ACTUALIZACIONES EN TRASPLANTES

2002

HOSPITALES UNIVERSITARIOS
VIRGEN DEL ROCÍO
SEVILLA

Coordinador científico:
JOSÉ B. PÉREZ BERNAL

COMISIÓN DE TRASPLANTES
COMISIÓN DE DOCENCIA Y FORMACIÓN CONTINUADA

ACTUALIZACIONES EN TRASPLANTES 2002.

Edita: Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Año 2002.
Comisión de Trasplantes. Coordinación de Trasplantes
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 SEVILLA
Tel.: 955 01 25 44. E-mail: trasplantes@hvr.sas.junta-andalucia.es

AUTORES: COMISIÓN DE TRASPLANTES

Coordinador científico de la obra: JOSÉ B. PÉREZ BERNAL

Diseña y realiza: GRAPHIMAG, S.C.

Imprime: EUROPRINTER-AG
Depósito legal: SE-1060-2002

I.S.B.N.: 84-699-6603-0
I.S.S.N.: 1578-5270

Composición de la Comisión de Trasplantes.

Dr. José Manuel Aznares Cocho
Servicio de Oftalmología

Dr. Ángel Bernardos Rodríguez
Unidad de Trasplante Hepático

Dr. José Miguel Cisneros Herreros
Unidad de Enfermedades Infecciosas

Dr. Miguel Ángel Gentil Govantes
Servicio de Nefrología.

Dra. María Francisca González Escribano
Servicio de Inmunología

Dr. Mario Mella Sousa
Departamento de Traumatología

Dr. Pedro Montañés Medina
Unidad Quirúrgica de Trasplante Renal

Dr. Antonio Ordóñez Fernández
Unidad de Trasplante Cardiaco

Dr. José María Pérez Hurtado de Mendoza
Servicio de Hematología

Dr. Luís Rodríguez de la Borbolla y Vázquez
Servicio de Anestesia y Reanimación

Dr. José Luís Santamaría Mitsuf
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. U.C.I. - H.R.T.

Secretario:

Dr. José B. Pérez Bernal
Coordinador Sectorial de Trasplantes de Sevilla

Presidente:

Dr. José LuísLuís Rocha Castilla
Director Médico.

Lista de autores

Anselmo Abdo Cuza
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Domingo Acosta Delgado
Servicio de Endocrinología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

I Aguilera
Servicio de Inmunología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

María Paz Alcaide
Servicio de Nefrología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Arístides de Alarcón González
Servicio de Enfermedades Infecciosas
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Manuel Alonso Gil
Coordinador Autonómico de Trasplantes
Junta de Andalucía

Emilio Álvarez Márquez
Coordinador de Trasplantes.
Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla.

Rosario Amaya Villar
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Eva Arana Benítez
Unidad de Comunicación.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Jose Manuel Aznares Cocho
Servicio de Oftalmología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Nuria Aznares López
Servicio de Oftalmología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Roberto Balmaseda Manet
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Sara Ballesteros Pradas
Servicio de Cardiología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Fernando Baquero Garcés
Unidad de Tumores del Sistema Músculo Esquelético. Dpto. Traumatología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Rafael Bedoya Pérez
Unidad de Trasplante Renal Infantil
S. de Nefrología Pediátrica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Pedro P. Benítez
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Carmen Bernal Bellido
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Gabriel Bernal Blanco
S. Nefrología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Máximo Bernabeu Wittel
Servicio de Enfermedades Infecciosas
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Angel Bernardos Rodríguez
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

María José Bohórquez Camacho
Enfermería de Quirófano Equipos de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Jose Miguel Borrego Domínguez
Unidad de Trasplante Cardíaco
Servicio de Cirugía Cardiovascular
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Isabel Borrego Dorado
Unidad de Diagnóstico de Medicina Nuclear
Unidad PET.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Fernando Brea Gómez
Servicio de Anestesia y Reanimación
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

José Luís Brell González
Clínica Médico Forense
Sevilla

Rocío Cabrera Pérez
Dpto. Anatomía Patológica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Elías Cañas García-Otero
Servicio de Enfermedades Infecciosas
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Antonio Caraballo Pérez
Unidad de Trasplante Renal Infantil
S. de Nefrología Pediátrica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Magdalena Carmona González
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Fernando Caso Sanz
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Roberto Castellanos Gutiérrez
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Jose María Castillo Caballero
Coordinación Autonómica de Trasplantes
Junta de Andalucía

María Ángeles Castro Mariscal
Enferm H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla
era Unidad de Trasplantes de UCI

Alfredo Ceballos Mesa
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Jose Miguel Cisneros Herreros
Servicio de Enfermedades Infecciosas
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ana Coronil Jiménez
Enfermera Coordinadora de Trasplantes
Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla
Elena Correa Chamorro
Enfermera Coordinadora de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Natalio Cruz Navarro
Servicio de Urología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Ernesto Delgado Almora
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Concepción Díaz Aunión
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y
Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Luís Salvador Díaz de la Llera
S. Hemodinámica y Cardiología
Intervencionista
Servicio de Cardiología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Julio Díaz Mesa
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba

José María Domínguez Roldán
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Blanca Eguía López
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Mónica Enríquez Macías
Enfermería de Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Ildefonso Espigado Tocino
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Juan Fajardo Moriña
Coordinación Autonómica de Trasplantes
Junta de Andalucía

Judith Falcón Caballero
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Joaquín Fernández Cruz
Unidad de Radiología Torácica
Departamento de Radiodiagnóstico
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Julia Fijo Sanchez - Viota
Unidad de Trasplante Renal Infantil
S. de Nefrología Pediátrica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Juan Antonio Fournier Andray
S. Hemodinámica y Cardiología
Intervencionista
Servicio de Cardiología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ana Isabel Gallego de Corpa
Enfermera Coordinadora de Trasplantes.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Javier Garcés Castillo
Unidad Regional de Reimplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Inmaculada García González
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y
Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Julián Garrido Nieto
Enfermería de Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Francisco Gavilán Carrasco
Departamento de Anatomía Patológica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Miguel Angel Gentil Govantes
Unidad de Trasplante Renal. S. Nefrología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Montserrat Giles Lima
Departamento de Anatomía Patológica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Miguel Angel Gómez Bravo
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Pilar Gómez Camarero
Unidad de Diagnóstico de Medicina Nuclear
Unidad PET.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Tomás Gómez Cía
Unidad Regional de Reimplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco Gómez Domínguez
Unidad de Fisioterapia Respiratoria
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco Gómez Pierre
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Mª. Francisca González Escribano
Servicio de Inmunología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Miguel González - Molina Alcaide
Presidente Sociedad Andaluza de Trasplantes de Órganos y Tejidos. SATOT.

Leonel González Rapado
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Francisco González Roncero
Servicio de Nefrología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Manuel Guerrero de Mier
Coordinador de Trasplantes
Hospital U. de Valme. Sevilla.

Encarnación Gutiérrez Carretero
Unidad de Trasplante Cardíaco
Cirugía Cardiovascular
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ángel Gutiérrez Crespo
Servicio de Anestesia y Reanimación
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

José Manuel Hernández Beneit
Unidad de Tumores del Sistema Músculo Esquelético. Dpto. Traumatología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ana Hernández Fernández
Unidad de Trasplante Cardíaco
Servicio de Cirugía Cardiovascular
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Julio César Hernández Perera
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Mario Hernández Rodríguez
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Angel Herruzo Avilés
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Rafael Hinojosa Pérez
Unidad de Trasplantes de U.C.I.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Jesus Huet Ruiz - Mata
Coordinación Autonómica de Trasplantes
Junta de Andalucía

Pedro Ignacio Jiménez González
Servicio de Cuidados Criticos y Urgencias
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

José Manuel Jiménez Jiménez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ernesto Lage Gallé
Unidad de Trasplante Cardíaco
Servicio de Cardiología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Jorge Lage Dávila
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Amparo Lama Florencio
Enfermería de Quirófano Equipos de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

José Leal Arenas
Servicio de Urología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Francisca López Checa
Servicio de Oftalmología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Omar López Cruz
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Manuel López de Mendoza
Servicio de Nefrología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco López Servio
Unidad de Fisioterapia Respiratoria
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco Javier López Vega
Enfermería de Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Joaquín Lucena Romero
Clínica Médico Forense. Sevilla

Juan Carlos Luís Navarro
Servicio de Anestesia y Reanimación
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Enrique Luna
Servicio de Nefrología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Dimas Manzano Flores
Unidad Regional de Reimplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Jesús Marín Morgado
Servicio de Cardiología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ana Marín Niebla
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Cristobalina Martín García
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Juan Martín Govantes
Unidad de Trasplante Renal Infantil
S. de Nefrología Pediátrica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

M. A. Martínez Brica
Servicio de Endocrinología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Carmen Martínez Carvajal
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Manuel Martínez García
Servicio de Nefrología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Eduardo Martínez Morentin
Unidad de Trasplante Cardíaco
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Julián Mateos Aguilar
Servicio de Nefrología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Oliva Mateos Jiménez
Enfermería de Quirófano Equipos de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Miguel Ángel Méndez Jiménez
Enfermería de Quirófano Equipos de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Elena Merchante García
Unidad de Radiología Torácica
Departamento de Radiodiagnóstico
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Pedro Montañés Medina
Unidad de Trasplante Renal. S. Urología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Manuel Montes Vázquez
Enfermería de Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Antonio Moreno Vega
Unidad de Trasplante Renal Infantil
S. de Nefrología Pediátrica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Macarena Naranjo
Servicio de Nefrología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Silvia Navarro Herrero
Unidad de Radiología Torácica
Departamento de Radiodiagnóstico
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Pilar Noguerol Novella
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ramiro Nuñez Vázquez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Antonio Núñez Roldán
Servicio de Inmunología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Antonio Ordóñez Fernández
Unidad de Trasplante Cardiaco
Servicio de Cirugía Cardiovascular
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

José Ignacio Ortega Martínez
Unidad Regional de Reimplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Auxiliadora Pacheco Calvente
Unidad de Trasplante Cardíaco
Cirugía Cardiovascular
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Jerónimo Pachón Díaz
Servicio de Enfermedades Infecciosas
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Felipe Pareja Ciuró
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ricardo Parody Ruiz - Berdejo
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Teresa Pereda Salguero
Departamento de Anatomía Patológica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

José María Perez Hurtado de Mendoza
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

José B. Pérez Bernal
Unidad de Trasplantes de U.C.I.
Coordinador Sectorial de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

José Antonio Pérez Fernández - Cortacero
S. Hemodinámica y Cardiología Intervencionista
Servicio de Cardiología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Carmen Pérez Paredes
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Mª. Ángeles Pérez San Gregorio
Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos.
Facultad de Psicología. Univ. de Sevilla.

Porfirio Pereira Palomo
Unidad de Trasplante Renal. S. Nefrología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco José Pineda Balbuena
Enfermero U. de Trasplantes de Médula Ósea
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Jose Pablo Quintero García
Servicio de Farmacia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Rosa María Ramos Guerrero
Servicio de Farmacia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Joaquín Ramos Solís
Enfermería de Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Mónica Reig Pérez
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Juan Ribera Zabalbeascoa
Unidad Regional de Reimplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Antonio Rico García
Clínica Médico Forense. Sevilla

Juan Carlos Robles Arista
Coordinador Sectorial de Trasplantes
Hospital U. Reina Sofía. Córdoba.

José Luís Rocha Castilla
Director Médico
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

José Luís Rodríguez Ortiz
Celador. Equipos de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Guillermo Rodríguez García
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Gabriel Rodríguez Algarra
Unidad de Trasplante Renal. S. Nefrología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Juan Manuel Rodríguez Fernández
Servicio de Hematología y Hemoterapia
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Carmen Romero Cervilla
Clínica Médico Forense. Sevilla

Manuel Ruiz del Portal Bermudo
Unidad de Tumores del Sistema Músculo Esquelético. Dpto. Traumatología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Angel Salvatierra Velázquez
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital U. Reina Sofía. Córdoba

Marcia Samada Suárez
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Ana Sánchez Moreno
Unidad de Trasplante Renal Infantil
S. de Nefrología Pediátrica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Manuel Sayago Mota
Servicio de Enfermedades Digestivas
Unidad de Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Emilio Sebastián Garrido
Unidad de Tumores del Sistema Músculo
Esquelético. Dpto. Traumatología.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Juan Serrano Díez-Canedo
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y
Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

María Pilar Serrano Gotarredona
Unidad de Radiología Torácica
Departamento de Radiodiagnóstico
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Domingo Sicilia Castro
Unidad Regional de Reimplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Ana Soucase Palmero
Enfermera Unidad de Trasplantes de UCI
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

José Manuel Sousa Martín
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y
Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Oscar Suarez Savio
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

María Jesus Tamayo López
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y
Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Javier Toro Prieto
Servicio de Nefrología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Francisco J. Torrubia Romero
Servicio de Urología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Paulino J. Travado Soria
Dpto. de Anatomía Patológica
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Juan Trujillo Hernández
Celador Equipos de Trasplantes
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Jose Carlos Ugarte Suárez
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Julio Valdivia Arencibia
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

Orlando del Valle
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba

Ricardo Vázquez Albertino
Unidad de Diagnóstico de Medicina Nuclear
Unidad PET.
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.

Manuel Villa Gil-Ortega
Servicio de Cardiología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

María Eugenia Viñuela González
Enfermería de Trasplante Hepático
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Ingeborg Wichmann Schlip
Servicio de Inmunología
H.H. U.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Mario Wilford de León
Equipo de Trasplantes CIMEQ
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas
Ciudad de la Habana. Cuba.

prólogo

El trasplante de órganos y tejidos constituye hoy día una realidad terapéutica perfectamente consolidada en los paises con avanzada tecnología sanitaria de nuestro entorno. Lejos están ya los tiempos en los que hacer un trasplante era un acontecimiento extraordinario que generaba una enorme expectación.

Parece una realidad incontestable que, el comúnmente conocido como "Estado de Bienestar" es un logro conseguido por la sociedad de nuestro tiempo. El ciudadano se vuelve cada vez más exigente en este sentido y aspira a que los beneficios sociales alcanzados hoy día, no sólo persistan como hasta ahora, sino que se incrementen y sean de la mayor calidad posible. Los beneficios que se obtienen de la donación-trasplante de órganos y tejidos, forman parte del "Estado de Bienestar". En este aspecto, se puede manifestar sin ningún tipo de petulancia que gozamos de una situación privilegiada, no sólo porque tenemos las más altas cotas de trasplante del mundo, sino porque nuestro Sistema Nacional de Salud da una cobertura universal y establece las bases sobre igualdad de oportunidades a la hora de recibir cualquier tipo de trasplante, sin hacer discriminaciones sobre la situación económica, raza, sexo o posición social del ciudadano.

Uno de los aspectos más importantes de la temática general que significa el mundo de los trasplantes es la calidad que nuestros centros hospitalarios pueden ofrecer a la hora de la donación-trasplante de órganos y tejidos. Aunque la medición de esta calidad sea un problema complejo de definir, la actividad desplegada por los diferentes profesionales implicados en esta faceta asistencial del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla y plasmada en este libro, constituye una prueba inequívoca de la misma.

Por otra parte, si volvemos la vista atrás, observamos que el inicio de los programas de trasplantes en los hospitales españoles ha sido debido a la inquietud y motivación de una serie de cualificados profesionales que, con su afán de superación, pusieron en marcha esta tecnología punta que significan los distintos tipos de trasplantes. En este sentido resaltar que en nuestra Comunidad Andaluza la era de los trasplantes de órganos empieza en 1978, año en el que se realiza en el Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla el primer trasplante renal.

Todo lo anterior constituye una serie de pruebas evidentes del grado de madurez y eficacia alcanzado por un numeroso colectivo de personas que, con su dedicación y esfuerzo continuado, contribuyen a mejorar la calidad de vida de un significativo número de enfermos trasplantados.

Mi más cordial y sincera felicitación.

Manuel Alonso

Coordinador Autonómico de Trasplantes

Dedicado:

Al Dr. Salvador Morales Méndez
Primer cirujano que, ya en los años 70, creyó en la Cirugía de los Trasplantes en Sevilla.
Creador de un estilo en el Arte de la Cirugía.
Pionero en la formación integral del Cirujano en el complejo Arte de la Medicina.
Precursor de los conceptos de Calidad Asistencial en Cirugía.
Defensor de las Unidades Funcionales Asistenciales cuando nadie creía en ellas.
Docente exigente, pero inolvidable. Investigador tenaz. Luchador a contracorriente. Incomprendido .....itantas veces!.
Profesor de profesores, cirujano de cirujanos, médico de médicos y sanitarios, compañero y amigo de TODOS.
A un gran MEDICO. A nuestro MAESTRO. A nuestro AMIGO.

A Carmen Jaramillo († 17-Enero-2.002)
Administrativa de la Coordinación de Trasplantes de nuestro Hospital desde su creación.
El recuerdo de su inconfundible sonrisa será siempre el motor que nos anime y obligue a trabajar para fomentar las donaciones en Sevilla, ...a luchar por "sus enfermos" de las listas de espera.

Agradecimiento:

A ALCER GIRALDA, pionera de todas las Asociaciones de Trasplantados, por su incansable lucha para impulsar las Donaciones y Trasplantes en Sevilla, y por ser un estímulo de nuestra Calidad Asistencial en sus 25 años de existencia.

A la Federación de Peñas Sevillistas "San Fernando" y al Sevilla Futbol Club S.A.D., por responder siempre a nuestra solicitud de ayuda para personas trasplantadas y por fomentar la Solidaridad con las Donaciones y Trasplantes en la gran familia del Sevillismo.

A D. Joaquín Sainz de la Maza y Conesa, Hermano Mayor de la Macarena hasta el 2.001, bajo cuyo mandato se nombró a Nuestra Señora de la Esperanza Patrona de la Asociación Andaluza de Trasplantados Hepáticos, iniciando e impulsando el apoyo de las Hermandades a los trasplantes en Sevilla.

A la Asociación de Amistad Hispano Cubana Bartolomé de las Casas, de Sevilla, por ayudarnos a realizar programas de trasplantes en un país en vias de desarrollo, beneficiando a enfermos que no han tenido el privilegio de nacer en el "Primer Mundo".

A los 8.148 trabajadores de nuestro Hospital. ENTRE TODOS HACEMOS UN HOSPITAL LÍDER EN SOLIDARIDAD, LÍDER EN TRASPLANTES.

índice

10 Prólogo

Manuel Alonso Gil.
Coordinador Autonómico de Trasplantes. Junta de Andalucía.

INTRODUCCIÓN

19 El trasplante de órganos: un desafío para la organización del Hospital.
José Luís Rocha Castilla.
Director Médico. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

TRASPLANTES EN SEVILLA AÑO 2001

22 Donación y trasplantes de órganos y tejidos en Sevilla en el año 2.001
José Pérez Bernal, Ana Gallego de Corpas, Elena Correa Chamorro, Emilio Álvarez Márquez, Ana Coronil Jiménez, Manuel Guerrero de Mier,
Equipo de Coordinación de Trasplantes del Sector Sevilla.

30 Resultados de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático durante el año 2.001.
Felipe Pareja Ciuró, Juan Serrano Díez-Canedo, Miguel Angel Gómez Bravo, Inmaculada García González, María Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Aunión, Cristobalina Martín García, Rafael Hinojosa Pérez, Elías Cañas García-Otero, José Manuel Sousa Martín, Francisco Gavilán Carrasco, José B. Pérez Bernal, Ángel Bernardos Rodríguez
Unidad de Trasplante Hepático.

34 Resultados del Trasplante Renal (adultos) en 2.001.
M. A. Gentil Govantes, G. Rodríguez Algarra, P. Pereira Palomo, P. Montañés Medina, F. Torrubia Romero, N. Cruz Navarro, J. Leal Arenas, F. González Escribano, G. Bernal Blanco, F. González Roncero, J. Toro Prieto, M. López de Mendoza, J. Mateos Aguilar.
Servicios de Nefrología, Urología e Inmunología.

41 Trasplante Renal infantil en Sevilla en 2.001
Julia Fijo López Viota, Ana Sánchez Moreno, Antonio Moreno Vega, Rafael Bedoya Pérez, Antonio Caraballo Pérez, Juan Martín Govantes.
Unidad de Nefrología Infantil

45 Resultado Programa de Trasplante Cardíaco. Año 2.001
Antonio Ordóñez Fernández, Ana Hernández Fernández, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ernesto Lage Gallé, Rafael Hinojosa Pérez, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo Martínez, Morentín, José Pérez Bernal.
Unidad de Trasplante Cardíaco.

49 Trasplante de Progenitores hematopoyéticos. Año 2.001.
Juan Manuel Rodríguez Fernández, Ricardo Parody Ruiz-Berdejo, Ildefonso Espigado Tocino, José María Pérez Hurtado, Magdalena Carmona González.
Servicio de Hematología y Hemoterapia.

52 **Memoria de Queratoplastias durante el 2.001**
José Manuel Aznarez Cocho, Nuria Aznares López, F. López Checa.
Servicio de Oftalmología

56 **Resumen de la actividad de Donación-Trasplante en el Centro de Investigaciones Medico Quirúrgicas de Cuba durante el año 2001.**
Anselmo Abdo Cuza, José C. Ugarte Suárez, Mario Hernández Rodríguez, Julio Valdivia Arencibia, Leonel González Rapado, Roberto Castellanos Gutiérrez, Ernesto Delgado Almora, Oscar Suárez Savio, Julio Díaz Mesa, Pedro P. Benítez, Omar López Cruz, Alfredo Ceballos Mesa, Roberto Balmaseda Manet, Judith Falcón Caballero, Mario Wilford de León
CIMEQ. La Habana.

TEMAS COMUNES EN TRASPLANTES

59 **Factores de riesgo cardiovascular en trasplante de órganos sólidos**
Miguel González-Molina Alcaide.
Presidente Sociedad Andaluza de Trasplantes de Órganos y Tejidos -SATOT-

67 **Actualización de los criterios de selección de receptores de órganos sólidos.**
José Mª Castillo Caballero, Manuel Alonso Gil, Jesús Huet Ruiz-Mata, Juan Fajardo Moriña.
Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía.

70 **Celadores de trasplantes. 12 Años de experiencia profesional y humana.**
Juan Trujillo Hernández, José Luís Rodríguez Órtiz
Celadores de los Equipos de Trasplantes.

74 **La importancia de los medios de comunicación en el proceso de la donación y el trasplante.**
Eva Arana Benítez.
Unidad de Comunicación.

79 **Novedades e investigación en inmunosupresores durante el año 2.001.**
José Pablo Quintero García, Rosa María Ramos Guerrero.
Servicio de Farmacia.

DONACIÓN

86 **El Equipo de Coordinación de Trasplantes en un Hospital del Siglo XXI.**
José Pérez Bernal, Ana Gallego de Corpa. Elena Correa Chamorro.
Equipo de Coordinación de Trasplantes. HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla.

91 **Papel del Coordinador Intrahospitalario de trasplantes ante una alarma de donación.**
Ana Gallego Corpa, Elena Correa Chamorro, Ana Coronil Jiménez.
Enfermeras Coordinadoras Intrahospitalarias de Trasplantes

94 **El Doppler transcraneal en el diagnóstico de muerte encefálica.**
Pedro Ignacio Jiménez González, José María Domínguez Roldán, Carmen Pérez Paredes.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Unidad de Medicina Intensiva H.R.T.

99 **Aspectos psicológicos implicados en el proceso de la donación - trasplante de órganos. Diez años de experiencia en Sevilla.**

Mª Ángeles Pérez San Gregorio.
Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Facultad de Psicología. Universidad de Sevilla.

107 El médico forense en los programas de trasplantes de órganos y tejidos.
Carmen Romero Cervilla, José Luís Brell González, Antonio Rico García, Joaquín Lucena Romero.
Clínica Médico Forense. Sevilla.

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN EN TRASPLANTES

111 La radiografía de tórax en el paciente trasplantado.
María Pilar Serrano Gotarredona, Silvia Navarro Herrero, Elena Merchante García, Joaquín Fernández Cruz.
Unidad de Radiología Torácica. Departamento de Radiodiagnóstico.

119 Aportación de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en el trasplante de corazón.
Isabel Borrego Dorado, Ricardo Vázquez Albertino, Pilar Gómez Camarero.
Unidad de Diagnóstico de Medicina Nuclear. Unidad P.E.T.

ENFERMERÍA EN TRASPLANTES

126 Cuidados de enfermería en el donante de órganos
Elena Correa Chamorro, Ana Gallego Corpa, Ana Coronil Jiménez.
Enfermeras Coordinadoras Intrahospitalarias de Trasplantes.

131 Enfermería ante una extracción multiorgánica
Amparo Lama Florencio, Oliva Mateos Jiménez, Miguel Ángel Méndez Jiménez, María José Bohórquez Camacho.
Enfermería de Quirófano. Equipos de Trasplantes.

136 Protocolos de enfermería en la Unidad de Trasplantes de U.C.I.: Trasplante Cardíaco.
Mª Ángeles Castro Mariscal, Ana Soucase Palmero.
Enfermeras. Unidad de Trasplantes de U.C.I.

142 Papel de enfermería en los cuidados a pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.
Francisco José Pineda Balbuena
Coordinador de enfermería. Unidad de Trasplante de Médula Ósea - UTMO

146 La infección por Citomegalovirus en el trasplante hepático.
Mónica Enríquez Macías, Julián Garrido Nieto, Francisco Javier López Vega, Manuel Montes Vázquez, Joaquín Ramos Solís, Mª. Eugenia Viñuela González.
enfermería de Trasplante Hepático.

TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS

151 Trasplantes de Islotes. Alternativa de tratamiento en la Diabetes Mellitus tipo 1.
Domingo Acosta Delgado, M.A. Martínez Brica.
Servicio de Endocrinología

INFECCIONES EN TRASPLANTES

160 Aspergilosis nosocomial
José Miguel Cisneros Herreros, Elías Cañas García - Otero, Máximo Bernabeu Wittel
Servicio de Enfermedades Infecciosas.

174 Estudio comparativo de las complicaciones infecciosas en receptores de trasplante renal tratados con Micofenolato o Azatioprina.
Máximo Bernabeu Wittel, M. Naranjo, José Miguel Cisneros Herreros, Elías Cañas García-Otero, Miguel Ángel Gentil Govantes, Gabriel Rodríguez Algarra, Porfirio Pereira Palomo, F.J. González Roncero, A. Alarcón González, Jerónimo Pachón Díaz.
Servicios de Enfermedades Infecciosas y Nefrología.

TRASPLANTE DE MÉDULA

180 Complicaciones neurológicas en el trasplante de progenitores hematopoyéticos
José María Pérez Hurtado de Mendoza, Ana Marín Niebla, Ricardo Parody, Juan Manuel Rodríguez Fernández.
Servicio de Hematología y Hemoterapia

189 Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedades autoinmunes
Ildefonso Espigado Tocino, Juan Manuel Rodríguez Fernández.
Servicio de Hematología y Hemoterapia.

194 Quimerismo de serie roja en los trasplantes de médula ósea con incompatibilidad ABO.
Pilar Noguerol Novella, Ramiro Núñez Vázquez, Blanca Eguía López, Carmen Martínez Carvajal, Guillermo Rodríguez García, Ricardo Parody Ruiz Berdejo, Fernando Caso García, José Manuel Jiménez, Juan Manuel Rodríguez Fernández.
Servicio de Hematología y Hemoterapia.

TRASPLANTE RENAL

201 Anestesia en el trasplante renal
Ángel Gutiérrez Crespo, Fernando Brea Gómez, Juan Carlos Luís Navarro.
Servicio de Anestesia y Reanimación

211 Bioética y trasplante renal.
Pedro Montañés Medina, Francisco J. Torrubia Romero, Natalio Cruz Navarro, José Leal Arenas.
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Urología

220 Complicaciones vasculares del trasplante renal.
Francisco Torrubia Romero, Natalio Cruz Navarro, Miguel Ángel Gentil Govantes, José Leal Arenas, Porfirio Pereira Palomo, Gabriel Rodríguez Algarra, Pedro Montañés Medina.
Unidad de Trasplante Renal. Servicios de Urología y Nefrología.

225 Trasplante renal de donante vivo.
Porfirio Pereira Palomo, Gabriel Rodríguez Algarra, Miguel Angel Gentil

Govantes, José Pérez Bernal.
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología y Coordinación de Trasplantes.

235 Retrasplante renal en niños. Nuestra experiencia.
Julia Fijo Sánchez - Viota.
Unidad de Nefrología Pediátrica.

240 Análisis de las causas del fracaso renal agudo post-trasplante renal.
Miguel Ángel Gentil Govantes, Mª. Paz Alcaide, Porfirio Pereira Palomo, Gabriel Rodríguez Algarra, Enrique Luna, Manuel Martínez Garcia, Julián Mateos Aguilar.
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

244 Consecuencias de la insuficiencia renal aguda inicial tras el trasplante renal de cadáver.
Miguel Ángel Gentil Govantes, Francisco González Roncero, Gabriel Rodríguez Algarra, Porfirio Pereira Palomo, Javier Toro Prieto, Gabriel Bernal Blanco, Manuel López de Mendoza, Julián Mateos Aguilar.
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

253 Trasplante renal: Protocolos de inmunosupresión en el 2.002
Gabriel Rodríguez Algarra, Miguel Angel Gentil Govantes, Porfirio Pereira Palomo, M. López Mendoza, M. Martínez García, J. Mateos Aguilar.
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

259 Disfunción eréctil en el paciente trasplantado renal.
Natalio Cruz Navarro, Francisco Torrubia Romero, José Leal Arenas, Pedro Montañés Medina
Unidad de Andrología. Servicio de Urología.

TRASPLANTE CARDÍACO

269 Once años de historia del Programa de Trasplante Cardíaco de Sevilla
Antonio Ordóñez Fernández, Ana Hernández Fernández, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ernesto Lage Gallé, Rafael Hinojosa Pérez, José Miguel Cisneros Herreros, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo Martínez Morentín, José B. Pérez Bernal.
Unidad de Trasplante Cardíaco.

274 Criterios de selección del paciente candidato a trasplante cardíaco urgente y reglado.
Ernesto Lage Gallé, Antonio Ordóñez Fernández, Rafael Hinojosa Pérez, José Miguel Cisneros Herreros, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ana Hernández Fernández, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo Martínez Morentín, Jesús Marín Morgado.
Unidad de Trasplantes Cardíacos. Servicios de Cardiología, Cirugía Cardíaca, Cuidados Intensivos e Infecciosos.

284 Disfunción Primaria del Injerto Cardíaco.
Juan Carlos Robles Arista.
Intensivista. Coordinador Sectorial de Trasplantes. H.U. Reina Sofía. Córdoba.

288 Fisioterapia Respiratoria en trasplante cardiaco. 10 Años de experiencia.
Francisco López Servio, Francisco Gómez Domínguez.
Unidad de Fisioterapia Respiratoria

290 Importancia actual de la biopsia endomiocárdica percutánea transvenosa para el diagnóstico del rechazo en el trasplante cardíaco.
Juan Antonio Fournier Andray, José Antonio Pérez Fernández-Cortacero, Luís Salvador Díaz de la LLera.
Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología.

295 Trasplante combinado cardio - hepático.
Ernesto Lage Gallé, Antonio Ordóñez Fernández, Ángel Bernardos Rodríguez, Rafael Hinojosa Pérez, José Miguel Cisneros Herreros, Juan Serrano Diez-Canedo, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, José Manuel Sousa Martín, Ana Hernández Fernández, Eduardo Martínez Morentín, Manuel Villa Gil-Ortega, José B. Pérez Bernal.
Unidad de Trasplante Cardíaco. Unidad de Trasplante Hepático.

301 Inmunosupresión en trasplante Cardíaco. Protocolos en el 2.002
Ernesto Lage Gallé, Antonio Ordóñez Fernández, Rafael Hinojosa Pérez, José Miguel Cisneros Herreros, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ana Hernández Fernández, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo Martínez Morentín, Sara Ballesteros Prados.
Unidad de Trasplantes Cardíacos. Servicios de Cardiología, Cirugía Cardíaca, Cuidados Intensivos e Infecciosos.

TRASPLANTE HEPÁTICO

310 Trasplante hepático de donante vivo.
Ángel Bernardos Rodríguez
Jefe de la Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática y de Trasplantes.

313 Disfunción Primaria del Injerto en el trasplante hepático.
Rafael Hinojosa Pérez, Ángel Herruzo Avilés, Juan Serrano Diez-Canedo, Rosario Amaya Villar, José Pérez Bernal, Felipe Pareja Ciuró, Miguel Ángel Gómez Bravo, María Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Aunión, Inmaculada García González, Francisco Gavilán Carrasco, Elías Cañas García-Otero, Ángel Bernardos Rodríguez
Unidad de Trasplantes de UCI. Unidad de Trasplante Hepático.

323 Complicaciones en el postoperatorio inmediato del paciente trasplantado de hígado. Experiencia en Cuba tras 2 años de programa
Anselmo Abdo Cuza, Leonel González Rapado, Omar López Cruz, Roberto Castellanos, Francisco Gómez Pierre, Mario Wilford de León, Jorge Lage Dávila, José Pérez Bernal, Ángel Bernardos Rodríguez José C. Ugarte, Orlando del Valle, Mario Hernández Rodríguez, Marcia Samada Suárez, Julio Cesar Hernández Parera.
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas - CIMEQ -. La Habana.

327 Hepatitis autoinmune-like "de novo" postrasplante hepático asociada a anticuerpos anti GSTT1 y gammapatía monoclonal IgG Kappa.
José Manuel Sousa Martín, Ingeborg Wichmann Schlip, I. Aguilera, Francisco Gavilán Carrasco, Teresa Pereda Salguero, Felipe Pareja Ciuró, Concepción Díaz Aunión, María Jesús Tamayo López, Inmaculada García González, Miguel Angel Gómez Bravo, Juan Serrano Díez-Canedo, Rafael Hinojosa Pérez, José B. Pérez Bernal, Manuel Sayago Mota, Antonio Núñez Roldán y Angel Bernardos Rodríguez.

Unidad de Trasplante Hepático. S. de Inmunología Dpto. de Anatomía Patológica.

332 Rechazo crónico en trasplante hepático: hallazgos morfológicos, estadiaje y diagnóstico diferencial.
Teresa Pereda Salguero, Francisco Gavilán Carrasco, José Manuel Sousa Martín, Montserrat Giles Lima, Paulino J. Travado Soria, Rocío Cabrera Pérez
Unidad de Trasplante Hepático. Dpto. de Anatomía Patológica. Servicio de Digestivo.

339 Inmunosupresión en trasplante hepático: Protocolos en el 2.002.
Juan Serrano Diez-Canedo, Felipe Pareja Ciuró, Miguel Angel Gómez Bravo, Inmaculada García González, Mª Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Aunión, José Manuel Sousa Martín, Cristobalina Martín García, Mónica Reig Pérez, Carmen Bernal Bellido, Rafael Hinojosa Pérez, Elías Cañas García-Otero, José Pérez Bernal, Angel Bernardos Rodríguez.
Unidad de Trasplante Hepático.

342 Complicaciones biliares en el trasplante hepático.
Miguel Ángel Gómez Bravo, Felipe Pareja Ciuró, Inmaculada García González, María Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Unión, Juan Serrano Díez-Canedo, José Manuel Sousa Martín, Cristobalina Martín García, Mónica Reig Pérez, Carmen Bernal Bellido, Rafael Hinojosa Pérez, Elías Cañas García-Otero, José Pérez Bernal, Angel Bernardos Rodríguez.
Unidad de Trasplante Hepático

349 Problemas arteriales agudos en el trasplante hepático.
Felipe Pareja Ciuró, María Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Unión, Inmaculada García González, Miguel Ángel Gómez Bravo, Juan Serrano Díez-Canedo, José Manuel Sousa Martín, C. Martín García, Mónica Reig Pérez, Elías Cañas García-Otero, Rafael Hinojosa Pérez, José Pérez Bernal, Angel Bernardos Rodríguez
Unidad de Trasplante Hepático

TRASPLANTE PULMONAR

355 Disfunción Primaria del Injerto en Trasplante Pulmonar.
Ángel Salvatierra Velázquez
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital U. Reina Sofía. Córdoba.

TRASPLANTES DE TEJIDOS

359 Trasplantes de huesos en la cirugía reconstructiva traumatológica.
Manuel Ruiz del Portal Bermudo, Emilio Sebastián Garrido, José Manuel Hernández Beneit, Fernando Baquero Garcés.
Unidad de Tumores del sistema músculo-esquelético.

IMPLANTES DE MIEMBROS

362 Cirugía de los implantes de miembros en Sevilla.
Tomás Gómez Cía, Dimas Manzano Flores, Domingo Sicilia Castro, Juan Ribera Zabalbeascoa, José Ignacio Ortega Martínez, Javier Garcés Castillo.
Unidad Regional de Reimplantes. Sevilla.

El trasplante de órganos: un desafío para la organización del hospital

José Luís Rocha Castilla.
Director Médico. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

Los trasplantes de órganos se han ido incorporando progresivamente en los últimos años a la práctica clínica regular de la mano de resultados ampliamente consolidados, en términos de supervivencia y de calidad de vida, tanto en los trasplantes de órganos sólidos como en los de precursores hematopoyéticos o de diversos tejidos.

Se trata de un área de conocimiento en franca expansión con avances notables en terrenos diversos que incluyen, por ejemplo, progresos en el mantenimiento en situación óptima del donante y los órganos o tejidos, mejoras en la selección y el acondicionamiento del receptor, incorporación de nuevos y potentes fármacos inmunosupresores, aplicación de pautas más eficaces de profilaxis infecciosa, o desarrollo nuevas herramientas diagnósticas.

Además, en relación directa con la mejora de los resultados, se ha producido un incremento progresivo en las indicaciones médicas y se ha ampliado la edad límite para recibir un órgano trasplantado, tanto en edades avanzadas de la vida como en la edad pediátrica. Por otra parte, científicos e investigadores han añadido regularmente técnicas novedosas de trasplante y nuevos órganos o tejidos susceptibles de ser trasplantados con éxito. Así, a los programas pioneros de trasplante renal y cardiaco se han ido sumando otros que conforman una ya larga lista: córneas, médula ósea, hígado, páncreas, pulmón, hueso, etc. En los próximos años es probable que asistamos a la difusión de otras variantes como el trasplante intestinal, el trasplante de islotes pancreáticos y otros.

Las medidas organizativas implantadas en España, particularmente desde los años noventa, centrando la prioridad en la donación y articulando herramientas como las estructuras de coordinación hospitalaria, regional y nacional y la incentivación de los profesionales y los centros hospitalarios mediante la financiación selectiva de la extracción y los trasplantes, han constituido sin duda una de la bases de la consolidación de las elevadas tasas de donación que se registran en nuestro país. A su vez, éstas han sido el soporte necesario de los potentes programas de trasplante desarrollados en numerosos centros hospitalarios de Andalucía y del resto de España.

Por otra parte, la expansión global de los programas de trasplante, la extensión de la donación multiorgánica, la búsqueda de nuevos donantes potenciales en situaciones clínicas concretas, el desarrollo de circuitos específicos de preservación, mantenimiento e implante para determinados órganos y tejidos junto con otros factores diversos han aumentado aún más la complejidad del proceso del trasplante.

Ya con la implantación de los primeros programas regulares de trasplante se hicieron evidentes las enormes exigencias organizativas y de medios que iba a suponer la incorpo-

ración de estos procedimientos terapéuticos para un hospital. El factor tiempo debido a los estrechos límites de viabilidad de los órganos, la obligada y simultánea implicación de un número elevado de profesionales de todos los estamentos y la necesidad de coordinar diferentes actuaciones en múltiples ámbitos, desde judiciales hasta clínicos y administrativos, eran y son grandes obstáculos para el funcionamiento eficiente de los equipos de trasplante.

Inicialmente, estos inconvenientes fueron soslayados en buena parte por el entusiasmo, la iniciativa, la capacidad de trabajo y la abnegación de los profesionales pioneros en el campo de los trasplantes, en ocasiones en medio de cierta incomprensión y escepticismo general. Posteriormente, sin embargo, los hospitales se han ido dotando de medios humanos y materiales cada vez más numerosos y complejos para dar una respuesta organizada, coherente y ágil a esta demanda creciente.

En el momento actual, todos los hospitales de nuestro medio con programas activos de trasplante disponen de un formidable dispositivo asistencial con una gran cantidad de recursos enfocados a la actividad trasplantadora.

En el caso de una donación multiórgánica, médicos intensivistas o del área de urgencias, neurofisiólogos, anestesistas, inmunólogos, analistas, microbiólogos, radiólogos, nefrólogos, patólogos, cirujanos generales, digestivos o cardiovasculares, urólogos, oftalmólogos y traumatólogos, entre otros, deben trabajar simultáneamente para llevar a cabo con éxito la extracción y el implante de los diversos órganos y tejidos con seguridad y eficacia. Junto a éstos, el dispositivo de coordinación del trasplante, los medios de transporte en su caso, el personal de enfermería y auxiliar de distintas áreas, técnicos de laboratorio y de Radiología, celadores y administrativos participan también de una actividad frenética en torno al trasplante. Todo ello fuera de horario regular y de forma no previsible para una estructura hospitalaria inevitablemente rígida que los trasplantes someten a fuertes y variadas tensiones: necesidad urgente de quirófanos y camas de cuidados críticos, hemodiálisis no programadas, determinaciones analíticas inhabituales, exámenes histológicos urgentes para valorar la viabilidad de los órganos o la presencia de contraindicaciones, exploraciones de radiodiagnóstico, hemoderivados en elevadas cantidades, etc.

Incluso aquellos programas de trasplante menos condicionados por factores de tiempo, como por ejemplo los de progenitores hematopoyéticos, exigen una compleja infraestructura y una amplia dotación técnica y de recursos humanos de alta cualificación.

Por otra parte la exigencia social creciente y los imperativos éticos obligan a los equipos de trasplante a una continua actualización científica y técnica, a una permanente búsqueda de la excelencia y a la incorporación de elementos de mejora de la calidad asistencial, que frecuentemente implican nuevos recursos.

Resulta evidente, por tanto, que la actividad relacionada con los trasplantes de órganos y tejidos supone un apasionante y complejo desafío organizativo para cualquier hospital con actividad extractora o trasplantadora.

Puesto que un hospital, como cualquier empresa pública, debe responder a las exigencias de cómo utiliza los recursos económicos y humanos y cuál es su compromiso con la sociedad, la adscripción de cuantiosos recursos en medios y personal a los programas

de trasplante y los aspectos éticos que suscita su desarrollo, deberían obligar a un análisis especialmente minucioso de su estructuración y de sus resultados.

La equidad en el acceso al trasplante, la mejora de la calidad en el proceso de extracción e implante de los órganos o tejidos trasplantados y la eficiencia en el uso de los recursos disponibles deben ser aspectos esenciales a considerar tanto por profesionales como por gestores hospitalarios para establecer y desarrollar modelos más eficientes en el trasplante, de costes más ajustados y con los máximos estándares de calidad.

La incorporación sistemática a los contratos programa o acuerdos de objetivos, de planes de mejora continua de la calidad con la definición de indicadores y estándares de calidad y con una metodología apropiada, apoyadas en estructuras estables de evaluación de la calidad, con incentivos relacionados con los niveles alcanzados, debe ser una línea estratégica prioritaria. Su utilidad práctica ya se ha demostrado con el ambicioso y recientemente premiado "Programa de garantía de calidad en el proceso de donación y trasplante de la Organización Nacional de Trasplantes".

Para ello la disponibilidad de sistemas de información integrados, potentes, rápidos, seguros y confidenciales resulta esencial, por lo que su desarrollo debe ser uno de los grandes esfuerzos de la organización hospitalaria en el futuro inmediato.

Por otra parte, debe impulsarse el desarrollo y aplicación de guías de práctica Clínica. Éstas deben ser rigurosas, claras, válidas, fiables, flexibles, reproducibles y aplicables en los distintos ámbitos del trasplante, apoyarse en la metodología de la medicina basada en la evidencia y dirigirse a reducir la variabilidad, mejorar las actuaciones y permitir una evaluación más precisa de las decisiones clínicas.

En el mismo sentido, la incorporación de nuevas técnicas o fármacos relacionados con el trasplante debe hacerse de forma científicamente rigurosa, aplicando igualmente la metodología de la medicina basada en la evidencia, empleando instrumentos diseñados específicamente para esta función como las guías GANT (Guía para la adquisición de nuevas tecnologías) y GINF (Guía para la incorporación de nuevos fármacos) y estructuras que exijan la revisión por pares como las comisiones de garantía de calidad.

No deben olvidarse otros aspectos esenciales como el respeto a la autonomía del paciente, la participación e información de los usuarios o la transparencia en la toma de decisiones.

Sin embargo, probablemente ninguna de las medidas anteriores resulte eficaz si no se consigue implicar a los profesionales en los proyectos e innovaciones organizativas. Se debe, para ello, favorecer la participación de los profesionales en la definición y mejora de las estrategias organizativas, la reestructuración de las tareas y la distribución de recursos humanos; fomentar la comunicación interna, establecer mecanismos de reconocimiento de los profesionales, garantizar la imparcialidad y la justicia interna y favorecer la cooperación, la coordinación, la formación continuada y el aprendizaje de habilidades sociales y conocimientos de gestión clínica.

Sólo así, mediante innovaciones en los procedimientos y en la organización del trabajo, podremos afrontar los nuevos retos que plantea a la estructura hospitalaria el trasplante de órganos en el momento actual.

Donación y trasplantes de órganos y tejidos en Sevilla en el año 2.001.

José Pérez Bernal, Ana Gallego de Corpa, Elena Correa Chamorro, Emilio Álvarez Márquez, Ana Coronil Jiménez, Manuel Guerrero de Mier.

Equipo de Coordinación de Trasplantes del Sector Sevilla.

Durante el año 2.001 aumentaron un 23% las donaciones de órganos y tejidos en la provincia de Sevilla. Gracias a ello, se pudieron realizar un mayor número de trasplantes.

Recordemos que la Coordinación Autonómica de Trasplantes ha dividido a Andalucía en 5 Sectores. La provincia de Sevilla es el Sector V, con una población de 1.747.000 habitantes. Andalucía tiene una población, según el censo del 2.001, de 7.548.000 habitantes.

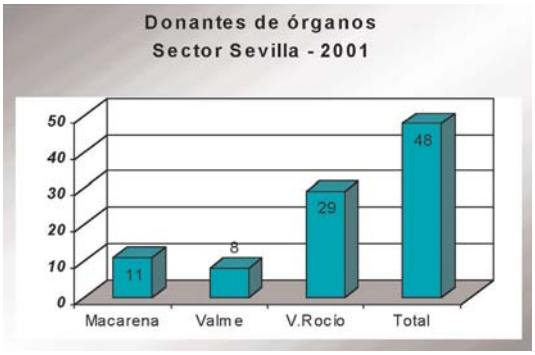
En el Sector Sevilla son tres los Hospitales acreditados para la Donación (Macarena, Valme y Virgen del Rocío), y solamente el Virgen del Rocío está acreditado para realizar trasplantes. El Coordinador de Trasplantes del Hospital Virgen del Rocío es también el Coordinador Sectorial de Trasplantes de Sevilla.

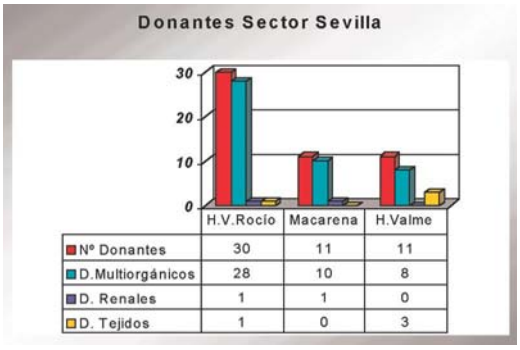
En Sevilla se superaron las 39 donaciones multiorgánicas del año 2.000, lográndose 48 en el 2.001. El notable esfuerzo de la Coordinación de Trasplantes del Hospital de Valme, que anualmente conseguía 3-4 donaciones multiorgánicas, tuvo su fruto al conseguir 8 donaciones durante el 2.001. El Virgen del Rocío remontó de 25 a 29 donaciones. El Hospital Macarena se mantuvo en 11 donaciones, como el año anterior.

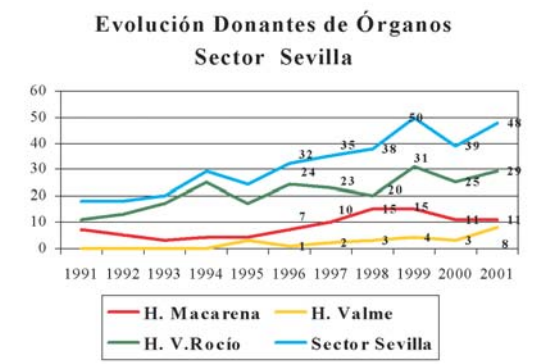
Con el incremento de las donaciones en Sevilla, la tasa de donantes por millón de población ascendió a 27,4, la cifra mas alta de su historia, pero aun inferior a las medias andaluza y española.

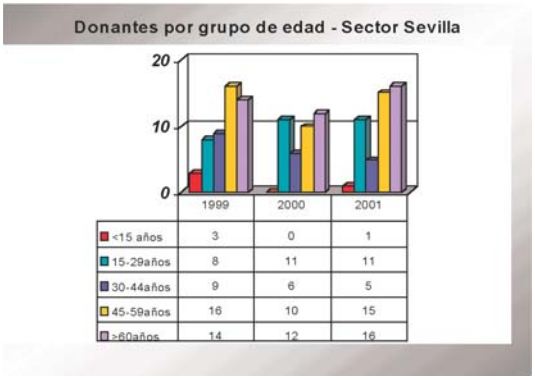
El año 2000 fue en todo el país, no solamente en Sevilla, un año "malo" para los trasplantes. Será recordado en España con el año en el que las donaciones de órganos y tejidos frenaron su carrera ascendente sufriendo, por primera vez, un descenso. Durante los primeros meses del año 2.001, todos los Equipos de Coordinación de Trasplantes hicieron un gran esfuerzo para analizar las causas y realizar algunos cambios de estrategias encaminadas al aumento de las donaciones y trasplantes. Gracias a ello, en Andalucía se ha alcanzado una tasa de 32,6 donantes por millón de población, similar a la media española (32,5) y muy superior a la otros paises desarrollados.

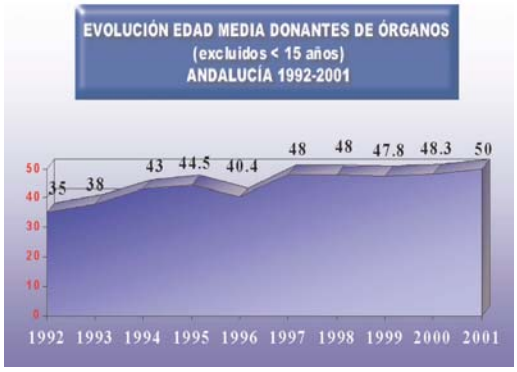
En España tenemos Comunidades Autónomas con unas tasas de donación excepcionales y muy superiores a la andaluza. Destacan en el año 2.001 Canarias con 50 donantes por millón de población, junto Cantabria, Cataluña, País Vasco y Navarra, todas ellas con tasas superiores a los 40 donantes p.m.p. Con el esfuerzo de todos, con las campañas de concienciación ciudadana incrementando el nivel de información y cultural, con

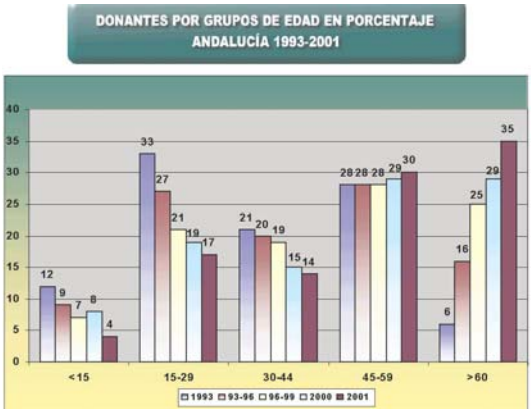








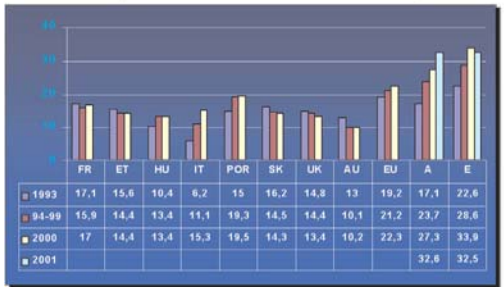




EVOLUCIÓN DONANTES (p.m.p.) POR SECTORES
ANDALUCÍA Y ESPAÑA 1997 - 2001

	1997	1998	1999	2000	2001
SECTOR I	27.3	35.2	30.7	30.7	33.6
SECTOR II	14.2	24.8	27.7	23.4	24.7
SECTOR II	23	27.7	27.7	34.1	39.2
SECTOR IV	28	25.2	41	27.7	37.8
SECTOR V	20.5	22.3	29.3	22.9	27.4
ANDALUCIA	22.7	26	31.9	27.3	32.6
ESPAÑA	29	31.5	33.6	33.9	32.5

DONANTES POR MILLÓN DE POBLACIÓN ANDALUCÍA 1993-2001



	FR	ET	HU	IT	POR	SK	UK	AU	EU	A	E
1993	17,1	15,6	10,4	6,2	15	16,2	14,8	13	19,2	17,1	22,6
94-99	15,9	14,4	13,4	11,1	19,3	14,5	14,4	10,1	21,2	23,7	28,6
2000	17	14,4	13,4	15,3	19,5	14,3	13,4	10,2	22,3	27,3	33,9
2001										32,6	32,5

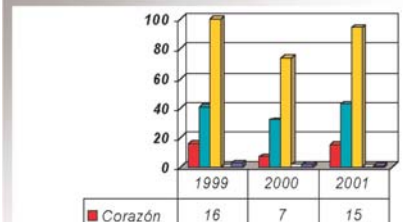
DONACIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA 2001

COMUNIDAD AUTÓNOMA	p.m.p.	Nº
Canarias	50	80
Cantabria	44.2	23
Cataluña	40.9	249
País Vasco	40.7	85
Navarra	40.4	21
Aragón	38.1	45
Com. Valenciana	37.8	151
Madrid	34.5	173
Andalucía	33.4	246
Castilla-León	30	75
Asturias	25.9	28
Galicia	25.9	71
Murcia	25.7	28
Extremadura	23.4	25
Baleares	15.8	12
Cast. La Mancha	12.9	22
La Rioja	3.8	1
TOTAL ESTADO	33.7	1335

ACTIVIDAD DE DONACIÓN POR HOSPITALES ANDALUCÍA 1996-2001

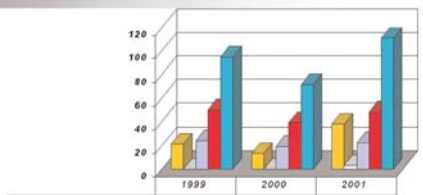
	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Hospital Regional de Málaga	29	31	23	37	27	32
Hospital Virgen del Rocío de Sevilla	24	23	20	31	25	29
Hospital Virgen de las Nieves de Granada	26	21	28	30	29	31
Hospital Reina Sofía de Córdoba	20	15	25	27	24	27
Hospital Puerta del Mar de Cádiz	21	21	22	24	20	29
Hospital Torrecárdenas de Almería	14	16	18	27	12	26
Hospital Virgen Macarena de Sevilla	7	10	15	15	11	11
Hospital General de Jaén	2	5	9	12	9	8
Hospital Virgen de la Victoria de Málaga	5	4	6	9	12	14
Hospital del SAS de Jerez de la Frontera	-	-	6	6	7	2
Hospital Ntra. Sra. de Valme de Sevilla	1	2	3	4	3	8
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva	1	7	4	4	9	10
Hospital de Puerto Real de Cádiz	1	3	3	3	5	5
Hospital Cruz Roja de Ceuta	5	5	-	2	0	2
Hospital de Melilla	2	-	4	2	1	1
Hospital San Cecilio de Granada	1	1	3	1	5	9
Hospital Punta de Europa de Algeciras	1	3	2	1	1	2
Hospital La Línea de la Concepción					1	
TOTAL	160	167	191	235	201	246

Órganos generados Sector Sevilla



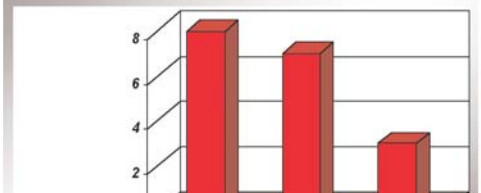
	1999	2000	2001
Corazón	16	7	15
Hígado	41	32	43
Riñón	100	74	94
Páncreas	0	2	0
Pulmón	3	2	1

Protocolos Muerte Cerebral Sevilla



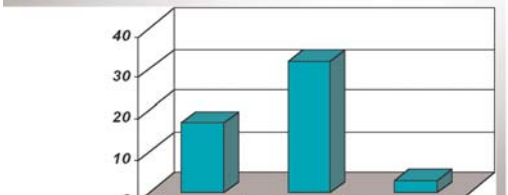
	1999	2000	2001
Contraindicación médica	21	13	38
Imposibilidad mantenimiento	0	0	3
Negativas familiares	24	19	22
Donantes	50	39	48
Total	95	71	111

Trasplantes Cardíacos 2001-Procedencia



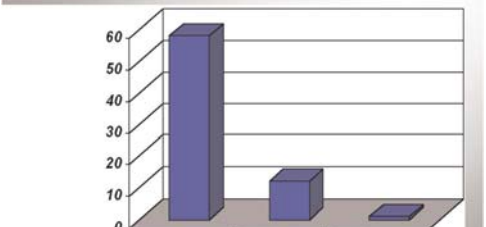
	Sector Sevilla	Resto sectores Andalucía	Fuera Comunidad Autónoma
Trasplantes cardíacos	8	7	3

Trasplantes Hepáticos 2001 - Procedencia



	Sector Sevilla	Resto Sectores Andalucía	Fuera Comunidad Autónoma
Trasplantes Hepáticos	17	32	3

Traplantes Renales 2.001 - Procedencia



	Sector Sevilla	Resto Sectores Andalucía	Fuera Comunidad Autónoma
Trasplantes Renales	58	12	1

la solidaridad de todos los andaluces, pretendemos que en pocos años alcancemos estas cifras envidiables. Con mas donaciones se podrán realizar mas trasplantes en Andalucía y en Sevilla, ofreciéndole una segunda oportunidad a nuestros enfermos terminales en listas de espera.

El Perfil de los donantes de órganos y tejidos de Sevilla es similar al del resto de Andalucía. Suele ser una persona de edad media, en ocasiones avanzada, que fallece por un Accidente Vascular Cerebral. En Andalucía, el 65% de los donantes tiene mas de 45 años. Hay que destacar que en el año 2.001 el 35 % de todos los donantes superaron la edad de 65 años.

Los órganos generados en el Sector Sevilla fueron 15 corazones, 43 hígados, 94 riñones y 1 pulmón. Estas cifras han llegado a ser similares a las del año 1.999, un año excepcional en donaciones y trasplantes, superandose el "bache" del año 2.000.

En Andalucía estamos muy satisfechos con la disminución de las negativas familiares. Tras grandes esfuerzos de todos los profesionales se ha conseguido disminuir la negativa familiar al 28 % en el año 2.001. Sin embargo, en el Sector Sevilla, estas aun alcanzan el 31% de media.

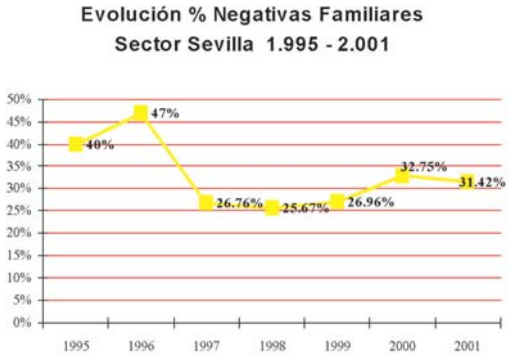
Las donaciones siguen dependiendo de la concienciación ciudadana y de la solidaridad de la población. Cuanto mayor es el nivel socio-cultural y la información sobre el proceso de donación y trasplantes, las negativas familiares ante la donación disminuyen. Siguen influyendo notablemente, tanto positiva como negativamente, las noticias difundidas por los medios de comunicación.

Como ejemplo de noticia que influyó positivamente en la concienciación ciudadana, tuvimos en el año 2.001 la donación multiorgánica de D. Luís Portero, Fiscal Jefe del Tribunal Superior de Justicia de Andalucía, asesinado en un atentado terrorista. La actitud de su familia, que trascendió a la opinión pública a pesar de la obligatoriedad del anonimato en las donaciones, provocó una disminución de las negativas familiares desde un 35% a un 17%. Durante los dos primeros trimestres del 2.001 aumentaron las donaciones y los trasplantes en Andalucía. Paradójicamente, una muerte inútil generó y regaló vida a muchos enfermos terminales.

Sin embargo, este trágico suceso que tanta repercusión tuvo en los trasplantes de Andalucía, no influyó en las donaciones de la provincia de Sevilla. Su impacto recayó, fundamentalmente, en Andalucía Oriental. Lo que si resultó decisivo en el aumento de las donaciones y trasplantes en Sevilla, fue la ampliación del Equipo de Coordinación de Trasplantes en el Hospital Virgen del Rocío. El trabajo de un Equipo, reforzado con una nueva Enfermera, consiguió aumentar sensiblemente la detección de muertes encefálicas en los Hospitales (Observación y Urgencias del Hospital General, UCI del Hospital Infantil, etc...), disminuir la negativa familiar hasta un 26% e incrementar los trasplantes en el último trimestre del 2.001.

