Societat
Catalana de Trasplament**

Novedades sobre trasplante
hepático

Pág. 14

**Convocatorias de Becas
y Premios de la FCT**

Pág. 15

EDITORIAL

La actividad trasplantadora se mantiene

Un año más, Cataluña ha mantenido su actividad en trasplante. Ello ha sido posible, en parte, por dos circunstancias que se han producido en el año 2004: por una parte, el aumento de la donación, que este año se ha incrementado en un 7,5%; por otra, la disminución de las negativas a la donación, que este año se ha producido, de manera clara, por primera vez en los últimos tres o cuatro años. Efectivamente, el aumento de la donación ha permitido mantener la actividad trasplantadora en Cataluña, si bien este aumento no ha comportado un incremento significativo en el número de trasplantes. En 2004 se ha confirmado la tendencia al aumento de edad de los donantes que viene produciéndose en los últimos años, y la media de edad se ha situado ya por encima de los 54 años. Este hecho conduce, inevitablemente, a que, a pesar del incremento de la donación, el número de órganos disponibles para trasplante no aumente de manera proporcional, ya que el actual perfil del donante va asociado a algunas patologías que, en ocasiones, invalidan los órganos para trasplante. La disminución de las negativas a la donación experimentada en 2004 en Cataluña es un hecho muy importante, ya que ésta es una de las causas más habituales que cada año impide realizar un número importante de trasplantes, y sobre la cual se ha de seguir trabajando para mejorar. A pesar de la buena actividad y la alta tasa de donación y de trasplante de Cataluña, las listas de espera no disminuyen e, incluso, aumentan en algunos tipos de trasplante. Se trata de un tratamiento eficaz para muchos pacientes y por ello su indicación aumenta. Dada esta situación, y para dar respuesta a los pacientes que se encuentran en espera de un trasplante en Cataluña, es imprescindible incrementar el número de órganos disponibles. Para lograr esta finalidad, aparte de seguir utilizando algunas técnicas quirúrgicas que los equipos de trasplante vienen ya practicando habitualmente (*split*, dominó, trasplante renal doble, trasplante de vivo), la Organització Catalana de Trasplantaments se plantea, como objetivo para los próximos años, algunas metas. Por una parte, disminuir las negativas a la donación en todos los ámbitos, incidiendo de manera especial en el ámbito de los adolescentes, mediante programas específicos de formación y educación. Por otra, potenciar la donación con la implantación de un programa de corazón parado en toda Cataluña y facilitar la participación de centros de Cataluña con potencialidad generadora de órganos y tejidos, que podrán contar con soportes externos de otros centros.

SUMARIO

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE

Actividad de trasplante y donación en Cataluña 2004 2

TEMA A REVISIÓN

Efectos secundarios de los inmunosupresores de largo plazo 6

Tumores *de novo* en el paciente con trasplante hepático10

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

8º Congreso de la Societat Catalana de Trasplament: novedades sobre trasplante hepático14

CONVOCATORIAS

Convocatorias de Becas y Premios de la FCT15

OCATT

“Esperanza”: nuevo corto en DVD sobre trasplantes16

XX Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplante16

Actividad de trasplante y donación en Cataluña 2004

Durante el año 2004 se han realizado en Cataluña un total de 737 trasplantes de órganos sólidos: 438 de riñón, 202 de hígado, 51 de corazón, 31 de pulmón y 15 de páncreas, y la donación de órganos aumentó en un 7,5%.

El número de trasplantes de órganos y de donaciones realizados en el año 2004 sitúa a Cataluña, una vez más, como referente en el Estado español. Para calcular las tasas de donación y trasplante (pmp o tasa por millón de población), se han tenido en cuenta los indicadores de población que, de acuerdo con el padrón municipal del año 2004, han cifrado el número total de habitantes de Cataluña en 6.813.319.

ACTIVIDAD DE TRASPLANTE

Respecto al trasplante renal (figuras 1, 2 y 3), en el año 2004 la tasa pmp fue de 64,3, mientras que la media del Estado fue de 47,8. El número de trasplantes procedentes de donante vivo fue de 36.

La tasa pmp de trasplante hepático (figuras 4, 5 y 6) en Cataluña se situó en 29,6, mientras que la media del Estado fue de 24,1 pmp. Con estos datos se constata una ligera disminución de la actividad en este tipo de trasplantes. Por otra parte, el trasplante de hígado procedente de donante vivo también disminuyó, con la realización de sólo siete intervenciones de este tipo.

3,3 (figuras 7 y 8).

Finalmente, respecto al trasplante pancreático (figuras 13, 14 y 15), la actividad en Cataluña en el año 2004 ha disminuido (en parte, debido al aumento de edad de los donantes) y fue de 2,2 pmp, siendo la del Estado de sólo 1,7 pmp.

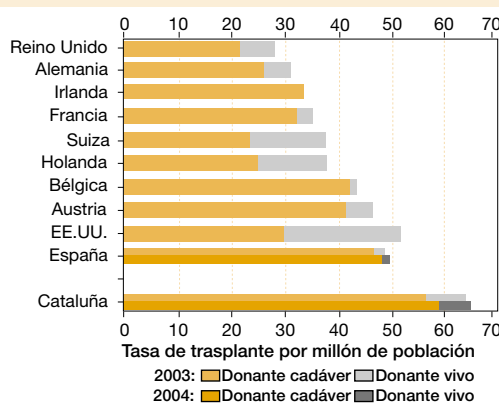
Cataluña se sitúa, una vez más, como referente en el Estado español.

La tasa pmp de trasplante cardíaco (figuras 7, 8 y 9) en Cataluña en el año 2004 ha aumentado respecto al año anterior y se situó en 7,5, mientras que la del Estado fue de 6,8.

En trasplante pulmonar (figuras 10, 11 y 12), la tasa pmp en Cataluña fue de 4,5 (ligeramente superior a la del año anterior), mientras que la del Estado se situó en

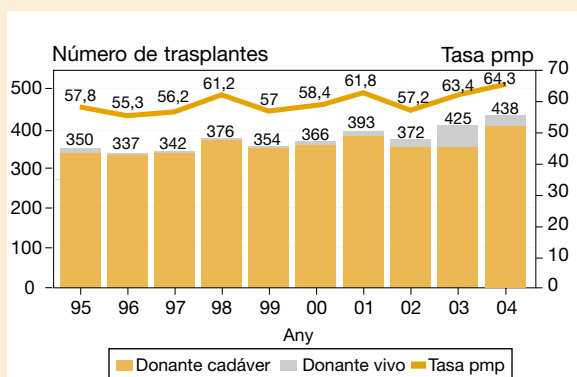
Tasas de trasplante renal de diferentes países. Período 2003-2004

Fig.2



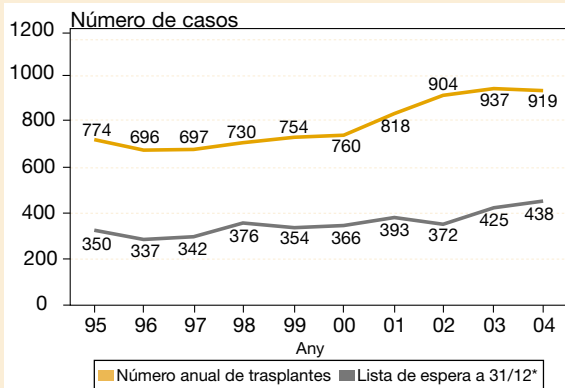
Evolución del número de la tasa de trasplantes renales. Período 1995-2004

Fig.1



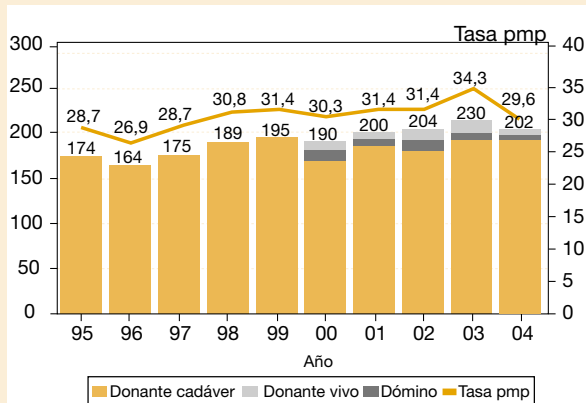
Evolución de la lista de espera y del número de trasplantes renales. Período 1995-2004

Fig.3

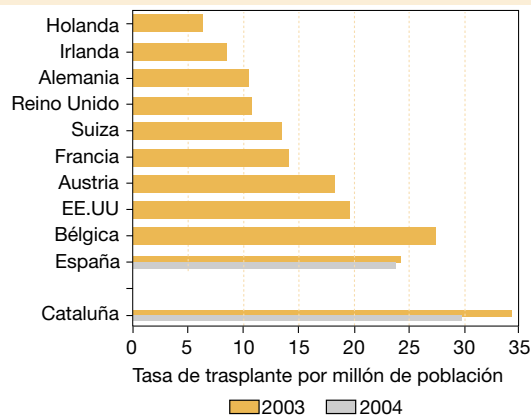


*Fuente: Laboratorio de Histocompatibilidad de Cataluña

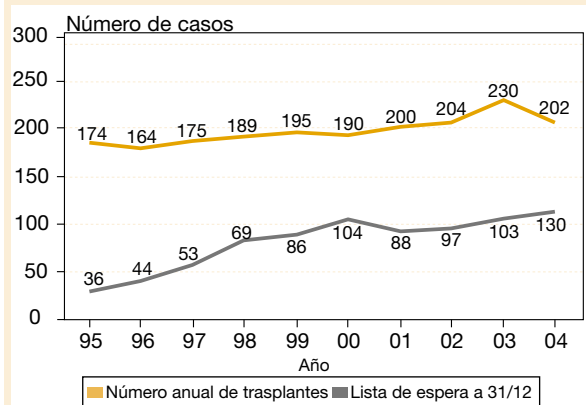
Evolución del número y de la tasa de trasplantes hepáticos. Período 1995-2004 Fig.4



