

# Trasplantament

NÚMERO 37 SETEMBRE 2007

**Resultats  
Beques FCT-2006**

Pàg. 13 i 14

**Convocatòries  
Beques i Premis  
FCT-2008**

Pàg. 15

**Pla estratègic  
de l'OCATT**

Pàg. 16

## EDITORIAL

### Risc cardiovascular, estatinas i trasplantament

La mort del pacient amb un empelt funcional és, juntament amb la nefropatia crònica de l'empelt, la principal causa de fracàs dels trasplantaments renals a llarg termini. Entre les causes de mortalitat, les més freqüents, superat el primer any del trasplantament, són les complicacions cardiovasculars. Són diversos els factors que han contribuït a incrementar la patologia cardiovascular en la població trasplantada. En primer lloc, s'ha d'assenyalar el progressiu increment d'edat dels receptors que, igual que passa amb la població general, s'associa amb una elevada mortalitat cardiovascular. Paral·lelament, el progressiu increment de l'edat dels donants comporta una incidència més elevada de disfunció renal crònica dels empelts. Com és sabut, la insuficiència renal crònica, fins i tot quan ho és amb valors moderats, s'associa amb un increment de la mortalitat cardiovascular. Finalment, és important assenyalar que la patologia cardiovascular afecta també de manera notable a pacients joves; de fet, quan es compara amb la població general, el risc relatiu de mortalitat cardiovascular, en aquest grup de pacients, és significativament més elevat que en els receptors d'edat avançada. En la població trasplantada, a més dels factors de risc clàssics, s'ha de remarcar la importància dels anomenats factors "emergents", com la inflamació crònica, els trastorns del metabolisme ossi, etc. La utilització de fàrmacs hipolipemians és un aspecte fonamental en la prevenció i el tractament de les complicacions cardiovasculars. Però en els pacients trasplantats, les estatinas podrien tenir un benefici addicional, independentment de la seva eficàcia en el control lipídic. S'ha demostrat experimentalment que les estatinas posseeixen un efecte immunomodulador. A nivell clínic, alguns estudis apunten cap a una reducció del risc de rebuig agut. També s'ha assenyalat un possible efecte protector de la nefropatia crònica de l'empelt. Actualment existeixen diversos assajos clínics dirigits a intentar demostrar el possible efecte beneficiós de les estatinas en els receptors de trasplantament renal. Si es confirmés, seria una excel·lent notícia per a la població trasplantada. Però no hem d'oblidar que, independentment de la seva acció immunomoduladora, alguns dels seus efectes pleiotròpics sobre la patologia cardiovascular (millora de la disfunció endotelial, increment de la biodisponibilitat d'òxid nítric, propietats antioxidants o la inhibició de la resposta inflamatòria) són també beneficiosos per a l'empelt renal.

## SUMARI

### TEMES A REVISIÓ

Marcadors  
de risc cardiovascular  
en el trasplantament d'òrgans..... 2

Paper de les estatinas  
en la modulació  
de la resposta immunològica ..... 5

Trasplantament  
de pàncrees..... 8

### RESULTAT BEQUES FCT-2006

Modulació *in vitro* mitjançant  
siARN anti-CD40 i/o inhibició  
de mTOR de la interacció cèl·lula  
dendrítica-cèl·lula T després  
d'hipòxia o al·loestimulació  
en els mecanismes al·loimmunes  
del trasplantament renal..... 13

Inflamació de baix grau,  
ateromatosis i nefropatia crònica  
del trasplantament ..... 14

### CONVOCATÒRIES

Beques i Premis  
de la FCT-2008 ..... 15

### OCATT

Situació del pla estratègic  
2005-2007 de l'OCATT ..... 16

# Marcadors de risc cardiovascular en el trasplantament d'òrgans

La malaltia cardiovascular és més freqüent en els pacients trasplantats renals que en la població general i té els mateixos factors de risc, la detecció i control dels quals permet una millor prevenció de l'esmentat trastorn i una supervivència més elevada.

El trasplantament renal és el tractament d'elecció per a molts pacients amb insuficiència renal crònica terminal. La supervivència del pacient trasplantat renal ha millorat molt en els darrers anys, segons dades del Registre de Malalts Renals de Catalunya (RMRC); actualment, la supervivència del pacient als 10 anys de seguiment és d'un 80,7% en el cas de donant cadàver i d'un 92% en el cas de donant viu. La mortalitat té lloc, sobretot, en el primer any posttrasplantament i és inferior al 2% anual. L'anàlisi de les diferents causes de mortalitat fa palès que la patologia cardiovascular és la primera causa de mortalitat, generant al voltant del 50% de les morts, seguida dels processos infecciosos i les neoplàsies.

La malaltia cardiovascular és una conseqüència de l'aterosclerosi, un procés multifactorial complex i heterogeni en què intervenen en més o menys grau diferents factors que es coneixen amb diferent precisió. Els factors de risc clàssics inclouen hipertensió, dislipèmia, obesitat i diabetis, però no expliquen en la seva totalitat l'elevat risc cardiovascular, per la qual cosa s'ha de posar molta atenció a d'altres factors de risc coneguts com "no clàssics" o "emergents", que ajuden a comprendre la complexa etiopatogènia de l'aterosclerosi. Entre aquests factors "emergents" cal destacar el paper de la inflamació i el del metabolisme ossi. La disfunció de l'empelt renal és també un factor de risc cardiovascular independent. Per finalitzar, convé assenyalar que el tractament immunosupressor pot ser nefrotòxic i agreujar la influència dels factors de risc cardiovasculars. Per tant, per millorar els resultats del trasplantament a llarg termini, és necessari individualitzar la immunosupressió i controlar el pacient en tots els estadis de la seva malaltia renal (abans i durant el trasplantament) procurant aconseguir la normalització dels diferents factors de risc cardiovascular i un òptim control de la funció de l'empelt.

**L'edat com a factor de risc cardiovascular no modificable.** Dins dels factors de risc no modificables convé destacar el paper que juga l'edat en el desenvolupament de l'aterosclerosi. L'edat mitjana del pacient sotmès a un trasplantament renal s'ha estat incrementat de manera progressiva en els darrers anys. Segons les dades de l'RMRC, l'edat mitjana en l'any 2004 va ser de 50,9 anys. A més, s'ha de tenir en compte que, si bé el 89% de la població trasplantada renal a Catalunya té entre 15 i 44 anys, el 4,6% de pacients ja tenen més de 74 anys. Els pacients

d'edat més avançada presenten una comorbiditat associada més gran, perquè en aquesta etapa de la vida s'observa una prevalença més gran de la majoria de factors de risc cardiovascular: diabetis, hipertensió, inflamació crònica, pitjor funció renal i una aterosclerosi preclínica més elevada. De tota manera, mitjançant la realització

d'un estudi pretrasplantament detallat i una bona selecció dels receptors, el trasplantament renal continua constituint una opció terapèutica molt interessant per als pacients anyencs. De fet, un estudi recent posa de manifest que els pacients de més de 70 anys, tot i presentar diabetis *mellitus* i hipertensió arterial, ostenten una mortalitat menor que els pacients de la mateixa edat que romanen en llista d'espera.

## FACTORS DE RISC "CLÀSSICS"

De l'anàlisi de les dades de l'RMRC es desprèn que els pacients trasplantats renals posseeixen un elevat risc cardiovascular, perquè presenten una elevada prevalença dels factors de risc cardiovasculars "clàssics". La hipertensió, la dislipèmia i la diabetis són presents en el 78,3, el 49,5 i el 11,5% dels trasplantats renals amb funció conservada, respectivament, segons dades de l'any 2004. La malaltia cardiovascular –entesa com la presència d'alguna de les següents patologies: cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular o malaltia vascular perifèrica– està present en el 25,5%, i l'obesitat afecta el 15,7% de la població trasplantada renal de Catalunya.

En l'aparició de molts dels factors de risc cardiovascular clàssics té un paper important el tractament immunosupressor que s'utilitza per al manteniment de l'empelt. Per tant, és necessari individualitzar la immunosupressió, conèixer els seus efectes secundaris, identificar-los i controlar-los per evitar l'impacte negatiu del tractament farmacològic.

**Hipertensió.** En l'estudi de la hipertensió del pacient trasplantat renal, s'observa que les principals causes són el tractament immunosupressor (corticoides i anticalcineurínics), els factors relacionats amb l'empelt renal (estenosi de l'artèria, disfunció de l'empelt) i l'obesitat. Tot i que existeix en el mercat una àmplia varietat de fàrmacs hipotensors, el control de la hipertensió, fins aconseguir valors de tensió arterial sistòlica (TAS) < 140 mmHg i de tensió arterial diastòlica (TAD) < 90 mmHg, resulta complex. Un estudi recent d'Opelz i col·laboradors fa palès que, en una població de 24.404 trasplantats renals, tot i que més del 80% dels pacients rebia tractament hipotensor, un 30% d'ells no disposava d'un bon control de la TAS (< 140 mmHg). Aquest mateix estudi posa de manifest que el control constant i permanent de la TAS al llarg del temps redueix

el risc de mortalitat cardiovascular, sobretot en la població més jove (< 55 anys d'edat).

**Dislipèmia.** Entre els factors que afavoreixen la dislipèmia en el pacient trasplantat, es pot destacar el tractament immunosupressor (corticoides, ciclosporina, sirolimus i everòlimus), la disfunció de l'empelt renal (disminució de l'aclariment de creatinina i presència de proteïnúria), l'associació de diabetis i obesitat, així com els mals hàbits dietètics. Si tenim en compte que els factors de risc tenen un efecte constant i progressiu sobre la paret vascular, s'ha de controlar i tractar els diferents factors de risc cardiovascular en tots els estadis de la malaltia renal. És important assenyalar la rellevància de la dislipèmia en el receptor abans del trasplantament renal, és a dir, la situació prèvia del receptor. Booh i col·laboradors demostren que els pacients amb un millor perfil lipídic abans del trasplantament (colesterol total < 5,5 mmol/l) presenten una supervivència als 10 anys després del trasplantament millor que aquells pacients que tenen unes concentracions més elevades de colesterol sèric (78% enfront de 59,5%). A més, Holdaas i col·laboradors demostren la importància del tractament de la dislipèmia en el posttrasplantament. Després de l'administració de 80 mg/dia de fluvastatina, i després d'un seguiment de 6,7 anys, l'estudi evidencia que el control de la dislipèmia no modifica la mortalitat total ni la pèrdua de l'empelt renal, però sí que redueix la incidència d'episodis cardiovasculars en un 21%, així com la mortalitat cardiovascular en un 29%.