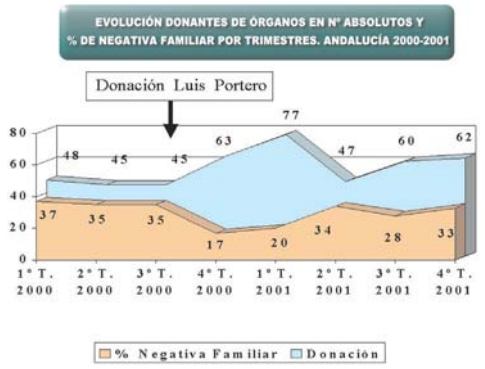
En Sevilla, al aumentar las donaciones, aumentaron los trasplantes. En el 2.001 se realizaron 71 trasplantes de riñón, 52 de hígado y 8 de corazón.

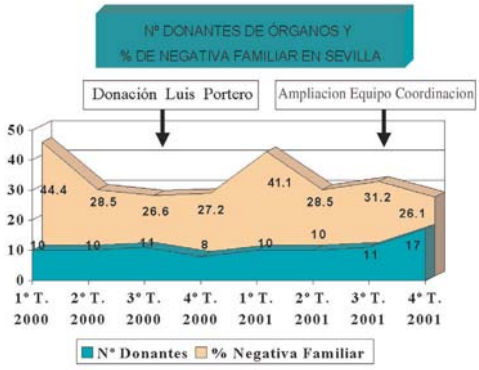
Si tuviéramos que destacar alguna cifra, sería la de los trasplantes renales infantiles, de los que el Hospital Virgen del Rocío es Centro de Referencia Regional. Se realizaron 13 en el año 2.001 frente a los 4 del año 2.000. Ello ha permitido reducir la lista de espera a 4 niños en los comienzos del 2.002.

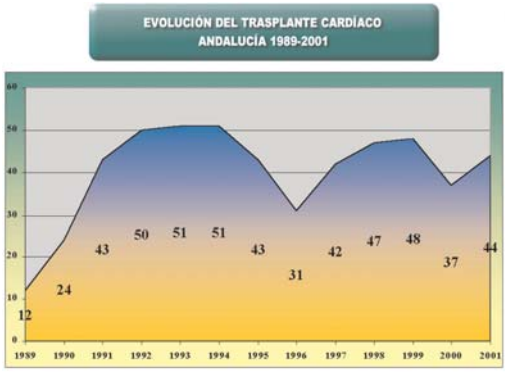


NEGATIVA FAMILIAR POR SECTORES EN Nº ABSOLUTOS ANDALUCÍA 2000-2001

	2000		2001	
	N	%	N	%
I CÁDIZ	25	42	21	35
II CÓRDOBA	13	28	16	31
III GRANADA	11	20	16	24
IV MÁLAGA	21	28	26	25
V SEVILLA	20	34	22	31
ANDALUCÍA	90	30,7	101	28,7





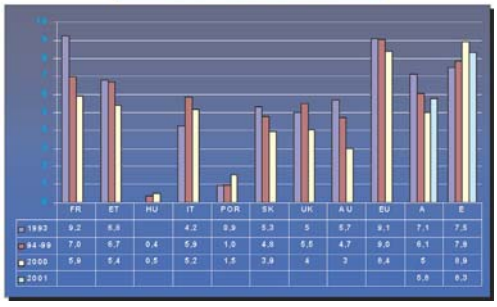


TRASPLANTE CARDÍACO ANDALUCÍA Y ESPAÑA 1997 - 2001

	1997	1998	1999	2000	2001
CÓRDOBA	25 (4)	33 (6)	24 (3)	22 (2)	26(5)
SEVILLA	17	14	24	15	18
ANDALUCÍA	42 (4)	47 (6)	48 (3)	37 (2)	44(5)
ESPAÑA	318	349 (14)	336 (6)	353 (15)	341 (16)

( ) Trasplante infantil

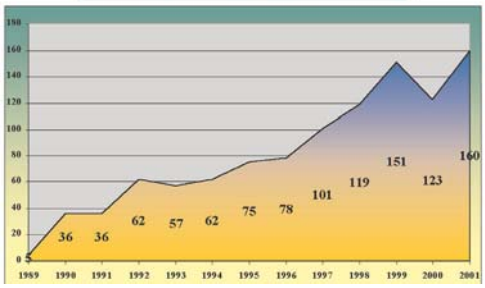
TRASPLANTES DE CORAZÓN POR MILLÓN DE POBLACIÓN ANDALUCÍA 1993 - 2001



RELACIÓN CORAZÓN/DONANTE POR SECTORES ANDALUCÍA 2000-2001

	2000		2001	
	N	%	N	%
I CÁDIZ	5/34	15	6/38	16
II CÓRDOBA	4/33	12	12/35	34
III GRANADA	4/43	9	7/50	14
IV MÁLAGA	15/22	29	14/75	19
V SEVILLA	7/39	18	14/48	29
ANDALUCÍA	35/201	17	53/246	22
ESPAÑA	353/1345	26	341/1335	26

EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO ANDALUCÍA 1989-2001

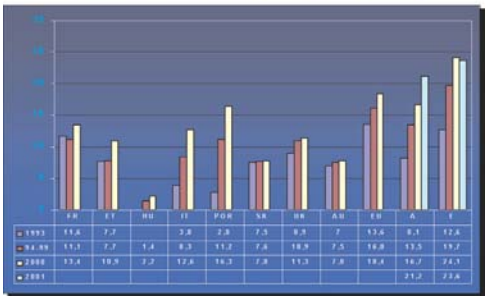


TRASPLANTE HEPÁTICO ANDALUCÍA Y ESPAÑA 1997 - 2001

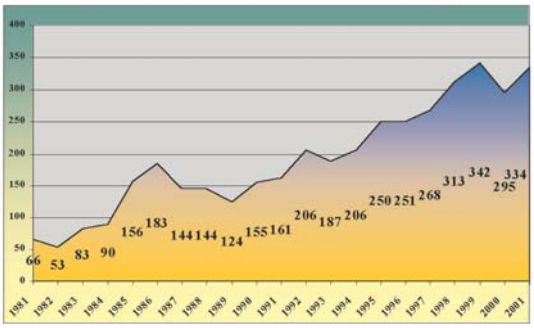
	1997	1998	1999	2000	2001
CÓRDOBA	37 (3)	37 (3)	48 (3)	43 (6)	55(9)
SEVILLA	38	43	54	39	53
MÁLAGA	26	39	49	41	52
ANDALUCÍA	101 (3)	119 (3)	151 (3)	123 (6)	160(9)
ESPAÑA	790 (34)	899 (47)	960 (38)	954 (58)	972 (50)

( ) Trasplante infantil

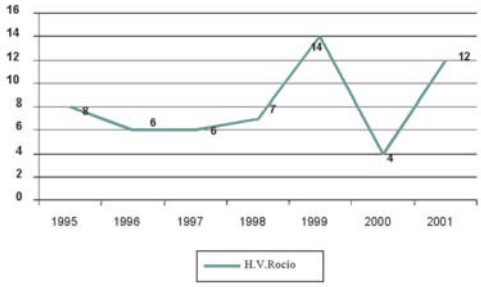
TRASPLANTES DE HÍGADO POR MILLÓN DE POBLACIÓN ANDALUCÍA 1993 - 2001



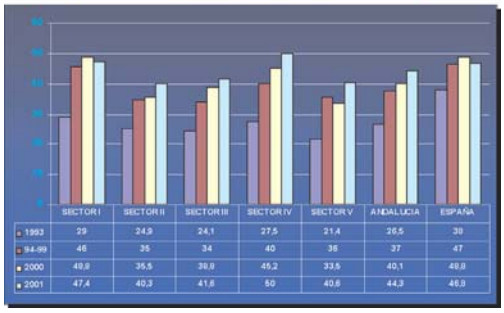
EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL ANDALUCÍA 1981-2001



EVOLUCIÓN TRASPLANTES RENALES INFANTILES 1995 - 2001

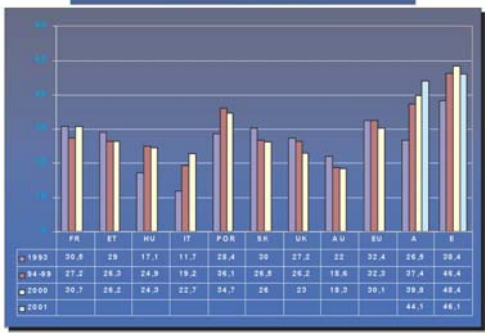


TRASPLANTES RENALES (p.m.p.) POR SECTORES ANDALUCÍA 1993 - 2001



	SECTOR I	SECTOR II	SECTOR III	SECTOR IV	SECTOR V	ANDALUCIA	ESPAÑA
1993	29	24,9	24,1	27,5	21,4	26,5	30
94-99	46	35	34	40	36	37	47
2000	40,0	35,5	36,0	45,2	33,5	40,1	48,8
2001	47,4	40,3	41,8	50	40,6	44,3	46,8

TRASPLANTES DE RIÑÓN DE CADÁVER (p.m.p.) ANDALUCÍA 1993 - 2001



	FR	ET	HU	IT	POR	SK	UK	AU	EU	A	E
1993	30,5	29	17,1	11,7	28,4	30	27,2	22	32,4	26,5	30,4
94-99	27,2	26,3	24,9	19,2	36,1	26,8	26,2	18,6	32,3	37,4	46,4
2000	30,7	26,2	24,3	22,7	34,7	26	23	18,3	30,1	39,8	48,4
2001										44,1	46,1

La tasa de trasplantes renales en Sevilla es de 40,6 por millón de población en el año 2.001. A pesar de su incremento y de que se trata de una cifra muy superior a la de otros paises europeos, es ligeramente inferior a la tasa de Andalucía (44,1) y de la de España (46,1).

La tasa de trasplantes hepáticos en Andalucía es de 21,2 por millón de población. La de España es algo superior, 22,6. Ambas son muy superiores a las de otros paises desarrollados.

Los trasplantes Cardíacos de Andalucía se mantienen en una cifra de 5,8 por millón de población. En España es muy superior, 8,3 p.m.p.. La tendencia en Europa es similar a la andaluza: disminuyen los trasplantes cardiacos en relación con los avances terapéuticos en cardiología. En el Sector Sevilla la cifra de donación de corazón por cada donante se incrementó en el último año, superándose el 18% en el 2.000 hasta el 29% del 2.001. Teniendo en cuenta que en Andalucía es del 26% y en España del 22%, los datos referentes a Sevilla alientan la esperanza de incrementar los trasplantes cardiacos en el 2.002.

La donación multiorgánica sigue siendo la norma en Sevilla y Andalucía. En el año 2.001, por cada donante se trasplantaron 2,33 órganos sólidos. La media nacional está en 2.63.

La relación órgano válido extraído por cada donante puede ser un indicador de calidad en el proceso de donación. Las cifras andaluzas son algo inferiores aun de las españolas (entre paréntesis). En los últimos 5 años (1.996-2.001) se obtuvieron una media de 1,52 riñones válidos por cada donante (1,53 en España), 0,62 hígados viables por donante (0,71), 0,23 corazones válidos por donante (0,27), 0,06 pulmones por donante (0,1) y 0,04 páncreas por donante (0,03).

Los trasplantes de tejidos también se incrementaron en el 2.001. Los de córnea aumentaron desde 92 a 108 en Sevilla. Teniendo en cuenta que las queratoplastias en Andalucía fueron 257, en el Sector Sevilla se realizaron el 42% de los trasplantes de córneas de Andalucía.

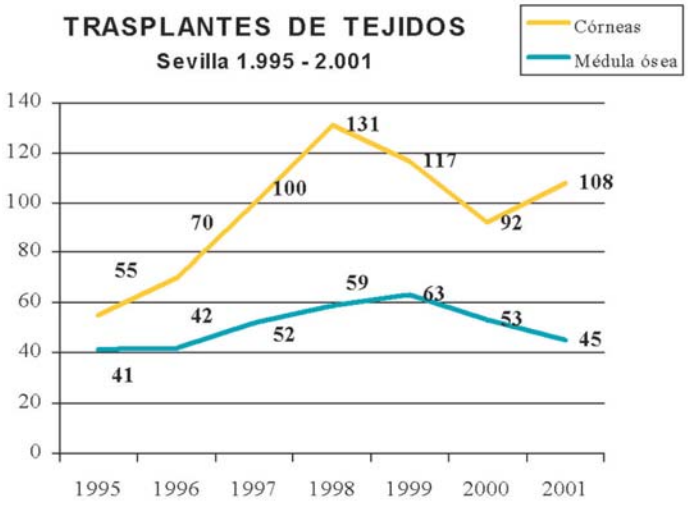
En Sevilla, el 65% de los donantes fueron donantes de hueso. Esta cifra, muy superior a las de resto de Andalucía (32%), facilitan los trasplantes de hueso en nuestro Sector. La fuerte demanda de los Equipos de Traumatólogos obliga a todos los Coordinadores de Trasplantes de Sevilla a insistir en la donación de tejidos osteotendinosos.

Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, siguiendo la tendencia nacional, disminuyeron desde 52 en el año 2.000 a 45 en el 2.001.

La Coordinación de Trasplantes se ha marcado 10 objetivos para el año 2.002:

1. Aumentar la detección de muerte encefálica en los hospitales.
2. Incrementar las Donaciones y los Trasplantes de Órganos y Tejidos en Sevilla
3. Ampliar el número de Hospitales con acreditación para la donación.
4. Impulsar la formación científica y la docencia intrahospitalaria a todos los niveles sobre la donación y los trasplantes.
5. Concienciación e información sobre el proceso de donación y trasplantes a todos los trabajadores del Hospital y a la población en general.

6. Potenciar el nivel científico de todos los profesionales implicados en el proceso de donación y trasplante, con el impulso de la investigación y creación de foros nacionales para actualizar todos los conocimientos.
7. Editar un libro científico anual sobre trasplantes en Sevilla.
8. Relación del Equipo de Coordinación de Trasplantes con Asociaciones de Trasplantados.
9. Mejorar la calidad y función de los injertos trasplantados.
10. Mejorar la calidad de vida del personal sanitario de los Equipos de Trasplantes.



TRASPLANTES DE MÉDULA ÓSEA
ANDALUCÍA 2000 - 2001

	Autólogos		Alogénicos		Totales	
	2000	2001	2000	2001	2000	2001
SECTOR I	42	61	8	6	50	67
Puerta del Mar	20	20	-	-	20	20
Jerez de la Frontera	22	41	8	6	30	47
SECTOR II	31	29	33	35	64	64
Reina Sofía	19	13	33	35	52	48
Cruz Roja de Córdoba	2	2	-	-	2	2
Hospital de Jaén	10	14	-	-	10	14
SECTOR III	18	18	5	11	23	29
Virgen de las Nieves	18	18	5	11	23	29
SECTOR IV	18	25	26	13	44	38
Regional de Málaga	18	25	26	13	44	38
SECTOR V	37	30	16	15	53	45
Virgen del Rocío	36	30	16	15	52	45
Clínica Sagrado Corazón	1		-		1	
ANDALUCÍA	146	163	88	80	234	243

Resultados de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático durante el año 2001

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático.

Pareja Ciuró, Felipe; Serrano Díez-Canedo, Juan; Gómez Bravo, Miguel Angel; García González, Inmaculada; Tamayo López, María Jesús; Díaz Aunión, Concepción; Martín Gonzaáez, Cristobalina; Hinojosa, Rafael; Pérez Bernal, José B.; Cañas García-Otero, Elías.; Sousa Martín, José Manuel; Gavilán, Francisco; Bernardos Rodríguez,Angel.

Servicios de Medicina Intensiva, Enfermedades Infecciosas, Aparato Digestivo, Anatomía Patológica y Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático.

Introducción.

Durante el año 2001 nuestra unidad ha incrementado un 33% el número de trasplantes realizados respecto al pasado año, lográndose superar la media centena de trasplantes, cifra que, por otro lado parece que es un techo difícil de superar y que nos hace pensar en nuevas alternativas para incrementar el pool de donantes como por ejemplo los programas de donante vivo, así como nuevos retos, como son el trasplante de páncreas, intestino y el trasplante pediátrico.

Material y métodos.

Durante el año 2001 nuestra unidad ha realizado un total de 52 trasplantes ortotópicos de hígado, todos ellos de tamaño completo y uno combinado (hígado-corazón). El número de pacientes trasplantados ha sido 51, habiéndose retrasplantado precozmente un paciente en el mismo año. En otros dos pacientes se trató de un retrasplante tardío, habiendo recibido el primero hacía 18 meses y 9 años respectivamente. De los 51 pacientes, 40 (78%) fueron hombres y 11 (22%) mujeres. La edad media fue de 52.6 años con un rango entre 23 y 64 años.

La principal causa de trasplante fue la cirrosis alcohólica pura (22 pacientes, 42.3%), seguido de la cirrosis por VHC (15 pacientes, 28.8%), 3 pacientes padecían cirrosis por VHB (5.7%) y un paciente presentó una cirrosis criptogenética. En otros 3 pacientes la indicación de trasplante vino dada por una hepatocarcinoma en el contexto de una cirrosis y en otros 3 se trató de un retrasplante. Los restantes fueron pacientes con cirrosis biliar primaria (1 pac.), cirrosis biliar secundaria (1 pac.), colangitis esclerosante primaria (1 pac.), hemocromatosis (1 pac) y fallo hepático fulminante (1 pac.). En los dos pacien-

tes sometidos a retrasplante tardío, la causa del mismo fue cirrosis por recidiva del virus C, mientras que el retrasplante precoz se debió a rechazo agudo severo. En la pieza de hepatectomía se han encontrado un total de 3 hepatocarcinomas incidentales.

Un total de 23 pacientes (44.2%) se encontraban en estadío B de Child-Pough en el momento del trasplante, mientras que 20 pacientes se encontraban en estadío C (38.4%). En los dos pacientes sometidos a retrasplante no procedía la clasificación de Child-Pough , mientras que tres pacientes presentaban un estadío A de Child.

Todos los injertos procedieron de donantes cadáveres. En nuestro hospital se generaron un total de 15 (28.8%) órganos, de otros hospitales de la ciudad procedían 2 (3.8%) y del resto de la comunidad autónoma procedían 32 (61.5%). Los 3 restantes fueron generados en hospitales de fuera de la comunidad andaluza. Solo uno de los trasplantes constituyó una alerta 0. Un total de 15 injertos nos fueron remitidos por otras unidades, mientras que nuestra unidad ha remitido un total de 8.

La edad media de donantes fue de 45.8 años, con un rango entre 16 y 74 años. Un total de 35 (67.3%) donantes fueron hombres y los 17 restantes mujeres. La principal causa de muerte sigue siendo desde hace unos años el AVC hemorrágico (27, 51.9%), seguido del TCE por accidente de tráfico (14, 26.9%).

El tipo de extracción se realizó según técnica clásica en 47 donantes, constituyendo la técnica de elección. En 5 donantes se realizó extracción rápida por inestabilidad hemodinámica o logística. La mayoría de donantes precisó alguna droga vasopresora para su mantenimiento, siendo necesaria dopamina en 29 donantes y noradrenalina+dopamina en 12 casos y dobutamina+dopamina en 1. En 11 donantes no fue precisa ninguna droga.

Según criterios clínicos, analíticos y macroscópicos, el equipo extractor consideró el injerto como óptimo en 37 (71%) ocasiones y subóptimo en 15 (29%). Se utilizó la solución de la Universidad de Wisconsin como líquido de preservación en 37 pacientes, mientras que en los 15 injertos extraídos en el H.Virgen del Rocío se utilizó la solución de Celsior. El trasplante se realizó entre donante y receptor isogrupo en 49 ocasiones, siendo los tres restantes compatibles. En 10 casos el trasplante fue isogrupo pero con distinto Rh.

En todos los pacientes se realizó profilaxis antibiótica con ceftriazona 1 gr. durante la inducción anestésica y dos dosis más a las 8 y 16 horas de la primera. La hepatectomía en el receptor se realizó según la técnica de preservación de cava (piggy-back) en 46 ocasione, constituyendo la técnica de elección siempre que sea técnicamente posible o se trate de un hepatocarcinoma. La reconstrucción se realiza mediante anastomosis de vena cava del donante a venas suprahepáticas del receptor, tratando de lograr una boca anastomótica lo más amplia posible, lo cual, suele lograrse uniendo las bocas de las venas suprahepáticas media e izquierda y en ocasiones incluso la derecha. La cava inferior del donante se cierra con sutura continua. No ha sido preciso realizar ningún "by-pass" vevo-venoso.

Apreciamos la existencia de trombosis portal en 3 pacientes, sin que fuera conocida a priori dicha trombosis. En 1 de ellos fue posible la trombectomía logrando un buen flujo en la vena porta y permitiendo una anastomosis termino-terminal entre vena porta de donante y receptor. En dos pacientes resultó tratarse de una trombosis masiva de toda la porta, de manera que en uno de ellos se logró la revascularización a una gran vena coledociana con buen resultado, mientra que en el otro paciente se logró flujo parcial en

la vena porta y se revascularizó doblemente por vía portal y mediante anastomosis cavo-porta, lográndose también un flujo satisfactorio aunque falleció posteriormente por complicaciones cardiopulmonares.

La reconstrucción arterial se realizó, siempre que fue posible, entre el tronco celíaco del donante y la bifurcación entre arteria hepática y gastroduodenal del receptor. Debido a la presencia de anomalías en vascularización del injerto, fue preciso realizar anastomosis arterial adicional en cirugía de banco en 5 casos.

La anastomosis biliar se realizó mediante coledoco-coledocostomía termino-terminal sobre tubo en T en todos los pacientes excepto en dos de ellos, a los que se le realizó hepaticoyeyunostomía, debido a que se trataban de una cirrosis biliar secundaria y una colangitits esclerosante primaria. Una de las pacientes trasplantadas presentaba como dificultad técnica añadida un situs inversus completo.

Las pautas inmunosupresoras aplicadas durante este último año han venido marcadas por el asentamiento del uso los anticuerpos monoclonales (basiliximab y daclizumab). En 26 pacientes se administró la pauta clásica de ciclosporina/tacrolimus y esteroides (con o sin azatioprina). Otros 26 pacientes fueron tratados con un régimen basal de tacrolimus/ciclosporina en inducción con daclizumab o basiliximab. En pacientes con cifras de creatininas por encima de 1.5 mg/dl se realizó inducción con anticuerpos monoclonales y se retrasó la administración de anticalcineurínicos. En algunos pacientes el régimen inmunosupresor incluía también micofenolato.

Resultados

Se han trasplantado un total de 51 pacientes de los que 41 viven en el momento actual, lo que supone una supervivencia actuarial tanto de pacientes como del injerto del 80%. Se ha producido una muerte intraoperatoria por hemorragia masiva en relación con dificultades técnicas. Todos los fallecimientos excepto uno se han producido dentro de las primeras tres semanas. Un paciente falleció a los 48 días de un retrasplante por sepsis bacteriana y fracaso multiorgánico (retrasplante por rechazo agudo grave)

En el postoperatorio inmediato (menos de 48 h) fallecieron 2 pacientes por complicaciones cardiopulmonares y 1 por malfunción primaria del injerto. Otros 3 pacientes fallecen por sepsis bacteriana y fracaso multiorgánico. Dos paciente fallecen por complicaciones cardiopulmonares, mientras que el paciente restante lo hace por malfunción primaria del injerto a los 14 días.

Se han producido un total de 7 casos de rechazo agudo comprobado mediante biopsia, lo que supone una tasa de rechazo del 13.4% . Según la clasificación de Snover, 1 de ellos fueron rechazos grado I, respondiendo al aumento de la inmunosupresión basal y a la introducción de micofenolato. Otros 5 fueron rechazos grado II, que se trataron mediante bolos de esteroides con buena respuesta en tres pacientes, otro responde al aumento de la inmunosupresión basal mientras que otro precisó conversión de ciclosporina a tacrolimus. Se produjo un rechazo grado III que no responde a ninguna terapia y que precisó la administración de OKT-3 sin resultado, por lo que fue sometido a retrasplante. Este ultimo paciente es el único fallecido entre los que tuvieron algún rechazo.

La incidencia de rechazo ha variado según pauta inmunosupresora, de manera que la tasa de rechazo fue de 23% en los grupos tratados con pautas inmunosupresoras clásicas, y de solo un 4% entre los pacientes tratados con algún tipo de anticuerpo monoclonal.

El tiempo medio de isquemia venosa fue de 375 minutos (6 horas 15 minuto) y la isquemia arterial media fue de 405 minutos (7 horas 15 minutos). Las necesidades medias de hemoderivados fueron de 8.2 unidades de sangre, 10.5 unidades de plasma y 3.5 unidades de plaquetas.

Entre las complicaciones del injerto, se han producido dos casos de malfunción primaria (3.8%). Se ha producido 1 caso de lesión de preservación comprobada histológicamente y un caso de síndrome colostático benigno. Dos pacientes han presentado hepatotoxicidad moderada-severa por ciclosporina.

Entre las complicaciones quirúrgicas, destaca que se han producido dos casos de complicación vascular arterial. Se trató de dos casos de trombosis de arteria hepática (3.8%). En el primero de ellos se trató de una anastomosis realizada muy en precario por mala calidad y mínimo calibre de la arteria del receptor, si bien, cursó apenas sin Clínica no ha precisado tratamiento. El segundo caso se trata de un paciente que desarrolló una necrosis hepática por lo que tuvo que ser retrasplantado de forma urgente a los 7 días (no se contabiliza en esta serie el retrasplante que se realizó ya en 2002). No se ha producido ningún tipo de complicación venosa. Se ha producido un caso de hemorragia postoperatoria (1.9%) que ha precisado revisión quirúrgica. Complicaciones biliares se han presentado en 4 pacientes (7.7%), una estenosis biliar y tres reingresos por fuga biliar en el momento de retirada de tubo de Kehr. Las estenosis biliar fue tratada satisfactoriamente mediante técnicas de Radiología intervencionista, mientras que los casos de fuga biliar tras retirada de tubo de Kehr solo precisaron tratamiento sintomático. La incidencia de infección de herida ha sido del 7.7% (4 pacientes). Un paciente (1.9%) presentó un abceso intracavitario que precisó drenaje percutáneo. En total 2 pacientes (3.8%) tuvieron que ser reintervenidos. Uno de ellos por hemorragia postoperatoria y otro por hernia encarcerada a través de orificio de drenaje.
Las complicaciones renales fueron muy frecuentes, presentándose algún grado de fracaso renal agudo en 36 pacientes (69.2%), de los cuáles 9 (17,3%) precisaron diálisis, falleciendo cinco de los nueve que se dializaron.

Frecuentes han sido las complicaciones hematológica, que se han presentado en 23 pacientes (44.2%), siendo la más frecuente la plaquetopenia (8 pacientes), seguida de la pancitopenia que se produjo en 6 pacientes, y de la bicitopenia(leucoplaquetopenia) en 5 pacientes. Por último, 4 pacientes presentaron anemia hemolítica autoinmune.

En 14 pacientes se presentó derrame pleural moderado y/o atelectasias, constituyendo la complicación respiratoria más frecuente, seguida de la infección pulmonar aguda (11casos, 21.1%). Complicaciones digestivas se presentaron en 14 pacientes (26.9%), siendo la más frecuente el íleo paralítico prolongado (9 pacientes, 17.3%), seguida de la hemorragia digestiva alta (3 pacientes, 5.7%)

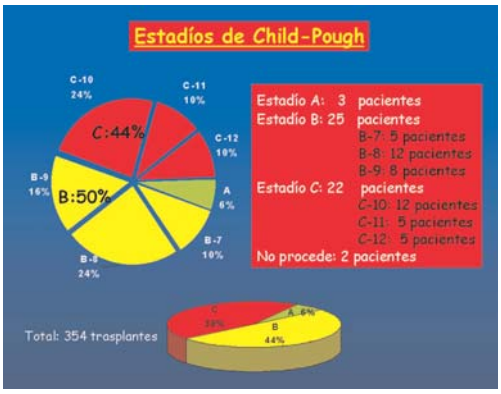
Las complicaciones neurológicas también fueron frecuentes (10 pacientes, 25.6%), pero generalmente leves-moderadas, tratándose la mayoría de cuadros de temblores, desorientación y alguna convulsión, en relación con una etiología multifactorial en la mayoría de casos. Siete pacientes (13.4%) han desarrollado una hipertensión arterial que ha precisado tratamiento antihipertensivo. Tres pacientes (5.7%) presentaron un cuadro de arritmia por taquicardia supraventricular, falleciendo uno de ellos.

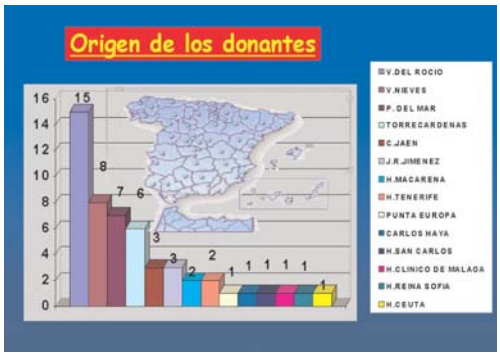
Se produjo algún episodio de infección bacteriana en 23 pacientes (44.2%), enfermedad por citomegalovirus en 8 pacientes (15.3%) y por hongos en tres pacientes (5.7%).

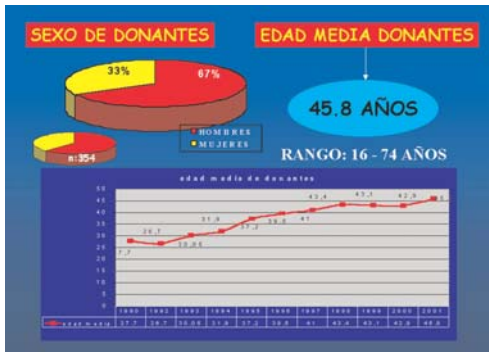
Nº TOH. 52
Nº DE PACIENTES: 51
RETRASPLANTES: 3
354 trasplantes hepáticos
1990-2001

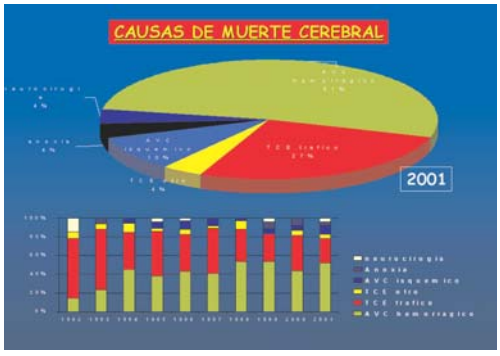
EDAD Y SEXO
MUJERES 22%
HOMBRES 78%
Total:354
EDAD MEDIA: 52.6 AÑOS (48.8 años;n:354)
RANGO DE EDAD: 23-63 AÑOS
DESVIACIÓN ESTÁNDAR ± 10.9 AÑOS

INDICACIONES DE TRASPLANTE
1- Cirrosis postnecróticas . 41
- alcohólicas puras : 22
- VHC: 15
- VHB 3
- Criptogenética: 1
2- Retrasplantes 3
3- Cirrosis colestásicas . 3
- cirrosis biliar primaria: 1
- cirrosis biliar secundaria: 1
- colangitis esclerosante: 1
4- Hepatocarcinomas . 3
5- Hemocromatosis . 1
6- Fallo hepático fulminante . 1

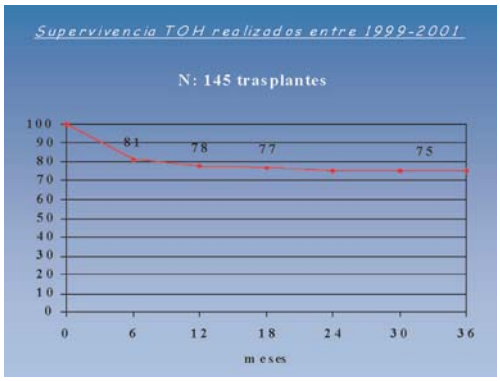

Estadíos de Child-Pough
C:44%
B:50%
C-10 24%
C-11 10%
C-12 10%
A 6%
B-7 10%
B-8 24%
B-9 16%
Estadío A: 3 pacientes
Estadío B: 25 pacientes
B-7: 5 pacientes
B-8: 12 pacientes
B-9: 8 pacientes
Estadío C: 22 pacientes
C-10: 12 pacientes
C-11: 5 pacientes
C-12: 5 pacientes
No procede: 2 pacientes
Total: 354 trasplantes


Origen de los donantes
V.DEL ROCIO
V.NIEVES
P. DEL MAR
TORRECARDENAS
C.JAEN
J.R.JIMENEZ
H.MACARENA
H.TENERIFE
PUNTA EUROPA
CARLOS HAYA
H.SAN CARLOS
H.CLINICO DE MALAGA
H.REINA SOFIA
H.CEUTA


SEXO DE DONANTES
EDAD MEDIA DONANTES
33%
67%
HOMBRES
MUJERES
n:354
45.8 AÑOS
RANGO: 16 - 74 AÑOS
edad media de donantes


CAUSAS DE MUERTE CEREBRAL
2001

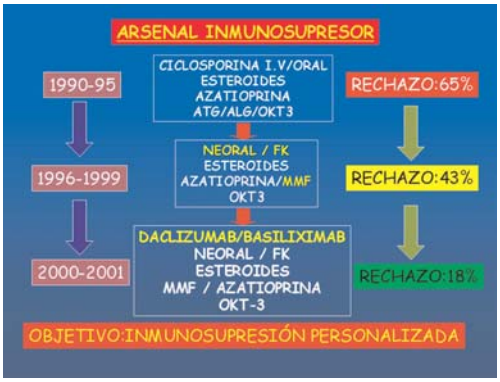
TÉCNICA QUIRÚRGICA
EVOLUCIÓN HISTÓRICA
Hepatectomía clásica CON by-pass veno-venoso
11 pacientes
Hepatectomía clásica SIN by-pass veno-venoso
119 pacientes
Hepatectomía con preservación de cava
235 pacientes
2001
Hepatectomía con preservación de cava y derivación porto-cava transitoria

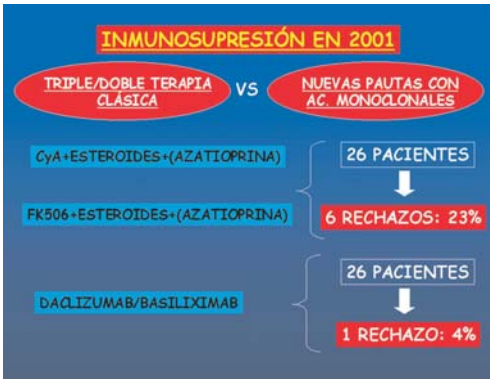

Supervivencia TOH realizados entre 1999-2001
N: 145 trasplantes
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
81
78
77
75
0
6
12
18
24
30
36
meses

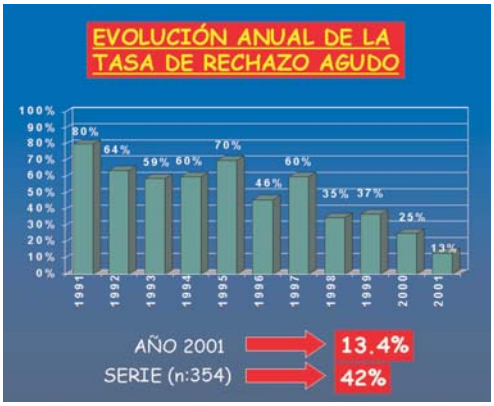
TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA
560
530
500
470
440
410
380
350
Tiempo medio de Isquemia Venosa: 6 h 15 m (375 min.)
Tiempo medio de Isquemia arterial: 6 h 48m. (408) min.)

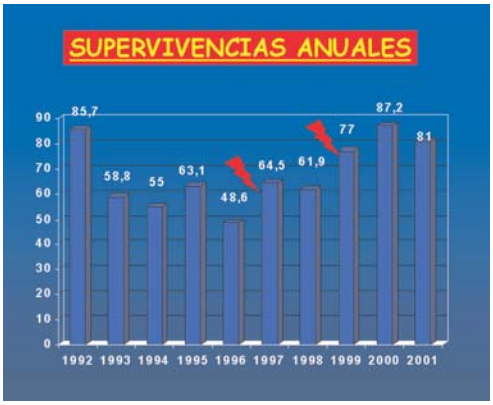
TÉCNICA QUIRÚRGICA
Anastomosis biliar
Anastomosis de elección:
COLÉDOCO-COLÉDOCO CON TUBO EN T
50 pacientes
0 reconvertidos a H-Y
Anastomosis alternativa:
HEPATICOYEYUNOSTOMÍA
2 pacientes: - C.BILIAR SECUNDARIA 1
- C. ESCLEROSANTE 1

COMPLICACIONES DEL INJERTO
MALFUNCIÓN PRIMARIA
2 casos
3.8%
RECHAZO
7 casos
13.4%
COMPLICACIONES VASCULARES
2 casos
3.8 %
n:354: 5.3%
COMPLICACIONES BILIARES
4 casos
7.7%
n:354: 12.4%


ARSENAL INMUNOSUPRESOR
1990-95
CICLOSPORINA I.V/ORAL
ESTEROIDES
AZATIOPRINA
ATG/ALG/OKT3
RECHAZO:65%
1996-1999
NEORAL / FK
ESTEROIDES
AZATIOPRINA/MMF
OKT3
RECHAZO:43%
2000-2001
DACLIZUMAB/BASILIXIMAB
NEORAL / FK
ESTEROIDES
MMF / AZATIOPRINA
OKT-3
RECHAZO:18%
OBJETIVO:INMUNOSUPRESIÓN PERSONALIZADA


INMUNOSUPRESIÓN EN 2001
TRIPLE/DOBLE TERAPIA CLÁSICA
VS
NUEVAS PAUTAS CON AC. MONOCLONALES
CyA+ESTEROIDES+(AZATIOPRINA)
26 PACIENTES
FK506+ESTEROIDES+(AZATIOPRINA)
6 RECHAZOS: 23%
DACLIZUMAB/BASILIXIMAB
26 PACIENTES
1 RECHAZO: 4%


EVOLUCIÓN ANUAL DE LA TASA DE RECHAZO AGUDO
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
80%
64%
59%
60%
70%
46%
60%
35%
37%
25%
13%
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
AÑO 2001
13.4%
SERIE (n:354)
42%


SUPERVIVENCIAS ANUALES
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
85,7
58,8
55
63,1
48,6
64,5
61,9
77
87,2
81
1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001

Resultados del trasplante renal (adultos) en 2001.

M. A. Gentil Govantes, G. Rodríguez Algarra, P. Pereira Palomo, P. Montañés Medina, F. Torrubia Romero, N. Cruz Navarro, J. Leal Arenas, F. González Escribano, G. Bernal, F. González Roncero, J. Toro, M. López de Mendoza, Julián Mateos Aguilar.

Servicios de Nefrología, Urología e Inmunología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

En la figura 1 se muestra la evolución del número anual de trasplantes renales (TR) realizados por el Servicio de Nefrología (adultos) desde el comienzo del programa, en 1978. En 2001, con 58 TR, ha aumentado la actividad en trasplante renal en un 9% respecto al año anterior, aunque sin alcanzar el máximo histórico de 63 TR de adultos logrado en 1998. Esto ha ocurrido también en el resto de Andalucía en proporción similar (10.3% de aumento de TR de adulto) mientras que en el total de España la cifra de TR ha permanecido estable. En consecuencia, nuestra tasa provincial por millón de población ha mejorado su posición relativa respecto al conjunto del país pero no de la región. En la figura 2 se presentan estos datos tal como los calcula la Coordinación Autonómica de TR, que incluye los TR realizados en el Hospital Infantil (13 en 2001) como pertenecientes al sector de Sevilla. Tal estimación tiende a sobrevalorar el acceso al TR de la población de nuestra provincia, puesto que parte de los niños trasplantados residen en otras provincias. Por consiguiente, debemos mantener el máximo esfuerzo para incrementar el número de riñones obtenidos y alcanzar al menos los rendimientos logrados en el resto del país.

Como consecuencia de la eficacia misma del procedimiento, la población de pacientes de insuficiencia renal mantenidos mediante un TR funcionante no cesa de crecer (figura 3). Lógicamente, la actividad asistencial correspondiente ha aumentado al mismo tiempo, como se puede comprobar por la estadística oficial de número de revisiones en consultas externas de TR (figura 4). Obsérvese sin embargo que el paralelismo tiende a perderse desde 1998. Esto puede explicarse porque la capacidad asistencial de la consulta externa, cuyos recursos humanos permanecen constantes desde 1988, está alcanzando su saturación. Hasta ese año, la demanda creciente se afrontó mediante mejoras de la organización y rendimiento que posibilitaron incrementar el número de actos médicos. Alcanzado un máximo en este aspecto por ahora, se resuelve la cuestión alargando el plazo de revisión de los pacientes estables. En efecto, entre 1995 y 2001 los pacientes con menos de 1 año de evolución post-TR se revisaban cada 17,6 días por término medio, con poca variación a lo largo de los años (no cabe mucho margen en esta fase). En cambio los casos con más de un año de post-TR pasaron en ese período de 43 a 71 días de intervalo de revisión (figura 4). No se trata en absoluto de un problema exclusivo de nuestro centro. En todo el país, como resultado precisamente de nuestro éxito al incrementar la actividad en TR, el peso de la asistencia a la IRC está basculando del área

de diálisis a la de trasplante. Mientras que la demanda lentamente creciente de diálisis se ha satisfecho mediante el recurso a centros concertados, la asistencia al TR, de incremento mucho más rápido, debe seguir recayendo sobre los hospitales públicos. Sin embargo los recursos asignados localmente a esta actividad no se están ajustando de forma apropiada. Como se verá luego, los resultados de supervivencia del TR actualmente dependen ya más de la evolución postoperatoria tardía que de las primeras fases. Estamos comenzando a desarrollar ciertas opciones terapéuticas prometedoras en el campo de la nefropatía crónica del TR, pero su aplicación exige un nivel de especialización no muy distinto del seguimiento del postoperatorio inmediato. No es aventurado pensar que si no se da una pronta respuesta al problema por parte de los órganos de gestión de los hospitales, acabe por resentirse la calidad de los resultados.

La lista de espera para TR de la provincia de Sevilla se ha mantenido casi constante en los últimos años, en cuanto a número total (figura 5). Pero en realidad los casos en lista activa, tras disminuir continuadamente hasta 1999, han cambiado su tendencia de manera que en 2001 registramos un incremento del 22% respecto a aquel año (figura 5). Esto se debe a la actividad de depuración de la lista de espera desarrollada durante los dos últimos años, en colaboración con los centros de diálisis. Hemos revisado los casos clasificados como en "contraindicación" temporal, con recuperación de algunos de ellos tras las actuaciones oportunas; es probable que este proceso continúe durante este año próximo. Aún así, la proporción de pacientes de diálisis en lista activa sigue siendo más baja que en el conjunto de la región. Recientemente se ha discutido con los responsables de las unidades de diálisis la necesidad de afinar en la aplicación de nuestros criterios de inclusión en lista, en especial en lo que respecta a los candidatos de edad avanzada. La ligera ampliación de la lista de espera se ha visto compensada por el aumento de TR, determinando una estabilización en la proporción anual de lista de espera trasplantada durante los últimos años (figura 6).

En mayo de 2000 se modificaron los criterios de selección del receptor de TR, concediendo un mayor peso a la antigüedad en lista de espera. Para valorar los efectos del cambio, hemos llevado a cabo una comparación de características entre los pacientes trasplantados desde entonces con los del período inmediatamente anterior (enero de 1995 a abril de 2000). La nueva sistemática parece haber determinado, tal como se pretendía, un aumento en la proporción de retrasplantes (de 6.6 a 9.9% de los TR) y de la duración de la espera en diálisis (de 3.9 a 4.9 años de media). Pero al mismo tiempo, también de forma previsible, ha disminuido el grado de histocompatibilidad de los TR: el número de incompatibilidades HLA ha pasado de 1.18 a 1.36 en locus A, de 1.27 a 1.56 en locus B y de 0.73 a 1.09 en DR (las tres comparaciones con $p<0.02$). La antigüedad en diálisis es un factor de riesgo para el TR muy importante, como tendremos ocasión de demostrar en otro capítulo de este libro y es ampliamente admitido por los análisis de grandes series. La influencia de la histocompatibilidad es menos intensa en nuestra casuística, sobre todo en los últimos años. No obstante, en nuestra cohorte de pacientes tratados con pauta cuádruple con ATG se aprecia un claro efecto del número de incompatibilidades en HLA-DR sobre la supervivencia (SV) del injerto a medio plazo: a los 5 años sobrevivían 61, 57 y 41% de los casos con 0, 1 y 2 incompatibilidades DR, respectivamente ($p=0.027$). Es decir, la ganancia de equidad inducida por los nuevos criterios puede pagar el tributo de una menor SV de injerto en nuestro programa. Hay que tener en cuenta además la calidad cada vez peor de los órganos empleados: en la

figura 7 mostramos la evolución de la edad media de los donantes, que ha aumentado más de 10 años durante la década de los 90, acompañada de un aumento de la proporción de muertes de causa vascular.

Es posible que ya estemos empezando a notar los efectos de estos cambios: los resultados en 2001 no han sido demasiado satisfactorios. De 58 trasplantes efectuados en este año, 50 TR permanecían vivos y en evolución a 10/01/2002. Tres pacientes fallecieron (1 por insuficiencia cardiaca sobre una cardiopatía congénita grave y 2 por sepsis por gérmenes oportunistas); los tres eran receptores de riesgo básico elevado (cardiopatía grave, hepatopatía activa y paciente añosa con estancia de más de 20 años en diálisis). Perdimos 5 injertos debido a: 2, trombosis venosa; 2, disfunción primaria (riñones subóptimos); 1, (riñón subóptimo con rechazo grave). De todas formas, debe tenerse en cuenta que los TR de un centro en un solo año representan una muestra pequeña, expuesta a resultados muy variables por mero azar. En la figura 8 mostramos la supervivencia (SV) al final del primer año del paciente y del órgano para cada una de las anualidades desde el comienzo del programa. Puede apreciarse, dentro de una determinada tendencia general, hasta qué punto oscilan los resultados de un año a otro. Por ello, deben hacerse análisis de SV por períodos, o en muestras mucho mayores. La figura 9 recoge la curva general de SV de paciente para el total de los TR de nuestro servicio, a 10/01/2002, por un método corregido para incluir la mortalidad precoz en diálisis tras el fracaso del órgano (ampliación del período de observación a los primeros 120 días de diálisis), comparándola con los resultados de los últimos 10 años. En la figura 10, se establece la misma comparación para la SV del injerto. En el período reciente la SV del paciente a 1, 5 y 10 años es de 97 %, 92 % y 83 % respectivamente, y la del órgano, de 86 %, 76 % y 56 % para los mismos tiempos. En la SV del paciente es posible que estemos asistiendo en los últimos años a una mejoría mantenida, al menos en el medio plazo. En cambio la SV del injerto muestra una curva con casi la misma pendiente a partir del 1º-2º año de postoperatorio (sobre todo, si descontamos el efecto de la menor mortalidad). Este fenómeno, observado de forma casi general por los grandes registros de TR y los centros individuales, viene a indicar que, al menos en lo que atañe a la ciclosporina, las pautas empleadas hasta ahora no previenen la llamada nefropatía crónica del trasplante, principal causa de pérdida de órganos después del primer año.

Durante los últimos años hemos introducido nuevos fármacos inmunosupresores, como el tacrolimus, mofetilmicofenolato y anticuerpos contra los receptores de la interleuquina 2 (daclizumab y basiliximab), a los que se ha sumado en 2001 el sirolimus. Lógicamente sin pretender sentar ninguna conclusión - que solo se puede extraer de los ensayos clínicos adecuados - en la figura 11 resumimos nuestros resultados con diversas combinaciones empleadas en nuestro servicio. Mostramos la incidencia de rechazo agudo, de al menos una crisis durante el primer año, definida por criterios clínicos (empleo de tratamiento anti-rechazo en deterioros funcionales sin otra causa demostrada) si bien en los últimos años la casi totalidad de los rechazos se han confirmado mediante biopsia. El avance aportado por el micofenolato es manifiesto, con resultados algo mejores en nuestra experiencia cuando se combina con tacrolimus más bien que con ciclosporina. Los anti-CD25 parecen confirmarnos los impresionantes resultados publicados hasta ahora, en su uso combinado con pautas potentes para pacientes de alto riesgo inmunológico o como base para evitar o retrasar el uso de esteroides o anticalcineurinas. En nuestra serie, como ocurre en todos los análisis, la incidencia de rechazo agudo durante el primer año se asocia en los pacientes tratados con ciclosporina a una

peor SV del injerto a largo plazo (ver otro capítulo de este libro). Queda por ver ahora si la reducción obtenida en la incidencia de rechazo agudo se seguirá de una mejoría de la evolución posterior.

La proporción de riñones con buena función inicial (no necesidad de diálisis en el postoperatorio inmediato) sigue siendo muy poco satisfactoria: apenas la mitad de los casos (figura 12). En ello influyen numerosos factores, algunos de difícil corrección como las cada vez peores características de los donantes en cuanto a edad y estado vascular o los efectos de una estancia prolongada en diálisis. De entre los factores en los que es posible intervenir, destaca la duración de los tiempos de isquemia fría y de revascularización. En otros capítulos de este libro hemos analizado y cuantificado el problema en nuestro contexto particular. Baste decir, a modo de ejemplo, que incurrir en tiempos de isquemia fría y de revascularización por encima de la mediana durante el implante de un riñón de donante añoso, hace que la incidencia de disfunción inicial del injerto pase del 41 al 87% de los casos. A raíz de estas constataciones, nos proponemos emprender una serie de líneas de trabajo dirigidas a paliar el problema. Por un lado durante 2002 pretendemos poner en marcha medidas que acorten el tiempo de preparación del receptor: mecanización de la información Clínica pre-trasplante, mejor localización de los pacientes y prueba cruzada actual con sueros recientes congelados. Si estas mejoras se acompañan de las necesarias adaptaciones en los recursos y horarios de trabajo, será posible acortar sensiblemente el intervalo de isquemia fría. Por otra parte, ya estamos aplicando un protocolo de inmunosupresión menos nefrotóxico destinado a los casos de injerto de donante y receptor añosos, actualmente en estudio multicéntrico nacional, que podría disminuir la frecuencia o severidad de la disfunción inicial.

Figura 1

Figura 2

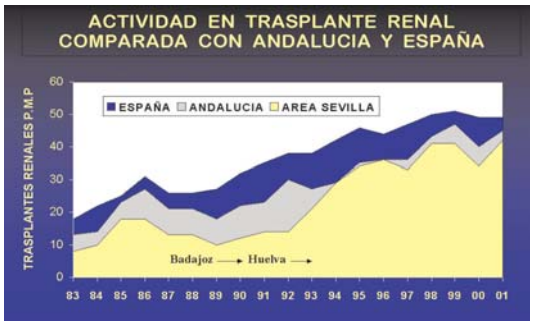


Figura 3

Figura 4

Figura 5

Figura 6

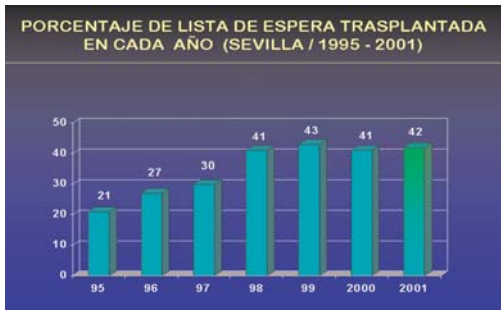


Figura 7

Figura 8

Figura 9

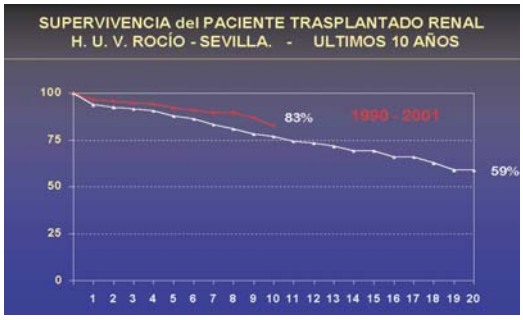


Figura 10

Figura 11

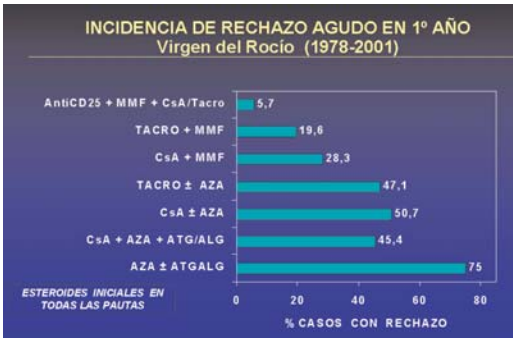


Figura 12

Trasplante renal infantil en Sevilla. Año 2001

Julia Fijo López Viota, Ana Sánchez Moreno, Antonio Moreno Vega, Rafael Bedoya Pérez, Antonio Caraballo Pérez, Juan Martín Govantes.

Unidad de Nefrología Infantil. HH. UU. Virgen del Rocío.

Introducción

En la Unidad de Nefrología Pediátrica de nuestro Hospital, Virgen del Rocío, son incluidos en programa de trasplante renal todos aquellos pacientes menores a 17 años de edad, afectos de insuficiencia renal crónica severa, procedentes de toda Andalucía, incluyendo Ceuta y Melilla.

Ante la oferta de un riñón, primero se comprueba la idoneidad con los pacientes incluidos en esta lista para trasplante renal pediátrico, dada la mayor dificultad para encontrar donantes aceptables para ellos, no solo por la compatibilidad exigida, sino por limitaciones de edad, peso, etc. Al cumplir 17 años, estos pacientes pasan a la lista de espera de trasplante renal de adultos.

El 1 de Enero de 2001 8 pacientes estaban esperando un injerto en la lista de trasplante renal pediátrico. A lo largo de este año se han incluido nuevos pacientes y, tras los trasplantes realizados, había 5 pacientes en lista de espera a 1 de Enero de 2002.

Durante este año 2001, el número de trasplantes pediátricos realizados en nuestra unidad ha sido notablemente superior al realizado en años anteriores, siendo el mayor número de trasplantes realizados en un año, junto con el año 1990, desde que se inició en ella el programa de trasplante renal en 1979.

Los trasplantes son realizados por un equipo del Servicio de Urología de adultos al que, en el año 2001, se ha unido un cirujano infantil.

En Junio de dicho año hemos cambiado nuestro protocolo de inmunosupresión (fase de inducción) de Basiliximab a Daclizumab y de Ciclosporina a Tacrolimus, como luego comentaremos.

Una vez trasplantados, los pacientes son controlados por nosotros hasta los 18 años, siendo trasladados a los distintos Servicios de Nefrología de adultos, según la provincia de procedencia, antes de cumplir los 19 años.

Material y métodos

A fecha 1 de Enero de 2002, en nuestra unidad se habían realizado 136 trasplantes renales pediátricos desde el comienzo del programa de trasplante renal infantil en el año 1979; de éstos, los 14 últimos han sido realizados en el año 2001 (Gráfico 1). De ellos, 10 fueron primeros trasplantes y los 4 restantes retrasplantes (3 segundos injertos y un tercer injerto). Durante este año no se ha trasladado ningún paciente a servicios de adul-

tos, ni se ha perdido ningún injerto funcionante, siendo el número de pacientes pediátricos trasplantados renales controlados por nosotros a final del año de 46.

Los donantes eran 12 varones y dos mujeres; los receptores, 9 varones y 5 mujeres.

La edad media de los donantes fue de 36,6 años, con un rango de 4 a 50 años. 8 de los donantes estaban en la década de 41 a 50 años.

La edad media de los receptores fue de 10,35 años, con un rango de 2,5 a 16 años. La mayoría de ellos, diez, tenían entre 10 y 15 años.

La procedencia de los injertos y receptores está recogida en la siguiente tabla:

Procedencia	Injerto	Receptor
CÁDIZ	*3*	*1*
CÓRDOBA	*1*	*1*
GERONA	*1*	*-*
GRANADA	*2*	*2*
HUELVA	*1*	*1*
JAÉN	*-*	*3*
MÁLAGA	*2*	*1*
SEVILLA	*4*	*5*

Diez de los 14 pacientes trasplantados estaban con diálisis peritoneal automática en su domicilio, tres recibían tratamiento mediante hemodiálisis hospitalaria tres días en semana, y el paciente restante se encontraba en situación de prediálisis.

El tiempo medio de espera en diálisis para los pacientes que recibieron un primer injerto fue de 9,2 meses, con un rango de 1 a 24 meses; de 17,7 meses para los pacientes que recibieron su segundo injerto (rango de 8 a 30 meses); el paciente que se trasplantó por tercera vez llevaba 8 años en diálisis (de los dos a los diez años de edad).

La etiología de la insuficiencia renal fue la siguiente:

- Síndrome hemolítico-urémico atípico
- Uropatía obstructiva (4 pacientes)
- Nefropatía túbulo-intersticial
- Glomerulonefritis mesangiocapilar tipo II
- Displasia quística bilateral
- Nefronoptísis (2 pacientes)
- Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés
- Esclerosis mesangial difusa
- Hipoplasia-displasia
- Trombosis venosa renal bilateral (deshidratación neonatal)

El tratamiento inmunosupresor durante la inducción se realizó con:

- Basiliximab en los 4 primeros pacientes y Daclizumab en los 10 siguientes (5 dosis), para aumentar el tiempo de protección con dichos anticuerpos monoclonales, dada la mayor alorreactividad en la población pediátrica.
- Ciclosporina en los 4 primeros pacientes; Tacrolimus en los 10 siguientes. Con la Ciclosporina teníamos frecuentes y severos efectos secundarios estéticos (notables hipertricosis e hipertrofias gingivales) y sus niveles plasmáticos tenían notables oscilaciones, que hacían difícil su dosificación en nuestros pacientes.
- Micofenolato Mofetil en todos los pacientes.
- Prednisona, que disminuimos a dosis mínimas (0,15-0,2 mg / Kg / 48 h) a partir de los 6 meses post-trasplante, en todos los pacientes.

Todos recibieron profilaxis para el citomegalovirus (CMV) con gammaglobulina humana anti-CMV, 1 dosis semanal las 3 primeras semanas post-trasplante y, posteriormente, una dosis cada 3 semanas hasta completar el tercer mes post-trasplante. Tres de los pacientes, receptores con serología para el CMV negativa y que recibieron un injerto de donantes con serología positiva para el CMV, siguieron además tratamiento con Aciclovir oral (40 mg / kg / d, en 3 dosis) durante 3 meses, según las pautas de nuestra unidad.

Todos recibieron una dosis IV de Cefotaxima preintervención como profilaxis antibiótica, y Trimetropín-Sulfametoxazol y Nistatina oral, a dosis bajas, como profilaxis para el Pneumocystis Carini y hongos respectivamente, durante los tres primeros meses.

Diez de los injertos fueron implantados en fosa ilíaca derecha; tres en fosa ilíaca izquierda, uno de ellos con el uréter anastomosado a un asa ileal por padecer el paciente una anomalía urogenital, y el último en posición ortotópica, tras realización de esplenectomía y nefrectomía del riñón nativo izquierdo del paciente. Estos dos últimos receptores eran portadores de anomalías vasculares: agenesia de vasos ilíacos derechos el primero y trombosis de cava inferior el segundo.

El tiempo medio de ingreso post-trasplante fue de 14,5 días, con un rango de 11 a 23 días.

Resultados

De los 14 trasplantes realizados, 13 están funcionantes, con un cifras medias de Creatinina plasmática de 0,8 mg/dl (rango de 0,4 a 1,1 mg/dl). Ninguno de ellos necesitó diálisis en el post-trasplante precoz.

Un injerto se perdió por trombosis de la arteria y vena renales, realizándose trasplantectomía a las 48 horas de la intervención.

Otras complicaciones fueron:

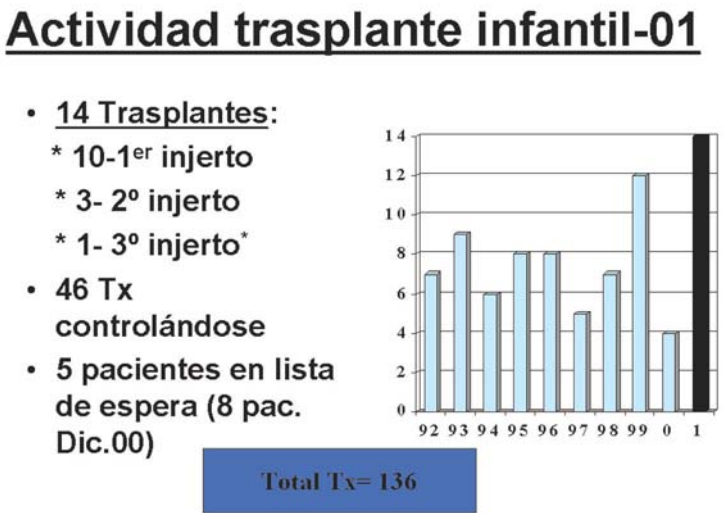
- Una encefalitis vírica en una paciente a los 2 meses del trasplante, con excelente evolución y sin secuelas.
- Un rechazo agudo en el período post-trasplante precoz en uno de los pacientes retrasplantados, que respondió al tratamiento con globulina antitimocítica.
- Una fuga urinaria corregida quirúrgicamente.

- Una peritonitis aguda por E. Coli.
- Estenosis de la arteria renal del injerto, corregida parcialmente mediante angioplastia transluminal percutánea.

Si incluimos el total de los 46 pacientes trasplantados seguidos actualmente en nuestra unidad, durante el año 2001 requirieron 399 días de ingreso, esto es una media de 8,7 días / paciente / año. Estos ingresos fueron motivados por:

- Retiradas de catéter peritoneal, con una media de 4 días de ingreso.
- Infecciones: estomatitis aftosa, neumonía, Pielonefritis aguda.
- Intervención de anti-reflujo al injerto.
- Obstrucción de asa ileal en paciente con anastomosis ureteral del injerto a la misma.
- 2 Rechazos agudos.
- Una aplasia medular, en un paciente tratado anteriormente con inmunosupresores como tratamiento antitumoral, que requirió 40 días de ingreso.