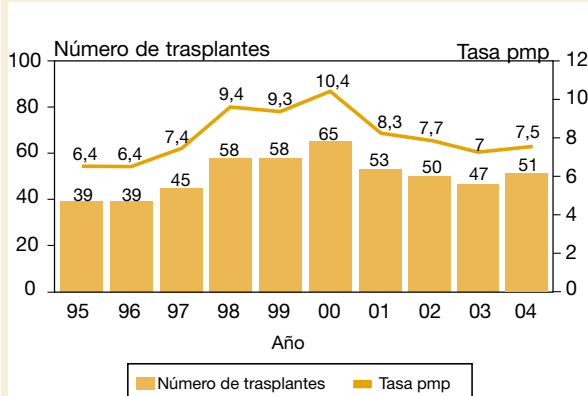
Tasas de trasplante hepático de diferentes países. Período 2003-2004 Fig.5



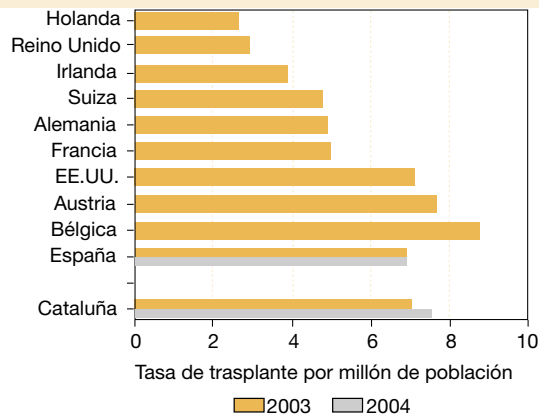
Evolución de la lista de espera y del número de trasplantes hepáticos. Período 1995-2004 Fig.6



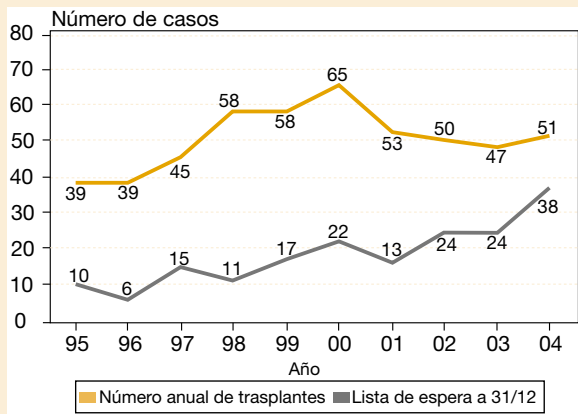
Evolución del número y de la tasa de trasplantes cardíacos. Período 1995-2004 Fig.7



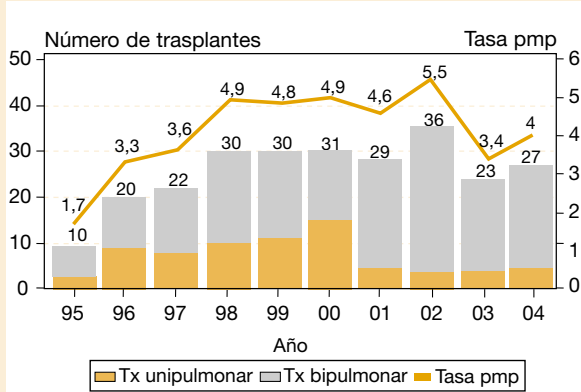
Tasas de trasplante cardíaco de diferentes países. Período 2003-2004 Fig.8



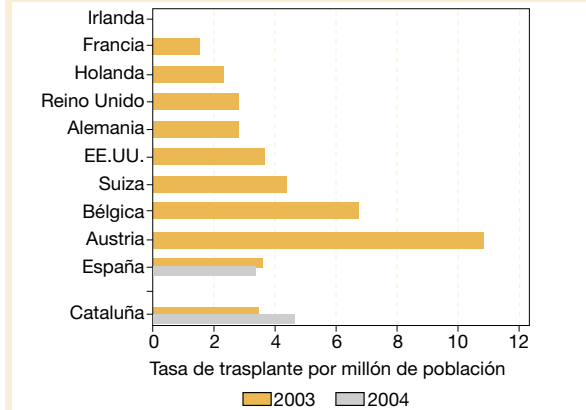
Evolución de la lista de espera y del número de trasplantes cardíacos. Período 1995-2004 Fig.9



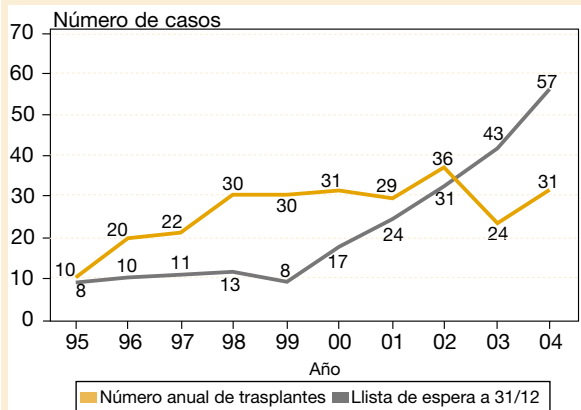
Evolución del número y de la tasa de trasplantes pulmonares. Período 1995-2004 Fig.10



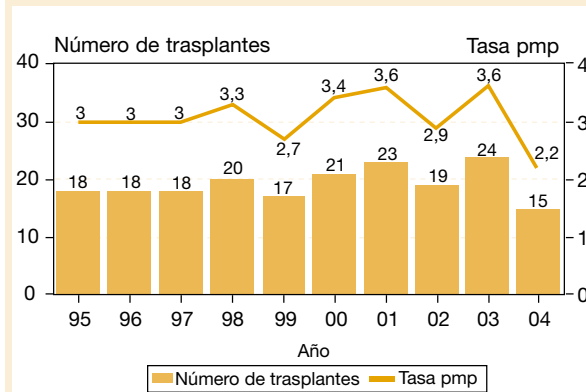
Tasas de trasplante pulmonar de diferentes países. Período 2003-2004 Fig.11



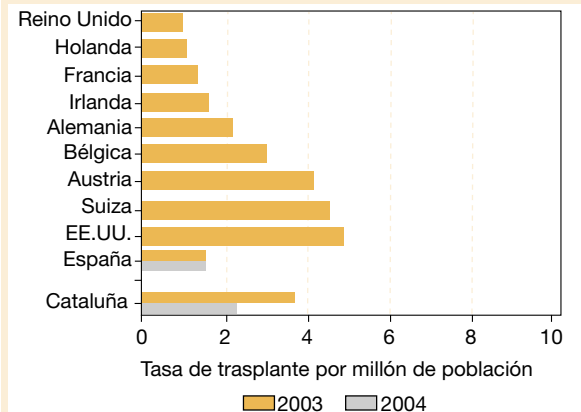
Evolución de la lista de espera y del número de trasplantes pulmonares. Período 1995-2004 Fig.12



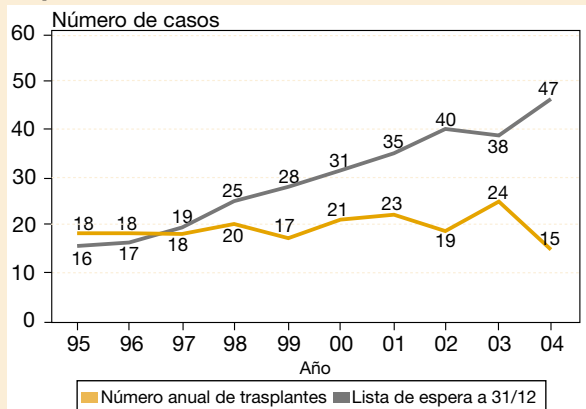
Evolución del número y de la tasa de trasplantes pancreáticos. Período 1995-2004 Fig.13



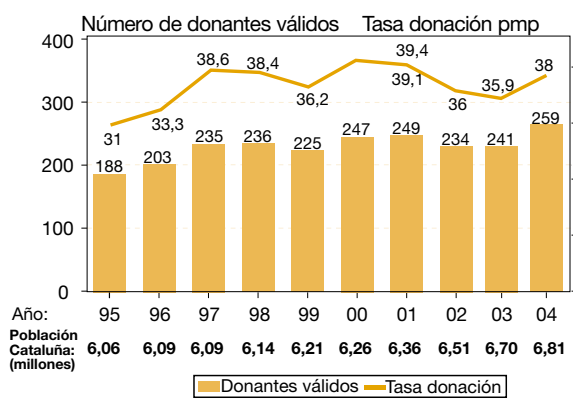
Tasas de trasplante pancreático de diferentes países. Período 2003-2004 Fig.14



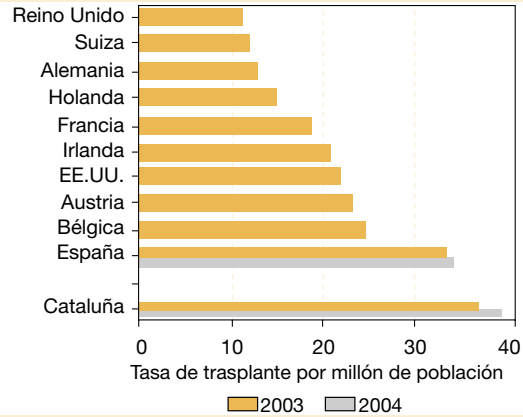
Evolución de la lista de espera y del número de trasplantes pancreáticos. Período 1995-2004 Fig.15



