

Trasplantament

NÚMERO 15 DESEMBRE 2000

Premi al millor article sobre trasplantament FCT 1999

Resum del treball

Pàg. 11

Adjudicació de les quatre Beques per investigació FCT 2001

Pàg. 14

6è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament

Programa de Sessions

Pàg. 15

EDITORIAL

Immunosupressió lliure d'esteroides

Gràcies a la seva potent acció immunosupressora i antiinflamatòria, el tractament amb esteroides ha contribuït a l'èxit del trasplantament, amb una evident eficàcia tant per a prevenir com per tractar els episodis de rebuig agut. No obstant, l'excel·lent perfil immunosupressor dels corticoides es veu entelat per un gran nombre d'efectes indesitjables que són dosidpendents i poden destorbar l'adiant rehabilitació del pacient trasplantat, entre els quals cal destacar la hipertensió, la hiperglicèmia, la dislipèmia, l'osteoporosi i la cataracta; el trasplantament pediàtric mereix un capítol apart, per l'impacte negatiu del tractament amb esteroides sobre el desenvolupament pondoestatural. Amb la introducció de la ciclosporina i posteriorment del tacrolimus s'han millorat els resultats d'eficàcia dels trasplantaments i això ha permès fer servir els corticoides en dosis més baixes, tot i que es dona la circumstància de que aquests fàrmacs poden agreujar alguns dels efectes indesitjables dels esteroides. L'eficàcia de la ciclosporina en la prevenció del rebuig agut va fer plantejar la possibilitat de retirar els esteroides, tot observant-se en els pacients lliures d'esteroides una clara reducció de la incidència d'efectes indesitjables. No obstant, la retirada d'esteroides en règims d'immunosupressió basats en ciclosporina comporta un alt risc de rebuig agut, que en el cas del trasplantament renal pediàtric pot assolir el 50%. Per consegüent, dins les pautes de manteniment basades en ciclosporina, tant en nens com en adults, els esteroides en dosis baixes continuen essent necessaris. En aquest número de *Bulletí de Trasplantament* s'ofereix una visió plural des de l'òptica d'experts involucrats en el trasplantament dels diferents òrgans sòlids, així com en el trasplantament pediàtric. La majoria dels autors, amb més o menys reserves, sembla coincidir en què actualment la introducció de nous immunosupressors, com ara tacrolimus, micofenolat mofetil, anticossos anti-CD25 i sirolimus, pot permetre combinacions de fàrmacs que resulten en una retirada segura dels esteroides. Efectivament, resultats preliminars de diversos estudis de retirada d'esteroides en pacients tractats amb ciclosporina o tacrolimus conjuntament amb algun d'aquests nous immunosupressors fan possible pronosticar que en un proper futur la immunosupressió lliure d'esteroides serà una realitat.

SUMARI

TEMA A REVISIÓ

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament cardíac 2

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament hepàtic 4

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament renal 6

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament renal pediàtric 9

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament hepàtic pediàtric..... 10

PREMI FCT 1999

Eficàcia antiparkinsoniana de trasplantament de paragangli carotidi i aòrtic abdominal 11

ACTUALITAT

Adjudicació Beques 2001 de la FCT 14

Transplant Bone Disease Meeting de Barcelona 14

AGENDA 15
6è Congrés de la SCT 15

OCATT

Projecte INTERCATT 16

Incorporació a l'OCATT dels Registres de trasplantaments .. 16

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya 16

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament cardíac

La supervivència prolongada i la milloria de qualitat de vida dels pacients trasplantats obliga a buscar fórmules mitjançant les quals, sense comprometre l'empelt, es pugui fer desaparèixer o minimitzar els efectes secundaris dels corticoides.

La realització del primer trasplantament cardíac el 1967 va suposar un fita per al tractament de la insuficiència cardíaca terminal. En aquells anys, la base de la dita immunosupressió es duia a terme fonamentalment a expenses de dues drogues: azatioprina i corticoides. No

Amb els nous immunosupressors, els corticoides han passat a un segon pla i llur retirada precoç ha de ser un objectiu dels nostres protocols.

va ser fins als anys vuitanta, amb la incorporació de la ciclosporina, quan es generalitzà la triple teràpia amb ciclosporina, azatioprina i prednisona, convertint-se en la base immunosupressora en el trasplantament d'òrgans sòlids. Aquesta triple teràpia millorà de manera significativa els resultats del trasplantament cardíac, realitzant-se des de llavors un nombre cada cop més gran i només limitat per la disponibilitat de donants. Malauradament, aquesta triple teràpia no estava exempta de riscos i amb les supervivències prolongades aparegueren els efectes secundaris dels fàrmacs immunosupressors. En un intent de disminuir els dits efectes col·laterals, alguns protocols de trasplantament realitzen una retirada precoç de corticoides.

EFFECTES SECUNDARIS DELS ESTEROIDES

Tots els immunosupressors tenen si fa o no fa efectes secundaris, però potser són els corticoides els que presenten majors efectes secundaris amb relació a la seva reduïda capacitat immunosupressora a les dosis que s'utilitzen actualment. Els corticosteroides presenten una doble variant antiinflamatòria i immunosupressora, sent difícil de separar aquestes dues característiques. El seu mecanisme d'acció és complex, ja que inhibeixen la síntesi d'ADN, ARN i proteïnes en els limfòcits, dificultant també el pas d'aminoàcids i glucosa a través de la membrana cel·lular. En dosis normals, produeixen depleció limfocitària, i en dosis superiors poden provocar degeneració limfocitària amb citòlisi. La sèrie limfocitària més afectada pels corticosteroides correspon als limfòcits T, i ho és en menor quantitat els limfòcits B i la producció

d'anticossos. Tanmateix es produeix una inhibició de la quimiotaxi i fagocitosi dels macròfags i neutròfils.

Els efectes secundaris són múltiples i ben coneguts: aspecte cushingoide, hipertensió arterial, sobrepès, úlcera gàstrica, sangrats gastrointestinals, alteracions psicològiques, diabetis, osteoporosi... Els esmentats efectes són dosidpendents i eren més devastadors a l'època anterior a la ciclosporina. La supervivència prolongada i la milloria de la qualitat de vida dels

pacients trasplantats obligà a buscar fórmules mitjançant les quals, sense comprometre l'empelt, es pogués fer desaparèixer o minimitzar els efectes secundaris dels corticosteroides.

PROTOCOLS SENSE ESTEROIDES

D'aquesta manera, començaren a utilitzar-se diverses estratègies. Una de les primeres i potser la més lògica fou la d'utilitzar un corticoide sintètic amb pocs efectes col·laterals. El grup de Còrdova realitzà un estudi comparatiu prednisona *versus* deflazacort, observant una disminució dels efectes secundaris sense augment dels episodis de rebuig en el grup tractat amb deflazacort. Altres grups segueixen estratègies més agressives, retirant els corticoides entre els 6 i 12 mesos del trasplantament. Dos dels primers estudis de comparació entre triteràpia i biteràpia foren els de Keogh i Olivari: si bé observaren una major incidència de rebutjos aguts en els mesos que seguiren a la retirada de corticoides, aquest fet no afectà la mortalitat i sí disminuï la morbiditat associada a corticoides. Aquestes actituds suscitaron gran controvèrsia, ja que alguns autors desaconsellaren l'esmentada pauta tot argumentant una incidència superior d'episodis de rebuig amb mortalitats elevades. Altres, no obstant, encoratjats pels seus bons resultats aconsellaren la retirada precoç, ja que preveien un mínim risc controlable, amb uns beneficis ràpidament objectivables.

El grup d'UCLA demostrà que la retirada dels corticoides als sis mesos del trasplantament incidia de manera significativa en una disminució del pes i el colesterol, sense un augment de malaltia coronària de l'empelt. També és veritat que els pacients d'aquest estudi no havien presentat episodis de rebuig en els tres mesos previs a començar la retirada de corticoides o presentaven certa compatibilitat HLA. Un dels dubtes que sorgí amb la retirada precoç de corticoides fou el possible efecte que pogués tenir al afavorir el desenvolupament precoç de vasculopatia de l'empelt. El grup de Salt Lake City (Utah) identificà en un estudi retrospectiu dels seus pacients trasplantats aquells en què la retirada de corticoides s'havia dut a terme amb

RECOMANACIONS

El nou mil·leni ens porta noves drogues i hem de saber incorporar-les als nostres protocols, començant a retirar aquelles que han deixat de mostrar una eficàcia màxima. Creiem que els corticoides tingueren la seva època daurada: avui continuen sent eficaços però amb les noves drogues han passat a un plà secundari, i si bé durant els primers mesos podrien ser útils, la retirada precoç ha de ser un objectiu en els nostres nous protocols. Potser la seva utilització en forma de bolus durant els episodis de rebuig continuï sent un estàndard durant uns anys degut a la seva capacitat de depleció i citolítica. Però hem d'identificar els pacients d'alt, mig i baix risc immunològic per així oferir-los protocols personalitzats i adaptats a llurs peculiaritats clíniques.

