

Trasplantament

NÚMERO 29 ABRIL 2005

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya 2004

Pàg. 2

8è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament

Novetats sobre trasplantament
hepàtic

Pàg. 14

Convocatòries de Beques i Premis de l'FCT

Pàg. 15

EDITORIAL

L'activitat trasplantadora es manté

Un any més, Catalunya ha mantingut la seva activitat en trasplantament. Això ha estat possible, en part, per dues circumstàncies que s'han produït l'any 2004: d'una banda, l'augment de la donació, que enguany s'ha incrementat en un 7,5%; d'altra, la disminució de les negatives a la donació, que aquest any s'ha produït, de manera clara, per primer cop en els darrers tres o quatre anys. Efectivament, l'augment de la donació ha permès mantenir l'activitat trasplantadora a Catalunya, si bé aquest augment no ha comportat un increment significatiu en el nombre de trasplantaments. L'any 2004 s'ha confirmat la tendència a l'augment de l'edat dels donants que es ve produint en els darrers anys, i la mitja d'edat s'ha situat ja per damunt dels 54 anys. Aquest fet condueix, inevitablement, a que tot i l'increment de la donació, el nombre d'òrgans disponibles per a trasplantament no augmenti de manera proporcional, ja que l'actual perfil del donant du associades algunes patologies que, de vegades, invaliden els òrgans per al trasplantament. La disminució de les negatives a la donació experimentada l'any 2004 a Catalunya és un fet molt important, ja que aquesta és una de les causes més habituals que cada any impedeix realitzar un nombre important de trasplantaments, i sobre la qual s'ha de seguir treballant per millorar. Malgrat la bona activitat i l'alta taxa de donació i de trasplantament de Catalunya, les llistes d'espera no disminueixen i, fins i tot, augmenten en alguns tipus de trasplantament. Aquest és un tractament eficaç per a molts pacients i per això augmenta la seva indicació. Atesa aquesta situació, i per tal de donar resposta als pacients que es troben esperant un trasplantament a Catalunya, és imprescindible incrementar el nombre d'òrgans disponibles. Per tal d'assolir aquesta finalitat, apart de seguir utilitzant algunes tècniques quirúrgiques que els equips de trasplantament vénen ja practicant habitualment (*split*, dominó, trasplantament renal doble, trasplantament de viu), l'Organització Catalana de Trasplantaments es planteja, com a objectiu per als propers anys, algunes fites. Per una banda, disminuir les negatives a la donació en tots els àmbits, incidint de manera especial en l'àmbit dels adolescents, mitjançant programes específics de formació i educació. D'altra banda, potenciar la donació, per una part amb la implantació d'un programa de cor aturat a tot Catalunya i, per l'altra, facilitant la participació de centres de Catalunya amb potencialitat generadora d'òrgans i teixits, que podran comptar amb suports externs d'altres centres.

SUMARI

ACTIVITAT

DE TRASPLANTAMENT

Activitat de trasplantament
i donació a Catalunya 2004 2

TEMA A REVISIÓ

Efectes secundaris
dels immunosupressors
a llarg termini 6

Tumors *de novo* en el pacient
amb trasplantament hepàtic10

ACTIVITAT CIENTÍFICA

8è Congrés de la Societat
Catalana de Trasplantament:
novetats sobre trasplantament
hepàtic14

CONVOCATÒRIES

Convocatòries de Beques
i Premis de l'FCT15

OCATT

Esperança: nou curt en DVD
sobre trasplantaments16

XX Reunió Nacional
de Coordinadors
de Trasplantaments16

Activitat de trasplantament i donació a Catalunya 2004

L'any 2004 es van realitzar a Catalunya un total de 737 trasplantaments d'òrgans sòlids: 438 de ronyó, 202 de fetge, 51 de cor, 31 de pulmó i 15 de pàncreas, i la donació d'òrgans va augmentar en un 7,5%.

El nombre de trasplantaments d'òrgans i de donacions realitzats l'any 2004 situen Catalunya, un cop més, com a referent dins l'Estat espanyol.

Catalunya es situa, un cop més, com a referent dins l'Estat espanyol.

Per tal de calcular les taxes de donació i trasplantament (pmp o taxa per milió de població), s'han tingut en compte els indicadors de població que, d'acord amb el padró municipal de l'any 2004, han xifrat el nombre total d'habitants de Catalunya en 6.813.319.

ACTIVITAT DE TRASPLANTAMENT
Pel que fa al trasplantament renal (figures 1, 2 i 3), l'any 2004 la taxa pmp va ser de 64,3, mentre que la mitja de l'Estat va ser de 47,8. El nombre de trasplantaments procedents de donant viu que es van realitzar va ser de 36.

La taxa pmp de trasplantament hepàtic (figures 4, 5 i 6) a Catalunya es va situar en 29,6, mentre que la mitja de l'Estat va ser de 24,1 pmp. Amb aquestes dades es constata una lleugera disminució de l'activitat en aquest tipus de trasplantament. D'altra banda, el trasplantament de fetge proce-

dent de donant viu també va disminuir, amb la realització de només set intervencions d'aquest tipus.

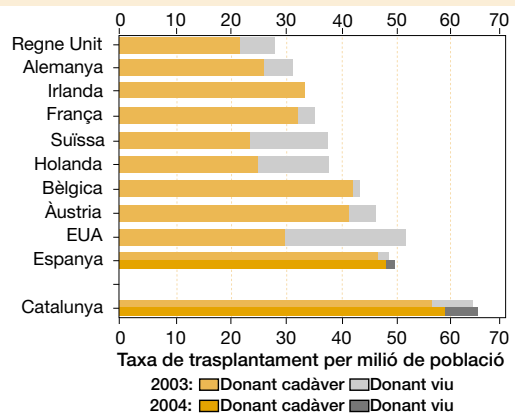
La taxa pmp de trasplantament cardíac (figures 7, 8 i 9) a Catalunya l'any 2004 ha augmentat respecte de l'any anterior i es va situar en 7,5, mentre que la de l'Estat va ser de 6,8.

En trasplantament pulmonar (figures 10, 11 i 12), la taxa pmp a Catalunya va ser de 4,5 (lleugerament superior a la de l'any anterior), mentre que la de l'Estat es va situar en 3,3 (figures 7 i 8).

Finalment, pel que fa al trasplantament pancreàtic (figures 13, 14 i 15), l'activitat a Catalunya l'any 2004 ha disminuït (en part, degut a l'augment de l'edat dels donants) i va ser de 2,2 pmp, essent la de l'Estat de només 1,7 pmp.

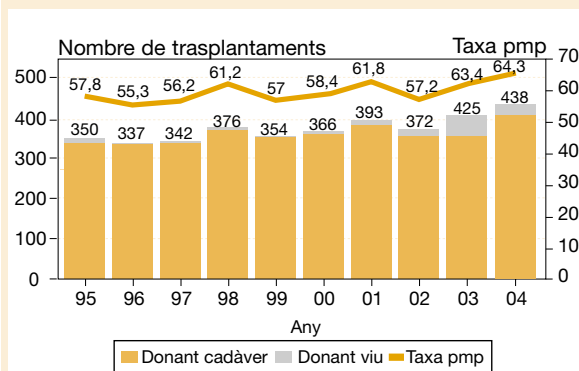
Taxes de trasplantament renal de diferents països. Període 2003-2004

Fig.2



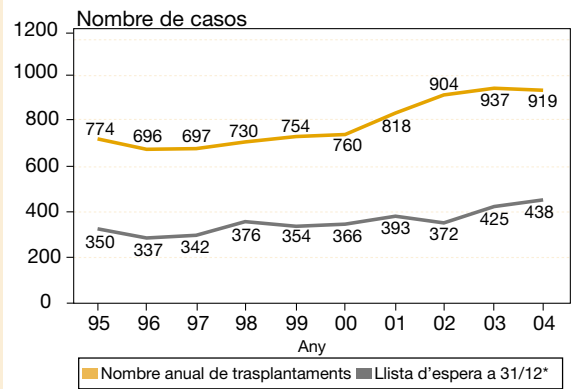
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments renals. Període 1995-2004

Fig.1



Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments renals. Període 1995-2004

Fig.3



*Font: Laboratori d'Histocompatibilitat de Catalunya

Fig.4
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments hepàtics. Període 1995-2004

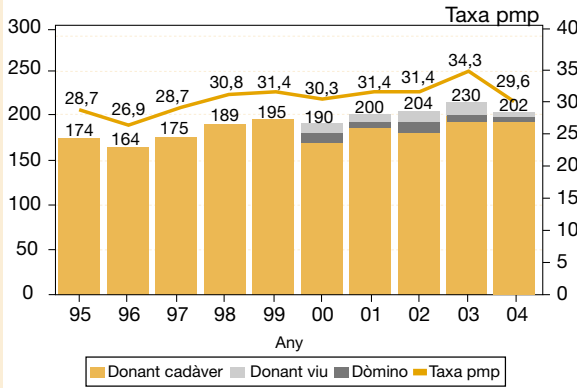


Fig.5
Taxes de trasplantament hepàtic de diferents països. Període 2003-2004

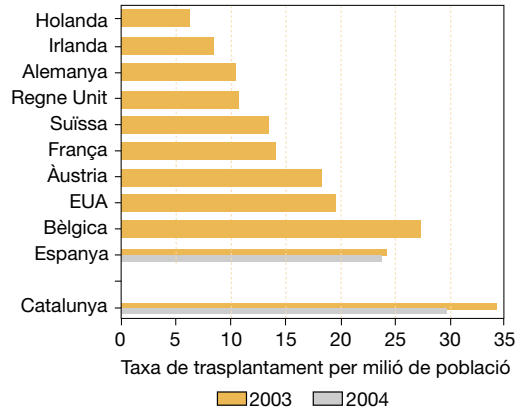


Fig.6
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments hepàtics. Període 1995-2004