**Diabetis mellitus.** La diabetis *mellitus de novo* després del trasplantament (DMPT) és una complicació major del trasplantament renal que influeix sobre la supervivència de l'empelt i del pacient. Entre els factors de risc que afavoreixen l'aparició de DMPT hem de destacar uns factors no modificables (antecedents familiars, edat, sexe, raça, malaltia renal primària) i una sèrie de factors que sí que es poden modificar (tractament immunosupressor, obesitat, infeccions, inflamació i adipocitocines). La incidència d'alteracions en el metabolisme de la glucosa varia molt en funció dels criteris que s'utilitzen per a la seva diagnosi. Actualment es recomana realitzar la diagnosi en funció dels criteris de l'American Diabetes Association (ADA). Tot i que la prevalença de les alteracions de la glucosa és més elevada quan es realitza la diagnosi en funció del resultat del test de tolerància oral a la glucosa (TTOG), en estudis recents es suggereix que el TTOG és, probablement, el millor instrument per avaluar les alteracions del metabolisme de la glucosa. És important conèixer i identificar les alteracions de la glucosa precoçment, perquè un estudi recent demostra que una glucèmia

superior a 100 mg/dl en el primer mes de seguiment després del trasplantament renal pot permetre la identificació dels pacients amb un risc més elevat de desenvolupar una diabetis *de novo* posttrasplantament, així com associar-se a un risc més gran de patologia cardiovascular. Diversos treballs demostren que la DMPT és un factor important de risc cardiovascular i fins i tot predictiu de patologia i mortalitat cardiovascular a llarg termini.

**Obesitat.** Encara que l'obesitat s'ha associat amb una millora de la supervivència en els pacients en hemodiàlisi, el seu efecte en els pacients trasplantats renals és diferent. La prevalença d'obesitat després del trasplantament renal és elevada. L'anàlisi de 2.691 pacients de l'RMRC realitzat el any 2003 demostra que els factors de risc que influeixen en l'aparició d'obesitat després del trasplantament renal són: edat, sexe (femení), una funció renal millor (FG > 60 ml/min) i la presència d'obesitat pretrasplantament. És ben conegut que l'obesitat s'associa amb d'altres factors de risc cardiovascular (hipertensió, dislipèmia, resistència a la insulina i la diabetis) i que pot estar involucrada en la disfunció de l'empelt renal. Probablement, l'associació de diferents factors de risc afavoreix una elevada prevalença de síndrome

metabòlica, fet que comporta, per tant, un perfil pitjor de risc cardiovascular de la nostra població. És necessari el control clínic de l'obesitat mitjançant una dieta, exercici i la reducció de la dosi d'esteroides per intentar frenar que es guany pes i millorar el perfil de risc cardiovascular.

#### FACTORS DE RISC "EMERGENTS"

**Inflamació.** La inflamació té un paper en la patogènesi de les malalties cardiovasculars. Alguns marcadors hemostàtics i d'inflamació són considerats actualment factors de risc cardiovascular independents. Encara que no té especificitat diagnòstica, la mesura de les contraccions sèriques de les proteïnes de fase aguda és important perquè reflecteix la presència i la intensitat del procés inflamatori. La inflamació que acompanya el pacient renal està afavorida per diferents factors: descens del filtrat glomerular, comorbiditat (diabetis, obesitat), tractaments coadjuvants, etc. En la literatura hi ha dades que demostren que el pacient en hemodiàlisi presenta una elevada prevalença d'inflamació i estrès oxidatiu i que això s'ha associat amb un augment de la morbiditat i mortalitat cardiovascular. En estudis recents s'ha fet palès que després del trasplantament i gràcies a la millora que s'aconsegueix en la funció renal, disminueixen la inflamació crònica i l'estrès oxidatiu relacionat amb la urèmia, un fet que podria contribuir a millorar el perfil de risc cardiovascular i, per tant, la supervivència. Un estudi realitzat en

**S'ha de posar molta atenció als factors de risc coneguts com "no clàssics" o "emergents", que ajuden a entendre la complexa etiopatogènia de l'aterosclerosi.**

trasplantats renals amb funció renal estable demostra que, als vuit anys de seguiment, els pacients amb un pitjor estat inflamatori (PCR  $\geq$  0,5 mg/dl) presenten un risc més elevat de mortalitat.

**Homocisteïna.** L'homocisteïna és un aminoàcid sulfurat que es forma durant el metabolisme de la metionina. Hi ha estudis que indiquen que la hiperhomocisteïnèmia és un factor de risc independent d'aterosclerosi. Entre els factors que afavoreixen la hiperhomocisteïnèmia es troben l'edat, el sexe, l'ús de medicaments i la funció renal, així com les concentracions sèriques i tissulars d'àcid fòlic i vitamines. S'ha estimat que la hiperhomocisteïnèmia és prevalent en el 5% de la població general i en el 13-47% dels pacients amb patologia vascular d'aterosclerosi simptomàtica. Un estudi recent realitzat en pacients trasplantats renals amb aclariment de creatinina  $>$  30 ml/min fa palès que els pacients amb hiperhomocisteïnèmia (Hcy  $>$  12  $\mu$ mol/l) són els que tenen una pitjor supervivència als sis anys de seguiment.

**Metabolisme ossi i hiperparatiroidisme.** En diferents observacions clíniques s'ha suggerit l'existència d'una relació entre les calcificacions vasculares i les alteracions òssies. En el Framingham Heart Study, la

progressió de les calcificacions de l'aorta abdominal es correlacionava amb la magnitud de pèrdua de massa òssia. La lesió aterogènica que afavoreix la calcificació vascular és un procés actiu que està regulat per una àmplia varietat de gens i proteïnes, moltes d'elles incloses directament en el metabolisme mineral i ossi. Existeixen diversos treballs que relacionen directament les alteracions sèriques de calci, fòsfor i PTH amb la morbiditat i mortalitat dels pacients renals. En un estudi recent es demostra que la reducció de les concentracions de PTH després del trasplantament renal es correlaciona directament amb una disminució del gruix íntima-mitja carotí i, per tant, amb una millora de l'aterosclerosi preclínica.

**Osteoprotegerina.** L'osteoprotegerina és una citocina reguladora de l'osteoclastogènesi i constitueix, així mateix, un marcador de risc cardiovascular. En estudis realitzats en la població general i en pacients trasplantats es demostra que uns elevats nivells sèrics d'osteoprotegerina s'associen amb un percentatge més elevat de calcificacions a nivell aòrtic i coronari, un fenomen que indica que l'osteoprotegerina podria estar involucrada en la patogènesi de les calcificacions vasculares.

## ANÈMIA I FUNCIO RENAL

**Anèmia.** La prevalença d'anèmia en el pacient trasplantat és elevada, i en ocasions pot ser 10 vegades superior a la de la població general. Tot i que la seva etiopatogènesi és multifactorial (dèficit de ferro, utilització de IECA, tractament immunosupressor,

etc.) en la seva aparició té un paper molt important la disfunció de l'empelt. L'anèmia és un factor de risc cardiovascular que pot afavorir la hipertròfia ventricular esquerra, l'augment del gruix íntima-mitja carotí i la lesió vascular, contribuint d'aquesta manera al desenvolupament d'un pitjor perfil cardiovascular i a l'increment de la morbiditat i mortalitat. L'estudi de Djamali i col·laboradors demostra que la presència d'esdeveniments cardiovasculars als sis mesos del trasplantament en una població de pacients diabètics va ser un 35% menys elevada en els subjectes amb un hematòcrit superior al 30% que en aquells que presentaven un hematòcrit més baix.

**Disfunció de l'empelt.** Aconseguir una excel·lent funció renal és un dels objectius primordials en el trasplantament renal. Encara que són molts els factors que intervenen en el funcionament de l'empelt renal, convé destacar el paper fonamental que posseeixen les característiques del receptor i del donant, el temps d'isquèmia freda, la presència de necrosi

tubular aguda, l'aparició de rebuig agut, la nefropatia crònica de l'empelt i la pauta immunosupressora d'inducció i manteniment que s'utilitza.

És ben conegut que

la insuficiència renal constitueix un factor de risc cardiovascular independent. En estudis de la població general s'ha demostrat que una disminució del filtrat glomerular de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> s'associa amb un augment del 6-10% del risc cardiovascular. Aquesta observació pot extrapolarse als pacients trasplantats renals. En l'estudi ALERT, l'anàlisi de la creatinina sèrica com a factor de risc cardiovascular revela que cada augment de 100  $\mu$ mol/l de la creatinina sèrica s'associa a un augment del risc de mortalitat global (RR 2,12;  $p = 0,0001$ ) i cardiovascular (RR 2,29;  $p < 0,0001$ ). La presència de proteïnúria és un factor directament relacionat amb la funció de l'empelt que ha d'identificar-se i controlar-se. La proteïnúria és present en el 20-40% dels pacients trasplantats renals amb ronyó funcional. Estudis epidemiològics indiquen que la proteïnúria és un predictiu potent de la malaltia cardiovascular, comparable a la hipertensió, la dislipèmia o el sexe masculí. De fet, la proteïnúria és un marcador de disfunció endotelial relacional amb el procés ateroescleròtic. Roodnat i col·laboradors demostren que els pacients trasplantats renals amb proteïnúria ostenten una taxa de mortalitat dues vegades superior a aquells pacients que no presenten aquest paràmetre analític.

.....  
**Beatriz Bayés**

Servei de Nefrologia, Unitat de Trasplantament Renal, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

## INTRODUCCIÓ

En les darreres dècades, el benefici clínic àmpliament acceptat dels inhibidors de l'enzim HMG-CoA reductasa és la seva capacitat per reduir la síntesi de colesterol. Tanmateix, pel fet que el mevalonat no és únicament el precursor del colesterol sinó també de molts compostos isoprenoides no esteroidals, que tenen un paper molt rellevant en diverses funcions cel·lulars, la inhibició de l'HMG-CoA reductasa pot derivar en efectes pleiotròpics.