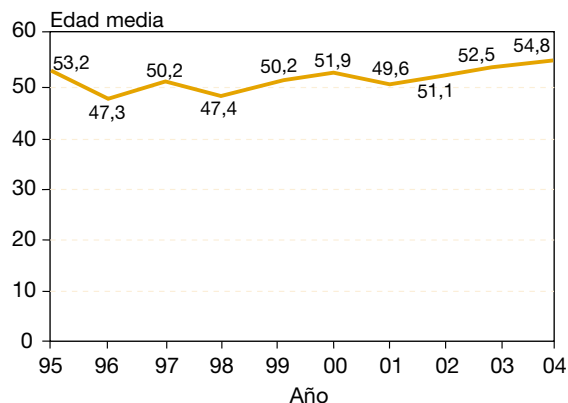
Evolución del número de donantes válidos y de la tasa de donación. Período 1995-2004 Fig.16



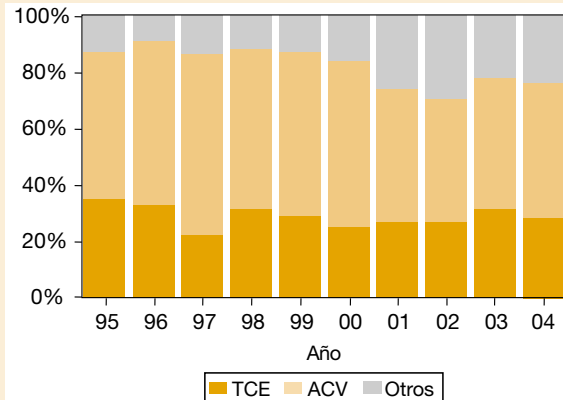
Tasas de donación de diferentes países. Período 2003-2004 Fig.17



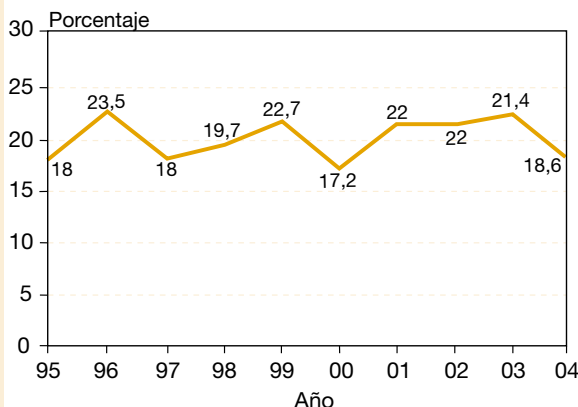
Evolución de la edad media de los donantes válidos mayores de 15 años. Período 1995-2004 Fig.18



Distribución de la causa de muerte de los donantes válidos. Período 1995-2004 Fig.19



Porcentaje de negativas a la donación. Período 1995-2004 Fig.20



ACTIVIDAD DE DONACIÓN

Cataluña tuvo un total de 259 donantes válidos en el año 2004. Esta cifra supuso una tasa de donación de 38 pmp, dos puntos por encima de la del año 2003 (36,4 pmp), y todavía más elevada que la media del Estado español, donde fue de 34,6 pmp, así como que la de otros países (figuras 16 y 17). De acuerdo con la tendencia de los últimos años, la edad del donante sigue aumentando y, así, en el año 2004 la media de edad de los donantes superó los 54 años (figura 18). Por otra parte, y también de acuerdo con la tendencia de los últimos años, durante 2004 la principal causa de muerte de los donantes fue una vez más el accidente cerebrovascular (figura 19). Las negativas a la donación fueron del 18,3%, frente al 21% del año 2003 (figura 20).

.....
Rosa Deulofeu, Marga Sanromà y Emili Vela
 Organització Catalana de Trasplantaments

Efectos secundarios de los inmunosupresores a largo plazo

El objetivo del tratamiento inmunosupresor es controlar la respuesta inmunológica del huésped contra el injerto, de manera específica y sostenida, a corto y a largo plazo, sin interferir en la defensa natural contra las infecciones o las neoplasias, sin añadir otros efectos tóxicos contra el huésped o el órgano trasplantado, manteniendo la calidad de vida del paciente y, todo ello, a un coste razonable.

El amplio arsenal de fármacos inmunosupresores disponibles actualmente ha permitido mejorar significativamente los resultados de supervivencia del paciente y del injerto a corto plazo. En trasplante renal, la tasa de rechazo agudo durante el primer año varía entre el 10 y el 20%, la mortalidad del paciente es inferior al 4% y las pérdidas de injertos son inferiores al 8%. En cambio, los resultados a largo plazo no han mejorado tanto como se esperaba.

La exposición continuada a los anticalcineurínicos produce un daño estructural en el órgano, de carácter irreversible.

Las curvas de supervivencia continúan mostrando una tendencia constante hacia la pérdida de órganos funcionantes, con independencia de la era del trasplante. Este fenómeno es

debido, en parte, al escaso impacto que ha tenido la reducción de la tasa de rechazo agudo precoz en la evolución funcional a largo plazo.

En un famoso artículo de Sundaram Hariharan, se establece que la vida media estimada de un injerto renal mejoraba de 11 años en 1988 a 19,5 años en 1995. La realidad, analizada por Meier-Kriesche, demuestra que la mejoría a largo plazo está muy por debajo de lo que estimó Hariharan. ¿Por qué fracasan los trasplantes a largo plazo? Principalmente, por el desarrollo de nefropatía crónica o por la muerte del paciente con injerto funcionando. En ambos casos, pueden tener parte de responsabilidad las complicaciones derivadas de un uso prolongado de fármacos inmunosupresores. Revisaremos qué complicaciones son las más frecuentes y de qué manera interviene la inmunosupresión en su desarrollo.

NEFROPATÍA CRÓNICA DEL INJERTO Y NEFROTOXICIDAD DE LOS ANTICALCINEURÍNICOS

Entre las causas de pérdida funcional del injerto a largo plazo, la más importante, por su frecuencia, es la nefropatía crónica del injerto (NCI). El término NCI hace referencia a los cambios histológicos que aparecen en la mayor parte de los injertos, entre los cuales se incluye la fibrosis intersticial, la atrofia

tubular, la esclerosis glomerular y la hiperplasia fibrosa de la íntima arteriolar. Algunos estudios muy recientes, especialmente el realizado por Nankivell en la Universidad de Sydney, han demostrado que la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos es un fenómeno prácticamente universal a largo plazo, y que las lesiones pueden estar ya presentes en las biopsias tomadas en las primeras etapas del trasplante. Se han descrito diversos factores de riesgo para la aparición de NCI, algunos de ellos de origen clara-

mente inmunológico, como el rechazo agudo, especialmente si es recurrente, de carácter grave o de aparición tardía. Entre los factores de riesgo de origen no inmunológico se encuentran los fenómenos asociados a la lesión de isquemia-reperfusión, la edad avanzada de los donantes y la acción nefrotóxica de los fármacos anticalcineurínicos, como la ciclosporina A o el tacrolimus. Se trata de fármacos potentes y muy eficaces, pero con una ventana terapéutica muy estrecha. Existe una forma de nefrotoxicidad aguda, muy relacionada con dosis elevadas de fármaco, que es de carácter reversible al reducir o retirar el fármaco. Más difícil de prevenir y tratar es la nefrotoxicidad crónica. La exposición continuada a los calcineurínicos produce un daño estructural en el órgano, de carácter irreversible. Se observa con mayor frecuencia en pacientes sometidos a dosis elevadas; también aparece en sujetos tratados con dosis bien ajustadas, o incluso bajas, aunque en estos últimos también hay que tener en cuenta, como señalan algunos autores, que una dosificación insuficiente de estos fármacos puede incrementar el riesgo de NCI de origen inmunológico.

MECANISMOS DE LA NEFROTOXICIDAD DE LOS ANTICALCINEURÍNICOS

El mecanismo por el cual la ciclosporina A es nefrotóxica no se conoce totalmente. Se sabe que ciclosporina provoca una caída del flujo plasmático renal en relación con una potente vasoconstricción de la arteriola aferente, activación del sistema renina-angiotensina, incremento en la síntesis de endotelina-1, descenso de óxido nítrico y aumento de la síntesis de factor transformador de crecimiento beta (TGF- β). También se han descrito alteraciones en la apoptosis, estimulación de mediadores proinflamatorios o un incremento de la inmunogenicidad.

Una vez establecida la lesión crónica, desde el punto de vista histológico es difícil diferenciar qué tipo de noxas han contribuido más a desarrollarla. Tal vez, la lesión más característica sea la hialinosis arteriolar. La fibrosis intersticial inducida por nefrotoxicidad es difícil de diferenciar histológicamente de la inducida por otras causas. Es necesario estudiar los componentes estructurales para intentar determi-

narlo. Si se analiza la composición de la matriz extracelular, en los casos de nefrotoxicidad aparece un mayor acúmulo de colágenos de tipo I y III, que son diferentes del colágeno IVA3 y la laminina- β 2, que aparecen cuando la fibrosis es debida a otras causas. La producción de matriz extracelular se regula por la acción de diversas citocinas. La más implicada en la fibrosis por anticalcineurínicos es la TGF- β , una citocina con una potente acción profibrótica. En los pacientes trasplantados con nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, la expresión de TGF- β está claramente aumentada. Por su parte, la síntesis de laminina- β 2, que es un componente normal de la vasculatura renal y de la membrana basal glomerular, podría también estar alterada. Algunos estudios sugieren que la ciclosporina A incrementa la degradación de laminina- β 2.