Segons la nostra experiència, la incorporació de micofenolat mofetil permet retirar els corticoides:

- entre 3 i 6 mesos postrasplantament en pacients de baix risc immunològic (en les 7 primeres biòpsies cap episodi de rebuig d'índex superior a 2 segons la classificació de la ISHLT);
- entre 6 i 12 mesos postrasplantament en pacients de mig risc immunològic (un episodi de rebuig agut superior a 2, sense clínica i bona resposta al tractament intravenós amb corticoides).

èxit, observant que presentaven una menor incidència de malaltia crònica de l'empelt; és a dir, considerà a aquests pacients com a immunològicament privilegiats, ja que se'ls podia retirar els corticoides als pocs mesos sense problemes, observant que a més a més presentaven una evolució més favorable.

Si en pacients adults la retirada dels corticoides presentà controvèrsia, en la població pediàtrica la decisió fou determinant en veure's els efectes deleteris que sobre els nens produïen els corticoides administrats crònicament.

NOUS IMMUNOSUPRESSORS

Certament, el trasplantament cardíac ha evolucionat per etapes. La dècada dels seixanta fou la confirmació de la possibilitat quirúrgica i tècnica. La dels setanta constituí un període d'ombres, amb resultats poc prometedors degut al poc armament immunosupressor. La dels vuitanta fou un període d'assentament, amb excel·lents resultats, considerant-se una alternativa terapèutica gràcies a la introducció de la ciclosporina. I la dels noranta, un període de maduresa en què es coneixeren els resultats i es treballà fonamentalment en el seguiment a llarg termini i els efectes secundaris.

En els darrers deu anys, l'aparició de noves drogues immunosupressores ha modificat significativament el panorama immunològic del trasplantament cardíac. Curiosament, s'ha mantingut d'una forma persistent la teoria de la triple teràpia, i s'han substituït unes drogues per unes altres molt més potents. D'aquesta manera, l'azatioprina ha estat substituïda pel micofenolat mofetil, que, sense estar exempt d'efectes secundaris, presenta una capacitat immunosupressora molt superior a l'aza-

tioprina, amb un efecte molt important sobre la població de limfòcits. Hom podia esperar que amb la introducció d'aquest nou fàrmac es generalitzaria la retirada precoç de corticoides, ja que la potència immunosupressora de l'associació ciclosporina i micofenolat mofetil és molt superior a l'antiga triple teràpia. No obstant això, la incorporació dels nous fàrmacs associats als nous anticossos monoclonals anti-receptor IL-2 (anti-CD25) està generant protocols similars als utilitzats fa anys, movent-nos en termes d'immunosupressió de seguretat absoluta àdhuc quan sabem que les armes que utilitzem són molt més potents i agressives.

En el nostre centre, l'actitud terapèutica ha canviat. La incorporació del micofenolat mofetil ens ha permès eliminar els corticoides entre 3 i 6 mesos en aquells pacients que identifiquem com de baix risc immunològic (cap episodi de rebuig superior a 2 segons la classificació de la ISHLT en les 7 primeres biòpsies) i als 6-12 mesos en aquells de mig risc (un episodi superior a 2, sense clínica i amb bona resposta al tractament IV de corticoides). Continuem sense utilitzar teràpia d'inducció, tot reservant els nous anticossos monoclonals anti-receptor IL-2 per a casos d'insuficiència renal important en què considerem oportú una introducció tardana dels inhibidors de la calcineurina.

.....

Gregorio Rábago, Jesús Herreros

Servei de Cirurgia Cardiovascular

Clínica Universitària de Navarra, Pamplona

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament hepàtic

Després del primer any postrasplantament hepàtic, la supervivència i la qualitat de vida dels pacients estan més amenaçades pels efectes secundaris dels fàrmacs immunosupressors que pel risc de rebuig de l'empelt, cosa que ha plantejat la possibilitat de disminuir la immunosupressió de manteniment a llarg termini.

Actualment, el trasplantament hepàtic és el tractament més eficaç d'algunes malalties hepàtiques tant cròniques com agudes en fase terminal. La supervivència dels receptors ha augmentat exponencialment, la qual cosa ha condicionat l'aparició o l'empitjorament d'una sèrie de patologies associades al trasplantament i secundàries als fàrmacs immunosupressors. Aquests efectes adversos inclouen tant els relacionats amb la immunosupressió en sí, infeccions i neoplàsies *de novo*,

L'experiència acumulada suggereix que en el trasplantament hepàtic la retirada d'esteroides no s'associa a una major incidència de rebuig crònic, ni de pèrdua d'empelts o de pacients.

com els efectes secundaris dels fàrmacs utilitzats. Aquest fet pot condicionar una excel·lent funció de l'òrgan trasplantat, però l'aparició de noves patologies pot arribar a produir graus indesitjables d'incapacitat més o menys greus.

Després de quasi 40 anys d'experiència clínica

en el camp del trasplantament d'òrgans, encara no hi ha un acord sobre la pauta immunosupressora òptima per a la prevenció del rebuig. El tractament ideal pretén un equilibri entre la prevenció del rebuig i l'aparició d'efectes adversos secundaris a l'ús dels fàrmacs immunosupressors que poden alterar la qualitat de vida i àdhuc la supervivència dels receptors d'un trasplantament hepàtic. Amb aquesta intenció es desenvoluparen les pautes d'inducció de triple i quàdruple teràpia, que combinen diferents fàrmacs immunosupressors per assolir un bon nivell immunosupressor però amb dosis menors de cadascun d'ells. Aquestes pautes tenen llurs detractors, que argumenten un augment de la incidència d'infecció i neoplàsies *de novo* postrasplantament. Però el fet que després del primer any postrasplantament la supervivència i la qualitat de vida dels pacients trasplantats estan més amenaçades pels efectes secundaris dels fàrmacs immunosupressors que pel risc de rebuig de l'empelt ha

plantejat la possibilitat de disminuir la immunosupressió a llarg termini.

COMPLICACIONS DE L'ADMINISTRACIÓ D'ESTEROIDES

Tot i que l'activitat immunosupressora dels esteroides no és del tot coneguda, aquests fàrmacs han format part de la majoria de les pautes immunosupressores. Els esteroides tenen una activitat antiinflamatòria i immunosupressora inespecífica, però el sistema immunitari no és l'únic afectat per l'acció d'aquests fàrmacs.

Quasi totes les cèl·lules del nostre organisme expressen receptors per a aquestes hormones, causa d'efectes secundaris indesitjables. Els esteroides clàssicament utilitzats en dosis altes en el postrasplantament immediat o durant els episodis de rebuig agut, amb reduccions graduals posteriors durant un període més o menys prolongat, s'han relacionat amb la patogènesi de la malaltia òssia postrasplantament, hipertensió arterial, hipercolesterolemia, cataractes, psicosis i hiperglucèmia.

La pèrdua de massa òssia en els primers mesos postrasplantament relacionada amb la manca d'activitat i l'ús d'esteroides, associada a l'osteoporosi que acompanya a l'hepatopatia crònica, és causa de fractures osteoporòtiques en els pacients sotmesos a un trasplantament hepàtic. De la mateixa manera, la hipertensió arterial, la hiperglucèmia i la hipercolesterolemia són les causes fonamentals dels accidents cardiocerebrovasculars que pateixen aquests pacients. I el tractament amb esteroides augmenta la replicació vírica dels pacients trasplantats per hepatopaties d'origen víric (virus d'hepatitis B i C), accelerant la recurrència de la malaltia en el fetge trasplantat, que en alguns casos progressa ràpidament a cirrosi, amb la consegüent pèrdua d'empelt.

JUSTIFICACIÓ I RESULTATS DE LA IMMUNOSUPRESSIÓ SENSE ESTEROIDES

Malgrat que els empelts hepàtics tenen una susceptibilitat al rebuig similar als empelts renals, el fetge gaudeix de molts avantatges immunològics respecte a d'altres òrgans trasplantats. Entre aquests avantatges s'inclouen una resistència relativa al dany produït per anticossos, una baixa incidència de rebuig crònic, una bona resposta al tractament en el rebuig agut i fins i tot la possibilitat de rescat o de reversibilitat després d'un rebuig crònic. Des del punt de vista immunològic, no es coneixen les raons per les quals el fetge gaudeix d'aquests avantatges, però el més probable és que siguin multifactorials.

Actualment, els protocols clínics d'immunosu-

pressió en el camp del trasplantament hepàtic es fonamenten principalment en l'ús dels inhibidors de la calcineurina: la ciclosporina microemulsionada i el tacrolimus. La dosi òptima i la durada del tractament amb esteroides després d'un trasplantament hepàtic no estan ben definides, i és un tema de debat. Fins i tot, de vegades es posa en dubte la necessitat de tractar amb dosis altes d'esteroides alguns del quadres de rebuig agut que responen a una manipulació de la immunosupressió basal. Els teòrics avantatges immunològics dels quals gaudeixen els empelts hepàtics conjuntament amb el descobriment d'aquests fàrmacs immunosupressors més potents però més específics han estimulat el desenvolupament de pautes d'immunosupressió amb dosis baixes o sense esteroides, amb el propòsit de disminuir els efectes secundaris d'aquests. La retirada dels esteroides en períodes variables després del trasplantament hepàtic, assajada a la pràctica pediàtrica en un principi, és actualment una maniobra comú en el maneig d'aquests pacients en la majoria de centres, i té millors resultats que en d'altres tipus de trasplantaments.