En conjunto, el año 2001 ha sido un año con buenos resultados para el trasplante renal pediátrico en nuestra unidad. Los episodios de rechazo agudo han sido escasos y con buena respuesta al tratamiento. No obstante, es pronto para evaluar la influencia de esto en la evolución posterior, así como la que pueda tener el cambio en el tratamiento inmunosupresor utilizado.



Resultados programa trasplante cardiaco. Año 2001

Antonio Ordóñez Fernández, Ana Hernández Fernández, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ernesto Lage Gallé, Rafael Hinojosa Pérez, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo Martínez Morentín, José B. Pérez Bernal.

Unidad de Trasplante Cardiaco.

Durante el año 2001 se han realizado un total de 17 trasplantes Cardíacos y un trasplante cardiohepático. Con respecto a las características generales de los receptores de este año, han sido similares a la de otros años con una edad media de 44,9+/-13,3 años, un predominio del 61,1% del grupo sanguíneo A y un descenso del número de pacientes trasplantados del grupo 0 que ha supuesto un 22,4%.

Como puede verse en las figuras la miocardiopatía isquémica sigue siendo la indicación más frecuente, seguida de la dilatada y otras como restrictiva o miocarditis aguda. Los principales factores de riesgo preoperatorios han sido hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes mellitus y la mayoría de los pacientes se han encontrado en clase funcional pretrasplante III y IV.

Con respecto a los donantes seleccionados en el año 2001 para nuestros pacientes, hemos continuado en la línea de años anteriores aceptando fundamentalmente donantes jóvenes con escaso apoyo inotrópico. Así la edad media ha sido 20,4+/-7 años y la principal causa de muerte el traumatismo craneoencefálico. El 44,5% de los donantes tenían su origen en Sevilla y un 33,3% en otras regiones andaluzas, siendo este año escaso el desplazamiento a distancia para la extracción del órgano.

Como dato más destacable en el 2001, nos parece de importancia el ascenso que han sufrido el número de trasplantes urgentes y el número de pacientes en situación crítica, con ventilación mecánica, asistencia ventricular, etc que hemos trasplantado.

Así el 33,3% de pacientes estaba en UCI en espera del órgano y precisaba apoyo inotrópico pretrasplante. Además de esto en un 23,5% de los pacientes se trasplantaron con ventilación mecánica y asistencia ventricular. Creemos que este deterioro de los pacientes y el aumento en las urgencias se debe fundamentalmente al mayor tiempo de lista de espera que tenemos actualmente y a la mayor difusión a nivel regional de nuestro programa, lo que ha llevado a otros hospitales andaluces a derivarnos enfermos con indicación de trasplante urgente.

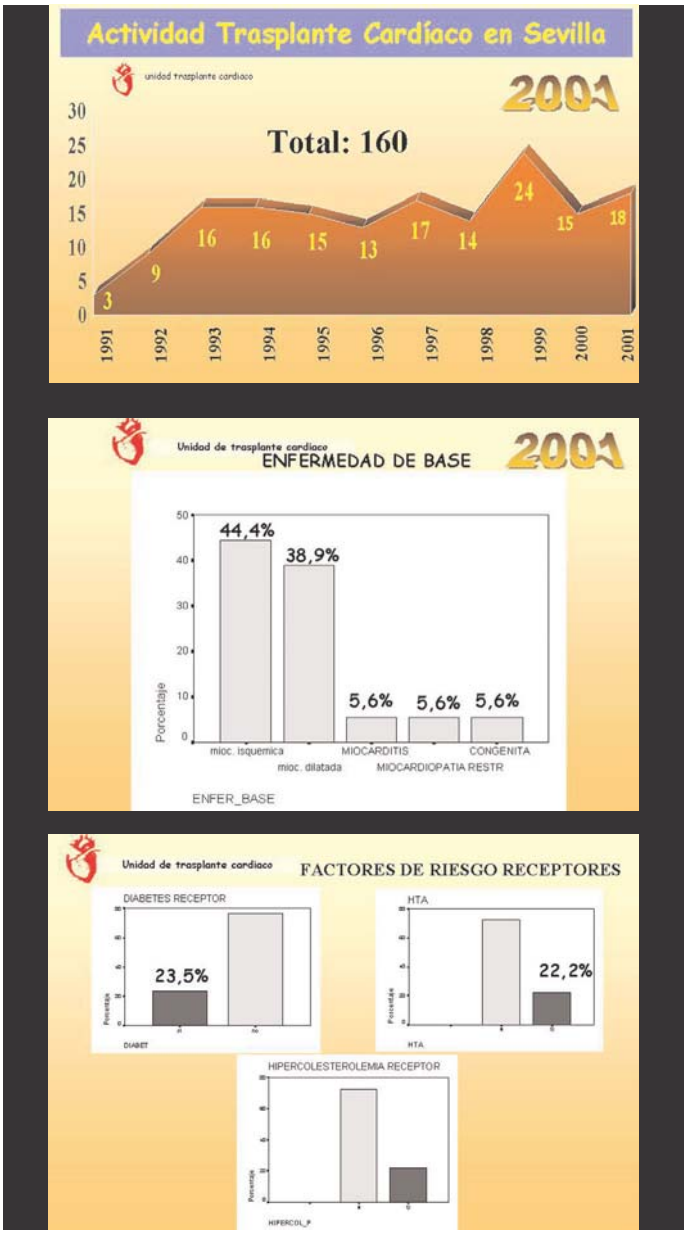
Sin embargo, a pesar de que estas características del receptor en el año 2001 podrían haber aumentado la morbimortalidad del programa, lejos de esta hipótesis este año la mortalidad en el primer mes ha descendido a un 11,1% y la del año a 16,6%, lo que ha supuesto un descenso del 50% frente a la de años anteriores.

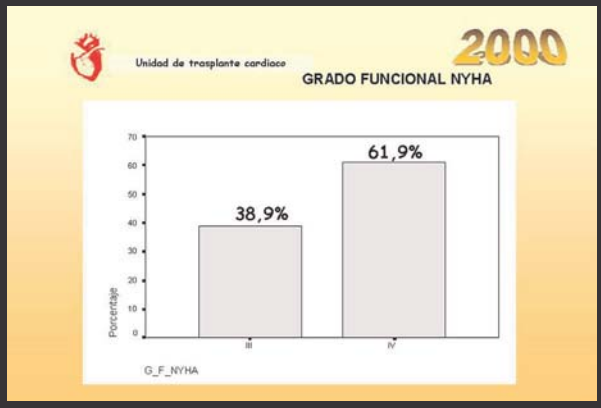
Fundamentalmente este descenso se ha debido al escaso número de fallo precoz del injerto que se han encontrado este año, ya que mientras el porcentaje hasta el año 2000 de esta fatal complicación era de 13,3%, en el 2001 se ha colocado en un 5,5%, pen-

samos que por la mejora de las soluciones de protección miocárdica, ya que el resto de factores del receptor y donante se han mantenido como en años anteriores.

Con respecto a la morbilidad postoperatoria han existido un 38,8% de rechazos de grado moderado-severo que ha precisado tratamiento inmunosupresor de choque y que se han resuelto en el 100% de casos. Igualmente se han producido en un 50% de pacientes infecciones de las cuáles el 33,3% eran leves y un 66,7% de gravedad (neumonías, sepsis, mediastinitis). En solo un caso ha supuesto la muerte del paciente.

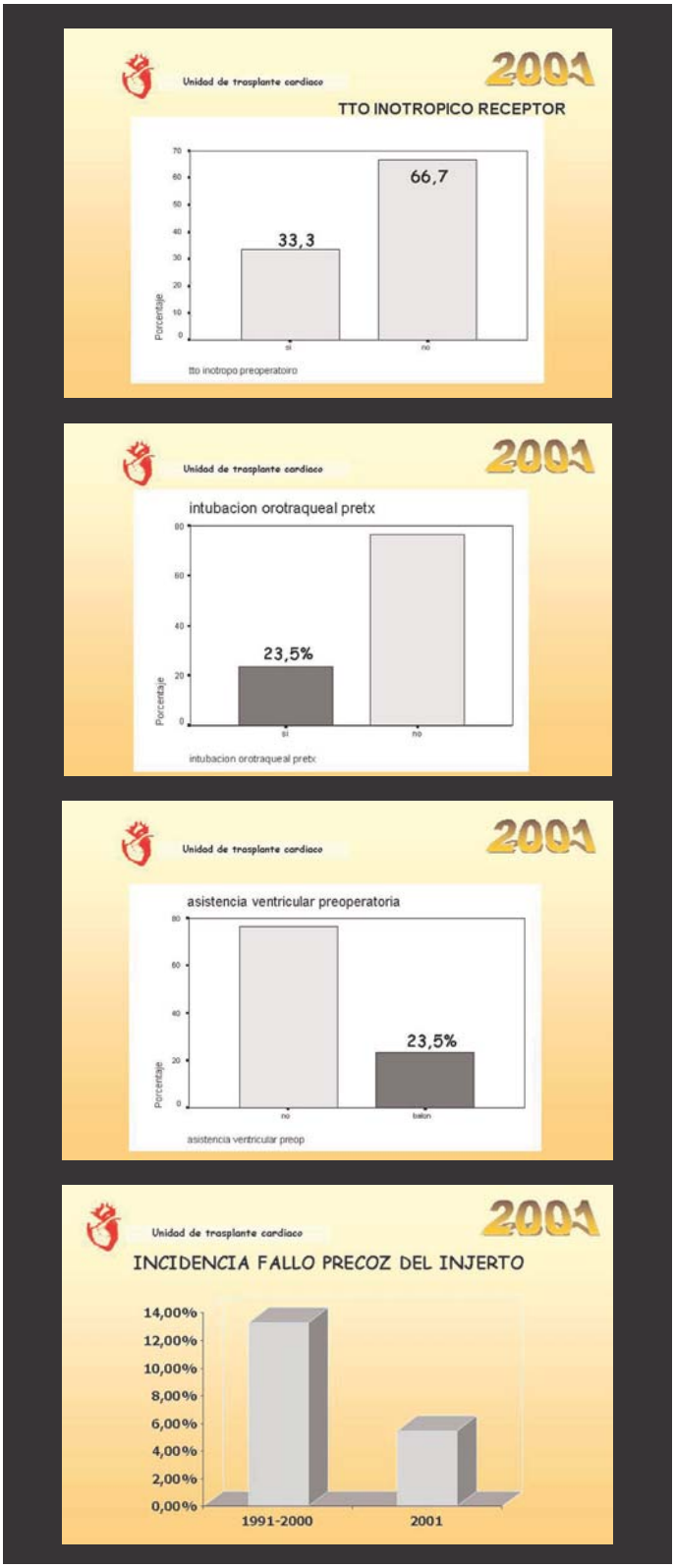
En un 27,7% de casos se ha producido fallo Cardíaco derecho resuelto con tratamiento médico en todos los enfermos y en un 16,6% de casos insuficiencia renal que también se ha resuelto con tratamiento medico y utilización de sistemas de hemofiltración.




Unidad de trasplante cardiaco
2000
GRADO FUNCIONAL NYHA
61,9%
38,9%
Porcentaje
III
IV
G_F_NYHA

Unidad de trasplante cardiaco
2001
SITUACION DEL PACIENTE PRETRASPLANTE
55,6%
33,3%
11,1%
Porcentaje
Hosp
No Hosp
UCI
SITPAC_TX

Unidad de trasplante cardiaco
2001
TRASPLANTE URGENTE
72,2%
27,8%
Porcentaje
urgente
electivo
CODIGO_TX


Unidad de trasplante cardiaco
2001
TTO INOTROPICO RECEPTOR
66,7
33,3
Porcentaje
tto inotropo preoperatoiro
Unidad de trasplante cardiaco
2001
intubacion orotraqueal pretx
23,5%
Porcentaje
intubacion orotraqueal pretx
Unidad de trasplante cardiaco
2001
asistencia ventricular preoperatoria
23,5%
Porcentaje
asistencia ventricular preop
Unidad de trasplante cardiaco
2001
INCIDENCIA FALLO PRECOZ DEL INJERTO
14,00%
12,00%
10,00%
8,00%
6,00%
4,00%
2,00%
0,00%
1991-2000
2001

Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Año 2001.

Juan Manuel Rodríguez Fernández, Ricardo Parody Ruiz-Berdejo, Ildefonso Espigado Tocino, José María Pérez Hurtado, Magdalena Carmona González.

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

MEMORIA 2.001 DE TPH
CASUÍSTICA

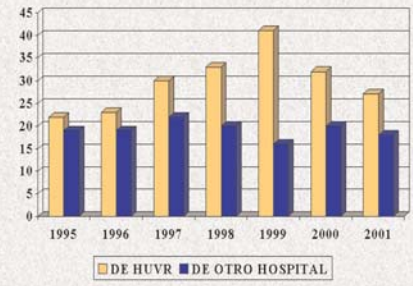
Nº DE ENFERMOS	45
SEXO	41V / 14M
EDAD MEDIA (rango)	26 años (2-64)
EDAD =/< 16 años	18 (40%)

RELACIÓN NIÑOS/ADULTOS TRASPLANTADOS

PROGRAMA TPH HUVR. MEMORIA AÑO 2.001
CASUÍSTICA GENERAL II
PROCEDENCIA DE LOS ENFERMOS TRASPLANTADOS

HU VIRGEN DEL ROCÍO	28 (61%)
• HEMATOLOGÍA ADULTOS	8
• HEMATOLOGÍA INFANTIL	7
• ONCOLOGÍA ADULTOS	5
• ONCOLOGÍA INFANTIL	8
OTROS HOSPITALES	18 (39%)
• HUVM	7
• HU VALME	6
• HUELVA	2
• CADIZ	1
• CORDOBA	1
• MÁLAGA	1

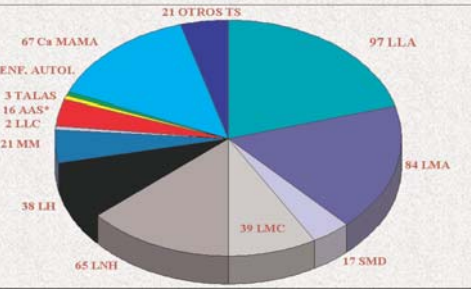
PROGRAMA TPH DE HUVR
PROCEDENCIA DE ENFERMOS TRASPLANTADOS



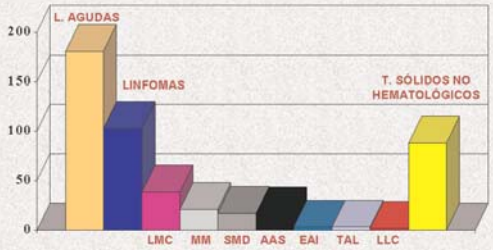
PROGRAMA TPH HUVR AÑO 2.001
DIAGNÓSTICOS DE ENFERMOS TRASPLANTADOS

• LINFOMAS NO HODGKIN	10
• LINFOMAS HODGKIN	3
• LLA	7
• LMA	4
• MIELODISPLASIAS	3
• A.APLÁSICAS	3
• ANEMIA FANCONI	2
• PTT	1
• TUMOR SÓLIDO NO HEMATOLÓGICO	8

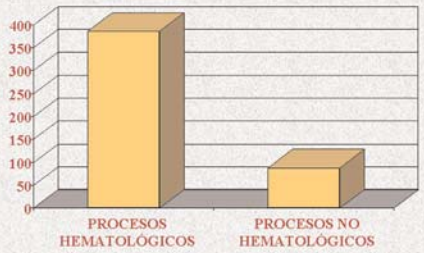
PROGRAMA TPH DE HUVR
DIAGNÓSTICOS
AÑOS 1988 a 2001



PROGRAMA TPH DE HUVR
DIAGNÓSTICOS DE ENFERMOS TRASPLANTADOS



PROGRAMA TPH DE HUVR
DIAGNÓSTICOS DE ENFERMOS TRASPLANTADOS

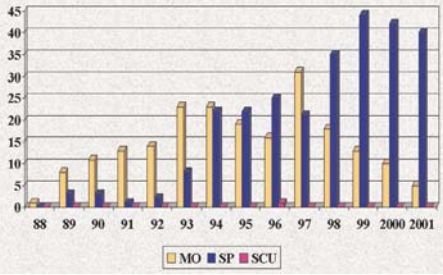


PROGRAMA TPH DE HUVR
MEMORIA AÑO 2.001

FUENTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

•SANGRE PERIFÉRICA	40
•MÉDULA ÓSEA	4
•SP + MO	1

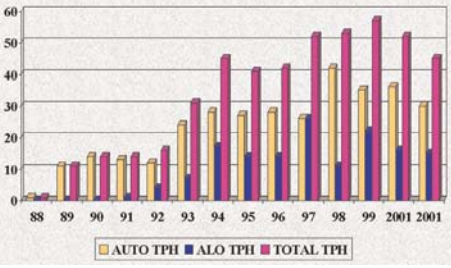
PROGRAMA TPH DE HUVR
FUENTE DE PH
AÑOS 1988 a 2001



PROGRAMA TPH DE HUVR
MEMORIA AÑO 2.001
TIPO DE TRASPLANTE

TRASPLANTES AUTÓLOGOS	30
TRASPLANTES ALOGÉNICOS MIELOABLATIVOS	
• DE HERMANO HLA IDÉNTICO	9
• DE DONANTE NO EMPARENTADO	1
TRASPLANTES ALOGÉNICOS NO MEILOABLATIVOS	
• DE HERMANO HLA IDÉNTICO	4
• DE DONANTE NO EMPARENTADO	2

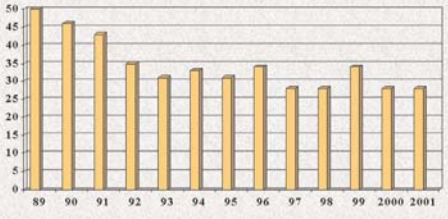
PROGRAMA TPH DE HUVR
TIPO DE TPH
AÑOS 1988 a 2001



INFUSIONES DE LINFOCITOS DE DONANTES REALIZADAS DURANTE AÑO 2.001

• POST RECAIDA DE LMC	2
• POST RECAIDA DE LMA	2
• POST RECAIDA LLA	1
• POST RECAIDA LNH	1

Media de estancias hospitalarias en la Unidad de TPH
AÑOS 1.989 a 2.001



PROGRAMA TPH DE S. HEMATOLOGÍA DE H.U. VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

MEMORIA AÑO 2.001

	TASPE	TAMO	ALO TSP	ALO-TMO	TOTAL
ENFERMOS	28	2	12*	3**	45
SEXO	20V / 8M	1V / 1M	7 V / 5M	3 V	31V / 14M
EDAD (media)	27 años (2-64)	2 años	28 años (9-57)	15 años (2-28)	26 años (2-64)
DIAG.					
LNH	8		3		11
LH	1		1		2
LMA	2		2		4
SMD			2	1	3
LLA	5	1	1		7
MM	4				4
AAS			3		3
A. FANCONI				2	2
TUM. SÓLID.	7	1			8
PTT	1				1
MEDIA ESTANCIAS POST-TPH* (rango)	17 (11-23)	18 (16-21)	20 (12-26)	22 (15-26)	18 (11-26)
MRP**	1 (4%)		2 (17%)		3 (7%)

*Contabilizadas desde día de TPH a fecha de alta en Unidad TPH. La media de estancias hospitalarias total en Unidad TPH ha sido:

** MRP= Mortalidad en los primeros 100 días post-TPH no achacable a recaída.

INDIICE OCUPACIÓN DE LA UNIDAD TPH: 62%

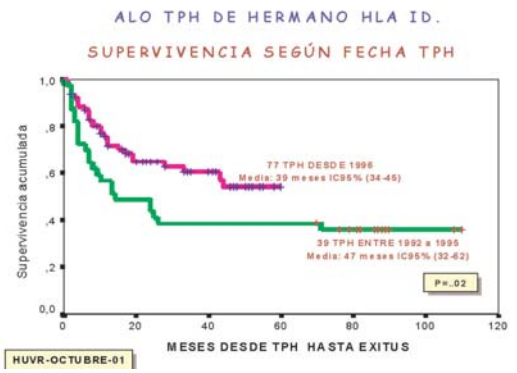
Atendiendo a la normativa vigente, una vez dado de alta a los enfermos hay que efectuar control epidemiológico de cada habitación, lo que supone una serie de días sin posibilidad de ingresos.

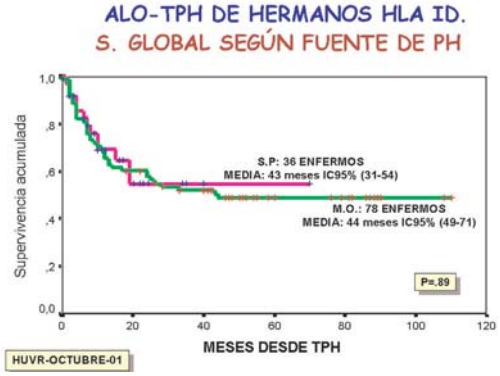
PROGRAMA TPH HUVR

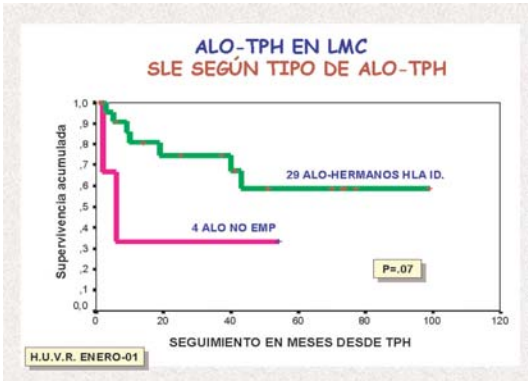
EVOLUCIÓN DE ENFERMOS TRASPLANTADOS

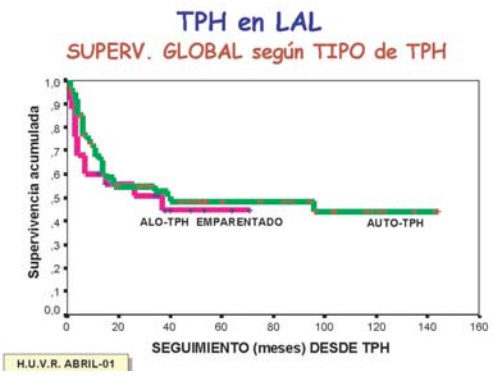
TIPO TPH	Nº DE TPH a 31/12/00	FALLECIDOS POR: RECAIDAS	MRP	TOTAL	SIGUEN VIVOS a 31/12/01
AUTO-TPH	327	79 (24%)	21 (6%)	101 (31%)	224 (69%)
ALO-TPH	147	44 (30%)	31 (21%)	75 (51%)	72 (49%)

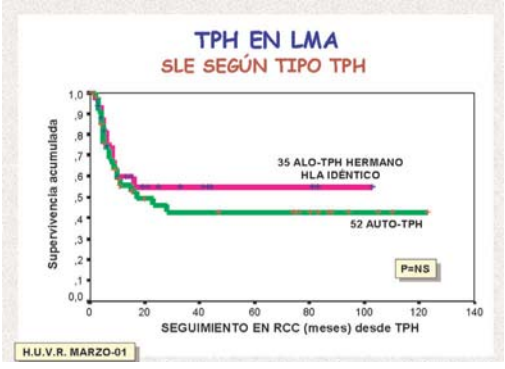
Nota: Los datos de los autotrasplante no son fiables, al no disponer de los datos evolutivos de la mayoría de pacientes con tumores sólidos.











Memoria de queratoplastias durante el año 2001.

José Manuel Aznárez Cocho, Nuria Aznárez López, F. López Checa.

Servicio de Oftalmología del H.U.V.R.

La actividad de nuestro servicio con relación a los transplantes de córneas se basa tanto en la extracción de córneas de los donantes, así como en la implantación de dichas córneas en pacientes que las precisen.

Con relación a la extracción de las córneas realizadas durante el año 2001 (datos recogidos hasta el 21 de diciembre de 2001), presentamos lo siguiente:

- Se extrajeron 34 córneas de 17 donantes.
- De estos 17 donantes, 16 eran varones y solo hubo una mujer donante.
- Las edades de estos donantes fueron desde los 20 meses hasta los 65 años.
- De estas 34 córneas, 24 fueron implantadas en nuestro hospital.
- De las 10 córneas que no se implantaron:
  1. 1 se desechó por problemas anestésicos y de mala conservación.
  2. 2 se desecharon por problemas de mala conservación.
  3. 1 se envió al H.U. Virgen Macarena por petición urgente de éste.
  4. 2 se ofertaron al área por falta de disposición de quirófanos.
  5. 2 se ofertaron al área por encontrarse fuera del protocolo del servicio, que no implanta córneas de menores de 2 años.
  6. 2 se criopreservaron ya que por problemas de aparataje no pudieron ser implantadas cuando estaba previsto.
- De las 24 córneas implantadas, 19 evolucionan de forma favorable hasta el momento y 5 han fracasado.

A nuestro servicio también han llegado corneas extraídas en otros hospitales:

- Se aceptaron 9 córneas procedentes del H. Juan Ramón Jiménez de Huelva, H. Carlos Haya de Málaga, H. Virgen de la Victoria de Málaga y Hospital Regional de Málaga.
- Estas córneas procedían de 6 donantes, de los cuáles 2 eran varones y 4 mujeres.
- De estas 9 córneas 6 fueron implantadas y hubo que desechar 3: 2 al ser microoftálmicas a parte de encontrarse en mal estado con incisiones en la zona óptica; y la tercera al encontrarse fuera de plazo y deteriorada.
- Las 6 córneas implantadas han evolucionado de forma favorable hasta el momento.

En resumen, se implantaron 30 córneas de las cuáles evolucionan favorablemente 25.

Las córneas se implantaron en 30 pacientes receptores a lo largo del año 2001. Las patologías que presentaban estos pacientes para ser candidatos a la realización de transplante de córnea fueron las siguientes:

- Queratopatía metaherpética (6 casos).
- Queratocono (5 casos).
- Queratopatía bullosa (11 casos).
- Perdida de espesor corneal grave y de transparencia tras absceso corneal (1 caso).
- Perforación ocular (1 caso).
- Leucoma corneal adherente secundario a glaucoma congénito (1 caso).
- Pterigium invasivo grave (1 caso) .
- Leucomas cornéales por Queratopatía infantil postsarampión (4 casos).

A continuación iremos analizando los distintos grupos de patología y los resultados que obtuvimos.

Queratopatía Bullosa

Fue la patología más frecuente que presentaban los pacientes transplantados durante el año 2001. Tuvimos un total de 11 casos. Intervinimos a 6 hombres y 5 mujeres que comprendían entre 61 y 73 años. Todos estos pacientes habían sido intervenidos de catarata tras la cual habían iniciado la descompensación corneal terminando en una queratopatía bullosa. La técnica realizada para la cirugía de catarata había sido la extracción extracapsular en todos salvo en uno que había sido operado mediante la técnica de extracción intracapsular. Solo en uno de los casos hubo complicaciones intra operatorias (refiriéndonos a la cirugía de la catarata) teniéndosele que implantar una lente intraocular de cámara anterior. Antes de la cirugía de la catarata eran todos ojos sanos salvo dos; uno de los cuáles presentaba una distrofia corneal congénita y el otro una uveítis hipertensiva de larga evolución.

De los 11 pacientes, 8 era la primera vez que se les realizaba queratoplastia sobre el ojo a tratar. De estos 8 pacientes:

- En 5 de ellos se realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia general, siendo la evolución favorable hasta el momento en 4 y negativa en 1, que inició rechazo del injerto un mes después de la cirugía que se pudo controlar con tratamiento pero que dejó un leucoma corneal periférico.
- En 1 se realizó Queratoplastia Penetrante más Trabeculectomía bajo anestesia general. Evolución favorable.
- En 1 se realizó Quetatoplastia Penetrante más Trabeculectomía más extracción de lente de cámara anterior bajo anestesia general. Evolución favorable.
- En 1 se realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia local peri bulbar. Evolución favorable.

Los tres enfermos restantes, eran pacientes a los que ya se les había realizado querato-

plastia que no había evolucionado favorablemente:

- Uno de los pacientes presentaba previa a la cirugía de cataratas brotes de uveítis hipertensivas. Ya había sido intervenido de queratoplastia en los años 1993 y 1996, opacificándose los injertos en ambas ocasiones. Este año se le ha realizado la tercera Queratoplastia Penetrante bajo anestesia local peri bulbar. Evoluciona favorablemente.
- Otro de los pacientes ya había sido intervenido en los años 1989 y 1992 fracasando en ambas ocasiones. En este año se le realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia general. Evoluciona favorablemente.
- El tercer paciente había sido intervenido en 1998. En el año 2001 se le hizo una cirugía combinada de Queratoplastia Penetrante más Trabeculectomía bajo anestesia general. Evoluciona favorablemente.

Queratopatía Metaherpética

Fue la segunda patología mas frecuente que presentaban los pacientes que intervinimos, tratándose un total de 6 casos, de los cuáles 4 eran mujeres y 2 hombres, de edades entre 41 y 67 años.

- En 4 de los casos se realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia general. Evolucionan favorablemente 3 de los casos y en el cuarto se diagnosticó fracaso del injerto cuatro meses después de la intervención.
- En 1 se realizo Queratoplastia Penetrante más Extracción Extracapsular de Catarata y colocación de Lente Intraocular bajo anestesia general. Evoluciona favorablemente.
- En el último de los casos se realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia general siendo la tercera queratoplastia que se realizaba al paciente sobre ese ojo. Esta queratoplastia fracasó tras 9 meses y el paciente no ha aceptado un nuevo intento.

Queratocono

Fue la tercera patología más frecuente que presentaban nuestros pacientes intervenidos durante el año 2001. Se operaron 5 pacientes, de los cuáles 4 eran hombres y una mujer. Estos pacientes tenían entre 26 y 41 años. A los cinco se les realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia general. La evolución ha sido hasta el momento favorable en todos ellos. Uno ya había sido intervenido de Queratoplastia del ojo contralateral en el año 1998 con magníficos resultados.

Queratopatía Postsarampión

Durante el año 2001 se operaron 4 pacientes mujeres con esta patología de edades entre 41 y 73 años. Todas habían tenido el sarampión en la infancia produciéndoles una queratitis con úlceras de repetición que habían curado dejando leucomas corneales que impedían la visión. En las 4 pacientes se realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia

general con evolución favorable. Una de ellas había sido intervenida del ojo contralateral en el año 1999 con buena evolución también.

Otras Patologías

Se intervino un paciente varón de 51 años que presentaba cicatriz corneal tras haber sufrido perforación ocular. Se le realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia general. Evoluciona favorablemente.

Se intervino un varón de 49 años con queratopatía tras absceso corneal por germen no identificado en 1998. Se le realizó Queratoplastia Penetrante bajo anestesia general que presentó complicación en la sutura, realizándosele 9 meses después Queratoplastia Sectorial Penetrante bajo anestesia general. El injerto se mantiene transparente pero el ojo ha desarrollado un Glaucoma malignizado de difícil tratamiento que precisó la implantación de una válvula antiglaucomatosa de Ahmed. En la actualidad el injerto se encuentra transparente y evoluciona positivamente.

Se le realizó Queratoplastia Penetrante más intervención de Pterigium bajo anestesia general a un varón de 73 años que presentaba un Pterigium invasivo con gran edema corneal. Evoluciona favorablemente.

Se intervino a una mujer de 41 años con Leucoma corneal completo por glaucoma congénito. La evolución fue favorable hasta pasados 6 meses, tras los cuáles se inició opacificación y vascularización de injerto.

Resumen de la actividad de Donación-Trasplante en el Centro de Investigaciones Medico Quirúrgicas de Cuba durante el año 2001.

Anselmo Abdo Cuza, José C. Ugarte Suárez, Mario Hernández Rodríguez, Julio Valdivia Arencibia, Leonel González Rapado, Roberto Castellanos Gutiérrez, Ernesto Delgado Almora, Oscar Suárez Savio, Julio Díaz Mesa, Pedro P. Benítez, Omar López Cruz, Alfredo Ceballos Mesa, Roberto Balmaseda Manet, Judith Falcón Caballero, Mario Wilford de León

CIMEQ. La Habana.

Coordinación de trasplantes en el Cimeq.

Durante este año se han realizado 20 extracciones efectivas, 11 en hospitales de la ciudad, destacándose nuestro centro con 9; y 9 en hospitales del interior del país: 4 en el Hospital Abel Santamaría de Pinar del Río, 2 en el Hospital Camilo Cienfuegos de Santi Spiritus, 1 en el Hospital Roberto Rodríguez de Morón, 1 en el Arnaldo Milian Castro de Villa Clara, y 1 en el Hospital Provincial de Matanzas. Además de 9 extracciones a donantes vivos para trasplante renal.

Donación

Nuestro hospital fue un centro trasplantador, y la actividad de donación era muy baja.

Con la creación de la Coordinación de Trasplantes, el número de donantes reales pasó de ser entre 0 y 1 por año, a 3 en el 2000, y 9 en el 2001. Durante el año 2001 hemos detectado en la UCI, 29 donantes potenciales (Escala de coma de Glasgow menor, igual 7). De ellos 14 han evolucionado a muerte encefálica (48.3%), y de ellos 9 a donantes reales (64.3%).

Como causa de muerte en los donantes reales predominó el trauma cráneo encefálico en 5 (55.5%), y la enfermedad cerebro vascular, y el tumor cerebral con 2 casos cada una, para un 22.2% respectivamente. Predominó el sexo masculino en 8 (89%), sobre el femenino 1 (11%), y la edad media de los donantes reales fue de 39.2 años (18 - 66).

Del análisis de los datos de nuestro hospital, tenemos que el 7.2% de las muertes hospitalarias durante el año 2001, fueron en muerte encefálica, y el 20.6% de las muertes en UCI.

El comportamiento de cada Programa de Trasplante ha sido el siguiente:

Programa de trasplante renal.

Durante el 2001 se han realizado 20 Trasplantes renales , 11 de donantes cadáver a corazón latiente, y 9 de donantes vivos, así como 3 combinados Páncreas-Riñón.

La etiología más frecuente que motivó el trasplante renal fue la Nefroangioesclerosis en el 35% de ellos.

La sobrevida al año de los Trasplantes Renales de Donantes Cadáver es de 100% para el paciente, y 83% el injerto. Los Trasplantes realizados con Donantes Vivos tienen una sobrevida al año de 100% para el paciente, 89% el injerto. La sobrevida global para pacientes es del 100%, y para el injerto de 85%.

Programa de trasplante hepático.

Se han realizado hasta la fecha 29 Trasplantes Hepáticos, uno de ellos combinado y simultáneo Hepatorrenal; en 26 pacientes, pues 3 pacientes requirieron de retrasplante.

Los principales motivos para el trasplante fueron, la Cirrosis hepática por virus C, la Cirrosis alcohólica, y el retrasplante, en el 21.4% respectivamente

La Supervivencia durante este año, en el que se han realizado 14 trasplantes en 11 pacientes ha sido de 73% para pacientes e injerto.

Ha sido durante este año en el que el equipo de trasplante ha realizado por primera vez en nuestro país retrasplantes hepáticos y trasplante en el Fallo Hepático Fulminante, con resultados satisfactorios.

Programa de Trasplante Páncreas-Riñón.

Este Programa se reinició en nuestro centro en el mes de Julio de este año 2001, después de 15 años de detenido en el país. Se han realizado 3 Trasplantes, con buena función del injerto pancreático.

Programa de Trasplantes de Córneas.

Durante este año se han realizado 22 Trasplantes de córneas y 5 Injertos autologos de conjuntiva ocular.

Las enfermedades que requirieron en mayor por ciento de este trasplante fueron, el Edema crónico, el Queratocono, y el Leucoma corneal.

Programa de trasplante de médula ósea.

Durante el año 2001, se han realizado 2 Trasplantes de Medula Osea, con buenos resul-

tados.

Programas de injertos óseos.

Se han realizado durante el 2001, 20 Injertos óseos. La etiología más frecuente que requirió de este proceder fue la Pseudoartrosis.

TRASPLANTE	1999	2000	2001	Total
Riñón	*9*	*19*	*20*	*48*
hígado-Riñón		*1*		*1*
Páncreas-Riñón			*3*	*3*
hígado	*6*	*8*	*14*	*28*
Injerto Óseo		*15*	*20*	*35*
Córnea	*4*	*7*	*22*	*33*
TMO		*1*	*2*	*3*
TOTALES	***19***	***51***	***81***	***151***

En estos momentos nos insertamos en una Coordinación Nacional de Trasplantes, consolidamos los programas de trasplantes existentes, y tenemos en proyectos otros, que incluye el incremento en la obtención de tejidos.

Estos modestos resultados son dedicados a:
El Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
La Sociedad Andaluza de Trasplantes de Órganos y Tejidos
La Organización Nacional de Trasplantes
La Asociación de Amistad Hispano Cubana Bartolomé de las Casas de Sevilla
Y al pueblo de Cuba
A todos muchas gracias.

Factores de riesgo cardiovascular en trasplante de órganos sólidos

M. González-Molina Alcaide

Presidente de la Sociedad Andaluza de Trasplantes de Órganos, y Tejidos, SATOT.

La arteriosclerosis es la causa principal de mortalidad de la población general y pacientes con trasplante de órganos sólidos tienen una prevalencia de arteriosclerosis mayor. Por tanto, no sorprende que, a largo plazo, la enfermedad cardiovascular de origen arteriosclerótico sea la causa principal de mortalidad en enfermos trasplantados.

Hay datos que apoyan que la enfermedad cardiovascular presente al tiempo del trasplante renal (TR) es el mayor factor de riesgo postrasplante de cardiopatía isquémica (CI), aunque esto por si solo no explica la alta prevalencia de la CI en estos enfermos, que presentan factores adicionales de riesgo cardiovascular. Además, se sabe que pacientes que llegan al TR sin arteriosclerosis desarrollan esta enfermedad en una proporción significativamente mayor que los no trasplantados de igual edad y sexo.

Principales factores de riesgo cardiovascular.

Hay dos grupos de factores de riesgo, uno formado por los llamados factores modificables: estilo de vida, dieta y valores bioquímicos y otro formado por los no modificables como edad, sexo y caracteres genéticos.

La asociación de factores de riesgo aumenta la probabilidad de enfermedad coronaria. El estudio Framinghan demostró en pacientes de 42-43 años de edad, una prevalencia de arteriosclerosis del 50% cuando se asociaban factores de riesgo como hipertensión arterial, HDL baja, hipercolesterolemia, tabaco, diabetes y hipertrofia de ventrículo izquierdo. Cada uno de estos factores, aisladamente, tenía una prevalencia mucho menor.

1. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es parte del medio urémico y se suponía que el TR restauraría el balance entre la producción de especies reactivas de oxígeno y los mecanismos de defensa. Pero la realidad no es así y los pacientes con TR tienen marcadores de estrés oxidativo alterados (valores de malonildialdehido elevados y niveles disminuidos de ácidos grasos en los eritrocitos). Estas alteraciones se consideran secundarias al estimulo inmunológico crónico y al tratamiento con anticalcineurínicos. La ciclosporina (CsA), in vitro, aumenta la peroxidación de los lípidos y en receptores de trasplante de órganos tratados con CsA se ha demostrado un aumento de marcadores de estrés oxidativo y

una mayor capacidad de oxidación de LDL.

En pacientes con TR y rechazo crónico, el estrés oxidativo es mayor y los niveles de vitamina E y superóxido dismutasa son bajos. Esto favorece la oxidación de los lípidos como factor iniciador de arteriosclerosis y probablemente de la nefropatía crónica del injerto.

2. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es un factor de riesgo de arteriosclerosis independiente y en TR su prevalencia es muy elevada (60-80%).

En trasplante hepático y Cardíaco la prevalencia de hipertensión arterial es equiparable y datos del Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón cifran su prevalencia en un 65% al año y de un 67% a los dos años de evolución.

Cuando hablamos de hipertensión arterial como inductora de daño vascular, conviene distinguir entre el efecto puramente mecánico de la presión arterial elevada y la elevación de angiotensina II. La hipertensión arterial favorece la disfunción endotelial, la entrada de LDL al espacio subendotelial extracelular y el aumento de expresión de moléculas de adhesión a monocitos. Pero, pacientes con hipertensión arterial con angiotensina II elevada, tienen un riesgo de arteriosclerosis 5 veces mayor que aquellos con hipertensión arterial con angiotensina normal.

El estudio TREND (Trial on Reversing Endotelial Dysfunction) demuestra que sujetos normolipémicos y normotensos con enfermedad coronaria, mejoran con la administración de un IECA. Para los autores, este efecto está mediado por la restauración de la secreción de óxido nítrico. La angiotensina II aumenta la actividad oxigenasa NAHD en las células del músculo liso y la producción de superóxido. Ello explica su efecto en la oxidación de la LDL.

La angiotensina II estimula la expresión de genes de factores de crecimiento fundamentales en los cambios estructurales de la lesión de la pared arterial. Se une a receptores específicos del músculo liso y activa la fosfolipasa C que incrementa el contenido intracelular de calcio, la síntesis de proteínas y la hipertrofia del músculo liso.

Actualmente se considera que el sistema renina-angiotensina juega un papel en el proceso de desarrollo de las lesiones de arteriosclerosis y estudios en modelos animales sugieren que la angiotensina II es un factor precipitante del evento agudo vascular.

El endotelio normal forma y libera óxido nítrico que tiene, entre otras funciones, impedir la proliferación de la célula muscular lisa. Pero cuando el endotelio se altera no puede liberar el óxido nítrico sintetizado y si endotelina I, que estimula la proliferación de las células de la capa muscular lisa. Este proceso, se cree que juega un papel importante en la fisiopatología de la lesión vascular provocada por la hipertensión arterial. El endotelio, a través de la secreción de una serie de sustancias, juega un papel fundamental en la contracción de las células del músculo liso. Además, modula otras funciones como la agregación plaquetaria, adhesión de monocitos y su emigración, proliferación del músculo liso y la oxidación de lípidos. Todos estos factores participan en la formación de la arteriosclerosis. Se ha descrito disfunción del endotelio en diabetes mellitus, dislipemia y hipertensión arterial. En pacientes con hipertensión arterial hay una actividad reducida de

óxido nítrico, que es un vasodilatador con efectos antiarterioscleróticos y un aumento de endotelina-1 que es todo lo contrario, un vasoconstrictor con efecto proarteriosclerótico. Un disbalance entre estas dos sustancias puede explicar el efecto arteriosclerótico de la hipertensión arterial.

3. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipos I y II se asocian con una alta prevalencia de arteriosclerosis. Esto se debe al trastorno de los lípidos, hipertensión arterial y sobre todo a la hiperglucemia. Un mal control de la glucemia y la presencia de nefropatía diabética, se asocian con alteraciones de los lípidos y con hipertensión arterial.

La diabetes tipo II tiene un mayor riesgo de CI e incluso situaciones previas de intolerancia a la glucosa se acompañan de un patrón característico en la diabetes tipo II formado por hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, hipertensión arterial, obesidad de tipo central y hiperinsulinemia.

4. Diabetes mellitus post-trasplante

Los factores de riesgo más importantes de diabetes post-trasplante son la edad del receptor, historia familiar de diabetes mellitus, medicamentos y raza. Entre los medicamentos se incluyen aquellos que en la actualidad son imprescindibles en la población trasplantada (esteroides y anticalcineurínicos).

La diabetes inducida por esteroides es secundaria a un aumento de la resistencia a la insulina asociada a un déficit relativo de su producción. La retirada de los esteroides se acompaña de una normalización de la glucemia en un número significativo de casos.

La CsA tiene efecto diabetógeno y pacientes que reciben esta medicación asociada a esteroides, presentan una prevalencia de diabetes post-trasplante del 3 al 14%. El mecanismo por el que la CsA provoca diabetes mellitus post-trasplante probablemente sea secundario a la disminución de la formación y secreción de insulina y a una reducción del volumen de las células beta.

Tacrolimus (Tac) es el inmunosupresor que ocasiona la mayor incidencia de diabetes mellitus. Análisis comparativos de enfermos tratados con CsA y Tac sin esteroides, tras sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa, mostraban niveles de glucemia superiores al grupo control y a las dos horas la glucemia era significativamente mayor en el grupo de Tac que en los tratados con CsA. Se considera que la diabetes inducida por Tac es dosis dependiente, reversible en un alto porcentaje de los casos y los factores de riesgo son: niveles elevados en sangre de Tac, dosis de esteroides, raza afro-americana, obesidad y edad avanzada. En humanos se considera que la diabetes mellitus inducida por Tac es secundaria a la resistencia a la insulina.

5. Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina

Pacientes con TR tratados con CsA y esteroides presentan niveles de insulina más altos que el grupo control. En TR la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian con

factores de riesgo de CI, tales como hipertrigliceridemia, obesidad de tipo central, niveles bajos de HDL e intolerancia a la glucosa.

6. Alteraciones de los lípidos

La alteración del metabolismo de los lípidos de los enfermos trasplantados se relaciona, fundamentalmente, con la medicación que reciben y diversos estudios han documentado el efecto que sobre los lípidos tienen la CsA, los esteroides y los hipotensores.

La población trasplantada tratada con CsA y esteroides, comparativamente con la no trasplantada, presenta niveles plasmáticos significativamente más elevados de colesterol, triglicéridos, Apo-B (VLDL, LDL y IDL), Apo A-1, Apo-CII, Apo-CIII y HDL triglicéridos, mientras que la HDL colesterol es normal (Tabla IV). También tienen niveles de insulina en la curva de sobrecarga de glucosa más altos que los controles y los pacientes con TR hipertensos tienen un área bajo la curva de glucosa mayor que los normotensos. Estas alteraciones, junto a la redistribución central de la grasa corporal, revelan la presencia de un síndrome metabólico ó síndrome X, probablemente secundario a la acción simultánea de CsA y esteroides. La consecuencia final es la alta prevalencia de arteriosclerosis.

Los pacientes tratados con Tac no presentan una alteración tan manifiesta de los lípidos.

Pacientes tratados con Rapamicina tienen niveles elevados de colesterol y sobre todo de triglicéridos. Esta alteración es dosis dependientes y a medida que los niveles en sangre del inmunosupresor disminuyen, los lípidos descienden, aunque en un tanto por ciento elevado a valores por encima de la normalidad.

Un tema importante es decidir que niveles de colesterol y LDL son los más adecuados en pacientes con trasplante de órganos que desarrollan hipercolesterolemia. Por estudios realizados en pacientes no trasplantados, se puede recomendar que en aquellos casos que se asocian factores de riesgo importantes se debe ser agresivo y es recomendable mantener cifras de LDL por debajo de 100 mg/dl y de colesterol inferiores a 200 mg/dl. Lo que está claro es que enfermos con colesterol elevado que han tenido un evento vascular grave, la administración de estatinas produce un impacto benéfico importante.

La hipertrigliceridemia es un tema de debate porque se desconoce como actúa, aunque se conoce que tiene un papel importante en la fisiopatología de la CI y sobre todo si se acompaña de HDL baja.

7. Medicamentos

Los enfermos con trasplante de órganos se someten a tratamientos farmacológicos con inmunosupresores, hipotensores y diuréticos que favorecen el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular.

En pacientes que reciben CsA se ha descrito un aumento del colesterol y en menor proporción de los triglicéridos. Este dato ha sido constatado, tanto en pacientes trasplantados, como en casos de psoriasis u otras enfermedades tratadas con CsA. Lo que se conoce sobre el mecanismo de acción de la CsA en la alteración del metabolismo de

los lípidos se puede sintetizar así:

a. Inhibe la síntesis de ácidos biliares.

b. Se une a los receptores de LDL y disminuye su aclaramiento. Se desconoce si este efecto es competitivo, pero si que es revertido por los inhibidores de la HMG-Coa reductasa.

   Estos dos efectos son más que suficientes para justificar la elevación de la LDL.

c. Inhibe la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) y de la heparin lipasa (HL) post-heparina.

Las células endoteliales de pacientes con TR tratados con CsA tienen una secreción basal y tras estímulo de óxido nítrico disminuida. Este efecto es independiente de los niveles de colesterol y habla a favor de una disfunción endotelial, que es el paso inicial del desarrollo de la arteriosclerosis.

Pacientes tratados con Tac tienen niveles más bajos de colesterol y triglicéridos que los tratados con CsA. No se ha demostrado que el micofenolato mofetil y la azatioprina tengan efecto sobre el metabolismo de los lípidos.

La rapamicina produce mayor alteración de los lípidos que la CsA, especialmente en los seis primeros meses de evolución.

Los pacientes con trasplante de órganos sólidos y con procesos inflamatorios crónicos tratados con esteroides tienen un aumento de los niveles plasmáticos de LDL colesterol (20%), triglicéridos (10-40%) y HDL (10%).

Estudios con voluntarios sanos tratados con prednisona a la dosis de 0.35 mg/kg/día mostraron un aumento de HDL colesterol en la primera semana y de triglicéridos entre las semanas 2 y 4 de evolución, pero no de LDL. Parece, por tanto, que el efecto de los esteroides en el metabolismo de los lípidos depende de la dosis acumulada o del tiempo de tratamiento.

Es difícil valorar el mecanismo de acción de los esteroides sobre los lípidos, dada la resistencia a la insulina que generalmente les acompaña. No obstante, se ha descrito que tienen efecto sobre la HL post-heparina y que su acción sobre la LPL post-heparina es variable. En individuos sanos tratados con esteroides se produce un aumento tres veces superior respecto a los no tratados de la LPL post-heparina del tejido adiposo y de un 67% en las células del músculo esquelético. Probablemente este efecto sea la causa principal de la elevación de la HDL.

De los hipotensores los beta-bloqueantes no selectivos (propranolol) y selectivos beta1 (metoprolol y atenolol) elevan los triglicéridos (10-36%) y disminuyen la HDL colesterol (13-16%), mientras que no modifican la LDL o la elevan en pequeña proporción (3-6%). Este efecto se cree que es debido a un aumento de la actividad a-adrenérgica que inhibe la LPL.

Los beta bloqueantes con actividad simpaticomimética (pindolol) y los alfa-beta bloqueantes (labetalol) tienen poco efecto sobre los lípidos.

Los alfa bloqueantes aumentan la actividad de la LPL y elevan la HDL colesterol (13-17%) y disminuyen la LDL colesterol (10-14%) y los triglicéridos (9-16%).

Los IECA, ARA y calcio-antagonistas no tienen efecto sobre los lípidos plasmáticos.

La hidroclorotiazida y la clortalidona aumentan la LDL total (5-8%) y triglicéridos (15-17%) y modifican poco la HDL. Este efecto se ha relacionado con un aumento de la resistencia a la insulina.

La furosemida tiene un menor efecto sobre los lípidos y estudios realizados en pacientes tratados durante un mes, muestran una elevación del colesterol total de un 7% sin cambio en los triglicéridos. Tratamientos a más largo plazo disminuyen la HDL en un 15%.

8. Tabaco

El uso del tabaco aumenta de 2-4 veces el riesgo de CI y de otros procesos de base arteriosclerótica. Es más, se considera que el tabaco es responsable del 50% de las muertes evitables y de la mitad de las de origen cardiovascular. El efecto indeseable del tabaco está relacionado con la cantidad diaria, la duración de la adicción y la edad de inicio del hábito. El riesgo de CI es mayor para los que comienzan a fumar antes de los 15 años.

El riesgo de CI en los fumadores es igual para el hombre y la mujer, pero a partir de la disminución de la secreción de estrógenos en el climaterio, la mujer tiene un mayor riesgo de arteriosclerosis.

Hay relación entre el impacto del tabaco en la CI y los niveles de lípidos en sangre. Un ejemplo claro son los estudios epidemiológicos realizados en Japón que demuestran que en poblaciones con una dieta típica de la zona y con bajos niveles de colesterol, la prevalencia de la CI es pequeña pese a la alta incidencia de fumadores. En cambio, cuando toman una dieta rica en grasa y los niveles de LDL aumentan, el tabaco se convierte en un factor de riesgo independiente de CI. Igual se puede decir de la población europea, dónde el impacto del tabaco es menor en paises mediterráneos que en los del norte y ello probablemente se explique por la dieta. Estos datos son muy a tener en cuenta en la población con trasplante de órganos, que presentan otros factores de riesgo que aumentan la prevalencia de CI.

9. Sobrepeso y Obesidad

Enfermos con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de CI. Solo niveles moderados de sobrepeso son suficientes para incrementar el riesgo de CI. En la población trasplantada el sobrepeso es frecuente, sobre todo en los tratados con esteroides.

La distribución de la grasa corporal es un factor importante. Pacientes con obesidad central, como ocurre en la población trasplantada, tienen una alta prevalencia de alteraciones de los lípidos (especialmente de hipertrigliceridemia y HDL baja), hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa.

10. Marcadores de la inflamación

Hoy se admite que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria y elevaciones plasmáticas de marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva, citocinas, fibrinó-

geno, moléculas de adhesión, agentes infecciosos, etc, se asocian con la CI. Este hecho puede tener relación con la alta prevalencia de arteriosclerosis en la población trasplantada.

Estudios epidemiológicos, basados en la detección de anticuerpos, han señalado una posible relación entre infección y arteriosclerosis. Fundamentalmente, entre virus del herpes (especialmente CMV), helicobacter pilory (asociación débil) y chlamydia pneumoniae (asociación más fuerte). No obstante, es lógico que haya dificultades para interpretar datos basados en niveles séricos de anticuerpos, que en más del 50% de la población adulta están elevados. Pero también es cierto, que los datos a favor de la posible participación del chlamydia pneumoniae en la génesis de la arteriosclerosis cada día son más evidentes.

En trasplante cardíaco se ha señalado la participación del CMV en la formación de arteriosclerosis coronaria y en modelos experimentales en ratas se ha comprobado el papel que juega la infección por CMV en la proliferación de la íntima.

11. Homocisteína

La homocisteína se relacionó con la arteriosclerosis, al observar que niños con un defecto enzimático homozigoto de su metabolismo tenían arteriosclerosis acelerada. Posteriores investigaciones han confirmado este hecho y actualmente se considera que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de arteriosclerosis. Aunque la hiperhomocisteinemia severa es rara, elevaciones moderadas de homocisteína en enfermos sin defectos enzimáticos no son tan infrecuentes y cursan asintomáticas hasta la tercera o cuarta décadas de la vida en las que se expresa la enfermedad coronaria. Se sabe que la homocisteína es un tóxico del endotelio y como tal disminuye el óxido nítrico disponible, tiene actividad procoagulante e incrementa la formación de colágeno.

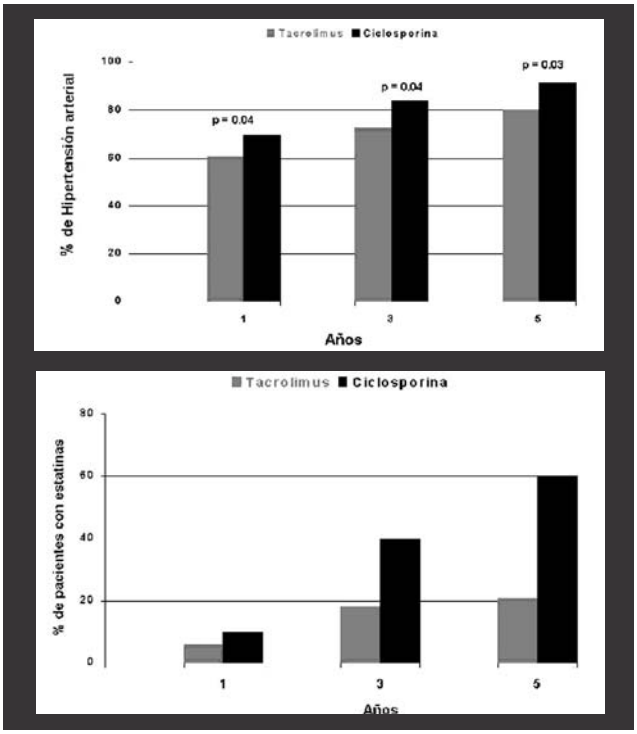
Suplementos de ácido fólico, piridoxina y vitamina B12 son efectivos para reducir los niveles de homocisteína. En un meta-análisis se estima que el 10% del riesgo de enfermedad coronaria de la población general es atribuible a la elevación de la homocisteína y que un incremento en plasma de 5 mmoles/l tiene el mismo efecto que la elevación del colesterol en 20 mg/dl.

En TR se desconoce, de momento, el papel que tiene la homocisteína, pero se tiene la sospecha de que puede ser un factor de riesgo de arteriosclerosis al apreciarse niveles más elevados de homocisteína que en la población no trasplantada. Lo que está claro es que los enfermos en hemodiálisis y diálisis peritoneal tienen niveles de homocisteína en plasma de dos a cuatro veces mayores que los de la población normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. Kidney Int 37: 1363-1378, 1990.
2. Rigatto C, Singal PK. Oxidative stress in uremia: Impact on cardiac disease in dyalisis patients. Seminars in Dyalisis 12: 91-96, 1999.
3. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endotelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study . Circulation 94: 258-265, 1996.
4. Panza JA. High-Normal blood preasure-more high than normal. N Engl J Med 345: 1337-1339, 2001.
5. Unger T, Culman J, Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection: pharmacological rationale and

evidence. J Hypertens 16 (Suppl 7): S3-S9,1998.
6. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. Am J Med 103: 152-162, 1997.
7. Weir MR y Fink JC. Risk for Posttransplant Diabetes Mellitus With Current Immunosuppresive Medications. Am J Kidney Dis 34:1-13, 1999.
8. Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K Ogawa T, Atumaru C, Hirano Y, Ohara Kohtsuka K, Shimomura K, Kobayashi M. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involment of FK506 binding protein-12 in pancreatic bcell. Transplantation 59:1606-1613,1995.
9. Soriguer FJ, Lillo JA, Tinahones FJ, González Molina M, Cabello M, Burgos D, Esteva I, García-Arnes J, Garriga MJ, Olveira G, Pareja A. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients with well controlled hypertension. Nutr Metab Cardiovas Dis 8: 107-116,1998.
10. Hilbrands LB, Demacker PN, Hoitsma AJ. The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 5:2073-2081, 1995.
11. González Molina M, Cabello M, Tinahones F, Burgos D, Lillo J, Soriguer F, Calvar C, Rodríguez MA. Hiperlipoproteinemia en el trasplante renal: respuesta a dieta hipocalórica, ejercicio físico y lovastatina. Nefrología XVI: 359-364, 1996.
12. Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. End Metab Cinic North Am 27: 677-696, 1998.
13. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramer L, Squifflet JP, Abramowicz, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P for the Sirolimus european renal transplant study group. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. Transplantation 69: 1252-1260, 2000.
14. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Gómez Gerique JA. Effect of cyclosporine on plasma lipoprotein lipasa activity. Clin Biochem 25: 387-395, 1992.
15. Danesh J, Collins R, Peto R. Chonic infections and coronary heart disease: is there a link? . Lancet 350: 430-436, 1997.
16. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall M, Kashi JC, Camm AJ. Elevated chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events and azithromycin in males survivors of myocardial infarction. Circulation 96: 404-407, 1997.
17. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. Lancet 348: 13-17, 1996.
18. Welch GN, Loscalzo J. Mechanism of disease: Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 338: 1042-1050, 1998.



Actualización de los criterios de selección de receptores de órganos sólidos.

José María Castillo Caballero, Manuel Alonso Gil, Jesús Huet Ruiz-Mata, Juan Fajardo Moriña.

Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía.

Los avances en la inmunosupresión, el perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas, la optimización del tratamiento de las infecciones y de las medidas de soporte de los pacientes trasplantados, han mejorado de manera ostensible los resultados generales de los trasplantes de órganos sólidos en los últimos 10 años.

Como consecuencia lógica de esta experiencia se ha producido una flexibilización en los criterios de selección de candidatos a un trasplante de órgano sólido, con criterios de exclusión cada vez más reducidos.

Esto ha motivado una inclusión mayor de pacientes en lista de espera por lo que a pesar del incremento en el número de donantes y trasplantes en estos últimos años en España (tabla 1), no se ha logrado disminuir ni el número de pacientes en lista de espera ni la mortalidad en la misma.

Tabla 1.- Actividad global donación-trasplante en España últimos 5 años.

	1996	1997	1998	1999	2000
Tx riñón	1707	1861	1996	2023	1938
Tx hígado	700	790	800	960	954
Tx corazón	282	318	349	336	353
Tx pulmón	76	108	128	135	138
Tx páncreas	24	27	28	25	48
TOTAL TRASPLANTES	2789	3104	3301	3479	3431
TOTAL DONANTES	1032	1155	1250	1334	1345

En el presente trabajo se exponen de manera resumida las indicaciones actuales para el trasplante de órganos sólidos recogidas en la literatura actual y algunas de las condiciones especiales en las que aquellos pueden producirse. Sin embargo no debemos olvidar que la inclusión de un paciente en lista de espera para ser trasplantado es siempre una decisión compleja que requiere una valoración del paciente por cada equipo de trasplantes, basada en el estudio individual de la situación del enfermo y sus factores de riesgo.

Trasplante Renal. Actualmente, se acepta de forma unánime que el trasplante renal es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT). En general, el candidato a recibir un trasplante renal sería todo aquel paciente con insuficiencia renal terminal, sin contraindicaciones absolutas y sin enfermedades asociadas que condicionen su supervivencia a corto plazo (1). Básicamente, todo paciente con criterios de diálisis debe ser valorado para trasplante renal.

Las enfermedades que más frecuentemente son causa de IRC y trasplante renal se resumen en la tabla 2 (2).