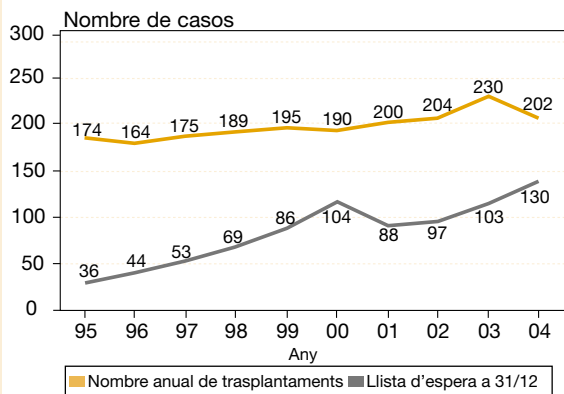


Fig.7
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments cardíacs. Període 1995-2004

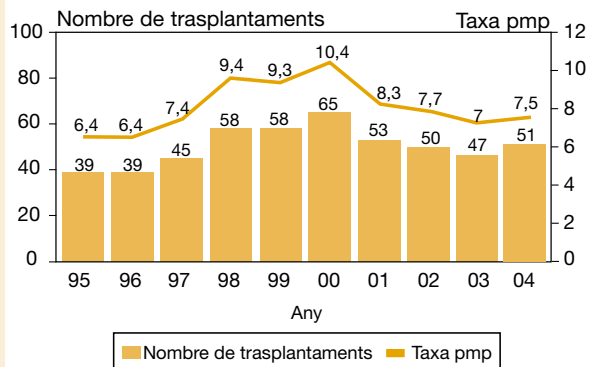


Fig.8
Taxes de trasplantament cardíac de diferents països. Període 2003-2004

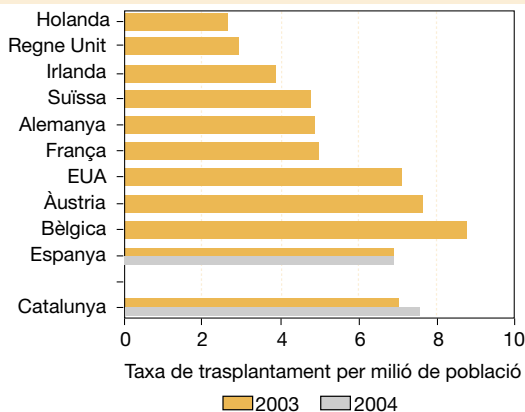
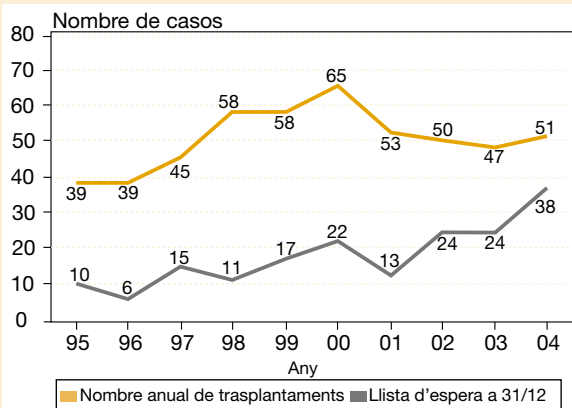
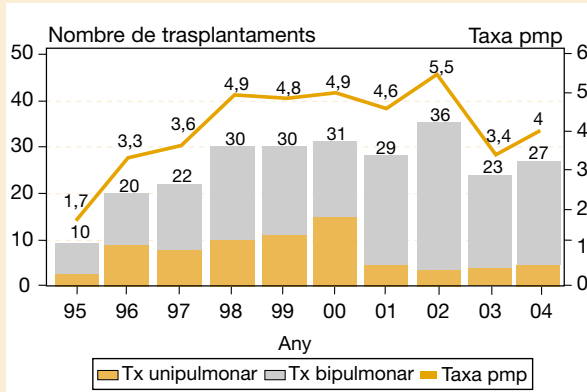


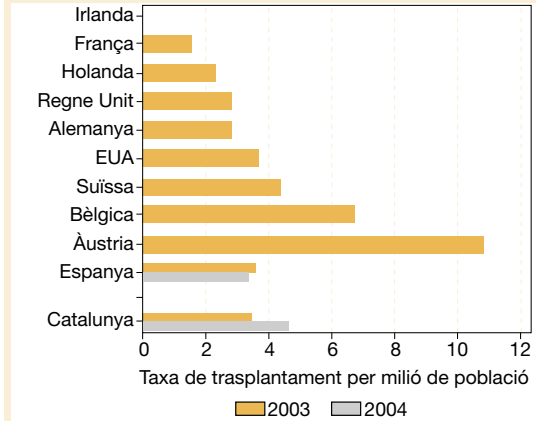
Fig.9
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments cardíacs. Període 1995-2004



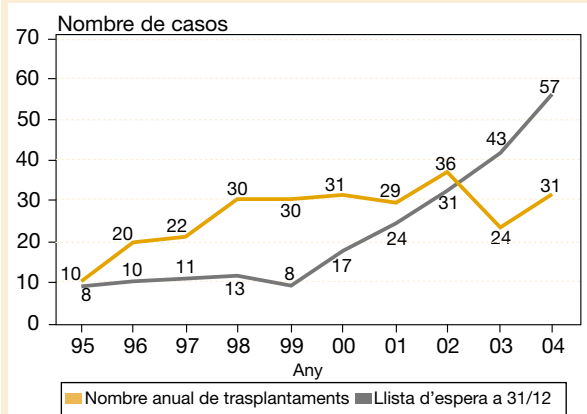
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments pulmonars. Període 1995-2004 Fig.10



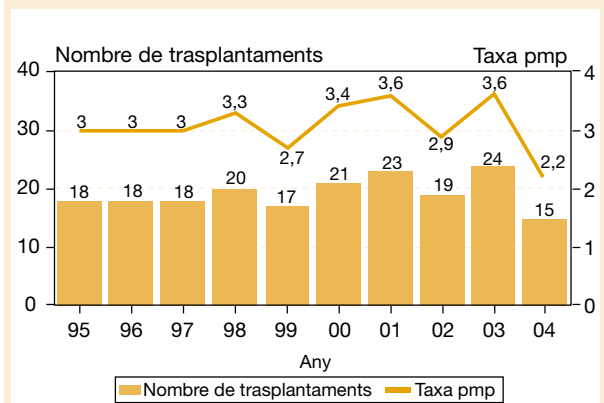
Taxes de trasplantament pulmonar de diferents països. Període 2003-2004 Fig.11



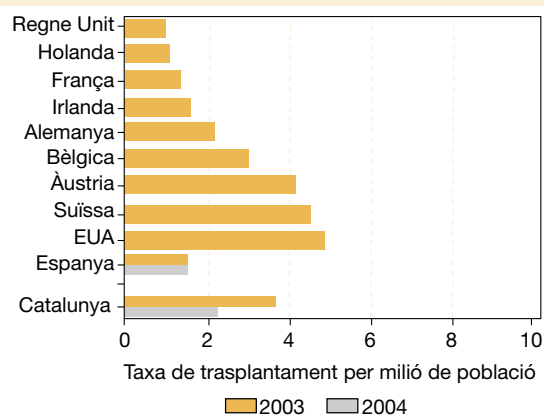
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments pulmonars. Període 1995-2004 Fig.12



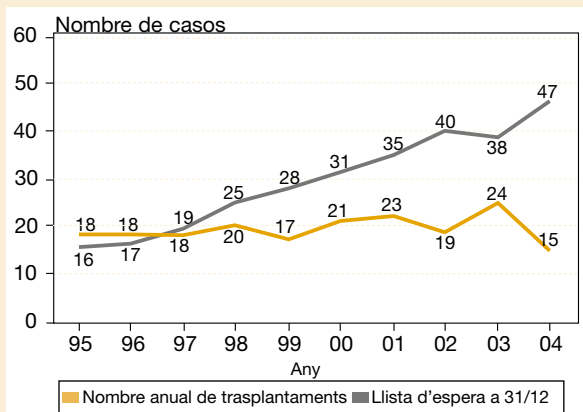
Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments pancreàtics. Període 1995-2004 Fig.13



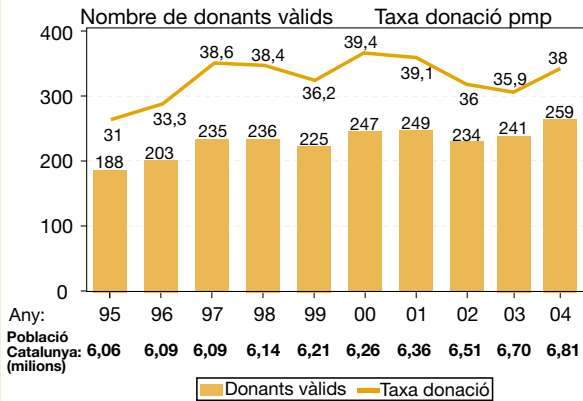
Taxes de trasplantament pancreàtic de diferents països. Període 2003-2004 Fig.14



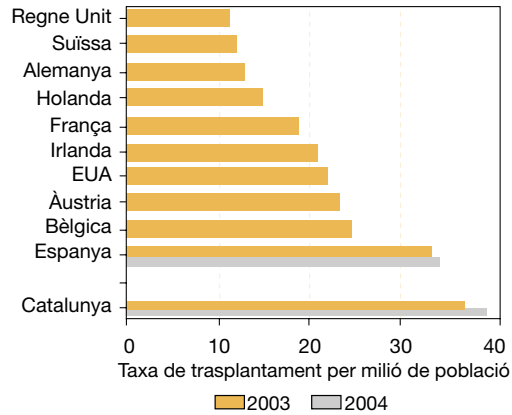
Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments pancreàtics. Període 1995-2004 Fig.15