MOMENT DE RETIRADA DELS ESTEROIDES

L'experiència acumulada suggereix que la retirada d'esteroides no s'associa a una major incidència de rebuig crònic. De la mateixa manera, nombrosos estudis han demostrat que la retirada d'esteroides no augmenta la pèrdua de pacients ni d'empelts.

La retirada d'esteroides pot ser precoç (<6 mesos) o tardana (>6 mesos), havent-se realitzat estudis amb diferents règims d'immunosupressió (monoteràpia, doble o triple teràpia). En una revisió de 12 estudis no controlats i de 4 estudis controlats i aleatoritzats, amb un total de 900 pacients, publicats en aquesta darrera dècada sobre la retirada dels esteroides de la pauta d'immunosupressió, s'observa que aquest objectiu s'aconseguí amb èxit aproximadament en el 85% dels pacients.

Els estudis no controlats mostren una incidència de rebuig agut que oscil·la entre el 5 i el 15% després de la retirada d'esteroides en pacients amb funció hepàtica estable, tot i que els episodis de rebuig són fàcilment controlats després del tractament amb dosis altes d'esteroides o amb la reintroducció dels mateixos.

Els estudis controlats amb una incidència de rebuig del voltant del 6% després de la retirada d'esteroides, sense diferències significatives respecte als grups controls, han confirmat la impressió dels estudis anteriors en el sentit de que la retirada d'aquells no s'associa a un augment en la incidència de rebuig agut. Resultats preliminars d'alguns estudis prospectius i aleatoritzats conclouen que la retirada precoç (15 dies) i àdhuc l'absència d'esteroides dins la pauta d'inducció de la immunosupressió no es relaciona amb un augment en la incidència de rebuig agut ni de rebuig agut refractari al tractament.

EFFECTE SOBRE LES COMPLICACIONS METABÒLIQUES I INFECCIOSES

Després de la retirada dels esteroides s'ha evidenciat una dramàtica milloria de la incidència i gravetat de la hipertensió independentment del règim immunosupressor utilitzat. De la mateixa manera, la majoria d'estudis conclouen que amb aquesta política s'aconsegueix una disminució de la hipercolesterolèmia i una reducció o un millor control de la diabetis i de l'obesitat posttrasplantament. Disminuint aquestes complicacions metabòliques es redueixen els factors de risc de malaltia cerebrovascular, que en alguns estudis és la segona causa de mortalitat tardana després del trasplantament hepàtic. A més a més d'aquests avantatges, la retirada precoç dels esteroides en el trasplantament hepàtic disminueix la incidència d'infeccions i, probablement pels efectes dels esteroides sobre la replicació vírica, preveu o retarda la recidiva de les hepatitis posttrasplantament.

Els teòrics avantatges immunològics de l'empelt hepàtic i la disponibilitat de nous fàrmacs immunosupressors han estimulat el desenvolupament de pautes d'immunosupressió amb dosis baixes o lliures de corticoides.

CONCLUSIONS

Si bé la decisió de retirar un component de la pauta d'immunosupressió en un pacient estable i amb una bona funció hepàtica no pot ser presa alegrament, està àmpliament acceptat que la retirada d'esteroides en pacients amb una funció hepàtica normal i amb uns nivells estables de ciclosporina microemulsionada o de tacrolimus és segura, reduint-se significativament les complicacions secundàries a l'ús d'aquests fàrmacs, sense afectar la supervivència de l'empelt o del pacient. Tot i que algunes experiències recents conclouen que pot dur-se a terme el trasplantament hepàtic sense l'ús d'esteroides en el postoperatori immediat, es tracta de resultats preliminars i han de ser confirmats en estudis controlats amb un major nombre de pacients.

.....

Joan Fabregat

Unitat de Trasplantament Hepàtic

Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament renal

L'experiència en trasplantament renal en els darrers 15 anys suggereix que els riscos de la retirada d'esteroides en els pacients tractats amb ciclosporina superen els possibles beneficis en una important minoria.

La utilització dels nous immunosupressors i de combinacions dels mateixos permetrà disminuir la utilització d'esteroides en el trasplantament renal.

La introducció de la ciclosporina en el tractament immunosupressor del trasplantament renal conduí a una dràstica reducció en la quantitat de corticoides utilitzats, cosa que comportà una disminució de la morbiditat i mortalitat produïdes per aquests. No obstant, els esteroides continuen sent necessaris, en dosis menors, en la majoria dels trasplantaments, malgrat ser responsables de diversos efectes secundaris: infeccions, augment de pes, trets cushingoides, cataractes, miopatia, trastorns digestius,

dermatològics, psicològics i ossis. A més, el tractament amb esteroides incrementa el risc cardiovascular, la principal causa de morbiditat i mortalitat postrasplantament, al produir hipertensió, hiperlipè-

steroides aproximadament el 80% dels pacients, si es duu a terme a partir dels 6 mesos, tot i que un 29% pateix almenys un episodi de rebuig agut. Quan els esteroides es retiren a les 2 primeres setmanes del trasplantament, la incidència de rebuig agut assoleix un 81%, però aquesta complicació davalla al 14-24% quan es retiren als 3 mesos i es redueix al 0-12% a l'any.

Malauradament, retardar la retirada d'esteroides pot disminuir algun dels seus potencials beneficis. Per exemple, l'osteopènia induïda per esteroides progressa en els primers mesos del trasplantament i pot no millorar si es retiren de forma tardana. De la mateixa manera, les cataractes es formen a l'inici del trasplantament, coincidint amb les dosis més altes d'esteroides.

BENEFICIS DE LA RETIRADA D'ESTEROIDES

Els esteroides contribueixen a l'osteopènia postrasplantament, per la qual cosa la densitat òssia és més alta en els pacients als qui se'ls suspèn els esteroides. La hipertensió, que apareix en més d'un 50% dels trasplantament renals, abaixa en aquells a qui se'ls suspèn els esteroides, així com el nombre d'antihipertensius administrats.

Fins a un 80% de trasplantats renals presenten hiperlipèmia. En els tractats amb ciclosporina, la retirada d'esteroides s'acompanya d'un descens d'un 20% del colesterol total, malgrat que també abaixen les HDL, sense que quedi clar el benefici global de cara al risc cardiovascular.

En els trasplantats amb diabetis mellitus prèvia, la retirada d'esteroides s'acompanya d'una reducció dels requeriments d'insulina. En els pacients amb diabetis mellitus postrasplantament, la retirada d'esteroides millora el control glucèmic i permet a molts pacients evitar l'ús d'insulina i hipoglucemiant orals.

RISCOS DE LA RETIRADA D'ESTEROIDES

Malauradament, els estudis publicats que descriuen els riscos de la immunosupressió lliure d'esteroides varien àmpliament en la selecció de

Els beneficis de la immunosupressió sense esteroides són més grans si no s'utilitzen en cap moment o es retiren precoçment.

mia i intolerància als hidrats de carboni. Malgrat que la ciclosporina permet estalviar esteroides, els trasplantaments renals tractats amb ciclosporina i dosis baixes d'esteroides segueixen presentant un major risc cardiovascular, potser per l'efecte de la ciclosporina que afavoreix la hipertensió, la hiperlipèmia i la intolerància a la glucosa. Eliminar els efectes a llarg termini dels esteroides, evitant el seu ús retirant-los després del trasplantament, és un objectiu clau en dissenyar els nous protocols d'immunosupressió. No obstant, els beneficis de la retirada d'esteroides han de valorar-se enfront el risc de promoure rebuig agut o crònic.

MOMENT DE RETIRADA DELS ESTEROIDES

En els trasplantaments renals tractats amb ciclosporina s'han utilitzat dues estratègies per eliminar esteroides: 1) evitar l'ús d'esteroides des del moment del trasplantament i 2) retirar els esteroides cert temps després del trasplantament. Els estudis de monoteràpia amb ciclosporina han demostrat que molts pacients es poden trasplantar amb èxit sense utilitzar esteroides i que els que no

pacients, moment i velocitat de la retirada d'esteroides, immunosupressió residual, durada del seguiment i definició de retirada d'esteroides "amb èxit". Els resultats d'un metaanàlisi de 7 assajos prospectius aleatoritzats en pacients tractats amb ciclosporina suggereixen que la immunosupressió lliure d'esteroides s'associa amb un risc incrementat de rebuig agut: la incidència global de rebuig agut era d'un 48% en els pacients lliures d'esteroides i d'un 30% en els tractats amb esteroides, sense trobar diferències significatives en la supervivència de l'empelt o del pacient. En un assaig aleatoritzat més recent, ni en el grup control ni en el de retirada d'esteroides aparegueren rebuigs aguts, però la funció renal empitjorà més en el grup sense esteroides.