De fet, sabem que moltes proteïnes de membrana pateixen modificacions translacionals com a conseqüència de la seva unió covalent als grups isoprenoides derivats del mevalonat. Aquestes proteïnes intervenen en nombrosos i importants processos cel·lulars com són: la senyalització cel·lular, el desenvolupament de la inflamació, la diferenciació i proliferació limfocitària i la regulació del transport. Aquest fet ens permet comprendre que les estatines posseeixen d'altres propietats farmacològiques no relacionades amb el seu efecte hipolipemiant que poden ser de gran interès en la terapèutica clínica de l'autoimmunitat i la immunosupressió.

## TRACTAMENT IMMUNOSUPRESSOR I EFECTES ADVERSOS

Actualment, el tractament immunosupressor, basat usualment en diferents combinacions de fàrmacs (inhibidors de la calcineurina A amb inhibidors de l'activitat mTOR o antimetabòlits i/o anticossos), permet prevenir amb notable eficàcia els episodis de rebuig agut, però segueixen sent assignatures pendents la seguretat i l'eficàcia d'aquest tractament a llarg termini. Alguns d'aquests fàrmacs posseeixen un efecte de nefrotoxicitat, neurotoxicitat, hipertensió, hiperlipidèmia i alteracions del metabolisme de la glucosa. La hiperlipidèmia és una de les complicacions metabòliques més freqüents en els receptors d'òrgans sòlids, especialment de cor o ronyó; actualment és ben reconeguda la seva implicació en els mecanismes moleculars causants de la disfunció endotelial i hiperplàsia de la íntima que caracteritzen l'aparició de la malaltia vascular de l'empelt (en el trasplantament cardíac) i la nefropatia crònica de l'empelt (en el trasplantament renal). Factors com la dieta rica en greixos saturats, la predisposició genètica i el tractament amb immunosupressors (siròlimus, everòlimus, ciclosporina, prednisona i tacròlimus) influeixen en l'aparició d'hiperlipidèmia. D'altra banda, aquest increment de colesterol i/o de triglicèrids és un factor de risc cardiovascular de primer ordre que afavoreix l'aparició de malaltia arterioscleròtica. En el trasplantament renal, la malaltia cardiovascular representa la primera causa de mort del pacient a llarg termini. Com a conseqüència de tot

# Paper de les estatines en la modulació de la resposta immunològica

Diverses investigacions han posat de manifest que les estatines, a més del seu conegut efecte hipolipemiant, tenen d'altres propietats farmacològiques que poden resultar de gran interès en la terapèutica clínica de l'autoimmunitat i la immunosupressió.

això, més del 80% dels pacients trasplantats renals i cardíacs precisaran de tractament hipolipemiant amb estatines per al seu control. Aquesta combinació de fàrmacs immunosupressors i hipolipemiant genera la necessitat de conèixer *in vivo* l'efecte immunomodulador de les estatines.

## PAPER DE LES ESTATINES EN EL TRASPLANTAMENT RENAL

En els darrers anys, en l'àrea de recerca de trasplantament d'òrgans sòlids, ha adquirit interès l'estudi dels mecanismes d'acció de les estatines –independents de l'efecte hipolipemiant– que permeten explicar la reducció de la incidència de la malaltia vascular de l'empelt (MVI), d'especial interès en el trasplantament cardíac, així com la del rebuig agut o crònic.

Diversos estudis de la dècada de 1990 van evidenciar la capacitat de la simvastatina per inhibir la síntesi d'ADN activada per mitògens en limfòcits B o disminuir l'alliberació de les citocines TNF-alfa i IL-6. Estudis *in vitro* actuals han corroborat l'efecte immunosupressor de les estatines mitjançant assajos farmacodinàmics que demostren el seu potencial per inhibir la proliferació limfocitària o bé disminuir la secreció de citocines.

En el cas de la pravastatina, un estudi realitzat per Kobashigawa i col·laboradors en 97 receptors de trasplantament cardíac que rebien triple teràpia immunosupressora amb ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA) i prednisona (Pred) va demostrar que en el grup de pacients tractats amb aquesta estatina ( $n = 47$ ) s'observa una incidència menor de rebuig agut. De tota manera, no es va hipotetitzar el mecanisme d'acció mitjançant el qual la pravastatina exercia el seu efecte.

D'altra banda, els primers estudis en pacients trasplantats renals tractats amb estatines i immunosupressors van mostrar una significativa menor incidència de rebuig, encara que cap d'ells va avaluar si aquest efecte va ser per l'efecte immunomodulador de les estatines o per potenciació de la immunosupressió convencional. El primer d'ells va ser un estudi realitzat per Tuncer i col·laboradors en què

la introducció primerenca de simvastatina o pravastatina en pacients trasplantats renals ( $n = 57$ ) amb teràpia immunosupressora que consistia en ciclosporina, azatioprina i corticosteroides disminuïa la incidència d'episodis de rebuig agut. En el segon, Katznelson i col·laboradors van obtenir idèntiques conclusions també en un estudi en 48 pacients trasplantats renals tractats amb ciclosporina i prednisona que rebien concomitantment pravastatina. Tanmateix, estudis posteriors de trasplantament

renal de Kasiske, Holdaas i Sahu no van obtenir conclusions similars.

Mereix una menció especial l'estudi multicèntric ALERT, en què es van incloure 1.050 pacients receptors de ronyó i entre els objectius del qual figurava avaluar l'efecte del tractament hipolipemiant amb estatines en la supervivència de l'empelt, la disminució del risc cardiovascular i la supervivència del pacient trasplantat. En aquest cas, tampoc es

## MECANISMES D'ACCIÓ IMMUNOMODULADORA DE LES ESTATINES

Recentment s'han avaluat els possibles mecanismes d'acció mitjançant els quals les estatines poden exercir el seu efecte immunomodulador. En primer lloc cal destacar els resultats obtinguts per Mach i col·laboradors en una sèrie d'estudis en pacients amb risc de patir problemes coronaris tractats amb estatines. Aquests resultats demostren que les estatines presenten una activitat antiinflamatòria important en la prevenció del risc cardiovascular i en el tractament de l'aterosclerosi, bé sigui per efecte directe o perquè disminueixen la síntesi de proteïna C reactiva (PCR) en l'hepatòcit. Segons aquests estudis, en els pacients tractats amb pravastatina, simvastatina i atorvastatina es va observar una millor evolució clínica i un risc cardiovascular menor en aquells pacients amb nivells inferiors de PCR, independentment dels nivells de LDL-colesterol.

Un altre efecte no hipolipemiant de les estatines descrit per Mach i col·laboradors és el de la seva activitat immunomoduladora. Després d'unes experiències *in vitro* en les quals va incubar cèl·lules presentadores d'antigen conjuntament amb estatines, es va poder comprovar que les estatines exerceixen un efecte modulador de la resposta immune en inhibir de manera significativa i dosi dependent l'expressió de les molècules MHC-II induïda per IFN gamma, inhibint la presentació antigènica i, per tant, l'activació de les cèl·lules T. Aquestes dades suggereixen que les estatines poden ser utilitzades en la pràctica clínica no únicament com a hipolipemiant, sinó que s'ha de considerar el seu potencial antiinflamatori i immunosupressor en pacients trasplantats d'òrgans sòlids.

D'altra banda, Weitz-Schmidt i col·laboradors van observar que les estatines també poden modificar la resposta inflamatòria mitjançant la seva adhesió a un *locus* de la integrina principal beta-2 (també coneguda com antigen-1 funció-associat a limfòcit o integrina LFA-1) que fins a la data era desconegut i que ha estat batejat com "*lovastatin site*" (L-site). En les cèl·lules T, l'alfa-1 beta-2 integrina participa en el desenvolupament de la resposta immune intervenint en els processos d'adhesió limfocitària endotelial i de contacte entre els limfòcits i les cèl·lules accessòries; així doncs, és una peça clau en la fisiopatologia de la inflamació i les malalties autoimmunes. Per això, la seva inhibició produïda per l'activitat antiinflamatòria de les estatines pot tenir un paper modulador en la resposta immune. Un cop més, les estatines mostren un altre mecanisme d'acció immunomoduladora independent de la seva acció hipolipemiant.

Sobre la base dels resultats d'aquests primers estudis, podem dir que no existeix un coneixement clar respecte dels mecanismes d'acció mitjançant els quals les estatines poden actuar com a immunomoduladores de la resposta immune. D'altra banda, el seu potencial immunosupressor, per efecte directe o potenciant l'efecte dels immunosupressors convencionals, o ambdós, és una realitat que ens obliga a tenir molt present la seva aplicabilitat en clínica i, de manera molt especial, en el tractament immunosupressor de pacients trasplantats d'òrgans sòlids.

va obtenir una diferència significativa en la supervivència de l'empelt en aquells pacients que rebien concomitantment estatines i immunosupressió, però en cap moment es va avaluar l'efecte immunomodulador de les estatines en la resposta immune d'aquests pacients enfront de l'òrgan trasplantat.

De fet, cap d'aquests estudis previs ha analitzat l'efecte immunomodulador de les estatines mitjançant la valoració de biomarcadors en pacients tractats i, per tant, la seva aportació al grau d'immunosupressió aconseguit en pacients trasplantats.

En franca controvèrsia amb els resultats obtinguts en l'estudi ALERT, una avaluació posterior realitzada per Masterson i col·laboradors, en què es va analitzar retrospectivament els resultats obtinguts en 77 pacients amb trasplantament renal amb un règim immunosupressor de ciclosporina A, micofenolat mofetil i prednisolona, va demostrar una menor incidència de la nefropatia crònica en els pacients amb tractament que incloïa estatines. La ràpida inclusió dels pacients en l'estudi després del trasplantament per iniciar el tractament amb estatines, unes cinc setmanes, oferiria una explicació d'aquesta diferència en els resultats, atès que la mitjana de temps en el cas de l'estudi ALERT va ser de 4,5 anys.

### MONITORATGE FARMACOCINÈTIC I FARMACODINÀMIC DEL TRACTAMENT IMMUNOSUPRESSOR

Actualment, existeix una notable consciència sobre la necessitat d'adquirir i aplicar nous coneixements que ens permetin un tractament immunosupressor personalitzat. Un dels pilars d'aquesta teràpia és el monitoratge adequat del tractament immunosupressor.

