

# Trasplament

NÚMERO 37 SEPTIEMBRE 2007

## Resultado Becas FCT-2006

Págs. 13-14

## Convocatorias Becas y Premios FCT-2008

Pág. 15

## Plan estratégico de la OCATT

Pág. 16

### EDITORIAL

## Riesgo cardiovascular, estatinas y trasplante

La muerte del paciente con un injerto funcionante es, junto con la nefropatía crónica del injerto, la principal causa de fracaso de los trasplantes renales a largo plazo. Entre las causas de mortalidad, las más frecuentes, superado el primer año del trasplante, son las complicaciones cardiovasculares. Son diversos los factores que han contribuido a incrementar la patología cardiovascular en la población trasplantada. En primer lugar, hay que señalar el progresivo incremento de edad de los receptores que, al igual que ocurre en la población general, se asocia con una elevada mortalidad cardiovascular. Paralelamente, el progresivo incremento de la edad de los donantes conlleva una mayor incidencia de disfunción renal crónica de los injertos. Como es sabido, la insuficiencia renal crónica, incluso cuando lo es en valores moderados, se asocia con un incremento de la mortalidad cardiovascular. Por último, es importante señalar que la patología cardiovascular afecta también de forma notable a pacientes jóvenes; de hecho, cuando se compara con la población general, el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular, en este grupo de pacientes, es significativamente más elevado que en los receptores de edad avanzada. En la población trasplantada, además de los factores de riesgo clásicos, hay que señalar la importancia de los llamados factores "emergentes", como la inflamación crónica, los trastornos del metabolismo óseo, etc. El empleo de fármacos hipolipemiantes es un aspecto fundamental en la prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares. Pero en los pacientes trasplantados, las estatinas podrían tener un beneficio adicional, independiente de su eficacia en el control lipídico. Se ha demostrado experimentalmente que las estatinas poseen un efecto inmunomodulador. A nivel clínico, algunos estudios apuntan hacia una reducción del riesgo de rechazo agudo. También se ha señalado un posible efecto protector de la nefropatía crónica del injerto. Actualmente existen diversos ensayos clínicos dirigidos a intentar demostrar el posible efecto beneficioso de las estatinas en los receptores de trasplante renal. De confirmarse, sería una excelente noticia para la población trasplantada. Pero no debemos olvidar que, independientemente de su acción inmunomoduladora, algunos de sus efectos pleiotrópicos sobre la patología cardiovascular (mejoría de la disfunción endotelial, incremento de la biodisponibilidad de óxido nítrico, propiedades antioxidantes o la inhibición de la respuesta inflamatoria) son también beneficiosos para el injerto renal.

### SUMARIO

#### TEMAS A REVISIÓN

Marcadores  
de riesgo cardiovascular  
en el trasplante de órganos..... 2

Papel de las estatinas  
en la modulación  
de la respuesta inmunológica..... 5

Trasplante de páncreas..... 8

#### RESULTADO BECAS FCT-2006

Modulación *in vitro* mediante  
siARN anti-CD40 y/o inhibición  
de mTOR de la interacción  
célula dendrítica-célula T  
tras hipoxia o aloestimulación  
en los mecanismos aloinmunes  
del trasplante renal ..... 13

Inflamación de bajo grado,  
ateromatosis y nefropatía  
crónica del trasplante ..... 14

#### CONVOCATORIAS

Convocatoria de Becas  
y Premios de la FCT-2008..... 15

#### OCATT

Situación del plan estratégico  
2005-2007 de la OCATT ..... 16

# Marcadores de riesgo cardiovascular en el trasplante de órganos

La enfermedad cardiovascular es más frecuente en los pacientes trasplantados renales que en la población general y tiene los mismos factores de riesgo, cuya detección y control permite una mejor prevención de dicho trastorno y una mayor supervivencia.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para muchos pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. La supervivencia del paciente trasplantado renal ha mejorado mucho en los últimos años, según datos del Registro de Malalts Renals de Catalunya (RMRC); actualmente, la supervivencia del paciente a los 10 años de seguimiento es de un 80,7% en el caso de donante cadáver y de un 92% en el caso de donante vivo. La mortalidad tiene lugar sobre todo en el primer año postrasplante y es inferior al 2% anual. El análisis de las distintas causas de mortalidad pone de manifiesto que la patología cardiovascular es la primera causa de mortalidad, generando alrededor del 50% de las muertes, seguida por los procesos infecciosos y las neoplasias.

La enfermedad cardiovascular es consecuencia de la aterosclerosis, un proceso multifactorial complejo y heterogéneo en el que intervienen en mayor o menor medida distintos factores que se conocen con distinta precisión. Los factores de riesgo clásicos incluyen hipertensión, dislipemia, obesidad y diabetes, pero no explican en su totalidad el elevado riesgo cardiovascular, por lo que se debe prestar mucha atención a otros factores de riesgo conocidos como “no clásicos” o “emergentes”, que ayudan a entender la compleja etiopatogenia de la aterosclerosis. Entre estos factores “emergentes”, cabe destacar el papel de la inflamación y el del metabolismo óseo. La disfunción del injerto renal es también un factor de riesgo cardiovascular independiente. Para finalizar, conviene señalar que el tratamiento inmunosupresor puede ser nefrotóxico y agravar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, para mejorar los resultados del trasplante a largo plazo, es menester individualizar la inmunosupresión y controlar al paciente en todos los estadios de su enfermedad renal (antes y durante el trasplante), procurando conseguir la normalización de los distintos factores de riesgo cardiovascular y un óptimo control de la función del injerto.

**La edad como factor de riesgo cardiovascular no modificable.** Dentro de los factores no modificables conviene destacar el papel que juega la edad en el desarrollo de la aterosclerosis. La edad media del paciente sometido a un trasplante renal se ha estado incrementando de manera progresiva en los últimos años. Según los datos del RMRC, la edad media en el año 2004 fue de 50,9 años. Además, hay que tener en cuenta que si bien el 89% de la población trasplantada renal en Cataluña tiene entre 15 y 44 años, el 4,6%

de los pacientes ya tienen más de 74 años. Los pacientes de mayor edad presentan una mayor comorbilidad asociada, pues en esa etapa de la vida se observa una mayor prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión, inflamación crónica, peor función renal y mayor

aterosclerosis preclínica. De todos modos, mediante la realización de un estudio pretrasplante detallado y una buena selección de los receptores, el trasplante renal continúa constituyendo una opción terapéutica muy interesante para los pacientes añosos. De hecho, en un estudio reciente se pone de manifiesto que los pacientes de más de 70 años, a pesar de presentar diabetes *mellitus* e hipertensión arterial, ostentan una menor mortalidad que los pacientes de la misma edad que permanecen en lista de espera.

## FACTORES DE RIESGO “CLÁSICOS”

Del análisis de los datos del RMRC se desprende que los pacientes trasplantados renales poseen un elevado riesgo cardiovascular, pues presentan una elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular “clásicos”. La hipertensión, la dislipemia y la diabetes están presentes en el 78,3, el 49,5 y el 11,5% de los trasplantados renales con función conservada, respectivamente, según datos del año 2004. La enfermedad cardiovascular –entendida como la presencia de alguna de las siguientes patologías: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica– está presente en el 25,5%, y la obesidad afecta al 15,7% de la población trasplantada renal de Cataluña.

En la aparición de muchos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos desempeña un papel importante el tratamiento inmunosupresor que se utiliza para el mantenimiento del injerto. Por tanto, es necesario individualizar la inmunosupresión, conocer sus efectos secundarios, identificarlos y controlarlos para evitar el impacto negativo del tratamiento farmacológico.

**Hipertensión.** En el estudio de la hipertensión del paciente trasplantado renal, se observa que las principales causas son el tratamiento inmunosupresor (corticoides y anticalcineurínicos), los factores relacionados con el injerto renal (estenosis de la arteria, disfunción del injerto) y la obesidad. A pesar de que existe en el mercado una amplia variedad de fármacos hipotensores, el control de la hipertensión, hasta conseguir valores de tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mmHg y de tensión arterial diastólica (TAD) < 90 mmHg, resulta complejo. Un estudio reciente de Opelz y colaboradores pone de manifiesto que, en una población de 24.404 trasplantados renales, a pesar de que más del 80% de los pacientes recibía tratamiento hipotensor, un 30% de ellos no disponía de un buen control de la TAS (< 140 mmHg). Este mismo estudio pone de manifiesto que el control

constante y permanente de la TAS a lo largo del tiempo reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular, sobre todo en la población más joven (< 55 años de edad).

**Dislipemia.** Entre los factores que favorecen la dislipemia en el paciente trasplantado, cabe destacar el tratamiento inmunosupresor (corticoides, ciclosporina, sirolimus y everolimus), la disfunción del injerto renal (disminución del aclaramiento de creatinina y presencia de proteinuria), la asociación de diabetes y obesidad, así como los malos hábitos dietéticos. Teniendo en cuenta que los factores de riesgo tienen un efecto constante y progresivo sobre la pared vascular, hay que controlar y tratar los distintos factores de riesgo cardiovascular en todos los estadios de la enfermedad renal. Es importante señalar la relevancia de la dislipemia en el receptor antes del trasplante renal, es decir, la situación previa del receptor. Booh y colaboradores demuestran que los pacientes con un mejor perfil lipídico antes del trasplante (colesterol total < 5,5 mmol/l) presentan una supervivencia a los 10 años después del trasplante mejor que aquellos pacientes que tienen unas mayores concentraciones de colesterol sérico (78% frente a 59,5%). Además, Holdaas y colaboradores demuestran la importancia del tratamiento de la dislipemia en el postrasplante. Tras la administración de 80 mg/día de fluvastatina, y después de un seguimiento de 6,7 años, el

estudio evidencia que el control de la dislipemia no modifica la mortalidad total ni la pérdida del injerto renal, pero sí reduce la incidencia de episodios cardiovasculares en un 21%, así como la mortalidad cardiovascular en un 29%.