Se ha debatido ampliamente si dos fármacos anticalcineurínicos muy utilizados en la clínica (ciclosporina A y tacrolimus) tienen el mismo perfil de nefrotoxicidad. No se dispone de muchos estudios clínicos, pero algunos datos sugieren que el tacrolimus es menos nefrotóxico, y que la conversión de ciclosporina a tacrolimus puede ser de utilidad para mejorar la función renal.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD CRÓNICA POR ANTICALCINEURÍNICOS

El tratamiento de la nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos ha de establecerse de forma precoz. Lo más inmediato es la reducción o retirada del fármaco nefrotóxico. Debe indicarse de forma individualizada, atendiendo a las características clínicas y factores de riesgo de cada paciente. Se han obtenido buenos resultados utilizando mofetil micofenolato o rapamicina y retirando o reduciendo drásticamente el anticalcineurínico. Es difícil de establecer en qué pacientes es mejor retirar y en cuáles es preferible reducir. Los protocolos de conversión han demostrado que después de la retirada del anticalcineurínico el riesgo de rechazo agudo es razonablemente bajo. En la mayoría de los pacientes se observa una mejoría de la función renal, pero en algunos de ellos, especialmente en los que presentaban proteinuria antes de la conversión, la retirada del inhibidor de la calcineurina se sigue de proteinuria nefrotóxica. Aunque por ahora no hay muchos datos para aseverarlo, podría ser que este fenómeno fuera más acusado en los pacientes convertidos a la rapamicina que en aquellos que fueron tratados con mofetil micofenolato. En los pacientes que presentan proteinuria significativa (superior a 1 g/24 h), la minimización y el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) constituyen una mejor opción.

En el ámbito experimental, se está investigando el potencial beneficio del manejo de diversas sustancias con acción antifibrótica, como la pirfenidona,

la relaxina, el BMP-7 (*bone morphogenetic protein*) o el HGF (*hepatocyte growth factor*).

La prevención primaria de la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos se basa, obviamente, en el establecimiento de protocolos de reducción o retirada. También se está investigando a nivel clínico el potencial beneficio del uso de IECA o de ARA II, bloqueadores de los canales del calcio, estatinas, dietas ricas en ácidos grasos omega-3 y omega-9, arginina, etc.

IMPACTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN A LARGO PLAZO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES

La mortalidad del paciente con injerto funcionante es una de las principales causas de fracaso del trasplante a largo plazo. Con los años de evolución del trasplante aumenta de manera considerable el riesgo de que se presenten complicaciones cardiovasculares o neoplasias, y las complicaciones infecciosas, más frecuentes en el primer año de evolución, también son causa de morbimortalidad a largo plazo. La hepatopatía crónica todavía es una causa frecuente de mortalidad tardía, especialmente entre los pacientes portadores del virus de la hepatitis C que recibieron un trasplante renal en los años ochenta y noventa.

EFFECTOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN SOBRE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Ya se ha mencionado que las complicaciones cardiovasculares constituyen la primera causa de morbimortalidad postrasplante. Los factores de riesgo cardiovascular están ampliamente representados en estos pacientes desde antes del trasplante. Los antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o vasculopatía periférica son factores pronósticos de mortalidad postrasplante, de la misma manera que se predice la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo, la edad avanzada, el sedentarismo o el tiempo en diálisis. A estos factores preexistentes hay que sumar los que se establecen después del trasplante. Los fármacos inmunosupresores y/o la disfunción del injerto renal incrementan el riesgo cardiovascular por su capacidad de producir hipertensión arterial, hiperlipidemia o intolerancia a la glucosa. Los diferentes fármacos utilizados en el trasplante ejercen efectos diferentes sobre los mencionados factores de riesgo. En la tabla 1 se muestra la influencia de los diferentes fármacos inmunosupresores en los principales factores de riesgo cardiovascular.

Corticosteroides. Son los fármacos que más amplía e intensamente influyen sobre los factores de riesgo

Los fármacos inmunosupresores incrementan el riesgo cardiovascular por su capacidad de producir hipertensión arterial, hiperlipidemia o intolerancia a la glucosa.

Fármacos inmunosupresores y riesgo cardiovascular

Tabla 1

Fármaco	Hipertensión arterial	Hiperlipidemia	Diabetes
Corticosteroides	++	++/+++	+++
Ciclosporina	+++	+++	+ / ++
Tacrolimus	++	+ / ++	++
Sirolimus/Everolimus	-	+++	-
Ácido micofenólico	-	-	-

Adaptada de Marcén Letosa R. Complicaciones cardiovasculares en el paciente con un trasplante renal.

En: Arias M, Campistol JM, Morales JM (eds.). Manual de Trasplante Renal. Grupo 2 Comunicación Médica SL, 2005.

cardiovascular. Se asocian a hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia y obesidad. Actualmente, los protocolos de inmunosupresión tratan de eliminar estos factores lo antes posible o mantener dosis mínimas cuando la opción anterior no sea posible.

Ciclosporina A y tacrolimus. Los inhibidores de la síntesis de la calcineurina actúan sobre diversos factores de riesgo cardiovascular, pero con un perfil en parte similar y en parte diferente. Ambos fármacos pueden producir hipertensión arterial, hiperlipidemia o diabetes, pero la incidencia y gravedad suelen ser diferentes. Por tanto, se observa que el tacrolimus es más diabetogénico, mientras que la ciclosporina A se asocia a la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia. La incidencia y gravedad de estas complicaciones depende también de las

El ácido micofenólico es el mejor fármaco inmunosupresor si se quiere evitar la acción tóxica de los corticosteroides o anticalcineurínicos.

dosis utilizadas y del uso concomitante de corticosteroides. De hecho, en muchos pacientes la retirada de los corticosteroides es suficiente para mejorar el perfil de lípidos o de glucemias. También es posible realizar pautas de conversión entre ambos anticalcineurínicos para contrarrestar un determinado efecto adverso. La hipertensión arterial, los niveles de colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos y la lipoproteína(a) mejoran después de la reducción, retirada o conversión de la ciclosporina a tacrolimus. Idealmente, el mejor control de estos parámetros se obtendría si el cambio de inmunosupresión incluyera la retirada completa del anticalcineurínico y su sustitución por un régimen inmunosupresor sin estos factores de riesgo. El ácido micofenólico es el mejor fármaco inmunosupresor si quiere evitarse la acción tóxica de los corticosteroides o anticalcineurínicos sobre los factores de riesgo cardiovascular, pues se comporta de manera neutra y no es nefrotóxico. El factor limitante es el posible riesgo de rechazo si el paciente se mantiene en monoterapia con este inmunosupresor; por ello,

se aconseja aplicarlos únicamente a receptores muy seleccionados. Este hecho ha llevado a muchos clínicos a preferir el uso de dosis mínimas de anticalcineurínico en asociación al mofetil micofenolato en lugar de la monoterapia.

Rapamicina y everolimus. El impacto de rapamicina, y su análogo everolimus, en relación con los factores de riesgo cardiovascular es objeto de debate. Por una parte, se produce una intensa elevación en los niveles de colesterol y de triglicéridos pero, por otra, esta familia de fármacos no produce hipertensión arterial, diabetes ni disfunción del injerto renal e, incluso, se sugiere que la acción antiproliferativa sobre el músculo liso vascular podría ser beneficiosa a largo plazo para prevenir la afectación cardiovascular. El hecho es que en una elevada proporción de pacientes aparece hiperlipidemia. Aunque por norma general suelen ser manejables con el uso de estatinas, en algunos pacientes es necesario retirar el fármaco.

Azatioprina y mofetil micofenolato. Ambos fármacos son neutros respecto a los factores de riesgo cardiovascular.

Finalmente, es importante señalar que el impacto de los fármacos inmunosupresores sobre los factores de riesgo cardiovascular no depende únicamente del perfil de cada uno de ellos. Los tratamientos deben individualizarse en función de las características de cada paciente y de cada etapa del trasplante, y recordar que una función renal levemente afectada incrementa de forma significativa la mortalidad de origen cardiovascular.

INMUSUPRESIÓN Y NEOPLASIAS

El desarrollo de neoplasias postrasplante se asocia con diversos factores demográficos y clínicos. Las variables que más influyen en la diferente incidencia de tumores postrasplante son el área geográfica, la raza, el grupo de edad, el tiempo de evolución del trasplante, las características del tratamiento inmunosupresor, la intensidad del mismo y la presencia de infecciones virales crónicas. Destacan, por su elevada incidencia, los síndromes linfoproliferativos y los tumores cutáneos no melanoma. Algunos tipos de cáncer aparecen de manera precoz, mientras que

INMUNOSUPRESORES CON ACCIÓN ANTIANGIÓGENICA

El sirolimus y el everolimus forman parte de una familia de fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), un efector de la vía de señalización celular del complejo fosfatidilinositol 3-kinasa/Akt que interviene en la síntesis de proteínas y en la regulación del ciclo celular. Cuando aparecen determinadas mutaciones en su cadena de señalización celular (por ejemplo, la pérdida del gen supresor PTEN), las células se vuelven resistentes a la apoptosis. La rapamicina es capaz de inhibir el crecimiento tumoral, al interferir la actividad mTOR, haciendo que estos tumores sean extremadamente sensibles a estos fármacos. Se ha demostrado experimentalmente que sirolimus y everolimus inhiben el crecimiento tumoral, disminuyen el número de metástasis y/o aumentan la supervivencia de los animales en diversos modelos experimentales. Otro aspecto fundamental en las características anti-neoplásicas del sirolimus y el everolimus es su efecto inhibitorio de la angiogénesis. Actualmente sabemos que el mediador central de la angiogénesis es el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), que además es necesario para garantizar no solamente el crecimiento, sino también la supervivencia de los neovasos. Gyba y cols. fueron los primeros en describir el bloqueo de la respuesta angiogénica endotelial ante el VEGF ejercido por rapamicina. Desde el punto de vista clínico, las propiedades inmunosupresoras y antineoplásicas de los inhibidores de mTOR representan la mejor alternativa para la prevención y/o el tratamiento de las neoplasias en la población trasplantada. Existen fundadas esperanzas de que el uso de esta familia de inmunosupresores reduzca la incidencia de cáncer a largo plazo. Algunos datos extraídos de ensayos clínicos así lo han indicado. Por otra parte, los inhibidores de mTOR representan, *a priori*, el mejor inmunosupresor para pacientes con antecedentes de cáncer preexistente y para aquellos que lo desarrollan después del trasplante.

otros lo hacen más tarde, pero el riesgo de neoplasia no disminuye con los años de evolución del trasplante a pesar de la reducción del tratamiento inmunosupresor. Algunos registros de trasplante –como el australiano, con un seguimiento a más largo plazo– demuestran que más del 70% de los pacientes padece algún tipo de neoplasia a los 30 años de evolución del trasplante.