Les teràpies personalitzades són la resposta per millorar l'eficàcia i la seguretat del tractament immunosupressor i únicament poden aconseguir-se si realitzem un monitoratge combinat de les concentracions dels fàrmacs (farmacocinètica), així com de l'efecte que aquests produeixen (farmacodinàmica). Estudis precedents han fet palès que aquest tipus de monitoratge, basat en la concentració del fàrmac i en el grau d'inhibició de l'activitat dels enzims diana, la síntesi d'interleucines i la proliferació limfocitària, permet conèixer millor el grau d'immunosupressió aconseguit en cada pacient i, per això, ajustar les dosis segons les necessitats de cada individu.

És indiscutible que en els darrers anys el monitoratge farmacocinètic i farmacodinàmic ha tingut un paper molt rellevant en el desenvolupament de nous fàrmacs, en un més gran coneixement de les interaccions que es produeixen entre els diversos fàrmacs immunosupressors i en la millora dels marges terapèutics prèviament establerts per a cada medicament.

Els resultats obtinguts en diversos projectes de recerca sobre el monitoratge farmacocinètic i farmacodinàmic dels inhibidors de la calcineurina A (ICNs), el micofenolat mofetil (MMF) i els inhibidors de la mTOR han permès una utilització més racional d'aquests medicaments en els pacients trasplantats.

Diversos estudis *in vitro* i experimentals demostren que s'estableix una correlació significativa i directament proporcional entre la concentració del fàrmac i el grau d'inhibició dels diferents marcadors biològics de l'efecte immunosupressor avaluats (inhibició de la proliferació de les cèl·lules T, de la síntesi d'interleucines o de l'expressió de receptors específics de membrana). Tanmateix, aquesta estreta correlació entre la concentració del fàrmac i l'efecte immunosupressor observat és més dèbil en pacients trasplantats tractats crònicament, essent de destacar que en algunes ocasions els marcadors farmacodinàmics es relacionen millor amb l'evolució clínica del pacient.

Atesa la gran transcendència clínica que pot tenir l'efecte immunomodulador de les estatines en l'efecte final del grau d'immunosupressió, bé sigui mitjançant mecanismes específics d'aquests fàrmacs o bé per potenciació de l'efecte dels medicaments immunosupressors convencionals, creiem que un millor coneixement del que realment passa en un pacient trasplantat ens permetria millorar l'eficàcia i sobretot la seguretat del tractament immunosupressor (prevenir una immunosupressió excessiva que produeixi toxicitat).

### CONCLUSIONS

Amb el coneixement dels resultats obtinguts, hem de concloure que els estudis sobre l'efecte immunomodulador de les estatines en pacients trasplantats són necessaris per conèixer les interaccions farmacocinètiques i farmacodinàmiques d'aquests agents amb els fàrmacs immunosupressors. D'aquesta manera, es podria estudiar la correlació entre les concentracions de fàrmacs (immunosupressor i estatina), els paràmetres farmacodinàmics i l'evolució clínica dels pacients (prevenició de rebuig i efectes adversos) que permetria avaluar finalment el paper diferencial de les estatines en la immunosupressió.

.....  
**David Guillén, Olga Millán i Mercè Brunet**  
 Laboratori de Farmacologia i Toxicologia (CDB),  
 Hospital Clínic, Barcelona

# Trasplantament de pàncrees

Des que es va realitzar el primer trasplantament de pàncrees, fa més de 40 anys, aquesta opció terapèutica, destinada bàsicament a pacients amb diabetis *mellitus* molt avançada, ha anat fent-se cada cop més freqüent i ha ofert millors resultats, encara que algunes complicacions greus segueixen limitant la supervivència de l'empelt i del pacient trasplantat.

## ANTECEDENTS

El desembre de 1966, R. Lillehei i W. Nelly van realitzar el primer trasplantament de pàncrees vascularitzat a la Universitat de Minnesota. Després de dècades de controvèrsia sobre la validesa del trasplantament de pàncrees, aquest procediment ha estat finalment acceptat com el tractament d'elecció per a un grup de pacients afectats de diabetis *mellitus* (DM) tipus 1. Una marcada disminució de les complicacions quirúrgiques després de la millora de la tècnica, així com dels episodis de rebuig agut amb la introducció de nous i més potents fàrmacs immunosupressors ha permès reduir l'elevada morbiditat i mortalitat que inicialment s'associava a aquest trasplantament. Actualment, no existeix cap forma ni pauta d'administració d'insulina que permeti un control glucèmic tan correcte com el que s'ha observat amb el trasplantament de pàncrees. Un empelt pancreàtic funcional és capaç de produir insulina en funció de les demandes metabòliques de cada pacient, establint un estat euglucèmic que permet arribar a uns valors normals d'hemoglobina glicosilada.

El trasplantament del pàncrees se està realitzant en tres circumstàncies: a) pacients afectats d'una DM i insuficiència renal crònica, també candidats a un trasplantament de ronyó. Aquests pacients reben generalment un trasplantament simultani de ronyó i pàncrees (SPK), amb empelts procedents d'un mateix donant; b) pacients afectats d'una DM sotmesos a tractament immunosupressor per haver rebut un trasplantament de ronyó, bé sigui de donant viu emparentat o donant cadàver, i que presenten una funció renal correcta (PAK), i c) pacients amb una DM amb funció renal preservada però que pateixen episodis hipoglucèmics greus que els porten a la pèrdua de consciència de forma repetida (PTA). La modalitat més freqüent és l'SPK (80%), seguida pel PAK (14%) i el PTA (6%). El trasplantament de pàncrees amb empelt procedent de donant viu és també factible. No obstant això, el caràcter no urgent del trasplantament, juntament amb la necessitat d'una cirurgia no exempta de riscos menyspreables en el donant, fan que les indicacions siguin molt limitades. Són pocs els centres que el realitzen, i encara que s'ha observat que la incidència de rebuig agut és inferior, la de fallides tècniques sembla ser similar a la del trasplantament de donant cadàver.

## INDICACIONS

Igual que passa amb el trasplantament de qualsevol altre òrgan sòlid, el trasplantament de pàncrees implica la realització d'una cirurgia, no exempta de risc, així com l'administració d'un tractament immunosupressor de forma sostinguda. Per això, les indicacions del trasplantament no s'estenen a tot el col·lectiu de pacients diabètics, sinó que se centren en un grup seleccionat d'ells.

### Trasplantament simultani de ronyó i pàncrees (SPK).

Les indicacions per al trasplantament combinat inclouen fonamentalment a pacients afectats d'una DM que, a conseqüència de la seva malaltia, han desenvolupat una insuficiència renal i són també candidats a un trasplantament de ronyó. D'altres paràmetres a valorar són: l'edat, el tipus de DM i l'estat de les complicacions diabètiques.

**Edat.** Inicialment només eren acceptats per a trasplantament els pacients amb una edat inferior a 45 anys. Posteriorment, i després de la millora dels resultats, aquest límit es va ampliar al 50 anys, i generalment és el que es segueix mantenint, tot i que a EUA, segons dades obtingudes del 2006 Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) Annual Report, el nombre de candidats anyencs (50-64 anys) a les llistes d'espera per aquests tipus de trasplantament s'ha incrementat del 7% el 1996 al 20% el 2005. Tanmateix, s'ha de tenir en compte que el trasplantament de pàncrees s'ha estat realitzant amb empelts procedents de donants joves (< 45 anys). Així ho va aconsellar la incidència més elevada de trombosis de l'empelt, fístules anastomòtiques o duodenals, relaparotomies, així com pancreatitis i infeccions descrites en receptors d'un pàncrees de més edat. Actualment, és habitual acceptar donants de fins a 50 anys (fonamentalment quan la causa de la mort no ha estat d'origen vascular) però, fins que no es consideri l'acceptació de donants més anyencs, sembla raonable que l'edat del receptor sigui un dels factors a valorar abans d'establir la indicació d'aquest trasplantament.

**Tipus de DM.** El trasplantament de pàncrees està indicat fonamentalment en la DM tipus 1. Recentment, s'ha observat que alguns pacients amb una DM tipus 2 (edat < 50 anys, IMC < 30, necessitat de tractament amb insulina, i nivells baixos de pèptid C) podrien també beneficiar-se'n. Només representen el 6% del total dels trasplantaments realitzats en els darrers anys i, encara que els resultats a curt termini semblen satisfactoris i superposables als obtinguts en la DM tipus 1, es fa imprescindible una major experiència per valorar en un futur els beneficis que el trasplantament pot aportar a aquest col·lectiu.

**Estat de les complicacions diabètiques.** La presència i gravetat d'aquestes complicacions en el



moment que el pacient és estudiat per a trasplantament és un altre dels paràmetres a valorar. La vasculopatia greu és la que més pot condicionar la decisió. Tot i que en ocasions les contraindicacions per a SPK o trasplantament de ronyó aïllat poden ser les mateixes des del punt de vista de la malaltia cardiovascular, la implantació de dos òrgans requereix una cirurgia major, un temps d'anestèsia més perllongat i una probabilitat més gran de presentar algun tipus de complicació o de requerir una reintervenció quirúrgica. D'altra banda, la presència de calcificacions greus en els vasos ilíacs, on habitualment es realitzen les anastomosis vasculares dels òrgans, així com l'existència d'una vasculopatia perifèrica greu, pot permetre, des del punt de vista tècnic, la implantació d'un empelt, encara que poden fer desaconsellable la implantació dels dos. En aquests casos, sempre es dona prioritat al trasplantament renal.

D'altres complicacions secundàries a la diabetis, com la retinopatia i neuropatia, tot i que acostumen a estar sempre presents, rarament representen, per si mateixes, una contraindicació per al trasplantament. No obstant això, hauran de ser valorades en el conjunt del pacient, ja que tant l'amaurosi com una greu disfunció del sistema nerviós autònom han estat reportades com factors de mal pronòstic. Per això, abans d'establir la indicació per a trasplantament de ronyó-pàncrees o ronyó aïllat, s'ha de realitzar un estudi complet dels possibles candidats i valorar de manera individualitzada els avantatges i inconvenients que cada tipus de trasplantament pot aportar.

### **Trasplantament de pàncrees en pacients amb un trasplantament de ronyó previ (PAK)**

Les indicacions quant a l'edat, tipus de DM i estat vascular del receptor serien les mateixes que per a l'SPK, però el receptor haurà de ser portador d'una funció renal estable. L'increment de dosis dels immunosupressors, sobretot de fàrmacs nefrotòxics, podria empitjorar la funció de l'empelt, o fins i tot, si el pacient ja és portador d'una afectació crònica, desencadenar precoçment la seva pèrdua. S'aconsella el trasplantament en pacients amb un aclariment de creatinina igual o superior a 40 ml/mn.