**Diabetes mellitus.** La diabetes *mellitus de novo* después del trasplante (DMPT) es una complicación mayor del trasplante renal que influye sobre la supervivencia del injerto y del paciente. Entre los factores de riesgo que favorecen la aparición de DMPT debemos destacar unos factores no modificables (antecedentes familiares, edad, sexo, raza, enfermedad renal primaria) y una serie de factores que sí pueden modificarse (tratamiento inmunosupresor, obesidad, infecciones, inflamación y adipocitocinas).

La incidencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa varía mucho en función de los criterios que se utilizan para su diagnóstico. Actualmente se recomienda realizar el diagnóstico según los criterios de la American Diabetes Association (ADA). A pesar de que la prevalencia de alteraciones de la glucosa es mayor cuando se realiza el diagnóstico en función del resultado del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), en estudios recientes se sugiere que el TTOG es, probablemente, el mejor instrumento para evaluar las alteraciones del metabolismo de la glucosa. Es importante conocer e identificar las alteraciones de la glucosa precozmente, pues un estudio reciente demuestra que una glucemia

superior a 100 mg/dl en el primer mes de seguimiento después del trasplante renal puede permitir la identificación de los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar una diabetes *de novo* postrasplante, así como asociarse a un mayor riesgo de patología cardiovascular. Varios trabajos demuestran que la DMPT es un importante factor de riesgo cardiovascular e incluso un predictor de patología y mortalidad cardiovascular a largo plazo.

**Obesidad.** Aunque la obesidad se ha asociado con una mejoría de la supervivencia en los pacientes en hemodiálisis, su efecto en los pacientes trasplantados renal es distinto. La prevalencia de obesidad después del trasplante renal es elevada. El análisis de 2.691 pacientes del RMRC realizado en el año 2003 demuestra que los factores de riesgo que influyen en la aparición de obesidad después del trasplante renal son: edad, sexo (femenino), una mejor función renal (filtrado glomerular > 60 ml/min) y presencia de obesidad pretrasplante. Es bien conocido que la obesidad se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes) y que puede estar involucrada en la disfunción del injerto renal. Probablemente, la asociación de distintos factores de riesgo favorece una elevada prevalencia de

síndrome metabólico, hecho que conlleva, por tanto, un peor perfil de riesgo cardiovascular de nuestra población. Es necesario el control clínico de la obesidad mediante dieta, ejercicio y reducción de la dosis de esteroides para intentar frenar la ganancia de peso y mejorar el perfil de riesgo cardiovascular.

**Se debe prestar mucha atención a los factores de riesgo conocidos como “no clásicos” o “emergentes”, que ayudan a entender la compleja etiopatogenia de la aterosclerosis.**

síndrome metabólico, hecho que conlleva, por tanto, un peor perfil de riesgo cardiovascular de nuestra población. Es necesario el control clínico de la obesidad mediante dieta, ejercicio y reducción de la dosis de esteroides para intentar frenar la ganancia de peso y mejorar el perfil de riesgo cardiovascular.

**FACTORES DE RIESGO “EMERGENTES”**

**Inflamación.** La inflamación desempeña un papel en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Algunos marcadores hemostáticos y de inflamación son considerados actualmente factores de riesgo cardiovascular independientes. Aunque no posee especificidad diagnóstica, la medida de las concentraciones séricas de las proteínas de fase aguda es importante porque refleja la presencia y la intensidad del proceso inflamatorio. La inflamación que acompaña al paciente renal está favorecida por distintos factores: descenso del filtrado glomerular, comorbilidad (diabetes, obesidad), tratamientos coadyuvantes, etc. En la literatura hay datos que demuestran que el paciente en hemodiálisis presenta una elevada prevalencia de inflamación y estrés oxidativo y que esto se ha asociado con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. En estudios recientes se ha puesto de manifiesto que tras el trasplante y gracias a la mejoría que se consigue en la función renal, disminuyen la inflamación crónica y el estrés oxidativo relacionado con la uremia, un hecho que podría contribuir a mejorar el perfil de

riesgo cardiovascular y, por tanto, la supervivencia. Un estudio realizado en trasplantados renales con función renal estable demuestra que, a los ocho años de seguimiento, los pacientes con peor estado inflamatorio ( $\text{PCR} \geq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) presentan un mayor riesgo de mortalidad.

**Homocisteína.** La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se forma durante el metabolismo de la metionina. Hay estudios que indican que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis. Entre los factores que favorecen la hiperhomocisteinemia se encuentran la edad, el sexo, el uso de medicamentos y la función renal, así como las concentraciones séricas y tisulares de ácido fólico y vitaminas. Se ha estimado que la hiperhomocisteinemia es prevalente en el 5% de la población general y en el 13-47% de los pacientes con patología vascular aterosclerótica sintomática. Un estudio reciente realizado en pacientes trasplantados renales con aclaramiento de creatinina  $> 30 \text{ ml/min}$  pone de manifiesto que los pacientes con hiperhomocisteinemia ( $\text{Hcy} > 12 \mu\text{mol/l}$ ) son los que tienen una peor supervivencia a los seis años de seguimiento.

#### **Metabolismo óseo y hiperparatiroidismo.**

En distintas observaciones clínicas se ha sugerido la existencia de una relación entre las calcificaciones vasculares y las alteraciones óseas. En el Framingham Heart Study, la progresión de las calcificaciones de la aorta abdominal se correlacionaba con la magnitud de pérdida de masa ósea. La lesión aterogénica que favorece la calcificación vascular es un proceso activo que está regulado por una amplia variedad de genes y proteínas, muchas de ellas incluidas directamente en el metabolismo mineral y óseo. Existen varios trabajos que relacionan directamente las alteraciones séricas de calcio, fósforo y PTH con la morbimortalidad de los pacientes renales. En un estudio reciente se demuestra que la reducción de las concentraciones de PTH después del trasplante renal se correlaciona directamente con una disminución del grosor íntima-media carotídeo y, por tanto, con una mejoría de la aterosclerosis preclínica.

**Osteoprotegerina.** La osteoprotegerina es una citocina reguladora de la osteoclastogénesis y constituye, asimismo, un marcador de riesgo cardiovascular. En estudios realizados en la población general y en pacientes trasplantados se demuestra que unos elevados niveles séricos de osteoprotegerina se asocian con un mayor porcentaje de calcificaciones a nivel aórtico y coronario, un fenómeno que indica que la osteoprotegerina podría estar involucrada en la patogénesis de las calcificaciones vasculares.

#### **ANEMIA Y FUNCIÓN RENAL**

**Anemia.** La prevalencia de anemia en el paciente trasplantado es elevada, y en ocasiones puede ser 10 veces superior

a la de la población general. A pesar de que su etiopatogenia es multifactorial (déficit de hierro, utilización de IECA, tratamiento inmunosupresor, etc.) en su aparición desempeña un papel muy importante la disfunción del injerto. La anemia es un factor de riesgo cardiovascular que puede favorecer la hipertrofia ventricular izquierda, el aumento del grosor íntima-media carotídeo y la lesión vascular, contribuyendo de este modo en el desarrollo de un peor perfil cardiovascular y en un incremento de la morbimortalidad. El estudio de Djamali y colaboradores demuestra que la presencia de acontecimientos cardiovasculares a los seis meses del trasplante en una población de pacientes diabéticos fue un 35% menor en los sujetos con un hematocrito superior al 30% que en aquellos que presentaban un hematocrito más bajo.

**Disfunción del injerto.** Conseguir una excelente función renal es uno de los objetivos primordiales en el trasplante renal. A pesar de que son muchos los factores que intervienen en el funcionamiento del injerto renal, conviene destacar el papel fundamental que poseen las características del receptor y del donante, el tiempo de

**Para conseguir unos excelentes resultados en el trasplante de renal es necesario identificar y controlar todos los factores de riesgo cardiovascular que pueda presentar el paciente.**

isquemia fría, la presencia de necrosis tubular aguda, la aparición de rechazo agudo, la nefropatía crónica del injerto y la pauta inmu-

nosupresora de inducción y mantenimiento que se utiliza. Es bien conocido que la insuficiencia renal constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente. En estudios realizados en la población general se ha demostrado que una disminución del filtrado glomerular de  $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  se asocia con un aumento del 6-10% del riesgo cardiovascular. Esta observación puede extrapolarse a los pacientes trasplantados renales. En el estudio ALERT, el análisis de la creatinina sérica como factor de riesgo cardiovascular revela que cada aumento de  $100 \mu\text{mol/l}$  de la creatinina sérica se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad global ( $\text{RR } 2,12; p = 0,0001$ ) y cardiovascular ( $\text{RR } 2,29; p < 0,0001$ ). La presencia de proteinuria es un factor directamente relacionado con la función del injerto que debe identificarse y controlarse. La proteinuria está presente en el 20-40% de los pacientes trasplantados renales con riñón funcionante. Estudios epidemiológicos indican que la proteinuria es un potente predictor de enfermedad cardiovascular, comparable a la hipertensión, la dislipemia o el sexo masculino. De hecho, la proteinuria es un marcador de disfunción endotelial relacionado con el proceso aterosclerótico. Roodnat y colaboradores demuestran que los pacientes trasplantados renales con proteinuria ostentan una tasa de mortalidad dos veces superior a aquellos pacientes que no presentan este parámetro analítico.