Tabla 2: Enfermedades que condicionan IRC e indicación de trasplante renal

Glomerulonefritis	**Uropatía Obstructiva**	**Metabólica**
1. Idiopática y postinfecciosa	**Tóxica**	1. Diabetes Mellitus
2. Membranosa	1. Nefropatía por analgésicos	2. Hiperoxaluria
3. Mesangiocapilar Tipo I y II	2. Abuso de opiáceos	3. Cistinosis
4. Nefropatía Ig A	**Enfermedades Sistémicas**	4. Enfermedad de Fabry
5. Anticuerpos antimembrana basal	1. Lupus Eritematoso Sistémico	5. Amiloidosis
6. Glomeruloesclerosis focal	2. Vasculitis	6. Hiperuricemia
7. Schönlein-Henoch	3. Esclerosis Sistémica Progresiva	7. Porfiria
Pielonefritis Crónica	**Tumores**	**Fallo renal agudo irreversible**
Hereditaria	1. Tumor de Wilms	1. Necrosis cortical
1. Riñones poliquísticos	2. Carcinoma Real	2. Necrosis tubular aguda
2. Esclerosis tuberosa	3. Mielomas	**Trauma**
3. Sd. De Alport	**Congénitas**	
4. Enfermedad Cística Medular	1. Hipoplasia renal	
	2. Riñón en herradura	

Hoy en día, pocas condiciones se consideran contraindicaciones absolutas, habiendo pasado muchas de ellas anteriormente así juzgadas, a ser en la actualidad relativas. En estos momentos las contraindicaciones absolutas para recibir un trasplante renal han quedado limitadas a: condiciones particulares del enfermo que limiten su expectativa de vida a menos de 1 año, neoplasia reciente (< 2 años o no tratable), infección no controlada, las incompatibilidades AB0 y el crossmatch positivo y el SIDA (2, 3). Algunas situaciones clínicas no contraindican por sí solas el trasplante pero deben ser estudiadas de manera individual. Las situaciones más frecuentes en este caso son:

La edad avanzada: Si bien no existe realmente un límite superior de edad en el receptor para recibir un trasplante renal estos pacientes, sobre todo por encima de los 65 años, deben ser seleccionados con suma cautela, analizando individualizadamente los factores de comorbilidad (3).

La diabetes: Todos los pacientes diabéticos pueden recibir un trasplante renal siempre y cuando no exista una enfermedad cardiovascular avanzada. Es crítico ponderar adecuadamente este factor en dichos enfermos ya que va a condicionar su supervivencia en un gran número de casos. En diabéticos tipo I seleccionados (< 45 años, con enfermedad arterioesclerótica no avanzada, sin historia de fallo cardiaco) deben ser valorados para trasplante combinado riñón-páncreas.(3, 4).

La infección por HCV o HBV: Son la mayor causa de hepatopatía en el paciente trasplantado y la tercera-cuarta causa de mortalidad (3). En los casos de hepatopatía avanzada en el receptor, es necesario valorar el trasplante combinado hígado-riñón.

Trasplante Hepático. En la actualidad, el trasplante hepático es una terapéutica consolidada para los pacientes con enfermedad hepática terminal. Si bien existe un consenso para la introducción del paciente en lista de espera en los casos del fallo hepático fulminante y de la cirrosis por enfermedad hepatocelular, no existe éste para otras patologías causantes de enfermedad hepática terminal. En la tabla 3 se exponen los criterios de indicación de trasplante hepático (3).

Tabla 3: Criterios de Indicación de Trasplante Hepático

Cirrosis Tipo Parenquimatoso	**Child-Pugh B 7 ó mayor**		
	Ascitis	Refractaria PBE Malnutrición grave Albúmina < 2.8 g/l Filtrado glomerular < 50 ml/min	Hiponatremia Nao < 10 mEq/día Hipotensión arterial Disminución tamaño hepático
	Encefalopatía hepática	Aguda	Crónica
	HDA por varices esof.	Child C siempre	Child B no consenso
Colestasis Crónica	**Cirrosis Biliar Primaria**	Baremo C. Mayo> 7,5	Bilirrubina > 6 mg/dl
		Albúmina < 2.5 g/l	HDA hipertensión portal
		B o C de Child	Ascitis
		Prurito intratable	Enfermedad ósea grave
	Colangitis Esclerosante Primaria	Los mismos que la CBP	
Tumores Hepáticos	**Hepatocarcinomas**	Tumor único < 5-6 cms	No más de 3 nódulos que sean < 3 cms
		No extensión extrahepática	No invasión tumoral vasos abdominales
	Otros Tumores	Colangiocarcinoma sólo ensayos clínicos	Otros: individualizar
Fallo Hepático Fulminante	**Paracetamol**	Ph arterial < 7.3	Tiempo de Protrombina (TP) >100 seg. y encefalopatía III-IV
	Resto	TP > 100 seg.	3 ó más siguientes: Edad <10 ó > 40 años Etiología indeterminada, tóxica o halotano Intervalo ictericia-encefalopatía > 7 días Bilirrubina > 15 mg/dl TP > 50 segs.

Las contraindicaciones absolutas para el trasplante hepático se han visto reducidas al igual que en otros trasplantes de órganos sólidos, considerándose actualmente como tales las siguientes: enfermedad Cardíaca o pulmonar irreversible, la enfermedad metastásica hepática o neoplasias no tratables y/o metastásicas y la infección activa no controlada.

Otros factores, hasta ahora considerados como contraindicaciones absolutas, como por ejemplo la edad, son estudiados individualizadamente como factores condicionantes de riesgo para la realización del trasplante hepático (5). Estos condicionantes de dificultad se exponen en la tabla 4.

Tabla 4: Condiciones de dificultad para el trasplante hepático

Edad avanzada	VHC +
Presencia de VIH	Alcoholismo
Encefalopatía hepática avanzada	HT portal
Insuficiencia renal avanzada	Cardiopatía
Trombosis portal	Valvulopatía
Cirugía previa	Osteopatía
Alteraciones de la nutrición (obesidad, malnutrición)	Alt. psiquiátricas
Ascitis masiva	Tumores extrahepáticos en remisión
Arterioesclerosis abdominal grave	Retrasplante
Colangiocarcinoma	HBsAg+

Trasplante cardíaco. Como en otros trasplantes de órganos sólidos como el riñón e hígado, las contraindicaciones absolutas para realizar un trasplante Cardíaco se han visto reducidas en los últimos años, como se muestra en la tabla 5 (3).

Los pacientes con enfermedad Cardíaca deben ser evaluados cuando a pesar de tratamiento médico máximo no se logra controlar la enfermedad. La inclusión en lista de espera dependerá de cada patología y del estudio individualizado de las contraindicaciones relativas en cada caso (tabla 6).

Trasplante pulmonar. El trasplante pulmonar debe ser valorado en todo enfermo con enfermedad pulmonar terminal, refractaria a otros tratamientos menos agresivos y cuya expectativa de vida por su enfermedad pulmonar, a pesar de tratamiento médico intensivo, sea inferior a los 2 años.

Los criterios de selección se muestran en la tabla 7 (3, 7). Como en el resto de los trasplantes de órganos sólidos, la decisión final de inclusión de un paciente en lista de espera supone el análisis de los factores de riesgo y contraindicaciones relativas de dicho paciente, difiriendo el resultado de unos equipos a otros. Las contraindicaciones absolutas actuales son las siguientes: dependencia del ventilador, neoplasia maligna (actual o reciente), infección extrapulmonar activa y la edad >65 años (para la mayor parte de los equipos).

Tabla 5: Contraindicaciones absolutas para trasplante Cardíaco

Enfermedad sistémica que condicione la supervivencia a corto plazo	Neoplasia, excepto piel y próstata de bajo grado
	SIDA
	Lupus eritematoso sistémico o sarcoidosis activa.
	Enfermedad sistémica con alta recurrencia en corazón
Hipertensión pulmonar fija	Resistencias vasculares pulmonares > 5 unid. Wood
	Gradiente transpulmonar > 15 mm/Hg

Tabla 6: Indicaciones de trasplante Cardíaco

Insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica Valorar conjuntamente: FEVI < 20% VO_{2max} < 14 ml/kg/min NYHA IV	Isquémica
	Dilatada
	Valvular
	Hipertensiva
	Otras
Cardiopatía isquémica con angina intratable	No revascularizable por APTC ni cirugía
	Tratamiento médico máximo
Arritmia intratable (con Desfibrilador Automático Implantable)	Con tratamiento médico combinado
	No candidato a terapia ablativa
Miocardiopatía Hipertrófica (a pesar de tratamiento con las siguientes terapias)	Inyección de alcohol
	Miomectomía
	Recambio valvular mitral
	Terapia médica máxima
	Terapia de estimulación con marcapasos definitivo
Enfermedades congénitas cardiacas	Corazón izquierdo hipoplásico
	Insuficiencia cardiaca

Tabla 7: Criterios de selección de trasplante pulmonar. (Pacientes en Clase III de la NYHA).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	FEV_1 < 500 ml ó < 20 del esperado
	Descenso rápido del FEV_1
	Hipoxia, hipercapnia
	Pérdida de peso (estado consuntivo)
Enfermedad pulmonar restrictiva	Hipoxemia con la actividad física
	Reducción de la capacidad vital por debajo del 65% esperada
	Capacidad de difusión de CO < 30%
Enfermedad vascular pulmonar	Presión en arteria pulmonar media > 55 mm Hg
	Presión media en aurícula izquierda > 10mm Hg
	Indice cardiaco < 4 l/min/m^2
	Refractaria a vasodilatadores
Enfermedad pulmonar séptica (fibrosis quística)	FEV_1 < 30%
	Descenso rápido del FEV_1
	Pérdida de peso (estado consuntivo)
	Hipoxia, hipercapnia
	Infecciones de repetición
	Hemoptisis, neumotórax

BIBLIOGRAFÍA

1.- Mckay Dianne B. M.D., Edgar L. Milford, M.D. Evaluation of Potential Renal Transplant Candidates and Donors. Dialysis and Transplantation. Owen, Pereira, Sayegh. Ed. Saunders 2000. Philadelphia.

2.- Briggs J.D.. The Recipient of Renal Tansplant. Kidney Transplantation Principles and Practice. Ed. P. Morris 1994. Philadelphia.

3.- Theodore I. Steinman et al. Guidelines for the Referral and Management of Patients Eligible for Solid Organ Transplantation. Transplantation, Vol 71, 1189-1204, Nº 9, May 15 2001.

4.- Smets YF et al. Effect of simultaneous páncreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-I diabetes mellitus and end-stage renal failure. Lancet 1999; 353:1915.

5.- Zetterman et al. Age and Liver Transplantation: a report of the Liver Transplantation Data Base. Transplantation 1998; 66: 500-

6.- Constanzo et al. selección y tratamiento de candidatos a trasplante Cardíaco. Circulation. Edición Española. Número ZI, Marzo 1996.

7.- Celia M. Smith, DO. Patient Selection, Evaluation, and Preoperative Management for Lung Transplant Candidates. Clinics in Chest Medicine. Vol. 18; 2: 1997.

Celadores de trasplantes. 12 años de experiencia profesional y humana.

Juan Trujillo Hernández y José Luís Rodríguez Órtiz.
Celadores del Equipo de Trasplantes

Introducción.

Todo proceso asistencial se fundamenta en los profesionales que en ellos intervienen. La formación y capacitación de los mismos es la clave en la calidad asistencial que el paciente demanda y necesita.

En el año 1990, en nuestro Hospital se va a producir el hecho histórico de la realización de los trasplantes hepáticos, ante la complejidad del proceso asistencial que se va a iniciar, al establecer los recursos humanos que van a participar (cirujanos, anestesistas, DUEs, auxiliares, etc.), y ante la necesidad también de contar con dos celadores se nos solicita la participación en los mismos, aceptando ese reto profesional.

Tras varios meses de espera, el 6 de abril de ese año se realiza el primer trasplante hepático.

En este mismo año, aceptamos también la solicitud de participar en el programa de los trasplantes Cardíacos, realizándose el primero el día 5 de enero de 1991.

Pautas a seguir

Una vez producida la alerta acudimos al hospital.

A continuación, vamos a describir con detalle la labor que realizamos, distinguiendo dos aspectos:

1- Aspecto Técnico.
2- Aspecto Humano.

1- Aspecto Técnico.

- Localización de dónde se encuentra ingresado el receptor e identificación del mismo.
- Nos presentamos como los celadores del equipo de trasplante que le vamos a atender.
- Traslado al Servicio de Radiología para la radiografía que indica el protocolo de trasplante.

- Si el receptor es hombre le realizamos rasurado de torax, axilas, abdomen, pubis, genitales, y cara anterior de antebrazos y muslos.
- Equipamiento del quirófano donde se va a realizar el trasplante.
- Aparato y Manta Calefacción para el enfermo.
- Aparato de anestesia.
- Monitores.
- Bombas de perfusión.
- Bisturí-Argón.
- Aspiradores.
- Lámpara auxiliar portátil.
- Aparatos para el reflujo sanguíneo.
- Drenajes.
- Medias inflables de compresión secuencial.
- Sueros propios de trasplantes.
- Recogida de documentación del Banco de Sangre y su traslado al Centro Regional de Transfusiones Sanguíneas.
- Traslado del receptor a quirófanos una vez confirmada la validez del órgano donado.
- Colocación del paciente en la mesa quirúrgica.
- Recogida de los hemoderivados del Centro Regional de Transfusiones Sanguíneas y su traslado al Banco de Sangre (Hematología)

Durante el desarrollo del trasplante realizamos:

- Traslado y recogida de analíticas, biopsias y hemoderivados.
- Recogida de medicación en Farmacia del Hospital.
- Recepción del órgano en puerta de urgencias y traslado a quirófano.
- Control de acceso a zona quirúrgica.

Finalizado el trasplante nos colocamos mascarilla, gorro y papis.

- Colocamos al enfermo en la cama manteniendo la asepsia, utilizando material estéril (guantes, batas, ropa de cama y Ambu). Trasladamos así al receptor conectado a bombas, monitor, y respirador de traslado, a la Unidad de Trasplante ubicada en la UCI, permaneciendo junto a él hasta tanto no queda monitorizado y conectado al respirador mecánico de la Unidad.
- Posteriormente desmontamos el quirófano retirando todo el equipamiento utilizado a sus lugares correspondientes, y devolución de hemoderivados sobrantes al Banco de Sangre.

2- Aspecto Humano

- Cuando nos presentamos al enfermo nos encontramos a una persona aturdida, angustiada, nerviosa, al igual que los familiares que lo acompañan. Ante ese cuadro y un sinfín de preguntas que se nos hace, nuestros objetivos dentro de las limitaciones propias de nuestro cargo es dar la tranquilidad y confianza necesaria que el momento requiere, al dar algún tipo de información solo nos

limitamos a aspectos psicológicos y humanos. Intentando distraer la atención hacia temas ajenos a su proceso (aficiones, trabajo, familia, etc.).

- Una vez que hemos conseguido su confianza y relajamiento, nos resulta curioso que en los receptores hepáticos, en esos momentos se preocupen mas de su "hernia" que del propio trasplante.
- Cuando trasladamos al receptor al quirófano llega el momento de la despedida familiar en la que vivimos situaciones intensas y emotivas, siendo nosotros el último lazo de unión de la familia con el enfermo en esa Puerta a la Esperanza.
- En el proceso de su recuperación mantenemos un asiduo contacto con el enfermo y sus familiares, tanto dentro del Hospital como a través de la Asociación de Trasplantados a la cual pertenecemos.

Hemos tenido que superar y aguantar nuestras emociones. Las delicadas situaciones y anécdotas que hemos vivido son tantas que enumerarlas sería larguísimo.

Recordamos aquel trasplante en el que una excavadora corto los cables de corriente eléctrica que suministraba al Hospital, y al dejar los ascensores sin servicio en esa intespectiva noche de invierno, tuvimos que estar trasladando las múltiples analíticas, hemoderivados, incluso cuando vino el órgano, utilizando la escalera de emergencia de los quirófanos (6 plantas).

Aquel que le dijo a su mujer: "Con lo bien que yo estaba jugando al dominó, como me pase algo te rebaneo el pescuezo." Aquella bética que la llevamos tapada con una manta del Betis y nos dijo: "Bética hasta la muerte".

Destacar quien se tuvo que despedir de su hijo que venia de otra ciudad y como ya no podíamos esperar más su llegada, en la puerta del quirófano se despidió de él a través del móvil. Fueron indescriptibles momentos.

Hemos vivido también momentos intensos e inolvidables, viendo el denodado esfuerzo que están haciendo los cirujanos por darle vida a quién apenas le queda. Ver a esa retrasplantada pletórica de juventud y vida, dando luz a una nueva vida.

Recordamos aquellos épicos primeros trasplantes, trasplantados, a sus pioneros, pero de modo muy especial a quien fue una gran persona, amigo de Todos, gran profesional, un gran cirujano, nuestro inolvidable Dr. Don Pedro Cameán.

En estos 12 años de experiencia, a diciembre de 2001 se llevan realizados 350 trasplantes hepáticos y 160 trasplantes Cardíacos.

Hemos permanecido solos durante mas de 10 años localizados las 24 horas del día, lo que nos ha conllevado hacer un gran esfuerzo humano, tanto profesional como familiar.

Conclusiones

Los celadores somos eslabones de una misma cadena que está al servicio de la comunidad. Somos y nos sentimos necesarios e importantes en nuestro trabajo. Estamos orgullosos y nuestra satisfacción personal se ve colmada por el éxito de los trasplantes.

Cuando nos implicamos en ese gran proyecto, cada día hemos tratado de ser mas eficaces y efectivos. La sociedad y el enfermo nos piden que demos más y lo hagamos mejor.

La importancia de los medios de comunicación en el proceso de la donación y el trasplante

Eva Arana Benítez
Unidad de Comunicación
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

La historia de Elisabeth, una pequeña que lleva más de seis años esperando poder ser trasplantada de riñón, con una madre que no se rinde a pesar de haber perdido a otro hijo en similares circunstancias; la de su compañero de diálisis Antoñito, que tras numerosos meses de espera, ha recibido un riñón gracias a la solidaridad de una familia madrileña; la de Eva, mujer fortísima que ha podido ser madre de un precioso niño tras su doble trasplante de hígado; la de Manuel, aficionado sevillista que suma ya diez años de vida con un corazón trasplantado; o la de familiares abatidos por la muerte de un ser querido que se han hecho fuertes para decir sí a la donación. Son algunas de las muchas historias que se suceden en Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y que los medios de comunicación locales, regionales y nacionales han recogido para dar vida a sus informaciones sobre el complejo mundo de la donación y el trasplante.

Los medios de comunicación tienen un papel muy importante en nuestra sociedad, informando y opinando sobre los aconteceres diarios del mundo, bajo la premisa de salvaguardar los principios de la democracia. La salud no escapa a la vorágine informativa, tanto por su interés como ciencia, como por representar un derecho fundamental. Compartir y dar a conocer los continuos avances e innovaciones de la medicina, los resultados y balances de los distintos servicios, las políticas sanitarias de cada gobierno, los profesionales implicados, etc., permite acercar la salud al ciudadano, haciéndolo partícipe de todo el proceso y favoreciendo su comprensión.

El trasplante ha significado un hito histórico para la medicina actual y aún destaca por su singularidad dentro de la actividad médica. Junto con el procedimiento quirúrgico - en el que se combinan una excelente cualificación y especialización del equipo, un centro con equipamiento e infraestructura de alto nivel y una perfecta coordinación de todas las partes implicadas - hay que destacar su contenido social. El éxito de un trasplante empieza por la donación, que se traduce en la solidaridad de una familia que decide donar los órganos y tejidos del familiar fallecido. Nuestra cultura, nuestras tradiciones, nuestras creencias y la falta de conocimiento en torno a este mundo condicionan a menudo la donación, convirtiéndose estos elementos en detractores.

Una correcta información/formación es, sin duda, la herramienta más adecuada para generar un cambio de actitudes y conductas en la población que rechaza donar. Los equipos de coordinación de trasplantes diseñan, por ello, estrategias de comunicación que favorecen la formación/información de la sociedad en general. Por un lado, se organizan

cursos y reuniones informativas dirigidas a los propios profesionales del centro sanitario, pues, independientemente del puesto que desempeñen, son potenciales puntos de contacto e información para pacientes y familiares, convirtiéndose en colaboradores durante todo el proceso. Igualmente, se hace necesario sacar la formación/información de trasplante y donación fuera del ámbito hospitalario, que gradualmente permitirá una mayor concienciación de la población para reducir las tasas de negativa familiar. Las charlas en centros educativos, culturales, deportivos, instituciones públicas, asociaciones de vecinos, etc. contribuyen a acercar todo el proceso médico a los ambientes de cotidianidad y naturalidad, frente a la tensión de Unidades de Cuidados Intensivos, Quirófanos, Urgencias, batas blancas y, en general, del espacio que seguimos considerando hostil: el hospital.

Las estrategias de comunicación también incluyen campañas publicitarias, primordiales para reforzar la sensibilización de la sociedad, con efectos multiplicadores hartamente demostrados. No olvidar tampoco la importancia que tiene apoyar y fomentar el asociacionismo de trasplantados, pues estos colectivos son magníficos colaboradores. Sus vidas dan fe de lo que significa la donación y el trasplante de órganos y tejidos, reforzando el impacto de las campañas informativas de las instituciones sanitarias e impulsando nuevas iniciativas encaminadas al fomento de la donación.

En todo este contexto de formación, información y sensibilización, los medios de comunicación juegan un papel muy destacado e importante, haciéndose especial referencia en este capítulo a los de difusión general (no deteniéndonos en las características de la prensa especializada, con contenidos y públicos más limitados). La radio, la televisión y la prensa son eficaces vehículos de transmisión que llegan a un gran número de personas con inmediatez y lenguaje sencillo. Aprovechando las posibilidades que nos ofrece cada medio - imágenes, voz, gráficos, fotografías, etc. - podemos transmitir los mensajes a los diferentes públicos, humanizando las informaciones, aclarando conceptos, términos, fases, con testimonios de pacientes, entrevistas de profesionales, reportajes amplios, editoriales y cartas, entre otros ejemplos.

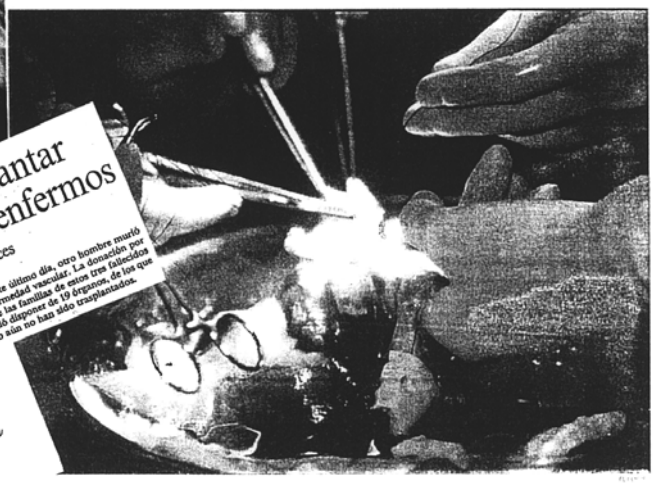
En Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, las informaciones sobre donación y trasplante han alcanzado el medio centenar durante el último año: balance anual de la actividad registrada en el centro, cursos de formación, premios concedidos a los profesionales, homenaje a los trasplantados, aniversarios de los equipos de trasplantes, historias singulares, trabajos de investigación en este campo, convenios de colaboración con países en desarrollo, cartas de agradecimiento al hospital y su equipo, intervenciones complejas o la labor de la Coordinación Sectorial de Trasplantes son algunos de los contenidos reflejados en los medios de comunicación. En este sentido, subrayar la buena disposición que en todo momento muestran los medios locales, regionales y nacionales a la hora de publicar noticias sobre donaciones y trasplantes, garantizando incondicionalmente la divulgación del día a día de este complejo proceso. Su colaboración es fundamental para favorecer la sensibilización y concienciación de la población.

Por todo ello, los responsables sanitarios han buscado fórmulas que consoliden y enriquezcan esta estrecha relación. Por un lado, el Servicio Andaluz de Salud organiza cada año jornadas y conferencias que reúnen a profesionales de la sanidad, periodistas, gestores y asociaciones de trasplantados, como punto de encuentro en el que los diferentes colectivos intercambian experiencias y conocimientos.

JOSÉ LUIS MONTERO

. en especial el Virgen del Rocío, han protagonizado páginas brillantes en la medicina andaluza, es-
l, como en el caso de los dos siameses unidos por el tórax y abdomen que fueron separados hace cin-
iones gloriosas fueron la primera reimplantación en España de un brazo seccionado, en 1980,o los
s trasplantes de hígado. Este mismo año se efectuó una novedosa operación a un novillero.

Hitos a vida o muerte



A TODA PRISA. Preparación del hígado que un donante catalán ofreció a la primera mujer retrasplantada que dio a luz. Cada minuto es crucial.

a esperanza del trasplante se hace realidad entre los a

ndalucía no sólo se ha convertido en la primera comunidad española
donaciones de órganos, sino que también ha superado a todos los pai-
s de la Unión Europea en esa solidaridad con los enfermos (como la niña
de la foto, que esper
pués de que
donan

250 personas hicieron posible trasplantar los órganos de tres fallecidos a 13 enfermos

Las intervenciones se produjeron en 36 horas en cinco hospitales andaluces

EL PAÍS, Sevilla

El esfuerzo coordinado de 250 trabajadores sanitarios durante 36 horas frenéticas permitió realizar trasplantes a 13 personas con los órganos extraídos a tres personas fallecidas

en Cádiz. El fin de semana, más de mo
ros inundaron esta provincia para acudir al
Premio de Motociclismo de Jerez. Ocho jó
venes perdieron la vida en accidente de mo
to. De ellos, dos fallecieron el 10 y el 11 de
mayo. Este último día, otro hombre murió
por enfermedad vascular. La donación por
parte de las familias de estos tres fallecidos
permitió disponer de 19 órganos, de los que
cuatro aún no han sido trasplantados.

PERFIL

José Pérez Bernal, Coordinador Sectorial de Trasplantes en Sevilla

«Todos somos posibles donantes de órganos, el único requisito es la autorización familiar»

EL SECRETO ESTÁ EN EL EQUIPO. Funcion
equipo de trasplante hepático del hospital Ramón y Caj
equipo se divide. Un grupo se traslada a cualquier lug
mplanta en el receptor. Practican la difícil tarea de com

CONTAMOS CONTIGO

El mejor regalo p
la donación de

Donar un órgano puede salvar una vida. Bajo esta premisa hoy se celebra el Día Nacional del Donante. Una fecha elegida

DONACIÓN DE ÓRGANOS CASI SE DUPLICA EL NÚ

El «Virgen del Rocío»

En el último año la actividad de la coordinación de trasplante del ital Virgen del Rocío se ha notablemente. Las en que casi

DISMINUYE LA NEGATIVA FAMILIAR, OCUPA EL TERCER LUGAR EN ANDALUCÍA EN CUANTO A DONACIONES

Aumentan un 15 por ciento las donaciones y los trasplantes en Sevilla

En 1999 se registraron 147 trasplantes de órganos en Sevilla, 20 más que en 1998, según el coordinador sectorial de trasplantes, José Luis Santamaría. En el caso de las donaciones, se han contabilizado 50 casos, frente a los 33 que hubo el año anterior. Unos datos que apunta, indudablemente, a la disminución de la negativa familiar. Los trasplantes de tejidos también han aumentado.

SEVILLA. **Sandra Cabezas Pérez**

Las tasas de donación y trasplantes de órganos sólidos aumentaron un 20 y un 15 por ciento, respectivamente, en Sevilla durante el año 1999. Un hecho que, según los expertos reunidos ayer en una sesión clínica extraordinaria de los Grupos de Trasplantes del hospital Virgen del Rocío, apunta a una reducción de la negativa familiar a actualmente, se encuen

«La donación sirvió para otra vida. Beatriz existe por ese regalo»

El equipo médico destaca el hito que supone el nacimiento de la niña sevillana tras estar la madre al borde de la muerte por recibir dos trasplantes

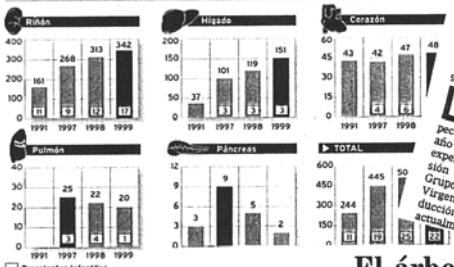
Donado aún tiene
parto.

médico que ha llevado con éxito esta operación subrayaba el hito que significaba este parto. Un nuc
natiz en las páginas del his
al médico de estos especialistas

Números que salvan vidas

Desde que se creó la Coordinación Autonómica de Trasplantes, Andalucía ha pasado de 93 donaciones en 1991 a las 235 del pasado año, tasa que la sitúa a la cabeza de España, la más alta del mundo con más de 1.330 donantes en 1999.

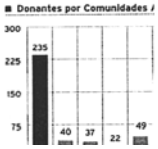
■ Trasplantes de órganos



Trasplantes infantiles

■ Distribución de órganos por

■ Donantes por Comunidades



El árbol de la vida

Una donación salva a una joven trasplantada hepática que presentó rechazo del órgano durante su embarazo

Eva ha visto de cerca la muerte y contempla la vida diariamente en todo el esplendor de su hijo de siete meses. Y todo gracias a dos donaciones. Aceptó los riesgos del embarazo después de estar sometida a un trasplante de hígado. Todo fue prácticamente bien hasta poco después del parto, cuando se constató el

Los médicos piensan que el niñ realizó la función hepática que n

rechazo. Los médicos piensan que el materno la función hepática que hac su madre. Aguantó hasta que su hijo hizo patente que no había retorno. Ho ción y junto a su hijo puede lanzar

La historia de Eva es una historia más de las muchas que gracias a las donaciones tienen a la solidaridad y a la vida como protagonistas.

Su caso es uno de los pocos que existen en la bibliografía médica mundial de trasplantada hepática que da a luz un hijo, pero se hace más especial si cabe teniendo en cuenta que durante el embarazo se produjo el rechazo del órgano, aunque no fue hasta después del parto cuando se manifestó claramente ese rechazo.

INVESTIGACIÓN *El refuerzo con músculo dorsal alarga la vida en la insuficiencia cardiaca*

Cirujanos españoles ensayan una técnica para fortalecer corazones terminales

JOAQUÍN MAYORDOMO. Sevilla

Un equipo de cirugía cardiaca del hospital Virgen del Rocío de Sevilla ha probado con éxito en animales una nueva técnica que permite que los pacientes que no pueden optar a un trasplante de corazón o a un *bypass* por hallarse ya inmersos en un proceso de insuficiencia cardiaca terminal, vivan más tiempo y en mejores condiciones. El método consiste en trasladar, sin soltarlo de uno de sus extremos, el músculo dorsal ancho de la espalda hacia la cavidad torácica y utilizarlo como refuerzo del corazón (cardiomioplasia) o la aorta (aortomioplastia).

Muchos enfermos del corazón que entran en situación de insuficiencia cardiaca terminal ya no pueden beneficiarse de tratamientos curativos como el *bypass* o el trasplante. Para encontrarles una alternativa terapéutica que les permita vivir más y mejor, un equipo de la unidad clínica de cirugía cardiaca del hospital Virgen del Rocío de Sevilla lleva trabajando cinco años. El jefe de la sección de trasplantes cardiacos del citado hospital, el cardiocirujano Antonio Ordóñez Fernández, cree que "por fin" han encontrado "una buena solución" para este grupo de enfermos.

"De momento", dice, "hemos probado nuestro método con ratas y cerdos, y ha tenido éxito. Ahora sólo nos falta la experiencia clínica en humanos, que espero que la pongamos en marcha muy pronto". La técnica, cuyos resultados se han publicado en *Transplantation Proceedings*, ha merecido

Sevillano del año

Ángel Bernardos
Médico cirujano

El doctor Bernardos investigó más de siete años sobre trasplantes hepáticos. Finalmente en 1990, su grupo realizó el primer trasplante en Sevilla

Nacido en Salamanca un 22 de diciembre de 1945, Ángel Bernardos lleva más de 28 años trabajando en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, "ayudando a los demás a ser felices y a superar las dificultades que, a veces, nos presenta la vida".

Médico cirujano, "de vocación" –recalca–, licenciado por la Universidad salmantina, completó su formación en Barcelona y Pittsburg (Pensilvania) y es uno de los principales responsables de la puesta en marcha en Sevilla del programa de trasplantes hepáticos, que ha salvado la vida a más de 200 personas. Esta labor le ha valido el reconocimiento de los premios 'Sevillanos del año'.

Desde que comenzó su carrera en 1970, en un hospital avilés, el doctor Bernardos no

El mejor regalo

Queridos Reyes Magos: En la actualidad mi lugar de residencia es una habitación de a tercera planta del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, lugar desde donde voy a dirigiros esta carta con el objetivo de que mis peticiones no las echéis en el olvido y puedan verse hechas realidad.

Queridos Reyes, os voy a contar de forma resumida mi historia para que valoréis si son justas mis peticiones...

Reconocimiento a los profesionales de la salud

SALUD. El consejero de Salud y la gerente del SAS, José Luis García de Arboleya y Carmen Martínez Aguayo, han felicitado al equipo de trasplantes hepáticos del Virgen del Rocío, por su labor. En la foto, el consejero y la gerente del SAS, con el del hospital, Joseba Barroeta, y el equipo del doctor Bernardos.

Reconocimiento a la sanidad pública

Todos los días tenemos conocimiento, a través de los medios de comunicación, de noticias relacionadas con la situación de la sanidad andaluza...

Donantes de órganos

Grande y linda la palabra pero pequeña para agradecer los hechos y detalle de esos donantes anónimos a los que no tengo las suficientes palabras de agradecimiento, pues gracias a ellos/ellas, en este caso a uno de ellos, mi hijo Jonathan pudo volver a comenzar una nueva vida sin tener que depender de una máquina, y al igual que mi hijo otras muchas personas.

Por todas ellas quiero tomarme la libertad y en nombre de uno de...

El hospital Virgen del Rocío explica sus avances en transplantes en un libro

Medicina de alto nivel

Las noticias de interés humano, un género desarrollado fundamentalmente en el ámbito anglosajón, salpican a veces de esperanza y de ternura las páginas siempre turbulentas de los periódicos, poniendo un paréntesis humanista en el conflictivo discurso de la actualidad. Este es el caso del nacimiento en Sevilla de la niña Beatriz Velázquez Ornedo, hija de una mujer que recibió dos trasplantes hepáticos en catorce días, y cuyo satisfactorio parto da fe de las nuevas

Médicos sevillanos tutelan el primer trasplante hepático en Cuba

El Hospital Virgen del Rocío enseña a salvar vidas en Centroamérica

LA PASARELA / ANA I. GALLEGO

«Lo más importante en los trasplantes es la conciencia de la familia»

FRANCISCO RUIZ ROLDAN

Disponibilidad las 24 horas del día, . Máxima dedicación y entrega. Capacidad para tomar decisiones en situaciones límite. Estas son algunas de las pautas ... a Ana Isabel Gallego Corpa (Eibar, ...) llaves en su trabajo como enfermera intrahospitalaria de trasplantes del ...rsitario Virgen del Rocío. Una labor ...sto del equipo de trasplantes, ha pro...ento considerable del volumen de do...plantes en el presente año.

...Cuál es su labor como coordinadora de...

Nuestra principal función es identificar ...nantes potenciales tanto dentro como ...ital. Hay que valorar a los donantes a ...serie de pruebas analíticas y diversos ...nuchos casos, se rechaza a personas ...as contraindicaciones como enfermedades, infecciosas o antecedentes en el ...roga. El grupo sanguíneo, en caso de ...inconveniente.

CONCHITINA

...eda anulada. Por eso es muy importante ...ciación dentro de la propia familia. ...vaciones suelen llevar a la donación?

Nace en el Virgen del Rocío el primer hijo de una retrasplantada hepática española

Sevilla. J. J. B.

Una niña de 2.850 gramos, que será bautizada como Beatriz, nació ayer a las 18,45 horas en perfectas condiciones en el Hospital Maternal de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío de Sevilla, convirtiéndose en el primer neonato de madre retrasplantada de hígado que nace en España.

La madre, Ana María, de 29 años, daba a ...su primer hijo después de haber sido so...ida en dos ocasiones a un trasplante de ...ado hace dos años.

...a joven recibió en octubre de 1994 un trasplante de hígado que no prosperó. Tras el re...azo, se le practicó a los 14 días un nuevo ...asplante que resultó un éxito.

Apenas dos años de aquel trance, Ana ...aría, cuyo proceso de recuperación transcurría perfectamente, quedó embarazada. La ...reocupación del equipo médico encargado ...del doble trasplante de hígado fue evidente ...ante las dificultad que se presentaba dada la escasez de casos de nacimiento de hijos de madres trasplantadas de hígado y la falta de antecedentes en España de un caso en el que la madre hubiera sido trasplantada no una sino dos veces.

Equipo médico

Los miembros del equipo médico que ha controlado tanto los trasplantes hepáticos

SANIDAD

Dos donaciones salvan ocho vidas

El Hospital Virgen del Rocío realiza con éxito ocho trasplantes en las últimas 72 horas gracias a dos donaciones múltiples

Horas y horas a la espera de una llamada

HEMATOLOGÍA

El Virgen del Rocío logra más de 100 trasplantes infantiles

REDACCIÓN

El Servicio de Hematología del Hospital Virgen del Rocío ha efectuado, desde 1998, 110 tras...

Virgen del Rocío: 7 trasplantes en 48 horas

A. SALVADOR

...LLA.– El hospital Virgen ...el Rocío acaba de escribir una brillante página en el libro de los trasplantes. El complejo hospitalario realizó entre el sábado y domingo pasados siete trasplantes de órganos, que requirieron la movilización en plena ...ca estival de cerca de un ...de profesionales.

El hospital realizó durante el pasado fin de semana dos implantes de hígado, uno de corazón y cuatro de riñón

...córnea y otro de médula.

En 1999, en el Virgen del Rocío se practicaron un total de 240 trasplantes, de los que 2... fueron cardiacos, 36 de córnea, 54 hepáticos, 57 de médula ósea y 69 renales.

LA PASARELA | JOSE LUIS SANTAMARIA

Coordinador sectorial de trasplantes en Sevilla

«Por un donante se activa a cien personas»

S. TORRES

Está localizado las 24 horas de los 365 días del año. Descansa en alerta, porque en cualquier momento puede surgir un donante... José Luis Santamaría Mifsut recibe un aviso durante la ... donante en Granada»... el aparato logístico que su... muertos cerebrales, pedir la... órganos y traerlos a Sevilla... pital Virgen del Rocío desde 1987... ro: «De Sevilla no me echa nadie».

—¿Cómo se actúa una vez que sabe que hay un donante en Granada?

Un complejo entramado para luchar contra la muerte

Los profesionales sanitarios encargados de coordinar un trasplante viven localizados las 24 horas del día

M. CARMEN ORDOÑEZ / SEVILLA

BARÓMETRO DE ABC

Coordinación de trasplantes

Diez personas se recuperan en el Hospital Virgen del Rocío después...

Monseñor Amigo: «La donación es un laudable gesto de solidaridad y amor fraterno»

Nochebuena, corazón nuevo

El paciente era **enfermo terminal** y los médicos le habían dado un **margen de vida** hasta la próxima **primavera**. La **doble operación** comenzó a las **dos de la tarde** y terminó a las **doce de la noche** del día 24.

...ado con éxito en Sevilla el corazón de una mujer fallecida

SANIDAD

El Virgen del Rocío duplica una unidad de trasplante

El departamento de atención a los trasplantados cardiacos duplica su capacidad para responder al...

Cuestión de horas

Un trasplante de corazón salva la vida de un hombre en pleno shock cardiogénico

Sevilla. J. J. Borrero

Los avances tecnológicos en Cuidados Intensivos y en cirugía cardiovascular hacen que cada vez sea más habitual el trasplante en situación de urgencia. Francisco Santos, un gaditano de 56 años, ha salvado la vida cuando un shock cardiogénico amenazaba con lesionar de forma irreversible sus órganos vitales. Sus médicos tomaron la decisión acertada, hubo una donación y el «nuevo» corazón latía en el Hospital «Virgen del Rocío».

La historia de Francisco es cada vez más habitual en nuestros hospitales, pero hasta hace poco tiempo el pronóstico de este paciente hubiera sido más que desalentador. Tras haber sufrido un infarto hace tres años, este gaditano de 56 años, viudo y padre de dos hijos, ingresaba el pasado día 15 con una arritmia en el Hospital «Puerta del Mar» de Cádiz. Las pruebas practicadas determina...

El corazón permaneció sin latido durante más de cuatro horas (281 minutos), gracias a los avances obtenidos en la investigación sobre crioconservación. El paciente continuó su recuperación progresiva en la UCI. El doctor Pérez Bernal, responsable de la misma determinó ayer tarde su alta a planta.

Los médicos recapacitan ahora sobre todo lo ocurrido: la feliz historia de Francisco no...

Evolución favorable del primer trasplantado de corazón en Sevilla

García Morato será en breve escenario de otra operación de las mismas características

José Antonio Domínguez, que en la pasada noche de Reyes fue objeto del primer transplante de corazón que se realiza en Sevilla, está ya consciente y su evolución es satisfactoria. El doctor Arroyo, jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital García Morato, señaló que el paciente, de 31 años, habrá de permanecer todavía entre ocho y diez días en la UCI y que de aquí a un mes podrá volver a llevar una vida absolutamente normal. El doctor Arroyo señaló que el hospital tiene permiso y capacidad para llevar a cabo este tipo de trasplantes desde 1989 y anunció que hay un nuevo paciente que está a la espera de recibir la donación de un corazón para pasar por el quirófano.

El alcalde de Sevilla recibió el premio «Calidad de Vida», de la Asociación de Trasplantes Hepáticos

El alcalde de Sevilla, Alfredo Sánchez Monteseirín, recibió ayer en el Ayuntamiento de la ciudad a la junta directiva de la Asociación Andaluza de Trasplantes Hepáticos «Ciudad de la Giralda», que tiene su domicilio en el Hospital Virgen del Rocío. La asociación entregó al alcalde el premio anual «Calidad de Vida», que le ha sido ... fomentar la donación de órganos. La Junta Directiva que hizo entrega del premio estuvo presidida por Ángel Bernardos, presidente de honor y cirujano jefe que realiza este tipo de trasplantes; José Bernal, vicepresidente de honor y jefe de la UCI de trasplantes (sobre estas líneas, junto al alcalde de Sevilla); Miguel Sánchez, presidente de la asociación; José Antonio Castillo, vicepresidente; Joaquín Cózar...

Igualmente, la Consejería de Salud convoca un premio anual que reconoce públicamente la intensa labor de difusión de los medios en materia de donación y trasplante, galardonando los mejores artículos, reportajes, noticias, entrevistas o cualquier otro género publicados o emitidos durante ese mismo año. Junto con la calidad periodística, se mide su contribución en la difusión del mundo de la donación y el trasplante. Es una forma también de agradecer la colaboración de los medios y de seguir fomentando su participación activa en todo el proceso.

Antes de cerrar este capítulo, mencionar que en el mismo contexto de democracia y libertad de expresión que rige el funcionamiento de los medios de comunicación, estos pueden hacerse eco de elementos negativos que se produzcan en la donación y el trasplante, como la venta de órganos, extracciones sin permiso, posibles negligencias, etc. Aunque estos son escasos, el impacto negativo tiene mayor repercusión y permanece mayor tiempo en la memoria de la sociedad que el positivo, perjudicando la imagen del ejemplar trabajo diario. Afortunadamente, es escaso el número de publicaciones negativas frente al de positivas, por lo que los efectos de éstas continúan calando profundamente en la población, contribuyendo al descenso de negativa familiar.

La colaboración con los medios ayuda a conseguir los objetivos de la organización, pero a veces no es fácil conjugar el acercamiento entre el profesional del medio y la institución. La poca especialización, la inmediatez de la noticia, la complejidad de las materias, la variedad de fuentes, etc. hacen que no sea fácil. Asimismo, hay que tener en cuenta tres consideraciones que no se pueden ignorar cuando hablamos de medios de comunicación: el hecho de que el hospital público sea un objetivo político de primera magnitud y de que la sanidad sea uno de los pilares en los que se asienta el prestigio o desprestigio de cualquier gobierno, es un arma política hartamente utilizada; la propiedad de los medios de comunicación donde se barajan intereses de carácter económico e ideológico, afines o no al poder político vigente, intervendrá en la valoración y tratamiento de determinadas informaciones; y la batalla por la audiencia, que influye en el carácter sensacionalista de alguno de ellos y en el escaso rigor con que se tratan determinadas informaciones.

No obstante, hay que romper la política histórica de defensa permanente respecto a estos y a la opinión pública y establecer unos mínimos cauces de entendimiento. El interés creciente de la sociedad por los temas de salud se refleja en la aparición de revistas dedicadas a estos temas y en los espacios que los medios dedican diariamente a informaciones relacionadas con la sanidad. Ignorar esta realidad es ignorar la influencia de los medios de comunicación en la sociedad actual y la responsabilidad informativa del hospital como servicio público.

Por todo ello, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío apuesta por relaciones transparentes, participativas y dinámicas y, al mismo tiempo, por un trato muy cordial, basado en las relaciones humanas y en una recíproca confianza.

Novedades e investigación en inmunosupresores durante el año 2.001

José Pablo Quintero García, Rosa Mª Ramos Guerrero
Servicio de Farmacia.

En el año 2001 se han incorporado a la Guía Farmacoterapéutica del Hospital nuevos agentes inmunosupresores. El gran avance en el conocimiento de la inmunobiología ha sido la base para la investigación y el desarrollo de estos medicamentos; proceso que ha servido para aumentar la especificidad de los inmunosuprespores, tanto en lo que respecta a su objetivo biológico (que se centra casi exclusivamente en los linfocitos T), como en el mecanismo de acción. A continuación se describen brevemente estos agentes:

Daclizumab

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal Ig G1 humanizado obtenido mediante ingeniería genética. Consta de dos partes, una humana (90%) y otra murina (10%) que le permite aumentar la semivida de eliminación.

Actúa uniéndose específicamente a la subunidad alfa del receptor de la interleucina-2 de la superficie de los linfocitos T activados, impidiendo así la unión y actividad biológica de la IL-2, mediante un antagonismo competitivo. De esta manera inhibe la activación de los linfocitos, una vía determinante en la respuesta inmune celular implicada en el rechazo del injerto.

Daclizumab se administran en 5 dosis de 1 mg/kg. , administrándose la primera dosis en las 24 horas previas al trasplante y las dosis siguientes a intervalos de 14 días. Se debe diluir con 50 ml de solución salina estéril al 0.9% y administra por vía endovenosa durante 15 minutos. Se presenta en solución en viales de 25 mg en 5 ml.

Se han publicado varios ensayos clínicos donde los pacientes se aleatorizaron para recibir daclizumab o placebo junto con el tratamiento basal doble (ciclosporina y corticosteroides) o triple (ciclosporina, corticosteroides y azatioprina o micofenolato de mofetilo). Los resultados muestran que la incidencia de rechazo agudo, confirmado mediante biopsia 6 meses después del trasplante, fue inferior y estadísticamente significativa en el grupo del daclizumab. Además, el número de episodios de rechazo fue significativamente inferior y el tiempo hasta la aparición del rechazo fue superior con daclizumab. La necesidad de preparados biológicos antilinfocíticos, como las globulinas antitimocíticas o antilinfocíticas, o anticuerpos monoclonales murinos como el OKT-3 en episodios de rechazo resistentes a corticoides, fue más baja en el grupo de pacientes tratados con daclizumab; de la misma manera que las dosis acumulativas de corticosteroides durante los seis meses posteriores al trasplante también fueron más bajas en estos pacientes. Las reacciones adversas fueron similares en ambos grupos de pacientes.

Hasta la fecha, la única indicación aprobada del daclizumab es la de cinco dosis en la prevención del rechazo aguado en el trasplante renal. No obstante, existen estudios que

presentan un régimen de dos dosis como seguro y eficaz, lo mismo que para otros tipos de trasplantes como son el de corazón, hígado y riñón-páncreas. Se han diseñado ensayos para evaluar la eficacia de una terapia inmunosupresora sin ciclosporina y donde se suprime el tratamiento con corticosteroides, para evitar así sus efectos adversos.

Este amplio abanico de posibilidades que ofrece daclizumab hace de él un fármaco en expansión en la terapia inmunológica en los trasplantes del futuro.

Sirolimus

Rapamicina o Sirólimus es otros de los agentes llegados a nuestro arsenal terapéutico. Esta droga fue ampliamente descrita en la edición anterior (ver Actualizaciones en Trasplantes 2001). Sólo vamos a recordar algunos puntos.

Sirólimus es un macrólido obtenido por fermentación de Streptomyces hygroscopicus. Su novedad es que tiene un mecanismo de acción diferente al resto de los inmunosupresores, ya que bloquea la proliferación celular sin inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina. Actúa interfiriendo la transducción de la señal intracelular provocada por la unión de la interleucina-2 (IL-2) a su receptor, inhibiendo la proliferación de las células T.

Sirólimus se presenta en solución para administración oral en concentración de 1 mg/ml. La pauta habitual es una dosis de carga de 6 mg, administrada tan pronto como sea posible después del trasplante, seguida por 2 mg una vez al día y deberá individualizarse la dosis para alcanzar unos niveles mínimos en sangre total de 4-12 ng/ml.

Se han realizado numeroso ensayos clínicos con sirólimus, en los cuáles se concluye que combinado con ciclosporina y corticoides disminuye la incidencia de episodios de rechazo agudo del aloinjerto renal. Además, presenta la ventaja de tener un perfil de seguridad en la función renal mejor que el de la ciclosporina, con el incoveniente de producir más trombocitopenia y dislipemia que otros agentes inmunosupresores.

Micofenolato mofetilo endovenoso

Micofenolato mofetilo, ampliamente utilizado en nuestro hospital, se presenta ahora en una forma para la administración parenteral. Son viales que contienen 500 mg del producto liofilizado.

Para su administración precisa ser disuelto con 14 ml de solución glucosada al 5% y posteriormente diluido en el mismo vehículo hasta obtener una concentración de 6 mg/ml. La solución así preparada debe administrase en un período de dos horas y nunca mediante inyección intravenosa rápida o en bolus.

Las dosis recomendadas son de 1 gramo cada 12 horas tanto en trasplante renal como hepático. La primera dosis se administrará en las primeras 24 horas tras la intervención, pero se cambiará a pauta oral tan pronto como sea posible.

Revisión de la investigación en inmunosupresores en el Hospital Universitario Virgen del Rocío:

El avance en la investigación de las distintas opciones farmacológicas contribuirá, entre otros factores, a la consolidación de los trasplantes como alternativa terapéutica. De ahí, que estén surgiendo nuevas estrategias terapéuticas y mejorando las ya existentes.

Actualmente, no existe consenso sobre cuál es el mejor régimen inmunosupresor para prevenir el rechazo y prolongar la supervivencia del injerto, por lo que juega un papel clave la evidencia científica obtenida de los distintos estudios experimentales que acontece a los trasplantes.

En nuestro hospital, gran parte de los pacientes afectados están incluidos en ensayos clínico multicéntricos lo que permitirá un mayor avance en el mundo de los trasplantes. Así durante el año 2001 han estado en curso del orden de 10 ensayos, de los cuáles 4 son en trasplante renal, 4 hepático y 2 cardiaco.

Investigación en trasplante renal:

Se está analizando nuevas combinaciones farmacológicas en las que participan los inmunosupresores existentes en el mercado y nuevos profármacos de principios activos antiguos .

Las novedades que se evalúan respecto a los regímenes actuales se ponen de manifiesto al analizar los distintos ensayos clínicos llevados a cabo en el Hospital Virgen del Rocío durante el pasado año.

- En un estudio multicéntrico iniciado en el 2º trimestre del 2000, se valora la seguridad y eficacia de una sola dosis de esteroides en combinación con tacrolimus, micofenolato de mofetilo y el anticuerpo monoclonal daclizumab en una población adulta trasplantada renal.

  La eficacia de tacrólimus en la prevención de la pérdida del injerto renal ha sido confirmada por diferentes estudios. Indicación para la cual están aprobados tanto este fármaco como micofenolato de mofetilo. La asociación de ambos combinados con esteroides ha demostrado ser una pauta segura y eficaz para la profilaxis de rechazo en receptores de aloinjerto renal.

  Hay evidencias suficientes de la eficacia de daclizumab junto a ciclosporina , aunque poca experiencia de su combinación con tacrolimus.

  Los corticosteroides son inmunosupresores útiles pero tienen el inconveniente de los efectos adversos asociados a su uso, problema significativo en los pacientes trasplantados.

  En este estudio se ensaya una pauta sin esteroides, inmunosupresión que se pretende cubrir con el anticuepo monoclonal junto a tacrolimus y micofenolato de mofetilo. Evaluándose el régimen más correcto:

  - Tacrolimus, Micofenolato de Mofetilo y tratamiento estándar con esteroides
  - Tacrolimus, Micofenolato de Mofetilo, Daclizumab y una sola dosis de esteroides perioperatoria.
- Se están llevando a cabo 2 ensayos clínicos multicéntricos en los que se analiza la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una nueva formulación galénica del profármaco del ácido micofenólico, versus al ya comercializado Micofenolato de Mofetilo.

  La nueva presentación, tiene la supuesta ventaja, de presentar una mayor tolerabilidad gastrointestinal debido al recubrimiento entérico del comprimido.

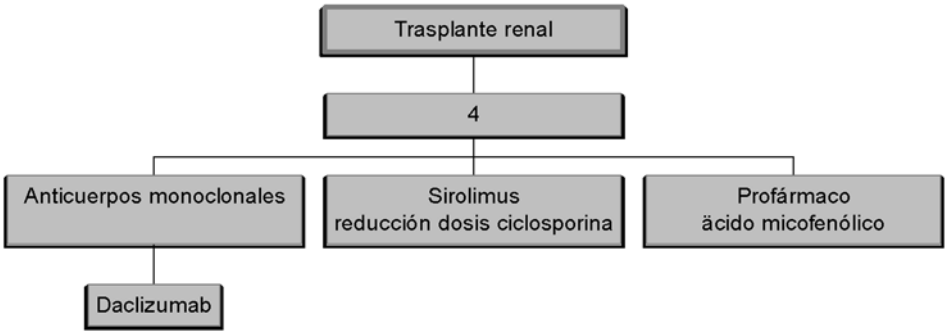
Ambos estudios pretenden demostrar la equivalencia terapéutica y la mayor seguridad en el uso del inmunosupresor con recubrimiento entérico.

- En el primer trimestre del 2000, se inició otro ensayo clínico multicéntrico, fecha en la que todavía no estaba comercializado Sirolimus. El objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de su administración de forma concomitante con dosis ajustadas versus dosis fijas de ciclosporina.

  La nefrotoxicidad de la ciclosporina es la principal limitación de su uso,dificultando por ello su éxito en los trasplantes renales; reacción que al igual que su efecto terapéutico se relacionan con su mecanismo de acción.

  La evidencia del uso de sirolimus en combinación con ciclosporina a dosis bajas en el período post-inducción es escasa, opción que sería beneficiosa para poder disminuir la dosis estándar de ciclosporina a fin de evitar sus efectos adversos. De ahí la justificación de este estudio que se lleva en nuestro hospital.

  Actualmente existen datos de dos ensayos que demuestran el éxito de sirolimus en la estrategia de eliminación de la ciclosporina en la fase de mantenimiento.



Investigación en trasplante hepático:

A lo largo del 2001, se estaban llevando a cabo en el Hospital 4 ensayos clínicos, investigándose los siguientes objetivos:

- La evaluación del beneficio y riesgo de retirada de los esteroides postrasplantes, comparándose tacrolimus y daclizumab vs la administración convencional de esteroides en una pauta doble con tacrolimus.

  Al existir varios estudios clínicos que confirman la eficacia de tacrolimus en trasplante hepático, se registró y autorizó para tal fin.

  A sí mismo, los esteroides forman parte de la mayoría de las estrategias terapéutica inmunosupresoras actuales. Varios ensayos clínicos concluyen que la opción corticosteroides/tacrolimus es segura y eficaz en trasplantados hepáticos. Además se ha puesto de manifiesto que los pacientes requieren menos dosis de corticosteroides que en otros regímenes inmunosupresores. Este efecto ahorrador de esteroides, podría reducir los efectos adversos inherentes a estos fármacos.

  Daclizumab, anticuerpo monoclonal indicado para la prevención de rechazo agudo renal, se ha estudiado para evaluar su eficacia y seguridad en este tipo de

trasplante, obteniéndose conclusiones satisfactorias.

Tras resultados alentadores pubicados por Stegall y colaboradores, en alternativas terapéuticas sin esteroides, surge este ensayo; cubriéndose la inmunosupresión de los esteroides con la combinación de tacrolimus y daclizumab. Así las ramas de tratamiento son:

- Bolos de esteroides IV intraoperatorio + Tacrolimus + esteroides estándar
- Bolos de esteroides IV intraoperatorio + Tacrolimus + Daclizumab.

- Ya en Octubre del 2001, en el Hospital Virgen del Rocío, se finalizó un estudio piloto, de brazo único, no comparativo, cuyo objetivo era valorar la eficacia de daclizumab en combinación con micofenolato de mofetilo y tacrolimus administrados en un régimen sin corticosteroides. Los datos disponibles sobre la utilización del anticuerpo junto a micofenolato de mofetilo en trasplante hepático son muy escasos pero prometedores.

  Si estas asociaciones demuestran ser eficaces sin la adición de esteroides, representaría un avance muy importante de la inmunosupresión en los receptores de trasplantes, dado que minimizaría las complicaciones del tratamiento

- Se ensaya la utilidad de basiliximab en combinación con ciclosporina y esteroides en pacientes con hepatitis C receptores de un trasplante hepático para prevenir tanto el rechazo agudo del injerto como la replicación del HCV inducida por la terapia inmunosupresora.

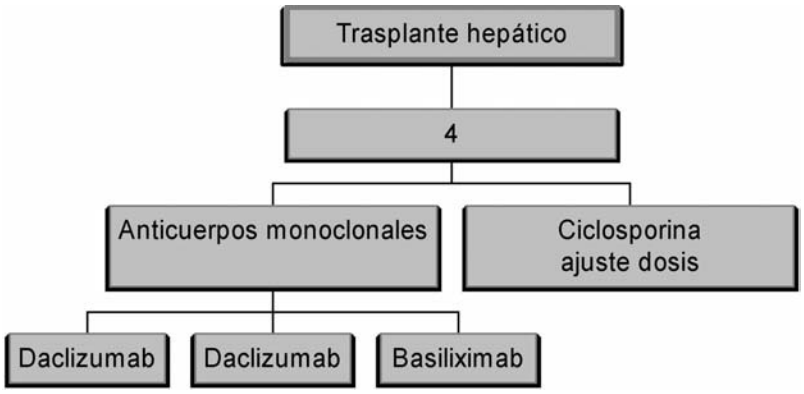
  La enfermedad hepática terminal por hepatitis C es la indicación más frecuente en España de trasplante hepático. La viremia tras la intervención persiste en la mayoría de los pacientes trasplantados, presentando el 60-80% recurrecia histológica. La inmunosupresión buscada para que el injerto sea aceptado podría contribuir a la reactivación del virus. Es por lo que se ensayan nuevos regímenes inmunosupresores que reduzcan el rechazo sin llegar a una inmunodeficiencia que facilite la reactivación viral.

  Basiliximab es un anticuerpo monoclonal indicado para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal y en investigación en trasplante hepático.

  Los brazos de tratamiento a evaluar son:

  - Basiliximab + Ciclosporina + Corticosteroides
  - Placebo + Ciclosporina + Corticosteroides

- En Abril del 2001, se inició un ensayo clínico cuyo objetivo es comparar un nuevo método de ajuste de la dosificación de ciclosporina vs al método tradicional. Los inhibidores de la calcineurina tienen como inconveniente presentar un estrecho margen terapéutico y una escasa predicción de la absorción oral. Hechos que hacen necesario el ajuste individual posológico. El método más tradicional es la medición de los niveles valle (es decir, niveles predosis), recientemente se ha observado que la monitorización de niveles 2 horas tras la dosis mejora el margen terapéutico del fármaco y disminuye el índice de rechazos. En este estudio se compara el nuevo método de ajuste con ciclosporina vs al tradicional para tacrolimus en receptores de trasplante hepático de novo.



Investigación en trasplante cardíaco:

El trasplante cardiaco está cada vez más al alza en nuestro hospital. Disminuyendo constantemente el porcentaje de rechazos entre otros factores, por responder satisfactoriamente a los tratamientos inmunosupresores, muchos de los cuáles forman parte de un ensayo clínico. Así los estudios llevados a cabo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío durante el año 2001 fueron los siguientes:

- Estudio explorativo, aleatorizado que analiza la eficacia, seguridad y tolerabilidad en la prevención de rechazo de Basiliximab vs Muromonab-CD3 en combinación con Ciclosporina, Micofenolato de Mofetilo y Corticosteroides.

  Tanto la ciclosporina como el Micofenolato de Mofetilo tienen demostrada su eficacia para tal indicación. El uso de dosis altas de ciclosporinas conlleva a una serie de problemas que dificultarían más la situación. De ahí que las estrategias actuales de tratamiento buscan aprovechar la actividad sinérgica de distintos agentes y así reducir la dosificación y los efectos colaterales asociados.

  Muromonab-CD3 ha sido utilizado con buenos resultados para el tratamiento del rechazo agudo, pero su uso como profiláctico tiene evidencia limitada y se asocia con un gran número de reacciones adversas.

  Basiliximab está registrado para la profilaxis de rechazo de trasplante renal, no habiendo demostrada su eficacia en trasplantados cardiacos. Tiene asociado menor número de complicaciones, por ser un anticuerpo monoclonal más específico.

  La novedad de este estudio es el uso de especialidades farmacéuticas ya comercializadas para una nueva indicación. Así los dos grupos de tratamiento que se comparan son:z

  - Basiliximab administrados el día 0 y 4, en combinación con Ciclosporina, Micofenolato de Mofetilo y esteroides.
  - Muromonab-CD3 administrado diariamente desde el Día 0 hasta el Día 6, en combinación con Ciclosporina, Micofenolato de Mofetilo y esteroides.

    La fecha prevista de finalización es en el tercer trimestre del 2002.