Aquesta modalitat de trasplantament ha anat augmentant en els darrers anys. La supervivència de l'empelt pancreàtic és només una mica inferior a la que s'obté amb l'SPK. A més, a diferència del que passa amb el PTA, en aquests pacients no es planteja el dilema de la insulina o el tractament immunosupressor, ja que, per la seva condició de trasplantats, tots ho reben.

Es considera fonamentalment indicat en: pacients candidats a un trasplantament de pàncrees i que per algun motiu, en el seu moment, van per trasplantats només de ronyó; pacients amb un trasplantament previ fallit; o bé, pacients que tenen l'oportunitat de trasplantar-se d'un ronyó procedent de donant viu emparentat. Aquesta darrera opció tendeix a incrementar-se. Encara que la realització d'un trasplantament dels òrgans

en dos temps té els seus inconvenients –atès que el pacient haurà de ser sotmès a dues cirurgies–, el fet de poder trasplantar-se un ronyó procedent d'un donant viu ofereix al pacient l'oportunitat d'alliberar-se o fins i tot evitar el tractament substitutiu amb diàlisi, així com de l'agreujament de l'estat general i la repercussió que aquest tractament comporta sobre les complicacions diabètiques.

### **Trasplantament de pàncrees aïllat (PTA)**

El trasplantament de pàncrees aïllat en diabètics no portadors d'una insuficiència renal, amb poques o cap altra complicació secundària, seria teòricament el trasplantament ideal. Aquest grup de receptors seria el que més podria beneficiar-se dels efectes positius d'aquest trasplantament, en poder prevenir l'aparició de les complicacions secundàries gràcies a un control metabòlic primerenc. No obstant això, la seva realització segueix debatent-se. Es considera que el risc de la intervenció, així com el de la immunosupressió a la qual el pacient haurà de ser sotmès per tota la vida, no justifica els hipotètics avantatges del trasplantament. De tota manera, està encara per demostrar si té més risc un trasplantament precoç i una immunosupressió per tota la vida o bé l'aparició de les complicacions de la malaltia.

Actualment, els resultats obtinguts amb el PTA són una mica inferiors als del PAK i l'SPK. La incidència de complicacions tècniques (fonamentalment trombotosi de l'empelt) és una mica superior a la de les altres modalitats de trasplantament. També la incidència de rebuig agut és més elevada. Per això, les indicacions segueixen sent més restrictives.

Estaria fonamentalment indicat en pacients portadors d'una diabetis làbil, que precisen de repetits ingressos hospitalaris per descompensació metabòlica i/o episodis hipoglucèmics greus que s'acompanyen de pèrdua de consciència. Alguns centres de trasplantament també estableixen la indicació en aquells pacients amb complicacions diabètiques incipients, amb la finalitat d'evitar-ne l'agreujament.

### **TÈCNICA QUIRÚRGICA**

**Òrgan complet o segmentari.** Actualment existeix un acord unànimement en el fet que el trasplantament de pàncrees de cadàver ha de fer-se amb el pàncrees complet, inclosa la segona porció duodenal. El pàncrees complet aporta un nombre més elevat d'illots i disminueix la incidència de trombotosi. Tanmateix, quan s'extrau el pàncrees juntament amb el fetge, que és el més habitual, com el tronc cèlfac roman generalment amb l'empelt hepàtic, haurà de reconstruir-se la circulació arterial pancreàtica. Això pot realitzar-se mitjançant un empelt de la bifurcació ilíaca del donant o mitjançant una anastomosi esplenomesentèrica terme-terminal. L'empelt pancreàtic segmentari només s'utilitza quan es procedeix al trasplantament de pàncrees de donant viu o enfront de l'existència d'una anomalia vascular que fes inviable mantenir ben vascularitzat el cap pancreàtic.

**Drenatge urinari o intestinal de la secreció exocrina.** El drenatge urinari de la secreció exocrina pancreàtica va contribuir extraordinàriament a consolidar el trasplantament de pàncrees. L'anastomosi duodenovesical és una tècnica segura i permet el monitoratge del rebuig mitjançant la detecció d'enzims pancreàtics a l'orina. Tanmateix, l'elevada incidència de complicacions: –urològiques (cistitis, uretritis, hematúria) i metabòliques (deshidratació i acidosi), així com pancreatitis de l'empelt per reflux– obliga a la reconversió a drenatge entèric en el 15-30% dels casos. Per això, avui dia, el drenatge entèric, amb la realització d'una duodenojejunostomia, amb o sense "Y" de Roux, és la tècnica més utilitzada per al trasplantament de ronyó-pàncrees. En l'SPK, la supervivència del pàncrees és similar amb ambdues tècniques. No obstant això, i segons dades de l'IPTR, en el PAK o el PTA, la supervivència de l'empelt és una mica superior amb el drenatge vesical. Aquesta darrera opció segueix sent, doncs, vàlida per a aquestes modalitats de trasplantament.

**Drenatge venós portal o sistèmic.** El drenatge venós portal seria el més fisiològic; tanmateix, el més utilitzat és el drenatge venós sistèmic, que tècnicament és més senzill. La supervivència dels empelts i el control metabòlic són similars amb ambdós mètodes. Els avantatges teòrics del drenatge portal serien l'absència d'hiperinsulinèmia, per mantenir el pas hepàtic de la sang, i un millor perfil lipídic. Amb tot, la hiperinsulinèmia posttrasplantament és multifactorial i hi té un paper determinant la immunosupressió amb corticoides. Tampoc s'ha demostrat que el drenatge venós sistèmic tingui un efecte perjudicial sobre l'evolució de les lesions vasculares, per la qual cosa la majoria dels grups de trasplantament segueixen utilitzant-lo.

## COMPLICACIONS

**Trombosi.** Representa una de les causes més freqüents de pèrdua precoç del pàncrees (5-6%). Acostuma a ser una trombosi venosa i a presentar-se en els primers dies d'evolució del trasplantament. Les causes que la produeixen no són ben conegudes, però s'han implicat: errors tècnics en la realització de les anastomosis vasculares, lesions microvasculares produïdes durant el període d'extracció i preservació de l'empelt, així com alteracions hemodinàmiques que redueixen el flux intrínsec de l'òrgan, que ja és baix per si mateix. També s'ha associat a factors relacionats amb el donant, com l'edat i la causa de la mort o un període d'isquèmia perllongat. Per prevenir la seva aparició, és habitual instaurar una profilaxi amb heparina i/o antiagregants plaquetaris a partir del moment de la intervenció.

**Fístules.** Es presenten habitualment a nivell de la línia anastomòtica o del segment duodenal. La seva incidència ha disminuït de manera considerable en els darrers anys i, actualment, menys de l'1% dels

empelts es perden per aquesta causa. Les fistules precoces s'atribueixen generalment a isquèmia o errors tècnics, mentre que les més tardanes acostumen a estat causades per infeccions (CMV) o rebuig agut. Habitualment requereixen reparació quirúrgica, a més del tractament mèdic, si és el cas, de la possible etiologia.

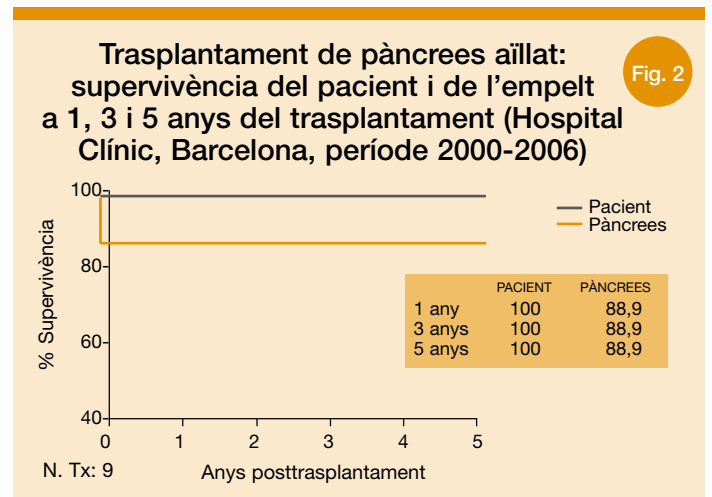
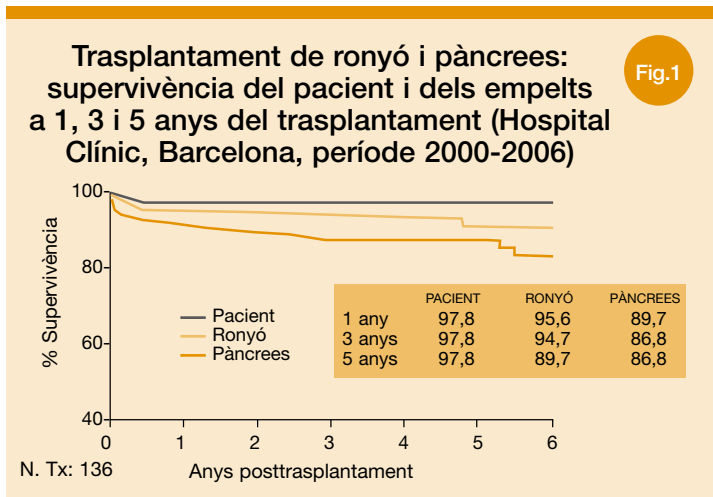
**Pancreatitis de l'empelt.** Pot passar en el postoperatori immediat, bé sigui com a resultat del dany patit pel pàncrees durant el període de preservació o isquèmia freda, o bé per la manipulació de l'òrgan durant la cirurgia. No obstant això, són generalment autolimitades i no acostumen a tenir una repercussió sobre el funcionalisme de l'òrgan. Les pancreatitis que apareixen en les primeres setmanes del trasplantament acostumen a ser secundàries a un rebuig agut o bé a infeccions. Poden també atribuir-se a reflux de l'orina a través del conducte pancreàtic, en el cas d'utilitzar el drenatge urinari de la secreció exocrina.