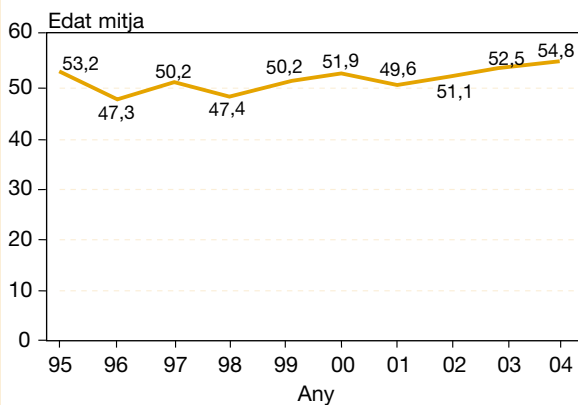
Evolució del nombre de donants vàlids i de la taxa de donació. Període 1995-2004 Fig.16



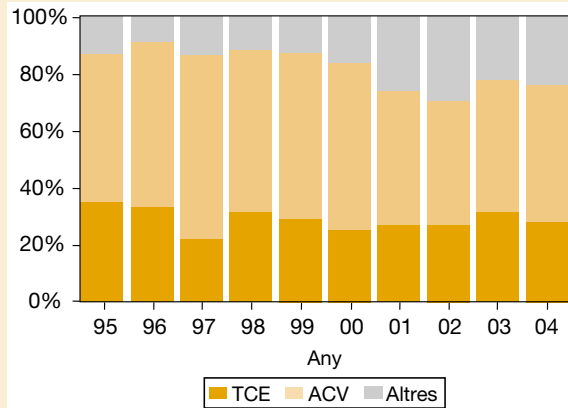
Taxes de donació de diferents països. Període 2003-2004 Fig.17



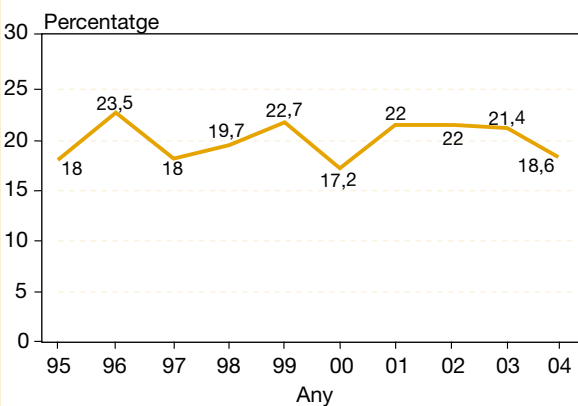
Evolució de l'edat mitjana dels donants vàlids majors de 15 anys. Període 1995-2004 Fig.18



Distribució de la causa de mort dels donants vàlids. Període 1995-2004 Fig.19



Percentatge de negatives a la donació. Període 1995-2004 Fig.20



ACTIVITAT DE DONACIÓ

Catalunya va tenir un total de 259 donants vàlids l'any 2004. Aquesta xifra va suposar una taxa de donació de 38 pmp, dos punts per sobre de la de l'any 2003 (36,4 pmp), i encara més superior a la mitja de l'Estat, on va ser de 34,6 pmp, així com a la d'altres països (figures 16 i 17). D'acord amb la tendència dels darrers anys, l'edat del donant segueix augmentant i, així, l'any 2004, la mitja d'edat dels donants va superar els 54 anys (figura 18). D'altra banda, i també d'acord amb la tendència dels darrers anys, l'any 2004, la principal causa de mort dels donants va ser una vegada més l'accident vascular cerebral (figura 19). Les negatives a la donació van ser de 18,3%, enfront del 21% de l'any 2003 (figura 20).

Rosa Deulofeu, Marga Sanromà i Emili Vela
 Organització Catalana de Trasplantaments

Efectes secundaris dels immunosupressors a llarg termini

L'objectiu del tractament immunosupressor és controlar la resposta immunològica de l'hoste contra l'empelt, de manera específica i sostinguda, a curt i llarg termini, sense interferir en la defensa natural contra les infeccions o les neoplàsies, sense afegir altres efectes tòxics contra l'hoste o l'òrgan trasplantat, mantenint la qualitat de vida del pacient i, tot això, a un cost raonable.

L'ampli arsenal de fàrmacs immunosupressors dels què disposem actualment ha permès millorar significativament els resultats de supervivència del pacient i de l'empelt a curt termini. En trasplantament renal, la taxa de rebuig agut durant el primer any varia entre el 10 i el 20%, la mortalitat del pacient és inferior al 4% i les pèrdues d'empelts són inferiors al 8%. En canvi, els resultats a llarg

termini no han millorat tant com s'esperava. Les corbes de supervivència, després del primer any, continuen mostrant una tendència constant cap a la pèrdua d'òrgans funcionant, independentment de l'era del trasplantament. Aquest fenomen és degut, en part, a l'escàs impacte que ha tingut la reducció de la taxa de rebuig agut precoç en l'evolució funcional a llarg termini.

En un famós article d'en Sundaram Hariharan, s'estableix que la vida mitjana estimada d'un empelt renal millorava de 11 anys el 1988 a 19,5 anys el 1995. La realitat, analitzada per Meier-Kriesche, demostra que la milloria a llarg termini està molt per sota del que va estimar en Hariharan.

Per què fracassen els trasplantaments a llarg termini? Principalment, pel desenvolupament de nefropatia crònica o per la mort del pacient amb empelt funcionant. En ambdós casos poden tenir part de responsabilitat les complicacions derivades d'un ús prolongat de fàrmacs immunosupressors. Revisarem quines complicacions són les més freqüents i de quina manera intervé la immunosupressió en el seu desenvolupament.

NEFROPATIA CRÒNICA DE L'EMPELT I NEFROTOXICITAT DELS ANTICALCINEURÍNICS

Entre les causes de pèrdua funcional de l'empelt a llarg termini la més important, per la seva freqüència, és la nefropatia crònica de l'empelt (NCE). El terme NCE fa referència als canvis histològics que apareixen en la major part dels empelts, entre els quals s'inclou la fibrosi intersti-

cial, l'atròfia tubular, l'esclerosi glomerular i la hiperplàsia fibrosa de l'íntima arteriolar. Alguns treballs molt recents, en especial el portat a terme per en Nankivell a la Universitat de Sidney, han demostrat que la nefrotoxicitat dels anticalcineurínics és un fenomen pràcticament universal a llarg termini, i que les lesions poden estar ja presents en les biòpsies preses en etapes primerenques del trasplantament. S'han descrit diversos factors de risc per al desenvolupament d'NCE, alguns

dels quals d'origen clarament immunològic, com el rebuig agut, especialment si és recurrent, de caràcter sever o d'aparició tardana. Entre els factors de risc d'origen no immunològic es troben els fenòmens associats a la lesió d'isquèmia-reperfusió, l'edat avançada dels donants i l'acció nefrotòxica dels fàrmacs anticalcineurínics, com la ciclosporina A o el tacrolimus. Es tracta de fàrmacs potents i molt eficaços, però amb una finestra terapèutica molt estreta. Existeix una forma de nefrotoxicitat aguda, molt relacionada amb dosis elevades de fàrmac, que és de caràcter reversible al reduir o retirar el fàrmac. Més difícil de preveure i tractar és la nefrotoxicitat crònica. L'exposició continuada als anticalcineurínics produeix un dany estructural en l'òrgan, de caràcter irreversible. S'observa més freqüentment en pacients sotmesos a dosis elevades; també apareix en subjectes tractats amb dosis ben ajustades, o fins i tot baixes, encara que en aquests últims també s'ha de tenir en compte, com assenyalen alguns autors, que una dosificació insuficient d'aquests fàrmacs pot incrementar el risc d'NCE d'origen immunològic.

MECANISMES DE LA NEFROTOXICITAT DELS ANTICALCINEURÍNICS

El mecanisme pel qual la ciclosporina A és nefrotòxica no es coneix totalment. Es sabut que la ciclosporina provoca una caiguda del flux plasmàtic renal en relació amb una potent vasoconstricció de l'arteriola aferent, activació del sistema renina-angiotensina, increment en la síntesi d'endotelina-1, descens d'òxid nítric i augment de la síntesi de factor transformador de creixement beta (TGF- β). També s'han descrit alteracions en l'apoptosi, estimulació de mediadors proinflamatoris o un increment de la immunogenicitat.

Una vegada establerta la lesió crònica, des del punt de vista histològic és difícil diferenciar quin tipus de noxes han contribuït més a desenvolupar-la. Potsar, la lesió més característica sigui la hialinosi arteriolar. La fibrosi intersticial induïda per nefrotoxicitat és difícil de diferenciar histològicament de l'induïda per altres causes. És necessari estudiar els components estructurals per intentar determi-

L'exposició continuada als anticalcineurínics produeix un dany estructural en l'òrgan, de caràcter irreversible.

nar-lo. Si s'analitza la composició de la matriu extracel·lular, en els casos de nefrotoxicitat apareix un major cúmul de col·làgens de tipus I i III, que són diferents del col·lagen IVA3 i la laminina- β 2, que apareixen quan la fibrosi és per altres causes. La producció de matriu extracel·lular es regula per l'acció de diverses citocines. La més implicada en la fibrosi per anticalcineurínics és la TGF- β , una citocina amb una potent acció profibròtica. En els pacients trasplantats amb nefrotoxicitat per anticalcineurínics, l'expressió de TGF- β està clarament augmentada. Per la seva part, la síntesi de laminina- β 2, que és un component normal de la vasculatura renal i de la membrana basal glomerular, podria també estar alterada. Alguns estudis suggereixen que la ciclosporina A incrementa la degradació de laminina- β 2.

S'ha portat a debat àmpliament si dos fàrmacs anticalcineurínics molt utilitzats en la clínica (ciclosporina A i tacrolimus) tenen el mateix perfil de nefrotoxicitat. No són molts els estudis clínics, però algunes dades suggereixen que el tacrolimus és menys nefrotòxic, i que la conversió de ciclosporina a tacrolimus pot ser d'utilitat per a millorar la funció renal.