.....  
**Beatriz Bayés**

Servicio de Nefrología, Unidad de Trasplante Renal, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el beneficio clínico ampliamente aceptado de los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa es su capacidad para reducir la síntesis de colesterol. Sin embargo, por el hecho de que el mevalonato no es únicamente el precursor del colesterol, sino también de muchos compuestos isoprenoides no esteroideos, que tienen un papel muy relevante en diversas funciones celulares, la inhibición de la HMG-CoA reductasa puede derivar en efectos pleiotrópicos.

De hecho, conocemos que muchas proteínas de membrana sufren modificaciones translacionales como consecuencia de su unión covalente a los grupos isoprenoides derivados del mevalonato. Estas proteínas intervienen en numerosos e importantes procesos celulares, como son: la señalización celular, el desarrollo de la inflamación, la diferenciación y proliferación linfocitaria y la regulación del transporte. Este hecho nos permite comprender que las estatinas poseen otras propiedades farmacológicas no relacionadas con su efecto hipolipemiante que pueden ser de gran interés en la terapéutica clínica de la autoinmunidad y la inmunosupresión.

## TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y EFECTOS ADVERSOS

Actualmente, el tratamiento inmunosupresor, basado usualmente en diferentes combinaciones de fármacos (inhibidores de la calcineurina A con inhibidores de la actividad mTOR o antimetabolitos y/o anticuerpos), permite prevenir con notable eficacia los episodios de rechazo agudo, pero sigue siendo una asignatura pendiente la seguridad y eficacia de este tratamiento a largo plazo. Algunos de estos fármacos poseen un efecto de nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión, hiperlipidemia y alteraciones del metabolismo de la glucosa. La hiperlipidemia es una de las complicaciones metabólicas más frecuentes en los receptores de órganos sólidos, en especial de corazón o riñón; actualmente es bien reconocida su implicación en los mecanismos moleculares causantes de la disfunción endotelial e hiperplasia de la íntima que caracterizan la aparición de la enfermedad vascular del injerto (en el trasplante cardíaco) y la nefropatía crónica del injerto (en el trasplante renal). Factores tales como la dieta rica en grasas saturadas, la predisposición genética y el tratamiento con inmunosupresores (sirolimus, everolimus, ciclosporina, prednisona y tacrolimus) influyen en la aparición de hiperlipidemia. Por otra parte, este incremento de colesterol y/o de triglicéridos es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden que favorece la aparición de enfermedad arterioesclerótica. En el trasplante renal, la enfermedad cardiovascular representa la primera causa del fallecimiento del paciente a largo plazo. Como consecuencia de todo ello, más del

# Papel de las estatinas en la modulación de la respuesta inmunológica

Diversas investigaciones han puesto de manifiesto que las estatinas, además de su conocido efecto hipolipemiante, tienen otras propiedades farmacológicas que pueden resultar de gran interés en la terapéutica clínica de la autoinmunidad y la inmunosupresión.

80% de los pacientes trasplantados renales y cardíacos precisarán de tratamiento hipolipemiante con estatinas para su control. Esta combinación de fármacos inmunosupresores e hipolipemiantes genera la necesidad de conocer *in vivo* el efecto inmunomodulador de las estatinas.

## PAPEL DE LAS ESTATINAS EN EL TRASPLANTE RENAL

En los últimos años, en el área de investigación de trasplantes de órganos sólidos, ha cobrado interés el estudio de los mecanismos de acción de las estatinas –independientes del efecto hipolipemiante– que permitan explicar la reducción de la incidencia de la enfermedad vascular del injerto (EVI), de especial interés en trasplante cardíaco, así como la del rechazo agudo y crónico.

Diversos estudios de la década de 1990 evidenciaron la capacidad de la simvastatina para inhibir la síntesis de ADN activada por mitógenos en linfocitos B o disminuir la liberación de las citocinas TNF-alfa e IL-6. Estudios *in vitro* actuales han corroborado el efecto inmunomodulador de las estatinas mediante ensayos farmacodinámicos que demuestran su potencial para inhibir la proliferación linfocitaria o bien disminuir la secreción de citocinas.

En el caso de la pravastatina, un estudio realizado por Kobashigawa y colaboradores en 97 receptores de trasplante cardíaco que recibían triple terapia inmunosupresora con ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA) y prednisona (Pred) demostró que en el grupo de pacientes tratados con esta estatina ( $n = 47$ ) se observa una menor incidencia de rechazo agudo. De todas formas, no se hipotetizó el mecanismo de acción mediante el cual ejercía su efecto la pravastatina.

Por otra parte, los primeros estudios en pacientes trasplantados renales tratados con estatinas e inmunosupresores mostraron una significativa menor incidencia de rechazo, aunque ninguno de ellos evaluó si este efecto fue por el efecto inmunomodulador de las estatinas o por potenciación de la inmunosupresión convencional. El primero de ellos fue un estudio

realizado por Tuncer y colaboradores en que la introducción temprana de simvastatina o pravastatina en pacientes trasplantados renales ( $n = 57$ ) con terapia inmunosupresora que consistía en ciclosporina, azatioprina y corticosteroides disminuía la incidencia de episodios de rechazo agudo. En el segundo, Katznelson y colaboradores obtuvieron idénticas conclusiones también en un estudio en 48 pacientes trasplantados renales tratados con ciclosporina y prednisona que recibían concomitantemente pravastatina. Sin embargo, estudios posteriores de

trasplante renal de Kasiske, Holdaas y Sahu no obtuvieron conclusiones similares.

Merece especial mención el estudio multicéntrico ALERT, en el que se incluyeron 1.050 pacientes receptores de riñón y en entre cuyos objetivos figuraban evaluar el efecto del tratamiento hipolipemiante con estatinas en la supervivencia del injerto, la disminución de riesgo cardiovascular y la supervivencia del paciente trasplantado. En este caso, tampoco se obtuvo una diferencia significativa en la supervi-

## MECANISMOS DE ACCIÓN INMUNOMODULADORA DE LAS ESTATINAS

Recientemente se han evaluado los posibles mecanismos de acción mediante los cuales las estatinas pueden ejercer su efecto inmunomodulador. En primer lugar, cabe destacar los resultados obtenidos por Mach y colaboradores en una serie de estudios en pacientes con riesgo de sufrir problemas coronarios tratados con estatinas. Estos resultados demuestran que las estatinas presentan una actividad antiinflamatoria importante en la prevención del riesgo cardiovascular y en el tratamiento de la aterosclerosis, bien sea por efecto directo o porque disminuyen la síntesis de proteína C reactiva (PCR) en el hepatocito. Según estos estudios, en los pacientes tratados con pravastatina, simvastatina y atorvastatina se observó una mejor evolución clínica y menor riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con niveles inferiores de PCR, independientemente de los niveles de LDL-colesterol.

Otro efecto no hipolipemiante de las estatinas descrito por Mach y colaboradores es el de su actividad inmunomoduladora. Tras unas experiencias *in vitro* en las que se incubó células presentadoras de antígeno conjuntamente con estatinas, pudo comprobarse que las estatinas ejercen un efecto modulador de la respuesta inmune al inhibir de manera significativa y dosis dependiente la expresión de las moléculas MHC-II inducida por IFN gamma, inhibiendo la presentación antigénica y, por tanto, la activación de las células T. Estos datos sugieren que las estatinas pueden ser utilizadas en la práctica clínica no únicamente como hipolipemiantes, sino que debe considerarse su potencial antiinflamatorio e inmunosupresor en pacientes trasplantados de órganos sólidos.

Por otra parte, Weitz-Schmidt y colaboradores observaron que las estatinas también pueden modificar la respuesta inflamatoria mediante su adhesión a un *locus* de la integrina principal beta-2 (también conocida como antígeno-1 función-asociado a linfocito o integrina LFA-1) que hasta la fecha era desconocido y que ha sido bautizado como "*lovastatin site*" (L-site). En las células T, la alfa-1 beta-2 integrina participa en el desarrollo de la respuesta inmune interviniendo en los procesos de adhesión linfocitaria endotelial y de contacto entre los linfocitos y las células accesorias; así pues, es una pieza clave en la fisiopatología de la inflamación y las enfermedades autoinmunes. Por ello, su inhibición producida por la actividad antiinflamatoria de las estatinas puede desempeñar un papel modulador en la respuesta inmune. Una vez más, las estatinas muestran otro mecanismo de acción inmunomoduladora independiente de su acción hipolipemiante.

Sobre la base de los resultados de estos primeros estudios, podemos decir que no existe un claro conocimiento respecto a los mecanismos de acción mediante los cuales las estatinas pueden actuar como inmunomoduladores de la respuesta inmune. Por otra parte, su potencial inmunosupresor, por efecto directo o potenciando el efecto de los inmunosupresores convencionales, o ambos, es una realidad que nos obliga a tener muy presente su aplicabilidad en clínica y, de manera muy especial, en el tratamiento inmunosupresor de pacientes trasplantados de órganos sólidos.

vencia del injerto en aquellos pacientes que recibían concomitantemente estatinas e inmunosupresión, pero en ningún momento se evaluó el efecto inmunomodulador de las estatinas en la respuesta inmune de estos pacientes frente al órgano trasplantado.

De hecho, ninguno de estos estudios previos ha analizado el efecto inmunomodulador de las estatinas mediante la valoración de biomarcadores en pacientes tratados, y por tanto, su aportación al grado de inmunosupresión alcanzado en pacientes trasplantados.

En franca controversia con los resultados obtenidos en el estudio ALERT, una evaluación posterior realizada por Masterson y colaboradores, en que se analizó retrospectivamente los resultados obtenidos en 77 pacientes con trasplante renal con un régimen inmunosupresor de ciclosporina A, micofenolato mofetil y prednisona, demostró una menor incidencia de nefropatía crónica en los pacientes con tratamiento que incluía estatinas. La rápida inclusión de los pacientes en el estudio tras el trasplante para iniciar el tratamiento con estatinas, durante unas cinco semanas, ofrecería una explicación a tal diferencia en los resultados, dado que la mediana de tiempo en el caso del estudio ALERT fue de 4,5 años.

### MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

En la actualidad, existe una notable conciencia sobre la necesidad de adquirir y aplicar nuevos conocimientos que nos permitan un tratamiento inmunosupresor personalizado. Uno de los pilares de esta terapia es la monitorización adecuada del tratamiento inmunosupresor.

Las terapias personalizadas son la respuesta para mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento inmunosupresor y únicamente pueden conseguirse si realizamos una monitorización combinada de las concentraciones de los fármacos (farmacocinética) así como del efecto que estos producen (farmacodinamia). Estudios precedentes han puesto de manifiesto que este tipo de monitorización, basada en la concentración del fármaco y en el grado de inhibición de la actividad de las enzimas diana, la síntesis de interleucinas y la proliferación linfocitaria, permite conocer mejor el grado de inmunosupresión alcanzado en cada paciente y, por ello, ajustar las dosis según necesidades de cada individuo.

Es indiscutible que en los últimos años la monitorización farmacocinética y farmacodinámica ha tenido un papel muy relevante en el desarrollo de nuevos fármacos, en el mayor conocimiento de las interacciones que se producen entre los diversos fármacos inmunosupresores y en la mejora de

los márgenes terapéuticos previamente establecidos para cada medicamento.

Los resultados obtenidos en diversos proyectos de investigación sobre la monitorización farmacocinética y farmacodinámica de los inhibidores de la calcineurina A (ICNs), el micofenolato mofetil (MMF) y los inhibidores de la mTOR han permitido una utilización más racional de estos medicamentos en los pacientes trasplantados.

Diversos estudios *in vitro* y experimentales demuestran que se establece una correlación significativa y directamente proporcional entre la concentración del fármaco y el grado de inhibición de los diferentes marcadores biológicos del efecto inmunosupresor evaluados (inhibición de la proliferación de las células T, de la síntesis de interleucinas o de la expresión de receptores específicos de membrana). Sin embargo, esta estrecha correlación entre la concentración del fármaco y el efecto inmunosupresor observado es más débil en pacientes trasplantados tratados crónicamente, siendo de destacar que en algunas ocasiones los marcadores farmacodinámicos se relacionan mejor con la evolución clínica del paciente.

Debido a la gran trascendencia clínica que puede tener el efecto inmunomodulador de las estatinas en el efecto final del grado de inmunosupresión, bien sea mediante mecanismos específicos de estos fármacos o por potenciación del efecto de los medicamentos inmunosupresores convencionales, creemos que un mayor conocimiento de lo que realmente sucede en un paciente trasplantado nos permitiría mejorar la eficacia y sobre todo la seguridad del tratamiento inmunosupresor (prevenir una inmunosupresión excesiva que produzca toxicidad).

### CONCLUSIONES

Teniendo conocimiento de los resultados obtenidos, los estudios sobre el efecto inmunomodulador de las estatinas en pacientes trasplantados son necesarios para conocer las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos agentes con los fármacos inmunosupresores. De este modo, se podría estudiar la correlación entre las concentraciones de fármacos (inmunosupresor y estatina), parámetros farmacodinámicos y evolución clínica de los pacientes (prevención de rechazo y efectos adversos) que permitiría evaluar finalmente el papel diferencial de las estatinas en inmunosupresión.

.....  
**David Guillén, Olga Millán y Mercè Brunet**  
 Laboratorio de Farmacología y Toxicología (CDB),  
 Hospital Clínic, Barcelona

# Trasplante de páncreas

Desde que hace algo más de 40 años se realizara el primer trasplante de páncreas, esta opción terapéutica, destinada básicamente a pacientes con diabetes *mellitus* muy avanzada, ha ido haciéndose cada vez más frecuente y ofrecido mejores resultados, aunque algunas complicaciones graves siguen limitando la supervivencia del injerto y la del paciente trasplantado.

## ANTECEDENTES

En diciembre de 1966, R. Lillehei y W. Kelly realizaron el primer trasplante de páncreas vascularizado en la Universidad de Minnesota. Después de décadas de controversia sobre la validez del trasplante de páncreas, este procedimiento ha sido finalmente aceptado como tratamiento de elección para un grupo de pacientes afectados de diabetes *mellitus* (DM) tipo 1. Una marcada disminución de las complicaciones quirúrgicas tras la mejoría de la técnica, así como de los episodios de rechazo agudo con la introducción de nuevos y más potentes fármacos inmunosupresores, ha permitido reducir la elevada morbimortalidad que inicialmente se asociaba a este trasplante. En la actualidad, no existe ninguna forma ni pauta de administración de insulina que permita obtener un control glucémico tan correcto como el observado con el trasplante de páncreas. Un injerto pancreático funcional es capaz de producir insulina en función de las demandas metabólicas de cada paciente, estableciendo un estado euglucémico que permite alcanzar unos valores normales de hemoglobina glucosilada.

El trasplante de páncreas se está realizando en tres circunstancias: a) pacientes afectados de DM e insuficiencia renal crónica, también candidatos a un trasplante de riñón. Estos pacientes reciben generalmente un trasplante simultáneo de riñón y páncreas (SPK), con injertos procedentes de un mismo donante; b) pacientes afectados de DM sometidos a tratamiento inmunosupresor por haber recibido un trasplante de riñón, ya sea de donante vivo emparentado o donante cadáver, y que presentan una función renal correcta (PAK), y c) pacientes con DM con función renal preservada pero que sufren episodios hipoglucémicos graves que llevan a la pérdida de conciencia de forma repetida (PTA). La modalidad más frecuente es el SPK (80%), seguida por el PAK (14%) y del PTA (6%). El trasplante de páncreas con injerto procedente de donante vivo es también factible. No obstante, el carácter no urgente del trasplante, unido a la necesidad de una cirugía no exenta de riesgos despreciables en el donante, hacen que las indicaciones sean muy limitadas. Son pocos los centros que lo realizan, y aunque se ha observado que la incidencia de rechazo agudo es inferior, la de fallos técnicos parece ser similar a la del trasplante de donante cadáver.

## INDICACIONES

Al igual que ocurre con el trasplante de cualquier otro órgano sólido, el trasplante de páncreas implica la realización de una cirugía, no exenta de riesgo, así como la administración de un tratamiento inmunosupresor de forma mantenida. Por ello, las indicaciones del trasplante no se extienden a todo el colectivo de pacientes diabéticos, sino que se centran en un grupo seleccionado de ellos.

### Trasplante simultáneo de riñón y páncreas (SPK)

Las indicaciones para el trasplante combinado incluyen fundamentalmente a pacientes afectados de una DM que, a consecuencia de su enfermedad, han desarrollado una insuficiencia renal y son también candidatos a un trasplante de riñón. Otros parámetros a valorar serán: la edad, el tipo de DM y el estado de las complicaciones diabéticas.

**Edad.** Inicialmente sólo eran aceptados para trasplante los pacientes con una edad inferior a 45 años. Posteriormente, y tras la mejoría de los resultados, este límite se amplió a los 50 años, y por lo general es el que se sigue manteniendo, a pesar de que en EEUU, según datos obtenidos del 2006 Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) Annual Report, el número de candidatos añosos (50-64 años) en las listas de espera para este tipo de trasplante se ha incrementado del 7% en 1996 al 20% en el año 2005. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el trasplante de páncreas se ha venido realizando con injertos procedentes de donantes jóvenes (< 45 años). La mayor incidencia de trombosis del injerto, fístulas anastomóticas o duodenales, relaparotomías, así como pancreatitis e infecciones descritas en receptores de un páncreas de más edad, así lo aconsejaron. Actualmente, es habitual aceptar donantes de hasta 50 años (fundamentalmente cuando la causa de la muerte no ha sido de origen vascular) pero, hasta que no se considere la aceptación de donantes más añosos, parece razonable que la edad del receptor sea uno de los factores a valorar antes de establecer la indicación de este trasplante.

**Tipo de DM.** El trasplante de páncreas está indicado fundamentalmente en la DM tipo 1. Recientemente, se ha observado que algunos pacientes con DM tipo 2 (edad < 50 años, IMC < 30, necesidad de tratamiento con insulina y niveles bajos de péptido C) podrían también beneficiarse del mismo. Sólo representan el 6% del total de los trasplantes realizados en los últimos años y, aunque los resultados a corto plazo parecen satisfactorios y superponibles a los obtenidos en la DM tipo 1, se hace imprescindible una mayor experiencia para valorar en un futuro los beneficios que el trasplante puede aportar a este colectivo.

**Estado de las complicaciones diabéticas.** La presencia y gravedad de estas complicaciones en el momento en que el paciente es estudiado para trasplante es otro de los parámetros a valorar. La vasculopatía grave es la que más puede condicionar la decisión. A pesar de que en ocasiones las contraindicaciones para SPK o trasplante de riñón aislado pueden ser las mismas desde el punto de vista de la enfermedad cardiovascular, la implantación de dos órganos requiere una cirugía mayor, un tiempo de anestesia más prolongado y una mayor probabilidad de presentar algún tipo de complicación o de requerir una reintervención quirúrgica. Por otra parte, la presencia de calcificaciones graves en los vasos ilíacos, donde habitualmente se realizan las anastomosis vasculares de los órganos, así como la existencia de una vasculopatía periférica grave, puede permitir, desde el punto de vista técnico, la implantación de un injerto, aunque puede hacer desaconsejable la implantación de los dos. En estos casos, siempre se da prioridad al trasplante renal.