En general, en els estudis en què la retirada d'esteroides es produeix més tard, més a poc a poc i amb millors pacients (creatinines més baixes i un nombre més baix de rebuigs aguts previs) els resultats són millors. Així, en un estudi aleatoritzat, en 88 pacients amb primer trasplantament renal i amb creatinina plasmàtica menor de 160 mmol/litre no hi hagué diferències significatives en la taxa de rebuig agut entre els grups amb i sense esteroides. S'han reconegut diferents factors que incrementen el risc de rebuig agut després de la retirada d'esteroides: la retirada precoç (el moment de retirada d'esteroides és el predictor clínic de rebuig més important), una creatinina basal elevada, la davallada ràpida de les dosis, el rebuig agut previ, l'ús de dosis baixes de ciclosporina i l'edat pediàtrica. Ni el sexe, ni els anticossos pretrasplantament, ni el nombre de *missmatch*, ni el tipus de donant, ni la necrosi tubular, ni la diabetis, ni d'altres patologies del receptor intervenen com a factors predictors del curs després de la retirada d'esteroides. Tampoc hi ha cap marcador immunològic eficaç per conèixer en quins pacients es poden retirar els esteroides amb seguretat, tot i que recentment s'han presentat resultats encoratjadors amb el mesurament del nombre de precursors de limfòcits T citotòxics donant-específics en pacients a qui se'ls anava a reduir la immunosupressió substituint la ciclosporina per azatioprina o micofenolat mofetil.

Fins ara, no hi evidència de que evitar o suspendre els esteroides augmenti el risc de rebuig crònic. Amb les dades del *Collaborative Transplant Study* (CTS), Opelz analitzà retrospectivament la influència dels règims immunosupressors en la supervivència de l'empelt a llarg termini en més de 12.000 trasplantats renals de donant cadàver que reberen inicialment ciclosporina, azatioprina i esteroides. La supervivència de l'empelt als 5 anys fou millor en el grup de pacients als qui s'havia retirat els esteroides en el primer any postrasplantament (87%) que en els que seguien en triple teràpia (76%) o amb ciclosporina i esteroides (79%), però aquests resultats podrien estar influïts

per un biaix en la selecció de pacients.

De manera inversa als resultats dels registres, com el CTS, els estudis aleatoritzats de suspensió d'esteroides en pacients tractats amb ciclosporina suggereixen que tenen un efecte beneficiós en el pronòstic de l'empelt a llarg termini. Així, l'estudi multicèntric de Canadà demostrà una millor supervivència als 5 anys (85%) en els pacients que continuaren amb prednisona respecte dels que se'ls retirà als 3 mesos (73%); les curves de supervivència començaven a separar-se després de 1,5-2 anys, suggerint un efecte beneficiós dels esteroides a llarg termini. De manera similar, altres estudis conclouen que la retirada d'esteroides s'associa al deteriorament de la funció renal i, a més a més, sembla relacionar-se amb una major incidència de fibrosi intersticial o proteinúria, ambdós marcadors de rebuig crònic.

En els pacients que reben ciclosporina les taxes de rebuig són més elevades si els esteroides es retiren precoçment.

NOUS IMMUNOSUPRESSORS

L'experiència publicada de retirada d'esteroides en pacients tractats amb règims immunosupressors com tacrolimus, micofenolat mofetil, sirolimus o anticossos monoclonals anti-receptor IL-2 (anti-CD25) és limitada. Tot i que hi ha pocs estudis concloents, es pensa que combinacions dels nous immunosupressors permetran reduir o evitar el tractament amb esteroides.

Tacrolimus

El grup de Pittsburgh ha analitzat de forma retrospectiva si l'ús de tacrolimus, sol o amb azatioprina, permet retirar els esteroides després del trasplantament renal. La retirada d'esteroides s'aconsegüí amb èxit en un 76% de 397 pacients amb trasplantament renal. Fins ara no hi ha assajos clínics controlats que demostrin que tacrolimus sigui més eficaç que ciclosporina per facilitar la retirada d'esteroides, tot i que en alguns registres es reflecteix que els pacients tractats amb tacrolimus estan més lliures d'esteroides (60% a l'any) que els tractats amb ciclosporina (15%).

Micofenolat mofetil

La reducció significativa en la incidència de rebuig agut en els pacients amb trasplantament renal tractats amb ciclosporina i micofenolat mofetil ha impulsat a alguns investigadors a suspendre els esteroides en els pacients tractats amb aquesta combinació. La majoria dels estudis realitzats fins ara són no controlats, no aleatoritzats i amb pocs pacients.

El 1997, Grinyó publicà la seva experiència preliminar en 26 trasplantaments renals tractats amb ciclosporina, micofenolat mofetil i retirada d'este-

RECOMANACIONS

Els pacients amb un risc més alt de patir complicacions relacionades amb els esteroides (diabètics, anyosos, portadors de virus d'hepatitis, pacients amb osteoporosi o patologia cardiovascular prèvia) són els que més es poden beneficiar de la seva retirada. Sembla aconsellable mantenir els esteroides en els pacients amb anticossos preformats, amb rebuig accelerat, amb retràs en la recuperació de la funció renal i, potser, en aquells amb malalties renals amb mecanisme autoimmune. També s'aconsella reintroduir esteroides en els pacients amb més d'un episodi de rebuig agut després de la retirada. La retirada tardana d'esteroides ha d'intentar-se en els pacients amb bona funció renal, estable, sense història d'episodis de rebuig severos ni recurrents. Els esteroides s'han de reduir gradualment, mantenint dosis adients de la resta d'immunosuppressors. Les noves associacions d'immunosuppressors haurien d'ajudar a reduir encara més les dosis d'esteroides.

roides entre el 4t i el 30è mes posttrasplantament. Després de 10 mesos de seguiment, no havia hagut cap rebuig agut, la creatinina seguia estable i el colesterol i la tensió arterial havien abaixat.

Dos assajos multicèntrics, aleatoritzats, amb retirada d'esteroides als 3 mesos i tractament amb

ciclosporina i micofenolat mofetil confirmen la seguretat de retirar els esteroides amb aquest règim immunosupressor.

Tot i que als 12 mesos de seguiment les taxes de rebuig agut eren més grans en els grups sense esteroides (25% i 31%) que en els grups control (15% i

10%), no va haver diferència en la supervivència de l'empelt i el pacient a l'any ni en la funció renal, i en els grups sense esteroides es reduí la tensió arterial i el colesterol, a més a més de millorar la densitat òssia.

També la combinació de tacrolimus i micofenolat mofetil sembla encoratjadora per aconseguir evitar els esteroides. Grewal presentà un estudi prospectiu, no aleatoritzat, en 27 pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat mofetil amb suspensió d'esteroides a la setmana amb només 7 rebuigs (26%) i amb una supervivència de l'empelt i pacient del 100%.

Sirolimus

El grup de Kahan ha analitzat de manera retrospectiva 110 pacients inclosos en assajos clínics amb sirolimus i ciclosporina amb retirada d'esteroides entre les setmanes 1 i 104. Després de 22 mesos de seguiment, un 76% continuava lliure d'esteroides i només havia hagut 2 rebuigs aguts (en pacients amb retirada d'esteroides abans de 1

mes). Un estudi preliminar indica que els esteroides poden retirar-se amb èxit a les 4-8 setmanes del trasplantament en pacients en tractament amb ciclosporina i sirolimus, amb l'aparició d'un episodi de rebuig agut només en un dels 28 pacients inclosos.

Anticossos monoclonals anti-receptor IL-2 (anti-CD25)

Landsberg ha presentat els resultats d'un assaig canadenc per evitar completament la utilització d'esteroides tractant els pacients amb Zenapax® (daclizumab), micofenolat mofetil i ciclosporina. Un 25% presentaren un episodi de rebuig agut després d'un any de seguiment, sense que es perdés cap empelt per rebuig. La supervivència del pacient a l'any fou del 95% i la de l'empelt, del 89%.

S'ha realitzat un estudi multicèntric, aleatoritzat, amb Simulect® (basiliximab), ciclosporina, micofenolat mofetil i retirada d'esteroides al 5è dia, que és en fase de seguiment. Fins ara, tot i que en el grup sense esteroides hi ha més rebuigs aguts al 6è mes (20% *versus* 10%), aquests han estat lleus i amb bona resposta al tractament, i la funció renal continua igual.

Aquests estudis preliminars donen suport a la idea que algunes combinacions dels nous immunosuppressors augmentaran la seguretat de la immunosupressió lliure d'esteroides, una hipòtesi que haurà de certificar-se en els assajos clínics que estan en marxa o que s'estan planificant.

.....
Emilio Rodrigo, Manuel Arias
 Servei de Nefrologia
 Hospital Marqués de Valdecillas, Santander

Diferents combinacions d'immunosuppressors poden mostrar-se més "estalviadors d'esteroides" que la ciclosporina i facilitar la utilització d'immunosupressió sense esteroides amb una major seguretat.