TRACTAMENT I PREVENCIÓ DE LA NEFROTOXICITAT CRÒNICA PER ANTICALCINEURÍNICS

El tractament de la nefrotoxicitat crònica per anticalcineurínics ha d'establir-se de forma precoç. El que és més immediat és la reducció o retirada del fàrmac nefrotòxic. Cal indicar-se de forma individualitzada, atenent a les característiques clíniques i factors de risc de cada pacient. S'han obtingut bons resultats utilitzant mofetil micofenolat o rapamicina i retirant o reduint dràsticament l'anticalcineurínic. En quins pacients és millor retirar i en quins és preferible minimitzar, és difícil d'establir. Els protocols de conversió han demostrat que posteriorment a la retirada de l'anticalcineurínic el risc de rebuig agut és raonablement baix. En la majoria de pacients hom observa una millora de la funció renal, però alguns d'ells, especialment els que presentaven proteïnúria abans de la conversió, la retirada de l'inhibidor de la calcineurina es segueix de proteïnúria de rang nefrotòxic. Tot i que, per ara, no hi ha massa dades per a asseverar-lo, podria ser que aquest fenomen fou més acusat en els pacients convertits a la rapamicina que en aquells que varen ser tractats amb mofetil micofenolat. En els pacients que presenten proteïnúria significativa (superior a 1g/24 h), la minimització i l'ús concomitant d'inhibidors de l'enzim de conversió d'angiotensina (IECA) o d'antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA II) són una millor opció.

A l'àmbit experimental s'està investigant el potencial benefici del maneigament de diverses substàncies amb acció antifibròtica, com ara la pifrenido-

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

La prevenció primària de la nefrotoxicitat dels anticalcineurínics es basa, òbviament, en l'establiment de protocols de minimització o retirada. També s'està investigant a nivell clínic el potencial benefici de l'ús d'IECA o d'ARA II, bloquejadors dels canals del calci, estatines, dietes riques en àcids greixosos omega-3 i omega-9, arginina, etc.

IMPACTE DE LA IMMUNOSUPRESSIÓ A LLARG TERMINI EN LA MORBILITAT I MORTALITAT DELS PACIENTS

La mortalitat del pacient amb empelt funcionant és una de les principals causes de fracàs del trasplantament a llarg termini. Amb els anys d'evolució del trasplantament augmenta de manera considerable el risc de presentar complicacions cardiovasculars o neoplàsies, i les complicacions infeccioses, més freqüents en el primer any d'evolució, també són causes de morbimortalitat a llarg termini. L'hepatopatia crònica encara és una causa freqüent de mortalitat tardana, especialment entre els pacients portadors del virus de l'hepatitis C que varen rebre un trasplantament renal en els anys vuitanta i noranta.

EFFECTES DE LA IMMUNOSUPRESSIÓ SOBRE LES COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS

Ja s'ha esmentat que les complicacions cardiovasculars són la primera causa de morbiditat i mortalitat posttrasplantament. Els factors de risc cardiovascular estan àmpliament representats en aquests pacients des d'abans del trasplantament. Els antecedents de trastorns com ara cardiopatia isquèmica, malalties cerebrovasculars o vasculopatia perifèrica són factors predictius de mortalitat postrasplantament, de la mateixa manera que es prediu la diabetis mellitus, l'obesitat, el tabaquisme, l'edat avançada, el sedentarisme o el temps en diàlisi. A aquests factors preexistents s'han d'afegir els que s'estableixen després del trasplantament. Els fàrmacs immunosupressors i/o la disfunció de l'empelt renal incrementen el risc cardiovascular per la seva capacitat de produir hipertensió arterial, hiperlipidèmia o intolerància a la glucosa. Els diferents fàrmacs utilitzats en trasplantament exerceixen efectes diferents sobre els mencionats factors de risc. En la taula 1 es mostra la influència dels diferents fàrmacs immunosupressors en els principals factors de risc cardiovascular.

Corticosteroides. Són els fàrmacs que més àmplia i intensament influeixen sobre els factors de risc cardiovascular. S'associen a hipertensió arterial,

Els immunosupressors incrementen el risc cardiovascular per la seva capacitat de produir hipertensió arterial, hiperlipidèmia o intolerància a la glucosa.

Fàrmacs immunosupressors i risc cardiovascular

Taula 1

Fàrmac	Hipertensió arterial	Hiperlipidèmia	Diabetis
Corticosteroides	++	++/+++	+++
Ciclosporina	+++	+++	+/++
Tacrolimus	++	+/++	++
Sirolimus/Everolimus	-	+++	-
Àcid micofenòlic	-	-	-

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.

diabetis, hiperlipidèmia, hiperhomocisteïnèmia i obesitat. Actualment, els protocols d'immunosupressió tracten d'eliminar aquests factors el més aviat possible o mantenir dosis mínimes quan l'opció anterior no sigui possible.

Ciclosporina A i tacrolimus. Els inhibidors de la síntesi de la calcineurina actuen sobre diversos factors de risc cardiovascular, però amb un perfil en part similar i en part diferent. Ambdós fàrmacs poden produir hipertensió arterial, hiperlipidèmia o diabetis, però la incidència i gravetat solen ser diferents. Per tant, s'observa que el tacrolimus és

més diabetogènic, mentre que la ciclosporina A s'associa a la hipertensió arterial i la hipercolesterolèmia. La incidència i la severitat d'aquestes complicacions depenen també de les dosis utilitzades i de l'ús concomitant de corticosteroides.

L'àcid micofenòlic és el millor fàrmac immunosupressor si es vol evitar l'acció tòxica dels corticosteroides o anticalcineurínics.

De fet, en molts pacients la retirada dels corticosteroides és suficient per a millorar el perfil de lípids o de glucèmies. També és possible realitzar pautes de conversió entre ambdós anticalcineurínics per contrarestar un determinat efecte advers. La hipertensió arterial, els nivells de colesterol total, les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), els triglicèrids i la lipoproteïna (a) milloren després de la reducció, retirada o conversió de la ciclosporina al tacrolimus. Idealment, el millor control d'aquests paràmetres s'obtindria si el canvi d'immunosupressió inclogués la retirada completa de l'anticalcineurínic i la seva substitució per un règim immunosupressor sense aquests factors de risc. L'àcid micofenòlic és el millor fàrmac immunosupressor si es vol evitar l'acció tòxica dels corticosteroides o anticalcineurínics sobre els factors de risc cardiovascular, doncs es comporta de manera neutra i no és nefrotòxic. El factor limitant és el possible risc de rebuig si el pacient es manté en monoteràpia amb aquest immunosupressor; per això s'aconsella aplicar-lo únicament a receptors molts seleccio-

nats. Aquest fet ha portat a molts clínics a preferir l'ús de dosis mínimes d'anticalcineurínic en associació a mofetil micofenolat en lloc de la monoteràpia.

Rapamicina i everolimus. L'impacte de la rapamicina, i el seu anàleg l'everolimus, en relació amb els factors de risc cardiovascular és objecte de debat. D'una banda, es produeix una intensa elevació en els nivells de colesterol i de triglicèrids, però, d'altra, aquesta família de fàrmacs no produeix hipertensió arterial, diabetis ni disfunció de l'empelt renal i, fins i tot, es suggereix que l'acció antiproliferativa sobre el múscle llis vascular podria ser beneficiosa a llarg termini per prevenir l'afectació cardiovascular. Però el fet és que en una elevada proporció de pacients apareix hiperlipidèmia. Encara que per norma general solen ser manejables amb l'ús d'estatines, en alguns pacients és necessari retirar el fàrmac.

Azatioprina i mofetil micofenolat. Ambdós fàrmacs són neutres respecte als factors de risc cardiovascular.

Finalment, és important senyalar que l'impacte dels fàrmacs immunosupressors sobre els factors de risc cardiovascular no depèn únicament del perfil de cadascun d'ells. S'han d'individualitzar els tractaments en funció de les característiques de cada pacient i de cada etapa del trasplantament, i recordar que una funció renal lleument afectada incrementa de forma significativa la mortalitat d'origen cardiovascular.

IMMUNOSUPRESSIÓ I NEOPLÀSIES

El desenvolupament de neoplàsies postrasplantament s'associa amb diversos factors demogràfics i clínics. Les variables que més influeixen en la diferent incidència de tumors postrasplantament són l'àrea geogràfica, la raça, el grup d'edat, el temps d'evolució del trasplantament, les característiques del tractament immunosupressor, la intensitat del mateix i la presència d'infeccions virals cròniques. Destaquen, per la seva elevada incidència, les síndromes limfoproliferatives i els tumors cutanis no melanoma. Alguns tipus de càncer apareixen de manera precoç, mentre que d'altres ho fan més tard,

IMMUNOSUPRESSORS AMB ACCIÓ ANTI-ONCÒGENICA

El sirolimus i l'everolimus formen part d'una família de fàrmacs, el mecanisme d'acció dels quals es basa en la inhibició de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), un efector de la via de senyalització cel·lular del complex fosfatidilinositol 3-kinasa/Akt que intervé en la síntesis de proteïnes i en la regulació del cicle cel·lular. Quan apareixen determinades mutacions en la seva cadena de senyalització cel·lular (per exemple, la pèrdua del gen supressor PTEN), les cèl·lules es tornen resistents a l'apoptosi. La rapamicina és capaç d'inhibir el creixement tumoral, en interferir l'activitat mTOR, fent que aquests tumors siguin extremadament sensibles a aquests fàrmacs. S'ha demostrat experimentalment que el sirolimus i l'everolimus inhibeixen el creixement tumoral, disminueixen el nombre de metàstasi i/o augmenten la supervivència dels animals en diversos models experimentals. Un altre aspecte fonamental en les característiques anti-neoplàsiques del sirolimus i de l'everolimus és el seu efecte inhibidor de l'angiogènesi. Actualment sabem que el mediador central de l'angiogènesi és el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), que a més és necessari per garantir no solament el creixement, sinó també la supervivència dels neovasos. Guba i cols. varen ser els primers en descriure el bloqueig de la resposta angiogènica endotelial davant el VEGF exercit per rapamicina. Des del punt de vista clínic, les propietats immunosupressores i antineoplàsiques dels inhibidors d'mTOR representen la millor alternativa per a la prevenció i/o el tractament de les neoplàsies en la població trasplantada. Existeixen fundades esperances de que l'ús d'aquesta família d'immunosupressors redueixi la incidència de càncer a llarg termini. Algunes dades sostretes d'assaigs clínics així ho van indicant. D'altra banda, els inhibidors d'mTOR representen, *a priori*, el millor immunosupressor per a pacients amb antecedents de càncer preexistent i per aquells que ho desenvolupen després del trasplantament.

però el risc de neoplàsia no disminueix amb els anys d'evolució del trasplantament malgrat la reducció del tractament immunosupressor. Alguns registres de trasplantament, com ara l'australià, amb seguiment a molt llarg termini, demostren que més del 70% dels pacients pateix algun tipus de neoplàsia als 30 anys d'evolució del trasplantament.