En el individuo trasplantado, el tratamiento inmunosupresor contribuye a crear una depresión global del sistema inmunitario, que altera los mecanismos de inmunovigilancia y facilita la acción de virus prooncogénicos. A esto hay que añadir ciertas acciones tóxicas directas de los fármacos inmunosupresores que no están ligadas a su efecto inmunosupresor. Las formas del cáncer más prevalentes se relacionan casi invariablemente con virus oncogénicos. Los virus prooncogénicos más frecuentes en la población trasplantada son el de Epstein-Barr (principal responsable del desarrollo de linfomas de células B), papiloma virus humanos (carcinomas de piel y cérvix), herpes virus 8 (sarcoma de Kaposi) y virus de la hepatitis B y C (carcinoma hepatocelular).

INMUNOSUPRESORES CON ACCIÓN PROONCOGÉNICA DIRECTA

Anticalcineurínicos. La ciclosporina A (CsA) y el tacrolimus tienen una acción prooncogénica direc-

ta, es decir, independiente del efecto inmunosupresor. Las primeras evidencias en el animal de experimentación fueron publicadas por Hojo y cols. en 1999, quienes demostraron la capacidad de ciclosporina para incrementar la progresión del cáncer mediante acciones directas sobre el fenotipo celular. Estudios posteriores, tanto *in vitro* como *in vivo*, han señalado que la exposición de células cancerosas a CsA se plasma en un aumento de la movilidad, proliferación y diseminación, es decir, en la adquisición de un fenotipo celular de mayor malignidad. Los autores sugieren que el factor de crecimiento TGF- β , en el que la inducción se encuentra aumentada por CsA, podría ser responsable de estos hallazgos. Se han obtenido resultados similares cuando se ha usado tacrolimus en lugar de ciclosporina.

Azatioprina. La azatioprina es un fármaco inmunosupresor y su utilidad en el trasplante de órgano sólido se remonta a varias décadas atrás. Es un carcinógeno cutáneo, y se ha demostrado *in vivo* su potente efecto sinérgico a la radiación UV sobre la inducción de carcinomas de piel.

.....
Frederic Oppenheimer
 Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
 Hospital Clínic, Barcelona

Tumores “de novo” en el paciente con trasplante hepático

Se denomina neoplasia *de novo* al tumor que aparece por primera vez después de la cirugía del trasplante, siempre que no existiera entonces. La prevalencia de los tumores *de novo* en los receptores de trasplante hepático oscila entre el 2,6 y el 8,8%, mayor que la esperada en una cohorte de población no trasplantada, de similar edad y situación general. Además, el riesgo de desarrollar una neoplasia de este tipo aumenta con los años transcurridos desde la realización del trasplante.

PATOGENIA

Los linfocitos T son un componente fundamental de la respuesta inmune del huésped contra la infección viral y contra algunos tipos de cánceres. Una de las misiones del sistema inmune es la destrucción de las células neoplásicas que, en todos los organismos, se originan por mutaciones somáticas o por infecciones por virus oncogénicos. La disminución de este mecanismo de vigilancia del sistema inmune (eliminación por el sistema inmune de células que han sufrido transformación tumoral) secundario a la medicación inmunosupresora administrada para prevenir o para tratar el rechazo del injerto puede causar un crecimiento incontrolado de células neoplásicas. Además, los virus oncogénicos son importantes cofactores en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, de manera especial en el paciente inmunodeprimido. Hay una fuerte evidencia de que los procesos linfoproliferativos se relacionan con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), así como el sarcoma de Kaposi con el virus herpes humano tipo 8. Otros virus con alta sospecha de producir carcinomas de cérvix uterino, vulva, periné, ano y, posiblemente, piel son los papilomavirus. El efecto oncogénico directo de los medicamentos inmunosupresores puede también desempeñar un papel en la patogenia de alguno de estos tumores.

TIPO DE NEOPLASIA

No todos los tumores malignos son más frecuentes en los pacientes trasplantados que en la población general. Así, los tumores más frecuentes en la población general, como los carcinomas de pulmón, mama, próstata o colorrectal, no tienen una mayor incidencia en el paciente trasplantado. Por el contrario, el cáncer de piel y labio, los trastornos linfoproliferativos, el sarcoma de Kaposi y el carcinoma de cérvix uterino, de vulva y periné, sí tienen una incidencia significativamente mayor en la población trasplantada que la observada en la población general. Estos tumores de mayor prevalencia en la población trasplantada que en la población general están relacionados en su patogenia con virus oncogénicos. La frecuencia relativa del resto de las neoplasias malignas que se desarrollan en el paciente trasplantado depende de otros factores, como el tiempo transcurrido

desde que se realizó el trasplante, la intensidad y duración de la inmunosupresión utilizada, la enfermedad subyacente por la que se realizó el trasplante, la existencia de factores generales de riesgo de cáncer (tabaco, alcohol) y la incidencia local de cáncer en la comunidad en la que vive el paciente.

HISTORIA NATURAL DE LAS NEOPLASIAS *DE NOVO*

La historia natural de los tumores malignos en el paciente trasplantado es diferente a la de esos mismos tumores en la población general. En los pacientes trasplantados, los tumores generalmente se presentan a edad más temprana, suelen estar en un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y son más agresivos y rápidos en su evolución que en la población general, originando una alta mortalidad directamente relacionada con la neoplasia. En el Registro español de neoplasias *de novo* en pacientes con trasplante hepático, la mortalidad de los pacientes que desarrollan una neoplasia fue del 37%, y un 92% de estos fallecimientos estuvieron directamente relacionados con el tumor. Sin embargo, no todos los tumores tienen la misma gravedad. Según el Registro, los linfomas son los que se asocian con una mayor mortalidad (73,3%), mientras que los tumores cutáneos tienen el mejor pronóstico (mortalidad del 5,8%).

Aunque cualquier tumor maligno puede aparecer en cualquier momento evolutivo después del trasplante, existen algunas diferencias en el tiempo de aparición postrasplante. El tumor de presentación más precoz es el sarcoma de Kaposi (22 meses postrasplante, intervalo de 2 a 22 meses), seguido de los procesos linfoproliferativos (32 meses, intervalo de 1 a 254 meses). Los tumores más tardíos son los de piel y los carcinomas de vulva y periné (113 meses, intervalo de 3 a 285 meses).

CÁNCER NO MELANÓTICO DE PIEL

El cáncer no melanótico de piel es el tumor más frecuente en el paciente adulto con trasplante hepático y constituye el 30-37% de todos los tumores *de novo*. Se calcula que el 40-70% de los pacientes pueden desarro-

Tumores *de novo* más frecuentes en el paciente con trasplante de hígado Tabla 1

- Cáncer de piel y labio
- Trastornos linfoproliferativos
- Sarcoma de Kaposi
- Carcinoma de cérvix uterino, de vulva y de periné

llar un cáncer de piel durante los primeros 20 años después del trasplante. El tipo de cáncer de piel más frecuente en el paciente trasplantado es el carcinoma espinocelular, en una proporción de 1,8:1 respecto al epiteloma basocelular, mientras que en la población general no trasplantada esta proporción es de 1:10. Se estima que la población trasplantada tiene 65 veces más riesgo de desarrollar un carcinoma espinocelular y 10 veces más riesgo de desarrollar un carcinoma basocelular que la población general.

Etiología. El factor etiológico más importante para el desarrollo del cáncer de piel no melanótico es la dosis solar total acumulada, es decir, la cantidad de radiación ultravioleta recibida desde el día del nacimiento. Cuanto más horas de exposición al sol, más riesgo de desarrollar cáncer cutáneo. Hay una dosis crítica de radiación solar, que varía con la cantidad de melanina existente. Así, las personas con piel clara tienen mucho más riesgo que las personas de piel oscura, y el tumor aparece con menos dosis acumulada de radiación ultravioleta. La edad avanzada, la duración de la inmunosupresión y la existencia de verrugas cutáneas por infección por papilomavirus humano son otros factores de riesgo de cáncer de piel no melanótico en la población trasplantada. El riesgo de desarrollar cáncer de piel es similar con los distintos medicamentos inmunosupresores, a excepción de sirolimus, cuya utilización parece asociarse a menor riesgo de desarrollo de cáncer de piel. El carcinoma espinocelular se asocia con frecuencia a verrugas, y se puede detectar el ADN del virus del papiloma humano en el 65-90% de los carcinomas espinocelulares de los pacientes trasplantados, con un aumento del porcentaje de tumores que contienen el virus del papiloma humano conforme aumenta el número de lesiones escamoproliferativas.