A més a més de l'efecte dels esteroïdes sobre el risc cardiovascular i com a facilitadors d'infecció, comuns ambdós amb la població adulta, l'acció d'aquests fàrmacs sobre la placa de creixement ossi en el nen repercuteix en el seu creixement i talla final. El retard de talla que la malaltia renal determina ja a les fases prèvies a la insuficiència renal terminal s'incrementa en el període de diàlisi, i el trasplantament, tot i aconseguir un adient funcionalisme renal, no sempre permet un normal creixement corporal, molt menys una acceleració de creixement que aconseguixi la recuperació de talla. De fet, en sèries històriques s'ha constatat que només una tercera part dels nens trasplantats assoleixen una talla adulta normal. Tot això justifica els esforços per a la supressió dels esteroïdes en el esquema terapèutic postrasplantament del nen.

IMMUNOSUPRESSIÓ AMB DOSIS BAIXES D'ESTEROIDES

Una primera opció assajada fou la corticoteràpia en dies alterns. En un estudi recent controlat de trasplantament pediàtric, amb seguiment mínim d'1 any, Broyer demostrà la major velocitat de creixement en nens tractats amb corticoteràpia alterna i la seva no repercussió en la supervivència de l'empelt. El mateix es constata a partir dels resultats del NAPRTCS, tot i que les seves dades són retrospectives i sobre pacients seleccionats segons llur funció renal. No obstant això, són nombrosos els grups de trasplantament pediàtric que manifesten llur dubtes sobre aquesta opció terapèutica, per la seva possible relació amb una pitjor funció renal a llarg termini, sense descartar completament que potser estigui determinada per un elevat percentatge de mala complimentació terapèutica.

IMMUNOSUPRESSIÓ LLIURE D'ESTEROIDES

La introducció en els darrers anys de nous i més potents immunosupressors ha incitat a intentar, suposadament amb una major seguretat, la retirada dels esteroïdes. Si bé l'experiència en adults és àmplia, existeixen menys estudis en sèries pediàtriques i es refereixen generalment a un escàs i seleccionat nombre de pacients. L'exclusió dels esteroïdes d'inici, postulada per alguns autors com de major seguretat, ha demostrat en nens fins a un 88% de rebuigs aguts. Protocols d'immunosupressió que inclouen ciclosporina, azatioprina i esteroïdes evidencien que la supressió d'esteroïdes determina episodis de rebuig agut o increment progressiu de la creatinina, àdhuc quan es dugui a terme una selecció de pacients basada en biòpsies programades prèvies a la retirada.

Immunosupressió lliure d'esteroïdes en el trasplantament renal pediàtric

Només una tercera part dels nens trasplantats assoleix una talla adulta normal, fet que justifica els esforços per a la supressió dels esteroïdes en el postrasplantament.

NOUS IMMUNOSUPRESSORS

La incorporació del tacrolimus als esquemes d'immunosupressió sembla oferir una major seguretat a la supressió dels esteroïdes. No obstant, segons l'experiència de Pittsburgh, tot i que fins a dos terços dels nens queden lliures d'esteroïdes entre els 6-12 mesos postrasplantament, el percentatge de rebuigs és alt (44%); a més, quasi la meitat dels nens de la sèrie han estat trasplantats amb empelts de donant viu emparentat. L'ús del micofenolat mofetil ha suposat també una esperança en la línia de reducció d'esteroïdes. No existeixen dades definitives en nens, però els estudis en adults, no obstant, no semblen confirmar aquestes expectatives. D'altres possibles esquemes terapèutics, com sirolimus o rapamicina, inducció amb anticossos monoclonals anti-receptors IL-2 (anti-CD25), ja sigui Simulect®, (basiliximab) o Zenapax®, (daclizumab), mizoribina, ect., són actualment objecte d'assajos clínics. Algunes dades preliminars semblen donar compte d'una encoratjadora contribució a la reducció d'esteroïdes.

Els nous immunosupressors poden determinar que la retirada dels esteroïdes en el trasplantament renal pediàtric sigui segura.

CONCLUSIÓ

Existeix, potencialment, un grup de pacients hiporesponders en els quals es podria suprimir els esteroïdes. El problema actual és la manca d'un marcador que pugui identificar a aquesta subpoblació. Mentre no se'n disposi, la supressió d'esteroïdes en nens està mancada de seguretat i hauria d'intentar-se només en casos molt seleccionats.

.....
J. Simón, I. Zamora
 Servei de Nefrologia Pediàtrica
 Hospital Infantil La Fe, València

Immunosupressió lliure d'esteroides en el trasplantament hepàtic pediàtric

Els corticoides en dosis altes determinen un dèficit permanent de talla en els nens receptors d'un empelt hepàtic.

L'objectiu del trasplantament hepàtic és aconseguir la supervivència del pacient. No obstant, el context actual del trasplantament, en què la supervivència ha passat a ser la norma, obliga a considerar aspectes relacionats amb la qualitat de vida. L'efecte tòxic dels immunosupressors utilitzats és el determinant quasi únic de la morbiditat a llarg termini. El debat respecte al manteniment o la retirada d'esteroides es planteja un cop superat el postoperatori precoç.

Les publicacions reflecteixen que el canvi respecte a la immunosupressió tradicional s'ha dut a terme en temps molt variables després del trasplantament i en grups seleccionats d'individus caracteritzats per haver presentat una evolució de l'empelt sense incidències. La generalització d'una actitud com

La retirada de corticoides passat el primer any no aconseguix millorar la talla.

millor opció es veu limitada, més encara quan no s'han realitzat estudis aleatoritzats que permetin comparar avantatges i inconvenients.

PROBLEMES DE LA CORTICOTERÀPIA EN NENS

El tractament amb corticoides s'acompanya d'efectes adversos, però la intensitat depèn de la dosi i pauta d'administració.

En administració diària i en dosi elevada, pròpia del període postrasplantament inicial, els corticoides produeixen un cessament en el creixement lineal que determinarà un dèficit permanent de talla. En molts programes es fa un pas a dies alterns des del 6è-12è mes i reducció passiva de dosis deguda a l'absència de modificacions tot i un pes ascendent del nen. El creixement millora fins a ser com la mitja normal a partir del 3è any. És comuna la manca de demostració d'una correlació entre la dosi d'esteroides i la velocitat de creixement. Sens dubte, és un factor implicat però no l'únic que afecta el creixement. També influeixen, retardant el creixement, tant l'edat (major de 2 anys) com el diagnòstic previ (fallada hepàtica aguda) i l'estat nutricional pretrasplantament (millor).

Molts nens reben a llarg termini esteroides en dosis properes a la producció endògena teòrica de cortisol, però hi ha variacions individuals en el

metabolisme que poden explicar que en alguns nens es produeixi encara interferència del creixement i del desenvolupament puberal.

IMMUNOSUPRESSIÓ LLIURE D'ESTEROIDES

El desig de suprimir els seus efectes sobre la talla és el principal impulsor de terapèutiques sense esteroides. La retirada després de diversos

anys de doble teràpia no s'acompanya de beneficis significatius sobre el creixement en comparació amb els que segueixen rebent esteroides en dosis baixes i dies alterns, ja que en aquests darrers el creixement i l'aspecte corporal s'alteren poc. La retirada d'esteroides en un pacient estable després de molts anys es planteja per pal·liar un efecte concret (per exemple, evitar la progressió d'una cataracta o el mal creixement) o més des d'un punt de vista teòric (poden no ser necessaris).

Sobre la base de l'experiència publicada, no hi ha dubte que passat el primer any fins a un 70% de pacients poden mantenir-se en immunoteràpia amb tacrolimus sense un major risc de rebuig. L'experiència de monoteràpia amb ciclosporina és menor en nens, però suficient segons els grups anglesos. Atès que el benefici que es pretén és millorar la talla, la retirada passat el primer any no aconseguix aquest objectiu. Un possible abordatge és cercar el pas a dies alterns al voltant del 3r mes; una altra opció és la seva retirada total a partir del 3r mes. En el cas d'immunosupressió primària amb tacrolimus, els grups japonesos segueixen la retirada precoç d'esteroides amb èxit. Segons l'experiència de Pittsburgh, no reben esteroides un 50% al 6è mes i un 70% a l'any. En el programa de Birmingham, la retirada precoç amb immunosupressió basada en ciclosporina també és ben tolerada. Només aquest últim grup ha descrit amb detall el creixement, amb la peculiaritat de que els nens rebien un suport nutricional enteral postrasplantament. Crida l'atenció que el creixement, tot i que millor que l'observat sota corticoteràpia mantinguda, pot no ser adient en els dos primers anys.

CONCLUSIÓ

L'actitud de retirada d'esteroides és justificable però ha de ser coherent perquè la immunosupressió que rebí el pacient no impliqui més toxicitat que en les pautes de doble teràpia. No seria justificable la monoteràpia en cas de precisar nivells de ciclosporina o tacrolimus superiors als utilitzats en pautes de doble teràpia.

.....