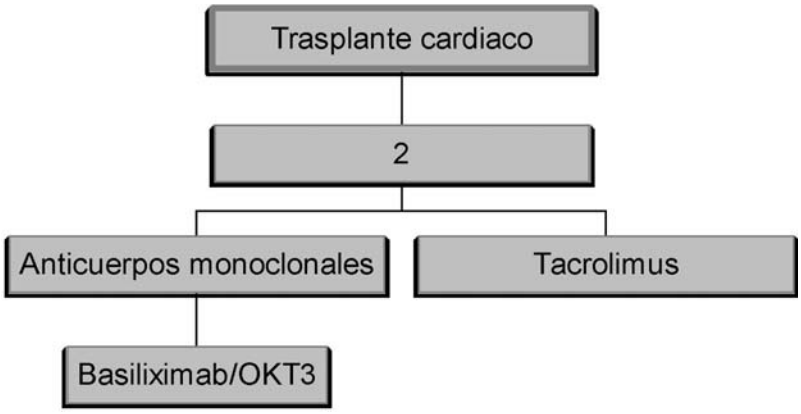
- Aproximadamente en Junio de 2000 se inició otro estudio en el Hospital Universitario Virgen del Rocío para obtener datos de seguridad y eficacia de un tratamiento con tacrolimus en comparación con un régimen basado en una

microemulsión de ciclosporina.

La ciclosporina ha sido el primer inmunosupresor existente, utilizado en la mayoría de los trasplantes de órganos. Posteriormente se comercializó otro fármaco inhibidor de la calcineurina, Tacrolimus, el cual puede reemplazarla.

Sin embargo, su utilización en trasplante cardiaco no está del todo consensuada, a pesar de existir algunos informes de estudios que concluyen que es un fármaco comparativo con ciclosporina, sin existir prácticamente diferencias entre ambos.

El objetivo de este ensayo clínico es afinar más en el uso de Tacrolimus en trasplantados cardiacos y compararlo con el tratamiento convencional con ciclosporina.



El Hospital Universitario Virgen del Rocío está participando pues en la investigación y desarrollo de la terapia inmunosupresora, colaborando para el mayor desarrollo de los trasplantes.

Como ya se ha puesto de manifiesto, los ensayos actualmente en curso se centran en la búsqueda de nuevas pautas terapéuticas que combinen varios fármacos con distinto mecanismo de acción para poder utilizarlos en dosis menores y con ello disminuir su toxicidad. Los nuevos anticuerpos monoclonales toman un gran protagonismo en los estudios de experimentación por su mayor especificidad y tolerancia, ensayándose en los distintos tipos de trasplantes en los que todavía no hay datos concluyentes.

De esta forma se espera ampliar el abanico farmacológico inmunosupresor, cuyo objetivo es conseguir un estado de tolerancia que permita conservar el injerto sin aumentar el riesgo de infecciones y nuevas neoplasias en el paciente receptor.

El equipo de coordinación de trasplantes en un hospital del siglo XXI.

José Pérez Bernal, Ana Gallego de Corpa, Elena Correa Chamorro.

Equipo de Coordinación de Trasplantes de HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla

El año 2001 ha sido un año de cambios en la Coordinación de Trasplantes de nuestro hospital.

El nuevo Equipo de Coordinación de Trasplantes se forma en octubre y está formado por un Médico, que además de la Coordinación inhospitalaria le corresponde la del Sector Sevilla, junto a dos Enfermeras Coordinadoras a tiempo completo. El Equipo anterior también tenía dos Enfermeras Coordinadoras, pero una de ellas tenía dedicación a tiempo parcial.

La Coordinación ha sido reforzada. Un Hospital de primer nivel, de la categoría del Virgen del Rocío, acreditado para muchos programas de trasplantes, necesitaba ampliar el Equipo de Coordinación. Hasta ahora se dedicaban a ello el mismo número de personas que tienen otros hospitales sin programas de trasplantes, únicamente acreditados para la donación.

En otras Comunidades Autónomas, hospitales similares al Virgen del Rocío, incluso con mucho menos volumen de donaciones y trasplantes, disponen además de uno o dos Médicos Coordinadores Intrahospitalarios, dejando hacer su labor al Coordinador Sectorial.

En el Sector Sevilla, el Equipo de Coordinación de Trasplantes ha quedado reestructurado de la siguiente manera:

- Coordinador Sectorial de Sevilla: Dr. José B. Pérez Bernal.
- HH.UU. Virgen del Rocío: Coordinador Médico Intrahospitalario: Dr. José B. Pérez Bernal, con dedicación a tiempo parcial, compartiendo su trabajo en la UCI del Hospital General.
- Enfermeras Coordinadoras:
  Dª Ana Gallego de Corpas y Dª Elena Correa Chamorro, con dedicación a tiempo completo.
- Hospital U. Virgen Macarena:
  Coordinador Médico Intrahospitalario: Dr. Emilio Álvarez Márquez, con dedicación parcial, y trabajo en UCI.
  Enfermera Coordinadora: Dª. Ana Coronil Jiménez, con dedicación a tiempo completo.

- Hospital U. Virgen de Valme:

  Coordinador Médico Intrahospitalario: Dr. Manuel Guerrero de Mier, con dedicación parcial y trabajo en UCI.

Los 10 Objetivos de la Coordinación de Trasplantes:

1. Aumentar la detección de Muerte Encefálica en el Hospital.

Al detectar potenciales donantes se incrementarán los trasplantes en Sevilla. Los primeros frutos del nuevo y reforzado Equipo no han tardado en verse. Se han detectado en el Hospital un mayor número de muertes cerebrales en el último trimestre del 2.001. El nº de protocolos de muerte cerebral abiertos fueron 27, casi el doble que el trimestre anterior, consiguiéndose un total de 10 donantes reales, frente a los 19 del resto del año.

Hasta ahora, la mayoría de los donantes surgían en la UCI del H.R.T. En zonas tan sensibles del Hospital como la Urgencia - Observación del Hospital General, UCI del Hospital General y UCI del Hospital Infantil no se detectaban muertes cerebrales y, si se hacía, no se comunicaba a la Coordinación de Trasplantes, por lo que no podía existir donación en esas áreas. En el año 2.001 se han abierto 14 protocolos de muerte encefálica en Observación del H. General, 8 en la UCI del H. General y 4 en la UCI del H. Infantil.

2. Ampliar el número de Hospitales con acreditación para la donación.

Los Hospitales Comarcales de Osuna y Ecija, así como algunos Hospitales privados de Sevilla, están perfectamente capacitados para abrir protocolos de muerte encefálica. Mientras se comenzaban las gestiones para conseguirlo, ya se ha obtenido un protocolo en el Hospital de Osuna.

3. La formación inhospitalaria sobre el Proceso de la Donación y el Trasplante.

Nuestro Hospital tiene 7.500 trabajadores. En muchas ocasiones hemos demostrado que gran parte de ellos carecen de una cultura mínima sobre lo que significa la muerte encefálica y la necesidad de donación de órganos para que podamos hacer trasplantes. Incluso hemos detectado un ambiente hostil en muchos compañeros hacia los equipos de trasplantes. Otros, y aunque parezca mentira, ignoraban que en el Hospital se realizaban trasplantes.

Para ello hemos diseñado una campaña de formación inhospitalaria dirigido a nuestro personal. En Enero de 2002 comenzaron dos cursos de 30 horas lectivas, que han tenido el reconocimiento de Interés Docente Sanitario de la Junta de Andalucía:

- Curso Básico de Formación en el Proceso de Donación y Trasplantes, dirigido principalmente a enfermería, Médicos Residentes y de Plantilla con escasa experiencia en trasplantes. Se inscribieron 248 compañeros
- I Curso de Actualización en Trasplantes, dirigido a personal sanitario con experiencia en trasplantes. Inscritos 120 participantes

Para ambos Cursos se ha contado con la colaboración y el apoyo de Formación Continuada de enfermería, la Comisión de Docencia y Formación Continuada y la Comisión de Trasplantes.

Han participado como profesorado un gran número de médicos y enfermeros/as con alta capacidad docente, así como algunas expertos de gran prestigio en trasplantes a nivel nacional.

- Potenciar el libro "Actualización en Trasplantes 2.002", editado por la Comisión de Trasplantes y la Comisión de Formación Continuada de nuestro Hospital. Este libro anual, en su 3ª edición, se ha convertido en el punto de encuentro científico de los profesionales del hospital relacionados con la donación y los trasplantes de órganos y tejidos.
- Impulsar las Sesiones clínicas mensuales de los Grupos de Trasplantes. Promovidas por la Comisión de Trasplantes, debido al alto Interés que despiertan los temas que se debaten, se celebrarán a partir del 2.002 en el Aula Magna, el primer lunes de cada més a las 8.30 de la mañana.

4. Concienciación e información inhospitalaria sobre la donación y trasplantes.

La información inhospitalaria es fundamental para mejorar la calidad asistencial y para incrementar las donaciones y los trasplantes.

El trasplante es un claro ejemplo de trabajo en equipo entre profesionales de distintos estamentos y diferentes servicios. En los trasplantes intervienen Todos los trabajadores del Hospital con mayor o menor dedicación. Desde el Anestesista al Cocinero, desde la Auxiliar de Microbiología al Fisioterapeuta, desde el Celador al Cirujano, desde la Enfermera de Nefrología Infantil o de UCI hasta el Directivo.

Está demostrado que cuando los profesionales están informados de los resultados de los Programas de Trasplantes, cuando con sus propios ojos ven a las personas trasplantadas disfrutando de una segunda oportunidad en la vida y de la calidad de vida, mejoran su autoestima profesional, se sienten orgullosos de su trabajo.

La falta de información de mucho personal sanitario hizo fracasar numerosas donaciones y, por desgracia, no se hicieron muchos trasplantes.

En Noviembre y Diciembre del 2.001 realizamos una campaña de información dirigida a Todos los compañeros del Hospital.

- Lanzamiento de un "slogan": "ENTRE TODOS HACEMOS UN HOSPITAL LIDER EN SOLIDARIDAD, LIDER EN TRASPLANTES".
- Colocación de carteles en Todos los edificios del Hospital lanzando dicho mensaje y felicitando la Navidad y el Ano Nuevo.
- Envío de 1.000 felicitaciones navideñas a profesionales del Hospital relacionados con el Proceso de Donación y Trasplantes, como presentación del nuevo Equipo de Coordinación.
- 2 programas de "Salud al Día", de Canal Sur TV, dedicados a los trasplantes en

los que nuestro Hospital , sus profesionales y sus trasplantados han tenido gran relevancia.

- Noticias de prensa relacionadas con los trasplantes en Sevilla. Para ello contamos con el inestimable apoyo de Eva Arana Benítez, de la Unidad de Comunicación del Hospital. Hemos comprobado repetidamente que los profesionales de un Hospital tan grande como el nuestro se enteran de muchas noticias internas por la prensa y por otros medios de comunicación.

5.- Concienciar a la sociedad sobre la necesidad de la donación.

Con un Equipo reforzado se han aumentado las actividades dirigidas a nuestra sociedad para concienciarla sobre la necesidad de la donación. El fin concreto es disminuir las negativas familiares en Sevilla, una provincia con elevadas tasas de negativas familiares.

Las campañas se realizan mediante:

- Conferencias en Centros Cívicos, Casas de la Cultura, Peñas, Asociaciones de Vecinos, etc.
- Intervención en tertulias radiofónicas en emisoras de radios locales.
- Intervenciones en televisiones locales.
- Emisión de noticias relacionadas con trasplantes en el Hospital en prensa y noticiarios de radio y TV.
- Artículos relacionados con la donación y el trasplante en prensa y revistas de todo tipo (deportivas, Hermandades y Cofradías, Asociaciones, etc.)
- Charlas en Colegios e Institutos.
- Conferencias y Cursos en Escuelas de enfermería y Facultades de Medicina.

Para estas campañas el Equipo de Coordinación siempre va acompañado de miembros de las Asociaciones de Trasplantados y sus familiares.

6.- Relación del Equipo de Coordinación con Asociaciones de Trasplantados.

El nuevo Equipo ya ha realizado visitas oficiales a tres Asociaciones de Trasplantados: ALCER Giralda, Asociación Andaluza de Trasplantados Hepáticos "Ciudad de la Giralda" y Asociación Andaluza de Trasplantados de Corazón.

Se ha elaborado un compromiso de colaboración mutua a todos los niveles, con el objetivo común de fomentar las donaciones de órganos y trasplantes en el Sector Sevilla.

7.- Incrementar los trasplantes de tejidos en Sevilla.

Los Programas de Trasplantes de córneas y óseos necesitan mas donaciones. Un objetivo prioritario del nuevo Equipo es incrementar las donaciones de estos tejidos.

8.- Mejorar la calidad de los injertos trasplantados.

Incrementar el numero de trasplante ha sido el objetivo de toda Coordinación de Trasplantes. Pretendemos añadir el concepto de calidad del órgano trasplantado.Para ello es imprescindible mejorar en todos los eslabones del Proceso de Donación y Trasplante. Desde mejorar el mantenimiento del donante hasta disminuir los tiempos de isquemia.

Cuando el órgano se obtiene a distancia es difícil que podamos disminuir los tiempos de isquemia. Es en nuestro Hospital donde debemos conseguirlo. Es otro de nuestros objetivos.

Los trasplantes deben realizarse sin interferir el trabajo diario de un gran hospital. Es complejo y difícil simultanear los trasplantes con la actividad quirúrgica. Quirófanos y Equipos Quirúrgicos están mas libres cuando los trasplantes se presentan por las tardes, noches, fines de semanas o festivos. Cuando suceden en días laborables por las mañanas, sufren retrasos los implantes ante la imposibilidad de encontrar quirófanos libres o al estar en plena actividad laboral reglada el equipo quirúrgico.

Jefes de Cirugía, de Anestesia, Directores Médicos y de enfermería ya se han reunido con el Equipo de Coordinación. Es misión de todos encontrar soluciones.

9. Firmar Convenios de Colaboración.

Con el objetivo de ayudarnos a fomentar las donaciones y los trasplantes de órganos y tejidos en el Sector Sevilla, hemos planteado a algunas Fundaciones y Empresas la firma de convenios. Siempre a través de la Fundación Reina Mercedes, pretendemos disponer de unos fondos que, según contratos, se emplearán en adquirir materiales que nos ayuden a conseguir los citados fines (carnec de donantes, folletos divulgativos, camisetas, carteles....).

10. Mejorar la calidad de vida del personal sanitario de los Equipos de Trasplantes.

Los componentes de los Equipos de Trasplantes de un gran Hospital Trasplantador padecen una sobrecarga laboral, stress y desgaste físico pocas veces reconocidos.

Los trasplantes siempre suponen un trabajo añadido a la jornada laboral. Como todo trabajo "extra", que además exige una localización, está remunerado según indica la Ley. Pero el desgaste y agotamiento físico y psíquico de los componentes de los Equipos es notorio, mas acusado en las conocidas como "rachas de trasplantes".

Ya hemos puesto en marcha, junto a la la Dra. María de los Angeles Pérez San Gregorio, Profesora Titular del Departamento de la Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, de la Universidad de Sevilla, un estudio para evaluar el grado de stress de los componentes del Equipo de Enfermería y, según el resultado, iniciar una terapia.

Pretendemos reducir los tiempos de llamada, los tiempos de espera, para un mejor confort laboral.

Papel del coordinador intrahospitalario de trasplantes ante una alarma de donación.

Ana Gallego Corpa, Elena Correa Chamorro, Ana Coronil
Enfermeras Coordinadoras Intrahospitalarias de Trasplantes.

La figura del Coordinador de Trasplantes surge en España en la década de los 80, cuando empiezan a proliferar los programas de trasplantes: renal , hepático y Cardíaco, convirtiéndose en donante multiorgánico el hasta entonces donante renal.

La función principal del Coordinador de Trasplantes es convertir en Donante Real todos los donantes potenciales de órganos (D.P.O.). Para su logro debe realizar una adecuada detección del D.P.O.

Entendemos por D.P.O. todo paciente crítico con patología cerebral grave cuya situación neurológica presenta tal deterioro que la evolución a muerte cerebral resulta inevitable.

Detección del Donante Potencial de Organos

Se realiza en las unidades generadoras, es decir, en las áreas de críticos del Hospital: U.C.I. y Urgencias, dado que la mayoría de los donantes se encuentran con ventilación mecánica asistida.

Una vez hecho el diagnóstico de muerte cerebral por el personal de U.C.I./ Urgencias se avisa al Coordinador de Trasplantes para que lleve a cabo la valoración del donante potencial.

En primer lugar se realiza un estudio de los antecedentes personales del posible donante así como una evaluación Clínica en busca de cualquier contraindicación que represente un riesgo potencial para el receptor como son patologías tumorales, V.I.H., hábitos tóxicos, sepsis y fracaso multiorgánico.

Para la confirmación del diagnóstico de muerte cerebral además del diagnóstico clínico, solicitamos una prueba instrumental, normalmente un Electroencefalograma y Potenciales evocados, un Doppler transcraneal o bien una Arteriografía dependiendo de las características particulares de cada caso.

Una vez completado el diagnóstico iniciamos el Protocolo del Donante Potencial: cursamos una analítica específica que incluye una bioquímica completa, perfil hepático (si donante de hígado), grupo sanguíneo, hemograma, fórmula y estudio de coagulación, análisis de orina con un test de gestación, y serología VIH, Antígeno Australia, Virus C, CMV.

Todo ello con la finalidad de adoptar las medidas necesarias para minimizar la posibilidad

de transmisión de enfermedades u otros riesgos para tratar de asegurar las máximas posibilidades de éxito del órgano a trasplantar.

Una vez tenemos la certificación clínica y legal del diagnóstico de Muerte Encefálica debemos realizar la petición de donación a la familia.

El Consentimiento Familiar.

Un paso intermedio antes de la solicitud del consentimiento familiar para la donación sería la comunicación de la muerte cerebral que, normalmente la realiza el médico intensivista que lleva al D.P.O..En esta entrevista siempre que es posible entra también el coordinador de trasplantes, manteniéndose al margen. Esta sería la primera toma de contacto entre la familia y el coordinador que, es de gran utilidad para observar la reacción de la familia ante la noticia, ver cuáles son sus dudas, para poder posteriormente canalizar adecuadamente la entrevista de donación.

A pesar de las limitaciones de tiempo que tenemos es adecuado dejar un tiempo prudencial para que la familia pueda asimilar la noticia del fallecimiento e inicie el proceso de duelo.

La realización de la entrevista se realiza con los familiares más directos: esposa/o,padres e hijos.La comunicación con la familia debe realizarse en un ambiente acogedor, manteniendo en todo momento una actitud de respeto y comprensión hacia la misma. Debemos emplear un lenguaje claro, directo y sencillo, utilizando preguntas abiertas que permitan expresar mejor los sentimientos facilitándoles de este modo el duelo.

Una vez obtenido el consentimiento familiar se completan las pruebas diagnósticas pendientes:

- ecoabdominal
- ecocardio, si donante Cardíaco
- placa de tórax
- resto de la analítica necesaria según protocolo así como el envío de muestras de sangre al Centro Regional de Transfusiones Sanguíneas para la seroteca.
- Extracción de ganglios para inmunología para realizar el tipaje del donante.

Autorización judicial

Si se trata de una causa de muerte accidental debemos solicitar la autorización judicial, para ello nos ponemos en contacto con el Juzgado de Guardia y, hablamos con el Médico Forense comunicándole la existencia de un donante en nuestro Hospital. Posteriormente el Forense se desplazará al Hospital para la certificación de la muerte.

Acto seguido enviamos la documentación del donante al Juzgado:

- Parte de ingreso al Juez
- Certificado médico de defunción firmado por tres médicos uno de ellos neurólogo o neurocirujano (ninguno de los médicos debe pertenecer al equipo de tras-

plantes)

- La autorización familiar debidamente cumplimentada
- Documento de la Coordinación de Trasplantes solicitando la autorización judicial.

En el momento que recibimos la Autorización Judicial firmada ya disponemos de toda la documentación legal necesaria para el inicio de la donación.

Una vez disponemos de los datos analíticos nos ponemos en contacto telefónicamente con la Organización Nacional de Trasplantes (O.N.T.) para comunicar las características del donante comenzando así la búsqueda del receptor adecuado, teniendo prioridad los pacientes en situación de "URGENCIA 0".

La organización de los diferentes equipos. Programamos hora de extracción y, avisamos a los equipos implicados locales(anestesia, Urología, nefrología, personal de enfermería, cirugía cardiovascular, cirugía hepática, Oftalmología, traumatología, cirugía plástica y, cirujano maxilofacial) y, se prepara dispositivo aéreo y medios de trasporte terrestre para recibir a equipos extractores de los Hospitales donde se va a proceder al implante del órgano.

Durante la extracción estamos en contacto con la O.N.T. para informar de la validez o no de los órganos así como de cualquier complicación que pueda surgir durante el acto quirúrgico para que a su vez puedan ser informados los centros receptores.

Además programamos la hora de implante de los órganos que se van a trasplantar en nuestro Hospital y localizamos a equipos implicados según el órgano que corresponda(todos ellos van localizados con un busca- personas)

Mientras dura todo este proceso no debemos olvidarnos de la familia a la que debemos ayudar en todo momento, dándoles apoyo y consuelo, facilitándoles a su vez los trámites funerarios.

El proceso de donación termina con el trasplante del órgano extraído y la exclusión del paciente de la lista de espera, siendo función del coordinador de trasplantes el envío de los datos del receptor a la O.N.T.

Toda alarma de donación - trasplante es un proceso largo y complicado que llega a involucrar a más de 100 personas y durar más de 12 horas por lo tanto se necesita una estricta protocolización y supervisión para evitar la más mínima improvisación.

BIBLIOGRAFÍA

- R. Matesanz, B. Miranda, O.N.T. Coordinación y Trasplantes. El modelo español. Grupo Aula Médica, S.A. 1995.
- A. López Navidad, J. Kuliseusky, F. Caballero. El Donante de órganos y tejidos. Evaluación y manejo. Springer- Verlag Ibérica, Barcelona 1997.
- Instituto Nacional de Salud. Formación Continuada en donación y trasplantes de órganos y tejidos. Insalud. Subdirección General de Coordinación administrativa . Madrid, 1998.

El doppler transcraneal en el diagnóstico de muerte encefálica

Jiménez González PI, Domínguez Roldán JM, Pérez Paredes C.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Unidad de Medicina Intensiva HRT.

Introducción.

El desarrollo en la última década de la tecnología ha permitido avanzar en las técnicas de neuromonitorización en los enfermos críticos, con el fin de determinar alteraciones o cambios de forma precoz en cuanto al metabolismo cerebral, flujo sanguíneo cerebral, presión intracraneal, presión tisular de oxígeno,....

De gran importancia y rendimiento clínico se encuentran las técnicas de doppler transcraneal que nos determinan de forma continua las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, mediante el estudio de las velocidades de flujo de la sangre en las arterias del polígono de Willis.

Estas técnicas tienen una serie de ventajas que conviene destacar:

- Se realiza a pie de cama del enfermo, no necesita trasladar al enfermo fuera del área de cuidados críticos, sin necesidad de modificar las técnicas de soporte vital aplicadas.
- Técnica no invasiva sin ningún tipo de yatrogenia.
- Reproducibilidad y posibilidad de monitorización de forma continua.
- La información obtenida es instantánea y no requiere procesamiento alguno previo (digital, informático,...).
- Permite conocer de forma precoz la repercusión que sobre la hemodinámica cerebral tienen las maniobras terapéuticas que apliquemos a estos enfermos.
- No afectación por la presencia de fármacos depresores del sistema nervioso central.
- Bajo coste económico, en comparación con las otras pruebas radiológicas existentes, para determinar la ausencia de flujo sanguíneo cerebral.

Técnica doppler transcraneal.

Mide las velocidades de flujo en las arterias del polígono de Willis, mediante la aplicación del efecto Doppler. Es un sistema de Doppler pulsado a baja frecuencia (ultrasonidos, 2 MHz). Las señales recogidas se representan como un sonograma, que no son más que ondas de pulso. Las ondas de pulso serán positivas (por encima de la línea de base) cuando el flujo se dirija al transductor, y negativo cuando se aleja del mismo. Existen diferentes ventanas en el cráneo para la realización de la técnica, siendo la más

empleada la ventana temporal que permite acceder a la circulación anterior.

Para determinar que arteria estamos insonorizando nos basaremos en:

I. Profundidad a la que localizamos la arteria.

II. Sonograma positivo (anterógrado) o negativo (retrógrado).

III. Modificaciones en las velocidades del flujo tras compresión carotídea.

Se pueden insonorizar numerosas arterias, aunque nos centraremos en las más usadas: arteria cerebral media, arteria cerebral anterior y arteria cerebral posterior, que presentan las siguientes características sonográficas (TABLA 1).

Tabla1

	Velocidades Medias (Vm)	Profundidad	Dirección
Art. Cerebral Media	62 ± 12 cm/seg	35 - 50 mm	Anterógrada
Art. Cerebral Anterior	50 ± 12 cm/seg	65 - 75 mm	Retrógrada
Art. Cerebral Posterior	42 ± 10 cm/seg	65 - 75 mm	Anterógrada

Del sonograma analizaremos una serie de variables, las más importantes son:

- Morfología del sonograma.
- Velocidades: velocidad sistólica (Vs), velocidad diastólica (Vd) y velocidad media (Vm), esta última la más representativa.
- Resistencia vascular cerebral, que habitualmente evaluamos mediante el cálculo del índice de pulsatibilidad (IP): (Vs - Vd) / Vm con un rango entre 0,7 - 1,1.

Morfología normal de la Art. Cerebral Media (FIGURA 1 Y 2).

Las alteraciones en las velocidades de flujo en las arterias insonorizadas variaran en función de: presión parcial de CO2, hematocrito, presión sanguínea, presión intracraneal, edad, activación cerebral, temperatura,.... Así, los descensos del flujo sanguíneo cerebral o estados de isquemia cerebral son muy frecuentes en los pacientes neurocríticos y a su vez la causa más frecuente y grave de lesión secundaria.

Aplicación en la muerte encefálica.

La muerte encefálica se define actualmente como el cese irreversible de todas las funciones intrínsecamente neurológicas del cerebro y tronco del encéfalo, es preferible por tanto hablar de muerte encefálica que engloba a todas las estructuras del sistema nervioso central que de muerte cerebral, que se circunscribe a estructuras telencefálicas.

El doppler transcraneal se utiliza para diagnosticar y confirmar la parada circulatoria cerebral que acompaña a la muerte encefálica. Cuando el doppler transcraneal se practica en pacientes que reúnen los criterios clínicos de muerte cerebral no se obtienen falsos positivos.

La aplicación de la nueva ley sobre trasplantes, Real Decreto 2070/1999 de 30 de Diciembre por el que se regulan las actividades de obtención y utilización Clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos, así como los protocolos de diagnóstico y certificación de la muerte para la extracción de órganos de donantes fallecidos según el Anexo I de dicha ley, hacen del Doppler Transcraneal una técnica rápida, eficaz y fidedigna para el diagnóstico / confirmación de la muerte encefálica y secundariamente la obtención de órganos.

Así por ejemplo sin ser objeto de este capítulo el desarrollo de esta nueva ley, ante el diagnóstico de muerte encefálica no complicado define: " Ante un coma de causa conocida, y una vez excluida la existencia de situaciones que pudieran dificultar el diagnóstico clínico (apartado 2.5º), un paciente que presente una exploración Clínica de muerte encefálica y una prueba instrumental de soporte diagnóstico concluyente puede ser diagnosticado de muerte encefálica, sin ser preciso esperar el período de observación a que hace referencia el apartado 3."

Las pruebas instrumentales diagnósticas validadas en este Real Decreto son de dos tipos:

a) Pruebas que evalúan la función neuronal:
   1ª Electroencefalografía.
   2ª Potenciales evocados.
b) Pruebas que evalúan el flujo sanguíneo cerebral:
   1ª Arteriografía cerebral de los 4 vasos.
   2ª Angiografía cerebral por sustracción digital (arterial o venosa).
   3ª Angiogammagrafía cerebral con radiofármacos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica intacta.
   4ª Sonografía doppler transcraneal.

Por tanto, es obvio el papel que puede desempeñar el doppler transcraneal a la hora de confirmar la muerte encefálica, así como las numerosas ventajas que aporta esta técnica sobre el resto, en nuestros enfermos críticos como ya se ha comentado previamente.

En el caso de muerte encefálica el cese de la circulación cerebral suele deberse a un incremento progresivo de la presión intracraneal que en casos de incrementos incontrolados de la misma, puede equipararse a la presión arterial media, y en consecuencia producirse el paro circulatorio cerebral. La disminución de la presión de perfusión cerebral y el incremento de la presión intracraneal se manifiestan en el doppler en forma de un incremento del índice de pulsatilidad y una disminución de la velocidad media de la sangre.

Cuando el cese de la circulación cerebral se ha producido, existen tres patrones sonográficos que pueden detectarla: patrón de separación diástole / sístole, patrón de flujo reverberante y patrón de espigas sistólicas aisladas. Estos son los patrones compatibles con muerte encefálica.

La evolución sonográfica a paro circulatorio cerebral es de forma progresiva: descenso paulatino de las velocidades medias y del flujo diastólico, se continua con una separación de la onda diastólica y la sistólica, le sigue una inversión de la onda de flujo diastólica (flujo

reverberante), posteriormente una desaparición de la onda diastólica con persistencia sólo de la espiga sistólica, para concluir, en pacientes con parada circulatoria cerebral de más de 24 horas de evolución, de la imposibilidad de obtención de ningún registro sonográfico de flujo sanguíneo cerebral. (FIGURA 3 Y 4).

Conclusión

Hemos desarrollado brevemente las ventajas de esta técnica sobre otras, a la hora de demostrar la ausencia del flujo sanguíneo cerebral en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados críticos, en situación de muerte encefálica. Con el desarrollo de la nueva ley cobra mayor protagonismo, ya que:

- No es necesario el electroencefalograma para el diagnóstico de muerte encefálica, ni repetir dicho estudio a las 6 horas como contemplaba la anterior ley. Es suficiente con una técnica diagnóstica concluyente que demuestre el cese de la circulación cerebral como es el Doppler Transcraneal.
- Con la aplicación de esta técnica no es necesario esperar el tiempo de observación Clínica, que al menos sería de 6 horas desde que se diagnostica clínicamente la muerte cerebral. Todo ahorro de tiempo en la dinámica del proceso de donación y trasplantes repercute positivamente sobre la preservación del órgano y mejor viabilidad posterior.

Concretamente en nuestra unidad de cuidados intensivos, se ha convertido en la técnica más utilizada en el seguimiento de los pacientes neurocríticos, así como la técnica ideal y más empleada a la hora de confirmar el diagnóstico clínico de muerte encefálica.

BIBLIOGRAFÍA.

- Boletín Oficial del Estado. BOE núm. 3. Martes 4 Enero 2000. Real Decreto 2070/ 1999. Pág.: 179 - 190.
- Domínguez Roldan JM, Murillo Cabezas et al. Sonografía Doppler transcraneal, una nueva técnica para el diagnóstico de la parada circulatoria cerebral. Patrones ultrasonográficos de muerte cerebral. Med Intensiva 18 (Supl I) 1994:S89.
- Estado actual del diagnóstico de muerte encefálica. Utilidad de la sonografía Doppler transcraneal en el diagnóstico de muerte encefálica. JM Domínguez Roldan, en Juan A. Gómez Rubí eds. Medicina Intensiva 95. SEMIUC. Murcia 1995, pp 569-580.
- Aportación de la sonografía doppler transcraneal en el diagnóstico de Muerte Encefálica. JM Domínguez Roldan. En A. Esteban y JL Escalante eds. Muerte Encefálica y Donación de Órganos. Consejería de Salud y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid. Madrid 1995, pp. 187-198.
- Domínguez Roldan JM, Murillo Cabezas et al. Sonografía Doppler transcraneal. Un método útil para el diagnóstico de la parada circulatoria cerebral que acompaña a la muerte cerebral. Revista Española de Trasplantes 3:30-35;1994.
- Doppler transcraneal en pacientes neurocríticos. F. Murillo Cabezas. MA Muñoz Sánchez, JM Domínguez Roldán, JL Santamaría Mifsut, J Villen Nieto. Medicina Intensiva 1996; 20: 55-60.
- Técnicas de neurodiagnóstico en pacientes ingresados en la UCI. JM Domínguez Roldán, J Madrazo Osuna, R Lagos. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Editorial Alhulia. 1999.
- Doppler Transcraneal en el diagnóstico de la muerte cerebral y en el traumatismo craneoencefálico. A. Dávalos. Manual de Doppler Transcraneal. Ediciones Aula Médica. 2000.
- Chaparro D, Madrazo J. Potenciales evocados multimodales en el diagnóstico de muerte cerebral. Influencia de los barbitúricos y la hipotermia. En "Diagnóstico neurofisiológico de muerte cerebral en la donación de órganos". Sociedad Española de Neurofisiología Clínica. Saned. Madrid 1986.

FIGURA 1.

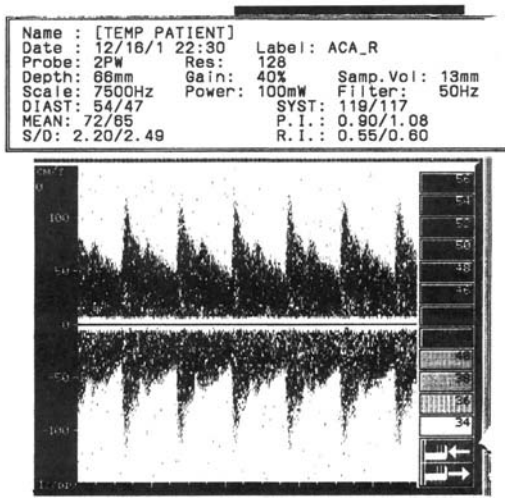
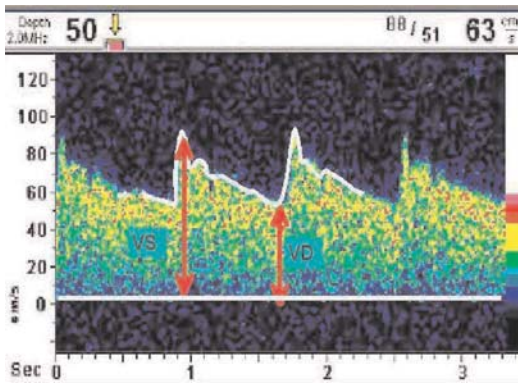
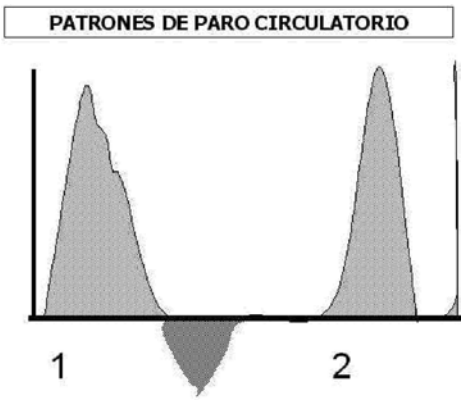
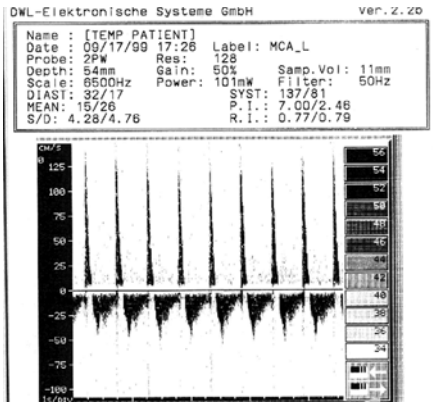


FIGURA 2.



Figuras 3 y 4. 1= Diferenciación sístole diástole. Flujo reverberante. 2 = Espiga sistólica.





Aspectos psicológicos implicados en el proceso de la donación trasplante de órganos. Diez años de experiencia en Sevilla

Mª Ángeles Pérez San Gregorio.
Profesora Titular. Facultad de Psicología. U. de Sevilla
Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos.

1. Introducción

En el proceso de la donación de órganos se hallan implicados, fundamentalmente, dos sectores: por un lado, el personal sanitario (médicos, enfermeros, auxiliares, etc.), pues estos profesionales son los responsables de diagnosticar la muerte cerebral y de solicitar el permiso para la extracción de los órganos a los familiares más allegados del cadáver y, por otro lado, los familiares del posible donante, ya que son ellos los que otorgarán o no su consentimiento para que la donación tenga lugar. En el caso de que los familiares permitan la donación y pueda realizarse el trasplante, también hemos de tener en cuenta las repercusiones psicológicas que tiene el trasplante de órganos, tanto en los pacientes, como en sus familiares más allegados.

En el presente capítulo, comentaremos nuestra experiencia de diez años en Sevilla en el ámbito de los aspectos psicológicos implicados en el proceso de la donación-trasplante de órganos.

2. Aspectos psicológicos implicados en la donación de órganos

Por lo que se refiere al personal sanitario, diversos estudios concluyen la existencia de incongruencias entre actitudes y comportamientos, es decir, aunque la mayoría de los profesionales sanitarios tienen unas actitudes muy favorables hacia la donación de órganos, muy pocos formalizan esa conducta (por ejemplo, no suelen poseer la tarjeta de donante de órganos, no suelen discutir este tema con sus familiares, etc.). En la tabla 1 aparecen resumidos los agentes causales de estas disonancias y que constituyen grandes obstáculos que aumentan la carencia de órganos para trasplante (1).

En esta misma línea y con la finalidad de analizar los factores psicosociales que dificultan la donación de órganos, realizamos un estudio con una muestra de 188 enfermeros (74,19% diplomados en enfermería y 25,81% auxiliares de enfermería) que desempeñaban su trabajo en diferentes servicios de cuidados críticos (58,82%) y urgencias (41,18%) en los principales hospitales sevillanos: Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme.

Tabla 1. Factores que inciden negativamente en la donación de órganos por parte del personal sanitario.

Ausencia de información y de conocimientos básicos:

- *Identificación de los donantes.*
- *Puesta en marcha del proceso de donación.*
- *Deterioro clínico del donante*
- *Técnicas de trasplante.*

Dudas sobre la muerte cerebral.

Evitación del contacto con los familiares del donante:

- *Evitar causar ansiedad adicional a la familia del donante.*
- *Ausencia de un entrenamiento especial para solicitar las donaciones.*
- *Temor a las reacciones de los familiares.*
- *Circunstancias juzgadas demasiado trágicas como para solicitar la donación.*
- *Dificultad en admitir los errores.*
- *Sentimientos de culpa por haber fracasado en salvar la vida del paciente.*

Creencias y sentimientos negativos:

- *Temor de complicaciones legales.*
- *Posibilidad de reducir los cuidados del paciente a favor del programa de trasplantes.*
- *Prematura declaración de la muerte con el único propósito de extraer los órganos.*
- *Razón costes-beneficios de la donación y trasplante de órganos.*

Estrés en el personal sanitario:

- *Falta de una formación continuada.*
- *Condiciones de trabajo inadecuadas: excesiva cantidad de trabajo y presiones para realizarlo, falta de información sobre el cometido que han de realizar y de cómo se hace, ausencia de apoyo por parte de los superiores, sistema de promoción inadecuado, etc.*
- *Falta de recursos para afrontar situaciones altamente estresantes: solicitar la donación, manejar el duelo de las familias, etc.*

Falta de concienciación de los hospitales para la detección de donantes.

Detectamos que un 43,62% presentaba una actitud negativa hacia la donación de órganos, es decir, un alto porcentaje mostraba dudas o no estaba dispuesto a donar los órganos de sus familiares allegados en el caso de que sufriesen un accidente mortal y cumplieran todos los requisitos para ser donantes. En la tabla 2 aparecen expuestas las causas principales de esta actitud negativa (2).

Tabla 2. Factores que inciden negativamente en la donación de órganos por parte del personal de enfermería.

Muerte:

- *Creer en algún tipo de existencia después de la muerte.*
- *Dificultades para adaptarse o reponerse de la muerte de un ser querido.*

Donación-trasplante:

- *No tener información suficiente.*
- *Dudas sobre la muerte cerebral.*
- *Creer que el transplante no es el mejor tratamiento de las enfermedades crónicas.*

Ansiedad:

- *Ansiedad o pánico en las situaciones difíciles (por ejemplo, diagnóstico de la muerte cerebral, comunicación de la muerte, petición de órganos, etc.).*
- *Problemas de memoria y concentración en dichas situaciones.*

De todos los factores implicados en el proceso de la donación-trasplante de órganos, sin duda, uno de los más importantes que hemos de tener en cuenta es que estos profesionales sanitarios continuamente tienen que afrontar determinadas situaciones estresantes relacionadas con su trabajo: manejar la angustia de los pacientes que se hallan en lista de espera para un trasplante, mantener el cadáver del posible donante, explicar la muerte cerebral, solicitar la donación, manejar el duelo de las familias, eliminar las expectativas negativas que tienen algunos pacientes trasplantados respecto al futuro funcionamiento del órgano, etc. Dado el alto nivel de estrés que conlleva este tipo de situaciones, algunos profesionales pueden llegar a desarrollar el "síndrome de burnout" ó "síndrome de estrés laboral asistencial", es decir, cansancio emocional (agotamiento físico y psíquico), despersonalización (los beneficiarios del propio trabajo son tratados de forma impersonal, distante, insensible y con etiquetas despectivas) y disminución de autorrealización (sentimiento de inadecuación hacia uno mismo y su trabajo característico de estados depresivos, moral baja, evitación de las relaciones interpersonales, baja productividad, pérdida de la motivación hacia el trabajo y una pobre autoestima). Este síndrome tiene repercusiones muy nocivas para la salud: dificultades de atención, concentración y memoria, dolores musculares (espalda y cuello), trastornos gastrointestinales, pérdidas de ciclos menstruales en las mujeres, abuso de fármacos, alcohol y tabaco, absentismo laboral, etc.

Por lo que se refiere a los familiares, analizamos los factores psicosociales que dificultan la donación de órganos mediante una investigación que realizamos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital de Rehabilitación y Traumatología Virgen del Rocío de Sevilla. Con dicha finalidad, seleccionamos una muestra constituida por los familiares más allegados de 177 pacientes traumatizados graves (traumatismos craneoencefálicos y politraumatismos) cuyo ingreso en la UCI fue de forma súbita y como consecuencia de un accidente inesperado (tráfico, caída de altura, atropello, etc.). Identificamos un perfil psicológico que diferenciaba entre los familiares con una actitud positiva hacia la donación de órganos (todos estarían dispuestos a donar los órganos de

sus allegados ingresados en la UCI) y los familiares con una actitud negativa hacia la donación de órganos (ninguno estaría dispuesto a donar los órganos de sus allegados ingresados en la UCI). Dicho perfil psicológico aparece expuesto en la tabla 3. Como puede apreciarse, el rechazo a la donación de órganos está asociado a un estado anímico deprimido, unas relaciones familiares inadecuadas, religiosidad extrínseca, temor a la muerte y unas actitudes negativas hacia la donación y el trasplante de órganos (3).

Tabla 3. Perfil psicológico de los familiares donantes y no donantes de pacientes ingresados en la UCI.

Familiares donantes	**Familiares no donantes**
- Actitudes positivas hacia la donación	*- Actitudes negativas hacia la donación*
- Menos temor al proceso de morir ajeno	*- Más temor al proceso de morir ajeno*
- Menos temor a la muerte propia	*- Más temor a la muerte propia*
- Menos depresión ansiosa	*- Más depresión ansiosa*
- Menos psicastenia	*- Más psicastenia*
- Menos religiosida extrínseca	*- Mas religiosidad extrínseca*
- Menos temor al proceso de morir propio	*- Más temor al proceso de morir propio*
- Menos depresión suicida	*- Más depresión suicida*
- Más expresividad familiar	*- Menos expresividad familiar*
- Menos depresión baja-energía	*- Más depresión baja-energía*
- Menos apatía-retirada	*- Más apatía-retirada*
- Menos culpabilidad	*- Más culpabilidad*
- Actitudes positivas hacia el trasplante	*- Actitudes negativas hacia el trasplante*

En este mismo ámbito, realizamos otro estudio para analizar las razones que justifican la negativa a la donación de órganos (4). Para ello, empleamos una muestra formada por los familiares de 31 pacientes que se encontraban en situación de muerte cerebral y que habían rechazado la donación de órganos de éstos para trasplante. Concretamente, detectamos las siguientes razones:

- esfera religioso-cultural: incomprensión del concepto de muerte cerebral, dudas sobre la utilidad del cuerpo para una vida posterior, rechazo al desmembramiento del cuerpo, etc.
- esfera social: preferencia por los rituales funerarios tradicionales (velatorio del cadáver en el domicilio) que se verían interferidos por la donación y no donación para no retardar los ritos funerarios.
- esfera de impacto: no aceptación de la muerte del familiar (independientemente de la comprensión o no de la muerte cerebral), y
- otras razones: dudas sobre el reparto de órganos donados, miedo a un comercio de órganos, miedo a recibir un tratamiento médico inadecuado, etc.

3. Aspectos psicológicos implicados en el trasplante de órganos

Aunque el trasplante de órganos es una de las alternativas terapéuticas más importantes

para muchos pacientes que sufren insuficiencia renal, hepática, Cardíaca, pulmonar, etc., hemos de tener en cuenta las repercusiones psicológicas que conlleva este tipo de tratamiento, las cuáles varían en función de la etapa del proceso de trasplante en que nos hallemos (5,6). Todas estas repercusiones aparecen expuestas en la tabla 4.

Tabla 4. Repercusiones psicológicas en el paciente trasplantado.

Repercusiones psicológicas en la fase preoperatoria:

- *Rabia (por ejemplo, "¿por qué me ha tocado precisamente a mí?")*
- *Ansiedad (por ejemplo, "¿cuánto viviré si no hay donante?").*
- *Culpa (por ejemplo, "si hubiera vivido de otra forma", "si me hubiera cuidado más").*
- *Vergüenza (sentimiento de humillación por que familiares y amigos le vean en esa situación de necesidad).*
- *Euforia inadecua (por ejemplo, "tirar hacia adelante", "salir como sea")*
- *Temores muy diversos (por ejemplo, a la muerte, al dolor, a la deformidad, a la incapacidad y a la dependencia y a la pérdida de la dignidad como ser humano).*

Repercusiones psicológicas en la fase post-operatoria:

- *Alteraciones del estado de ánimo (lo más frecuente es la depresión).*
- *Trastornos de ansiedad (algunos trasplantados padecen trastorno por estrés postraumático).*
- *Disfunciones sexuales (alteraciones del deso, de la excitación y del orgasmo).*
- *Alteraciones de la imagen corporal (dificultades para intregar el órgano en la nueva imagen somática que el receptor tiene de sí mismo.*

En relación a este tema, llevamos a cabo una investigación para analizar la influencia que ejercía en la recuperación psicológica de los trasplantados una serie de variables médicas (tipo de órgano trasplantado y hospitalización) y psicosociales (tiempo transcurrido desde el implante, expectativas hacia la enfermedad y tipo de relaciones familiares tras el trasplante) (5). Para ello seleccionamos una muestra constituida por 100 pacientes trasplantados: 59 de riñón, 23 de hígado y 18 de corazón. Entre otros, los resultados más relevantes que hallamos fueron que los desequilibrios psicológicos de los trasplantados aumentan cuando ingresan en el hospital debido a alguna complicación médica tras el implante, cuando tienen unas expectativas negativas hacia la enfermedad y cuando sus relaciones familiares empeoran tras el trasplante.

Además, en el caso de los trasplantados renales, comprobamos que durante el primer año (0-12 meses) y a partir de los dos años (>24 meses) de haber recibido el implante, estos pacientes se hallaban peor psicológicamente, es decir, presentaban más pensamientos ansiosos y depresivos y peor autoestima física. Estos pensamientos implican, sobre todo, una visión negativa de uno mismo e ideas catastrofistas sobre la propia salud que repercuten negativamente en la percepción de su imagen corporal. Concretamente, detectamos tres fases en la evolución psicológica de los trasplantados renales:

- Fase de alerta: una vez superada la hospitalización, durante el primer año (0-12 meses) los pacientes, por un lado, han de mantener unas pautas de tratamiento muy rígidas (alimentación, medicación, ejercicio físico, etc.) y, por otro lado, han de integrarse en un entorno sociolaboral que muchas veces no es el más adecuado por sus condiciones físicas. A todo esto hay que añadir, por un lado, que al principio los pacientes temen la posibilidad de poder rechazar el órgano ante la más mínima sintomatología, es decir, se hallan en una situación de constante alerta y, por otro lado, que la dinámica familiar puede encontrarse alterada por las consecuencias del trasplante, especialmente por haber soportado la angustiante espera del órgano. Todo ello repercute negativamente en la recuperación psicológica de los pacientes trasplantados.
- Fase de adaptación: a partir del primer año (12-24 meses) de haber recibido el implante renal, la mayoría de los pacientes se han habituado a las prescripciones terapéuticas, se han integrado en el entorno sociolaboral, dejan de temer el rechazo del órgano ya que aprecian que su evolución física es favorable y, además, la familia está más recuperada psicológicamente por lo que puede prestarle más apoyo. Todo ello hace que los trasplantados renales se adapten a todas las circunstancias que conlleva el trasplante y, consecuentemente, que disminuyan los desequilibrios psicológicos durante esta fase.
- Fase de agotamiento: a partir de los dos años (>24 meses) del implante renal de nuevo aumentan los desequilibrios psicológicos. Una posible explicación sería, por un lado, que vuelve a aparecer el temor a la pérdida del injerto, ya que la mayoría de los pacientes saben que a medida que pasa el tiempo disminuye la supervivencia del injerto y, por otro lado, que los pacientes están cansados y agotados de su situación, es decir, aparecen desilusiones ante unas expectativas frustradas pues descubren que el trasplante no significa una vida como la de antes de empezar la enfermedad. En definitiva, el trasplante ofrece la oportunidad de seguir viviendo pero siempre bajo vigilancia médica.

Por último, no podemos olvidar que el trasplante de órganos impacta profundamente a la familia, ya que ésta ha de enfrentarse a diversos problemas psicosociales antes, durante y después de que la persona sea trasplantada (7). Todos ellos aparecen reflejados en la tabla 5.

4. Conclusiones

Ante todo lo expuesto, consideramos que es fundamental la presencia de los psicólogos en el proceso de la donación-trasplante de órganos. Concretamente, la intervención de estos profesionales debe centrarse en los siguientes aspectos:

- Planteamiento de diversos programas informativos, dirigidos a la población general, especialmente al colectivo con menor nivel sociocultural, que cubra los siguientes objetivos: (a) enfatizar la efectividad de las técnicas de trasplante y el beneficio que supone para los familiares y la sociedad, (b) crear una "cultura de la muerte", (c) fomentar las discusiones sobre este tema entre los miembros de la familia, y (d) potenciar las tarjetas de donantes y las consecuencias positivas que se derivan de las mismas.
- ofrecer programas educativos al personal sanitario para aumentar los conoci-

mientos de este sector para la identificación apropiada de los donantes, los signos clínicos de la muerte cerebral, etc.

- ofrecer programas psicoterapéuticos al personal sanitario, basados fundamentalmente en un entrenamiento en las habilidades sociales, para dotarles de los recursos necesarios para que sepan comunicarse adecuadamente con los familiares (por ejemplo, informar apropiadamente la muerte cerebral, hacer una adecuada petición de órganos, etc.).
- proporcionar apoyo psicoterapéutico al personal sanitario que trabaja en el proceso de la donación-trasplante de órganos, para prevenir el "síndrome de estrés laboral asistencial".
- eliminar o disminuir la psicopatología (ansiedad, depresión, sentimientos de culpa, ideas obsesivas, etc.) que presentan los familiares de pacientes diagnosticados de muerte cerebral y que cumplen todos los requisitos para ser donantes.
- evaluar los candidatos a trasplante para seleccionar los más idóneos desde una perspectiva psicológica y así intentar detectar futuras complicaciones.
- eliminar los desequilibrios psicológicos que aparecen en los pacientes trasplantados y en sus familiares.

En definitiva, si los psicólogos intervenimos en el proceso de la donación-trasplante de órganos, no sólo aumentaríamos el número de donaciones y por tanto de trasplantes, sino que además, por un lado, estaríamos haciendo algo positivo con los familiares de los donantes (por ejemplo, dar un significado a una muerte que es incomprensible) y, por otro lado, aumentaríamos la calidad y cantidad de vida de los trasplantados y lograríamos un mayor equilibrio en sus relaciones familiares.

Tabla 5. Problemas psicosociales en los familiares de pacientes trasplantados

Problemas psicosociales en los familiares antes del trasplante	Problemas psicosociales en los familiares durante el trasplante	Problemas psicosociales en los familiares después del trasplante
• **Experiencia inicial en el hospital:** ⇒ Pérdida de control. ⇒ Negativa de la realidad médica. ⇒ Desarrollar confianza en el personal sanitario. • **Espera en el hogar:** ⇒ Concretar cometidos: - Temas económicos. - Implicaciones de otras personas. ⇒ Culpa: - Muerte del donante. - Escasez de órganos. ⇒ Angustia: - Pérdida de control. - Sentirse olvidado y/o abandonado. ⇒ Depresión: - Espera interminable. - Deterioro del paciente.	• **Primeras 24 horas:** ⇒ Ansiedad. ⇒ Parálisis /shock. • **Primeras 2 semanas:** ⇒ Euforia/empezar de nuevo. ⇒ Cese del período peligroso: - Reordenación de la interacción familiar. - Integración emocional del órgano. • **Secuelas de la hospitalización:** ⇒ Miedo al rechazo/infección. ⇒ Poco control/impotencia. ⇒ Continuación de la culpa/miedo a la muerte. ⇒ Estrés en la familia. ⇒ Comprender la dependencia del hospital. ⇒ Desarrollar confianza.	• **Retorno al hogar:** ⇒ Adaptación al nuevo papel de los miembros de la familia. ⇒ Temor al rechazo/muerte. ⇒ Reajuste de la estructura familiar. • **Problemas a largo plazo:** ⇒ Implicación continua de terceras personas. ⇒ Incertidumbre sobre el futuro.

REFERENCIAS

1. Pérez San Gregorio MA, Domínguez Roldán JM, Murillo Cabezas F y Núñez Roldán A. Actitudes del personal sanitario hacia la donación de órganos. Revista de Psicología de la Salud 1993; 5:3-18.
2. Pérez San Gregorio MA, Martín Rodríguez A, Navarro Rojas A, Ruano del Campo JJ y Blanco Picabia A. Programa de intervención psicológica en el personal de enfermería para potenciar la donación de órganos. Clínica y Salud 1995; 6:189-202.
3. Pérez San Gregorio MA, Blanco Picabia A, Domínguez Roldán JM, Sánchez B, González Escribano MF, Murillo Cabezas F y Núñez Roldán A. Factores psicológicos que inciden en la donación de órganos para trasplante. Revista Española de Trasplantes 1993; 2:32-35.
4. Domínguez Roldán JM, Murillo Cabezas F, Muñoz Sánchez A y Pérez San Gregorio MA. Psychological aspects leading to refusal of organ donation in southwest Spain. Transplantation Proceedings 1992; 24:25-26.
5. Pérez San Gregorio MA, Martín Rodríguez A, Gallego Corpa A y Santamaría Mifsut JL. Influencia de algunas variables médicas y psicosociales en la recuperación psicológica de los trasplantados. Futuras líneas de intervención psicológica. Revista de Psicopatología General y Psicología Clínica 2000; 5:71-87.
6. Iruela LM, Merino J y Lombardía C. Psiquiatría de enlace en los enfermos trasplantados. Monografías de Psiquiatría 1995; 2:36-39.
7. Gold LM, Kirkpatrick BS, Fricker FL y Zitelli BJ. Psychosocial issues in pediatric organ transplantation: The parents' perspective. Pediatrics 1986; 77:738-744.

El médico forense en los programa de trasplantes de órganos y tejidos.

Carmen Romero Cervilla (1), José Luís Brell González , Antonio Rico García. Joaquín Lucena Romero.

Clínica Médico Forense. Sevilla

(1)Presidenta de la Asociación Andaluza de Médicos Forenses

Introducción.-

Tal como expone Romero Casabona (1993) la legislación española en materia de extracción y trasplante de órganos (Ley 30/79 y RD 426/80) ha cumplido con creces los objetivos fundamentales que motivaron su promulgación y que se pueden resumir en tres:

- Facilitar y promover la obtención de órganos viables para su posterior trasplante.
- Proteger adecuadamente los derechos y bienes individuales afectados.
- Señalar a los profesionales médicos el marco jurídico en el que pueden desarrollar su actividad profesional sin dificultades.

No obstante, en el terreno práctico de la aplicación de la Ley 30/79 a través de su desarrollo reglamentario se pusieron de manifiesto dos problemas fundamentales:

1. La discordancia entre los artículos 5 de la Ley y 10 del Reglamento con respecto al concepto de muerte y procedimientos y criterios para su diagnóstico. La Ley no restringe la extracción de órganos a los casos de muerte cerebral, estableciendo como requisito único que se realice previa constatación y comprobación de la muerte ya cerebral o muerte por criterios cardiorrespiratorios. Sin embargo, la exigencia de plazos para reunir los criterios de muerte cerebral que el Reglamento plantea, hacía inviable la extracción de órganos en asistolia.
2. El desfase del Reglamento con los avances médicos relativos al diagnóstico de la muerte. El art. 10 expone los criterios que permiten el diagnóstico de muerte cerebral basada en la constatación y concurrencia durante treinta minutos, y la persistencia seis horas después, de una serie de signos clínicos y encefalográficos [4]. En la actualidad, la comunidad científica internacional admite varias pruebas complementarias (gammagrafía cerebral, eco-doppler transcraneal, potenciales evocados y arteriografía de los cuatro troncos supraaórticos) que son suficientes para diagnosticar la muerte cerebral aun ante la presencia de drogas depresoras del sistema nervioso central.

Estas cuestiones determinaron que en los últimos años se pusieran en marcha numerosas iniciativas legislativas que han culminado finalmente en la aprobación del Real Decreto 2070/99 de 30 de Diciembre (BOE 4.01.00) por el que se regulan las actividades de obtención y utilización Clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. Este nuevo RD deroga el RD 426/80

de 22 de Febrero que desarrollaba la ley 30/79 sobre extracción y trasplante de órganos.

El artículo 10 del RD se refiere a las condiciones y requisitos necesarios para la extracción de órganos de fallecidos. A lo largo del mismo se establece que "la muerte del individuo podrá certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o el cese irreversible de las funciones encefálicas. El cese irreversible de las funciones cardiorespiratorias se reconocerá mediante un examen clínico adecuado tras un período apropiado de observación. El cese irreversible de las funciones encefálicas, esto es, la constatación de coma arreactivo de etiología estructural conocida y de carácter irreversible se reconocerá mediante un examen clínico adecuado tras un período apropiado de observación". (En ambos casos, se remite a lo dispuesto en los protocolos de diagnóstico y de certificación de la muerte para la extracción de órganos de donantes fallecidos que aparecen recogidos en el Anexo I del RD).

En lo que respecta a la intervención del médico forense, el art. 10.5 dispone que "en los casos de muerte accidental así como cuando medie una investigación judicial, antes de efectuarse la extracción de órganos, deberá recabarse la autorización de Juez que corresponda, el cual previo informe del médico forense, deberá concederla siempre que no se obstaculice el resultado de la instrucción de las diligencias penales. En los casos de muerte por parada cardiorrespiratoria se efectuarán, por el médico encargado de la extracción, las técnicas de preservación para asegurar la viabilidad de los órganos, previa comunicación al Juzgado de Instrucción competente, a fin de que si lo estima necesario, pueda establecer cualquier limitación o indicación positiva para su práctica. Transcurrido el tiempo establecido en los protocolos referidos en el Anexo I desde la comunicación sin que el Juzgado haya formulado indicación alguna al respecto, se iniciarán las técnicas de preparación, extrayendo previamente muestras de líquidos biológicos y cualquier otra muestra que pudiera estimarse oportuna en un futuro de acuerdo a los protocolos referidos en el Anexo I. Estos protocolos regularán también la "cadena de custodia" de las muestras depositadas en el hospital, a disposición del Juez Instructor que determinará su destino.

La solicitud de la extracción de órganos deberá acompañarse del certificado de defunción referido, junto con un informe explicativo de las circunstancias personales y de ingreso en el hospital y una hoja acreditativa, firmada por el responsable a quien corresponda dar la conformidad para la extracción, de que el médico o médicos que firman el certificado de defunción son distintos al que va a realizar la extracción de órganos y /o el trasplante".

Una vez obtenida la correspondiente autorización judicial, se podrá proceder a la extracción de los órganos.

Esta redacción cambia las funciones del Médico Forense y por ende del Juzgado de Guardia; en primer lugar el Médico Forense no tiene que constatar la defunción, ello supone una mayor agilización del proceso y un menor control judicial. La función del Médico Forense se centra en informar al Juez sobre si la extracción de órganos puede obstaculizar la instrucción de las diligencias penales. Y en segundo lugar el reglamento desarrolla los criterios de muerte cardiorrespiratoria haciendo posible la donación de órganos en asistolia.

En nuestro medio no tenemos casos de donantes en asistolia por lo que no vamos a

entrar en los problemas médico forenses que este tipo de donación puede generar y nos ceñiremos a las cuestiones médico forenses que se pueden presentar en general.

Aspectos médicos legales

En las actuaciones judiciales en caso de un fallecimiento las cuestiones que se plantean son determinar la etiología, la causa y las circunstancias de la muerte. La causa de la muerte en los cadáveres utilizados como donantes está perfectamente establecida, ya que el paciente esta siempre debidamente estudiado y diagnosticado, pero no siempre es igual en cuanto a la etiología de la muerte y las circunstancias que rodearon la misma.

Desde el punto de vista médico-legal la etiología de la muerte puede obedecer a causas naturales, violentas y o no determinadas por lo que se consideran sospechosas de criminalidad.