Presentación clínica. El intervalo de tiempo desde el trasplante al diagnóstico del cáncer de piel disminuye conforme aumenta la edad del paciente en el momento del trasplante. El carcinoma epidermoide puede originarse en piel y, a diferencia del basocelular, también en mucosas. Las localizaciones más habituales son las zonas expuestas con mayor frecuencia a la luz del sol, como cabeza, cuello y dorso de manos. Se ha descrito que la localización del cáncer de piel guarda relación con la edad del paciente en el momento del trasplante. Así, el cáncer se localiza en el 80% de los casos en el dorso de la mano, el brazo y el tronco en los pacientes que en el momento del trasplante tienen menos de 40 años, mientras que aparece en el 80% de los casos en cabeza en los pacientes trasplantados de mayor edad.

Evolución. Más del 90% de los carcinomas epidermoides cutáneos se desarrollan sobre una lesión precursora específica: la queratosis actínica. El aspecto más habitual del carcinoma epidermoide en la población general no trasplantada es el de una lesión cutánea infiltrada, hiperqueratósica, con tendencia al crecimiento y, eventualmente, a la ulceración. Otras veces son tumores hipokeratósicos, con imagen clínica de úlcera infiltrada o de una masa vegetante. Esta última imagen clínica es la más frecuente en el paciente trasplantado. En el pacien-

te trasplantado, el carcinoma espinocelular presenta características diferentes a las observadas en la población general, ya que suele aparecer a edad más temprana y con frecuencia corresponde a tumores multicéntricos. En trasplante renal se ha comunicado que el 25% de los pacientes con cáncer cutáneo desarrollará una segunda lesión durante el primer año y otro 50% desarrollará la segunda lesión en un plazo de 3,5 años. En el paciente trasplantado, el cáncer de piel es de mayor agresividad histológica y la incidencia de metástasis en el momento del diagnóstico y la mortalidad son mayores que en la población general. La gravedad del tumor está en relación con el número de lesiones. Según datos del Registro español de tumores *de novo* en trasplante hepático la tasa de metastatización del carcinoma espinocelular en la población trasplantada es del 7% y la supervivencia del 56% a los tres años después de la aparición de las metástasis.

Tratamiento. El tratamiento del carcinoma de piel depende del tipo de lesión y su extensión. Los tumores pequeños pueden ser tratados con crioterapia o electrocauterización y curetaje. Las lesiones mayores precisan excisión quirúrgica, estudio histológico y verificación de los márgenes quirúrgicos. La linfadenectomía puede ser suficiente si existe afectación ganglionar única regional sin afectación extracapsular. La radioterapia adyuvante es útil si están afectados más de un ganglio o si existe diseminación extracapsular. La quimioterapia combinada con isotretinoína e interferón alfa puede estar recomendada en los tumores muy agresivos. En caso de metástasis, se puede realizar quimioterapia con bleomicina, fluorouracilo y cisplatino, aunque la respuesta es escasa.

ALTERACIONES LINFOPROLIFERATIVAS

El segundo tumor en incidencia en el paciente trasplantado lo constituye un conjunto heterogéneo de trastornos caracterizados por una proliferación anormal de células linfoides, que varía desde una proliferación policlonal de linfocitos B a verdaderos linfomas malignos de gran agresividad. Estos procesos se denominan genéricamente alteraciones linfoproliferativas postrasplante (ALPT), y constituyen un 15-25% de todas las neoplasias en el paciente receptor de trasplante hepático, porcentaje muy superior al 4-5% observado en la población general. La incidencia de ALPT en los pacientes con trasplante hepático oscila entre el 0,8 y el 3,3%.

Patogenia. No se conoce con exactitud el proceso de linfoproliferación en los pacientes inmunodeprimidos. Se cree que existen tres factores que actúan de forma conjunta: la infección por agentes transformantes, de los que el más importante, pero no el único, es el VEB; la alteración de oncogenes o de genes supresores, y la proliferación continuada de linfocitos B debido a la acción de ciertas citocinas, cuya expresión estaría aumentada. La inmunosupresión secundaria a la medicación impediría el control de las ALPT en sus fases iniciales y faci-

En estos pacientes, el cáncer no melanótico de piel es el tumor *de novo* más frecuente.

litaría su diseminación. Las ALPT se pueden definir como neoplasias oportunistas, en las que el estado de inmunodeficiencia del huésped juega un papel fundamental en la creación del ambiente necesario para la linfoproliferación anormal que ocurre en estos enfermos.

Etiología. El VEB es la causa de la mayoría de las ALPT. Durante la infección aguda, el VEB infecta las células epiteliales orofaríngeas, donde replica e infecta a los linfocitos B de áreas cercanas. Estos linfocitos B son el principal reservorio de virus latente y desempeñan un papel muy importante en la diseminación del VEB a otros tejidos. Los linfocitos B infectados expresan antígenos nucleares y proteínas de membrana que son las dianas de la respuesta inmune primaria del huésped. Esta respuesta inmune primaria, mediada inicialmente por “células asesinas naturales” (NK o *natural killer*) y por linfocitos T supresores CD4+ y, posteriormente por

El trasplante es el tratamiento de elección en los casos de infiltración linfomatosa del injerto.

linfocitos T citotóxicos CD8+, controla en el individuo inmunocompetente la proliferación de los linfocitos B infectados por VEB. En situación de inmunodeficiencia importante, como ocurre en los

trasplantados, las células B transformadas por el VEB no son destruidas y proliferan de manera incontrolada, pudiendo desarrollar potencialmente una ALPT. Inicialmente forman un tumor policlonal. Con el tiempo, las células estimuladas por el VEB continúan dividiéndose y produciéndose mutaciones, comienzan a seleccionarse clones que proliferan por encima de los demás y generarán una proliferación que ya no es policlonal, sino oligoclonal. Finalmente, un clon de células en crecimiento domina y sobrepasa a las otras células del tejido y se produce una situación sinónima a lo que consideraríamos un linfoma. En este punto, los linfocitos en el tejido aparecen como monoclonales (tumor monoclonal). De las dos familias del virus Epstein-Barr, tipo A y tipo B, es el tipo A el que parece inducir la ALPT. La seronegatividad para el virus de Epstein-Barr aumenta hasta 25 veces la incidencia de ALPT.

El tipo y la intensidad de la inmunosupresión son también factores importantes: con la utilización de anticuerpos antilinfocitarios, monoclonales o policlonales, puede aumentar hasta siete veces el riesgo de desarrollar ALPT. La infección por citomegalovirus es otro factor de riesgo. Así, los receptores seronegativos para citomegalovirus que reciben un órgano de un individuo seropositivo para citomegalovirus tienen mayor riesgo que otros pacientes. Cuando confluyen todos estos factores, es decir, en el paciente con Epstein-Barr y citomegalovirus negativo, que recibe un órgano procedente de un donante Epstein-Barr y citomegalovirus positivo y en el que se emplean anticuerpos monoclonales, el riesgo de padecer ALPT puede aumentar hasta 600 veces. Recientemente se ha sugerido que el herpes humano 8 y el virus de la hepatitis C pueden ser responsables de algunos linfomas no relacionados con el VEB.

La mayoría de las ALPT proceden de las células B del

receptor, y sólo en casos excepcionales surgen a partir de las células B del donante. Desde un punto de vista anatómico, en estos tumores se observa una proliferación generalmente polimórfica, de células de distintos tamaños, de diferentes formas, de células atípicas, de aspecto inmaduro, linfoblástico o blástico, con mayor frecuencia que el patrón monomórfico, típico, característico de los linfomas no-Hodgkin.

Presentación clínica. La presentación clínica de las ALPT es muy heterogénea. Algunos pacientes presentan un cuadro parecido a la mononucleosis infecciosa, caracterizada por fiebre, malestar general, linfadenopatía, faringitis y elevación de las transaminasas, que se resuelve espontáneamente. Otros pacientes debutan con un cuadro clínico superponible al de los linfomas no Hodgkin, con sintomatología general, fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso. La mayoría de ellos son linfomas no Hodgkin, de localización extranodal en el 70% de los casos (en comparación con el 24-48% en la población general), afectando en un 53% a múltiples órganos y con invasión del tracto gastrointestinal, principalmente intestino delgado, y del sistema nervioso central, generalmente cerebro. Los lugares más frecuentes de afectación son, en orden decreciente, el hígado, las amígdalas, el tracto gastrointestinal, la tráquea, la vía biliar, las meninges y los ganglios linfáticos. En el 13% de los casos, la enfermedad es diseminada. También es frecuente la invasión macro o microscópica del injerto por el linfoma, que puede confundirse clínicamente con episodios de rechazo.

Diagnóstico. El diagnóstico de las ALPT debe ser histológico siempre que sea posible. El estudio de extensión incluye la anamnesis y exploración física completa, los marcadores serológicos como LDH y beta 2 microglobulina, la tomografía computarizada torácica y abdominal y la biopsia de médula ósea y, de forma excepcional, biopsia hepática.

Tratamiento. No existen estudios controlados sobre el tratamiento de las ALPT. La reducción, parcial o completa, de la inmunosupresión, es eficaz en el 30% de los casos, incluso en situaciones donde hay un componente monoclonal del linfoma, sin existir un riesgo grande de rechazo del injerto. Una vez que se resuelve la linfoproliferación, se puede reanudar el tratamiento inmunosupresor. Esta restauración de la inmunocompetencia mediante la modulación de la inmunosupresión no es eficaz en las ALPT que aparecen varios años después del trasplante. El tratamiento antiviral, con aciclovir y ganciclovir, puede utilizarse como tratamiento adyuvante. En la enfermedad localizada, la resección quirúrgica es muy eficaz, alcanzándose supervivencias cercanas al 75%. La resección quirúrgica es necesaria en caso de perforación intestinal u obstrucción de la vía aérea. El trasplante sería el tratamiento de elección en los casos de infiltración linfomatosa del injerto. Por el contrario, en los procesos diseminados el tratamiento con reducción de la inmunosupresión, antivirales, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia con interferón alfa, gammaglobulinas a altas dosis es, en general, de poca utilidad, con una mortalidad superior al 50%. Dado que la

mayoría de las ALPT expresan el antígeno CD20 se ha considerado el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20. Este tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 es prometedor, habiéndose descrito remisiones completas en pacientes con proliferación oligoclonal.

SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia sólida de la que se conocen en la actualidad cuatro formas: 1) la forma clásica, descrita originariamente por el dermatólogo húngaro Kaposi, que afecta a pacientes de edad avanzada, preferentemente adultos, en el área mediterránea o de etnia judía; 2) la forma endémica o africana; 3) la forma epidémica, que aparece en pacientes infectados e inmunodeprimidos por el virus de la inmunodeficiencia humana, y 4) la forma nosocomial o yatrogénica, que aparece en pacientes trasplantados o inmunodeprimidos. La prevalencia de sarcoma de Kaposi en la población trasplantada es del 6%, mucho mayor que la observada en la población general (0,02-0,07% de todos los tumores). En su patogenia se implica la infección por herpesvirus, fundamentalmente el virus del herpes humano 8. Aproximadamente en el 60% de los casos la afectación está confinada a piel y mucosa orofaríngea, y en el 40% restante existe afectación visceral, fundamentalmente del tracto gastrointestinal y pulmón. Con la reducción de la inmunosupresión se consigue la regresión de la neoplasia en el 50% de los casos, principalmente en las formas cutáneas. Estas formas cutáneas pueden extirparse quirúrgicamente o tratarse con crioterapia. La utilidad clínica de los medicamentos antivirales (foscarnet, ganciclovir, cidofovir y adefovir) que tienen actividad *in vitro* contra el virus herpes humano 8 no se ha comprobado clínicamente. La radioterapia y el interferón pueden ser de utilidad en algunos pacientes. En los casos con afectación visceral el tratamiento es la quimioterapia (vincristina o vinblastina, bleomicina y doxorubicina, paclitaxel; etopósido; dactinomomicina, y cisplatino, solos o en combinación). El pronóstico es malo, con una mortalidad aproximada del 30-40%.

CÁNCER DE CAVIDAD ORAL

El cáncer de cavidad oral (incluyendo lengua, suelo de boca, paladar y orofaringe) es el sexto cáncer más frecuente en la población general y no es más frecuente en la población general trasplantada de hígado que en la población de similar edad, a excepción de los trasplantados fumadores, en especial si son trasplantados por cirrosis etílica. Ello se debe a que en esta población suelen coexistir los dos factores de riesgo más importantes para el cáncer de cavidad oral, como es el consumo de tabaco (en todas sus formas) y el consumo importante de alcohol. Estos factores son los responsables del 75% de los cánceres orales. El riesgo de desarrollar cáncer oral en varones que beben y fuman es 38 veces mayor que en varones que no tienen estos hábitos, mientras que es 100 veces superior en las mujeres que beben y fuman respecto a las que no lo hacen.

PREVENCIÓN DE LAS NEOPLASIAS POSTRASPLANTE

El paciente con trasplante debe someterse a exámenes periódicos, en especial para el despistaje de aquellas neoplasias de mayor incidencia.

Para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de piel se aconsejan tres medidas generales: 1) evitar la exposición prolongada al sol, especialmente durante las horas de mayor luminosidad (10:00-16:00 horas), recomendando el uso de filtros solares y el uso de prendas protectoras; 2) autoexamen mensual de la piel, y 3) examen por un dermatólogo durante los primeros seis meses después del trasplante, con posteriores revisiones por este especialista durante toda la vida, con frecuencia variable dependiendo de la existencia o no de factores de riesgo de cáncer de piel o de lesiones premalignas.

Ya que la inmunosupresión es un factor patogénico importante, hay que intentar mantener el nivel de inmunosupresión lo más bajo posible y compatible con la normofunción del injerto. También se debe intentar evitar, en lo posible, la infección por virus oncogénicos (citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus herpes humano 8), relacionados con el desarrollo de las ALPT o el sarcoma de Kaposi. Teóricamente, la prevención de la infección por estos virus puede reducir la incidencia de estas neoplasias, pero son necesarios estudios a largo plazo para valorar la eficacia de la profilaxis antiviral. Parece que existe relación entre la carga viral de VEB y el riesgo de desarrollar ALPT. Sin embargo, no hay en el momento actual suficiente información para recomendar la determinación rutinaria de la carga viral de VEB en sangre periférica mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa o semicuantitativa como método de diagnóstico precoz de las ALPT.

Los programas básicos de detección precoz del cáncer (p. ej., colorrectal, mama, próstata, cérvix uterino) y la prohibición de tabaco y alcohol, eficaces en la población general, son también válidos para los enfermos trasplantados. Es aconsejable la prevención primaria evitando o limitando el consumo de tabaco y alcohol. La eliminación de tabaco es la medida más importante para limitar el cáncer de boca, con disminución del 50% del riesgo en los ex-fumadores respecto a los que continúan fumando. No existe evidencia suficiente para recomendar la revisión rutinaria (prevención secundaria) para despistaje de cáncer oral en todos los pacientes asintomáticos. Sin embargo, sí parece recomendable en los pacientes con riesgo elevado (fumadores y bebedores), además de insistir en la necesidad de abandonar estos hábitos, el examen periódico por el médico o el dentista.

Como medida preventiva, hay que intentar mantener el nivel de inmunosupresión lo más bajo posible.

Valentín Cuervas-Mons Martínez

Unidad de Trasplante Hepático

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

8º Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament

Novedades sobre trasplante hepático

Como cada dos años, en febrero de 2005 se celebró el Congreso de la Societat Catalana de Trasplantament, que en esta ocasión cumplió su octava edición. Al igual que en el séptimo Congreso, se realizaron sesiones de actualización y sesiones de comunicaciones libres. En el encuentro se han presentado más de 150 ponencias sobre áreas básicas del trasplante y su aplicación clínica. Los trabajos presentados abarcaban todos los órganos sólidos: riñón, hígado, páncreas, intestino, pulmón y corazón. Aunque la mayoría de las conferencias estuvieron a cargo de especialistas españoles, se contó también con la presencia de médicos extranjeros de marcado reconocimiento en el campo del trasplante de órganos. A continuación se ofrece un resumen de los puntos más destacados en el ámbito del trasplante hepático.

INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTE HEPÁTICO

En la sesión de comunicaciones dedicada a la inmunosupresión en el trasplante hepático se presentaron resultados de estudios multicéntricos. Entre ellos, cabe mencionar los resultados del estudio LIST, que valora la eficacia y seguridad de ciclosporina (Cs) microemulsión monitorizada por C2 frente a tacrolimus (TAC) a los 12 meses en pacientes trasplantados hepáticos *de novo*. En este estudio se incluyeron 495 pacientes. Los resultados mostraron una supervivencia similar en ambos grupos (Cs = 85% y TAC = 86%). Entre los 6 y los 12 meses, el rechazo agudo fue bastante parecido en el grupo de Cs, 7%, frente al de TAC, 5%. De la misma manera, no se apreciaron diferencias en cuanto a los valores en la creatinina sérica al final de los 12 meses (Cs = 109 mmol/l frente a TAC = 106 mmol/l). En cambio, el porcentaje de diabetes fue significativamente mayor en el grupo de TAC, 27%, frente al grupo de Cs, 16% ($p < 0,005$). Por el contrario, el porcentaje de pacientes tratados por hipertensión arterial fue mayor en los pacientes con Cs (Cs = 37% frente a TAC = 30%, $p < 0,05$). La principal conclusión del estudio es que la eficacia de ciclosporina monitorizada por C2 es equivalente a tacrolimus con monitorización en C0.

Otro estudio multicéntrico fue el presentado por el grupo del Hospital de Bellvitge, en el cual se estudió el impacto de una pauta de inmunosupresión postrasplante hepático sin esteroides. Se reclutaron 160 pacientes que recibieron basiliximab + ciclosporina con o sin esteroides. La incidencia de rechazo agudo fue similar en los dos grupos (esteroides = 15% frente a no esteroides = 11,5%). Aunque llama la atención la baja incidencia de recidiva del VHC, el porcen-

taje de recidiva histológica del virus a los seis meses postrasplante fue similar (esteroides = 25% frente a no esteroides = 17%). La diabetes mellitus postrasplante fue superior en el grupo de esteroides (esteroides = 25% frente a no este-

roide = 17%, $p = 0,29$), aunque las cifras no alcanzaron significación estadística.

Otro estudio interesante fue el que aportó el grupo de trasplante hepático del Hospital Clínic de Barcelona. Se analizó un grupo de 84 pacientes sometidos a más de 10 años de inmunosupresión (media de seguimiento de 12,1 años). En resumen, en este trabajo se deduce que la toxicidad renal que sufre la gran mayoría de pacientes se produce en el primer año postrasplante. Aproximadamente la mitad de los pacientes presenta insuficiencia renal (creatinina superior o igual a 1,5 mg/dl) a los 10 años de seguimiento. Así mismo, se verifica un aumento de hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia con el paso del tiempo

CIRUGÍA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Una de las sesiones más interesantes fue la dedicada a los aspectos técnicos quirúrgicos del trasplante hepático. El grupo del Hospital Universitario 12 de Octubre presentó los resultados del trasplante hepático en pacientes con trombosis portal. Se trata de una serie de 83 pacientes sobre 962 trasplantes. Para que los grupos fueran lo más homogéneos posible, se compararon los 83 pacientes con trombosis portal con 83 pacientes sin trombosis portal como casos control. La función hepática postoperatoria en la primera semana fue similar en ambos grupos. Aunque fueron mayores los tiempos de intervención quirúrgica, las necesidades de transfusión intraoperatoria y la estancia en UCI, los valores no alcanzaron significación estadística. La supervivencia fue similar en ambos grupos, con y sin trombosis portal.