Paloma Jara

Unitat d'Hepatologia

Hospital Infantil La Paz, Madrid

LA MALALTIA DE PARKINSON

La malaltia de Parkinson és un trastorn neurodegeneratiu que s'associa histològicament a la pèrdua de neurones dopaminèrgiques en la substància negra i afecta a l'1% de la població major de 65 anys. La seva causa és desconeguda i origina invalidants trastorns motors que desemboquen a llarg termini en incapacitat motora, allitament, demència i mort per infeccions recurrents. Els símptomes motors propis de la malaltia són rigidesa muscular, hipertonia, dificultat en iniciar els moviments (acinèsia), lentitud de moviments (bradicinèsia), pobre expressió facial (amímia), tremolor en repòs, etc. Els reflexes sensorimotors es troben també greument afectats. La simptomatologia de la malaltia apareix quan la pèrdua neuronal en la substància negra supera el 85%. Per tant, hom creu que evoluciona al llarg de la vida i que existeixen mecanismes compensadors que retarden l'aparició de la simptomatologia. De fet, en les neurones dopaminèrgiques de la substància negra apareixen depòsits anormals, com ara els cossos de Lewy, que indiquen un procés neurodegeneratiu progressiu.

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA MALALTIA DE PARKINSON

En els anys setanta es descobrí l'efecte beneficiós, espectacular, de la levodopa (L-dopa) a la malaltia de Parkinson. La levodopa és la molècula precursora de la dopamina i, a diferència d'aquesta, pot travessar la barrera hematoencefàlica i ser captada per les terminacions neuronals que encara resten a l'estriat (i probablement la glia), les quals la transformen en dopamina. Així doncs, el dèficit dopaminèrgic intraestriatal es veu molt compensat. La gran milloria s'explica pel fet que la dopamina actua com un neuromodulador, que confereix un "to" al teixit estriatal, més que com neurotransmissor ràpid a nivell sinàptic. Actualment la levodopa s'associa a d'altres fàrmacs que milloren la seva biodisponibilitat. Així, es fa ús d'inhibidors perifèrics dels enzims L-dopa decarboxilasa i de la catecol-O-metildopa, que activen la levodopa circulant convertint-la en dopamina i 3-O-metildopa, de manera que la seva inhibició farmacològica facilita que una major quantitat de levodopa assoleixi el teixit cerebral. També s'utilitzen neuroprotectors com la selegilina que hom creu retarden el deteriorament neuronal, o fàrmacs agonistes dopaminèrgics, per reduir la dosi de levodopa, i anticolinèrgics, doncs existeix una hiperactivitat colinèrgica en el estriat parkinsonià. Malauradament, la levodopa no frena el curs de la

Eficàcia antiparkinsoniana de trasplantaments de paragangli carotidi i aòrtic abdominal

El Premi 1999 al millor article publicat sobre trasplantament convocat per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya fou atorgat al Prof. Emilio Fernández Espejo pel seu treball '*Cellular and Functional Recovery of Parkinsonian Rats after Intrastriatal Transplantation of Carotid Body Cell Aggregates*' publicat a *Neuron*, Vol 20, 197-206, febrer 1999, que tot seguit hom resumeix.

malaltia i la seva eficàcia disminueix amb el temps, i es produeixen modificacions en la seva resposta terapèutica, com ara episodis *off* (inactivitat del fàrmac), deterioraments de la fi de dosi (*wearing off*) o discinèsies. La ineficàcia del fàrmac es deu principalment a la degeneració i mort progressiva de les fibres intraestriatals que transformen la levodopa. Per aquesta raó, s'assagen d'altres terapèutiques alternatives a la farmacològica, entre les que destaquen les de natura quirúrgica lesional o estimuladora o basada en empelts cel·lulars.

TERÀPIES ANTIPARKINSONIANES MITJANÇANT TRASPLANTAMENTS DE CÈL·LULES SECRETORES DE DOPAMINA

La raó de l'ús de trasplantaments és senzilla. La levodopa millora espectacularment la malaltia perquè esdevé en dopamina, però la seva eficàcia disminueix per la progressiva pèrdua de les cèl·lules que transformen la levodopa en dopamina. Per tant, ¿per què no empeltar cèl·lules secretores de dopamina que sobreviuen en l'estriat a llarg termini, per tal de restaurar el "to" dopaminèrgic d'una manera permanent? (Yurek i Sladek, 1990).

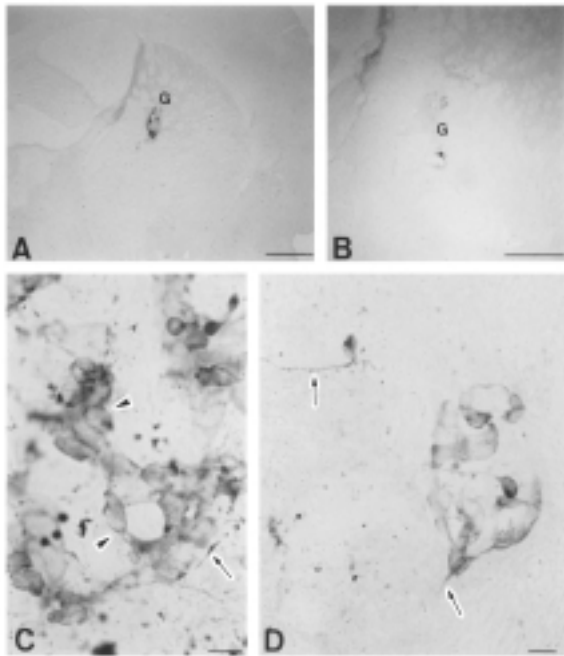
Des dels anys vuitanta s'han dut a terme assajos a nivell preclínic, i en alguns casos clínic, amb diferents tipus cel·lulars, com cèl·lules de medulla adrenal, cèl·lules mesencefàliques fetals humanes i de porc, fibroblasts modificats genèticament perquè produeixin dopamina, etc. Aquests trasplantaments mostren una sèrie d'inconvenients importants, com són alta mortalitat cel·lular, necessitat d'immunosupressió, baixa secreció de dopamina *in vivo*, etc. (Perlow et al. 1979; Freed et al., 1981; Björklund et al., 1982; Backlund et al., 1985; Brundin et al., 1987; Lindvall et al., 1987; Madrazo et al., 1987; Peterson et al., 1988; Kordower et al., 1995).



Dr. Emilio Fernández Espejo

TRASPLANTAMENT AMB CÈL·LULES GLÒMIQUES O DE PARAGANGLI CAROTIDI

Conjuntament amb els equips dels Drs. José López Barneo i José A. Armengol de la Facultat de Medicina de Sevilla, decidirem utilitzar com a trasplantament cèl·lules glòmiques del cos carotidi a fi d'intentar



Imatges de immunohistoquímica de tirosina-hidroxilasa (TH), l'enzim sintetitzador de dopamina. Les imatges A i B mostren trasplantaments de cèl·lules glòmiques (G) en estriat denervat, amb clara positivitat TH del trasplantament i de la zona adjacent, indicativa de reinervació. Les imatges C i D mostren glomèruls de cèl·lules glòmiques (puntes de fletxa) als tres mesos del trasplantament, amb aparença normal, clara positivitat a TH, com també processos neurítics que emergeixen de les cèl·lules (fletxes).

superar els inconvenients normalment trobats amb d'altres tipus cel·lulars. Així, les cèl·lules glòmiques són sensibles i resistents a la hipòxia, estímul que indueix l'alliberació de dopamina. Una de les principals causes de mortalitat cel·lular en els trasplantaments és la hipòxia en el teixit cerebral, degut al gran consum d'oxigen per les neurones. Per tant, creiem que en el cas de les cèl·lules glòmiques aquest fet seria un avantatge, més que un inconvenient. A més, podrien utilitzar-se cèl·lules del propi receptor, doncs l'extirpació d'un cos carotidi no produeix alteracions fisiològiques (l'altre paragan-

gli compensa el dèficit), evitant-se la mortalitat cel·lular per rebuig.

Les cèl·lules es troben associades en glomèruls envoltats de cèl·lules de sosteniment tipus II, de probable origen glial, i de teixit connectiu molt vascularitzat, i presenten una maquinària cel·lular prou subtil que tendeix a l'alliberació de dopamina. Aquesta maquinària s'afecta seriosament després d'una agressió enzimàtica. Per tant, es decidí utilitzar el teixit en forma de agregats cel·lulars, és a dir, sotmetent-lo a un tractament enzimàtic suau. Això té diversos avantatges: a) manté el fenotip normal de les cèl·lules glòmiques, associades en glomèruls; b) manté la relació intercel·lular amb les cèl·lules tipus II, i c) disminueix el teixit connectiu, facilitant la implantació cel·lular. En aquest sentit, a finals dels vuitanta s'assajà a la Universitat de Rochester, Estats Units, l'eficàcia de trasplantaments de cèl·lules glòmiques disperses. Els resultats foren bastant poc encoratjadors, probablement degut a la forta agressió enzimàtica necessària per la dispersió cel·lular. Per l'experimentació s'utilitzà el model de Parkinson en rates, basat en la lesió

unilateral de la substància negra mitjançant un tòxic, la 6-hidroxidopamina, que destrueix selectivament les neurones dopaminèrgiques. Les rates amb una lesió superior al 85% de la substància negra presenten una simptomatologia que s'assembla a la humana: acinèsia, lateralització dels moviments, dèficit sensorimotors, etc. Aquests defectes poden avaluar-se amb una bateria de tests adient. A més, la lateralització pot exacerbar-se mitjançant la injecció d'anfetamina (5 mg/kg), cosa que induïx una intensa rotació ipsilateral (cap al costat de la lesió), la freqüència de la qual, si és major de 7 girs per minut, és indicativa d'una lesió de més del 85% de les neurones dopaminèrgiques de la substància negra.