**Infeccions.** Les infeccions són freqüents en aquest grup de trasplantats. La malaltia de base de què són portadors, juntament amb la cirurgia i la immunosupressió que reben, els hi predisposen. Per la seva prevenció, és habitual instaurar una àmplia profilaxi (enfront d'infeccions bacterianes, víriques i fúngiques) a partir del moment de la intervenció. Amb tot, es fa imprescindible un estricte monitoratge del pacient amb la realització de cultius i serologies de manera seriada, així com mitjançant proves d'imatge enfront de qualsevol episodi febril en les primeres setmanes del trasplantament.

**Rebuig agut de l'empelt.** Es presenta en el 15-25% dels trasplantats. Acostuma a respondre de manera satisfactòria al tractament, si aquest s'instaura en una fase primerenca (valors de glucèmia normals). En l'SPK, menys del 2% de les pèrdues de l'empelt, al llarg del primer any del trasplantament, es produeixen per aquesta causa. En el PAK i el PTA, representa el 5% i el 6%, respectivament, de les pèrdues de l'empelt durant aquest període. Per prevenir-lo, en l'SPK, és habitual administrar un tractament d'inducció amb anticossos monoclonals o policlonals, mentre que en el PAK, i fonamentalment en el PTA, són molts els equips que utilitzen ambdós anticossos de manera conjunta. Juntament a aquesta teràpia d'inducció s'acostuma a administrar un fàrmac inhibidor de l'anticalcineurina, un agent antimetabòlit o inhibidor mTOR i corticoides. En el moment actual hi ha una tendència a suprimir de manera ràpida els esteroïdes i el pacient es queda amb dos fàrmacs com a tractament immunosupressor de manteniment.

## RESULTATS

**Supervivència del pacient i dels empelts.** Segons dades de l'OPTN/SRTR Annual Report de 2006, la supervivència del pacient i de l'empelt de cada una des les modalitats, als 1, 3 i 5 anys del trasplantament, queda reflectida en la Taula 1. Com es pot



observar, la supervivència del pacient és similar en tots els grups. La millor supervivència del pàncrees s'obté amb l'SPK. Entre les dues modalitats de trasplantament de pàncrees aïllat, la diferència no és tan evident, encara que és una mica inferior en el PTA. La supervivència de l'empelt renal, en l'SPK, és completament superposable a la del trasplantament de ronyó aïllat.

En el nostre centre, la supervivència actuarial de pacient, empelt renal i empelt pancreàtic als 1, 3 i 5 anys, en els trasplantament realitzats entre els anys 2000-2006, queda reflectida en les Figures 1 i 2.

**Control metabòlic.** L'obtenció d'un control metabòlic correcte ha estat i segueix sent un objectiu prioritari en el maneig clínic dels pacients diabètics. Un empelt pancreàtic funcional permet arribar a aquest objectiu. Després del trasplantament, habitualment la glucèmia es normalitza de manera immediata, i en pocs dies des de la intervenció els valors d'hemoglobina glicosilada són comparables als dels subjectes no diabètics. S'ha de destacar que la majoria dels trasplantats presenten un hiperinsulinisme (així com un cert grau d'insulinoresistència) mantingut de manera estable al llarg dels anys d'evolució del trasplantament. Aquesta secreció d'insulina més elevada pot atribuir-se, tal i com ja s'ha comentat prèviament, al drenatge venós sistèmic de la secreció exocrina pancreàtica, però també al tractament amb corticoides, així com a l'obesitat desenvolupada en alguns pacients amb els anys de trasplantament.

**Efectes del trasplantament sobre les complicacions secundàries a la DM.** Encara que els resultats obtinguts en els estudis inicials van ser molt qüestionats, avui dia estem en disposició de poder afirmar que la situació metabòlica de normalitat obtinguda amb un empelt pancreàtic funcional té un impacte clarament positiu sobre alguna d'aquestes complicacions. No obstant això, en enjudiciar l'efecte que el trasplantament de pàncrees té sobre les complicacions diabètiques, és important considerar la magnitud que tenen aquestes quan el malalt arriba al trasplantament, amb evolucions molt llargues de diabetis

i freqüentment, també, amb perllongats períodes d'urèmia. En alguns casos aquestes complicacions hauran arribat a un estadi massa avançat com perquè el trasplantament de pàncrees pugui influir en la seva regressió o frenar la seva progressió.

**Retinopatia.** Encara que la hiperglucèmia crònica és el factor de risc més important per al desenvolupament i progressió de la retinopatia, les dades obtingudes fins a l'actualitat suggereixen que la retinopatia diabètica avançada podria no beneficiar-se del trasplantament de pàncrees. L'estudi realitzat per Ramsay i col·laboradors, de la Universitat de Minnesota (1998), va fer palès que, als tres anys de trasplantament, la progressió de la retinopatia era similar en pacients amb o sense un pàncrees funcional. Tanmateix, després dels tres anys, aquells receptors amb un empelt funcional tenien una tendència a l'estabilització i, als cinc anys del trasplantament, el 70% amb una fallida de l'empelt va avançar a un alt grau. Pocs pacients no tenien retinopatia abans del trasplantament, però en aquests casos la malaltia no va aparèixer si la funció pancreàtica era correcta. Aquests resultats poden suggerir que els efectes beneficiosos obtinguts amb el trasplantament de pàncrees podrien ser tardans, així com, també, que una millora podria ser només esperada quan el trasplantament es realitza en estadis precoços. D'altres estudis realitzats sobre un menor nombre de pacients i amb un temps de seguiment més curt han evidenciat una tendència a l'estabilització, però no a la millora. Avui dia, no existeix, per tant, una evidència clínica del fet que el trasplantament de pàncrees millori la retinopatia. És possible que el tractament amb làser, rebut per la majoria d'aquest pacients abans del trasplantament, pugui haver ocasionat un dany irreversible, que aquesta mateixa panfotocoagulació

**Supervivència del pacient i de l'empelt en les diverses modalitats de trasplantament de pàncrees, segons el OPTN/SRTR Annual Report 2006** Taula 1

SPK	1 any	3 anys	5 anys
pacient	95%	91%	86%
pàncrees	85%	79%	71%
ronyó	92%	85%	76%
<b>PAK</b>			
pacient	96%	90%	84%
pàncrees	79%	68%	56%
<b>PTA</b>			
pacient	95%	92%	90%
pàncrees	73%	58%	53%

impedeixi valorar possibles canvis en la retina, o bé que siguin necessaris més anys de seguiment per poder detectar una millora.

**Nefropatia.** L'evidència inicial del fet que un trasplantament de pàncrees pot influenciar el curs de la nefropatia diabètica procedeix dels estudis realitzats per Bilious i col·laboradors (1989) a través de biòpsies d'empelts renals en pacients que reben un PAK. En aquests pacients, en el moment del trasplantament de pàncrees (un a set anys després del trasplantament de ronyó), el volum mesangial es trobava moderadament incrementat, i la membrana basal, moderadament engruixida. Noves biòpsies, realitzades entre 2 i 10 anys més tard, van demostrar una regressió d'aquestes lesions glomerulars. No obstant això, els descobriments més sorprenents provenen de l'estudi realitzat per Fioretto i col·laboradors. Aquest grup va realitzar biòpsies de ronyons nadius en pacients que anaven a rebre un PTA i que es van repetir als 5 i 10 anys de presentar un empelt funcional. Es tractava de vuit pacients no urèmics però amb lesions de nefropatia diabètica en la biòpsia abans del trasplantament. Als cinc anys s'observa una lleu millora, però 10 anys després del trasplantament, l'engruiximent de la membrana basal glomerular i tubular, així com el volum mesangial del glomèrul, no només havien disminuït, sinó que havien retornat a la normalitat. Aquest estudi fa palès que, encara que són necessaris més de cinc anys de normoglicèmia mantinguda, el pàncrees trasplantat pot revertir les lesions establertes. Més recentment, Coppelli i col·laboradors (2005) van observar que pacients ja afectats d'una nefropatia diabètica manifesta presenten, un any després d'un trasplantament de pàncrees reeixit, una reducció de la proteïnúria i una estabilització de la funció renal.

**Neuropatia.** La majoria dels estudis coincideixen en observar una millora lenta però progressiva de la neuropatia perifèrica, amb una significativa millora en els índex de velocitat de conducció nerviosa sensitiva i motora. Quant a la neuropatia autonòmica, ha existit més controvèrsia, ja que la millora no sembla tan evident. No obstant això, en pacients neuropàtics amb un trasplantament de pàncrees reeixit, ha estat descrit que l'índex de mortalitat sembla ser significativament inferior, fins i tot si la neuropatia només ha millorat mínimament. En la nostra sèrie de trasplantats, hem pogut observar una millora significativa dels signes neurofisiològics de polineuropatia perifèrica, així com de la funció autònoma cardiorreguladora, a l'any del trasplantament. En alguns pacients, la millora anava precedida d'un increment en l'afectació axonopàtica en els primers mesos del trasplantament que podria estar relacionat amb la pròpia agressió que representa la cirurgia.

**Microangiopatia.** Mitjançant estudis de termografia, mesures de tensió d'oxigen transcutani, reactivitat vascular o videofotometria amb làser Doppler, ha estat obser-

vat que el trasplantament de pàncrees pot tenir un efecte beneficiós en la microcirculació. No tots els estudis coincideixen, però hauria de considerar-se que la microangiopatia existent pot agreujar-se per l'administració d'alguns fàrmacs immunosupressors (ciclosporina i tacrolimus), i és possible que la influència d'aquests tractaments pugui minimitzar aquesta millora en alguns pacients.

**Macroangiopatia.** És ben coneguda l'elevada incidència d'esdeveniments cerebrovasculars i infarts de miocardi, així com de complicacions tromboembòliques, que presenten els pacients diabètics després del trasplantament renal, la qual cosa pot atribuir-se a l'important grau d'aterosclerosi ja existent abans del trasplantament, així com a la persistència de determinats factors de risc cardiovascular després del trasplantament. En els receptors d'un trasplantament de pàncrees, ha estat demostrat l'impacte favorable que exerceix el correcte control glucèmic sobre determinats factors de risc, com la hipertensió arterial o el perfil lipídic. També ha estat observada una millora de la funció endotelial i de la funció ventricular, així com una menor progressió de l'engruiximent de la íntima-mitjana carotídia mesurada per ultrasonografia. La millora d'aquests factors pot traduir-se en una menor mortalitat, tal i com ja ha estat observat en alguns estudis, en detectar-se una major mortalitat d'origen cardiovascular en aquells pacients diabètics que han estat trasplantats de ronyó aïllat.