También fue interesante la experiencia del grupo del Hospital Universitario Juan Canalejo, donde se mostraba que en los pacientes con trombosis portal en los que el Doppler intraoperatorio mostraba un flujo portal deficiente se realizaba una portografía intraoperatoria y que en los casos de obstrucción se practicaba una angioplastia con la colocación de una prótesis metálica autoexpandible. La supervivencia alcanzada en los 10 pacientes tratados fue del 100%.

Al revisar la literatura, podemos observar que, cuando realizan el trasplante hepático en pacientes con trombosis portal de grado avanzado (trombosis total), la mayoría de grupos obtienen resultados algo peores en comparación con los obtenidos en los pacientes sin trombosis o con trombosis parciales que tienen resultados similares. Obviamente, otro factor fundamental a tener en cuenta es la experiencia del equipo quirúrgico y la época en que se realizó el trasplante. La supervivencia suele estar entre 8 y 10 puntos por debajo según el tipo de pacientes

incluidos en el estudio. Lo que quedó claro en una de las sesiones de actualización dedicada a los trasplantes de riesgo es que los pacientes con trombosis portal y con vena mesentérica superior permeable pueden ser trasplantados conociendo que los resultados probablemente sean algo peores.

TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO Y *SPLIT*

Otro aspecto que está de moda en el campo del trasplante hepático es el trasplante de donante vivo y el trasplante con donante *split*. En este Congreso se realizaron varias ponencias sobre este tema. En España, el grupo del Hospital 12 de Octubre es el que tiene más experiencia con el trasplante *split* para dos adultos. Su experiencia es de ocho biparticiones, con la realización de 16 trasplantes adultos. Lo más desta-

cable de esta conferencia es que los resultados de los injertos parciales implantados a dos pacientes con carácter urgente muestran una supervivencia nula. La mortalidad y morbilidad de los receptores trasplantados con un injerto parcial izquierdo fue superior a la de los trasplantados con un injerto derecho. No se objetivó que la morbimortalidad estuviera asociada a la técnica quirúrgica.

En la sesión de trasplantes de riesgo, el Dr. R. Adam, del Hospital Paul Brousse, mostró que, según los datos del Registro europeo (>10.000 trasplantes), el ser portador de un injerto *split* influye negativamente en la supervivencia.

.....

Ramón Charco

Consultor Cirugía Hepática y Trasplante
INDiM. Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

Convocatoria de becas para la investigación de la Fundació Catalana de Trasplantament – 2006

El objetivo es fomentar la investigación científica en el trasplante de órganos incorporando diferentes personas en las áreas de investigación que hoy están en funcionamiento en los servicios con unidad de trasplante en Cataluña. El número de becas que oferta y financia la FCT en la presente convocatoria es de CINCO, con el soporte económico directo, para dos de ellas, de las compañías ROCHE FARMA S.A. y NOVARTIS S.A., respectivamente. El período de disfrute de las becas se iniciará en enero de 2006 y finalizará en diciembre del mismo año. La dotación de cada beca es de 13.823,28 € brutos, que se entregarán directamente a los beneficiarios en cuotas trimestrales de 3.455,82 €. Las solicitudes deben presentarse en la Secretaría de la Fundació Catalana de Trasplantament (Muntaner, 292, 3º 2ª, 08021 Barcelona; Tel.: 93 200 33 71), antes del 30 de octubre de 2005.

Bases del premio al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i Balears y la Fundació Catalana de Trasplantament

El objetivo es premiar al mejor artículo publicado sobre trasplante, según criterio del Jurado, publicado en cualquier revista científica española o extranjera en el período comprendido entre el 1 de mayo de 2004 y el 30 de abril de 2005. Si el artículo premiado ha sido redactado por varias personas, el premio se otorgará al primer firmante. El premio consiste en una dotación de 1.502,53 € y en la concesión, durante una ceremonia solemne, del título de Académico Corresponsal de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Quienes deseen optar a este premio han de presentar el original del número de la revista en la que se ha publicado el artículo antes del 30 de octubre de 2005 en la sede de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (c/ del Carme, 47, 08001 Barcelona; Tel.: 93 412 05 98), haciendo constar, en el sobre, que el remitente desea participar en esta convocatoria.

Convocatoria del premio a la mejor ponencia sobre trasplante, otorgado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina

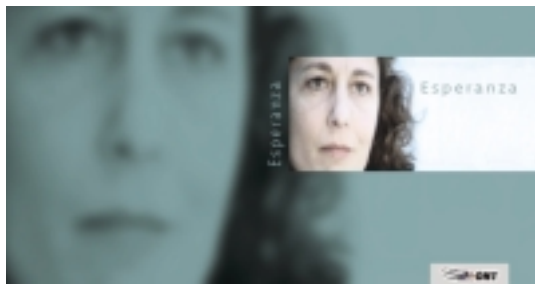
El objetivo es premiar la mejor ponencia sobre trasplante, según criterio del Jurado, presentada en cualquier congreso realizado en España o en el extranjero en el período comprendido entre el 1 de octubre de 2004 y el 30 de septiembre de 2005. Si la ponencia premiada ha sido elaborada por varias personas, el premio se otorgará a su primer firmante. El premio comporta una dotación de 1.502,73 €. Quienes deseen optar a este premio deben presentar el original del resumen aceptado por el congreso, junto con el escrito de la ponencia, antes del 30 de octubre de 2005 en la sede de la Secretaría de la Fundació Catalana de Trasplantament (Muntaner, 292, 3º 2ª, 08021 Barcelona; Tel.: 93 200 33 71).

“Esperanza”: nuevo corto en DVD sobre trasplantes

Con el título Esperanza se editó, a finales del año pasado, un DVD de promoción de la donación para todo el Estado, en castellano, catalán, euskera, gallego e inglés.

La elaboración de este DVD fue encargada a Cataluña por la Comisión Permanente de Trasplantes del Consejo Interterritorial. Forma parte de las acciones previstas dentro del Plan Estratégico de Negativas a la Donación, proyecto iniciado el año 2002, con la finalidad de reducir las negativas a la donación en todo el Estado.

El objetivo de este corto es llegar a todo tipo de población, bien sean profesionales del ámbito sanitario, bien profesionales de otros colectivos, así como a la población en general.



El resultado del proyecto es un corto que explica la historia de una familia que sufre la pérdida de un hijo y, a partir de este momento, se desarrolla una historia que permite conocer algunos aspectos del proceso de la donación y del trasplante.

Esta historia refleja desde el proceso del duelo que sufre una familia que acaba de perder a un ser querido y cómo este hecho dificulta la toma de decisiones, hasta la angustia que sufren aquellos pacientes que están a la espera de un trasplante y que saben que su vida depende de una donación.

Ésta es, sobre todo, una historia de sentimientos, que pretende sensibilizar a nuestra sociedad sobre la necesidad de donar y que, al mismo tiempo, muestra la esperanza de los que esperan un trasplante de contar con la solidaridad de los ciudadanos.

El DVD está a disposición de los hospitales y otras instituciones o asociaciones que lo necesiten para proyectos de promoción de la donación. Se puede solicitar a l'Organització Catalana de Trasplantaments.

XX Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplante

Entre los próximos días 4 a 6 de mayo tendrá lugar en la ciudad de Valladolid la XX Reunión Nacional de Coordinadores de Trasplante, que se llevará a cabo, concretamente, en la Sala de los Espejos del Teatro Calderón, sito en la calle Angustias, 1.

El programa de esta Reunión, que se celebrará por primera vez en la Comunidad de Castilla-León, consta de dos sesiones magistrales y de varias sesiones de actualización, además de diversas comunicaciones y pósters presentados por los asistentes. Todos estos trabajos serán publicados en la *Revista Española de Trasplantes*.

En las sesiones magistrales se abordarán el “Trasplante de páncreas-islores”, por Rafael Matesanz Acedos, y “Terapia celular: regeneración miocárdica”, por Francisco Fernández Avilés.

En las sesiones de actualización, diversos autores presentarán, desde una perspectiva integral, los siguientes temas: “Calidad y seguridad de las donaciones”, “Avances en el tejido ocular para el trasplante”, “Mantenimiento hemodinámico del donante torácico”, “Optimización de los riñones del donante de edad avanzada”, “Evolución en los criterios de adjudicación de órganos” y “Trasplante renal de vivo”.

Los participantes también podrán asistir a dos talleres de trabajo: uno sobre negativas familiares y otro sobre selección de donantes y criterio expandido.

Se puede obtener una información más detallada sobre esta Reunión en la Secretaría Científica (Coordinación Autonómica de Trasplantes de Castilla León): Tel. 983 4124 18, o bien en la siguiente página web: <http://www.trasplantes.diariodecongresos.com>.

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

DIRECCIÓN: Carles Margarit y Rosa Deulofeu

COMITÉ DE REDACCIÓN: Ramón Charco, María Jesús Félix, Carles Margarit y Rosa Deulofeu

SECRETARIA DE REDACCIÓN: Marga Sanromà

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓN: Pablo Stajnsznajder

ASESORAMIENTO LINGÜÍSTICO: Mónica Noguero

DISEÑO Y MAQUETACIÓN: DuoDisseny

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.fctransplant.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.

Fujisawa

New Medicines for New Times