En las muertes naturales la función del Médico Forense viene establecida en la Ley del Registro Civil, art. 85. En los casos de que falte el certificado médico o esté sea incompleto o contradictorio, o el encargado lo estime necesario, el Médico Forense adscrito al Registro Civil emitirá informe sobre la causa de la muerte, incluso mediante examen del cadáver por sí mismo. Por ello los Médicos Forenses en los casos de cadáveres fallecidos por muerte natural solo intervendremos para subsanar fallos en los certificados.

Las muertes violentas se subdividen en suicidas, homicidas y accidentales. El establecer dicha etiología así como las circunstancias que la rodearon es fundamental para el esclarecimiento de los hechos. Aunque en algunos casos la etiología es evidente, no siempre es así. A este respecto expondremos algunos ejemplos.

1) Persona encontrada caída en la calle por la policía y llevada al hospital donde se le diagnóstica de herida inciso contusa en el cuero cabelludo y hemorragia cerebral. En este caso puede tratarse de una muerte natural y que la hemorragia sea producida por la rotura de un aneurisma y la herida consecuencia de la caída, puede ser una muerte accidental o suicida por caída o por precipitación o ser un homicidio.
2) Joven trasladado al hospital por un amigo donde se le diagnostica de herida de arma de fuego en la región temporal. El amigo relata que la herida se la produjo jugando a la ruleta rusa, la familia cree que se trata de un homicidio ya que poco antes los habían visto discutiendo.

En estos casos es necesario el estudio pormenorizado de todas las lesiones del fallecido, su naturaleza, entidad, localización, etc. Ya que hay que tener en cuenta que lesiones leve y sin ninguna relevancia Clínica pueden ser patognomónicas desde el punto de vista médico-legal (lesiones de defensa o lucha, estigmas ungueales, etc).

Por todo ello y aun considerando que es excepcional el caso en que la donación pueda interferir la investigación judicial, la actuación del médico forense debe personalizarse según las circunstancias.

Si la causa de la muerte y la etiología de la misma está perfectamente establecida como en los casos de accidentes de tráfico en los que hay numerosos testigos y no hay duda acerca de cómo se produjeron los hechos, la función del médico forense será recabar el informe clínico del donante y realizar el examen externo del mismo tras lo cual no habrá inconveniente para la donación de órganos, siendo posible igualmente que no sea nece-

saria la práctica de la autopsia.

Cuando la etiología no está clara o la muerte es homicida la actuación del médico forense es diferente y la donación de órganos puede ser parcial no autorizándose las de las zonas que estén afectas por lesiones, la de la piel u otros tejidos y en los casos necesarios estar presente el médico forense en la extracción de órganos.

Por último, debemos tener en cuenta que en algunos casos se puede solicitar un nuevo peritaje tras la donación de órganos por lo que se deben tomar fotografías e incluso grabar en vídeo las lesiones y las operaciones practicadas para que quede constancia objetiva de las mismas.

Consideramos que debe ser una exigencia para el médico forense adoptar una actitud positiva ante lasa donaciones de órganos facilitando, en la medida de lo posible, la disponibilidad de los mismos. De este modo, como ocurre en otras facetas de su actividad profesional, cumple fielmente su papel de patólogo al servicio de la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero Casabona CM. El derecho ante los trasplantes de órganos. La ordenación jurídica de los trasplantes de órganos en España: Principios rectores. Revista General de Derecho 1993,582:1925-1940.
2. Romero Casabona CM. Estudio específico del problema de la muerte en el donante cadáver a la vista de las innovaciones científicas y tecnológicas ocurridas en las ciencias biomédicas. Revista General de Derecho 1993; 585:6119-6167.
3. Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre del Ministerio de la Presidencia, publicado en el BOE número 3 de 4/1/2000, página 179-190.
4. Lucena Romero J y Dolado Cuello J. Extracción de órganos en muerte cerebral y en situaciones de asistolia: Aspectos médico-legales. Cuadernos de Medicina Forense. Número 18, octubre 1999.
5. Higuera Hidalgo J. Aspectos en la extracción de órganos y tejidos que pueden interferir en el proceso judicial. Ponencia del Seminario sobre la actualización médico-legal en la extracción y trasplantes de órganos y tejidos. Córdoba 1 y 2 de junio de 2000.

Clínica Médico Forense.
Prado de San Sebastián s/n. 41071 Sevilla.
Tel.. 955005240, Fax 955005195.
Correo Electrónico cromeroc@ius.junta-andalucia.es

La Radiología de tórax en el paciente trasplantado

Serrano Gotarredona, Mª Pilar; Navarro Herrero, Silvia; Merchante García, Elena; Fernández Cruz, Joaquín.
Unidad de Radiología torácica.
Departamento de Radiodiagnóstico.

La aplicación tanto del transplante de médula ósea (TMO) como los de diferentes órganos sólidos se ha extendido progresivamente de forma paralela a la consolidación de los procedimientos técnicos que éstos conllevan. Las complicaciones pulmonares, sobre todo en el caso del TMO y pulmonar, alcanzan una elevada incidencia y a su vez revisten en ocasiones una importante morbimortalidad, de ahí la importancia de su detección y tratamiento temprano, con objeto de mejorar la supervivencia. Estas complicaciones pueden catalogarse en infecciosas y no infecciosas, adoptando en general la presentación de las mismas una distribución característica en relación con el tiempo transcurrido desde el transplante, lo que puede resultar de gran utilidad.

En general el diagnóstico por imagen puede desempeñar un papel esencial en la investigación de dichas complicaciones, empezando por el reconocimiento de anormalidades que pueden ser tan sutiles que requieran el uso de la Tomografía computarizada (TC), preferiblemente de alta resolución (TACAR) si se trata de investigación de anomalías parenquimatosas. La Radiología permite la monitorización de la evolución de las complicaciones ya diagnosticadas, así como establecer el diagnóstico diferencial apoyado en la cronología más característica descrita para cada una de ellas y la luz de los datos de la historia Clínica. En ocasiones los hallazgos en el TACAR pueden sugerir un diagnóstico específico, como es el caso del halo de hipoatenuación circundando a un nódulo pulmonar, muy específico para el diagnóstico de aspergilosis angioinvasiva de modo que, en el contexto clínico adecuado justificaría instauración empírica de terapia específica. Además el TACAR determina la zona más adecuada para la toma de muestras a través de fibrobroncoscopia así como para la biopsia abierta.

El edema hidrostático, de etiología multifactorial, es una circunstancia usual que aparece en el período inmediato al transplante tanto de medula ósea como de órganos sólidos, por lo que hay que considerarlo en primer lugar ante un cuadro radiológico compatible, sobre todo si es de aparición brusca y responde favorablemente a la restricción liquida y diuréticos en un período breve, obviándose así la biopsia pulmonar (Fig. 1).

1. Complicaciones pulmonares en el trasplante de médula ósea (TMO)

Las complicaciones pulmonares asociadas a las fases descritas de deterioro inmunológico post-TMO son las siguientes:

1. Fase neutropénica (< 3 semanas post-TMO):
    - Infecciones fúngicas (aspergilosis angioinvasiva y bronquial invasiva)
    - Hemorragia alveolar difusa
    - Edema pulmonar
    - Farmacotoxicidad
2. Fase precoz (3 semanas a 100 días post-TMO)
    - Infección por CMV
    - neumonía por PCP
    - neumonía intersticial inespecífica (NII)
3. Fase tardía (100 días a un año post-TMO)
    - Bronquiolitis obliterante (BO)
    - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)
    - Enfermedad del inferto contra el huésped (EICH) crónica

Las COMPLICACIONES INFECCIOSAS son la causa más importante de mortalidad en estos pacientes. En su mayoría están implicados gérmenes oportunistas, siendo los más comunes el Aspergillus y Citomegalovirus. Aunque los hallazgos del TACAR son inespecíficos estaría indicado para la búsqueda de un foco infeccioso desconocido a pesar de ser normal la radiografía de tórax, lo que es un suceso relativamente frecuente. La fase neutropénica post-TMO supone especial susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas, sobre todo aspergilosis. El amplio espectro de antibióticos empleados determina la baja frecuencia de las primeras. Los hallazgos radiológicos propios de la aspergilosis angioinvasiva en el TC son los siguientes: nódulos rodeados de un halo de baja atenuación, en vidrio deslustrado, secundario a infarto hemorrágico. La evolución natural de este infarto, que sucede paralelamente a la recuperación de la neutropenia, es la cavitación, apareciendo el signo característico del "aire creciente", junto a consolidaciones segmentarias también relacionadas con infartos pulmonares (Fig. 2). En el 30% de los casos el hongo invade la vía aérea, apareciendo en el TC nódulos menores de 5 mm, de distribución peribronquial y peribronquiolar, asi como áreas peribronquiales de consolidación (Fig. 3). Una vez finalizado el período neutropénico, en la fase precoz post-TMO son los agentes virales los principales responsables de las infecciones pulmonares, destacando entre ellos el CMV, que afecta con mayor probabilidad a los receptores alogénicos (10%-40%). El espectro de hallazgos radiológicos incluye la normalidad, siendo los más comunes las opacidades parenquimatosas (90%) y los nódulos pulmonares múltiples de tamaño inferior a 5 mm (29%). Estos hallazgos predominan en lóbulos inferiores. La incidencia de neumonía por Pneumocystis carinii, a la que también hay especial susceptibilidad durante este período, se ha visto dramáticamente reducida por la profilaxis rutinaria. El patrón radiológico característico consiste en infiltrados reticulares perihiliares bilaterales que progresan hacia condensación alveolar. En el TACAR lo más característico son las áreas en "vidrio delustrado" que adoptan una distribución difusa y homogénea o bien geográfica (Fig. 4). Recuperada la inmunidad celular y humoral, transcurridos aproximadamente 100 días del TMO (fase tardía) las infecciones pulmonares son menos probables salvo en los receptores de TMO que desarrollan EICH (35%-40%), que conlleva inmunodeficiencia intrínseca y predispone a los receptores alogénicos a

infecciones oportunistas bacterianas y fúngicas, así como causadas por PCP.

Las COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS incluyen el edema pulmonar y la hemorragia alveolar difusa entre las más precoces, sucediendo el primero en la segunda o tercera semanas post-TMO. La etiología del edema es multifactorial contribuyendo en gran medida la sobrehidratación derivada de la administración de productos sanguíneos, antibióticos y nutrición parenteral, junto a la disfunción cardiaca y la toxicidad por drogas. Se traduce radiológicamente en signos de edema intersticial, que progresa hacia un patrón alveolar, junto a signos de redistribución y congestión vascular asociados o no a derrame pleural. La hemorragia alveolar suele suceder entre los días siete y 40 post-TMO, es una complicación muy grave que conlleva una mortalidad muy elevada (80%), y se asocia con mayor frecuencia a TMO autólogo. Determina sobre todo opacidades alveolares difusas. El diagnóstico precoz y tratamiento con altas dosis de corticoides mejoran la supervivencia. La neumonía intersticial inespecífica consiste en un daño pulmonar difuso para el que se excluye causa infecciosa, afecta aproximadamente al 10% de los TMO, oscilando el período de aparición 14 y 400 días tras el mismo (media de 45 días). Las manifestaciones radiológicas son inespecíficas y consisten con frecuencia en infiltrados parenquimatosos múltiples. Las complicaciones propias de la fase tardía post-TMO incluyen la bronquiolitis obliterante (BO), bronquiolitis obliterativa con neumonía organizada (BONO) y la enfermedad del inferto contra el huésped (EICH) crónica. La incidencia de la bronquiolitis obliterativa oscila entre el 2% al 13% de los TMO, afecta sobre todo a los transplantes alogénicos, implicándose hipotéticamente en su patogenia daño a la vía aérea pequeña secundario a EICH crónico. El TACAR demuestra bronquios dilatados, patrón en mosaico y atrapamiento aéreo en fase espiratoria (Fig. 3). La bronquiolitis obliterativa con neumonía organizada adopta una presentación Clínica y radiológica similar a la del paciente no inmunocomprometido reflejando los estudios de imagen opacidades alveolares parcheadas en forma de condensación o vidrio esmerilado, que pueden asociar en ocasiones nodulaciones en el TC.

2,-Complicaciones pulmonares del trasplante pulmonar

En sentido amplio se pueden catalogar en tres grupos dependiendo el período de tiempo transcurrido desde el transplante. Las más comunes quedarían recogidas en la siguiente tabla:

Inmediatas (1as 24 horas)	**Tempranas (< 2 meses)**
- Mecánicas	*- Respuesta reimplantación*
- Pleurales (vgr. Pneumotórax)	*- Rechazo agudo*
- Rechazo hiperagudo	*- Infección*
- Parálisis diafragmática	*- Dehiscencia bronquial*
	- Embolismo pulmonar
Tardías (> 2 meses)	**En cualquier período**
- Rechazo crónico / Bronquiolitis obliterativa	*- Respuesta reimplantación*
- Desorden linfoploriferativo posttransplante	*- Rechazo agudo*
- Estenosis bronquial	*- Infección*
- Hernia diafragmática	*- Dehiscencia bronquial*
	- Embolismo pulmonar

En el período postoperatorio inmediato las complicaciones mecánicas se derivan de la disparidad de tamaño entre el pulmón del donante y el nuevo hemitórax que lo aloja. La complicación pleural más frecuente es el neumotórax, virtualmente un hallazgo universal, tratado en general con éxito mediante colocación de tubos de drenaje. En caso contrario debe sospecharse una causa específica tal como la dehiscencia de la anastomosis bronquial o ruptura de una bulla del pulmón nativo. Si se sospechan otras complicaciones pleurales menos frecuentes, en concreto empiema, la técnica de elección sería la Tomografía computarizada (TC).

Una complicación temprana sería la respuesta de reimplantación, una forma de edema no cardiogénico de etiología desconocida aunque probablemente relacionada con injurias inherentes al acto quirúrgico (isquemia, denervación, trauma...). Esta respuesta es menos severa en el caso de transplante de pulmón-corazón. Se reconoce radiológicamente como infiltrados alveolares o reticulonodulares predominantes en campos medios en inferiores que aparecen entre las 24 y 48 primeras horas y alcanzan su pico hacia el cuarto día, progresando hacia un patrón intersticial reticular oscilando el aclaramiento entre 11 días y seis meses. Se trata de un diagnóstico de exclusión y deben considerarse otras causas ante cualquier proceso cuya cronología no sea la descrita. El diagnóstico diferencial de este cuadro radiológico debe establecerse con la sobrecarga hídrica; fallo cardiaco, rechazo agudo e infección.

La mayoría de los pacientes experimentan al menos un episodio de rechazo agudo en las tres primeras semanas tras el transplante. La radiografía de tórax es normal hasta un 50% de los casos. El cuadro radiológico es bastante inespecífico pero puede ser lo que suscite la sospecha de rechazo, que quedaría apoyada por la respuesta rápida a la administración intravenosa de corticoides, con mejoría e incluso desaparición de las alteraciones radiológicas, que se han descrito como superponibles a las propias del fallo cardiaco, incluyendo opacidades alveolares y líneas septales, estas últimas consideradas más específicas de rechazo agudo respecto a otros procesos propios de esta fase temprana. Tiende a ocurrir hacia el quinto día.

La incidencia de complicaciones de la anastomosis bronquial alcanza el 15%. La isquemia es la principal responsable y la infección es un factor adicional. La dehiscencia de la sutura es propia de períodos iniciales y se reconoce por la presencia del gas extraluminal, siendo el TC más sensible para su detección, al igual que para otras complicaciones posibles de la anastomosis que incluyen, además de la formación de tejido de granulación exofítico, la broncoestenosis y la broncomalacia, las cuáles son propias de fases más avanzadas y se benefician de la técnica helicoidal con reconstrucciones 3D y multiplanares. La reducción de las dosis de esteroides, el uso de ciclosporina y la interposición de omento para revascularización de la anastomosis han reducido este tipo de complicaciones. El omento interpuesto es fácilmente reconocible en la radiografía de tórax, y sobre todo en la TC, por lo que no debe confundirse con otras anomalías.

La susceptibilidad a las infecciones del pulmón transplantado es superior respecto al transplante de otros órganos sólidos. El 65% de los receptores de transplante pulmonar experimentan alguna complicación infecciosa. Las bacterias y los hongos son predominantes en el primer mes postransplante, siendo las primeras responsables del 60% de los episodios infecciosos: Conllevan en general mejor pronóstico que el resto de las infecciones,adoptan en el 75% de ellos la forma de neumonía, y en el 25% restante se

trata de bronquitis purulenta. Los organismos más frecuentes son los gramnegativos tales como la Pseudomona y la Klebsiella.

La incidencia de infecciones fúngicas se eleva al 10%. La Candida y el Aspergillus son los principales responsables de las mismas. Ambas pueden adoptar la forma angioinvasiva o bronquial invasiva. El aspecto radiológico característico de la forma angioinvasiva ya se ha descrito. La traqueobronquitis ulcerativa, sobre todo en la anastomosis traqueobronquial, en general es más tardía (3-4 meses postransplante).

La neumonía por Pneumocystis carinii ha decaido drásticamente desde el 90% tras la instauración casi rutinaria de profilaxis adecuada.

Las infecciones virales predominan en el segundo y tercer mes postransplante, sobre todo las causadas por CMV, que es la infección pulmonar oportunista más frecuente y conlleva elevada mortalidad, que se eleva al 50% en la forma primaria.

Una de las complicaciones tardías sería la bronquiolitis obliterativa (BO), considerada sinónimo de rechazo crónico, cuyas manifestaciones radiológicas ya han sido descritas. Afecta al 42% de los receptores en los tres primeros meses, y al 50% en total sin consideración de tiempo. El desorden linfoproliferativo postransplante afecta al 2%-8% de los receptores de transplante de pulmón, la mayoría en el tórax y pasado el segundo mes tras el mismo, invariablemente dentro del primer año. Se trata sobre todo de tumores de células B, sugiriéndose mecanismos relacionados con la infección por virus de EB y administración de ciclosporina A. Los principales hallazgos en el TC son nódulos pulmonares múltiples y linfadenopatías. Los nódulos pueden tener márgenes bien o mal definidos, o estar rodeados por un halo de atenuación en "vidrio esmerilado" similar al descrito en las aspergilosis angioinvasiva. El diagnóstico requiere confirmación con biopsia.

El neumotórax es la complicación con mayor frecuencia asociada a la biopsia transbronquial, y es a su vez muy sencillo reconocerla en la radiografía de tórax. También pueden aparecer opacidades en "vidrio deslustrado" o nódulos que traducen focos de hemorragia, siendo necesario establecer el diagnóstico diferencial respecto a otras complicaciones postransplante.

3.-Complicaciones pulmonares en el Transplante Cardíaco

La incidencia de complicaciones pulmonares en los sujetos sometidos a transplante cardiaco alcanza el 30% y no se relaciona con la edad, el sexo, la enfermedad cardiaca de base, serología para CMV o historia de tabaquismo (salvo en caso de malignidades). Sí se ha sugerido la asociación de seropositividad a la tuberculina previa al transplante con una mayor incidencia de complicaciones, sobre todo la enfermedad linfoproliferativa postransplante y otros procesos malignos, al parecer debido los regímenes de inmunosupresión más intensos requeridos dada la mayor incidencia de rechazo en estos pacientes, que suponen el grupo que con mayor probabilidad desarrollan anergia.

Las neumonías suponen la mitad de las complicaciones pulmonares en estos pacientes, la mayoría de origen bacteriano, seguidas en orden de frecuencia de las causadas por hongos y virus. Se consideran nosocomiales las que suceden en los seis primeros meses, conllevando éstas peor pronóstico. La E. coli y la Klebsiella son los principales patógenos responsables. La primera suele traducirse radiológicamente en un patrón alveolar bronconeumónico mientras que la segunda suele provocar condensaciones confluentes que

llegan a ocupar todo un segmento o lóbulo pulmonar. El Aspergillus conlleva alta mortalidad tanto en su forma angioinvasiva como invasiva de la vía aérea, las cuáles se traducen en patrones radiológicos compatibles con infartos pulmonares, o bien con bronconeumonía o bronquiolitis infecciosa, cuyos hallazgos han sido descritos anteriormente.

Las neumonías bacterianas que suceden transcurridos seis meses desde el transplante se consideran adquiridas en la comunidad y conllevan pronóstico excelente con terapia empírica adecuada.

Aparte de las neumonías, las complicaciones descritas como más frecuentes en el período tardío son el síndrome de apnea del sueño (SAOS) y los procesos malignos, que tienen incidencia significativamente mayor en este grupo de población en asociación a la terapia inmunosupresora. Los pacientes fumadores tienen un riesgo sobreañadido para el desarrollo de cáncer de pulmón. Parece existir una asociación significativa del cáncer de pulmón y síndromes linfoproliferativos postransplante y la terapia de inducción con OKT3 en los receptores de órganos sólidos, según consta en la literatura médica.

4.-Complicaciones pulmonares en el transplante hepático

Las COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS, que se presentan en el período postoperatorio precoz, son las más frecuentes y habitualmente se autolimitan. Entre ellas se incluyen las atelectasias, que van a estar relacionadas fundamentalmente con manipulaciones diafragmáticas y suelen resolverse de forma espontánea en aproximadamente 15 días; de no ser así hay que sospechar neumonía bacteriana sobreañadida. También son frecuentes los derrames pleurales, que pueden ser bilaterales aunque predominan en hemitórax derecho, debidos a ascitis residual o trauma quirúrgico, que también se resuelven espontáneamente en las 2 primeras semanas. Durante este período el edema pulmonar de origen hidrostático o hemodinámico es muy frecuente, al igual que sucede en el transplante del resto de órganos sólidos y TMO, y suele regresar al cabo de 3 ó 4 días con diuréticos y restricción de líquidos. La sepsis es la causa más frecuente de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). La incidencia aproximada es del 4% alcanzando una elevada mortalidad. El retransplante precoz supone un factor de riesgo significativo para desarrollar SDRA.

Las COMPLICACIONES INFECCIOSAS, van a ser menos frecuentes que en otros transplantes apareciendo los diferentes patógenos en un período predecible en el curso postransplante. El primer mes postransplante es considerado crítico por los problemas técnicos y clínicos que conlleva, y durante el mismo se desarrollan la mayor parte de las complicaciones infecciosas , que a pueden conllevar infecciones fatales- deben ser una consideración diagnóstica ante el hallazgo en la radiografía de tórax de alguno de los siguientes hallazgos:

a) Condensaciones focales (únicas o múltiples, lobares o segmentarias), descritas en neumonías causadas por bacterias, Candida e incluso CMV.

b) Infiltrados o nódulos múltiples con cavitación central que adoptan crecimiento rápido que pueden suponer abscesos bacterianos, aspergilosis u otras infecciones fúngicas

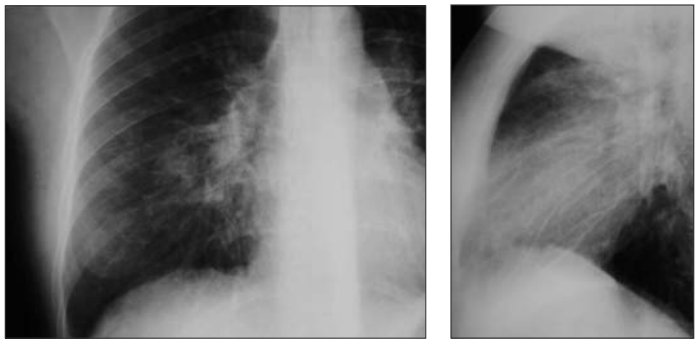
c) Infiltrado intersticial difuso que no asocia derrame pleural, cardiomegalia, redistribución apical de la vascularización u otros signos que sugieran edema hidrostático, y por el contrario apoyarían el diagnóstico de neumonía atípica de origen viral.

Durante las 2 primeras semanas, las bacterias (P.aeruginosa principalmente) y los hongos (Candida y mas raramente Aspergillus) son los principales organismos responsables de las infecciones pulmonares. Entre los 15-60 días, predominan el CMV y hongos, seguidos del P. Carinii. Después del 2 mes no existe ningún germen predominante pudiendo describiéndose con similar frecuencia neumonías bacterianas, infecciones virales por CMV y Herpes simplex, así como neumonías por P.Carinii.

BIBLIOGRAFÍA

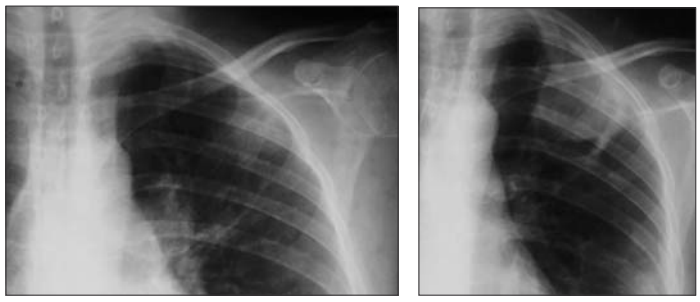
1. Worthy, SA; Flint, JD; Müller, NL: "Pulmonary complications after bone marrow transplantation". High resolution CT and pathologic findings. Radiographics. 1997; 17:1359-1496.
2. Leung, AN; Gosselin, MV; Napper; CH: "Pulmonary infections after bone marrow transplantation: Clinical and radiographic findings". Radiology. 1999; 210: 699-710.
3. Winer-Muram, HT; Gurney, JW; Bozeman, PM: "Pulmonary complications after bone marrow transplantation". Radiol Clin North Am. 1996; 34: 97-118.
4. Ward, S; Müller, NL: "Pulmonary complications following lung transplantation". Clinical Radiology. 2000; 55:332-339.
5. Herman, SJ: "Radiologic assessment after lung transplantation". Radiol Clin North Am. 1994;32:663-678.
6. Medina, LS; Siegel, MJ; Glazer, HS et al: "Diagnosis of pulmonary complications associated with lung transplantation in children". AJR. 1994;162: 969-974.
7. Lenner R; Padilla M; Teirstein AS et al. "Pulmonary complications in cardiac transplant recipients". Chest. 2001; 120: 508-513.
8. Golfieri R; Giampalma E; Morselli Labate A M et al ."Pulmonary complications after liver transplantation". Eur Radiol. 2000; 10:1169-1183 .
9. O`Brien, JD; Ettinger,NA: "Pulmonary complications of liver transplantation". Clinics in Chest medicine. 1996;17:99-114.
10. Knollmann; FD; Maurer J; Bechstein, WO et al: "Pulmonary disease in liver transplant recipients". Acta radiol. 2000; 41, 230-236.

Figura 1. A y B



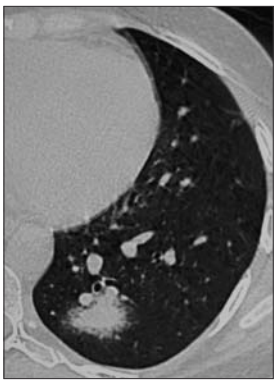
Edema hidrostático en el período inmediato tras transplante. Engrosamiento de cisuras, líneas septales, borrosidad de los contornos hiliares y vasculares, iniciándose infiltrado alveolar en región infrahiliar derecha.

Figura 2. Aspergilosis angioinvasiva. A, B, C Y D



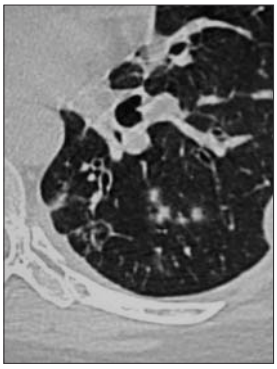
A: Infiltrado periférico de contornos mal definidos en vértice izquierdo.

B: Este infiltrado adopta la evolución característica de un infarto, lo que refleja la naturaleza angioinvasiva del hongo, visualizándose un nódulo de contornos bien definidos cavitado que exhibe el "signo del aire creciente".



C: En el TC correspondiente a esta misma paciente se visualizaba en el LII otra nodulación de contornos mal definidos un halo periférico en vidrio esmerilado ("signo del halo").

D: Posterior cavitación de dicho nódulo, que ahora demuestra así mismo contornos bien definidos.



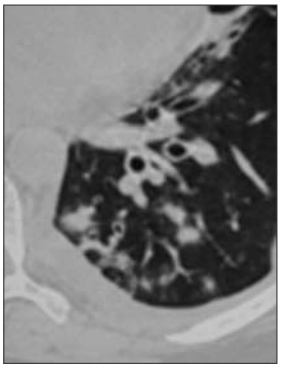


Figura 3: A y B

Nódulos mal definidos en base pulmonar izquierda de aproximadamente 5 mm, visualizándose uno algo mayor en situación paravertebral. Este aspecto se ha descrito en la diseminación broncógena de cualquier agente infeccioso y sería el modo de manifestarse la aspergilosis bronquial invasiva. En este caso reflejaría impactación de hifas del hongo en vía aérea distal.

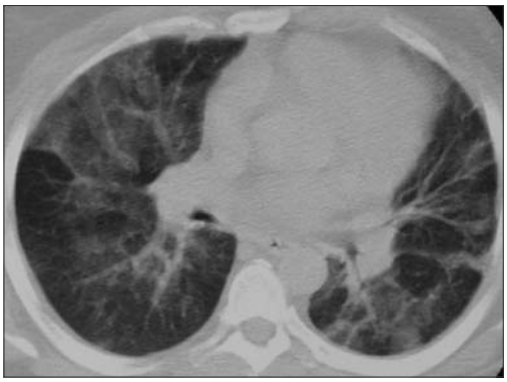


Figura 4

neumonía por Pneumocystis carinii. Opacidades bilaterales en vidrio delustrado de distribución parcheada.

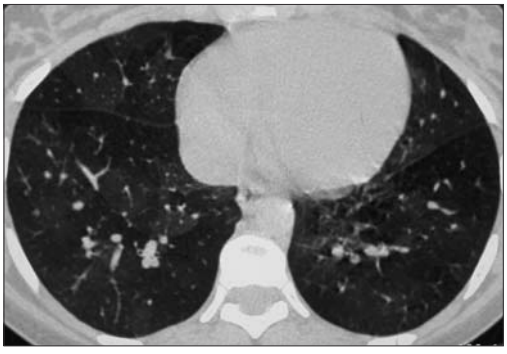


Figura 5

Bronquiolitis obliterativa. Patrón en mosaico que alterna áreas de parénquima hiperclaras, que corresponden a lobulillos pulmonares secundarios con atrapamiento aéreo, alternantes con zonas de parénquima de densidad normal

Aportación de la Tomografía por emisión de positrones (PET) en el trasplante de corazón

Isabel Borrego Dorado, Ricardo Vázquez Albertino, Pilar Gómez Camarero.

Unidad de Diagnóstico de Medicina Nuclear. Unidad PET.

Introducción

La cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad en los paises occidentales, y su prevalencia se incrementa progresivamente. En Andalucía se produjeron 1.221 muertes por infarto agudo de miocardio en el año 1.999, situándose como la primera causa de muerte por magnitud de años potenciales de vida perdidos. Sólo en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío se produjeron 2.027 ingresos por cardiopatía isquémica durante el año 2.000, con una mortalidad del 8,24 %. Por otra parte, la cardiopatía isquémica crónica provoca insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular, describiéndose una incidencia de coronariopatía en la insuficiencia cardiaca de hasta el 70 % de los casos(1). Con el desarrollo de los nuevos tratamientos médicos e intervencionistas el pronóstico de estos pacientes ha mejorado mucho en las últimas décadas, provocando un aumento de la prevalencia de esta patología, aunque aquellos casos de enfermedad isquémica avanzada el tratamiento óptimo, según tasas de supervivencia, es el trasplante cardiaco. Sin embargo, la disponibilidad de donantes es muy limitada lo que hace imprescindible reservar dicha oportunidad a aquellos pacientes en los que no existe posibilidad de tratamiento eficaz mediante técnicas de revascularización.

En los pacientes con cardiopatía isquémica, el flujo a través de los vasos coronarios se encuentra disminuido, y bajo estas condiciones de hipoxemia el miocardio sufre una serie de cambios bioquímicos y funcionales como la disminución de su flujo de reserva y/o reposo y de su función contráctil, pudiendo permanecer intacta tanto la integridad de la membrana celular como su actividad metabólica, lo que se denomina miocardio viable. Dentro del miocardio viable se denomina miocardio aturdido a aquel que presenta una disfunción contráctil debido a un período de isquemia, que se ha resuelto espontáneamente. La gravedad y la duración de la disfunción contráctil postisquémica dependen fundamentalmente de la intensidad de la agresión isquémica que la desencadenó, siendo la recuperación lenta y progresiva. Por otra parte, se denomina miocardio hibernado a aquel en el que existe una reducción crónica adaptativa de la función contráctil miocárdica en respuesta a la disminución del flujo miocárdico que se observa en pacientes con cardiopatía isquémica, en los que al normalizar el flujo mediante revascularización quirúrgica se normaliza la función contráctil.

Ante un paciente diagnosticado de cardiopatía isquémica que presenta una contractilidad

deprimida, es necesario conocer la existencia de miocardio viable hibernado ya que según la literatura, tras una técnica de revascularización adecuada podrá beneficiarse de ésta al mejorar su función ventricular hasta en el 25-40 % de los casos(2), y por lo tanto mejorará su pronóstico. En el caso de no existir miocardio viable, el riesgo de sufrir episodios perioperatorios sería mayor del posible beneficio que se obtuviera, lo cual contraindicaría la intervención y el tratamiento sería farmacológico hasta que las condiciones clínicas del paciente indiquen la necesidad de realizar un trasplante cardiaco.

Hasta ahora la identificación de miocardio viable se realiza mediante gammagrafía cardiaca con 201Tl, que refleja tanto el flujo sanguíneo regional como la integridad de la membrana celular. También se emplea la gammagrafía de perfusión mediante agentes tecneciados y la ecocardiografía de estrés con dobutamina que muestra la reserva contráctil y la disfunción segmentaria.

En los últimos años se ha introducido en la práctica Clínica la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), que es una técnica de diagnóstico funcional no invasiva de Medicina Nuclear que ofrece una imagen metabólica del organismo, por lo que es potencialmente útil para valorar la actividad metabólica del miocardio. La PET ha sido implantada en Enero del año 2001 en nuestro hospital y es necesario tener en consideración que la PET es la primera técnica diagnóstica en nuestro sistema sanitario público, que ha demostrado su eficacia Clínica ante la Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), siendo evaluada mediante los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia, antes de ser usada en cada condición Clínica. Debido a su elevado coste el número de tomógrafos es limitado (2 tomógrafos para toda Andalucía). Actualmente, su primer campo de su utilidad es el de la Oncología.

Por estas razones, debemos establecer previamente las indicaciones dónde la técnica es realmente útil, garantizando por razones de ética médica, la accesibilidad a esta prueba a todos los pacientes que pueden obtener los máximos beneficios con la realización de la PET.

Bases Físicas de la PET

La característica especial de esta técnica, con respecto a los estudios convencionales de Medicina Nuclear, es la utilización de isótopos emisores de positrones que permiten el marcaje de múltiples biomoléculas presentes en procesos fisiopatológicos comunes, que no pueden marcarse con los isótopos de uso habitual.

Estos radioisótopos de vida corta se desintegran mediante emisión de positrones, lo que tras una reacción de aniquilación da lugar a dos fotones g de 511 KeV. Ambos fotones poseen la misma dirección y sentido opuesto, lo cual es aprovechado por el tomógrafo PET para su detección por coincidencia en el tiempo. Este proceso permite identificar la distribución corporal de las biomoléculas ligadas a dichos isótopos que son las que determinan el comportamiento del radiofármaco en el organismo.

Mediante el empleo de sistemas avanzados de procesamiento, se obtienen imágenes tomográficas tridimensionales de alta calidad, que muestran la vía metabólica que sigue la biomolécula utilizada, sobre una base anatómica.

Radiofármacos y Bases Fisiopatológicas

El radiofármaco más utilizado en la práctica Clínica es la 2-[18F]FDG (2-[18F]fluoro-2-deoxi-D-glucosa), siendo su componente no radiactivo (2-FDG) un análogo de la glucosa. El isótopo trazador es el 18Flúor, un producto de ciclotrón que tiene una vida media de 110 minutos.

Tras ser administrado por vía endovenosa, se distribuye por el pool vascular y es incorporado por las células mediante el mismo mecanismo de transporte facilitado (proteínas GLUT1-5) que utiliza la glucosa. Una vez en el compartimento celular se incorpora a la vía glicolítica, dónde por la acción de la hexoquinasa es fosforilada y se forma la 2-FDG-fosfato. Ésta última ya no es capaz de continuar la vía metabólica, sino que lentamente sufre una reacción inversa mediada por la glucosa-6-fosfatasa, y de nuevo pasa a 2-FDG que sí puede ser transportada fuera de la célula. De forma fisiológica esta molécula se acumula en el cerebro, el corazón, y en el tejido muscular y es excretada por las vías urinarias.

En condiciones normales los substratos del metabolismo cardiaco son los ácidos grasos y la glucosa. En ayunas cuando los niveles de insulina son bajos disminuye la concentración de la glucosa, aumenta la de los ácidos grasos y se reduce la utilización de la glucosa por parte del miocardio, así que los ácidos grasos se convierten en la principal fuente de energía para el tejido miocárdico normal. Sin embargo, en condiciones de isquemia, al disminuir el aporte de oxígeno, el miocardio utiliza predominantemente la glucosa por vía anaerobia(3), consiguiendo el aporte energético suficiente para mantener la integridad de la membrana celular aunque no para mantener una función contráctil normal. Si la disminución de la perfusión es muy intensa también se inhibe la glucolisis, produciéndose la rotura de la membrana lo que provoca la muerte celular. De esta manera, el estudio PET utilizando como radiofármaco la 18FDG es la única técnica que es capaz de valorar el metabolismo miocárdico y por consiguiente de detectar y evaluar el miocardio viable en pacientes con cardiopatía isquémica.

Además de estudiar el metabolismo Cardíaco, la PET puede cuantificar el flujo coronario, incluyendo la reserva coronaria, así como los cambios en el flujo coronario regional. Para esto, se utilizan radiofármacos que o bien son extraídos por el miocardio en proporción directa al flujo, como ocurre con el 13N- amonio ó el 82Rb; o difunden libremente como 15O-agua. Sin embargo, este tipo de estudios requieren de radiofármacos de una vida media muy corta y de la aplicación de complicados modelos compartimentales, lo que hace difícil su introducción en la práctica clínica asistencial.

Preparación del Paciente

La captación de la FDG por parte del miocardio es variable y depende de algunas condiciones metabólicas como los niveles plasmáticos de la glucosa, de la insulina y de los ácidos grasos. La insulina no sólo provoca un aumento del metabolismo de la glucosa sino que también produce una inhibición del metabolismo de los ácidos grasos, por lo que la glucosa se convierte en el sustrato predominante del miocardio. Además una sobrecarga de glucosa permite a las regiones normales del corazón su utilización en mayor proporción que los segmentos isquémicos(4).

Así, para aumentar la utilización de la FDG por parte del miocardio, es necesario una preparación previa del paciente, existiendo tres posibles protocolos de actuación:

- Sobrecarga oral de glucosa.
- Clamp euglicémico-hiperinsulinémico: es el protocolo de elección en la práctica Clínica.
- Administrar derivados del ácido nicotínico(5). Estos derivados disminuyen la lipolisis periférica, descendiendo los niveles plasmáticos de ácidos grasos y por lo tanto aumentando el metabolismo de la glucosa por parte del miocardio.

Interpretación de las imágenes. Criterios de Viabilidad

Para identificar el miocardio viable es necesario conocer e integrar la información sobre su función contráctil, su perfusión y su actividad metabólica.

Así, en el caso de que exista una disminución de la contractilidad con una perfusión y un metabolismo normal, los hallazgos serían compatibles con miocardio aturdido. Si la perfusión se encuentra disminuida y el metabolismo normal (patrón FDG-perfusión mismatch (Imagen 1), el cuadro es compatible con miocardio hibernado, mientras que si existe una concordancia entre el estudio de perfusión y el estudio metabólico con una disminución de la perfusión y de la actividad metabólica del miocardio, el patrón se denomina FDG-perfusión match (Imagen 2), y se trataría de tejido cicatricial, bien por infarto no transmural cuando la captación de FDG es mayor ó igual al 50-60 %, o por infarto transmural si la captación es menor que dicho límite.

Tanto el miocardio aturdido como el hibernado, es miocardio viable y por lo tanto su función contráctil es susceptible de mejorar tras una técnica de revascularización, mientras que el tejido de cicatrización no recupera su funcionalidad.

Imagen 1: Patron mismatch. Perfusión disminuida. Metabolismo normal

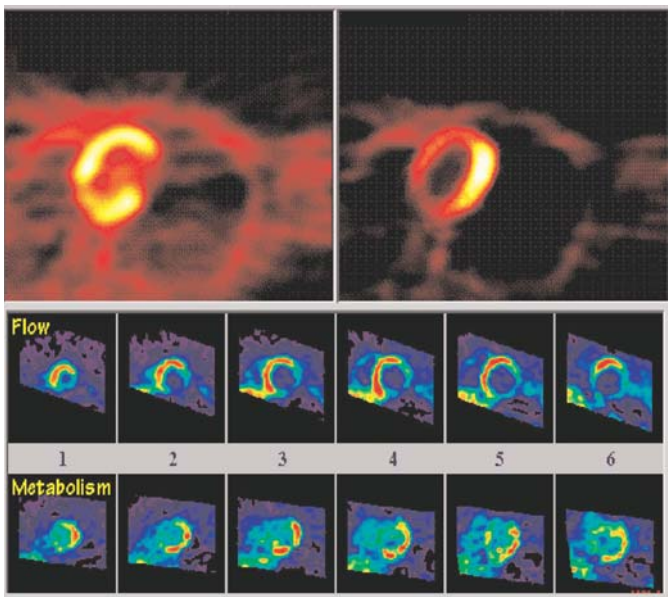
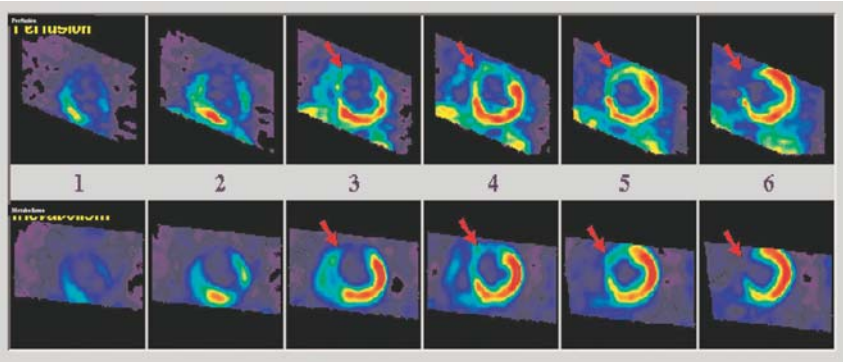


Imagen 2: Patron Match.
Arriba: Perfusión disminuida Metabolismo normal. Abajo: Metabolismo disminuido



Valoración de la viabilidad miocárdica mediante FDG-PET

Como ya hemos visto es importante conocer la existencia de tejido miocárdico viable en pacientes con cardiopatía isquémica crónica con disfunción ventricular, porque de ello depende el tratamiento del paciente y por lo tanto su pronóstico y su calidad de vida.

En la literatura se describe que en el 40 % de las regiones con una onda Q en el ECG y disfunción contráctil severa, existe captación de FDG, indicando por lo tanto miocardio viable residual(6). Lo importante es que el miocardio viable detectado mediante la FDG recupere su funcionalidad tras la revascularización. En este sentido, se encuentra recuperación de la contractilidad en el 85 % de los segmentos viables, mientras que no mejora la movilidad en el 92 % de las regiones donde la captación de FDG se encuentra disminuida. Así mismo, los valores predictivos positivo y negativo son del 82 % y del 83%, respectivamente(7).

Existen estudios que muestran como la PET-FDG predice la mejoría de la fracción de eyección regional con una sensibilidad del 88 %, una especificidad del 73 %, un valor predictivo del 86 % y un valor predictivo negativo del 76 %. Sin embargo, el pronóstico va a depender fundamentalmente de la función ventricular global, encontrándose que como ésta mejoró del 32 % al 45 % tras la revascularización(6), cuando en el estudio con FDG aparecía viabilidad en más del 25 % del ventrículo izquierdo. De esta manera, los resultados obtenidos mediante el estudio PET-FDG ayudan a un mejor manejo terapéutico de estos pacientes provocando un cambio en el tratamiento de hasta el 46 % de los casos(8). La mejora del pronóstico en estos pacientes se va a traducir en una mejoría de los síntomas clínicos de la insuficiencia Cardíaca, un aumento de su capacidad de ejercicio y por último una mejoría de la tasa de supervivencia. Algunos autores describen una mejoría del pronóstico de hasta un 55 %, y una elevación de la fracción de eyección en el 27 % de los casos(9).

El estudio metabólico de la FDG-PET presenta algunas ventajas frente a las técnicas de Medicina Nuclear de valoración de la perfusión que se utilizan habitualmente en la práctica Clínica. En el caso de la gammagrafía Cardíaca con 201Tl, encontramos que existe una buena correlación entre las dos técnicas, (88-94 %). El estudio con 201Tl presenta también una alta sensibilidad para predecir la función ventricular postrevascularización (86-90 %), sin embargo las cifras de especificidad son menores que con FDG (47-54

%), aunque parece que dicha cifra puede elevarse hasta el 81 %, si realizamos una valoración precoz de la redistribución del radiofármaco en el estudio con 201Tl(10).

La gammagrafía Cardíaca de perfusión con agentes tecneciados presenta una menor sensibilidad que la FDG-PET para detectar el miocardio viable, debido a la atenuación diafragmática y mamaria que infraestima la captación del trazador en la cara inferior y anterior, respectivamente. Así la correlación con la FDG es menor del 74 % Sin embargo, si se utiliza corrección de atenuación en el estudio gammagráfico, la correlación asciende al 89 %(11).

Aplicaciones de la PET en el Trasplante Cardíaco

Como ya hemos dicho previamente, en la práctica Clínica habitual es imprescindible conocer la existencia de miocardio viable en los pacientes con cardiopatía isquémica con función ventricular disminuida, pues de ello va a depender su pronóstico. Para ello, podemos utilizar en primer lugar, la gammagrafía Cardíaca de perfusión con agentes tecneciados y la gammagrafía con 201Tl-redistribución, ya que ofrecen una alta sensibilidad para detectar viabilidad miocárdica, con una buena correlación con los resultados que se obtendrían con la PET, pero a diferencia de ésta última son técnicas accesibles en nuestro medio y con un menor coste. En el caso de que la gammagrafía Cardíaca no detecte miocardio viable y la situación Clínica del paciente requiera la realización de un trasplante Cardíaco, previamente a éste, estaría indicado realizar una exploración PET-FDG, ya que el número de donantes es muy limitado. El estudio PET-FDG combinado con el estudio de perfusión miocárdica, podría detectar miocardio viable, que tras realizar una técnica de revascularización adecuada, permitiría una mejoría de la fracción de eyección, y por lo tanto de la Clínica y la supervivencia del paciente. De esta manera, evitaríamos realizar una intervención con una elevada morbimortalidad y un alto coste económico.

- Dada la alta eficacia de la PET para detectar células malignas, estaría indicado realizar un PET en aquellos pacientes que en el estudio previo a su inclusión en la lista de espera de un trasplante cardiaco, existiera sospecha de patología tumoral que no pudiera ser confirmada con otros métodos de diagnóstico convencional no agresivos.
- Otra posible indicación de la PET-FDG es el seguimiento del paciente trasplantado: La vasculopatía coronaria del órgano trasplantado es una de las principales causas de fracaso Cardíaco y de muerte en el paciente que ha sido recientemente trasplantado. En estos casos la PET es capaz de detectar diferentes grados de intensidad de la alteración endotelial(12).
- Se están desarrollando actualmente numerosos estudios de PET, en fase de investigación, que valoran diferentes parámetros en el corazón trasplantado, y que en un futuro próximo podrían traducirse en aplicaciones clínicas:
    - Determinación del flujo sanguíneo miocárdico mediante 13N-amonio(13).
    - Determinación del consumo de oxígeno miocárdico regional mediante 11C-acetato(14).
    - Determinación del restablecimiento de la reinervación simpática del nodo sinusal y del ventrículo izquierdo empleando 11C-hidroxyepinefrina, análogo de la norepinefrina(15).

Conclusiones

- La PET es una técnica no invasiva de reciente implantación en nuestro medio que ofrece algo nuevo en el diagnóstico por imagen de enorme potencial clínico. Sin embargo, la disponibilidad de recursos es limitada y los costes elevados, por lo que su uso inapropiado provocaría problemas asistenciales importantes, y por ética Clínica su uso debe de restringirse a aquellas condiciones clínicas en las que exista evidencia científica.
- La PET-FDG es una técnica útil para detectar miocardio viable en pacientes con cardiopatía isquémica previamente a la realización del trasplante cardiaco.
- Descarta la existencia de patología maligna en pacientes que van a ser incluidos en la lista pretrasplante.
- Permite realizar el seguimiento de los pacientes que han sido trasplantados recientemente.
- La PET es costo-efectiva en estas indicaciones.
- El estudio miocárdico con PET-FDG debe estar incluido en los protocolos clínicos de los pacientes candidatos a trasplante cardiaco, así como, en su seguimiento una vez realizado el mismo.

Bibliografía:

1. Gheorghiade M. Bonow RO: Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. Circulation 97: 282-289; 1998.
2. Bonow RO, Dilsizian V: Tallium-201 for assessing myocardial viability. Semn Nucl Med 21:230-241, 1991.
3. Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, et al: Dual carbon-labeled isotope experiments using D[6-14C] glucose and L-[1,2,3,-13C3] lactate: A new approach for investigating human myocardial metabolism during ischemia. J Am Coll Cardiol 5:1138-1146, 1985.
4. Berry JJ, Pieper KS, Hanson MW, et al. the effect of metabolic mleu on cardiac PET imaging using fluorine-18-FDG and N-13-ammonia in normal volunters. J Nucl Med 1991; 32:1518-1525.
5. Gropler RJ: Methodology governing the assessment of myocardial glucose metabolism by positron emission tomography and fluorine 18-labeled fluorodeoxyglucose. J Nucl Cardiol 1:S1-S14, 1994.
6. 18-Bax,-J-J;Patton,-J-A;Poldermans,-D;Elhendy,-A; Sandler,-M-P. Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: cardiac applications. Semin Nucl Med. 2000 Oct; 30(40): 281-98.
7. Bonow RO: the hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. Am J Card 1995; 75: 17A-25A.
8. Beanlands RSD, Dekemp R. Smith S. et al: F-18-fluorodeoxyglucose PET imaging alters decision making in patients with impaired ventricular function. Am J Cardiol 79: 1092-1095; 1997.
9. Auerbach,-M-A; Schoder,-H; Hoh,-C; Gambhir,-S-S. Prevalence of myocardyal viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation. 1999 Jun (; 99(22): 2921-6.
10. Bax JJ,Cornel JH, Visser FC, et al: Comparison of fluorine-18-FDG with rest-redistribution thallion-201 SPET to delineate viable myocardium and predict functional recovery after revascularization. J Nucl Med 39: 1481-1486, 1998.
11. Matsunari I, Böning G, Ziegler SI, et al: Attenuation-corrected 99mTc-tetrofosmin single-photon emission computed tomography in the detection of viable myocardium: Comparison with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose. J Am Coll Cardiol 23: 92-98, 1994.
12. Allen-Auerbach,-M;Schoder,-H;Johnson,-J et al. Relationship between coronary function by positron emission tomography and temporal changes in morphology by intravascular ultrasound in transplant recipients. J- Heart- Lung- transplant. 1999 Marz; 18 (3) : 211-9.
13. Preumont,-N;Berkenboom,-G;Vachiery,-J;Jansens,-J et al. Early alterations of myocardial blood flow reserve in heart transplant recipients with angiographically normal coronary arteries. J- Heart- Lung- transplant. 2000 Jun; 19 (6): 538-45.
14. Zehr,-K-J;Wong,-C-Y;Chin,-B;Ravert,-H-T et al. Comparison of myocardial oxygen consumption using 11C acetate positron emission tomography scanning in a working and non-working heart transplant model.Eur-J-Cardiothorac-surg.2001Jan;19(1):74-81.
15. Uberfuhr,-P;Frey,-A-W;Ziegler,-S;Reichart,-B;Schwaiger,-M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. J- Heart- Lung- transplant. 2000 Apr; 19 (4) : 317-23.

Cuidados de enfermería en el donante de órganos.

Elena A. Correa Chamorro; Ana I. Gallego Corpa; Ana Coronil Jiménez.

Enfermeras Coordinadoras de Trasplantes

Una vez instaurada la muerte encefálica, independientemente de la causa que la origine, la isquemia-necrosis de las estructuras neurológicas provoca una serie de alteraciones fisiopatológicas secundarias a la ausencia de función del cerebro, que son fundamentalmente:

- Ausencia de respiración espontánea.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Pérdida del control de la tª temporal.
- Pérdida del control del balance hidroelectrolítico.
- Alteraciones en la secreción hormonal.

Estos aspectos, ponen en peligro la viabilidad de los órganos a trasplantar, convirtiendo al donante multiorgánico en un "paciente crítico" que nos obliga a realizar un control estricto y monitorización adecuada, así como un tratamiento enérgico y en ocasiones con la complejidad propia de los paciente con un fracaso multisistémico.

Así los objetivos fundamentales que debemos conseguir en el mantenimiento del donante de órganos son:

- Estabilidad cardiocirculatoria.
- Oxigenación adecuada.
- Corrección y tratamiento de otros problemas como la diabetes insípida neurogénica, arritmias, alteraciones electrolíticas, prevención de infecciones,...

Mantenimiento del donante.

1.- Control y soporte hemodinámico.-

Debemos de conseguir una estabilidad hemodinámica adecuada que garantice la perfusión de los órganos que van a ser trasplantados, para ello:

Realizaremos una reposición adecuada de volumen, con los controles pertinentes de PVC o de la presión capilar pulmonar (PCP), ya que un exceso en la rapidez o en el volumen de los líquidos administrados puede provocar congestión hepática y deterioro en la oxigenación del donante secundaria a la aparición del edema agudo de pulmón. El tipo de líquidos utilizado dependerá de las situaciones clínicas individuales (usando inicialmente una mezcla de coloides y cristaloides.) A su vez, el volumen y el tipo de líquidos va a depender de la diuresis, ionograma, y las pérdidas urinarias de electrolitos.

Utilizaremos drogas vasoactivas, la de elección por su efecto beneficioso sobre el flujo

renal es la dopamina a dosis inferiores a 5 mcg/kg/m, no sobrepasando los 10 mcg/kg/m porque puede empeorar la perfusión cardiaca y hepática.

- Están contraindicadas las drogas vas opresoras.
- Realizar de forma rutinaria determinación de iones en plasma.
- Control de la presión arterial, tª, frecuencia cardiaca y diuresis horaria
- Control de balance hídrico c/ 6 h.

2.- Arritmias.-

En los donantes de órganos son frecuentes las arritmias cardiacas de origen auricular y ventricular, así como diversos grados de bloqueos.

Estos bloqueos pueden aparecer debido a la hipovolémia, hipotensión e hipotermia por lo que tendremos que solucionar estos factores.

Hay que tener en cuenta que en la situación de Muerte Encefálica (ME), la bradicardia es resistente al efecto parasimpaticolítico de la Atropina, teniendo que utilizar Adrenalina, Isoproterenol,...

3.- Mantener una oxigenación adecuada.

En la ME existe una baja producción de CO2 debido, entre otras causas, a la falta de tono muscular, ausencia de metabolismo cerebral y presencia de hipotermia, por lo que en ocasiones será necesaria añadir un espacio muerto para corregir la hipocapnia que puede provocar vasoconstricción periférica y empeorar la perfusión. En el respirador se utilizaran volúmenes corrientes y con la Fi O2 necesaria para conseguir al menos, una Saturación Arterial de Oxigeno (SAO2) del 95%. La hipoxia se tratará con incrementos de Fi O2, utilizando PEEP si es necesaria y teniendo en cuenta la disminución del gasto cardiaco que su utilización puede producir.

Debemos de controlar:

- Los parámetros del respirador
- La Sat O2 mediante pulsioximetría que debe ser de 95-100%.
- Controles gasométricos según prescripción médica, para valorar posibles alteraciones.
- Vigilar y controlar la permeabilidad de las tubuladuras del respirador y de los drenajes torácicos si los tuviera.
- Eliminar secreciones bronquiales, aspirándolas por lo menos c/ 6h. Estas se realizarán bajo las máximas condiciones de asepsia para evitar la infección respiratoria.
- Unos 20 min. Antes de pasar a quirófanos el donante debe oxigenarse con Fi O2 100%.

4.- Hipotermia.

Es muy frecuente en la ME al perderse el funcionamiento del centro termorregulador, provocando una disminución importante en el metabolismo de los fármacos utilizados, desequilibrios electrolíticos, alteraciones de la concentración tubular renal, coagulopatí-

as, hiperglucemias y cetosis leves, alteraciones en el ECG, arritmias, hipotensión,...

El mejor tratamiento para la hipotermia es el preventivo, instaurando medidas para evitar las pérdidas de calor, la colocación de mantas alumínicas o de aire caliente, lámparas eléctricas, o calentar los líquidos a prefundir.

5.- Alteraciones Metabólicas.-

a) Trastornos metabólicos.- Los más frecuentes son la hipernatremia, hipopotasemia, hipomagnemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. Es importante corregir de forma precoz las alteraciones electrolíticas para evitar la aparición de arritmias. Por ello, debemos realizar ionogramas c/ 3-4 h, además de chequear las pérdidas de iones por orina a fín de conseguir que la reposición de Na y K con bomba de perfusión endovenosa sean lo más ajustadas posibles.
b) Hiperglucemias.- Puede ocasionar una situación hiperosmolar, con la consiguiente hidratación intracelular, acidosis metabólica y poliuria. Se corrige con insulina rápida endovenosa, incluso en perfusión continua si es preciso, con seguimiento horario de los valores.
c) Diabetes insípida (DIN).- Se produce por falta de secreción de ADH en la hipófisis, ocasionando hipovolémia, hipernatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipocalcemia. Esta se produce cuando la diuresis es superior a 4 cc/kg/h, existe hipernatremia y densidad urinaria inferior a 1005. El tratamiento de elección es Desmopresina IV ya que carece de efecto presor por lo que no produce isquemia sobre los órganos a trasplantar. Además en la DIN se realizará reposición horaria de volumen y electrolitos perdidos por diuresis.

6.- Corrección de otros problemas.-

La infección hospitalaria es común en donantes de más de 48 h en UCI por lo que es imprescindible que las manipulaciones sean realizadas con la máxima asepsia para minimizar el riesgo de infección y su potencial trasmisión al receptor a través del órgano trasplantado.

La presencia de infecciones localizadas y diagnosticadas previamente a la instauración de ME y que hayan sido tratadas adecuadamente no representan una contraindicación absoluta para la donación.

Antes de la extracción de los órganos se recomienda realizar cultivos seriados de sangre, orina y aspirado bronquial. En muchos centros se administran antibióticos profilácticos al potencial donante de órganos.

7.- Cuidados generales al donante de órganos.-

a) Cuidados oculares:
   - Lavar con S. Fisiológico arrastrando los posibles exudados.
   - Mantener húmedos con S. Fisiológicos y colirios evitando que se resequen.
   - Mantener ocluidos para evitar úlceras corneales.

b) Cuidados bucales:
   - Realizar lavados con antisépticos de encías, dientes, lenguas y labios para evitar infecciones y retención de secreciones.

c) Cuidados de la piel:
   - Evitar que aparezcan úlceras por decúbito.
   - Rasurar y lavar al donante antes de entrar en quirófanos para evitar infecciones.

He intentado desarrollar los protocolos que se deben cumplimentar con un donante multiorgánico, pero quiero olvidar hacer una reseña para la familia del donante a la cual le prestaremos especial atención ya que necesitan un apoyo psicológico importante ante la pérdida brusca de un ser querido, y gracias a la cual tantas personas van a salvar su vida. Debemos darle información adecuada, escucharles con empatía y facilitarles todo lo que éste en nuestra mano.

Concluyo resaltando que el fin del adecuado mantenimiento del donante es conseguir que la viabilidad de los injertos en los receptores sea óptima.

Tabla 1: Evaluación del donante de órganos.

1.- Historia Clínica y exploración exhaustiva.	
2.- Analíticas.	
- Sangre:	*- Grupo sanguíneo y Rh.* *- Hemograma completo* *- Estudio de coagulación.* *- Pruebas de función hepática (GPT, GOT, Gamma GT, Bilirrubinas, fosfatasa alcalina)* *- Ionogramas, glucosa, urea, creatinina.* *- CPK, CPK-MB* *- Osmolaridad* *- GSA.*
- Orina:	*- Sedimento* *- Proteinuria* *- Iones.* *- Osmolaridad.* *- Test de embarazo (incluso en hombres y niños. Si es positivo se realiza determinación de gonadotropina coriónica en sangre.*
- Bacteriología:	*- serología de virus hepatitis B y C.* *- Determinación de anticuerpos frente al HIV* *- Citomegalovirus.* *- Toxoplasmosis.* *- serología de Lues.* *- Cultivo de aspirado bronquial, orina y sangre.*
3.- Otros estudios:	*- ECG.* *- Rx de tórax.* *- Ecografía abdominal y cardiaca.* *- Extracción de una cadena de ganglios y de sangre el donante para estudio de histocompatibilidad (HLA) donante-receptor.*

TABLA II: MONITORIZACIÓN DEL DONANTE DE ÓRGANO

- *ECG.*
- *Tensión arterial.*
- *Presión Venosa Central.*
- *Diuresis horaria.*
- *Gasometría arterial.*
- *Saturación de oxígeno mediante pulsioximetría.*
- *Temperatura.*

TABLA III: OBJETIVOS DEL MANTENIMIENTO

- *Frecuencia cardiaca igual o inferior a 100 lat/min.*
- *TAS igual o superior a 100 mm Hg.*
- *PVC: 10-12 cm H20.*
- *PCP: 8-14 mm Hg.*
- *Diuresis:*
  Superior a 1cc/kg/h en adultos.
  Superior a 2cc/kg/h en los niños.
- *Temperatura superior a 35º C.*
- *Gasometría arterial:*
  PH: 7.35-7.45.
  PaO2 valores próximos de 90-100 mm Hg.
  PaCO2: 35-45 mm Hg.
- *Hematocrito igual o superior a 30% (si es donante multiorgánico deberá ser igual o superior a 35%).*

BIBLIOGRAFÍA

1. - Escudero D, Taboada F, Otero J, Valledor M, Blanco A, Español V. Estudio prospectivo sobre el mantenimiento de 62 donantes de órganos. Med Intensiva 1993; 17: S 130.
2. - Sánchez JM, Quintana E, Mancebo J, Benito S, Net A, Bordes R et al. Efecto de la dopamina en el corazón de los donantes. Med Intensiva 1987; 11 (supl 1): 40.
3. - Quesada A, Rabanal JM, Zubimendi JA, Garrido C, González S, Lacruz A. Manejo del donante en UCI: análisis d su problemática en 36 casos consecutivos y repercusión en la función renal del receptor. Med Intensiva 1989 (nº extraordinario Mayo): 33-34.
4. - ONT. Detección- donación- trasplante. 2001.