En el subjecte trasplantat, el tractament immunosupressor contribueix a crear una depressió global del sistema immunitari, que altera els mecanismes d'immunovigilància i facilita l'acció de virus prooncogènics. A això cal afegir certes accions tòxiques directes dels fàrmacs immunosupressors que no estan lligades al seu efecte immunosupressor. Les formes de càncer més prevalent es relacionen quasi invariablement amb virus oncogènics. Els virus prooncogènics més freqüents en la població trasplantada són el d'Epstein-Barr (principal responsable del desenvolupament de limfomes de cèl·lules B), papil·loma virus humans (carcinomes de pell i cèrvix), herpes virus 8 (sarcoma de Kaposi) i virus de l'hepatitis B i C (carcinoma hepatocel·lular).

IMMUNOSUPRESSORS AMB ACCIÓ PROONCÒGENICA DIRECTA

Anticalcineurínics. La ciclosporina A (CsA) i el tacrolimus tenen una acció prooncogènica directa, és a dir, independent de l'efecte immunosupressor.

Les primeres evidències en l'animal d'experimentació van ser publicades per Hojo i cols. el 1999, tot demostrant la capacitat de ciclosporina per incrementar la progressió del càncer mitjançant accions directes sobre el fenotip cel·lular. Estudis posteriors, tant *in vitro* com *in vivo*, han assenyalat que l'exposició de cèl·lules canceroses a CsA es tradueix en un augment de la mobilitat, proliferació i disseminació, és a dir, en l'adquisició d'un fenotip cel·lular de major malignitat. Els autors suggereixen que el factor de creixement TGF- β , on la inducció es troba augmentada per CsA, podria ser responsable del que s'ha observat. Resultats similars s'han obtingut quan s'ha emprat tacrolimus en lloc de ciclosporina.

Azatioprina. L'azatioprina és un fàrmac immunosupressor i la seva utilitat en el trasplantament d'òrgan sòlid es remunta varies dècades enrere. És un carcinogen cutani, i s'ha demostrat *in vivo* el seu potent efecte sinèrgic a la radiació UV sobre la inducció de carcinomes de pell.

.....
Frederic Oppenheimer
 Servei de Nefrologia i Trasplantament Renal
 Hospital Clínic, Barcelona

Tumors “de novo” en el pacient amb trasplantament hepàtic

Es denomina neoplàsia *de novo* al tumor que apareix per primera vegada després de la cirurgia del trasplantament, sempre que llavors no existís. La prevalença dels tumors *de novo* en els receptors de trasplantament hepàtics oscil·la entre el 2,6 i el 8,8%, superior a l'esperada en una cohort de població no trasplantada, d'edat i situació general similars. A més, el risc de desenvolupar una neoplàsia d'aquest tipus augmenta amb els anys transcorreguts des de la realització del trasplantament.

PATOGÈNIA

Els limfòcits T són un component fonamental de la resposta immune de l'hoste contra la infecció viral i contra alguns tipus de càncers. Una de les missions del sistema immune és la destrucció de les cèl·lules neoplàstiques que, en tots els organismes, s'originen per mutacions somàtiques o per infeccions de virus oncogènics. La disminució d'aquest mecanisme de vigilància del sistema immune (eliminació, mitjançant el sistema immune, de cèl·lules que han sofert transformació tumoral), secundari a la medicació immunosupressora administrada per a prevenir o per a tractar el rebuig de l'empelt, pot causar un creixement incontrolat de cèl·lules neoplàstiques. A més, els virus oncogènics són importants cofactors en el desenvolupament d'alguns tipus de càncer, especialment en el pacient immunodeprimat. Hi ha una forta evidència que els processos limfoproliferatius es relacionen amb la infecció pel virus d'Epstein-Barr (VEB), de la mateixa manera que el sarcoma de Kaposi amb el virus herpes humà del tipus 8. D'altres virus, dels quals es sospita que produeixen carcinomes de cèrvix uterí, vulva, perineu, anus i, possiblement, pell, són els papil·loma-virus. L'efecte oncogènic directe dels medicaments immunosupressors pot també tenir un paper important en la patogènia d'algun d'aquests tumors.

TIPUS DE NEOPLÀSIA

No tots els tumors malignes són més freqüents en els pacients trasplantats que en la població general. Per exemple, els tumors més freqüents en la població general, com els carcinomes de pulmó, mama, pròstata o colorectal, no tenen una incidència major en el pacient trasplantat. Contràriament, el càncer de pell i llavi, els trastorns limfoproliferatius, el sarcoma de Kaposi i el carcinoma de cèrvix uterí, de vulva i de perineu sí que tenen una incidència significativament major en la població trasplantada que en la població general. Aquests tumors de prevalença més gran en la població trasplantada que en la població general estan relacionats en la seva patogènia amb virus oncogènics. La freqüència relativa de la resta de les neoplàsies malignes que es

desenvolupen en el pacient trasplantat depèn d'altres factors, com el temps transcorregut des que va realitzar-se el trasplantament, la intensitat i duració de la immunosupressió utilitzada, la malaltia subjacent per la qual es va realitzar el trasplantament, l'existència de factors generals de risc de càncer (tabac, alcohol) i la incidència local de càncer en la comunitat en què viu el pacient.

HISTÒRIA NATURAL DE LES NEOPLÀSIES *DE NOVO*

La història natural dels tumors malignes en el pacient trasplantat és diferent a la d'aquests mateixos tumors en la població general. En els pacients

trasplantats, els tumors generalment es presenten a una edat més primerenca, acostumen a estar en un estadi més avançat en el moment del diagnòstic, i són més agressius i ràpids en la seva evolució que en la població general, originant una mortalitat alta directament relacionada amb la neoplàsia. En el registre espanyol de neoplàsies *de novo* en pacients amb trasplantament hepàtic, la mortalitat dels pacients que desenvolupen una neoplàsia va ser del 37%, i un 92% d'aquestes defuncions van estar directament relacionades amb el tumor. Tanmateix, no tots els tumors tenen la mateixa gravetat. Segons el registre, els limfomes són els que s'associen amb una mortalitat major (73,3%), mentre que els tumors cutanis tenen el millor pronòstic (mortalitat del 5,8%).

Encara que qualsevol tumor maligne pot aparèixer en qualsevol moment evolutiu després del trasplantament, existeixen algunes diferències en el temps d'aparició posttrasplantament. El tumor de presentació més precoç és el sarcoma de Kaposi (22 mesos posttrasplantament, interval de 2 a 22 mesos), seguit dels processos limfoproliferatius (32 mesos, interval d'1 a 254 mesos). Els tumors més tardans són els de pell i els carcinomes de vulva i perineu (113 mesos, interval de 3 a 285 mesos).

CÀNCER NO MELANÒTIC DE PELL

El càncer no melanòtic de pell és el tumor més freqüent en el pacient adult amb trasplantament hepàtic i cons-

Tumors *de novo* més freqüents en el pacient amb trasplantament de fetge Taula 1

- Càncer de pell i llavi
- Trastorns limfoproliferatius
- Sarcoma de Kaposi
- Carcinoma de cèrvix uterí, de vulva i de perineu

titueix el 30-37% de tots els tumors *de novo*. Es calcula que el 40-70% dels pacients poden desenvolupar un càncer de pell durant els primers 20 anys després del trasplantament. El tipus de càncer de pell més freqüent en el pacient trasplantat és el carcinoma espinocel·lular, en una proporció de 1,8:1 respecte a l'epitelioma basocel·lular, mentre que en la població general no trasplantada aquesta proporció és 1:10. Es calcula que la població trasplantada té 65 vegades més risc de desenvolupar un carcinoma espinocel·lular i 10 vegades més risc de desenvolupar un carcinoma basocel·lular que la població general.

Etiologia. El factor etiològic més important per al desenvolupament del càncer de pell no melanòtic és la dosi solar total acumulada, és a dir, la quantitat de radiació ultraviolada rebuda des del dia del naixement. Quantes més hores d'exposició al sol, més risc hi ha de desenvolupar càncer cutani. Hi ha una dosi crítica de radiació solar, que varia amb la quantitat de melanina existent. Així, les persones de pell clara tenen molt més risc que les persones de pell fosca, i el tumor apareix amb menys dosi acumulada de radiació ultraviolada. L'edat avançada, la duració de la immunosupressió i l'existència de berrugues cutànies per infecció per papil·lomavirus humà són d'altres factors de risc de càncer de pell no melanòtic en la població trasplantada. El risc de desenvolupar càncer de pell és similar amb els diferents medicaments immunosupressors, excepte sirolimus, la utilització del qual sembla associar-se a menor risc de desenvolupament de càncer de pell. El carcinoma espinocel·lular s'associa amb freqüència a berrugues, i es pot detectar l'ADN del virus del papil·loma humà en el 65-90% dels carcinomes espinocel·lulars dels pacients trasplantats, amb un augment del percentatge de tumors que contenen el virus del papil·loma humà conforme augmenta el nombre de lesions proliferatives escatoses.