## CONCLUSIONS

El trasplantament simultani de ronyó i pàncrees és considerat a l'actualitat com el tractament d'elecció que podem oferir a un grup seleccionat de pacients diabètics afectats d'insuficiència renal. És un procediment complex, inicialment associat a una major morbiditat que el trasplantament de ronyó aïllat, però amb el qual s'obté una bona supervivència del pacient i dels empelts. Un control metabòlic correcte permet al pacient la tan desitjada independència de la insulina, però a més li evita la recidiva de la nefropatia diabètica sobre el ronyó trasplantat; millora la polineuropatia diabètica i permet un millor control dels factors de risc cardiovascular, amb la consegüent disminució de la mortalitat a llarg termini.

El trasplantament de pàncrees aïllat ofereix uns resultats una mica inferiors als del trasplantament de pàncrees-ronyó. No obstant això, és suficientment satisfactori com per ser considerat una bona opció de tractament en pacients portadors d'un trasplantament de ronyó previ. Una altra qüestió és el trasplantament de pàncrees aïllat en pacients diabètics sense insuficiència renal i no trasplantats de ronyó prèviament. Encara que seria el trasplantament ideal, avui dia quedaria restringit a pacients amb una diabetis làbil, que precisen de repetits ingressos hospitalaris per descompensació metabòlica i/o episodis hipoglucèmics greus que s'acompanyen de pèrdua de consciència.

.....  
**M<sup>a</sup> José Ricart, E. Esmatjes i L. Fernández-Cruz**  
 Unitat de Trasplantament Renal,  
 Hospital Clínic, Barcelona

## ANTECEDENTS

En el context de les malalties renals, resulta molt interessant la prevenció de la lesió isquèmica, així com la derivada de l'agressió immunològica, que tenen lloc en el trasplantament renal. Aquí, la possibilitat d'identificar i modular *in vitro* les cèl·lules responsables del desencadenament de l'activació del sistema immune després de la isquèmia-reperfusió resulta avantatjós quant a la seva aplicabilitat clínica. A més, atès l'esforç actual existent destinat a la recerca de protocols de minimització d'immunosupressors enfocats a eludir els seus efectes adversos més nocius, és d'especial interès aplicar un tractament efectiu quant al seu caràcter immunosupressor i mancat d'aquests efectes adversos. La maduració demostrada de la cèl·lula dendrítica (CD) en condicions que imitin l'agressió del trasplantament (hipòxia i al·loimmunitat) i la inhibició d'aquesta maduració amb rapamicina obren noves alternatives terapèutiques de gran utilitat en la pràctica clínica.

## HIPÒTESI

Obtenir una estratègia terapèutica capaç de modificar l'activació de la resposta immune i d'induir tolerància mitjançant el bloqueig de la coestimulació, la qual permetrà evitar el rebuig i tenir una major aproximació donant-receptor.

La modulació de la coestimulació *in vitro* de les CD sota condicions d'hipòxia i al·logèniques bloquejarà la diferenciació de les CD i contribuirà a la modulació de la resposta Th1/Th2.

## OBJECTIUS

L'objectiu principal d'aquest estudi va ser avaluar el potencial terapèutic de la modulació de la resposta immunoinflamatòria del trasplantament renal mitjançant l'administració gènica de siARN anti-CD40 en cèl·lules dendrítiques (CD) associat o no a la inhibició de mTOR. Com a objectius concrets es van plantejar l'obtenció de CD immadures en condicions normals, la posta a punt de l'exposició de CD a condicions d'hipòxia i l'anàlisi del immunofenotip (CD40, CD80, CD11c i MHC I) d'aquestes cèl·lules en circumstàncies basals i d'hipòxia. D'altra banda, es va analitzar el cocultiu de CD i limfòcits T i es van avaluar els canvis d'immunofenotip i l'apoptosi en el tractament amb rapamicina i/o amb siARN anti-CD40.

## MÈTODES

Els monòcits humans aïllats de *Buffy coats* es van tractar amb rapamicina i es van transfectar amb siARN anti-CD40 per electroporació, un cop passades 48 hores de l'aïllament. El dia 5, les iCD van ser exposades a 48 hores d'hipòxia (0,5%) i/o cocultiu amb limfòcits (24 hores). Les CD es van ana-

# Modulació *in vitro* mitjançant siARN anti-CD40 i/o inhibició de mTOR de la interacció cèl·lula dendrítica-cèl·lula T després d'hipòxia o al·loestimulació en els mecanismes al·loimmunes del trasplantament renal

litzar per marcadors de modulació de la superfície cel·lular per citometria de flux. Els limfòcits es van aïllar i analitzar després de 10 dies per obtenir la subpoblació CD4+CD25<sup>HI+</sup> i per determinar la secreció de citocines (resposta Th1/Th2) per FACS.

## RESULTATS

Sota hipòxia, les iCD van madurar igual que sota estímul al·logènic. Hi havia un augment significatiu en la secreció d'IL-10 i IFN- $\gamma$ . La rapamicina atenuava la maduració de les iCD d'una forma dosiddependent, i també l'expressió d'HIF-1 $\alpha$  i l'expressió atenuada per hipòxia d'IL-10 ( $p < 0,01$ ). La transfecció amb siARN anti-CD40 es va mostrar efectiva, sota condicions d'al·loreactivitat, en la inhibició de la maduració de les CD. La subpoblació CD4+CD25<sup>HI+</sup> era més gran en les cèl·lules transfectades amb siARN, i aquest efecte era encara més gran quan s'afegia rapamicina. La secreció d'IL-10 disminuïa sota cultiu mixt i s'incrementava amb la transfecció amb siARN ( $p < 0,01$ ). La secreció d'IFN- $\gamma$  era menor amb la transfecció del siARN ( $p < 0,05$ ) (IFN- $\gamma$ : IL-10 era 0,15:0,24 amb transfecció amb siARN de les CD).

## CONCLUSIONS

- La hipòxia provoca maduració en les CD. La rapamicina podria jugar un paper clau en l'atenuació de la resposta immunoinflamatòria. El siARN anti-CD40 inhibeix la maduració després d'una exposició al·loreactiva i podria promoure la resposta immune Th2 en associació amb rapamicina.
- La manipulació *in vitro* de les CD és una atractiva estratègia dirigida a modular l'activació del sistema immune induint tolerogènia a través del bloqueig de la coestimulació.

.....  
**Marcel·la Franquesa**  
 Hospital Universitari de Bellvitge,  
 l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

# Inflamació de baix grau, ateromatosis i nefropatia crònica del trasplantament

Les dues causes principals de pèrdua de l'empelt renal després del primer any de trasplantament són la nefropatia crònica del trasplantament (NCT) i la mort d'origen cardiovascular. Els factors de risc associats a la NCT i a la malaltia cardiovascular són similars. Ambdues patologies s'associen a l'edat del donant i del receptor, hipertensió arterial, dislipèmia, diabetis, funció renal, rebuig agut i grau d'histocompatibilitat. Per tant, s'ha suggerit un mecanisme fisiopatològic comú per l'aparició i/o progressió de l'ateromatosis i de la NCT. Així mateix, s'ha proposat que les mesures de prevenció de l'ateromatosis podrien ser eficaces per a la prevenció de la NCT i viceversa.

## HIPÒTESI I OBJECTIUS

En la població general s'ha descrit una associació entre inflamació de baix grau, diabetis i ateromatosis. Així mateix, en la població en diàlisi s'ha demostrat una relació entre inflamació i ateromatosis carotídia. Després del trasplantament, existeix també inflamació en l'al·loempelt renal, la qual ha estat objectivada per biòpsies de protocol; i s'ha descrit una relació temporal entre l'aparició precoç de rebuig subclínic i el posterior desenvolupament de NCT. A més, s'ha demostrat que el pacient portador d'un trasplantament renal estable presenta un estat d'inflamació crònica que persisteix més enllà del primer any del trasplantament. Diversos mediadors d'inflamació s'han associat a la malaltia cardiovascular, entre ells s'ha descrit la proteïna *mannose-binding-lectin* (MBL), que participa en l'activació del complement i té un paper fonamental en la immunitat innata. S'ha demostrat que nivells sèrics elevats de MBL s'associen a malalties inflamàtores, rebuig posttrasplantament i nefropatia diabètica. La nostra hipòtesi és comprovar si la inflamació de baix grau està relacionada amb l'aparició d'ateromatosis posttrasplantament i NCT. L'objectiu de l'estudi és determinar la relació entre els mediadors d'inflamació de baix grau i les mesures subordinades de l'ateromatosis i la nefropatia crònica del trasplantament. En aquest estudi es

pretén estudiar l'evolució dels nivells de MBL i la seva relació amb la diabetis posttrasplantament (DMPT), així com la relació de la DMPT i l'ateromatosis del trasplantament.

## MÈTODES I RESULTATS

Entre març de 2005 i juliol de 2006 es van estudiar els pacients portadors d'un trasplantament renal realitzat en el nostre centre. Es van determinar en un i tres mesos pretrasplantament els següents mediadors d'inflamació: homocisteïna, proteïna C reactiva, ferritina, fibrinogen, TNF-alfa, sTNFR1 (receptor soluble 1 del factor de necrosi tumoral alfa), sTNFR2 (receptor soluble 2 del factor de necrosi tumoral alfa), IL-6 (interleucina-6), sIL-6 (receptor soluble de la IL-6), HGF (factor de creixement dels hepatòcits), TGF-beta (factor transformant beta), MBL (*mannose-binding-lectin*), insulina, HbA1c i HOMA-R (resistència a la insulina). Per a l'estudi de l'ateromatosis posttrasplantament es va practicar ecografia Doppler renal, ecografia de caròtida, ecocardiograma, monitoratge ambulatori de la pressió arterial durant 24 hores (MAPA) i test de distensibilitat arterial als tres mesos posttrasplantament. L'estudi de NCT va requerir la realització d'una biòpsia renal als tres mesos. Els pacients es van classificar en tres grups segons el resultat de la glucèmia basal i test de tolerància oral a la glucosa als tres mesos: 1) no alteracions del metabolisme de la glucosa; 2) glucèmia basal alterada o intolerància a la glucosa, i 3) diabetis posttrasplantament. Es van incloure 75 pacients trasplantats renal, dels quals quatre presentaven diabetis pretrasplantament. Als tres mesos del trasplantament, 28 pacients es mantenien no diabètics, 20 presentaven intolerància a la glucosa i 23 van desenvolupar diabetis. Els nivells de MBL es mantenien estables durant els tres primers mesos (2564 ± 2489, 2489