Otras complicaciones secundarias a la diabetes, como la retinopatía y neuropatía, a pesar de que acostumbra a estar siempre presentes, raramente representan, por sí solas, una contraindicación para el trasplante. No obstante, deberán ser valoradas en el conjunto del paciente, ya que tanto la amaurosis como la disfunción grave del sistema nervioso autónomo han sido comunicadas como factores de mal pronóstico. Por ello, antes de establecer la indicación para trasplante de riñón-páncreas o riñón aislado, se deberá realizar un estudio completo de los posibles candidatos y valorar de forma individualizada las ventajas e inconvenientes que cada tipo de trasplante puede aportar.

#### **Trasplante de páncreas en pacientes con un trasplante de riñón previo (PAK)**

Las indicaciones en cuanto a edad, tipo de DM y estado vascular del receptor serían las mismas que para el SPK, pero el receptor deberá de ser portador de una función renal estable. El incremento de dosis de los inmunosupresores, sobre todo de fármacos nefrotóxicos, podría empeorar la función del injerto, o incluso, si el paciente ya es portador de una afectación crónica, desencadenar una pérdida precoz del mismo. Se aconseja el trasplante en pacientes con un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/mn.

Esta modalidad de trasplante ha ido en aumento en los últimos años. La supervivencia del injerto pancreático es sólo algo inferior a la que se obtiene con el SPK. Además, a diferencia de lo que ocurre con el PTA, en estos pacientes no se plantea el dilema de la insulina o el tratamiento inmunosupresor, ya que, por su condición de trasplantados, todos lo reciben.

Se considera fundamentalmente indicado en: pacientes candidatos a un trasplante de páncreas y que por algún motivo, en su momento, fueron trasplantados sólo de riñón; pacientes con un trasplante previo fallido; o bien, pacientes que tienen la oportunidad de trasplantarse de un riñón procedente de donante vivo emparentado. Esta última opción tiende a incrementarse.

Aunque la realización de un trasplante de los órganos en dos tiempos tiene sus inconvenientes –puesto que el paciente deberá de ser sometido a dos cirugías–, el hecho de poder trasplantarse con un riñón procedente de un donante vivo ofrece al paciente la oportunidad de liberarse o incluso de evitar el tratamiento sustitutivo con diálisis, así como de la agravación del estado general y la repercusión que dicho tratamiento conlleva sobre las complicaciones diabéticas.

#### **Trasplante de páncreas aislado (PTA)**

El trasplante de páncreas aislado en diabéticos no portadores de una insuficiencia renal, con pocas o ninguna otra complicación secundaria, sería teóricamente el trasplante ideal. Este grupo de receptores sería el que podría beneficiarse en mayor medida de los efectos positivos de dicho trasplante, al poder prevenir la aparición de las complicaciones secundarias gracias a un control metabólico temprano. No obstante, su realización sigue siendo debatida. Se considera que el riesgo de la intervención, así como el de la inmunosupresión a la que el paciente deberá ser sometido de por vida, no justifica las hipotéticas ventajas del trasplante. De todas formas, está todavía por demostrar si tiene más riesgo un trasplante precoz y una inmunosupresión de por vida o bien la aparición de las complicaciones de la enfermedad.

En la actualidad, los resultados obtenidos con el PTA son algo inferiores a los del PAK y el SPK. La incidencia de complicaciones técnicas (fundamentalmente trombosis del injerto) es algo superior a la de las otras modalidades de trasplante. También la incidencia de rechazo agudo es más elevada. Por ello, las indicaciones siguen siendo más restrictivas.

Estaría fundamentalmente indicado en pacientes portadores de una diabetes lábil, que precisan de repetidos ingresos hospitalarios por descompensación metabólica y/o episodios hipoglucémicos graves que se acompañan de pérdida de conciencia. Algunos centros de trasplante también establecen la indicación en aquellos pacientes con complicaciones diabéticas incipientes, con la finalidad de evitar una agravación de las mismas.

#### **TÉCNICA QUIRÚRGICA**

**Órgano completo o segmentario.** Actualmente existe un acuerdo unánime en que el trasplante de páncreas de cadáver debe hacerse con el páncreas completo, incluida la segunda porción duodenal. El páncreas completo aporta un mayor número de islotes y disminuye la incidencia de trombosis. Sin embargo, cuando se extrae el páncreas junto con el hígado, que es lo habitual, como el tronco celíaco permanece generalmente con el injerto hepático, deberá reconstruirse la circulación arterial pancreática. Esto puede realizarse mediante un injerto de la bifurcación iliaca del donante o mediante una anastomosis esplenomesentérica término-terminal. El injerto pancreático segmentario sólo se utilizará cuando se proceda al trasplante de páncreas de donante vivo o ante la existencia de una anomalía

vascular que hiciera inviable mantener bien vascularizada la cabeza pancreática.

**Drenaje urinario o intestinal de la secreción exocrina.** El drenaje urinario de la secreción exocrina pancreática contribuyó extraordinariamente a consolidar el trasplante de páncreas. La anastomosis duodenovesical es una técnica segura y permite monitorizar el rechazo mediante la detección de enzimas pancreáticas en orina. Sin embargo, la elevada incidencia de complicaciones –urológicas (cistitis, uretritis, hematuria) y metabólicas (deshidratación y acidosis), así como pancreatitis del injerto por reflujo– obliga a la reconversión a drenaje entérico en el 15-30% de los casos. Por ello, hoy en día, el drenaje entérico, con la realización de una duodeno-yeyunostomía, con o sin “Y” de Roux, es la técnica más utilizada para el trasplante de riñón-páncreas. En el SPK, la supervivencia del páncreas es similar con ambas técnicas. No obstante, y según datos del IPTR, en el PAK o PTA, la supervivencia del injerto es algo superior con el drenaje vesical. Esta última opción sigue, pues, siendo válida para estas modalidades de trasplante.

**Drenaje venoso portal o sistémico** El drenaje venoso portal sería el más fisiológico; sin embargo, el más utilizado es el drenaje venoso sistémico, que técnicamente es más sencillo. La supervivencia de los injertos y el control metabólico son similares con ambos métodos. Las ventajas teóricas del drenaje portal serían la ausencia de hiperinsulinemia, por mantener el paso hepático de la sangre, y un mejor perfil lipídico. Con todo, la hiperinsulinemia postrasplante es multifactorial y en ella tiene un papel determinante la inmunosupresión con corticoides. Tampoco se ha demostrado que el drenaje venoso sistémico tenga un efecto perjudicial sobre la evolución de las lesiones vasculares, por lo que la mayoría de los grupos de trasplante siguen utilizándolo.

## COMPLICACIONES

**Trombosis.** Representa una de las causas más frecuentes de pérdida precoz del páncreas (5-6%). Acostumbra a ser una trombosis venosa y a presentarse en los primeros días de evolución del trasplante. Las causas que la producen no son bien conocidas, pero se han implicado: errores técnicos en la realización de las anastomosis vasculares, lesiones microvasculares producidas durante el período de extracción y preservación del injerto, así como alteraciones hemodinámicas que reduzcan el flujo intrínseco del órgano, ya de por sí bajo. También se ha asociado a factores relacionados con el donante, como la edad y la causa del fallecimiento o un período de isquemia prolongado. Para prevenir su aparición, es habitual instaurar una profilaxis con heparina y/o antiagregantes plaquetarios a partir del momento de la intervención.

**Fístulas.** Se presentan habitualmente a nivel de la línea anastomótica o del segmento duodenal. Su incidencia ha disminuido de forma considerable en los últimos años y, actualmente, menos del 1% de los injertos se

pierden por esta causa. Las fístulas precoces se atribuyen generalmente a isquemia o fallos técnicos, mientras que las más tardías acostumbran a estar causadas por infecciones (CMV) o rechazo agudo. Habitualmente requieren reparación quirúrgica, además del tratamiento médico, si es el caso, de la posible etiología.

**Pancreatitis del injerto.** Puede ocurrir en el postoperatorio inmediato, ya sea como resultado del daño sufrido por el páncreas durante el período de preservación o isquemia fría, o bien por la manipulación del órgano durante la cirugía. No obstante, son generalmente autolimitadas y no suelen tener una repercusión sobre el funcionalismo del órgano. Las pancreatitis que aparecen en las primeras semanas del trasplante suelen ser secundarias a un rechazo agudo o bien a infecciones. Pueden también atribuirse a reflujo de la orina a través del conducto pancreático, en el caso de utilizar el drenaje urinario de la secreción exocrina.

**Infecciones.** Las infecciones son frecuentes en este grupo de trasplantados. La enfermedad de base de la que son portadores, junto a la cirugía y la inmunosupresión que reciben, predisponen a ello. Para su prevención, es habitual instaurar una amplia profilaxis (frente a infecciones bacterianas, víricas y fúngicas) a partir del momento de la intervención. A pesar de ello, se hace imprescindible una estrecha monitorización del paciente con la realización de cultivos y serologías de forma seriada, así como mediante pruebas de imagen ante cualquier episodio febril en las primeras semanas del trasplante.

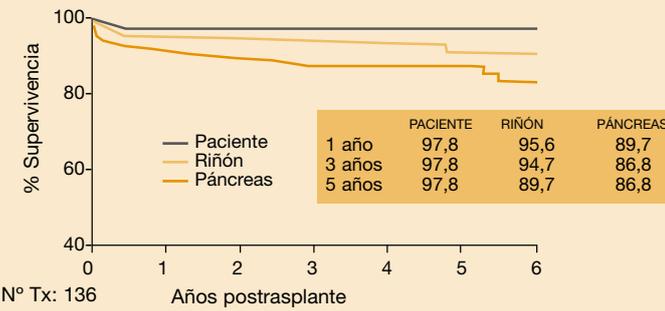
**Rechazo agudo del injerto.** Se presenta en el 15-25% de los trasplantados. Suele responder de forma satisfactoria al tratamiento, si éste se instaura en una fase precoz (valores de glucemia normales). En el SPK, menos del 2% de las pérdidas de injerto, a lo largo del primer año del trasplante, son por esta causa. En el PAK y el PTA, representa el 5 % y el 6%, respectivamente, de las pérdidas del injerto durante este período. Para su prevención, en el SPK, es habitual administrar un tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales, mientras que en el PAK, y fundamentalmente en el PTA, son muchos los equipos que utilizan ambos anticuerpos de forma conjunta. Junto a esta terapia de inducción se suele administrar un fármaco inhibidor de la anticalcineurina, un agente antimetabolito o inhibidor mTOR y corticoides. En el momento actual hay una tendencia a suprimir de forma rápida los esteroides, quedando el paciente con dos fármacos como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.