Presentació clínica. L'interval de temps des del trasplantament al diagnòstic del càncer de pell disminueix a mida que augmenta l'edat del pacient en el moment del trasplantament. El carcinoma epidermoide pot originar-se a la pell i, a diferència del basocel·lular, també a les mucoses. Les localitzacions més habituals són les zones exposades més freqüentment a la llum del sol, com el cap, el coll i el dors de les mans. S'ha descrit que la localització del càncer de pell té relació amb l'edat del pacient en el moment del trasplantament. Així, el càncer es localitza en el 80% dels casos al cap dels pacients trasplantats de més edat.

Evolució. Més del 90% dels carcinomes epidermoides cutanis es desenvolupen sobre una lesió precursora específica: la queratosis actínica. L'aspecte més habitual de carcinoma epidermoide en la població en general no trasplantada és el d'una lesió cutània infiltrada, hiperqueratòtica, amb tendència al creixement i, eventualment, a l'ulceració. D'altres vegades són tumors hipokeratòtics, amb una imatge clínica d'úlceres infiltrada o d'una massa vegetant. Aquesta darrera imatge clínica és la més freqüent en el pacient trasplantat. En el pacient trasplantat, el carcinoma espinocel·lular presenta carac-

terístiques diferents a les observades en la població general, perquè acostuma a aparèixer a una edat més primerenca i sovint correspon a tumors multicèntrics. En el trasplantament renal s'ha comunicat que el 25% dels pacients amb càncer cutani desenvolupa una segona lesió durant el primer any, i un altre 50% desenvoluparà la segona lesió en un termini de 3,5 anys. En el pacient trasplantat, el càncer de pell és histològicament més agressiu, i la incidència de metastasi en el moment del diagnòstic i la mortalitat són més elevades que en la població general. La gravetat del tumor està relacionat amb el nombre de lesions. Segons dades del Registre espanyol de tumors *de novo* en trasplantament hepàtic, la taxa de metastatzació del carcinoma espinocel·lular en la població trasplantada és del 7% i la supervivència és del 56% tres anys després de l'aparició de les metastasis.

Tractament. El tractament del carcinoma de pell depèn del tipus de lesió i de la seva extensió. Els tumors petits poden ser tractats amb crioteràpia o electrocauterització i curetatge. Les lesions més grans precisen escissió quirúrgica, estudi histològic i verificació dels marges quirúrgics. La limfadenectomia pot ésser suficient si existeix afectació ganglionar única regional sense afectació extracapsular. La radioteràpia adjuvant és útil si estan afectats més d'un gangli o si existeix disseminació extracapsular. La quimioteràpia combinada amb isotretinoïna i interferó alfa pot estar recomanada en els tumors molt agressius. En cas de metastasi es pot realitzar quimioteràpia amb bleomicina, fluorouracil i cisplatí, encara que la resposta és escassa.

ALTERACIONS LIMFOPROLIFERATIVES

El segon tumor en incidència en el pacient trasplantat el constitueix un conjunt heterogeni de trastorns que es caracteritza per una proliferació anormal de cèl·lules limfoides, que varia des d'una proliferació policlonal de limfòcits B a veritables limfomes malignes de gran agressivitat. Aquests processos s'anomenen genèricament alteracions limfoproliferatives posttrasplantament (ALPT), i constitueixen un 15-25% de totes les neoplàsies en el pacient receptor de trasplantament hepàtic, percentatge molt superior al 4-5% observat en la població en general. La incidència d'ALPT en els pacients amb trasplantament hepàtic oscil·la entre el 0,8 i el 3,3%.

Patogènia. No es coneix exactament el procés de limfoproliferació en els pacients immunodeprimits. Es creu que existeixen tres factors que actuen de manera conjunta: la infecció per agents transformants, dels quals el més important, però no l'únic, és el virus d'Epstein-Barr (VEB); l'alteració d'oncògens o de gens supressors; i la proliferació continuada de limfòcits B deguda a l'acció de certes citocines, l'expressió de les quals estaria augmentada. La immunosupressió secundària a la medicació impediria el control de les ALPT en llurs fases inicials i facilitaria la seva disseminació.

En aquests pacients, el càncer no melanòtic de pell és el tumor *de novo* més freqüent.

Les ALPT es poden definir com a neoplàsies oportunistes, en les quals l'estat d'immunodeficiència de l'hoste juga un paper fonamental en la creació de l'ambient necessari per a la limfoproliferació anormal que ocorre en aquests malalts.

Etiologia. El VEB és la causa de la majoria dels ALPT. Durant la infecció aguda, el VEB infecta les cèl·lules epitelials orofaríngees, on replica i infecta als limfòcits B de les àrees properes. Aquests limfòcits B són el principal lloc de reserva del virus latent i tenen un paper molt important en la disseminació del VEB a d'altres teixits. Els limfòcits B infectats expressen antígens nuclears i proteïnes de membrana que són les dianes de la resposta immune primària de l'hoste. Aquesta resposta immune primària, mitjançada inicialment per "cèl·lules assassines naturals" (NK o *natural killer*) i per limfòcits T supressors CD4+, i posteriorment per limfòcits T citotòxics CD8+, controla la proliferació dels limfòcits B infectats per VEB en l'individu immunocompetent. En situació d'immunodeficiència important, com passa en els trasplantats, les cèl·lules B transformades pel VEB no són destruïdes i proliferen de manera incontrolada, podent desenvolupar potencialment una ALPT. Inicialment formen un tumor policlonal. Amb el temps, les cèl·lules estimulades pel VEB continuen dividint-se i produint mutacions, comen-

El trasplantament és el tractament d'elecció en els casos d'infiltració limfomatososa de l'empelt.

cen a seleccionar-se clons que proliferen per sobre dels altres i es generarà una proliferació que ja no és policlonal, sinó oligoclonal. Finalment, un clon de cèl·lules en creixement domina i sobrepasa les altres cèl·lules del teixit i es produeix una situació sinònima d'allò que considerariem un limfoma. En aquest punt, els limfòcits apareixen en el teixit com a monoclonals (tumor monoclonal). De les dues famílies del virus Epstein-Barr, tipus A i tipus B, és el tipus A el que sembla induir les ALPT. La seronegativitat pel virus de Epstein-Barr augmenta fins a 25 vegades la incidència d'ALPT.

El tipus i la intensitat de la immunosupressió són també factors importants: amb la utilització d'anticossos antilinfocítics, monoclonals o policlonals, el risc de desenvolupar ALPT pot augmentar fins a set vegades. La infecció per citomegalovirus és un altre factor de risc. Així, els receptors seronegatius per citomegalovirus que reben un òrgan d'un individu seropositiu per citomegalovirus tenen un risc més gran que d'altres pacients. Quan tots aquests factors conflueixen, és a dir, en el pacient amb Epstein-Barr i citomegalovirus negatiu, que rep un òrgan procedent d'un donant Epstein-Barr i citomegalovirus positiu i en el qual s'usen anticossos monoclonals, el risc de sofrir ALPT pot augmentar fins a 600 vegades. Recentment, s'ha suggerit que l'herpes humà 8 i el virus de l'hepatitis C poden ser responsables d'alguns limfomes no relacionats amb el VEB.

La majoria de les ALPT procedeixen de les cèl·lules B del receptor, i només en casos excepcionals de les cèl·lules B del donant. Des d'un punt de vista ana-

tomopatològic, en aquests tumors s'observa una proliferació generalment polimòrfica, de cèl·lules de diferents dimensions, de diferents formes, de cèl·lules atípiques, d'aspecte immadur, limfoblàstic o blàstic, amb una freqüència més gran que el patró monomòrfic, típic, característic del limfomes no-Hodgkin.

Presentació clínica. La presentació clínica de les ALPT és molt heterogènia. Alguns pacients presenten un quadre semblant a la mononucleosi infecciosa, caracteritzada per febre, malestar general, limfadenopatia, faringitis i elevació de les transaminases, que es resol espontàniament. D'altres pacients debuten amb un quadre clínic superposable al dels limfomes no-Hodgkin, amb una simptomatologia general, febre, suor nocturna i pèrdua de pes. La majoria d'aquests pacients tenen un limfoma no-Hodgkin, de localització extranodal en el 70% dels casos (en comparació amb el 24-48% en la població general), afectant en un 53% a múltiples òrgans i amb invasió del tracte gastrointestinal, principalment intestí prim, i del sistema nerviós central, generalment cervell. Els llocs més freqüents d'afectació són, en ordre decreixent, el fetge, les amígdales, el tracte gastrointestinal, la tràquea, la via biliar, les meninges i els ganglis limfàtics. En el 13% dels casos, la malaltia és disseminada. També és freqüent la invasió macro o microscòpica de l'empelt pel limfoma, que es pot confondre clínicament amb episodis de rebuig.

Diagnòstic. El diagnòstic de les ALPT ha de ser histològic sempre que sigui possible. L'estudi d'extensió inclou l'anamnesi i exploració física completa; els marcadors serològics com LDH i beta 2 microglobulina; la tomografia computada toràcica i abdominal; i la biòpsia de medul·la òssia i, de manera excepcional, biòpsia hepàtica.

Tractament. No existeixen estudis controlats sobre el tractament de les ALPT. La reducció, parcial o completa, de la immunosupressió, és eficaç en el 30% dels casos, fins i tot en situacions on hi ha un component monoclonal del limfoma, sense existir un risc gran de rebuig de l'empelt. Un cop resolta la limfoproliferació, es pot reprendre el tractament immunosupressor. Aquesta restauració de la immunocompetència mitjançant la modulació de la immunosupressió no és eficaç en les ALPT que apareixen alguns anys després del trasplantament. El tractament antivíric, amb aciclovir i ganciclovir, pot utilitzar-se com a tractament adjuvant. En la malaltia localitzada, la resecció quirúrgica és molt eficaç i s'arriba a supervivències properes al 75%. La resecció quirúrgica és necessària en cas de perforació intestinal o obstrucció de la via aèria. El trasplantament seria el tractament d'elecció en els casos d'infiltració limfomatososa de l'empelt. Contràriament, en els processos disseminats, el tractament amb reducció de la immunosupressió, antivírics, quimioteràpia, radioteràpia, immunoteràpia amb interferó alfa o gammaglobulines a altes dosis és, en general, de poca utilitat, amb una mortalitat superior al 50%. Atès que la majoria de

les ALPT expressen l'antigen CD20 s'ha considerat l'ús de rituximab, un anticòs monoclonal anti-CD20. Aquest tractament amb anticòs monoclonals anti-CD20 és prometedor i s'han descrit remissions completes en pacients amb proliferació oligoclonal.