Els agregats cel·lulars de cos carotidi s'implantaren en l'estriat denervat de rates parkinsonianes, als deu dies després de la lesió de la substància negra. Als quinze, trenta i noranta dies després del trasplantament s'avaluà la funcionalitat de l'empelt des d'un punt de vista conductual i neuroquímic, per mitjà d'una bateria de tests i el registre amperomètric dels nivells de dopamina en l'estriat, respectivament. A més, es duren a terme estudis morfològics mitjançant tincions de tirosina-hidroxilasa, enzim limitant en la síntesi de dopamina i que indica la presència o absència de cèl·lules productores de dopamina.

Els resultats funcionals foren molt bons: a) la rotació espontània i induïda disminuï més d'un 90% des del primer mes, i b) els reflexos sensorimotors es recuperaren als tres mesos. Cal afegir que un altre símptoma, l'acinèsia, no millorà. Aquest símptoma hom creu degut a la denervació de l'estriat ventral i la seva milloria requereix no només l'aportació de dopamina sinó també la reestructuració del teixit. Els registres amperomètrics, que detectaren uns nivells de dopamina del 10% en l'estriat denervat respecte del normal, revelaren una recuperació del 50-60% dels nivells de dopamina en l'estriat denervat amb trasplantament als tres mesos de la implantació.

Finalment, els resultats morfològics mostraren la presència de trasplantament amb cèl·lules glòmiques positives a la tirosina-hidroxilasa, associades en glomèruls de morfologia normal i que, als tres mesos, presentaven llargues fibres que sortien del trasplantament cap a l'estriat, donant a les cèl·lules un aspecte neuronal. Les fibres presentaven varicositats al llarg del seu recorregut, que suggereixen l'establiment de sinapsis dopaminèrgiques *en passant*, de la mateixa manera que fan els axons procedents de la substància negra en l'estriat normal. En definitiva, les cèl·lules glòmiques arrelaren molt bé en el teixit hoste, segregaren dopamina (probablement la hipòxia tissular facilita aquest fenomen, absent en d'altres tipus de cèl·lules utilitzades per trasplantaments) i adoptaren sorprenentment una morfologia neuronal.

En conclusió, el nostre estudi demostrà que la uti-

lització de trasplantaments de cèl·lules glòmiques de cos carotídi, en agregats cel·lulars després d'un tractament enzimàtic suau, recupera la funcionalitat de rates parkinsonianes i podria ser una metodologia per al tractament de la malaltia de Parkinson (Espejo et al., 1998). Aquests trasplantaments ja han estat assajats amb èxit en models de Parkinson en primats per l'equip de la Dra. Rosario Luquin, de la Universitat de Navarra, on també s'ha detectat una milloria del tremolor i de les habilitats motores dels micos (Luquin et al., 1999).

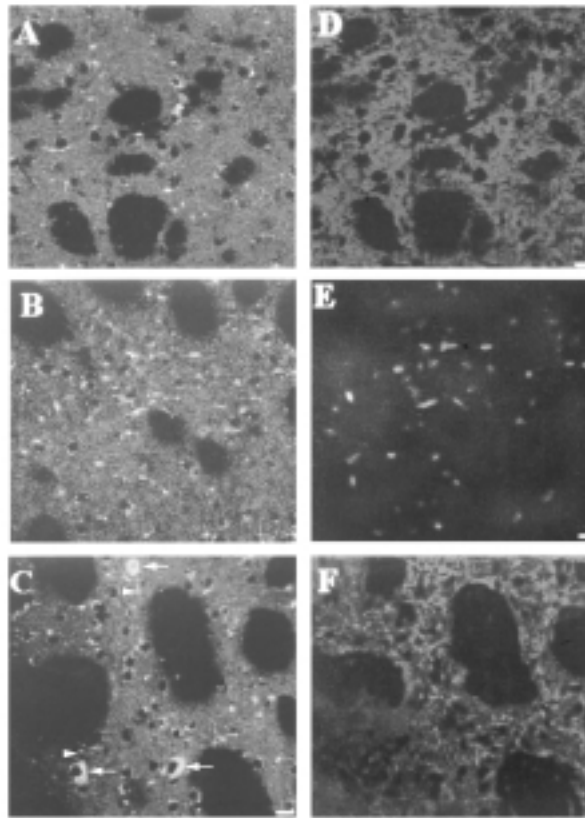
Actualment es realitzen assajos clínics en pacients humans a l'Hospital Virgen de las Nieves de Granada, sota la direcció del Dr. Ventura Arjona

TRASPLANTAMENT AMB CÈL·LULES PARAGANGLIONARS AÒRTIQUES

L'ús de trasplantaments cel·lulars ha revelat que la milloria antiparkinsoniana pot obtenir-se per aportació de dopamina, però un fet constant en la majoria dels trasplantaments és la presència de reinervació. Aquesta reinervació pot ser intrínseca (per fibres del trasplantament, tal com esdevé amb les cèl·lules glòmiques) o extrínseca (s'estimula la recuperació de les fibres en l'estriat hoste). Evidentment, la inducció de reinervació extrínseca seria un pas crucial en la teràpia antiparkinsoniana, perquè es restauraria el teixit danyat i, probablement, s'obtidria una gran recuperació funcional. Nombrosos autors han postulat que la reinervació després de trasplantaments cel·lulars és deguda a la secreció de factors tròfics per part de les cèl·lules trasplantades. Un interrogant lògic és si existeixen cèl·lules que segreguin factors tròfics neurorestauratius. Recentment, s'ha detectat que les cèl·lules cromafines extraadrenals segreguen tant *in vitro* com *in vivo* factors tròfics com β FGF, TGF-beta i GDNF. Hom sap, a més, que la injecció intracerebral d'aquests factors tròfics induïx la recuperació de fibres dopaminèrgiques estriatals en models animals de Parkinson (Unsicker i Kriegstein, 1996; Kriegstein et al., 1998).

Actualment, el meu equip assaja l'ús de trasplantaments de cèl·lules cromafines extraadrenals en models animals de Parkinson. El teixit es trasplanta en forma d'agregats cel·lulars i s'estudia la recuperació funcional mitjançant la metodologia explicada en l'apartat anterior. Els resultats obtinguts amb paragangli aòrtic abdominal, un teixit extraadrenal ric en cèl·lules cromafines secretores de noradrenalina, indiquen que aquests trasplantaments induïxen una milloria del 70% de la lateralització i dels reflexos sensorimotors a partir de les tres setmanes de trasplantament. Sorprenentment, l'acinesia desapareix al mes i mig després del trasplantament.

Aquests fets funcionals s'associen a una reinervació parcial de l'estriat dorsal i a una aparent total reinervació de l'estriat ventral, cosa que suggereix



Imatges confocals d'immunofluorescència de tirosina-hidroxilasa (TH) i dopamina-beta-hidroxilasa (DBH), l'enzim sintetitzador de noradrenalina. Les imatges A i D mostren un estriat normal amb presència de TH i, per tant, de fibres dopaminèrgiques, així com presència de DBH en A. Les imatges B i E mostren l'estriat en la malaltia de Parkinson, on la TH pràcticament ha desaparegut. Les imatges C i F mostren un estriat trasplantat amb paragangli on apareixen cèl·lules cromafines (en C, fletxes) amb processos neurítics (en C, puntes de fletxes) i una certa recuperació de la TH indicativa de reinervació.

intensament que la reinervació de l'estriat ventral induïx l'abolició de l'acinesia. Per tant, sembla ser que els trasplantaments de paragangli extraadrenal aòrtic abdominal posseeixen un robust efecte tròfic sobre el teixit denervat, donant lloc a una important milloria de la simptomatologia parkinsoniana. Aquest efecte podria estar determinat per factors neurotròfics probablement segregats per cèl·lules cromafines *in vivo*, cosa que obriria noves vies terapèutiques respecte a l'ús de trasplantaments cel·lulars amb efecte neurorestauratiu.

RECONeixEMENTS

Les investigacions són finançades pel Ministeri d'Educació i Cultura i la Fundació La Caixa. L'autor agraeix la col·laboració dels Drs. Javier de Felipe i M. Carme González Albo en els estudis morfològics de trasplantament extraadrenal (Institut Cajal, Madrid) i la de Joao-Paulo Moraes i Antonio León (Universitat de Sevilla).

.....
Emilio Fernández Espejo

Departament de Fisiologia Mèdica
Facultat de Medicina de la Universitat de Sevilla

Adjudicació de les Beques 2001 de la FCT

La Fundació Catalana de Trasplantament ha concedit quatre beques destinades a fomentar la investigació científica en el trasplantament d'òrgans per a l'any 2001. Cadascuna de les beques compta amb una dotació de 2.300.000 ptes. brutes, tres d'elles tenen el patrocini directe de la FCT i la quarta, el suport econòmic de la Companyia PRODUCTOS ROCHE, SA.