**Evolució de MBL, HbA1c, HOMA-R i gruix íntima-mitjana de l'arteria caròtida**

Taula 1

Variable	No diabetis	Intolerància	Diabetis	p
n	28	20	23	
Edat (anys)	48±10	56±13	60±11	< 0,01
Sexe (m/f)	16/11	15/5	16/7	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24±4	27±6	27±3	ns
MBL basal (ng/ml)	1.524±1.683	3.314±1.729	2.278±2.047	0,01
MBL 1 m (ng/ml)	1.327±1.566	3.770±1.860	2.455±1.999	< 0,01
MBL 3 m (ng/ml)	1.395±1.492	3.249±1.939	3.171±3.526	< 0,05
HbA1c basal (%)	4,0±0,4	4,1±0,4	4,3±0,4	ns
HbA1c 1 m (%)	4,4±0,4	4,5±0,6	4,9±0,4	< 0,05
HbA1c 3 m (%)	4,3±0,6	4,9±0,5	5,5±0,7	< 0,01
HOMA-R basal	16±8	23±14	32±23	ns
HOMA-R 1 m	13±7	21±10	21±14	ns
HOMA-R 3 m	11±6	20±10	24±14	< 0,01
Gruix CIM basal (mm)	0,62±0,23	0,76±0,23	0,69±0,32	ns
Gruix CIM 3 m (mm)	0,59±0,19	0,84±0,29	0,79±0,35	< 0,05
Masa VI (g/m <sup>2</sup> )	132±21	128±20	117±33	ns

$\pm 2029$ ,  $2602 \pm 2532$  ng/ml, pretrasplantament, un i tres mesos respectivament). A la Taula 1 es resumeix l'evolució de MBL, HbA1c, HOMA-R i gruix íntima-mitjana de l'artèria caròtida. Els pacients que presenten alteracions del metabolisme de la glucosa presenten nivells significativament més elevats de MBL respecte dels pacients no diabètics. Els nivells d'HbA1c i l'índex de resistència a la insulina (HOMA-R) són significativament més elevats en els pacients amb alteració del metabolisme de la glucosa als tres mesos del trasplantament. Les alteracions del metabolisme de la glucosa s'associen a un major gruix íntima-mitjana carotídia als tres mesos del trasplantament. No s'observen diferències significatives entre la massa del ventricle esquerra i el metabolisme de la glucosa.

## CONCLUSIONS

Els nivells de MBL s'associen a l'aparició d'alteracions del metabolisme de la glucosa posttrasplantament i les alteracions del metabolisme de la glucosa s'associen a un major gruix íntima-mitjana carotídi als tres mesos del trasplantament.

.....  
**Meritxell Ibernó Vilaró**

Servei de Nefrologia. Hospital de Bellvitge, Barcelona

## Convocatòria de Beques i Premis FCT-2008

### Convocatòria de beques per a la recerca de la FCT-2008

L'objectiu és fomentar la investigació científica en el trasplantament d'òrgans incorporant diferents persones en les àrees de recerca que avui estan en funcionament en els serveis amb unitat de trasplantament de Catalunya.

El nombre de beques que oferta i finança la FCT en l'actual convocatòria és de CINCO, amb el suport econòmic directe, per una d'elles, de la companyia ROCHE FARMA, SA, i per una altra, de NOVARTIS FARMACÈUTICA, SA. El període de gaudi de les beques s'iniciarà el gener de 2008 i finalitzarà el desembre del mateix any. La dotació de cada beca és de 15.000 € bruts, que es lliuraran directament als beneficiaris en quotes trimestrals de 3.750 €. Les sol·licituds han de presentar-se a la secretaria de la Fundació Catalana de Trasplantament abans del 30 d'octubre de 2007.

### Bases del premi al millor article publicat sobre trasplantament, convocat per la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i Balears i la FCT-2008

L'objectiu és premiar el millor article publicat sobre trasplantament, segons criteri del jurat, publicat a qualsevol revista científica espanyola o estrangera, en el període comprès entre l'1 de maig de 2006 i el 30 d'abril de 2007. Si l'article premiat ha estat redactat per diverses persones, el premi s'atorgarà al primer signant. El premi consisteix en una dotació de 1.500 € i en la concessió, durant una cerimònia solemne, 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 en la qual s'ha publicat l'article abans del 30 d'octubre de 2007 a la seu de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (c/ del Carme, 47, 08001 Barcelona; Tel. 934 120 598), indicant en el sobre que el remitent desitja participar en aquesta convocatòria.

### Convocatòria del premi a la millor ponència sobre trasplantament, atorgat per la FCT i la Reial Acadèmia de Medicina-2008

L'objectiu és premiar la millor ponència sobre trasplantament, segons criteri del jurat, presentada en qualsevol congrés realitzat a Espanya o a l'estranger, en el període comprès entre l'1 d'octubre de 2006 i el 30 de setembre de 2007. Si la ponència premiada ha estat elaborada per diverses persones, el premi s'atorgarà al primer signant. El premi comporta una dotació de 1.500 €. 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 2007, a la seu de la secretaria de la Fundació Catalana de Trasplantament.

## Més informació sobre aquestes bases de premis i convocatòries

Fundació Catalana de Trasplantament

Secretaria: Av. Diagonal, 407, 2n 2a, 08008 Barcelona. Tel. 93 200 33 71

Seu web: [www.fctransplant.org](http://www.fctransplant.org)

## Situació del pla estratègic 2005-2007 de l'OCATT

L'any 2006 es van detectar menys donants cadàver que en d'altres comunitats autònomes, a causa d'una disminució de la mortalitat global a Catalunya que és deguda als plans de prevenció dels Departaments de Salut i d'Interior de la Generalitat. No poden oblidar, però, que una causa directe és l'existència i permanència d'un percentatge elevat de negatives a la donació.

Paral·lelament, l'efectivitat en les donacions és alta, ja que Catalunya ostenta la xifra més alta de trasplantament renal, la qual es un referent de l'eficiència del procés de donació, des de l'avaluació fins a l'extracció i el trasplantament.

Però el fet és que, independentment de les variacions anuals, el nombre de donants cadàver està estancat, amb un petit increment del 9% (agost 2007). Aquesta situació, ja prevista des del 2004, va ser el punt de sortida i planificació del pla estratègic 2005-2007 de l'OCATT, aprovat pel CatSalut:

### 1. Accions destinades a disminuir les negatives.

S'inicia un estudi qualitatiu de l'activitat i els coneixements sobre la donació de tots els imaginaris socials de Catalunya que finalitzarà a finals del 2007.

**2. Implantació progressiva del programa de cor aturat a Catalunya** que es va iniciar amb cursos de formació per a tots els professionals sanitaris i no sanitaris implicats (hospitals, Servei d'Emergències Mèdiques [SEM], mossos d'esquadra, forenses, jutges...); l'establiment d'un acord entre el CatSalut (OCATT), l'Hospital Clínic i el SEM per l'aplicació d'una dinàmica operativa, i l'elaboració i seguiment d'un protocol d'actuació a través d'una comissió de seguiment.

L'activitat s'ha incrementat any rere any i en aquest moment l'isòcrona d'actuació organitzativa és de l'àrea de Barcelona i Baix Llobregat, amb una població de referència de 2,2 milions de persones

**3. Potenciament administratiu del trasplantament renal de viu** en els casos en què l'equip medicoquirúrgic ho consideri indicat amb la finalitat de reduir la llista d'espera.

**4. Aproximació de l'OCATT** i les seves funcions o àrees territorials en un programa de descentralització efectiva, amb resultats de més del 100% d'activitat en el primer pla pilot, amb un coordinador territorial al Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre en els darrers 14 mesos, i l'inici de la coordinació territorial de l'OCATT a la Regió Sanitària de Valls i Maresme des de juliol d'enguany on hi ha el propòsit d'incorporar nous centres extractors. El perfil dels coordinadors territorials escollits, la participació de la direcció i dels professionals dels centres hospitalaris autoritzats per l'extracció d'òrgans i teixits, i el suport incondicional dels delegats territorials de Salut en aquest projecte, han estat definitius a l'hora d'aconseguir l'èxit del pla.

Els resultats globals de Catalunya a 31 d'agost de 2007 respecte del mateix període de l'any 2006 han estat (Taula 1):

- Increment de donació real de cadàver: +5,88%.
- Increment de donació de viu en el trasplantament renal: 16% dels trasplantaments renals enfront del 13% del 2006.
- Increment del trasplantament en general: +22,64% (renal); +0% (hepàtic); +22,22% (cardíac); +34,78% (pulmonar); -12% (pancreàtic).

En aquest moment, l'OCATT i tots els estaments organitzatius de Catalunya estan treballant en l'aplicació de l'RD 1301/2006 sobre qualitat i seguretat en l'obtenció i trasplantament de cèl·lules i teixits.

Comparació de l'activitat de donació i trasplantament d'òrgans. Període gener-agost

Taula 1

	2006		2007		Variació
	n	%	n	%	
Negatives familiars <sup>(1)</sup>	36	18	52	22,0	+16
Negatives judicials <sup>(2)</sup>	1	4,7	4	13,8	+3
Donants vàlids	143		162		+19
Trasplantaments renals	265		325		+60
Trasplantaments hepàtics	138		138		0
Trasplantaments cardíacs	27		33		+6
Trasplantaments pulmonars	23		31		+8
Trasplantaments pancreàtics	25		22		-3

<sup>(1)</sup> El percentatge està calculat sobre el total d'entrevistes familiars realitzades en el període.

<sup>(2)</sup> El percentatge està calculat sobre el total de donants judicials del període.

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

**DIRECCIÓ:** Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

**COMITÈ DE REDACCIÓ:** Maria Jesús Félix, Frederic Oppenheimer 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

**REVISIÓ LINGÜÍSTICA I TRADUCCIÓ:** Àngels Gayetano

**PRODUCCIÓ:** Letramédica scp.  
Correu electrònic: 19515psh@comb.es

**REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:**

Fundació Catalana de Trasplantament  
Av. Diagonal, 407, 2n, 2a  
08008 Barcelona  
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

**web:** [www.fctransplant.org](http://www.fctransplant.org)



Dipòsit legal: B-12901-1999

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