Enfermería ante una extracción multiorgánica

Oliva Mateos, Amparo Lamas, María J. Bohórquez, Miguel A. Méndez.

Enfermería de Quirófano de Trasplantes.

Introducción:

La extracción de órganos es una técnica basada en la disección y extracción de los pedículos vasculares del mismo, previa a su perfusión, para que la extracción se efectúe en un corto intervalo de tiempo después de la perfusión.

Enfermería es la responsable de preparar el quirófano, interviene en la realización de esta y guardar el máximo la dignidad del cadáver.

Donante potencial:

El proceso de donación se inicia con la detección e identificación de las personas que fallecen en situación de muerte encefálica, siendo esta el cese irreversible de todas las funciones del tronco y hemisferios cerebrales; la interrupción de dichas funciones conlleva una perdida absoluta de la capacidad respiratoria y cardiocirculatoria que debe mantenerse de un manera automática y artificial.

Lesiones mas frecuentes de muerte cerebral:

- Traumatismos craneoencefálicos.
- AVC.
- Tumores cerebrales.
- Otros.

Criterios generales:

- Edad < 75 años (Dependiendo de órganos a extraer)
- Criterios de muerte cerebral.
- Ausencia de enfermedades neoplásicas (Excepto tumores primitivos del SNC).
- Ausencia de infección activa y generalizada bacteriana o vírica.
- Ausencia de drogadicciones.
- Ausencia de anticuerpos HIV.

Características de nuestro hospital:

- Hospital receptor con programa de trasplante.

- Hospital referencia.
- Hospital comarcal. (H. de Valme)
- Coordinadores intrahospitalarios. (Dos enfermeros)
- Coordinador Sectorial. (Intensivista)
- Colaboración de unidades generadoras. (UCI. , Observación, etc.)

Dispositivo ante una posible extracción:

- Unidad de detección:
  - Mantenimiento del cadáver. (Médicos y enfermeras de la unidad)
  - Coordinador:
  - Autorización familiar
  - Autorización judicial.
  - Organización nacional de trasplante.
  - Equipo cardiaco.
  - Equipo hepático.
  - Equipo renal.(Extracción ganglios para tipaje)

Soporte de Enfermería en la extracción:

Finalidad:

Proporcionar el material y la infraestructura apropiada a los equipos extractores durante el procedimiento de la obtención y conservación de los órganos a extraer.

Recursos:

- Coordinador intra hospitalario. (Un enfermero)
- Equipos extractores. (De nuestro hospital o de otro si existiera alerta cero)
- Equipo de soporte. (Dos anestesistas, tres enfermeros y una auxiliar de Enfermería)
- Material. (A cargo del hospital)

Tareas del equipo soporte:

- Preparación y recogida del quirófano.
- Recepción del donante.
- Participación con el resto del equipo durante el tiempo quirúrgico.

Preparación del quirófano:

- Se deberá utilizar el mas amplio mejor conectado con el exterior y mejor dotado de servicios.(Teléfono, sala de descanso, vestuarios, lavabos, etc.)

Material de anestesia:

- Mesa quirúrgica.

- Un respirador.
- Un aspirador con sondas de aspiración de un solo uso..
- Un monitor para control; PA. , T., PVC, PAP. , PCP
- Bombas de infusión.
- Manguitos de infusión a presión.
- Agujas, jeringas, tubos de laboratorio, etc.
- Traductores.
- Manta hidrotérmica.

Fármacos:

- Fentanilo.
- Venosulin.
- Largactil.
- S. Fisiológico, S. Glucosado, Ringer Lactado.
- Vancomicina, Gentamicina.

Material Quirúrgico:

Instrumental:

- Caja de laparotomía básica.
- Clanes y pinzas vasculares.
- Sierra de esternotomía, incluido el motor.
- Separador Finocheto.
- Cazoletas 3.
- Tru-cuts.
- Cánulas para la perfusión.
- Bisturís eléctrico.
- Sistemas de aspiradores.

Suturas:

- Suturas mecánicas.
- Ligaduras de seda. 3/0 al 2.
- Suturas vasculares. Prolenes.
- Grapadora de piel.

Material complementario:

- Mesas auxiliares.
- Soportes de sueros.
- Recipientes para muestras.

- Neveras para los órganos.
- Sistemas externos para perfusión.
- Jeringas cono ancho de 50 cc.
- Lámpara auxiliar para cirugía de banco.
- Sutura mecánica para piel.

Material textil:

- Equipo de quirófano estéril.
- Batas estériles.
- Sabanas estériles.
- Compresas.
- Gasas.
- Sudario.

Recepción del donante:

- Trasladado desde su unidad al quirófano bajo la vigilancia siempre de la enfermera y el intensivista, se procederá:
- A la colocación en la mesa del quirófano.
- Conectarlo al respirador.
- Monitorización completa. (EKG. PA., etc.)
- Revisión de vías, conexiones de bombas de perfusión, sueroterapia, etc.

Recepción de los equipos extractores:

- En primer lugar se le dará información completa de las características del quirófano, teléfono, servicios, etc., así como todo el material necesario, (mascarillas, gorros, papis, etc.)

Actuación durante el tiempo operatorio:

- Participara en las tareas propias de anestesia.
- La enfermera circulante, mantendrá en todo momento el buen funcionamiento del quirófano, bien sea dotando a la mesa de todo lo necesario o velando que los distintos aparatos y sistemas estén en optimas condiciones.
- La auxiliar de Enfermería deberá estar pendiente del material que se le requiera, todo con la intención de acortar al máximo el tiempo quirúrgico.

Procedimiento quirúrgico:

- Al inicio de la intervención intervendrá el equipo de extracción hepática que abor-

dara los órganos, a través de una incisión laparo-estrnotomia media, tras lo cual el equipo de CCV revisa posibles anomalías así como el grado de contractibilidad del corazón. Si el órgano reúne las condiciones que se requieren se informa a la coordinación y al equipo que se encargara de su implantación.

- EL hígado, también será inspeccionado, valorando su consistencia, presencia de traumatismo u otras patologías y las posibles anomalías, principalmente las que afecten a las arterias. Si se comprueba que es viable se informara a la coordinación y al equipo encargado de su implantación.
- En el siguiente tiempo, el equipo CCV cánula la aorta ascendente tras lo cual se procede al clampaje de la aorta ascendente y el equipo H. de la aorta supraceliaca.
- Se inicia la perfusión de los órganos abdominales (Celsio, Wisconsi, etc.) al mismo tiempo que se procede a la perfusión con cardioplejia.
- Extraídos el corazón y el hígado se comienza la extracción de los riñones por parte del equipo de Urología. Durante la fase anterior se preservan los riñones de un posible calentamiento que pudiera lesionarlo.
- Una vez extraídos los riñones, se procederá a la extracción de las córneas por parte del oftalmólogo, con el material necesario que el mismo trae.
- El equipo de C. Plástica será la encargada de extraer la piel.
- Determinadas piezas óseas serán extraídas por los traumatólogos que según el protocolo establecido, se enviaran de cada una de ellas muestra a microbiología y Anatomía patológica y las piezas debidamente identificadas en bolsas estériles al centro regional de transfusiones.

Todas estas ultimas tareas no será preciso la labor de una enfermera instrumentista pero si es importante la actuación del circulante.

Reconstrucción del cadáver:

- En esta fase se debe realizar con delicadeza y se adoptara la misma actitud que en las fases anteriores, es fundamental mantener al máximo la dignidad del cadáver. Una vez completada se trasladara al departamento de Anatomía patológica previa comunicación a los familiares por parte de la coordinadora.

Recogida del quirófano:

Trasladado el cadáver al departamento anatómico, se procederá ala recogida del quirófano; limpieza tanto del instrumental como de todo los elementos y aparatos utilizados, envío de todo el material necesario al servicio de esterilización y por ultimo dar aviso al servicio de limpieza para hacerse cargo del quirófano.

Bibliografía:

Enfermería quirúrgica ante una extracción multiorgánica: Amalia Garrido.
Técnicas de extracción multiorgánicas: J. M. G.

Protocolos de enfermería en la Unidad de Trasplantes de UCI: Trasplante Cardíaco.

M. Angeles Castro Mariscal. Ana Soucase Palmero
Enfermeras de la Unidad de Trasplantes de UCI

enfermería desarrolla un gran papel en la Unidad de Trasplantes de UCI con respecto al cuidado del paciente trasplantado de corazón. Nuestra intervención y protocolos de actuación en el postoperatorio inmediato y en los días siguientes al trasplante se han adaptado y mejorado desde que recibimos el primer trasplante Cardíaco en el año 1991.

Hasta ahora se han practicado 170 trasplantes Cardíacos en nuestro hospital y durante el año 2001 hemos recibido 18 en nuestra unidad.

La Unidad de Trasplantes de UCI está dotada de material y estructuras como un área estéril debido a la inmunosupresión que presentan los pacientes trasplantados, esto conlleva una cierta restricción en las entradas y salidas del personal y también de los materiales que necesitamos.

Durante toda la estancia del paciente deberemos tener presente que se trata de un enfermo inmunodeprimido y, por tanto mantendremos las medidas de aislamiento y asepsia necesarias.

A continuación, describiremos como recibimos al paciente trasplantado Cardíaco procedente de quirófano, las actuaciones de enfermería y el material necesario que deberemos tener preparado para tal fin. Más adelante explicaremos las pautas de actuación en el postoperatorio inmediato (primeras 24-48 horas) y hasta que sea dado de alta.

1.- Estado que presenta el paciente a su llegada:

- El enfermo nos llega todavía bajo efectos anestésicos y conectado a ventilación mecánica.
- Herida quirúrgica esternal media.
- Dos drenajes mediastínicos conectados a un Pleur-Evac y pinzados. En ocasiones uno de los drenajes es pleural.
- Una o dos arterias canalizadas. Normalmente se suele canalizar la arteria radial.
- Catéter en aurícula izquierda transtorácico para medir presiones.
- Catéter transtorácico en arteria pulmonar (solo excepcionalmente)
- Catéter venoso central en yugular ó subclavia. Este catéter será de doble luz.
- Una ó más vías periféricas.

- Electrocatéteres epicárdicos para conectar al generador externo de marcapasos. En ocasiones, el electrocatéter es endocavitario y conectado a un marcapasos interno.
- Sonda uretral.
- Bombas con aminas e inotrópicos en perfusión continua.

2.- Recursos:

Contaremos con dos tipos de recursos, materiales y humanos.

A.- Recursos humanos:

- Dos enfermeros/as.
- Un auxiliar de enfermería.
- Un médico intensivista.

B.- Recursos materiales: Para el ingreso deberemos tener preparado:

- Monitor con todos los parámetros que vamos a necesitar preparados y en ESPERA.
- Cables para registrar las siguientes constantes:
- Frecuencia Cardíaca: Un cable de F.C.
- Presión en aurícula izquierda: Un cable y un transductor de presiones
- Presión arterial cruenta: Un cable y un transductor de presiones
- Presión arterial incruenta: Cable y manguito de TA (medición automática). Tendremos preparada también una tablilla de mercurio y un manguito por si tenemos que medir la TA manualmente.
- Fonendoscopio (será de uso individual para cada paciente).
- Pulsioximetría continua: Sensor y cable.
- Respirador comprobado y preparado con parámetros prefijados según el paciente.
- Filtro antimicrobiano para conectar el respirador al tubo endotraqueal.
- Dos aspiradores:
  - Alto vacío para secreciones bronquiales.
  - Bajo vacío para conectar el Pleur-Evac.
- Sondas para aspiración de secreciones de varios calibres.
- Aguapar conectado a ambú con mascarilla.
- Tubo en T y Ventimask preparados.
- Tres palos de suero:
  - Uno preparado con banco de llaves y regleta para medición de PVC. Este se preparará con la sueroterapia indicada en el tratamiento protocolizado de ingreso.
  - Otro será para la infusión de aminas y estará preparado con banco de llaves pero, a diferencia del anterior no llevará llave de tres pasos en el extremo de la alargadera.

  - El tercer palo de suero será para los transductores de presiones.
- Cuatro bombas de infusión continua como mínimo:
  - Una bomba preparada con Cloruro Mórfico (según protocolo)
  - Dos bombas preparadas con Isoproterenol (Aleudrina) (s/protocolo)
  - Otra bomba preparada con Dopamina, Noradrenalina, etc. según la necesidad del paciente.
- Un urinómetro.
- Termómetro.
- Aparato para valoración rápida de glucemia (BM test)
- Electrocardiógrafo.
- Dos manguitos de presiones para los transductores.
- Venda para sujeción del tubo endotraqueal.
- Carro de curas.
- Jeringas y agujas.
- Botes para analítica de sangre, orina, hemocultivo, urocultivo, y cultivo de aspirado bronquial.
- Electrodos estériles.
- Un generador de marcapasos.

Actuaciones de enfermería

A.- Al ingreso en la unidad.

1. Conectar el tubo endotraqueal al respirador, poniendo el filtro antimicrobiano. Comprobaremos la fijación y el neumotaponamiento del tubo, así como la ventilación de ambos campos pulmonares mediante auscultación.
2. Conectamos los electrodos para monitorizar la Frecuencia Cardíaca.
3. El catéter de arteria lo conectamos al transductor de TA y calibramos.

   Conectaremos, a continuación el catéter de aurícula izquierda al transductor correspondiente y lo calibraremos.
4. La luz proximal del catéter venoso central lo conectaremos al banco de llaves para medir PVC y administrar la fluidoterapia y la medicación que corresponda en cada momento.
5. La luz distal la conectamos al banco de llaves de las aminas. En este banco de llaves no pondremos llave de tres pasos para evitar extracciones de sangre o administración directa de fármacos que producirían alteraciones en la velocidad de infusión de las aminas, con el consiguiente riesgo para la estabilidad de las constantes vitales del paciente y para el injerto.

   Este banco de llaves deberá estar totalmente purgado con la perfusión de Isoproterenol que teníamos preparada. Ambas perfusiones de Isoproterenol deberán estar conectadas en el banco de llaves lo más próximas posible una de la otra; la colocación más adecuada para que no peligre la estabilidad hemodinámica del paciente será en el extremo opuesto a la alargadera que

conecta con la vía del enfermo.

Debemos tener extrema precaución en el momento de desconectar las bombas de Aleudrina (Isoproterenol) que trae de quirófano y conectar las nuestras, esto no se puede hacer de forma brusca sino paulatinamente, es decir, una vez que ya están pasando nuestras aminas podremos desconectar las del quirófano. Así evitaremos bradicardias e hipotensiones innecesarias.

6. En las vías periféricas conectaremos sueros o hemoderivados según la situación hematológica del paciente.
7. Conectamos los electrocatéteres epicárdicos al cable bipolar del generador externo de electroestimulación. Comprobaremos su buen funcionamiento y lo dejamos conectado a demanda en 90 latidos/minuto.
8. Fijamos las conexiones de los drenajes con esparadrapo y conectamos el Pleur-Evac al aspirador de bajo vacío. A continuación, despinzamos los tubos mediastínicos y comprobamos su permeabilidad.
9. Conectar sonda urinaria al urinómetro.
10. Registro de constantes vitales: TA, FC, PAI, PVC, Sat. Hb O2 y drenajes
    - Cada 15 min. durante las 2-3 primeras horas.
    - Cada 30 min. en las siguientes 4-6 horas.
    - Horario cuando el enfermo se estabilice.
11. Anotaremos el débito del Pleur-Evac que traía el paciente a su llegada del quirófano.
12. Extracción para analíticas de sangre y orina:
    - Hemograma y Estudio de coagulación.
    - GUI, Creatinina, proteínas Totales, Calcio, Fósforo y Gasometría Arterial
    - Elemental de orina.
    - Cultivos se sangre, orina y aspirado bronquial.
    - Determinación rápida de glucemia (BM test) y anotar.
13. Se hará Rx de tórax y EKG.
14. Administración de fluidoterapia y medicación prescrita.
15. Mantendremos la cama semiincorporada para facilitar la evacuación de los drenajes. Es importante vigilar en todo momento que dichos drenajes estén permeables, si observamos que existe riesgo de que se coagulen procederemos a ordeñarlos y así extraer coágulos para evitar un taponamiento Cardíaco (sólo bajo indicación médica).
16. En todo momento extremaremos las medidas de asepsia y esterilidad que requieren estos pacientes.

B.- Postoperatorio inmediato.

Durante las primeras 24-48 horas de su estancia en UCI, enfermería deberá vigilar muy estrechamente al paciente trasplantado Cardíaco, así mantendremos:

- Vigilancia y registro de las constantes vitales cada 1-2 horas según la situación del paciente. Estaremos muy atentos ante cualquier alteración de las constan-

tes, ya que estas nos pondrán sobreaviso de posibles complicaciones:

  - Aumento de la FC y bajada de la TA: Mayor cantidad de sangrado.
  - Aumento de la PAI y de la PVC: Posibilidad de taponamiento Cardíaco.

- Vigilancia y registro permanente del débito y permeabilidad de los drenajes.
- Cuando el enfermo empiece a despertar le explicaremos que ya está operado, la Unidad donde se encuentra y quienes somos los que estamos a su alrededor para evitarle temores.
- Una vez que el paciente esté estabilizado, despierto y tenga fuerza inspiratoria, procederemos al destete colocando tubo en T al 40%. En este momento de la evolución vigilaremos: Sat. de O2, sudoración, cianosis, taquipnea, taquicardia,etc..

  Posteriormente, si el enfermo soporta bien el destete y previa consulta médica, se extubará, dejándole colocada una mascarilla de O2 al 40%.

- Tras la extubación y después de un tiempo prudencial, comenzaremos con la tolerancia hídrica.
- Lo antes posible se retirará la vía venosa central que trae del quirófano y se canalizará nueva vía central (siempre de doble luz).

  Al cambiar las perfusiones a la vía nueva, pondremos especial cuidado en ir haciéndolo paulatinamente y de manera que nunca esté ni un momento sin pasarle Aleudrina. No retiraremos la Aleudrina de la vía antigua hasta no estar seguros de que ya le está entrando por la vía nueva.

- Las vías periféricas se retirarán en cuanto no sean necesarias.
- Entre las 24 y 48 horas se retira el catéter de aurícula Izquierda. Tras su retirada es importante vigilar más exhaustivamente el débito y la calidad de los drenajes mediastínicos. Un aumento del sangrado nos indicaría que se ha producido una fuga sanguínea al retirar el catéter.
- A continuación, y si persiste la estabilidad podremos retirar el catéter arterial.
- Dentro de las 24 horas siguientes a la retirada del catéter de aurícula y tras comprobar que no ha aumentado el sangrado, se retirarán los drenajes mediastínicos .
- Tendremos presente al retirar cualquier catéter o drenaje que siempre se mandarán las puntas a cultivar.
- Observaremos el estado de la herida y curaremos siempre que el apósito esté manchado o en mal estado y cada 24 horas, así como las vías y drenajes.
- A las pocas horas de retirar los drenajes el paciente se podrá sentar.
- Para proteger el esternón de una dehiscencia colocamos un arnés o sujeción esternal. Tendremos mucho cuidado de no poner al paciente en decúbito lateral.
- Comenzaremos fisioterapia respiratoria incentiva precozmente y si es necesario (según Rx de tórax) la completaremos con el humectador, que siempre irá relleno con agua estéril (nunca del grifo).

- Para prevenir infecciones respiratorias (Aspergilus), administramos desde el día del ingreso hasta el alta aerosolterapia con Anfotericina B, cada 24 horas y durante 15 minutos.
- Siempre prestaremos especial atención a la información y al apoyo psicológico que, tanto el paciente como su familia necesite, despejando sus dudas y escuchando sus inquietudes para tratar de disipar miedos y angustias innecesarias.

C.- A partir de las 48 horas

- Si el enfermo continúa estable tomaremos las constantes vitales cada dos horas.
- Una vez retirados los drenajes mediastínicos instaremos al paciente a que colabore en la movilización precoz y lo animaremos a sentarse mañana y tarde.
- Realizaremos EKG diario.
- Vigilancia de la eliminación: estreñimiento, control de diuresis, tanto si está sondado como si orina espontáneamente.
- Corresponde a enfermería llevar un seguimiento del patrón nutricional, es decir, si tolera o no la dieta y si le apetece. Es importante que el paciente esté bien nutrido, por consiguiente ofreceremos suplementos alimenticios si observamos que tiene poco apetito.
- En estos pacientes, dada su situación de inmunodepresión, es primordial seguir unas pautas de higiene adecuadas y un especial cuidado de la piel y mucosas. Utilizarán siempre agua embotellada, tanto para beber como para el aseo de dental después de cada comida. Las prótesis dentales se lavarán y enjuagarán también con agua embotellada, nunca del grifo.
- Continuaremos las curas de la herida quirúrgica y vías cada 24-48 horas.
- Cambiaremos todos los sistemas de suero y bancos de llaves cada 72 horas.
- Ante la más mínima sospecha de infección realizaremos todas las analíticas y cultivos necesarios, ya que cualquier infección por leve que nos parezca puede ser mortal para estos pacientes.
- Por último, insistiremos en la distracción del paciente, proporcionándole aquello que más le entretenga y haga que el tiempo se le pase más rápido.

Papel de enfermería en los cuidados a pacientes sometidos a trasplante de médula osea.

Francisco José Pineda Balbuena
Unidad de Trasplante de Médula Osea D.U.E. - U.T.M.O.

Introducción

Ni que decir tiene, la labor tan importante que enfermería desempeña en la sanidad, labor que se vio incrementada cuando a finales de la década de los ochenta, se crea en nuestra ciudad y más concretamente en nuestro hospital, la Unidad de Trasplante de Médula Ósea.

Si bien los comienzos fueron titubeantes, en los últimos años, la investigación de las enfermedades hematológicas, su desarrollo y pautas de tratamiento, han evolucionado enormemente, experimentando un auge espectacular. En la actualidad, gracias al trasplante de M.O., se han abierto nuevas expectativas de vida para todos aquellos pacientes afectos tanto de Leucemia y linfomas, neoplasias no hematológicas y de algunas enfermedades autoinmunes.

Fases del T.M.O. y planes de cuidados

Se puede decir que existen tres fases bien diferenciadas:

1ª . - Fase pre-T.M.O.

En ella se encuadra el Ttº de acondicionamiento, el cual tiene como misión acondicionar la M.O. par su posterior trasplante. Este tratamiento se realiza bien con quimioterapia o bien con radio-quimioterapia, según las necesidades de cada paciente. Transcurre desde el día de ingreso hasta el día de la infusión de la médula (a la que denominamos día cero.

2ª . - Fase de T.M.O.

Esta transcurre desde el día cero, hasta el día de alta. Este período puede oscilar entre 16 y 20 días dependiendo de cada caso. Es la fase más crítica hematológicamente hablando, ya que el paciente entrará durante 12 - 15 días en una aplasia medular severa, con todo lo que ello conlleva.

3ª . - Fase post-T.M.O.

Esta fase se sabe cuando empieza, es decir, el día del alta hospitalaria, pero no cuando termina, por que eso dependerá de la evolución que tenga cada paciente de su enfermedad, al cual se le hará un seguimiento en las consultas externas de hematología y en la unidad de día.

Desde el punto de vista de los cuidados de enfermería que se desarrollan en la Unidad de Trasplante nos interesan las dos primeras fases, ya que en ellas cubriremos las siguientes necesidades:

1. - Necesidad psicológica y de autoestima

Esta está implícita en ambas, pues como ya sabemos, el paciente llega con ansiedad, miedo, y a veces con cierta depresión.

Por tanto nuestra misión irá encaminada a:

- Proporcionar confort, bienestar y seguridad al paciente.
- Presentarse el personal de cada turno.
- Explicar de la manera más clara posible, normas y rutinas de la unidad y de las habitaciones (timbres, luces, ect.)
- Intentar contactar en el paciente y tratarlo de manera cariñosa y positiva.
- Proporcionarle tranquilidad y comodidad, así como un ambiente apacible.
- Escuchar atentamente sus problemas.
- Explicar, siempre que el paciente lo solicite, el procedimiento o técnica que se le va a realizar
- Ayudarle a controlar la alopecia.
- Comentar las posibles reacciones emocionales, tristeza, depresión, etc., animándole a expresar sus sentimientos.
- Ayudar al paciente a identificar oportunidades de desarrollo personal cuando se incorpore a su vida normal.
- Ayudarle y asesorarle si es necesario, en su higiene personal y su presencia.
- Transmitir empatía y reconocer su dolor.
- Tranquilizarle explicándole que lo que le está pasando está justificado en la búsqueda de un buen fin.
- Enseñarle a vivir con su nuevo aspecto y con sus nuevos accesorios (catéter, bombas de perfusión, etc.)
- Valorar la conveniencia de contactar con personal especializado de apoyo en estos trastornos.

2. - Necesidad nutricional

Esta se crea a consecuencia del tratamiento de acondicionamiento con fármacos neoplásicos y/o sesiones de radioterapia, que le provocarán al paciente, falta de apetito, nauseas y vómitos, por lo que nuestro objetivo debe ir encaminado a que el paciente mantenga un buen estado nutricional. Para ello, debemos proceder a lo siguiente:

- Controlar la ingesta e identificar las causas de disminución del apetito.
- Intentar, en la medida de lo posible, variar la dieta contactando con el servicio de dietética, ya que son alimentos que deben ir embasados y pasteurizados, dificultando su variedad.

- Conseguir que la comida venga con una buena presentación en aspecto y calidad, para hacerla más apetecible.
- Convencerlo de la necesidad de administrarle nutrición parenteral, explicándole su conveniencia.
- Educar al paciente para conseguir una buena higiene bucal, indicando cómo, cuando y con qué.
- Proporcionarle medicación antiemética, así como controlar cantidad y aspecto del vómito y apuntarlo en la gráfica.

3. - Necesidad de reposo-sueño

A consecuencia del estrés, del cambio de hábitos y de la disminución de la actividad física, el paciente puede ver alterado su patrón de sueño y descanso, por lo que nuestro objetivo debe ir encaminado a fomentar que duerma y descanse. Para ello, debemos seguir las siguientes pautas:

- Crear un ambiente adecuado, reduciendo luces y ruidos innecesarios.
- Proporcionar buena temperatura en la habitación.
- Limitar intervenciones que interrumpan el sueño.
- Respetar hábitos del paciente inductores del sueño. Radio, T.V., lectura, etc.
- Evitar que duerman en exceso durante el día.
- Valorar la necesidad de administrarle medicación ansiolítica o inductoras del sueño si así lo requiriese.

4. - Necesidad de control de infecciones

Surge esta necesidad debido a una mayor vulnerabilidad inmunológica del paciente, por lo que nuestro objetivo es el de prevenir al paciente de posibles infecciones, y en caso que aparezcan, detectarlas a tiempo para que sean tratadas con la mayor celeridad.

Para ello es necesario fomentar:

a) Actividades sanitarias
   - El baño: diario y salidas de la unidad.
   - Aseo personal: lavado de manos, genitales y periné.
   - Higiene bucal: enjuagues con clorexidina y fluconazol.

b) Actividades físicas
   - Fisioterapia respiratoria con espirómetro, que le movilizará la mucosidad y le prevendrá de infecciones respiratorias.
   - Ejercicio físico moderado.

c) Cuidados del catéter

   El más utilizado es el de Hickman, que es un acceso venoso central, que permite la correcta administración de diversos tipos de líquidos (citostático, N.T.P., sueroterapia, etc.) a la vez que la extracción de muestras sanguíneas.

Su colocación supone para el paciente una gran liberación, facilitándole la administración de los líquidos necesarios durante el trasplante y la extracción de sangre para las asiduas analíticas. Y para el personal de enfermería supone en primer lugar la tranquilidad dada su durabilidad, de la correcta administración de los tratamientos, el alto volumen de perfusión que admite (600 ml./minuto) y la fácil extracción de muestras sanguíneas; y en segundo lugar, la ardua labor de cuidar que dicha durabilidad sea efectiva, previniendo cualquier tipo de infecciones, tomando las medidas oportunas, siendo estas las siguientes:

¨ Extracción de hemocultivos

Es el primer control microbiológico con carácter preventivo, para descartar cualquier posible contaminación patógena en el proceso de instauración.

¨ Curas protocolizadas

Se realizan a diario después del baño del paciente, y consiste en:

- Lavado de ambos puntos (tunelización e inserción) con una solución de bicarbonato 1/6 M.
- Secado exhaustivo con gasa estéril de ambas zonas.
- Aplicación de solución yodada.

¨ Cultivos

Se realizan cuando las zonas tratadas aparecen con signos de infección. En el caso de ser positivos estos, se procederá con tratamiento antibiótico específico.

Conclusiones

Después de todo lo expuesto, se comprueba que enfermería no solo desarrolla un papel importante en los cuidados de los pacientes trasplantados, sino que nos atreveríamos a decir, que ejerce un papel imprescindible, ya que realiza una amplia gama de cuidados integrales, que van desde el propiamente sanitario, hasta el psicológico y social.

La infección por citomegalovirus en el transplante hepático

Mónica Enríquez Macias, Julián Garrido Nieto, Francisco Javier López Vega, Manuel Montes Vázquez, Joaquín Ramos Solís, Mª Eugenia Viñuela González

enfermería de Trasplante Hepático.

Introducción

El CMV, es un herpes virus con un ADN de doble hélice y de cápside icosaédrica, constituido por 162 capsómeros. Se distingue fundamentalmente de otros herpes virus por:

1. Origina el efecto citopático de forma lenta
2. Determina además de las inclusiones nucleares otras citoplasmáticas.
3. Posee individualidad antigénica.
4. Motiva una patología particular y bien diferenciada de los demás herpes virus.
5. Es el herpes virus de mayor tamaño.

La infección por CMV es muy frecuente en la población general, en la que cursa de forma benigna y asintomática en la mayoría de los casos y rara vez provocando enfermedad.

Tras la infección aguda, el CMV permanece en estado latente durante años sin producir enfermedad a no ser que se reactive debido a cualquier situación que provoque inmunosupresión en el huésped, ya que su mecanismo de transmisión se basa en el contacto celular y su extensión es sistémica, siendo el único mecanismo de defensa del organismo contra él la inmunidad celular.

Por tanto, nos encontramos ante el microorganismo oportunista considerado la primera causa de infección y morbimortalidad en pacientes con TOH, con especial peligrosidad en los primeros cuatro meses postrasplante (coincidiendo con el mayor grado de inmunosupresión).

Epidemiología

La infección por CMV en pacientes con TOH se puede producir de forma:

- Primaria: Ocurre en receptores seronegativos pretrasplante.
- Secundaria: Ocurre en receptores seropositivos pretrasplante y se puede deber a:
  - Reactivación del virus latente.
  - Reinfección por un nuevo virus externo.

En el TOH las principales fuentes de infección son:

¨ El órgano donante.

¨ Hemoderivados

Patogenia

El CMV, de por sí, ha sido relacionado con un efecto inmunosupresor sobre el huésped, pero existen otros factores que influyen directamente sobre la reactivación viral:

1. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR, hay que distinguir entre:
   - Globulinas poli y monoclonales antilinfocito (OKT3). Escaso sobre la infección activa.
   - Ciclosporina. mínimo efecto sobre la reactivación pero bloquea eficazmente los mecanismos de control del huésped sobre la infección.
2. TIPO DE INFECCIÓN:
   - Primaria: Al no existir mecanismos de control, se relaciona con manifestaciones más graves de la enfermedad.
   - Secundaria: La inmunidad adquirida favorece el control de la replicación del CMV, lo que se relaciona con manifestaciones menos graves de la enfermedad.

En relación con la inmunodepresión de pacientes trasplantados con riesgo de contraer infección primaria, existe controversia entre si la afectación funcional que puede producir el CMV sobre el injerto se puede considerar rechazo o si el rechazo puede desencadenar una primoinfección por CMV, estableciéndose un círculo vicioso.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la infección por CMV en TOH son:

- síndrome febril prolongado: Acompañado de malestar general, artralgias y alteraciones analíticas (leucopenia, trombopenia y aumento de transaminasas).
- Neumonitis por CMV: De peor pronóstico con fiebre, tos improductiva y disnea progresiva.
- Hepatitis por CMV: Suele cursar de forma leve o moderada.
- Afectación gastrointestinal: Colitis, gastritis y esofagítis con hemorragias, perforación y disfagia.
- Corioretinitis: De manifestación más tardía.
- Enfermedad diseminada: Cuando existe afectación de dos o más órganos.

Prevención

Puede llevarse a cabo mediante tres medidas esenciales, las cuáles no son definitivas:

- selección de órganos y hemoderivados seronegativos para el CMV, lo cual no siempre se puede hacer aunque sería de eficacia absoluta
- Inmunización pasiva, Con elevadas dosis de inmunoglobulinas anti-CMV.
- Tratamiento con Ganciclovir, disminuye la frecuencia de la enfermedad en TOH.

Diagnóstico

Se realiza mediante técnicas de detección de antígenos víricos y de hibridación del ADN, lo que permite un diagnóstico precoz con una elevada sensibilidad y especificidad.

El método puede ser mediante:

1. VIREMIA (especificar: shell-vial, cultivo positivo de sangre o ambos).
2. ANTIGENEMIA: indicar el título de antigenemia, ej. : 10 células infectadas.
3. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA o BAJA.
4. BIOPSIA.
5. CLÍNICO: Cuando solamente existan datos clínicos atribuibles a CMV, pero sin ningún otro dato complementario (viremia, antigenemia, endoscopia digestiva, biopsia…) positivo o realizado.

Tratamiento

- Ganciclovir:

  Tiene un efecto virustático sobre el CMV EN FASE DE REPLICACIÓN.
  Es muy eficaz en el tratamiento de la retinitis y las afectaciones gastrointestinales.
  Su uso en combinación con altas dosis de inmunoglobulinas mejora el pronóstico de la neumonitis por CMV.

- Dosis:
  1. Ganciclovir iv 5 mg/kg/12h a todos los pacientes ingresados (ls dosis se ajustará en caso de insuficiencia renal), durante un mínimo de siete días y siempre hasta la negativización de la antigemia o la reducción a niveles inferiores a 25 PMN por cada 105 en receptores seropositivos.
  2. Ganciclovir oral 2000 mg/8 h a todos los pacientes ambulatorios durante un mínimo de dos semanas y siempre hasta la negativización de la antigemia o la reducción a niveles inferiores a 25 PMN por cada 105 en los receptores seropositivos.

¨ Foscarnet Sódico:

Su elevada nefrotoxicidad constituye un serio handicap a la hora de aplicarlo en pacientes inmunodeprimidos con ciclosporina (también nefrotóxica).

Clasificación de riesgo

1. ALTO RIESGO

   R (-) / D (+) . . . . .MÁS RIESGO (INFECCIÓN PRIMARIA)

   R (+) / OKT3

2. MODERADO

   R (+) / D(-) . . . . . .REACTIVACIÓN

   R (+) / D(+) . . . . .REACTIVACIÓN / REINFECCIÓN

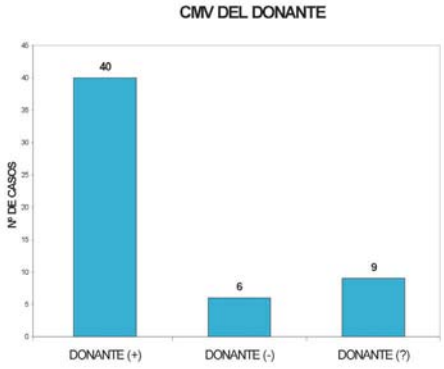
3. BAJO RIESGO

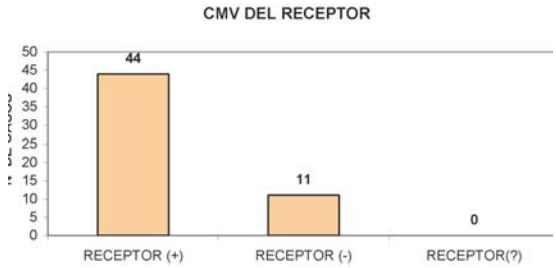
   R (-) / D(-)

Bibliografía:

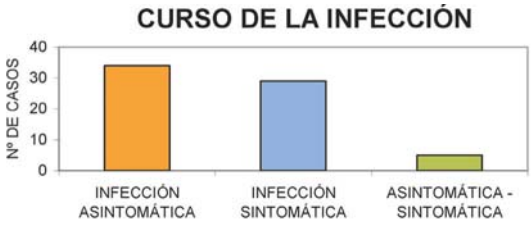
- Revisión de 260 casos clínicos de pacientes tratados en nuestra unidad.
- "Infección por CMV en paciente con T.O.H.". José Miguel Cisneros. . Unidad de enfermedades infecciosas del H.U. Virgen del Rocío.
- "Infecciones virales en el receptor de un trasplante de órgano sólido". M. Asunción Moreno. Servicio de enfermedades infecciosas Hospital Clinc de Barcelona. 1997.
- "Prevención de la infección y enfermedad por Citomegalovirus en el paciente con trasplante". José Miguel Cisneros y Jerónimo Pachón. Unidad de enfermedades infecciosas del H.U. Virgen del Rocío.
- "Citomegalovirus". Harrison, vol. II.

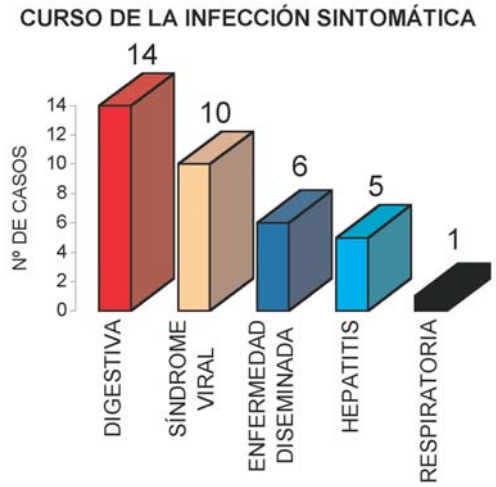
DIAGNOSTICO	OBJETIVOS	ACTIVIDADES DE ENFERMERÍA
1. Intolerancia a la actividad relacionada con debilidad generalizada. *2. Nutrición alterada, déficit de los requerimientos fisiológicos relacionados con anorexia.* *3. Alteración potencial de la integridad de piel y mucosas(aftas bucales) relacionadas con: inmovilidad, desnutrición e infección por CMV.* *4. Patrón ventilatorio ineficaz relacionado con disnea por neumonitis.* *5. Potencial de infección relacionada con inmunosupresores.* *6. síndrome febril relacionado con infección por CMV.* *7. Nauseas y disfagias relacionadas con infección por CMV.* *8. Alteración del patrón de eliminación (colitis) relacionada con infección por CMV.*	*1. El paciente incrementará las actividades progresivamente.* *2. El paciente ingerirá los nutrientes requeridos. Disminución de la debilidad física.* *3. Piel y mucosa permanecerán intactas.* *4. Disminución de la disnea. Ausencia de ruidos respiratorios.* *5. No desarrollará sobreinfecciones.* *6. El paciente no manifestará signos ni síntomas febriles.* *7. Disminución de la sensación de nauseas y disfagia.* *8. El paciente mantendrá un patrón de eliminación adecuado.*	*1. Reiniciar la actividad progresivamente.* *2. Evaluar ingesta de nutrientes. Vigilar ingesta dieta equilibrada.* *3. Evaluación diaria para la detección de alteraciones. Dieta fácil masticación. Higiene de piel y mucosas (aseo bucal).* *4. Paciente en posición Fowler alta. Estimular tos y expectoración. Fisioterapia respiratoria.* *5. Vigilar signos de infección. Técnicas estériles en procedimientos invasivos. Cuidado de posibles puntos de entrada de infección (drenajes, vía venosa...).* *6. Antitérmicos. Hemocultivos si temperatura mayor de 38º.* *7. Antieméticos. Dieta de fácil masticación.* *8. Dieta astringente. Antidiarreicos y reguladores transitointestinal. Vigilancia del número y características de posiciones.*


CMV DEL DONANTE
Nº DE CASOS
40
6
9
DONANTE (+)
DONANTE (-)
DONANTE (?)


CMV DEL RECEPTOR
44
11
0
RECEPTOR (+)
RECEPTOR (-)
RECEPTOR(?)

CLASIFICACIÓN DE RIESGO
Nº DE CASOS
ALTO RIESGO
RIESGO MODERADO
BAJO RIESGO
NO CLASIFICABLE
Serie1
30
16
0
9


CURSO DE LA INFECCIÓN
Nº DE CASOS
INFECCIÓN ASINTOMÁTICA
INFECCIÓN SINTOMÁTICA
ASINTOMÁTICA - SINTOMÁTICA


CURSO DE LA INFECCIÓN SINTOMÁTICA
Nº DE CASOS
14
10
6
5
1
DIGESTIVA
SÍNDROME VIRAL
ENFERMEDAD DISEMINADA
HEPATITIS
RESPIRATORIA

Trasplantes de Islotes. Alternativa de tratamiento en la Diabetes Mellitus tipo 1

D. Acosta Delgado y M.A. Martínez-Brocca
Servicio de Endocrinología

Se estima que para el año 2010, el número de personas con diabetes puede ascender a 350 millones y las complicaciones crónicas pueden afectar al 5 - 10% de estos pacientes

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró que la Terapia Intensiva condicionó una reducción en torno al 50% de complicaciones microangiopáticas oculares, renales y neurológicas a través de la consecución de un mejor control metabólico. Es por ello por lo que cualquier procedimiento que ayude a mejorar la situación metabólica ha de ser considerado como alternativa terapéutica, sentando siempre sus indicaciones y limitaciones.

Junto a la mayor implicación y mejor adiestramiento de los pacientes en el cuidado de su enfermedad, la introducción de los análogos de insulina rápida (Insulina Lispro, Isulina Asp-B-28), los análogos de insulina retardada (Insulina Glargina, Insulina Detemir) y la administración de insulina por vías alternativas (insulina inhalada), una alternativa terapéutica en la diabetes la constituyen el trasplante de páncreas y el de islotes pancreáticos.

A.- El Trasplante de Páncreas (TP) se aplicó por primera vez en 1966 . En sus inicios tanto el porcentaje de supervivencia del injerto como del receptor eran bajos, lo cual supuso que se realizaran pocos trasplantes. Es un tratamiento complejo que se aplica generalmente asociado al trasplante de riñón, lo cual indica que el paciente se encuentra en una situación Clínica delicada. No es de extrañar que los primeros resultados no fueran muy alentadores, llegándose a generar una fuerte polémica sobre la propia eficacia del tratamiento.

Unos 35 años después de que se realizara el primer trasplante de páncreas, se han realizado más de 14.000 trasplantes, siendo la evolución espectacularmente positiva, alcanzándose según el último Registro Internacional de Trasplante de páncreas (IPTR) alrededor de 3409 trasplantes simultáneos de riñón y páncreas entre 1994 y 1998, con una supervivencia del paciente, del injerto renal y del injerto pancreático del 94, 90 y 83% respectivamente.

En la actualidad, en base a los resultados obtenidos, el trasplante combinado de riñón y páncreas debe considerarse la mejor opción de tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia renal crónica terminal que no tengan criterios médicos que contraindiquen este tratamiento. Pero todavía el TP tiene una importante morbilidad en términos de riesgo quirúrgico y costo.

B.- El Trasplante de Islotes (TI) ofrece una serie de ventajas en comparación con el tras-

plante de páncreas tales como ser más simple y menos costoso, la mínima morbilidad del procedimiento, su realización en régimen ambulatorio o la facilidad para realizar repetidos trasplantes.

Por otro lado el TI pretende soslayar el tratamiento inmunosupresor, para lo cual se están diseñando estrategias tales como la encapsulación de los islotes o la modificación de las características inmunogénicas de los islotes trasplantados, de tal manera que si se evitase el riesgo del tratamiento inmunosupresor, sería Clínica y éticamente aceptable llevar a cabo el trasplante de islotes en fases iniciales de la enfermedad, con la finalidad de restaurar la normoglucemia y evitar así el desarrollo de las complicaciones.

Claramente los riesgos asociados al trasplante de islotes deben ser mucho menores que los riesgos de vivir con diabetes. Por esa razón, pacientes con diabetes muy lábil, con hipoglucemias inadvertidas o hipoglucemias severas de repetición, serían los candidatos a considerar esta medida de tratamiento.

Los islotes pancreáticos fueron descritos inicialmente por Paul Langerhans en 1869 en Berlín . Fue en 1892 cuando Minkowsky realizó un trasplante autólogo de un fragmento pancreático en un perro con intención de tratar la diabetes .

Diez años más tarde, Ssobolew propuso la idea de separar el tejido pancreático insular del tejido exocrino pancreático antes de realizar el trasplante , pero no fue hasta 1964 cuando se describió el primer método para aislar islotes mediante disección manual con microscopio . Esta técnica inicial conseguía la obtención de pocos islotes, pero con el uso de la colagenasa, que dispersaba los fragmentos pancreáticos, los resultados fueron mejorando .

Posteriormente se ha desarrollado un método de digestión automatizada y de filtración para aislar islotes , lo cual ha mejorado mucho los resultados.

La mejora en la obtención de islotes pancreáticos dio lugar a que el trasplante de islotes como alternativa terapéutica de la diabetes mellitus adquiriese la atención de la comunidad científica, siendo a principio de la década de 1970 cuando Lacy et al demuestra la eficacia del trasplante de islotes para el tratamiento de la hiperglucemia en roedores , constituyendo una de las más atractivas formas de tratamiento de la diabetes.

Entre la década de los 70 y 80 han sido muchos los intentos de aplicar este tratamiento a pacientes diabéticos, no habiéndose visto buenos resultados. Ha sido en los años 90 cuando se publican algunos buenos resultados, observando cómo los receptores no necesitaban insulina tras un año después del trasplante . Usando este mismo criterio, el ITR (Islet Transplant Registry) estimaba en 1996 que sólo el 6% de los islotes trasplantados entre 1990 y 1995 conseguían dichos resultados, es decir mantener al receptor sin insulina un año después del trasplante.

En los últimos años, el ITR recoge que únicamente el 8% han sido capaces de mantener insulín-independencia tras un año del trasplante. Pero dicha situación se ha visto modificada sustancialmente en el año 2000: Shapiro et al publican que 7 de siete pacientes trasplantados que recibieron una media de 800.000 islotes por paciente, implantados en el hígado a través de punción en la vena porta, mantenían glucemias, hemoglobina glicada normales y una insulín-independencia del 100% al año de seguimiento . Para lograr la independencia de la insulina exógena, 6 pacientes requirieron una segunda infu-

sión de islotes entre 14 y 70 días tras el trasplante inicial, y otro paciente aún precisó un tercer trasplante.

La clave de estos importantes resultados está en el trasplante de islotes de muy alta calidad realizado en el menor tiempo posible después de haber sido extraídos del cadáver donante, minimizando el tiempo de isquemia fría y trasplantando los islotes inmediatamente después del aislamiento, así como en la modificación de la terapia inmunosupresora, que incluye la eliminación de los glucocorticoides y la combinación de bajas dosis de tacrolimus, sirolimus y daclizumab - un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-2 -, lo que se conoce actualmente como el "Protocolo Edmonton".

Una revisión posterior de un grupo de pacientes sometido a TI mediante el Protocolo Edmonton recoge resultados del seguimiento de 12 pacientes con un tiempo medio de seguimiento de 10 meses y un período máximo de seguimiento de 20 meses. Tras la administración de 9000 Equivalentes de Islotes (IE) por kilo de peso, cuatro pacientes normalizaron su glucemia, cinco presentaron una tolerancia anormal a la glucosa y tres desarrollaron una diabetes post-trasplante de islotes .

Lo positivo de esto resultados es que el grupo de pacientes previo al trasplante tenían una diabetes mellitus inestable, con control metabólico dificultoso, con hipoglucemias inadvertidas y episodios hipoglucémicos de repetición, cosa que se solucionó tras el trasplante de islotes. Los pacientes que seguían teniendo una diabetes mellitus en el pos-trasplante tenían una situación metabólica estable, persistiendo en ellos una aceptable producción de insulina endógena.

El efecto adverso más serio que se observó fue un incremento de creatinina en pacientes que tenían una insuficiencia renal moderada previa.

Estos resultados han dado lugar a que se diseñe un ensayo multicéntrico internacional con la finalidad de constatar dichos resultados.

Actualmente, el TI sólo puede ser considerado como alternativa terapéutica dentro de protocolos de investigación bien diseñados y sometidos a medidas estrictas de control, las cuáles deben darse antes de la preparación de los islotes que van a ser trasplantados así como en el seguimiento una vez realizado el trasplante. Así, los criterios de control de calidad de los islotes son los siguientes:

1. Cantidad de islotes:

   • Contaje de 'Equivalentes de Islotes', que consiste en contar islotes con diámetros de 150 mm

   • Valoración del volumen de islotes. El peso medio de un páncreas humano es de 70 grs, y contiene entre 0,3 - 1,5 millones de islotes de un diámetro medio de 150 mm, lo cual corresponde al 0,5 - 4% del volumen pancreático total . En ausencia de resistencia insulinica significativa, derivadas de inmunosupresión (ciclosporina, glucocorticoides, etc, aproximadamente unos 300.000 islotes (3500 / kilo de peso del receptor) han de ser trasplantados intra-portalmente para conseguir insulin-independencia y la casi normalización metabólica . Sin embargo, los islotes trasplantados en pacientes con diabetes mellitus insulín-dependiente deben afrontar un medio de hiperglucemia, con el efecto glucotóxico ya conocido, de resistencia insulínica y de microangiopatía, así como se ha de contemplar

la recurrencia del daño autoinmune. Por ello, no es de extrañar que se necesiten al menos 6.000 islotes por kilo de peso del receptor para conseguir insulin-independencia .

2. Pureza de los islotes:

   El trasplante de islotes altamente purificados debe mejorar la seguridad, reducir al mínimo la inmunogenicidad lo que secundariamente incrementará la supervivencia del islote. El trasplante de islotes no purificados ha dado malos resultados en general y ha condicionado casos de hipertensión portal severa, así como casos de muerte tras el autotrasplante de islotes no purificados. Por ello, sólo se han de trasplantar islotes altamente purificados, en los que la masa de islotes constituye más del 80% del contenido tisular trasplantado. A gran escala, la centrifugación de gradiente continuo a través de medios específicamente diseñados en un separador celular, es en este momento la técnica preferida para una purificación rápida, efectiva y reproductible de islotes humanos . La pureza del islote puede ser determinada de muchas maneras, tales como la tinción con dithizona, la ratio insulina/amilasa en el medio así como técnicas automatizadas que utilizan tinciones específicas o anticuerpos monoclonales.

3. Viabilidad del islote y función endocrina

   La viabilidad del islote y su función son dos aspectos críticos que van a determinar el resultado del trasplante, y dependen de muchos factores:

   • Daños estructurales de la célula b: Por inmunidad celular, inmunidad humoral (anticuerpos contrainsulares ICAs, Anticuerpos Contrainsulares fijadores de complemento CF-ICAs, Anticuerpos contra la superficie de célula Beta ICSA, Anticuerpos Contrainsulares 64 kDa y 37 kDa, Anticuerpos Anti-Decarboxilasa del Acido Glutámico Anti-GAD, Anticuerpos AntiGangliósido).

   • Factores que afectan a la secreción insulínica.

   • Anticuerpos Antiinsulina.

   • Insulín-resistencia asociada a Diabetes mellitus tipo I (incremento en la producción hepática de glucosa, incremento de hormonas contrainsulares, anormalidades en la oxidación lipídica, gluco-toxicidad, incremento del Polipéptido Amiloide Insular).

   • Efectos poco conocidos de la implantación insular heterotópica. Los métodos in vitro incluyen valoraciones morfológicas con el microscopio óptico y electrónico, medidas fluorométricas de integridad de membrana, tests colorimétricos de función mitocondrial y medidas de liberación de insulina ante distintos estímulos así como sistemas de incubación estática o con perfusión continua. La viabilidad del islote puede ser evaluada rápidamente antes del trasplante usando un método fluorométrico que distingue las células vivas (teñidas en verde) y las muertas (teñidas de rojo) .

   Pero los islotes no sólo deben ser viables sino deben ser también capaces de responder adecuadamente a concentraciones cambiantes de glucosa. Así, las técnicas in vitro para la valoración de la secreción insulínica utiliza la perifusión de islotes con medios enriquecidos en glucosa, midiendo insulina a concentraciones cambiantes de glucosa . Sin embargo, la liberación de insulina in vitro no siempre

predice el resultado del trasplante, pudiendo haber una función in vivo algo mejor que la comprobada in vitro . Probablemente el mejor índice de viabilidad del islote a largo plazo venga determinada por su capacidad de soportar la dificultad que supone la implantación en un lugar ectópico de un receptor diabético hasta que se complete su revascularización y revierta la diabetes. Es por ello por lo que una manera de valorar la viabilidad del islote es a través de trasplantar alicuotas en animales diabéticos (ratones o ratas atímicos, incapaces de rechazar el xenotrasplante.

4. Esterilidad del islote El donante debe ser evaluado inicialmente para anticuerpos contra Hepatitis A, B y C, VIH y citomegalovirus. Los islotes que vayan a ser trasplantados deben estar libres de bacterias, especialmente cuando se utiliza un medio de cultivo, ya que se puede amplificar la contaminación microbiana y tener consecuencias graves, sobre todo en un paciente sometido a tratamiento inmunosupresor. Se ha visto que hasta un 42% de los páncreas de donantes tienen un bajo nivel de contaminación bacteriana, generalmente bacterias gram-positivas, y un 15% tiene contaminación por hongos . Durante el proceso de aislamiento del islote, el 97% de estos contaminantes puede ser eliminado, pero pueden introducirse algunos organismos ambientales, especialmente hongos, siendo necesario tomar medidas rigurosas para asegurar que los islotes trasplantados tengan altos estándares de pureza, viabilidad y esterilidad.

A la vista de los resultados del TI mediante el Protocolo Edmonton, ¿cuáles serían los aspectos a tener en cuenta para mejorar los resultados del TI?

a) Rapidez en el aislamiento y trasplante: El tiempo de isquemia fría del islote es crítica para su viabilidad posterior en el post-trasplante.
b) Inmunosupresión: Tanto los corticoides como el tacrolimus tienen un efecto negativo sobre la función y la supervivencia de la célula beta. Es probable que estos dos fármacos más la ciclosporina, que se utilizaban de forma habitual en regímenes terapéuticos previos, fuesen los culpables del fallo insular, especialmente cuando se sabe que estos fármacos adquieren altas concentraciones en hígado - lugar donde se implantan los islotes- tras la administración oral de los mismos. Si bien el régimen de inmunosupresión de Edmonton es menos nefrotóxico que el protocolo standard, donde se usa ciclosporina y altas dosis de tacrolimus, incluso pequeñas dosis de tacrolimus tienen efecto nefrotóxico. Es por ello por lo que sería atractivo el desarrollo de regímenes inmunosupresores libres de calcioneurina-inhibidores. El uso de sirolimus sin ciclosporina ni corticoides puede inducir dislipemia, pero menos severa, y generalmente se manifiesta en cifras elevadas de colesterol, sin incrementar los triglicéridos. Por otro lado, el riesgo de ulceras bucales con sirolimus puede reducirse usando tabletas más que la preparación líquida, y reduciendo los niveles iniciales a conseguir con este inmunosupresor.
c) Técnica quirúrgica: Las complicaciones relacionadas con la embolización portal pueden evitarse infundiendo los islotes en la rama portal principal, evitando la canalización de las ramas periféricas. El uso de un tapón sólido de agente trombostático más que una preparación licuada puede reducir el riesgo de trombosis de las ramas periféricas. Por otro lado, el uso de pequeñas dosis de heparina reduce el riesgo de hemorragia en la superficie hepática.

¿Cuáles son las principales dificultades a que se enfrenta el TI y cuáles son las perspectivas de futuro?.

Los motivos del lento progreso incluyen limitaciones de carácter científico y técnico.

Una de las dificultades es el propio proceso de aislamiento de islotes, la limitada disponibilidad de órganos y la pérdida de islotes tras el trasplante, ya sea por fracaso primario del trasplante, por rechazo o por recurrencia del proceso inmune. Entre los aspectos no exclusivamente científicos están las necesidades de infraestructura y recursos humanos. Es preciso contar con un Laboratorio especializado que cumpla las condiciones del Good Medical Practice (GMP), para garantizar que los islotes cumplan criterios de esterilidad y la falta de toxicidad exigidas para tratamientos en humanos.

Pero sobre todo, lo que los resultados de Edmonton sitúan en primer plano es un problema largamente anticipado: la enorme desproporción entre donantes y potenciales receptores. Se requerirá una gran fuente de islotes pancreáticos para extender su aplicación a nuestra población creciente de diabéticos. Para intentar solucionar este problema se han diseñado diferentes estrategias:

1. Xenotrasplante La posibilidad de utilizar diferentes animales como donantes, como el cerdo, permitiría contar con una fuente alternativa de órganos. No obstante, existe evidencia de que islotes pancreáticos de cerdo producen retrovirus endógeno porcino (PERV) y que pueden infectar tanto células humanas en cultivo como diversos tejidos en ratones trasplantados con inmunodeficiencia combinada severa . Aunque una revisión reciente de 160 pacientes expuestos a diferentes tejidos porcinos no detectó infección por PERV en ninguno de ellos , la preocupación de la transmisión viral entre diferentes especies, unido a la necesidad de una terapia inmunosupresora efectiva, limita la expansión del xenotrasplante.
2. Factores de crecimiento asociados al islote Aunque durante décadas las células del islote pancreático se han considerado células altamente diferenciadas, incapaces de proliferar, estudios recientes demuestran que la célula b puede proliferar en respuesta a diferentes estímulos fisiológicos y fisiopatológicos. Además, se demuestra la existencia de "neogénesis de los islotes", un fenómeno de diferenciación y crecimiento de islotes nuevos a partir de células del ducto, que ocurre tanto en la vida fetal como en la adulta. Inversamente, la masa total de células b puede disminuir bajo diferentes circunstancias (hipoglucemia mantenida, toxinas como la estreptozocina, citoquinas como la interleukina-1 o en el ataque autoinmune que ocurre en la DM tipo 1), que modifican la tasa de muerte celular. La regulación de la proliferación y de la muerte celular constituye un campo activo de investigación pues supone incrementar la masa de islotes pancreáticos y secundariamente su función en el trasplante.

Existen diferentes factores de crecimiento, de naturaleza peptídica, que han demostrado su capacidad para aumentar la masa de islotes pancreáticos in vitro, antes del trasplante, o in vivo, tras el trasplante. Actualmente se trabaja intensamente para lograr vectores seguros, necesarios para el transporte de estos factores reguladores al islote humano in vivo, que en última instancia incrementen la masa de los islotes y su función.

- Proteína relacionada con la PTH (PTHrp)

  La PTHrp se identificó en la década de los 80 como el factor responsable de la hipercalcemia tumoral. Estudios posteriores demostraron que este péptido se expresaba normalmente en casi todos los tejidos del organismo, incluyen-

do los cuatro tipos de células endocrinas de los islotes (células a, b, d y secretoras de polipéptido pancreático). La presencia de receptores para PTHrp en las células b hace suponer una acción autocrina y/o paracrina de este péptido. Para conocer su función en el islote se han desarrollado modelos transgénicos animales en los que se produce una sobreexpresión de PTHrp en las células b . Estos ratones transgénicos se caracterizan fenotípicamente por presentar hiperinsulinemia e hipoglucemia basal y postprandial así como una hiperplasia de las células del islote. Este incremento en la masa del islote parece ser el resultado de una disminución en la tasa de muerte celular y/o un incremento de la neogénesis, más que la consecuencia de una mayor proliferación de células b .

- Lactógeno placentario (PL). El PL se ha implicado como el factor responsable del aumento de la masa de islotes y de su función durante la gestación. El incremento en la masa de islotes en los ratones transgénicos que sobreexpresan PL parece secundario a un aumento en la proliferación de células b y en menor medida a una hipertrofia de las mismas .
- Factor de crecimiento del hepatocito (HGF). El HGF es un factor derivado del mesénquima que ha demostrado su acción mitogénica, morfogénica y antiapoptótica en múltiples tejidos del organismo. El HGF y su receptor tienen una distribución amplia en todo el organismo, incluido el islote pancreático. El diseño de ratones transgénicos que sobreexpresan HGF en el islote demostró un incremento en el tamaño del islote y en el número de células b que, a diferencia de lo que ocurre en el ratón RIP-PTHrp, se debe fundamentalmente a un aumento en la tasa de proliferación celular. Tras ser trasplantados en ratones diabéticos post-estreptozotocina, los islotes transgénicos demuestran una función superior a la de los islotes normales, en términos de normalización de glucemia basal y de tolerancia a la sobrecarga intraperitoneal de glucosa . Estas acciones favorables del injerto de islotes transgénicos pueden resultar de diversos mecanismos: mayor tasa de proliferación celular in vivo, mayor secreción de insulina y/o efecto anti-apoptótico del HGF en el islote.
- Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) I y II. Tanto el IGF-I como el IGF-II reducen la tasa de apoptosis en el islote de la rata y promueven la síntesis de DNA en la célula b fetal humana. IGF-I puede jugar un papel predominante en el desarrollo y regeneración pancreáticos; IGF-II podría regular el crecimiento y diferenciación del islote. La sobreexpresión de IGF-II, utilizando modelos transgénicos, produce un incremento en la masa de islotes e hiperinsulinemia pero también insulinrresistencia y franca diabetes . Su mecanismo fisiopatológico permanece aún por establecer.
- Otros, como el péptido similar al glucagón, la exendina o la betacelulina.