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

Marta Español Fabregat

Servei d'Endocrinologia i Diabetis
Hospital Clínic, Barcelona

- Avaluació individualitzada de la teràpia immunosupressora basada en la mediació de marcadors biològics.

Olga Millán López

Servei d'Immunologia
Hospital Clínic, Barcelona

- Paper del preconditionament isquèmic en la lesió associada a la síndrome per isquèmia-reperfusió en el trasplantament hepàtic en l'empelt i en els òrgans a distància.

Eduardo Nicolás Heredia

Departament de Bioanàlisi Mèdica
Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona

- Mecanismes patogènics de les síndromes limfoproliferatives associades a trasplantament d'òrgans sòlids i el seu possible valor predictiu en l'evolució dels malalts.

Sílvia Margarita Beà Boet

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

Transplant Bone Disease Meeting

Barcelona, agost 2000

Durant els dies 25 i 26 d'agost de 2000 va tenir lloc a Barcelona el Primer *Transplant Bone Disease Meeting*, sota els auspicis de la *American Society for Bone and Mineral Research*, la Societat Catalana de Trasplantament, la *Transplantation Society* i la *Spanish Society for Bone and Mineral Research*, associat al XVIII Congrés Internacional de la *Transplantation Society* amb seu a Roma. El *Meeting*, al qual van assistir prop de 300 professionals, es desenvolupà en sis sessions plenàries que comptaren amb la presència de destacats experts en el camp de la patologia òssia del EUA, Austràlia, Israel, Holanda, Espanya, Regne Unit i Argentina, a més de dos sessions de presentacions orals i dos sessions de pòsters.

A la trobada es va fer un repàs de la patologia òssia, els procediments diagnòstics (histomorfometria, marcadors ossis, DMO), els efectes deleteris de la immunosupressió sobre l'os i les oportunes estratègies terapèutiques així com un anàlisi de la patologia òssia específica després dels trasplantaments renal, hepàtic, reno-pancreàtic, pulmonar, cardíac i de medul·la òssia.

Com a resum, s'apuntà que la malaltia òssia constitueix un problema important després del trasplantament, ja que depara una gran quantitat de pacients afectes d'osteodistròfia, osteopènia, osteoporosi i fractures. Segons es va concloure, després del trasplantament es produeix una important disminució de massa òssia induïda per la immunosupressió, sobretot en els 6-12 primers mesos, sent els principals responsables els esteroides, mentre que no queda del tot clar el paper dels altres immunosupressors (CsA/FK) i tampoc el de l'hiperparatiroidisme secundari en la pèrdua de massa òssia posttrasplantament. Pel que fa al diagnòstic, la histomorfometria òssia es perfila com l'arma més important per valorar la patologia òssia pre i posttrasplantament, ja que avui en dia els marcadors de remodelatge ossi no resulten de gran ajut, sent precis en aquest sentit esperar la introducció de nous marcadors més eficaços en el futur. D'altra banda, hom considera que la Densitat Mineral Òssia (DMO) serveix com a factor predictor, ja que una DMO disminuïda incrementa el risc de fractura, tot i que una DMO normal no protegeix del mateix.

Pel que fa a la profilaxi, va haver consens en què hauria d'incloure bifosfonats i/o metabolits de la vitamina D, però queda per definir quina és la millor opció, així com la dosi, la forma d'administració i la possible millor combinació. De fet, durant la trobada hom afirmà que la millor profilaxi consisteix en la disminució de la dosi dels immunosupressors i el tractament dels pacients abans del trasplantament. Per aconseguir clarificar la situació, seria necessari realitzar assajos aleatoritzats prospectius, desenvolupar guies de tractament i sobretot, conscienciar els metges de la magnitud del problema.

Josep-Vicens Torregrosa
Hospital Clínic, Barcelona

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

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

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

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

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

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

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

INTERNACIONAL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament

Del 21 al 24 de gener de 2001 es celebrarà a l'Hotel Rey Juan Carlos I de Barcelona el 6è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament, amb la participació de professionals d'arreu d'Espanya, Portugal i Iberoamèrica. S'han rebut 301 abstracts, dels quals 126 es presentaran oralment i més de 150 en forma de pòster.

Durant la trobada es celebraran cinc Sessions plenàries: Immunosupressió, Dany crònic de l'al·loempelt, Nous avanços en trasplantament, Factors de risc cardiovascular associats a immunosupressió a llarg termini i Infeccions en trasplantament.

També es desenvoluparan quatre Sessions d'actualització, en les quals s'abordaran els següents temes: Teràpia gènica, Xenotrasplantament, Guies europees, Trasplantament renal amb donant anyenc, Donants VHC positius en el trasplantament hepàtic, Nous aspectes en la monitorització d'immunosupressors i Fibrogènesi de l'al·loempelt. Pel que fa a la participació de convidats estrangers, cal destacar les següents intervencions: Willem Weimar (Holanda), '*Steroid-free maintenance immunosuppression*'; Alain Le Moine (Bèlgica), '*Cellular mechanisms of chronic rejection*'; Barry D. Kahan (EUA), '*New molecular targets in immunosuppression*'; Carl Groth (Suècia), '*Pig islet transplantation as a possible means to cure diabetes in man*'; M. Cristina Cuturí (França), '*Tolerancia en el alo-trasplante*'; Livio Luzi (Itàlia), '*De novo diabetes in solid organ transplantation*'; Massimo Malagó (Alemanya) i Koichi Tanaka (Japó), '*Pediatric and adult living donor liver transplantation*'; Paolo Grossi (Itàlia), '*Diagnóstico precoz de la infección fúngica en el receptor de trasplante*'; Kathryn Wood (Regne Unit), '*Immunological tolerance will it be a clinical reality?*'

Per obtenir una informació més detallada del programa científic del Congrés pot visitar-se la pàgina web de la Fundació Catalana de Trasplantaments (www.fctransplant.org).

Projecte INTERCATT

Com cada any, l'OCATT ha rebut quatre membres integrants del Projecte INTERCATT, programa creat el 1996 pel Servei Català de la Salut per difondre el model català de trasplantament mitjançant la formació de professionals procedents de països que comencen a desenvolupar aquestes activitats.

La durada del Projecte és de dos mesos, durant els quals els participants tenen l'oportunitat de conèixer tant l'organització sanitària del nostre país com la metodologia emprada per fer eficient el procés de la donació en els serveis de Coordinació de Trasplantaments dels hospitals. A la darrera setmana de la seva estada realitzen un curs específic i d'àmbit internacional en Coordinació de Trasplantaments, obtenint un títol emès per la Universitat de Barcelona.

Incorporació a l'OCATT dels Registres de trasplantaments

Durant el mes de juliol de 2000 es va dur a terme el desplegament de la nova estructura i organització dels serveis centrals del Servei Català de la Salut (SCS). Com a conseqüència d'aquesta reestructuració, algunes de les seves funcions han passat al Departament de Sanitat i Seguretat Social, i d'altres han canviat de dependència dins dels mateixos serveis centrals del SCS. Aquest és el cas dels Registres que es gestionaven a la Unitat de Gestió de Recursos d'Informació (UGRI) de l'Àrea Sanitària, que ara han passat a dependre de l'Organització Catalana de Trasplantaments. Per aquest motiu, des del mes de novembre de 2000 s'han integrat a l'OCATT: el Registre de trasplantament hepàtic, el Registre de trasplantament cardíac i el Registre de donació de sang.

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya gener-octubre 2000

		DONANTS					
		Potencials	No vàlids				Vàlids
			Negatives totals	Negativa familiar	Negativa judicial	Causa mèdica	
Activitat gener - octubre	1999	293	65	63	2	35	193
	2000	292	50	46	4	37	205
	Desviació 2000/1999	0%					+6%
Activitat anual	1999 Real	339	79	77	2	35	225
	2000 Extrapol.	350	60	55	5	44	246
	Desviació 2000/1999	+3%					+9%
		TRASPLANTAMENTS					
		Ronyó	Fetge	Cor	Pulmó	Pàncrees	TOTAL
		Activitat gener - octubre	1999	303	167	55	25
2000	300		160	55	27	20	562
Desviació 2000/1999	-1%		-4%	0%	+8%	+43%	-0,4%
Activitat anual	1999 Real	354	195	58	30	17	654
	2000 Extrapol.	360	192	66	32	24	674
	Desviació 2000/1999	+2%	-2%	+14%	+8%	+41%	+3%

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

DIRECCIÓ: Josep M. Grinyó i Jordi Vilardell

COMITÈ DE REDACCIÓ: Josep M. Cruzado, Maria Jesús Félix, Josep M. Grinyó i Jordi Vilardell

SECRETARIA DE REDACCIÓ: Roser Vicente

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC: Mònica Noguero

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.

REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:
Fundació Catalana de Trasplantament
Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a
08021 Barcelona
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45



Patrocinat per la Fundació Catalana de Trasplantament amb el suport econòmic de Fujisawa. S'autoritza la reproducció citant la procedència. Butlletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.