## RESULTADOS

**Supervivencia del paciente y de los injertos.** Según datos del OPTN/SRTR Annual Report de 2006, la supervivencia del paciente y del injerto de cada una de las modalidades, a los 1, 3 y 5 años del trasplante, queda reflejada en la Tabla 1. Como puede observarse, la supervivencia del paciente es similar en todos los

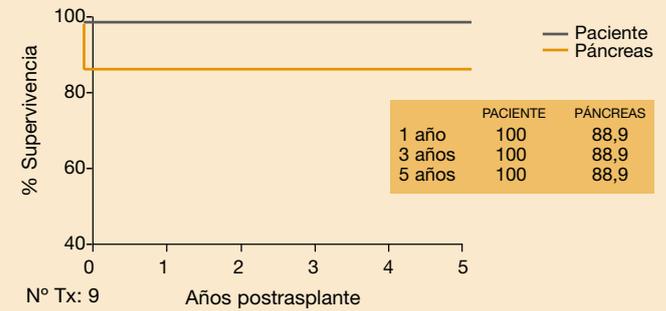
**Trasplante de riñón y páncreas: supervivencia del paciente y de los injertos a 1, 3 y 5 años del trasplante (Hospital Clínic, Barcelona, período 2000-2006)**

Fig. 1



**Trasplante de páncreas aislado: supervivencia del paciente y del injerto a 1, 3 y 5 años del trasplante (Hospital Clínic, Barcelona, período 2000-2006)**

Fig. 2



grupos. La mejor supervivencia del páncreas se obtiene con el SPK. Entre las dos modalidades de trasplante de páncreas aislado, la diferencia no es tan evidente, aunque es algo inferior en el PTA. La supervivencia del injerto renal, en el SPK, es completamente superponible a la del trasplante de riñón aislado.

En nuestro centro, la supervivencia actuarial de paciente, injerto renal e injerto pancreático a los 1, 3 y 5 años, en los trasplantes realizados entre los años 2000-2006, queda reflejada en las Figuras 1 y 2.

**Control metabólico.** La obtención de un control metabólico correcto ha sido y sigue siendo un objetivo prioritario en el manejo clínico de los pacientes diabéticos. Un injerto pancreático funcional permite alcanzar este objetivo. Después del trasplante, habitualmente la glucemia se normaliza de forma inmediata, y a los pocos días de la intervención los valores de hemoglobina glucosilada son comparables a los de los sujetos no diabéticos. Cabe resaltar que la mayoría de los trasplantados presentan un hiperinsulinismo (así como un cierto grado de resistencia a la insulina) mantenido de forma estable a lo largo de los años de evolución del trasplante. Esta secreción de insulina más elevada puede atribuirse, tal y como ya se ha comentado previamente, al drenaje venoso sistémico de la secreción exocrina pancreática, pero también al tratamiento con corticoides, así como a la obesidad desarrollada con los años de trasplante en algunos pacientes.

**Efectos del trasplante sobre las complicaciones secundarias a la DM.** Aunque los resultados obtenidos en los estudios iniciales fueron muy cuestionados, hoy en día estamos en disposición de poder afirmar que la situación metabólica de normalidad obtenida con un injerto pancreático funcional tiene un impacto claramente positivo sobre alguna de estas complicaciones. No obstante, al enjuiciar el efecto que el trasplante de páncreas tiene sobre las complicaciones diabéticas, es importante considerar la magnitud que éstas tienen cuando el enfermo llega al trasplante, con evoluciones muy largas de la diabetes y frecuentemente, también, con prolongados períodos de uremia. En algunos casos, estas complicaciones habrán llegado a un estadio demasiado avanzado como

para que el trasplante de páncreas pueda influir en su regresión o frenar su progresión.

**Retinopatía.** Aunque la hiperglucemia crónica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y progresión de la retinopatía, los datos obtenidos hasta la actualidad sugieren que la retinopatía diabética avanzada podría no beneficiarse del trasplante de páncreas. El estudio realizado por Ramsay y colaboradores, de la Universidad de Minnesota (1998), puso de manifiesto que, a los tres años del trasplante, la progresión de la retinopatía era similar en pacientes con o sin un páncreas funcional. Sin embargo, después de los tres años, aquellos receptores con un injerto funcional tenían una tendencia a la estabilización y, a los cinco años del trasplante, el 70% con fallo del injerto avanzó a un alto grado. Pocos pacientes no tenían retinopatía antes del trasplante, pero en éstos, la enfermedad no apareció si la función pancreática era correcta. Estos resultados pueden sugerir que los efectos beneficiosos obtenidos con el trasplante de páncreas podrían ser tardíos, así como también que una mejoría podría ser sólo esperada cuando el trasplante se realiza en estadios precoces. Otros estudios realizados sobre un menor número de pacientes y con un tiempo de seguimiento más corto han evidenciado una tendencia a la estabilización, pero no a la mejoría. Hoy en día no existe, por tanto, una evidencia clínica de que el trasplante de páncreas mejore la retinopatía. Es posible que el tratamiento con láser, recibido por la mayoría de estos pacientes antes del trasplante, pueda haber ocasionado un daño irreversible, que esta misma panfotocoagulación impida valorar posibles cambios en la retina, o bien que sean necesarios más años de seguimiento para poder detectar una mejoría.

**Supervivencia del paciente y del injerto en las diversas modalidades de trasplante de páncreas, según el 2006 OPTN/SRTR Annual Report** Tabla 1

SPK	1 año	3 años	5 años
paciente	95%	91%	86%
páncreas	85%	79%	71%
riñón	92%	85%	76%
<b>PAK</b>			
paciente	96%	90%	84%
páncreas	79%	68%	56%
<b>PTA</b>			
paciente	95%	92%	90%
páncreas	73%	58%	53%

**Nefropatía.** La evidencia inicial de que un trasplante de páncreas puede influenciar el curso de la nefropatía diabética procede de los estudios realizados por Biliou y colaboradores (1989) a través de biopsias de injertos renales en pacientes que reciben un PAK. En éstos, en el momento del trasplante de páncreas (uno a siete años después del trasplante de riñón), el volumen mesangial se encontraba moderadamente incrementado, y la membrana basal, moderadamente engrosada. Nuevas biopsias, realizadas entre dos y 10 años más tarde, demostraron una regresión de estas lesiones glomerulares. No obstante, los hallazgos más sorprendentes provienen del estudio realizado por Fioretto y colaboradores. Este grupo realizó biopsias de riñones nativos en pacientes que iban a recibir un PTA y que se repitieron a los cinco y 10 años de presentar un injerto funcionante. Se trataba de ocho pacientes no urémicos pero con lesiones de nefropatía diabética en la biopsia antes del trasplante. A los cinco años se observa una leve mejoría, pero 10 años después del trasplante, el engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular, así como el volumen mesangial del glomérulo, no sólo habían disminuido, sino que habían regresado a la normalidad. Este estudio pone de manifiesto que, aunque son necesarios más de cinco años de normoglucemia mantenida, el páncreas trasplantado puede revertir las lesiones establecidas. Más recientemente, Coppelli y colaboradores (2005) observaron que pacientes ya afectados de una nefropatía diabética manifiesta presentan, un año después de un trasplante de páncreas exitoso, una reducción de la proteinuria y una estabilización de la función renal.

**Neuropatía.** La mayoría de los estudios coinciden en observar una mejoría lenta pero progresiva de la neuropatía periférica, con una significativa mejoría en los índices de velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora. En relación con la neuropatía autonómica, ha existido una mayor controversia, ya que la mejoría no parece tan evidente. No obstante, en pacientes neuropáticos con un trasplante de páncreas exitoso, ha sido descrito que el índice de mortalidad parece ser significativamente inferior, incluso si la neuropatía sólo ha mejorado mínimamente. En nuestra serie de trasplantados, hemos podido observar una mejoría significativa de los signos neurofisiológicos de polineuropatía periférica, así como de la función autónoma cardiorreguladora, al año del trasplante. En algunos pacientes, la mejoría iba precedida de un incremento en la afectación axonopática en los primeros meses del trasplante, la cual podría estar relacionada con la propia agresión que representa la cirugía.

**Microangiopatía.** Mediante estudios de termografía, medidas de tensión de oxígeno transcutáneo, reactividad vascular o videofotometría con láser-Doppler, ha sido observado que el trasplante de páncreas puede tener un efecto beneficioso en la microcirculación. No todos los estudios coinciden, pero debería tenerse en cuenta que la microangiopatía existente puede agravarse

por la administración de algunos fármacos inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), y es posible que la influencia de estos tratamientos pueda minimizar esta mejoría en algunos pacientes.