SARCOMA DE KAPOSI

El sarcoma de Kaposi és una neoplàsia sòlida de la qual es coneixen actualment quatre formes: 1) la forma clàssica, descrita originàriament pel dermatòleg hongarès Kaposi, que afecta a pacients d'avançada edat, preferentment adults, en l'àrea mediterrània o d'ètnia jueva; 2) la forma endèmica o africana; 3) la forma epidèmica, que apareix en pacients infectats i immunodeprimits pel virus de la immunodeficiència humana; y 4) la forma nosocomial o iatrogènica, que apareix en pacients trasplantats o immunodeprimits. La prevalença de sarcoma de Kaposi en la població trasplantada és del 6%, molt més gran que la que s'observa en la població general (0,02-0,07% de tots els tumors). En la seva patogènia s'implica la infecció per herpesvirus, fonamentalment el virus de l'herpes humà 8.

Aproximadament en el 60% dels casos l'afectació està confinada a la pell i la mucosa orofaríngia, y en el 40% restant existeix afectació visceral, fonamentalment del tracte gastrointestinal i del pulmó. Amb la reducció de la immunosupressió s'aconsegueix la regressió de la neoplàsia en el 50% dels casos, principalment en les formes cutànies. Aquestes formes cutànies poden extirpar-se quirúrgicament o tractar-se amb crioteràpia. La utilitat clínica dels medicaments antivírics (foscarnet, ganciclovir, cidofovir i adefovir), que tenen activitat *in vitro* contra el virus herpes humà 8, no s'han comprovat clínicament. La radioteràpia i l'interferó poden ser d'utilitat en alguns pacients. En els casos amb afectació visceral, el tractament és la quimioteràpia (vincristina o vinblastina, bleomicina i doxorubicina, paclitaxel; etopòsid; dactinomicina i cisplatí, sols o en combinació). El pronòstic és dolent, amb una mortalitat aproximada del 30-40%.

CÀNCER DE CAVITAT ORAL

El càncer de cavitat oral (incloent-hi llengua, sòl de la boca, paladar i orofaringe) és el sisè càncer més freqüent en la població general i no és més freqüent en la població general trasplantada de fetge que en la població d'edat similar, excepte en els trasplantats fumadors, en especial si són trasplantats per cirrosi etílica. Això és degut al fet que en aquesta població acostumen a coexistir els dos factors de risc més importants per al càncer de cavitat oral, com és el consum de tabac (en totes les seves formes) i el consum important d'alcohol. Aquests factors són els responsables del 75% dels càncers orals. El risc de desenvolupar càncer oral en barons que beuen i fumen és 38 vegades més gran que en barons que no tenen aquests hàbits, mentre que és 100 vegades superior en les dones que beuen i fumen respecte a aquelles que no ho fan.

PREVENCIÓ DE LES NEOPLÀSIES POSTTRASPLANTAMENT

El pacient amb trasplantament s'ha de sotmetre a exàmens periòdics, en especial per detectar aquelles neoplàsies de major incidència.

Per a disminuir el risc de desenvolupar càncer de pell s'aconsellen tres mesures generals: 1) evitar l'exposició prolongada al sol, especialment durant les hores de més lluminositat (10:00 – 16:00), recomanant l'ús de filtres solars i l'ús de roba protectora; 2) autoexamen mensual de la pell; y 3) examen realitzat per un dermatòleg durant els primers sis mesos després del trasplantament, amb posteriors revisions per aquest especialista durant tota la vida, amb freqüència variable, depenent de l'existència o no de factors de risc de càncer de pell o de lesions premalignes.

Com la immunosupressió és un factor patogènic important, s'ha d'intentar mantenir el nivell d'immunosupressió el més baix possible i compatible amb la normofunció de l'empelt. També s'ha d'intentar evitar, tant com sigui possible, la infecció per virus oncogènics (citomegalovirus, virus d'Epstein-Barr, virus herpes humà 8), relacionats amb el desenvolupament de les ALPT o el sarcoma de Kaposi. Teòricament, la prevenció de la infecció per aquests virus pot reduir la incidència d'aquestes neoplàsies, però són necessaris estudis a llarg termini per valorar l'eficàcia de la profilaxi antivírica. Sembla que existeix relació entre la càrrega viral de VEB i el risc de desenvolupar ALPT. Tanmateix, no hi ha actualment suficient informació per a recomanar la determinació rutinària de la càrrega viral de VEB en sang perifèrica mitjançant reacció en cadena de la polimerasa quantitativa o semiquantitativa com a mètode de diagnosi precoç de les ALPT.

Els programes bàsics de detecció precoç del càncer (per exemple, colorectal, mama, pròstata, cèrvix uterí) i la prohibició de tabac i alcohol, eficaços en la població general, són també vàlids per als malalts trasplantats. És aconsellable la prevenció primària evitant o limitant el consum de tabac i alcohol. L'eliminació del tabac és la mesura més important per limitar el càncer de boca, amb una disminució del 50% del risc en els ex-fumadors respecte els qui continuen fumant. No existeix evidència suficient per recomanar la revisió rutinària (prevenció secundària) per detectar càncer oral en tots els pacients asimptomàtics. Tanmateix, sí que sembla recomanable en els pacient amb risc elevat (fumadors i bevedors), a més d'insistir en la necessitat d'abandonar aquests hàbits, l'examen periòdic realitzat pel metge o el dentista.

Com a mesura preventiva s'ha d'intentar mantenir el nivell d'immunosupressió el més baix possible.

.....
Valentín Cuervas-Mons Martínez
 Unitat de Trasplantament Hepàtic
 Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

8è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament

Novetats sobre trasplantament hepàtic

Com cada dos anys, el febrer de 2005 es va celebrar el Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament, que en aquesta ocasió va complir la seva vuitena edició. Igual que en el setè congrés, es van realitzar sessions d'actualització i sessions de comunicacions lliures. En la trobada s'han presentat més de 150 ponències sobre àrees bàsiques del trasplantament i la seva aplicació clínica. Els treballs presentats comprenen tots els òrgans sòlids: ronyó, fetge, pàncrees, intestí, pulmó i cor. Encara que la majoria de les conferències va ser a càrrec d'especialistes espanyols, també es va disposar de la presència de metges estrangers notòriament reconeguts en el camp del trasplantament d'òrgans. Seguidament s'ofereix un resum dels punts més destacats en l'àmbit del trasplantament hepàtic.

IMMUNOSUPRESSIÓ EN TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

En la sessió de comunicacions dedicada a la immunosupressió en el trasplantament hepàtic es van presentar resultats d'estudis multicèntrics. Entre ells, s'han de mencionar els resultats de l'estudi LIST, que valora l'eficàcia i seguretat de ciclosporina (Cs) microemulsió amb monitoratge per C2 enfront de tacrolimus (TAC) als 12 mesos en pacients trasplantats hepàtics *de novo*. En aquest estudi es van incloure 495 pacients. Els resultats van constatar una supervivència similar en ambdós grups (Cs = 85% i TAC = 86%). Entre els 6 i els 12 mesos, el rebuig agut va ser bastant semblant en el grup de Cs, 7%, enfront del de TAC, 5%. De la mateixa manera, no es van apreciar diferències quant als valors en la creatinina sèrica al final dels 12 mesos (Cs = 109 mmol/L enfront de TAC = 106 mmol/L). En canvi, el percentatge de diabetis va ser significativament més gran en el grup de TAC, 27%, enfront del grup Cs, 16% ($p < 0,05$). Contràriament, el percentatge de pacients tractats per hipertensió arterial va ser més gran en els pacients amb Cs (Cs = 37% enfront de TAC = 30%, $p < 0,05$). La principal conclusió de l'estudi és que l'eficàcia de ciclosporina amb monitoratge per C2 és equivalent a tacrolimus amb monitoratge en C0.

Un altre estudi multicèntric va ser presentat pel grup de l'Hospital de Bellvitge, en el qual es va estudiar l'impacte d'una pausa d'immunosupressió posttrasplantament hepàtic sense esteroides. Es van reclutar 160 pacients que van rebre basiliximab + ciclosporina amb o sense esteroides. La incidència de rebuig agut va ser similar en ambdós grups (esteroides = 15% enfront de no esteroides = 11,5%). Encara que crida l'atenció la baixa incidència de recidiva del VHC, el percentatge de recidiva his-

tològica del virus als sis mesos posttrasplantament va ser similar (esteroides = 25% enfront de no esteroides = 17%). La diabetis mellitus posttrasplantament va ser superior en el grup d'esteroides (esteroides = 25% enfront de no esteroides = 17%, $p = 0,29$), per bé que les xifres no van atènyer significació estadística.

Un altre estudi interessant va ser el que va aportar el grup de trasplantament hepàtic de l'Hospital Clínic de Barcelona. Es va analitzar un grup de 84 pacients sotmesos a més de 10 anys d'immunosupressió (mitja de seguiment de 12,1 anys). En resum, en aquest treball es dedueix que la toxicitat renal que sofreix la gran majoria de pacients es produeix en el primer any posttrasplantament. Aproximadament la meitat dels pacients presenta insuficiència renal (creatinina superior o igual a 1,5 mg/dL) als 10 anys de seguiment. Així mateix, es verifica un augment d'hipertensió, diabetis i hipercolesterolèmia amb el pas del temps.