**Macroangiopatía.** Es bien conocida la elevada incidencia de eventos cerebrovasculares e infartos de miocardio, así como de complicaciones tromboembólicas, que presentan los pacientes diabéticos después del trasplante renal, lo cual puede atribuirse al importante grado de aterosclerosis ya existente antes del trasplante, así como a la persistencia de determinados factores de riesgo cardiovascular después del mismo. En los receptores de un trasplante de páncreas, ha sido demostrado el impacto favorable que ejerce el correcto control glucémico sobre determinados factores de riesgo, como la hipertensión arterial o el perfil lipídico. También ha sido observada una mejoría de la función endotelial y de la función ventricular, así como una menor progresión del engrosamiento de la íntima-media carotídea medida por ultrasonografía. La mejora de estos factores puede traducirse en una menor mortalidad, tal y como ya ha sido observado en algunos estudios, al detectarse una mayor mortalidad de origen cardiovascular en aquellos pacientes diabéticos que han sido trasplantados de riñón aislado.

## CONCLUSIONES

El trasplante simultáneo de riñón y páncreas es considerado en la actualidad como el tratamiento de elección que podemos ofrecer a un grupo seleccionado de pacientes diabéticos afectados de insuficiencia renal. Es un procedimiento complejo, inicialmente asociado a una mayor morbilidad que el trasplante de riñón aislado, pero con el que se obtiene una buena supervivencia del paciente y de los injertos. El correcto control metabólico permite al paciente la tan deseada independencia de la insulina, pero además le evita la recidiva de la nefropatía diabética sobre el riñón trasplantado; mejora la polineuropatía diabética y permite un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, con la consiguiente disminución de la mortalidad a largo plazo.

El trasplante de páncreas aislado ofrece unos resultados algo inferiores a los del trasplante de páncreas-riñón. No obstante, es lo suficientemente satisfactorio como para ser considerado una buena opción de tratamiento en pacientes portadores de un trasplante de riñón previo. Otra cuestión es el trasplante de páncreas aislado en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal y no trasplantados de riñón previamente. Aunque sería el trasplante ideal, hoy en día quedaría restringido a pacientes con una diabetes lábil, que precisan de repetidos ingresos hospitalarios por descompensación metabólica y/o episodios hipoglucémicos graves que se acompañan de pérdida de conciencia.

.....  
**M<sup>a</sup> José Ricart, E. Esmatjes y L. Fernández-Cruz**  
 Unidad de Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona

## ANTECEDENTES

En el contexto de las enfermedades renales, resulta muy interesante la prevención de la lesión isquémica, así como la derivada de la agresión inmunológica, que tienen lugar en el trasplante renal. Aquí, la posibilidad de identificar y modular *in vitro* las células responsables del desencadenamiento de la activación del sistema inmune tras la isquemia-reperfusión resulta ventajoso en cuanto a su aplicabilidad clínica. Además, dado el esfuerzo actual existente destinado a la búsqueda de protocolos de minimización de inmunosupresores enfocados a eludir sus efectos adversos más nocivos, es de especial interés aplicar un tratamiento efectivo en cuanto a su carácter inmunosupresor y carente de dichos efectos adversos. La maduración demostrada de la célula dendrítica (CD) en condiciones que remedian la agresión del trasplante (hipoxia y aloinmunidad) y la inhibición de esta maduración con rapamicina abren nuevas alternativas terapéuticas de gran utilidad en la práctica clínica.

## HIPÓTESIS

Obtener una estrategia terapéutica capaz de modificar la activación de la respuesta inmune y de inducir tolerancia mediante bloqueo de la coestimulación, la cual permitiría evitar el rechazo y tener una mayor aproximación donante-receptor.

La modulación de la coestimulación *in vitro* de las CD bajo condiciones de hipoxia y alógenas bloquearía la diferenciación de las CD y contribuiría a la modulación de la respuesta Th1/Th2.

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el potencial terapéutico de la modulación de la respuesta inmunoinflamatoria del trasplante renal mediante la administración génica de siARN anti-CD40 en células dendríticas asociado o no a la inhibición de mTOR. Como objetivos concretos se plantearon la obtención de CD inmaduras en condiciones normales, la puesta a punto de la exposición de CD a condiciones de hipoxia y el análisis del inmunofenotipo (CD40, CD80, CD11c y MHC I) de estas células en circunstancias basales e hipoxia. Por otro lado, se analizó el cocultivo de CD y linfocitos T y se evaluaron los cambios de inmunofenotipo y la apoptosis en el tratamiento con rapamicina y/o con siARN anti-CD40.

## MÉTODOS

Los monocitos humanos aislados de *Buffy coats* se trataron con rapamicina y transfectaron con siARN anti-CD40 por electroporación, una vez pasadas 48 horas del aislamiento. En el día 5, las iCD fueron expuestas a 48 horas de hipoxia (0,5%) y/o cocultivados con linfocitos (24 horas). Las CD se analizaron para marcadores

# Modulación *in vitro* mediante siARN anti-CD40 y/o inhibición de mTOR de la interacción célula dendrítica-célula T tras hipoxia o aloestimulación en los mecanismos aloinmunes del trasplante renal

de maduración de la superficie celular por citometría de flujo. Los linfocitos se aislaron y analizaron después de 10 días para obtener la subpoblación CD4+CD25<sup>HI+</sup> y para determinar la secreción de citoquinas (respuesta Th1/Th2) por FACS.

## RESULTADOS

Bajo hipoxia, las iCD maduraron igual que bajo estímulo alógeno. Había un aumento significativo en la secreción de IL-10 e IFN- $\gamma$ . La rapamicina atenúa la maduración de las iCD de una forma dosis-dependiente, y también la expresión de HIF-1 $\alpha$  y la expresión atenuada por hipoxia de IL-10 ( $p < 0,01$ ). La transfección con siARN anti-CD40 se mostró efectiva, bajo condiciones de alorreactividad, en la inhibición de la maduración de las CD. La subpoblación CD4+CD25<sup>HI+</sup> era mayor en las células transfectadas con siARN, y este efecto era aún mayor cuando se añadía rapamicina. La secreción de IL-10 disminuía bajo cultivo mixto y se incrementaba con la transfección con siARN ( $p < 0,01$ ). La secreción de IFN- $\gamma$  era menor con la transfección del siARN ( $p < 0,05$ ) (IFN- $\gamma$ : IL-10 era 0,15:0,24 con transfección con siARN de las CD).

## CONCLUSIONES

- La hipoxia provoca maduración en las CD. La rapamicina podría jugar un papel clave en la atenuación de la respuesta inmunoinflamatoria. El siARN anti-CD40 inhibe la maduración después de una exposición alorreactiva y podría promover la respuesta inmune Th2 en asociación con rapamicina.
- La manipulación *in vitro* de las CD es una atractiva estrategia dirigida a modular la activación del sistema inmune induciendo tolerancia a través del bloqueo de la coestimulación.

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

# Inflamación de bajo grado, ateromatosis y nefropatía crónica del trasplante

Las dos causas principales de pérdida del injerto renal después del primer año de trasplante son la nefropatía crónica del trasplante (NCT) y la muerte de origen cardiovascular. Los factores de riesgo asociados a la NCT y a la enfermedad cardiovascular son similares. Ambas patologías se asocian a la edad del donante y del receptor, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, función renal, rechazo agudo y grado de histocompatibilidad. Por lo tanto, se ha sugerido un mecanismo fisiopatológico común para la aparición y/o progresión de la ateromatosis y de la NCT. Asimismo, se ha propuesto que las medidas de prevención de la ateromatosis podrían ser eficaces para la prevención de la NCT y viceversa.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En la población general, se ha descrito una asociación entre inflamación de bajo grado, diabetes y ateromatosis. Asimismo, en la población en diálisis se ha demostrado una relación entre inflamación y ateromatosis carotídea. Después del trasplante, existe también inflamación en el aloinjerto renal, la cual ha sido objetivada por biopsias de protocolo; y se ha descrito una relación temporal entre la aparición precoz de rechazo subclínico y el posterior desarrollo de NCT. Además, se ha demostrado que el paciente portador de un trasplante renal estable presenta un estado de inflamación crónica que persiste más allá del primer año del trasplante. Diversos mediadores de inflamación se han asociado a la enfermedad cardiovascular, entre ellos se ha descrito la proteína *mannose-binding-lectin* (MBL), que participa en la activación del complemento y también tiene un papel fundamental en la inmunidad innata. Se ha demostrado que niveles séricos elevados de MBL se asocian a enfermedades inflamatorias, al rechazo postrasplante y a la nefropatía diabética. Nuestra hipótesis consiste en comprobar si la inflamación de bajo grado está relacionada con la aparición de ateromatosis postrasplante y NCT.

El objetivo del estudio es determinar la relación entre mediadores de inflamación de bajo grado y medidas subordinadas de la ateromatosis y nefropatía crónica del trasplante. En este estudio se pretende estudiar la evolución de los niveles de MBL y su relación con la diabetes postrasplante (DMPT), así como la relación de DMPT y la ateromatosis del trasplante.

## MÉTODOS Y RESULTADOS

Entre marzo de 2005 y julio de 2006 se estudiaron los pacientes portadores de un trasplante renal realizado en nuestro centro. Se determinaron uno y tres meses pretrasplante los siguientes mediadores de inflamación: homocisteína, proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno, TNF-alfa, sTNFR1 (receptor soluble 1 del factor de necrosis tumoral alfa), sTNFR2 (receptor soluble 2 del factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (interleucina-6), sIL-6 (receptor soluble de la IL-6), HGF (factor de crecimiento de los hepatocitos), TGF-beta (factor transformante beta), MBL (*mannose-binding-lectin*), insulina, HbA1c y HOMA-R (resistencia a la insulina). Para el estudio de la ateromatosis postrasplante se practicó ecografía-Doppler renal, ecografía de carótida, ecocardiograma, monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas (MAPA) y test de distensibilidad arterial a los tres meses postrasplante. El estudio de NCT requirió la realización de una biopsia renal a los tres meses. Los pacientes se clasificaron en tres grupos según el resultado de la glucemia basal y test de tolerancia oral a la glucosa a los tres meses: 1) no alteraciones del metabolismo de la glucosa; 2) glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa, y 3) diabetes postrasplante. Se incluyeron 75 pacientes trasplantados renales, de los cuales cuatro presentaban diabetes pretrasplante. A los tres meses del trasplante, 28 pacientes se mantenían no diabéticos, 20 presentaban intole-

**Evolución de MBL, HbA1c, HOMA-R y grosor íntima-media de la arteria carótida**

Tabla 1

Variable	No diabetes	Intolerancia	Diabetes	p
n	28	20	23	
Edad (años)	48±10	56±13	60±11	< 0,01
Sexo (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
Grosor CIM basal (mm)	0,62±0,23	0,76±0,23	0,69±0,32	ns
Grosor 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

rancia a la glucosa y 23 desarrollaron diabetes. Los niveles de MBL se mantenían estables durante los tres primeros meses ( $2.564 \pm 2.489$ ,  $2.489 \pm 2.029$ ,  $2.602 \pm 2.532$  ng/ml, pretrasplante, uno y tres meses respectivamente). En la Tabla 1 se resume la evolución de MBL, HbA1c, HOMA-R y grosor íntima-media de la arteria carótida. Los pacientes que presentan alteraciones del metabolismo de la glucosa presentan niveles significativamente más elevados de MBL respecto a los pacientes no diabéticos. Los niveles de HbA1c y el índice de resistencia a la insulina (HOMA-R) son significativamente más elevados en los pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa a los tres meses del trasplante. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa se asocian a un mayor grosor íntima-media carotídeo a los tres

meses del trasplante. No se observan diferencias significativas entre la masa del ventrículo izquierdo y el metabolismo de la glucosa.

## CONCLUSIONES

Los niveles de MBL se asocian a la aparición de alteraciones del metabolismo de la glucosa postrasplante y las alteraciones del metabolismo de la glucosa se asocian a un mayor grosor íntima-media carotídeo a los tres meses del trasplante.

.....  
**Meritxell Ibernón Vilaró**

Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge, Barcelona

## Convocatoria de Becas y Premios FCT-2008

### Convocatoria de becas para la investigación de la FCT-2008

El objetivo es fomentar la investigación científica en el trasplante de órganos incorporando diferentes personas en las áreas de investigación que hoy están en funcionamiento en los servicios con unidad de trasplante en Cataluña. El número de becas que oferta y financia la FCT en la presente convocatoria es de CINCO, con el soporte económico directo, para una de ellas, de la compañía ROCHE FARMA S.A., y para otra, de NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A. El período de disfrute de las becas se iniciará en enero de 2008 y finalizará en diciembre del mismo año. La dotación de cada beca es de 15.000 € brutos, que se entregarán directamente a los beneficiarios en cuotas trimestrales de 3.750 €. Las solicitudes deben presentarse en la Secretaría de la Fundació Catalana de Trasplantament antes del 30 de octubre de 2007.

### Bases del premio al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i Balears y la FCT-2008

El objetivo es premiar al mejor artículo publicado sobre trasplante, según criterio del Jurado, publicado en cualquier revista científica española o extranjera, en el período comprendido entre el 1 de mayo de 2006 y el 30 de abril de 2007. Si el artículo premiado ha sido redactado por varias personas, el premio se otorgará al primer firmante. El premio consiste en una dotación de 1.500 € y en la concesión, durante una ceremonia solemne, del título de *Académico Corresponsal de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya*. Quienes deseen optar a este premio han de presentar el original del número de la revista en la que se ha publicado el artículo antes del 30 de octubre de 2007 en la sede de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (c/ del Carme, 47, 08001 Barcelona; Tel. 93 412 05 98), haciendo constar, en el sobre, que el remitente desea participar en esta convocatoria.

### Convocatoria del premio a la mejor ponencia sobre trasplante, otorgado por la FCT y la Reial Acadèmia de Medicina-2008

El objetivo es premiar la mejor ponencia sobre trasplante, según criterio del Jurado, presentada en cualquier congreso realizado en España o en el extranjero, en el período comprendido entre el 1 de octubre de 2006 y el 30 de septiembre de 2007. Si la ponencia premiada ha sido elaborada por varias personas, el premio se otorgará a su primer firmante. El premio comporta una dotación de 1.500 €. Quienes deseen optar a este premio deben presentar el original del resumen aceptado por el congreso, junto con el escrito de la ponencia, antes del 30 de octubre de 2007 en la sede de la Secretaría de la Fundació Catalana de Trasplantament.

## Más información sobre estas bases de premios y convocatorias

Fundació Catalana de Trasplantament

Secretaría: Avda. Diagonal, 407, 2º 2ª, 08008 Barcelona. Tel. 93 200 33 71

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

## Situación del plan estratégico 2005-2007 de la OCATT

En el año 2006 se detectaron menos donantes cadáver que en otras comunidades autónomas, a causa de una disminución de la mortalidad global en Cataluña debida a los planes de prevención del Departament de Salut y del Departament d'Interior de la Generalitat. No podemos olvidar, sin embargo, que una causa directa es la existencia y permanencia de un porcentaje elevado de negativas a la donación.

Paralelamente, la efectividad en las donaciones es alta, ya que Cataluña ostenta la cifra más alta de trasplante renal, la cual es un referente de la eficiencia del proceso de donación, desde la evaluación hasta la extracción y el trasplante.

Pero es un hecho que, independientemente de las variaciones anuales, el número de donantes cadáver está estancado, con un pequeño incremento del 9% (agosto 2007). Esta situación, ya prevista desde el año 2004, fue el punto de partida y planificación del plan estratégico 2005-2007 de la OCATT, aprobado por CatSalut:

**1. Acciones destinadas a disminuir las negativas.** Se inicia un estudio cualitativo de la actividad y los conocimientos sobre la donación de todos los imaginarios sociales de Cataluña que concluirá a finales de 2007.

**2. Implantación progresiva del programa de corazón parado** en Cataluña que se inició con cursos de formación para todos los profesionales sanitarios y no sanitarios implicados (hospitales, Servei d'Emergències Mèdiques [SEM], forenses, jueces...); el establecimiento de un acuerdo entre el CatSalut (OCATT), el Hospital Clínic y el SEM para la aplicación de una dinámica operativa, y la elaboración y seguimiento de un protocolo de actuación a través de una comisión de seguimiento.

La actividad se ha incrementado año tras año y en este momento la isócrona de actuación organizativa es del área de Barcelona y Baix Llobregat, con una población de referencia de 2,2 millones de personas.

**3. Potenciación administrativa del trasplante renal de vivo** en los casos en que el equipo médico-quirúrgico lo considere indicado con la finalidad de reducir la lista de espera.

**4. Aproximación de la OCATT** y sus funciones o áreas territoriales en un programa de descentralización efectiva, con resultados de más del 100% de actividad en el primer plan piloto, con un coordinador territorial en el Camp de Tarragona y Terres de l'Ebre en los últimos 14 meses, y el inicio de la coordinación territorial de la OCATT en la Regió Sanitària de Valls i Maresme desde julio de este año donde existe el propósito de incorporar nuevos centros extractores. El perfil de los coordinadores territoriales escogidos, la participación de la dirección y de los profesionales de los centros hospitalarios autorizados para la extracción de órganos y tejidos, y el soporte incondicional de los delegados territoriales de Salut en este proyecto, han sido definitivos en el momento de conseguir el éxito del plan.

Los resultados globales de Cataluña a 31 de agosto de 2007 respecto al mismo período del año 2006 han sido (Tabla 1):

- Incremento de donación real de cadáver: + 5,88%
- Incremento de donación de vivo en el trasplante renal: 16% de los trasplantes renales frente al 13% del 2006.
- Incremento del trasplante en general: +22,64% (renal); +0% (hepático); +22,22% (cardíaco); +34,78% (pulmonar); -12% (pancreático).

En este momento, la OCATT y todos los estamentos organizativos de Cataluña están trabajando en la aplicación del RD 1301/2006 sobre calidad y seguridad en la obtención y trasplante de células y tejidos.

Comparación de la actividad de donación y trasplante de órganos. Período enero-agosto

Tabla 1

	2006		2007		Variación
	n	%	n	%	
Negativas familiares <sup>(1)</sup>	36	18	52	22,0	+16
Negativas judiciales <sup>(2)</sup>	1	4,7	4	13,8	+3
Donantes válidos	143		162		+19
Trasplantes renales	265		325		+60
Trasplantes hepáticos	138		138		0
Trasplantes cardíacos	27		33		+6
Trasplantes pulmonares	23		31		+8
Trasplantes pancreáticos	25		22		-3

<sup>(1)</sup> El porcentaje está calculado sobre el total de entrevistas familiares realizadas en el período.

<sup>(2)</sup> El porcentaje está calculado sobre el total de donantes judiciales del período.

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

**DIRECCIÓN:** Frederic Oppenheimer y Rosa Deulofeu

**COMITÉ DE REDACCIÓN:** María Jesús Félix, Frederic Oppenheimer y Rosa Deulofeu

**SECRETARIA DE REDACCIÓN:** Marga Sanromà

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

**EDITOR:** Adolfo Cassan

**COORDINACIÓN:** Pablo Stajnsznajder

**REVISIÓN LINGÜÍSTICA Y TRADUCCIÓN:** Àngels Gayetano

**PRODUCCIÓN:** Letramédica scp.  
Correo electrónico: 19515psh@comb.es

**REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:**

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

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



Patrocinado por la **Fundació Catalana de Trasplantament**, con el soporte económico de **Astellas**. Se autoriza la reproducción citando la procedencia. *Bulletí de Trasplantament* no comparte necesariamente las opiniones que publica.