CIRURGIA DE TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

Una de les sessions més interessants va ser la dedicada als aspectes tècnics quirúrgics del trasplantament hepàtic. El grup de l'Hospital Universitario 12 d'Octubre va presentar els resultats del trasplantament hepàtic en pacients amb trombosi portal. Es tracta d'una sèrie de 83 pacients sobre 962 trasplantaments. Perquè els grups fossin el més homogenis possible, es van comparar els 83 pacients amb trombosi portal amb 83 pacients sense trombosi portal com a casos control. La funció hepàtica postoperatòria en la primera setmana va ser similar en ambdós grups. Per bé que els temps d'intervenció quirúrgica, les necessitats de transfusió operatòria i l'estada a la UCI van ser més grans, els valors no van assolir significació estadística. La supervivència va ser similar en ambdós grups, amb i sense trombosi portal.

També va ser interessant l'experiència del grup de l'Hospital Universitario Juan Canalejo, on es mostrava que en els pacients amb trombosi portal en els quals el Doppler intraoperatori mostrava un flux portal deficient es realitzava una portografia intraoperatoria i que en els casos d'obstrucció es practicava una angioplastia amb la col·locació d'una pròtesi metàl·lica autoexpandible. La supervivència aconseguida en els 10 pacients tractats va ser del 100%.

En revisar la literatura, podem observar que, quan es realitza el trasplantament hepàtic en pacients amb trombosi portal de grau avançat (pacient amb trombosis totals), la majoria de grups obté resultats una mica pitjors en comparació amb els obtinguts en els pacients sense trombosi o amb trombosis parcials, que tenen resultats similars. Òbviament, un altre factor fonamental a considerar és l'experiència de

l'equip quirúrgic i l'època en què va realitzar-se el trasplantament. La supervivència acostuma a estar entre 8 i 10 punts per sota, segons el tipus de pacients inclosos en l'estudi. El que va quedar clar en una de les sessions d'actualització dedicada als trasplantaments de risc és que els pacients amb trombosi portal i amb vena mesentèrica superior permeable poden ser trasplantats sabent que els resultats seran probablement una mica pitjors.

TRASPLANTAMENT HEPÀTIC DE DONANT VIU I *SPLIT*

Un altre aspecte que està de moda en el camp del trasplantament hepàtic és el trasplantament de donant viu i el trasplantament amb donant *split*. En aquest congrés van realitzar-se diverses ponències sobre aquest tema. A Espanya, el grup de l'Hospital 12 de Octubre és el que té més experiència amb el trasplantament *split* per a dos adults. La seva experiència és de vuit biparticions,

amb la realització de 16 trasplantaments adults. El més remarcable d'aquesta conferència és que els resultats dels empelts parcials implantats a dos pacients amb caràcter urgent mostren una supervivència nul·la. La mortalitat i la morbiditat dels receptors trasplantats amb un empelt parcial esquerre va ser superior a la dels trasplantats amb un empelt dret. No va objectivar-se que la morbiditat i mortalitat estiguessin associades a la tècnica quirúrgica.

En la sessió de trasplantaments de risc, el Dr. R. Adam, de l'Hospital Paul Brousse, va constatar que, segons dades del Registre europeu (> 10.000 trasplantaments), el fet de ser portador d'un empelt *split* influeix negativament en la supervivència.

.....

Ramón Charco

Consultor de Cirurgia Hepàtica i Trasplantament
INDIM. Hospital Clínic i Provincial, Barcelona

Convocatòria de beques per a la investigació de la Fundació Catalana de Trasplantament – 2006

L'objectiu és fomentar la recerca científica en el trasplantament d'òrgans amb la incorporació de diferents persones en les àrees d'investigació que avui estan en funcionament en els serveis amb unitat de trasplantament a Catalunya. El nombre de beques que oferta i finança a l'FCT en aquesta convocatòria és de CINC, amb el suport econòmic directe, per a dues d'elles, de les companyies ROCHE FARMA, S.A. i NOVARTIS, S.A., respectivament. El període de gaudi de les beques s'iniciarà el gener de 2006 i finalitzarà el desembre del mateix any. La dotació de cada beca és de 13.823,28 € bruts, que es lliuraran directament als beneficiaris en quotes trimestrals de 3.455,82 €. Les sol·licituds han de presentar-se a la Secretaria de la Fundació Catalana de Trasplantament (c/ Muntaner, 292, 3r 2a, 08021 Barcelona; tel. 93 200 33 71), abans del 30 d'octubre de 2005.

Bases del premi al millor article publicat sobre trasplantament, convocat per la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i Balears i la Fundació Catalana de Trasplantament

L'objectiu és premiar el millor article publicat sobre trasplantament, segons el criteri del jurat, publicat en qualsevol revista científica espanyola o estrangera en el període comprès entre l'1 de maig de 2004 i el 30 d'abril de 2005. Si l'article premiat ha estat redactat per diverses persones, el premi s'atorgarà al primer signador. El premi consisteix en una dotació de 1.502,53 € i en la concessió, durant una solemne cerimònia, del títol d'Acadèmic Corresponsal de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Els qui desitgin optar a aquest premi han de presentar l'original del número de la revista on s'ha publicat l'article abans del 30 d'octubre de 2005 en la seu de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (c/ del Carme, 47, 08001 Barcelona; tel. 93 412 05 98), fent constar en el sobre que el remitent desitja participar en aquesta convocatòria.

Convocatòria del premi a la millor ponència sobre trasplantament, atorgat per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Medicina

L'objectiu és premiar la millor ponència sobre trasplantament, segons el criteri del jurat, presentada en qualsevol congrés realitzat a Espanya o a l'estranger en el període comprès entre l'1 d'octubre de 2004 i el 30 de setembre de 2005. Si la ponència premiada ha estat elaborada per diverses persones, el premi s'atorgarà al primer signador. El premi comporta una dotació de 1.502,73 €. Els qui desitgin optar a aquest premi han de presentar l'original del resum acceptat pel congrés, juntament amb l'escrit de la ponència, abans del 30 d'octubre de 2005 a la seu de la Secretaria de la Fundació Catalana de Trasplantament (c/ Muntaner, 292, 3r 2a, 08021 Barcelona; tel. 93 200 33 71).

“Esperança”: nou curt en DVD sobre trasplantaments

Amb el títol *Esperança* es va editar, a finals de l'any passat, un DVD de promoció de la donació per a tot l'Estat en castellà, català, euskera, gallec i anglès.

L'elaboració d'aquest DVD va ser encarregada a Catalunya per la Comissió Permanent de Trasplantaments del Consell Interterritorial. Forma part de les accions previstes dins del Pla Estratègic de Negatives a la Donació, projecte endegat l'any 2002, amb la finalitat de reduir les negatives a la donació arreu de l'Estat.

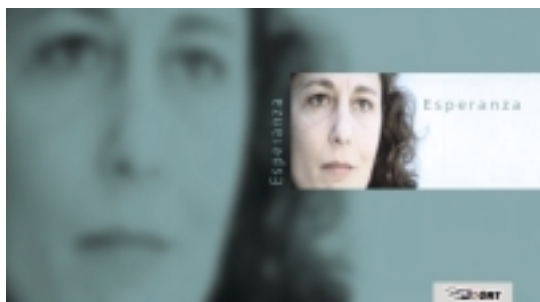
L'objectiu d'aquest curt és arribar a tot tipus de població, bé siguin professionals de l'àmbit sanitari, bé professionals

d'altres col·lectius específics, així com a la població general. El resultat del projecte és un curt que explica la història d'una família que pateix la pèrdua d'un fill i, a partir d'aquest moment, es desenvolupa una història que permet conèixer alguns aspectes del procés de la donació i del trasplantament.

Aquesta història reflecteix, des del procés de dol que pateix una família que acaba de perdre un ésser estimat i com aquest fet dificulta la presa de decisions, fins a l'angoixa que pateixen aquells pacients que resten a l'espera d'un trasplantament i que saben que la seva vida depèn d'una donació.

Aquesta és, sobretot, una història de sentiments, que pretén sensibilitzar a la nostra societat sobre la necessitat de donar i que, alhora, mostra l'esperança dels qui esperen un trasplantament, de comptar amb la solidaritat dels ciutadans.

El DVD es troba a disposició dels hospitals i altres institucions o associacions que el necessitin per a projectes de promoció de la donació. Es pot sol·licitar a l'Organització Catalana de Trasplantaments.



XX Reunió Nacional de Coordinadors de Trasplantament

Entre els propers dies 4 a 6 de maig tindrà lloc a la ciutat de Valladolid la XX Reunió Nacional de Coordinadors de Trasplantament, que es realitzarà, concretament, a la Sala de los Espejos del Teatro Calderón, situat al carrer Angustias, 1.

El programa d'aquesta reunió, que es celebrarà per primer cop a la comunitat de Castella-Lleó, consta de dues sessions magistrals i de diverses sessions d'actualització, a més de diferents comunicacions i pòsters presentats pels assistents. Tots aquests treballs seran publicats a la *Revista Española de Trasplantes*.

En les sessions magistrals s'abordarà el “Trasplante de páncreas-isloles”, per Rafael Matesanz Acedos, i “Terapia celular: regeneración miocárdica”, per Franciso Fernández Avilés.

En les sessions d'actualització, diferents autors presentaran, des d'una perspectiva integral, els següents temes: “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” i “Trasplante renal de vivo”.

Els participants també podran assistir a dos tallers de treball: un sobre negatives familiars i un altre sobre selecció de donants i criteri expandit.

Es pot obtenir una informació més detallada sobre aquesta reunió a la Secretaria Científica (Coordinación Autonómica de Trasplantes de Castilla-León), tel. 983 412 418, o bé a la següent pàgina web: <http://www.trasplantes.diariodecongresos.com>.

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

DIRECCIÓ: Carles Margarit i Rosa Deulofeu

COMITÈ DE REDACCIÓ: Ramón Charco, Maria Jesús Félix, Carles Margarit i Rosa Deulofeu

SECRETÀRIA DE REDACCIÓ: Marga Sanromà

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC: Mònica Noguero

DISSENY I MAQUETACIÓ: Duodisseny

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.

E-MAIL: 19515psh@comb.es

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

web: www.fctransplant.org

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.

Fujisawa

New Medicines for New Times