3. Células madre pluripotenciales. Recientemente se ha descrito la capacidad de las stem-cell embrionarias para diferenciarse en clones celulares con capacidad para producir insulina; el implante de estas células en el bazo de animales con diabetes inducida por estreptozotocina permite corregir la hiperglucemia . El uso de células derivadas de stem-cells embrionarias abre nuevas posibilidades en el trasplante tisular como terapia en la diabetes. Sin embargo, quedan cuestiones importantes por aclarar, como el potencial desarrollo tumoral de estos clones y el rechazo inmune.

4. líneas celulares no-b. Diferentes investigadores han establecido la utilidad de la terapia génica para la producción de insulina en células no-b que puedan servir como sustitutos del islote en el trasplante . La principal ventaja de estas líneas celulares consiste en que teóricamente pueden crecer de forma ilimitada, lo que supondría una fuente mucho más rentable de células susceptibles de ser trasplantadas. Los tejidos candidatos incluyen las células madre hematopoyéticas, el hígado, el músculo, la hipófisis, los fibroblastos o las glándulas exocrinas del tracto gastrointestinal. Los avances en biología molecular permiten ya la síntesis y producción de insulina por estas células. La principal limitación consiste en conseguir que su función esté mediada por reguladores fisiológicos como la glucosa, un aspecto fundamental de la fisiología de la célula b, así como en garantizar la estabilidad genotípica y fenotípica de estas células post-trasplante.

Pero ¿cuáles van a ser los resultados a largo plazo? ¿ cuáles pueden ser los efectos negativos de la inmunosupresión?

En el Meeting de la American Diabetes Association de junio del 2000 se comunicaron los resultados de dos pequeños grupos de pacientes sometido uno a alotrasplante y otro a autotrasplante, observando una aceptable funcionalidad de los islotes tras 9 y 12 años de seguimiento respectivamente

En los próximos años se irán conociendo resultados de diversos grupos integrados en el Immune Tolerance Network y podremos ir sabiendo si la funcionalidad a largo plazo de los islotes puede verse afectada por un rechazo tardío del aloinjerto por un ataque autoinmune de los islotes trasplantados. Podremos ir conociendo si el fallo de la secreción de glucagón durante episodios de hipoglucemia puede tener un efecto importante, así como si otros sitios de implantación - tales como el propio páncreas - tienen que ser considerados como alternativas al hígado.

Se estima que un páncreas sano tiene aproximadamente 1 millón de islotes. La eficacia en el aislamiento de islotes se va incrementando progresivamente. Existen datos de autotrasplante de islotes en pacientes tras haber sufrido una pancreatectomía indicando que la implantación de 300.000 islotes mantiene insulín-independencia durante un período de más de dos años en el 75% de los pacientes aproximadamente .

Conclusiones

Con los datos con los que hoy contamos, ¿el trasplante de islotes es una realidad o una fantasía?

La realidad es que los datos más recientes muestran un logro importante con el trasplante de islotes, habiéndose dado un paso de gigante. La selección de los pacientes candidatos va a ser sin duda una de las más importantes dificultades. Sin duda, la severidad de la diabetes y sus complicaciones, especialmente la inestabilidad metabólica con alto riesgo de hipoglucemia severa recurrente a pesar de tratamiento óptimo, será uno de los criterios.

Parece claro que el TI muestra un claro beneficio para aquellos pacientes con diabetes inestable, con episodios de hipoglucemia inadvertida o con control metabólico pésimo e imposible de mejorar con diversos regímenes terapéuticos. En estos pacientes debidamente bien seleccionados, el TI puede constituir una muy buena alternativa de trata-

miento clara. Pero habrá que plantearse si no es más eficaz la indicación del trasplante en períodos más precoces de la enfermedad,donde haya mayor estabilidad metabólica, en pacientes sin complicaciones microvasculares. Por otro lado, si bien el planteamiento inicial es el tratar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1, este aspecto puede cambiar con relativa rapidez, dada la morbilidad que tiene el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

En los próximos años será el equilibrio entre la oferta y la demanda lo que permita que el trasplante de islotes se convierta en una opción terapéutica adecuada en pacientes con diabetes.

Bibliografía

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329: 977 - 986.
2. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al. Allotransplantation of the of the páncreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 1967; 61:827
3. Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen. Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inauguraldissertation, Medizinische Fakultät, Friedrich-Wilhelm-Universität Berlin, 1869.
4. Minkowski O. Weitere Mittheilungen über den diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Berl Klin Wochenschr 1892; 29: 90 - 3
5. Ssobolew LW. Zur normalen und pathologischen. Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. Virch Arch Pathol Anat 1902; 168: 91-128.
6. Hellerström C. A method for microdissection of intac pancreatic islets of mammals. Acta Endocrinol 1964; 122.
7. Lacy PE, Kostianovsky M. Method for isolation of intact islet of Langerhans from the rat páncreas. Diabetes 1967; 16: 35.
8. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH et al. Automated method for the isolation of human pancreatic islet. Diabetes 1988; 37: 413 - 20.
9. Ballinger WF, Lacy PE. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. Surgery 1972; 72: 175 - 86.
10. Warnock GL, Kneteman NM Ryan EA, Ravinovitch A, Rajote RV. Long-term follow-up after transplantation of insulin-producing pancreatic islets into patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetología 1992; 35: 89 - 95.
11. Hering BJ, Brendel MD, Schultz AO, Schultz B, Bretzel RG, eds. International Islet Transplant Registry newsletter nº 7. Deccember 1996. (Giessen, Germany: Justus -Liebig - University of Giesesen)
12. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA et al. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free-immunosuppresive regimen. N Eng J Med 2000; 343: 230 - 8.
13. Ryan EA, LakeyJRT, Rajotte RV et al. Clinical Outcomes and Insulin Secretion after Islet Transplantation With the Edmonton Protocol. Diabetes 2001; 50: 710 - 719.
14. Bretzel RG, Alejandro R, Hering BJ et al. Clinical islet Transplantation: guidelines for islet quality control. Transplant Proc 1994; 26: 388 - 92.
15. Pyzdrowski KL, Kendall DM, Halter JB et al. Preserved insulin secretion and insulin independence in recipients of islet autografts. N Eng J Med 1992; 327: 271 - 3.
16. Bretzel RG, Hering BJ, Brandhorst D et al. Insulin independence in type I diabetes achieved by intraportal transplantation of purified pancreatic islets. Diabetología 1994; 37 (Suppl. 1): A38.
17. London NJM, Robertson GSM,Chadwick DR et al. Purification of human pancreatic islets by large-scale continuous density gradient centrifugation. Horm Metab Res 1993; 25: 61.
18. London NJM, Contractor H, Lake SP et al. A microfluorometric viability assay for isolated human and rat islets of Langerhans. Diabetes Res 1989; 12: 141 - 9.
19. Warnock GL, Ellis D, Rajotte RV et al. Studies of the isolation and viability of human islets of Langerhans. Transplantation 1988; 45: 957 - 63.
20. Socci C, Davalli AM, Vignali A et al. Evidence of in vivo human islet graft function despite a weak response to in vitro function. Transplant Proc 1992; 24: 3056 - 7.
21. Lake SP, Chamberlain J, Bassett PD et al. Successful reversal of diabetes in nude rats by transplantation of isolated adult human islet of Langerhans. Diabetes 1989; 38: 244 - 8.
22. Scharp DW, Lacy PE, McLear M et al. The bioburden of 590 consecutive human pancreata for islet transplant research. Transplant Proc 1992; 24: 974 - 5.

Aspergilosis Nosocomial

José Miguel Cisneros Herreros, Elías Cañas García-Otero y Máximo Bernabéu Wittel

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Índice:

1. Características microbiológicas
2. Características clínicas
   2.1. Formas clínicas
      2.1.1 Aspergilosis inmunoalérgicas
      2.1.2 Aspergilosis de colonización
      2.1.3 Aspergilosis invasora
   2.2. Diagnóstico de la aspergilosis invasora
      2.2.1. Criterios diagnósticos de la aspergilosis invasora
   2.3. Pronóstico de la aspergilosis invasora
3. Características epidemiológicas de la aspergilosis invasora
   3.1. Fuentes de infección
   3.2. Mecanismos de transmisión
   3.3. Pacientes y áreas de riesgo
   3.4. Prevención
      3.4.1. Educación del personal sanitario y vigilancia de la infección
      3.4.2. Interrupción de la transmisión de esporas de Aspergillus spp.
         3.4.2.1. Planificación de nuevas unidades o remodelación de unidades antiguas, especializadas en el cuidado de los pacientes de alto riesgo de aspergilosis invasora
         3.4.2.2. Planificación de nuevas unidades o remodelación de unidades antiguas, especializadas en el cuidado de los pacientes de riesgo intermedio de aspergilosis invasora
         3.4.2.3. Medidas recomendadas para hospitales sin casos de aspergilosis invasora nosocomial
         3.4.2.4. Medidas a seguir si se produce un caso de aspergilosis invasora nosocomial
      3.4.3. Modificación de los factores del huésped
4. Bibliografía

1. Características microbiológicas

El género Aspergillus comprende más de 500 especies de distribución universal, de las que solo unas pocas como Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. niger, A. terreus, A. glaucus, A. versicolor, A. nidulans y A. ustus son las responsables de la aspergilosis invasora (AI) en el hombre. Entre ellas A. fumigatus es la causa del 90% de los casos de AI y es por lo tanto, la especie de mayor interés clínico y también la mejor conocida por lo que en adelante nos referiremos principalmente a ella [1,2]. La identificación de la especie se realiza por la morfología característica de los conidios y conidióforos de cada especie en el cultivo. Esta identificación morfológica ha sido mejorada por la caracterización bioquímica y molecular de cada cepa mediante el estudio de los metabolitos secundarios y las secuencias específicas de DNA.

Un vez confirmada la especie, el análisis molecular del aislado tiene un extraordinario interés epidemiológico pues permite establecer con precisión si dos cepas, por ejemplo una muestra obtenida del cultivo de esputo y otra del cultivo ambiental de una habitación son idénticas o no lo son. El análisis mediante patrones de hibridación obtenidos con secuencias repetidas de DNA y; el estudio de polimorfismos microsatélites son, los métodos más útiles para el estudio molecular de A. fumigatus, por su mayor poder de discriminación y reproducibilidad.

A. fumigatus es una especie termofílica, crece muy rápido a temperaturas de 55ºC y sobrevive a 70ºC, su desarrollo se favorece en condiciones de humedad elevada. Su nicho ecológico natural es la tierra, y crece en los residuos orgánicos, principalmente vegetales, calentados por la fermentación bacteriana. A. fumigatus es una especie muy ubicua, con una gran capacidad de transmisión aérea por los conidios (esporas asexuadas). La esporulación es muy abundante, cada cabeza de conidios libera al ambiente miles de esporas que se diseminan con facilidad por las corrientes de aire. Estudios ambientales indican que el hombre puede inhalar cientos de conidios al día [1].

A. fumigatus es un microorganismo oportunista que precisa de un huésped inmunodeprimido para causar la AI. Pero tiene varios mecanismos de patogenicidad que lo diferencian de otras especies: capacidad para crecer a 37ºC; mayor velocidad de crecimiento; y las esporas son muy resistentes al medio ambiente y de tamaño tan pequeño (3-5 mm) que pueden alcanzar los alveolos pulmonares con facilidad. Otros factores menos conocidos son las adesinas que facilitan la interacción con las células del huésped; los pigmentos que inhiben la fagocitosis de los conidios; la gliotoxina que induce la apoptosis en los macrófagos e inhibe la fagocitosis por los macrófagos; y las enzimas que promueven la colonización y el daño de la mucosa pulmonar [1]. Entre todos explican porqué A. fumigatus es la especie más importante de la AI.

2. características clínicas

A. fumigatus, además de la AI, es la causa de las aspergilosis inmunoalérgicas y de las aspergilosis de colonización en pacientes inmunocompetentes. Aunque es la AI la que nos interesa en este documento, nos referiremos brevemente a los otros síndromes por la importancia de distinguir entre ellos y la AI, cuando se aisla A. fumigatus en una muestra Clínica.

2.1. Formas clínicas

2.1.1. Aspergilosis inmunoalérgicas

Comprende el asma aspergilar, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la bronquiolitis alérgica extrínseca. Tienen en común que las esporas de A.fumigatus al ser inhaladas desencadenan reacciones de hipersensibilidad que son los responsables de los síntomas respiratorios. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica y en la alveolitis alérgica extrínseca existen además infiltrados en la radiografía de tórax, por lo que estas enfermedades pueden confundirse con la AI. Los antecedentes de asma bronquial y de exposición al alérgeno, la eosinofilia en sangre periférica y, la ausencia de inmunosupresión son las claves para diferenciarlas de la AI.

2.1.2. Aspergilosis de colonización

Se caracterizan porque los conidios de A. fumigatus llegan a la cavidad pulmonar (generalmente cavernas tuberculosas inactivas) o a los senos paranasales, germinan y desarrollan una masa micelial (bola fúngica) que coloniza las paredes de la cavidad sin causar invasión.

2.1.3. Aspergilosis invasora

La AI es la manifestación más grave de la infección por A. fumigatus, afortunadamente es una enfermedad rara que afecta casi exclusivamente a pacientes inmunodeprimidos. La neumonía es la presentación Clínica más común de la AI, con más del 90% de frecuencia. La rinosinusitis, la traqueobronquitis, la afectación cutánea, la endocarditis, la endoftalmitis, y la enfermedad diseminada, son manifestaciones poco frecuentes [1,3,4]. En pacientes inmunocompetentes la infección por Aspergillus puede ocasionar AI asociada a cuerpos extraños y materiales protésicos como endoftalmitis, infección de los injertos cutáneos del tratamiento de las quemaduras, y endocarditis sobre válvula protésica.

La incidencia de AI varía según el tipo de paciente inmunodeprimido como se recoge en la tabla I. En ella se incluyen tanto la AI nosocomial como la comunitaria, diferenciación que como veremos resulta con frecuencia difícil. La aparición de brotes de AI nosocomial explica las diferencias en la incidencia de AI entre centros que atienden a pacientes similares.

Tabla I. Incidencia de aspergilosis invasora en diferentes tipos de pacientes inmunodeprimidos [1].

Tipo de paciente	Rango (%)
Trasplante alogénico de progenitores de células hematopoyéticas	4-9
Trasplante autólogo de progenitores de células hematopoyéticas	0.5-6
Leucemia aguda	5-24
Trasplante de pulmón	19-26#
Trasplante de riñón, corazón e hígado	0,5-10
Sida	1-12
Enfermedad granulomatosa crónica	25-40
Inmunodeficiencia congénita combinada grave	3.5
Quemados	1-7
Lupus eritematoso sistémico	1

****La diferenciación entre colonización y enfermedad es difícil en este grupo de pacientes.***

El riesgo para desarrollar la AI está estrechamente relacionado con la situación inmune y con el grado de exposición ambiental del paciente. En los pacientes con leucemia aguda el riesgo se centra en la fase tardía de la neutropenia postquimioterapia, después de los primeros 12 días de neutropenia. En los receptores de trasplante el período de máximo riesgo sigue al tratamiento de los episodios de rechazo con bolos de corticoides y de la enfermedad injerto contra huésped en los receptores de progenitores de células hematopoyéticas. Los pacientes con sida tienen riesgo de AI cuando el número de linfocitos CD4 es inferior a 50 mm3, especialmente si reciben tratamiento con corticoides y/o presentan neutropenia. En los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica la situación de riesgo dura toda la vida.

En el Hospital Universitario Virgen del Rocío, la incidencia de AI en los programas de trasplante de órgano sólido está recogida en la tabla II.

Tabla II. Incidencia de aspergilosis invasora en receptores de trasplante de órgano sólido en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Trasplante	Período	Nº trasplantes	Casos AI (%)	Ref.
Hepático	1991-98	209	5 (2.3)	5
Cardiaco	1991-96	69	2 (2,8)	6
Renal	1989-90 y 1995-98	220	0	7

AI: Aspergilosis invasora

El período de incubación de la AI es muy variable, desde pocos días hasta semanas, y está condicionado por el grado de inmunosupresión del huésped, y en menor medida por el inóculo, la localización y la especie de Aspergillus. Estos factores determinan también la forma de presentación Clínica y la velocidad de progresión de la AI, que va desde la neumonía difusa y bilateral, de progresión rápida e invariablemente fatal, propia de los pacientes hematológicos con neutropenia profunda; hasta formas focales de presentación subaguda-crónica de curso indolente, en pacientes menos debilitados. La amplia variabilidad del período de incubación es una dificultad para establecer con precisión el lugar de adquisición de la AI: nosocomial vs. comunitaria. En general se acepta como AI nosocomial la que se produce después de 48 h de ingreso y los síntomas y signos no estaban presentes al ingreso del paciente en el hospital.

La neumonía por Aspergillus spp. no tiene manifestaciones clínicas patognomónicas que la diferencien de la causada por otros microorganismos, excepto la expectoración hemoptóica que es más común que en la neumonía por Aspergillus spp. (54% vs 6%, $p<0.05$). En la TABLA III se recogen las principales características clínicas de la neumonía por Aspergillus spp. en receptores de trasplante Cardíaco [8].

Tabla III. características clínicas de la neumonía por Aspergillus en receptores de trasplante Cardíaco [8].

Características (n=13 episodios)	(Frecuencia %)
Días postrasplante (media [Rango])	36 [19-139]
Días de evolución de los síntomas	2 [2-16]
Fiebre	(69)
Tos	(69)
Disnea	(62)
Dolor costal	(54)
Expectoración hemoptóica*	(54)

**p < 0.05 comparada con las otras etiologías.*

La aspergilosis cerebral ocurre en el 14% de los casos de AI, casi siempre como manifestación de la enfermedad diseminada en pacientes hematológicos. En estos casos el curso es rápido e invariablemente fatal [9].

La endocarditis es una forma poco común de AI que se presenta en forma de enfermedad diseminada en el paciente inmunodeprimido o bien, como endocarditis protésica en el paciente inmunocompetente. La incidencia estimada de endocarditis protésica por Aspergillus spp. es de 6 casos por 10.000 reemplazos valvulares. En este caso el mecanismo patogénico de la enfermedad es la contaminación de la prótesis durante la producción, el almacenaje o más frecuentemente, la contaminación intraoperatoria. La endocarditis protésica en pacientes inmunocompetentes es por lo tanto una infección nosocomial por infracción grave de las medidas de seguridad en el procesamiento o almacenaje de la prótesis o en el mantenimiento de la bioseguridad del quirófano. La evolución natural de esta enfermedad es hacia la disfunción valvular y la insuficiencia Cardíaca, y el pronóstico es muy grave. El diagnóstico precoz y la sustitución valvular inmediata son la única posibilidad de curación. Se han descrito otras formas de infección quirúrgica de la AI, relacionadas con la implantación de prótesis o bien de un órgano, como el trasplante hepático, la endoftalmitis y la infección de los injertos cutáneos.

2.2. Diagnóstico de la aspergilosis invasora.

El diagnóstico precoz de la AI es difícil, porque las manifestaciones clínicas son generalmente inespecíficas y ocurren en pacientes muy complejos, con múltiples posibilidades diagnósticas. En pacientes de riesgo de AI, con manifestaciones clínicas compatibles y con radiografía de tórax normal o no diagnóstica, se debe realizar una Tomografía computadorizada (TC) de tórax de alta resolución. La TC es más sensible para la detección de lesiones pulmonares características como los nódulos, el signo del halo y la cavitación, que establecen el diagnóstico presuntivo de AI, y permite decidir la mejor técnica para la toma de muestras, iniciar el tratamiento antifúngico y valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico [8,10]. Para el diagnóstico de la AI pulmonar, la broncoscopia con lavado broncoalveolar es el procedimiento de elección, excepto en las lesiones nodulares en las que la punción percutánea guiada por TC es la mejor técnica. Las muestras obtenidas deben ser procesadas para microscopía, cultivo y estudio histopatológico. La microscopía aumenta la rentabilidad del cultivo en un 15%-20%, especialmente en pacientes con tratamiento previo y, sobre todo, permite el diagnóstico en pocos minutos [11]. El cul-

tivo es necesario para la identificación de la especie de Aspergillus y, cuando sea preciso, para el estudio molecular del aislado con fines epidemiológicos. El aislamiento de Aspergillus spp. en las secreciones respiratorias no establece el diagnóstico de AI, al ser un colonizante ocasional de las superficies cutáneo-mucosas, pero se asocia con ella en una proporción que varía desde el 72% en los pacientes con trasplante de progenitores de células hematopoyéticas o neutropenia; el 56% en los receptores de trasplante de órgano sólido; el 63% en los pacientes en tratamiento esteroideo; y el 14% en los pacientes con infección por el VIH [12]. La rentabilidad de los hemocultivos en el diagnóstico de la AI es prácticamente nula, incluso en pacientes con endocarditis.

La aplicación de las técnicas de serología, esencialmente la determinación de antígenos de Aspergillus, y de la PCR al diagnóstico de la AI están en fase de investigación Clínica [13].

2..2.1. Criterios diagnósticos de la aspergilosis invasora [14]

Diagnóstico definitivo de AI si cumple alguno de los siguientes criterios:

- Evidencia histológica de la invasión del tejido pulmonar por las hifas septadas con ramificaciones a 45 º con o sin aislamiento de Aspergillus spp. en el cultivo de la misma muestra.
- Aislamiento de Aspergillus spp. en muestras estériles

Diagnóstico probable de AI: si cumple alguno de los siguientes criterios:

- Pacientes con trasplante de progenitores de células hematopoyéticas o neoplasia hematológica y neutropenia reciente con al menos uno de los siguientes:
  - Lesiones pulmonares en la TC con signo del halo positivo o cavitación
  - Nuevas lesiones pulmonares en la Radiología con cultivo o citología del esputo o del lavado broncoalveolar positivos para Aspergillus spp
- Otros pacientes inmunodeprimidos en riesgo de AI con nuevos infiltrados pulmonares con dos esputos o un lavado broncoalveolar positivos para Aspergillus spp por cultivo o citología.

2.3. Pronóstico de la aspergilosis invasora

La AI es una infección muy grave, con una mortalidad superior al 50% aunque con grandes variaciones dependiendo del tipo de huésped y de la forma de presentación focal vs. diseminada y, aguda vs. crónica. La mortalidad de la AI pulmonar en los receptores de trasplante Cardíaco es del 50%, del 70% en el trasplante renal, del 77% en el pulmonar y del 92% en el hepático [1]. A.fumigatus es un factor independiente de mal pronóstico en los receptores de trasplante Cardíaco con neumonía, y también la etiología con mayor mortalidad [8].

En los pacientes con AI pulmonar son factores de mal pronóstico la neutropenia mantenida, la recaída de la leucemia, la persistencia de la inmunosupresión, la neumonía con afectación bilateral, la hemoptisis grave, la demora del tratamiento antifúngico, las dosis bajas de anfotericina B, la ausencia de niveles plasmáticos de itraconazol y la disfunción

del injerto en los receptores de trasplante hepático [1,15]. La sensibilidad de Aspergillus a la anfotericina puede convertirse en un factor pronóstico importante de la AI, si se confirman los datos de un estudio en el cual la mortalidad de los pacientes con AI con resistencia in vitro a la anfotericina (MIC >2 mg/l) fue del 96% (22 de 23) comparada con mortalidad nula en los casos sensibles a la misma (6 de 6) [16].

3. características epidemiológicas de la aspergilosis invasora.

3.1. Fuentes de infección

A.fumigatus es un microrganismo tan ubicuo, que es fácil encontrarlo en cualquier lugar. Las bodegas, los sótanos, las cuevas, los gallineros, las macetas y las plantas, especialmente las de marihuana, las especies como la pimienta, los excrementos de las aves y las maderas húmedas son fuentes clásicas de A. fumigatus.. Durante las obras de construcción y de renovación de los hospitales se ha demostrado el incremento de la contaminación ambiental por esporas de Aspergillus spp. y también de los casos de AI nosocomial. Desde cualquiera de estas fuentes las corriente de aire forman aerosoles con las esporas de Aspergillus y las diseminan por el suelo y por otras superficies, pudiendo alcanzar los alveolos pulmonares. Estudios ambientales indican que el hombre puede inhalar diariamente cientos de esporas de Aspergillus, que son fácilmente eliminadas por el sistema inmune, pero que pueden ocasionar AI en los pacientes inmunodeprimidos [1-2].

La investigación del nivel de contaminación ambiental en el hospital demuestra la presencia permanente de conidios de A.fumigatus en bajas concentraciones (<50 conidios/m3) en áreas convencionales, mientras que el aislamiento de A.fumigatus es inusual en las habitaciones con flujo laminar. La utilidad de la determinación de la contaminación ambiental en la prevención de la AI no está establecida, porque no se sabe cual es la concentración de conidios por encima de la cual aumenta el riesgo de AI. Se han empleado diversos métodos para medir el nivel de contaminación ambiental por A. fumigatus: cultivos de los equipos de filtración del aire, cultivos por contacto de los suelos y de las paredes, cultivos por sedimentación y, cultivos volumétricos de aire. AI. Los métodos de muestreo con aparatos volumétricos de impacto son los preferidos porque pueden medir las esporas suspendidas que son teóricamente las de mayor riesgo y, porque sus resultados son cuantificables y permiten comparar la eficacia de las medidas de control [1].

3.2. Mecanismos de transmisión

Existen tres mecanismos de transmisión de A.fumigatus al hombre. El más importante es la inhalación de las esporas suspendidas en el aire y también es el más difícil de controlar, porque solo es posible descontaminar de Aspergillus áreas limitadas. La contaminación directa del lecho quirúrgico durante la intervención es un mecanismo de transmisión de Aspergillus spp. mucho menos frecuente, pero de gravísimas consecuencias en la cirugía protésica. El tercer mecanismo, exclusivo de los receptores de trasplante, principalmente pulmonar, se produce mediante la transmisión a través del injerto colonizado o con infección subclínica por Aspergillus spp. [17].

La mayoría de las AI se presentan como casos aislados, pero se han descrito brotes de

adquisición nosocomial relacionados con las obras en el hospital [18]. La epidemiología molecular es imprescindible para el esclarecimiento de estos brotes, ya que solo mediante la comparación genética de los aislamientos clínicos y ambientales es posible la confirmación del origen y la aplicación de las medidas de control específicas [19]. La demostración del origen de un brote de AI no es fácil, especialmente en áreas de hospitalización no protegidas. Primero porque en ellas el nivel de contaminación ambiental por hongos es elevado, y es difícil encontrar la cepa responsable de la enfermedad entre decenas de cepas y especies diferentes y; en segundo lugar porque la contaminación ambiental por Aspergillus es dinámica y con frecuencia transitoria por lo que cuando se diagnostican los casos puede haber desaparecido la contaminación ambiental que los causó.

La transmisión de persona a persona de Aspergillus spp. es anecdótica, como demuestra que sólo se ha descrito un caso por este mecanismo de transmisión, en el cual una madre que padecía aspergilosis broncopulmonar alérgica transmitió Aspergillus spp. a su hija, receptora de un trasplante renal, que desarrolló una AI [20].

3.3. Pacientes y áreas de riesgo

Neutrófilos, monocitos y macrófagos constituyen el sistema defensivo fundamental frente a la infección por Aspergillus. La inmunidad humoral tiene un papel poco relevante. Los macrófagos capturan y destruyen las esporas que llegan al tracto respiratorio mientras que los neutrófilos y los monocitos se encargan de las hifas. Por eso la quimioterapia y los corticoides, que reducen intensamente la cantidad y la capacidad funcional de estas células, son los principales factores de riesgo para la infección por Aspergillus, de tal forma que los primeros casos de AI se describieron en los años 50 coincidiendo con la introducción de los corticoides y la quimioterapia [1].

Desde entonces la AI es cada vez más frecuente, y en la última década ha aumentado 14 veces según datos de estudios necrópsicos, porque los pacientes de riesgo son cada vez más numerosos [21]. El grupo de riesgo más importante lo componen los pacientes con inmunodeficiencias adquiridas: receptores de trasplante de progenitores de células hematopoyéticas, pacientes con cáncer y quimioterapia, receptores de trasplante de órgano sólido, pacientes con sida, grandes quemados y pacientes con conectivopatías y enfermedades autoinmunes en tratamiento con fármacos inmunosupresores. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas principalmente la enfermedad granulomatosa crónica, constituyen un pequeño número. Un tercer grupo de pacientes de riesgo de AI, está formado por los pacientes quirúrgicos con implantación de material protésico, independientemente de su situación inmune. El ejemplo más conocido de AI quirúrgica es la endocarditis protésica, pero también se ha descrito la AI por infección del lecho quirúrgico durante el acto quirúrgico en los receptores de trasplante hepático y pulmonar; en intervenciones neuroquirúrgicas y ortopédicas con colocación de material protésico.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de AI es la intensidad (<100 mm^{-3} PMN) y la duración (>14 días) de la neutropenia. Otros factores de riesgo son la quimioterapia de inducción en los pacientes con leucemia aguda; la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en los receptores de progenitores de células hematopoyéticas; los

bolos de esteroides y el tratamiento del rechazo con OKT3 en los receptores de trasplante de órgano sólido y; la insuficiencia renal y la disfunción del injerto en el trasplante hepático [15,22,23].

Clasificación de los pacientes según la intensidad del riesgo para el desarrollo de aspergilosis invasora nosocomial (AIN) [24,25]:

a. Pacientes de alto riesgo:

   • Receptores de trasplante alogénico de progenitores de células hematopoyéticas durante la fase de aplasia postrasplante hasta el prendimiento, que habitualmente se extiende desde el día 0 hasta la 2-4ª semana postrasplante.

   • Pacientes con cualquier patología que desarrollan neutropenia profunda (<100 neutrófilos durante más de 7 días) o neutropenia prolongada (<1.000 neutrófilos durante más de 14 días). Esta circunstancia puede ocurrir tras la quimioterapia intensiva para el tratamiento de la leucemia y más rara vez del linfoma.

b. Pacientes de riesgo intermedio:

   • Receptores de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos durante la fase de aplasia medular.

   • Pacientes con leucemia o linfomas que reciben quimioterapia intensiva durante la fase de neutropenia.

   • Receptores de trasplante de órgano sólido durante la intervención y en las 2 semanas que siguen al tratamiento del rechazo con bolos de esteroides y/o con OKT3.

   • Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana muy avanzada, con menos de 50 CD4/mm3 si están en tratamiento esteroideo y/o presentan neutropenia.

   • Pacientes con implantación de prótesis cardíacas, neuroquirúrgicas y ortopédicas, el riesgo dura mientras la herida quirúrgica está abierta.

Clasificación de las áreas de hospitalización según el riesgo de desarrollo de AI son:

a. Áreas de alto riesgo. Son las Áreas en las que están hospitalizados los pacientes de alto riesgo, definidos previamente.

b. Áreas de riesgo intermedio. Son las áreas en las que están hospitalizados o son atendidos los pacientes de riesgo intermedio definidos previamente, incluidos para los pacientes de riesgo quirúrgico los quirófanos en los que se realice cirugía con implantación de próstesis cardíacas, neuroquirúrgicas y traumatológicas y, los quirófanos en los que se realicen trasplantes de órgano sólido, principalmente de pulmón y hepático.

3.4. Prevención

La prevención de la AI en los pacientes de riesgo se ha abordado de tres maneras diferentes: 1) reduciendo el principal factor de riesgo exógeno: la exposición a las esporas de Aspergillus; 2) controlando los principales factores de riesgo intrínsecos: la neutropenia; los corticoides y los inmunosupresores y; 3) administrando antifúngicos profilácticos.

Las siguientes medidas para la prevención y control de la AIN se basan en las recomendaciones realizadas por el CDC, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Sangre y Trasplante de Médula Osea [24,25]. Entre paréntesis () se expresa la firmeza de la recomendación y el grado de evidencia en el que se fundamenta.

3.4.1. Educación del personal sanitario y vigilancia de la infección

3.4.1.1. Educación del personal sanitario

Se recomienda la educación de todos los aspectos sobre la AIN, especialmente los relacionados con los pacientes de riesgo de AI y, sobre los procedimientos del programa de control de la infección utilizados para reducir su incidencia (I-A).

3.4.1.2. Vigilancia

1. Alto índice de sospecha diagnóstica en los pacientes de riesgo de AIN (I-B).
2. Vigilancia activa de la existencia de casos de AIN mediante la revisión periódica de los datos de Anatomía Patológica, Microbiología y los estudios necrópsicos (I-B).
3. No se recomienda la realización de rutina de cultivos de muestras clínicas en pacientes de alto riesgo, ni ambientales en las habitaciones ocupadas por pacientes de alto riesgo (No resuelto).

3.4.2. Interrupción de la transmisión de las esporas de Aspergillus spp.

3.4.2.1. Planificación de nuevas unidades o remodelación de unidades antiguas, especializadas en el cuidado de los pacientes de alto riesgo de AI:

1. La habitación para estos pacientes debe tener la capacidad adecuada para minimizar el recuento ambiental de las esporas de hongos mediante el mantenimiento de: a) aire filtrado a través de filtros de alta eficacia (HEPA); b) flujo de aire dirigido en la habitación; c) presión positiva en la habitación respecto al pasillo; d) sellado de las habitaciones y; e) alta frecuencia de recambio del aire de la habitación (I-B).
   a) Los filtros HEPA son los que eliminan el 99,97% de las partículas de 0,3 μm de diámetro. Se pueden instalar centralmente o bien en el lugar de uso (ej.: zona de entrada del aire de la habitación) (IB).
   b) Flujo de aire en la habitación dirigido. Las entradas y salidas de aire se deben colocar de tal forma que el aire entre desde un lateral de la habitación, cruce la cama del paciente y salga por la zona contraria. (IB).
   c) Sellado de la habitación. Se debe asegurar que las ventanas, las puertas, la entrada y salida de aire y del material eléctrico estén selladas de forma que no se produzcan fugas de aire. (IB).
   d) Presión en la habitación. Se debe asegurar que la presión dentro de la habitación está por encima de la que existe en el pasillo, a menos que esté contraindicado por normas clínicas o de control de la infección (IB).
      1) Para mantener una presión positiva en relación con el pasillo hay que sumi-

nistrar aire a la habitación un 10-20% por encima de la tasa de salida. (IB).O bien mantener una presión diferencial entre la habitación del paciente y el pasillo de >2.5 Pa [25].

2) Para aquellos pacientes con riesgo de aspergilosis y con una infección (ej. varicela o tuberculosis) que necesite aislamiento en una habitación con presión negativa en relación al pasillo, se recomienda que la habitación tenga una antesala con una salida independiente. (II).

e) Nº de recambios de aire. Se recomienda una ventilación que asegure ^{3} 12 recambios de aire por hora. (II).

2. El sistema de flujo laminar no ha demostrado beneficio substancial en la supervivencia de los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos por lo que su uso es opcional [25].
3. Disposición de normas que minimicen la exposición de los pacientes de riesgo de AI a las fuentes potenciales de hongos filamentosos patógenos como son: la realización de obras, las actividades de limpieza, de forma especial la de alfombras y moquetas; las plantas de interior y los ramos de flores. (IB).
4. No hay recomendación sobre la profilaxis con el biocida 8-quinolato de cobre en los materiales ignífugos (No resuelto).

3.4.2.2. Planificación de nuevas unidades o remodelación de unidades antiguas, especializadas en el cuidado de los pacientes de riesgo intermedio de AI:

1. Las medidas de protección ambiental, incluidos los filtros HEPA, descritas en el anterior apartado no han demostrado el beneficio en los pacientes con riesgo intermedio de AI, incluidos los receptores de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, por lo que su uso es opcional [25].
2. El Ministerio de Sanidad y Consumo [26] recomienda que los quirófanos en los que sean intervenidos pacientes de riesgo intermedio de AI, utilicen filtros HEPA. Además aconseja que se realice mensualmente cultivos de vigilancia, antes de comenzar la sesión y antes de terminar, considerando como valores admisibles los siguientes resultados:
   - Ausencia de hongos: 0 UFC / m^3)
   - Ambiente muy limpio: < 10 UFC/ m^3
   - Ambiente limpio: 10-100 UFC/ m^3
   - Ambiente aceptable: 100-200 UFC/ m^3

3.4.2.3. Medidas recomendadas para hospitales sin casos de AIN

1. Colocar a los pacientes de alto riesgo en un ambiente protegido que reúna las condiciones descritas anteriormente. (IB).
2. Inspección rutinaria de los sistemas de ventilación de las áreas con pacientes de alto riesgo, manteniendo el número de recambios de aire adecuado, las diferencias de presión y, eliminando los escapes de aire. Coordinar las reparaciones de

los sistemas de ventilación con el traslado de los pacientes a otras zonas con sistemas de ventilación adecuados (IB).

3. Minimizar el tiempo que los pacientes de alto riesgo están fuera de sus habitaciones para procedimientos diagnósticos u otras actividades. Cuando estén fuera de su habitación deben llevar máscaras bien ajustadas capaces de filtrar las esporas de Aspergillus spp. (IB).
4. Prevenir la acumulación de polvo mediante la limpieza diaria de las superficies de la habitación con paños húmedos. Limpieza regular de los techos y de las rejillas de salida del aire acondicionado cuando las habitaciones no estén ocupadas por pacientes. Mantener un adecuado aislamiento de las ventanas que evite la entrada de aire externo. (IB).
5. Revisar sistemáticamente y coordinar las estrategias para control de la infección con todo el personal de mantenimiento del hospital incluyendo el relacionado con los suministros y la elaboración y distribución de los alimentos. (IB).
6. Cuando se planean obras, evaluar si los pacientes de riesgo de AI pueden quedar expuestos a un elevado concentración de esporas en el aire. En tal caso, desarrollar un plan para evitar dicha exposición. (IB).
7. Durante las obras de construcción o de renovación del hospital:
   a. Levantar barreras, impermeables a Aspergillus, entre los pacientes y las áreas de obras para evitar la entrada de polvo (IB).
   b. Instalar y mantener una presión negativa en las áreas de obras, en relación con las áreas de hospitalización, siempre que no exista contraindicación para la misma; por ejemplo áreas de pacientes con tuberculosis (II).
   c. Dirigir el tráfico de personas en el área en obras evitando su paso a las zonas con pacientes ingresados, para limitar la apertura y el cierre de las puertas o de otras barreras que pueden causar dispersión de polvo, y entrada de aire contaminado en las zonas de hospitalización (IB).
   d. Limpiar las áreas recién construidas antes de permitir la entrada de pacientes (IB).
8. Eliminar la exposición de los pacientes de riesgo a actividades que pueden causar aerosoles de esporas de Aspergillus spp. como aspirar el suelo y las alfombras (IB).
9. Eliminar la exposición de los pacientes con riesgo a una fuente ambiental potencialmente contaminada con hongos patógenos como comida contaminada, plantas de interior o ramos de flores. (II).
10. Impedir que los pájaros tengan acceso a los conductos de entrada de aire del hospital (IB).

3.4.2.4. Medidas a seguir si se produce un caso de aspergilosis invasora nosocomial (ver esquema 1)

1. Iniciar la búsqueda prospectiva de nuevos casos en pacientes hospitalizados y otra búsqueda retrospectiva de datos microbiológicos, anatomopatológicos y de necropsia. (IB).

2. Si no hay evidencia de otros casos, continuar los procedimientos rutinarios encaminados a prevenir la AIN descritos previamente. (IB).
3. Si hay evidencia de más casos de infección, realizar una investigación ambiental para determinar y eliminar el origen de la misma como se describe a continuación. (IB). Además se recomienda contactar con el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, a través del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública de cada centro.
    a. Muestreo ambiental adecuado de las fuentes sospechadas mediante cultivos cuantitativos de aire obtenidas con métodos volumétricos (I-B)
    b. Comparación de la identidad genética de las cepas de Aspergillus aislados en las tomas ambientales con las procedentes de muestras clínicas (IB). Si estas técnicas no están disponibles se aconseja contactar con: Unidad de Micología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Teléfono: 915097961.Fax: 915097966.
    c. Si se comprueba que el sistema de suministro de aire en las áreas con pacientes de alto riesgo no está en óptimas condiciones, se recomienda la utilización temporal de filtros HEPA portátiles, hasta que se disponga de habitaciones que reúnan las condiciones adecuadas para dichos pacientes. (II).
    d. Si se identifica el origen del brote de AIN, aplicar las medidas necesarias para eliminarlo del área de los pacientes de alto riesgo (IB).
    e. Si no se identifica el origen del brote de AIN, revisar las medidas de control de la infección nosocomial incluyendo aspectos de ingeniería del hospital, para identificar las áreas que necesiten ser corregidas o mejoradas (IB).

3.4.3. Modificación de los factores de riesgo del huésped.

A. La administración de citoquinas, incluyendo factor estimulante de colonias de granulocitos y de macrófagos, acortan la duración y la intensidad de la neutropenia, pero no hay datos que indique que reduce la AI. Por ello no se pueden realizar recomendaciones para el uso de los factores de crecimiento en la profilaxis de la AI [25].
B. No se recomienda la administración de antifúngicos para la prevención de la AI en pacientes de alto riesgo [25].

Estrategia ante la aparición de un caso de aspergilosis invasora nosocomial (AIN)

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Denning DW. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett´s Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000;2674-2685.
2. Verweij PE, van den Bergh MF, Rath PM, de Pauw BE, Voss A, Meis JF. Invasive aspergillosis caused by Aspergillus ustus: case report and review. J Clin Microbiol 1999; 37:1606-9.
3. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pittet D. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. Medicine (Baltimore) 1998 May;77(3):188-94.
4. Weishaar PD, Flynn HW Jr, Murray TG, Davis JL, Barr CC, Gross JG, Mein CE, McLean WC Jr, Killian JH. Endogenous Aspergillus endophthalmitis. Clinical features and treatment outcomes. Ophthalmology 1998;105:57-65.
5. Cañas E, Bernabéu-Wittel M, Cisneros JM. Complicaciones infecciosas en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. En: Actualizaciones en trasplantes 2000. Ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
6. Bernabeu M, Cañas E, Herrero M, Ordóñez A, Martínez A, Pérez J, Cisneros JM. Complicaciones infecciosas del trasplante Cardíaco. Estudio prospectivo de los seis primeros años de programa de trasplante. Rev Clin Esp 1999;199:489-95.
7. Martinez-Marcos F, Cisneros JM, Gentil M, Algarra G, Pereira P, Aznar J, Pachón J. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 1994:13:1023-1028.
8. Cisneros JM., Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodriguez-Hernández MªJ, Aguado JMª, Echaniz A and the Spanish Transplantation Infection Study Group. Pneumonia after Heart Transplantation: A Multiinstitutional Study. Clin Infect Dis 1998;27:324-31.
9. Pagano L, Ricci P, Montillo M, Cenacchi A, Nosari A, Tonso A, Cudillo L et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: report of 14 cases. Clin Infect Dis 1996;23:628-30.
10. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, Solary E, Piard F, Petrella T, Bonnin A, Couillault G, Dumas M, Guy H. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. J Clin Oncol 1997;15:139-47
11. Baselski VS, Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia. Clin Microbiol Rev 994;7:533-58.
12. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Med 1996;100:171-8.
13. Verweij PE, Brinkman K, Kremer HPH, Kullberg BJ, Meis JF. Aspergillus meningitis: diagnosis by non-culture-based microbiological methods and management. J Clin Microbiol 1999;37:1186-9.
14. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Papas P, Kauffman CA, Dewsnup DH et al. NIAID mycoses study group multicenter trial of oral itraconazol therapy for invasive aspergillosis. Am J Med 1994;97:135-44.
15. Singh N, Arnow PM, Bonham A, Dominguez E, Paterson DL, Pankey GA, Wagener MM, Yu VL. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. Transplantation 1997;64;716-20.
16. Lass-Flörl C, Kofler G, Kropshofer G, Hermans J, Kreczy A, Dierich MP, Niederwieser D. In-vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother 1998;42:497-502.

Estudio comparativo de las complicaciones infecciosas en receptores de trasplante renal tratados con micofeolato ó azatioprina

M. Bernabeu-Wittel, M. Naranjo, J.M. Cisneros, E. Cañas, M.A. Gentil*, G. Algarra*, P. Pereira*, F.J. González-Roncero*, A. de Alarcón, y J. Pachón.*

*Servicios de Enfermedades Infecciosas y *Nefrología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío*

Introducción:

La incidencia y gravedad de las complicaciones infecciosas asociadas al trasplante renal (TR) han descendido notablemente en los últimos 20 años. Sin embargo, éstas continúan siendo una de las mayores causas de morbimortalidad en los pacientes receptores de TR, y muchas de ellas producen un efecto deletéreo en la supervivencia del injerto [1-2]. La exposición a terapias inmunosupresoras constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de infecciones potencialmente graves; por ello la búsqueda de nuevos agentes inmunosupresores más selectivos y seguros constituye uno de los mayores retos en la atención al paciente trasplantado.

Micophenolato-mofetil es un nuevo imunosupresor introducido en 1995 para la profilaxis de rechazo agudo en receptores de TR. Su eficacia y seguridad en la prevención de rechazo agudo se ha demostado en tres grandes ensayos clínicos que lo compararon con placebo [3] ó azatioprina [4,5]. Los resultados de estos ensayos han llevado al uso extendido de micofenolato en TR, y progresivamente en receptores de otros órganos[6,7].

La incidencia de sepsis, infecciones del tracto urinario, e infecciones oportunistas fue similar en todos los grupos de estos tres estudios con la excepción del citomegalovirus (CMV), enfermedad que mostró una tendencia una mayor incidencia en los pacientes que recibieron dosis más altas de micofenolato [4,5]. Sin embargo existen escasos datos sobre las principales complicaciones infecciosas que ocurren en receptores de TR tratados con micofenolato, por lo que son necesarios estudios en el escenario clínico habitual que evalúen y perfilen las infecciones más frecuentes e importantes que se producen en estos pacientes.

El objetivo de este trabajo fue el de investigar de forma prospectiva las posibles diferencias en cuanto a la incidencia, tipo, etiología y evolución de todas la complicaciones infecciosas que ocurrieron en los 6 primeros meses postrasplante en dos cohortes consecutivas de receptores de TR. La primera cohorte recibió inmunosupresión con una terapia

cuádruple con ciclosporina A (CsA), prednisona, azatioprina, y globulina antilinfocítica equina (Cohorte-ATG-AZA), y la segunda cohorte recibió una pauta con CsA, prednisona, y micofenolato (Cohorte-MMF).

Pacientes y métodos

Población de estudio: Receptores de trasplante renal de cadáver atendidos en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

Período de estudio: Desde el 1 de Julio de 1995 al 31 de Octubre de 1998.

Cohorte-ATG-AZA: Trasplantados consecutivamente desde el 1 de Julio de 1995 hasta el 31 de Enero de 1997. Recibieron un bolo preoperatorio de 250-500 mg de metilprednisolona i.v seguido de prednisona oral (30 mg/día), azatioprina (1.5 mg/Kg/día), y globulina antilinfocítica equina (10 mg/Kg/día) durante 7-14 días (media 9.9 days); la CsA fue introducida gradualmente en los primeros 4 días (mediana en el 2º día) a dosis de 4-8 mg/Kg/día (dosis medias 6.7±1.7 mg/Kg/día). Posteriormente las dosis de CsA, azatioprina, y prednisona se redujeron para alcanzar 2-3 mg/Kg/día de CsA, 10 mg/día de prednisona, y 1.5 mg/Kg/día de azatioprina.

Cohorte-MMF: Trasplantados desde el 1 de Febrero de 1997 hasa el 31 de Octubre de 1998. Recibieron un bolo preoperatorio de 250-500 mg de metilprednisolona i.v, seguido de prednisona oral (30 mg/día), CsA oral a 6-8 mg/Kg/día, y micofenolato oral a 2 g/día. Posteriormente las dosis de prednisona y CsA se redujeron hasta alcanzar 5-10 mg/día de prednisona y 2-3 mg/Kg/día de CsA. El micofenolato se mantuvo a las mismas dosis.

La profilaxis antimicrobiana se realizó con amoxicilina/clavulánico 1g/200mg i.v preoperatorios, y 1g/200mg seis horas después de la intervención. Todos los pacientes recibieron nistatina (500,000 UI de solución oral cada 8 horas), y trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg oral, tres días en semana), durante uno y seis meses respectivamente. Los pacientes con un test de tuberculina positivo recibieron 300 mg de isoniazida oral durante 12 meses. Aquéllos de riesgo alto para desarrollar enfermedad CMV (receptores seronegativos que recibieron un riñón seropositivo [R-/D+], y aquéllos tratados con muronomab-CD3 (OKT-3)) recibieron 100mg/Kg i.v de inmunoglobulina anti-CMV los días 1, 15, 30, 45, 60, 75, y 90 después del TR. Todos los pacientes recibieron las vacunas neumocócica y de la gripe antes del trasplante.

Se incluyeron las complicaciones infecciosas que requirieron tratamiento antimicrobiano por vía sistémica. El diagnóstico se basó en la presencia de un cuadro clínico sugestivo confirmado por estudios microbiológicos ó histopatológicos de muestras representativas.

Las variables comparadas entre las dos cohortes fueron la incidencia, etiología, cronología y pronóstico de las complicaciones infecciosas, la supervivencia del receptor y del injerto.

Para el análisis univariado se usaron los test: Chi2 con el test exacto de Fisher, y t-Student. Para el análisis multivariante se utilizó un modelo de regresión logística paso a paso hacia delante. El riesgo relativo se calculó con un intervalo de confianza de 95%. La supervivencia acumulada de receptor e injerto fue analizada mediante el método de Kaplan-Meier y el logaritmo del rango. Un valor de "p"<.05 fue considerado significativo.

Resultados

Se incluyeron un total de 158 pacientes (76 en Cohorte-MMF y 82 en Cohorte-ATG-AZA). Las características basales, así como la evolución en el postoperatorio precoz están recogidas en la **Tabla 1.**

Cuarenta y cuatro pacientes (58%) en la Cohorte-MMF desarrollaron un total de 75 complicaciones infecciosas (0.99±1.06 infecciones/paciente), mientras que en la Cohorte-ATG-AZA 54 (66%) desarrollaron 85 (1.04±0.99 infecciones/paciente; p=.3). La etiología, tipo, y cronología comparadas de las complicaciones infecciosas en ambas cohortes se detalla en las **Tablas 2 y 3, y Figuras 1 y 2,** respectivamente.

Las infecciones más frecuentes fueron las ocurridas en el tracto urinario, siendo su incidencia similar en ambas cohortes (Cohorte-MMF: 34 episodios, un 45% del total, 0.45±0.7 episodios/paciente; Cohorte-ATG-AZA: 51 episodios, un 60% del total de infecciones, 0.62±0.64 episodios/paciente, p=.12).

La incidencia de enfermedad CMV fue más elevada en la Cohorte-MMF (23 episodios, un 28.75% del total, 0.3±0.54 episodios/paciente vs. 8 episodios, un 9.5% de todas las infecciones, 0.1±0.34 episodios/paciente; p=.005). De forma similar, en la Cohorte-MMF el tracto gastroduodenal se vio afectado con mayor frecuencia (16 episodios, 0.21±0.48 episodios/paciente vs. 2, 0.025±0.16 episodios/paciente; p=.001). En el análisis multivariado el serostatus R-/D+ (RR=35.7 [7.4-166.7], p<.0001), el tratamiento con micofenolato (RR=10.4 [2.7-38.4], p=.001), y el desarrollo de uno o más episodios de rechazo agudo (RR=10.1 [2.5-41.6], p=.001), se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de padecer enfermedad CMV.

Los 23 episodios de enfermedad CMV en la Cohorte-MMF ocurrieron en 21 pacientes, diecisiete de los cuáles presentaban alto riesgo para desarrollarla (11 eran R-/D+, y 6 habían recibido OKT-3). En 16 se afectó el tracto digestivo superior de forma exclusiva, siendo los síntomas fiebre junto con epigastralgia, odinofagia y vómitos. Todos recibieron ganciclovir intravenoso durante 14 días, seguido en algunos de ganciclovir oral 1-2 semanas más. En dos pacientes con enfermedad gastroduodenal se produjo recidiva, requiriendo un segundo coclo de ganciclovir con el que curaron.

Seis de los 8 pacientes que desarrollaron enfermedad CMV en la Cohorte-ATG-AZA presentaban alto riesgo (4 R-/D+, y 2 tratados previamente con OKT-3). La presentación Clínica fue como síndrome viral (2 casos), enfermedad gastroduodenal (2), infección diseminada (2), hepatitis (1) y fiebre con deterioro de la función renal (1 paciente). Todos fueron tratados con ganciclovir iv durante 14-21 días; siete curaron y un paciente con enfermedad diseminada falleció.

El resto de las infecciones (herida quirúrgica, bacteriemia primaria, neumonía) tuvieron una incidencia similar en ambas cohortes (Tabla 3).

La supervivencia del receptor fue del 100% en la Cohorte-MMF y del 95% en la Cohorte-ATG-AZA (p=.07); asimismo la supervivencia del injerto fue del 83% (63/76) en la Cohorte-MMF, y del 84% (69/82) en la Cohorte-ATG-AZA (p=.8).

Discusión

En el presente trabajo, la incidencia global de complicaciones infecciosas en los pacien-

tes que recibían micofenolato ó azatioprina fue similar. Las infecciones bacterianas fueron las más frecuentes y el tracto urinario el sistema donde más se produjeron. Sin embargo, cuando comparamos por etiologías, la Cohorte-MMF tuvo una incidencia significativamente superior de enfermedad CMV que la Cohorte-ATG-AZA; y cuando se analizó la afectación por órganos, observamos que en la mayor parte de los episodios de enfermedad CMV en la Cohorte-MMF se producía afectación exclusiva del tracto gastrointestinal superior. Por último, en el análisis multivariante, el tratamiento con micofenolato junto con otros dos factores ya clásicamente conocidos (serostatus R-/D+ y rechazo) se asoció de forma independiente a un mayor riesgo para desarrollar enfermedad CMV.

En los tres grandes ensayos multicéntricos la incidencia de enfermedad CMV fue similar en los brazos de tratamiento con micofenolato ó azatioprina/placebo [3-5, 8-10]; sin embargo en dos de ellos [4,5], la incidencia de esofagitis, gastritis y sangrado gastroduodenal sin etiología fue más elevado en los pacientes tratados con micofenolato. Algunos de estos efectos adversos gastrointestinales bien pudieron haber sido causados por CMV como se ha documentado ya [11], y como ocurrió en el presente estudio.

Otros investigadores han evaluado la relación entre el tratamiento con micofenolato y el CMV con resultados contradictorios: En un estudio de casos-control no se pudo demostrar que el tratamiento con micofenolato a dosis de 2g/día constituyera un factor de riesgo para el desarrollo de viremia/enfermedad CMV, pero se observó que la gravedad de la misma fue mayor en los casos [12]. Por contra, en un estudio retrospectivo se detectó que los receptores de TR de edad avanzada que recibían micofenolato presentaban un mayor riesgo de padecer infecciones graves (fúngicas sobre todo) así como enfermedad CMV [13]; sin embargo los autores no definieron claramente el tipo de infección (si fúngica ó por CMV), y el diagnóstico de enfermedad CMV se estableció por seroconversión y/o histología de los tejidos afectos, por lo que los casos de enfermedad CMV pudieron estar infraestimados en ambos grupos. En la misma línea, en un trabajo prospectivo se observó una mayor incidencia de enfermedad CMV en receptores de TR tratados con 3g/día de micofenolato que en aquéllos que recibieron azatioprina [14].

Por último, se objetivó una tendencia a una mayor supervivencia del receptor en la Cohorte-MMF. La supervivencia del injerto fue similar en ambas cohortes; en la Cohorte-MMF no se produjo ninguna pérdida debido a complicaciones infecciosas mientras que tres pacientes de la Cohorte-ATG-AZA perdieron el injerto por una infección. La supervivencia de ambos (receptor e injerto) fue similar a la recogida por otros grupos [8-10].

En conclusión, los receptores de trasplante renal que recibieron con micofenolato presentaron una mayor incidencia de enfermedad CMV, afectando sobre todo al tracto digestivo superior, que aquéllos tratados con inmunosupresión cuádruple. El tratamiento con micofenolato constituyó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad CMV.

AGRADECIMIENTOS: A Gloria Franco y Josefa Pulido por su ayuda técnica.

BIBLIOGRAFÍA:

[1] Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney International (1993) 44: 221-36.
[2] Sia IG, Payá CV. Infectious complications following renal transplantation. Surgical Clinics of North America (1998) 78: 95-112.

[3] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. The Lancet (1995) 345: 1321-5.

[4] Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation (1996) 61: 1029-37.

[5] Sollinger HW for U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation (1995) 60: 225-32.

[6] Renlund DG, Gopinathon SK, Kfoury AG, Taylor DO. Mycophenolate mofetil (MMF) in heart transplantation: rejection prevention and treatment. Clinical Transplantation (1996) 10: 136-9.

[7] Fisher RA, Ham JM, Marcos A, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. Transplantation (1998) 66: 1616-21.

[8] European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. Transplantation (1999) 68: 391-6.

[9] Mathew TH for the Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Transplantation (1998) 65: 1450-4.

[10] US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. American Journal of Kidney Diseases (1999) 34: 296-303.

[11] Kaplan B, Meier Kriesche HU, Jacobs MG, et al. Prevalence of cytomegalovirus in the gastrointestinal tract of renal transplant recipients with persistent abdominal pain. American Journal of Kidney Diseases (1999) 34: 65-8.

[12] Sarmiento JM, Munn SR, Paya CV, Velosa JA, Nguyen JH. Is cytomegalovirus infection related to mycophenolate mofetil after kidney transplantation? A case-control study. Clinical Transplantation (1998) 12: 371-4.

[13] Meier-Kriesche HU, Friedman G, Jacobs M, Mulgaonkar S, Vaghela M, Kaplan B. Infections complications in geriatric renal transplant patients. Transplantation (1999) 68: 1496-502.

[14] Moreso F, Serón D, Morales JM, et al. Incidence of leukopenia and cytomegalovirus disease in kidney transplants treated with mycophenolate mofetil combined with low cyclosporine and steroid doses. Clinical Transplantation (1998) 12: 198-205.

Tabla 1: Parámetros basales y del período postrasplante precoz en la cohorte de receptores de trasplante renal tratados con micofenolato (Cohorte-MMF), ó con terapia cuádruple(Cohorte-ATG-AZA).

Parámetro	Cohorte-MMF (n=76)		Cohorte-ATG-AZA(n=82)		*P*
Edad	45±12.8		46±11.3		NS
Sexo	50 varones / 26 mujeres		51 varones/ 31 mujeres		NS
Enfermedad basal (a)	Glomerulonefritis	25	Glomerulonefritis	25	NS
	Tubulointersticial	15	Tubulointersticial	12	
	Riñón poliquístico	8	Riñón Poliquístico	10	
	Nefr. Hipertensiva	5	Nefr. Hipertensiva	6	
	Nefr. Diabética	3	Nefr. Diabética	1	
	Nefr lúpica	3	Nefr. Lúpica	3	
	Otras	3	Otras	8	
	Desconocida	14	Desconocida	17	
Diabetes mellitus	5 (6.6%)		2 (2.5%)		NS
Úlcera péptica	10 (13%)		7 (8.5%)		NS
Transfusiones pretransplante	5.6 ± 13.6		5.7 ± 9.6		NS
Hipertensión	54 (71%)		52 (63%)		NS
R-/D+(a)	16 (21%)		10 (12%)		NS
Cirugía (min)	230±53		209±44		NS
Complicaciones postquirúrgicas	15 (20%)		12 (15%)		NS
Transfusiones postransplante	1.34 ± 1.92		0.92 ± 1.4		NS

(a) Receptor seronegativo para CMV que recibió un injerto de donante seropositivo. NS, no significativo

Tabla 2: Incidencia y etiología comparativas de las complicaciones infecciosas desarrolladas por los receptores de trasplante renal tratados con micofenolato (Cohorte-MMF) ó inmunosupresión cuadruple (Cohorte ATG-AZA).

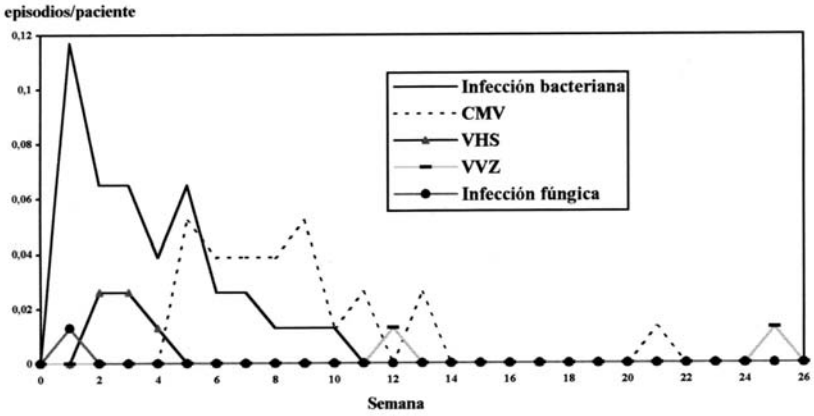
	COHORTES DE PACIENTES		*P*
	Cohorte-MMF (n=76)	**Cohorte-ATG-AZA(n=82)**	
Nº de pac con infecciones	**44 (58%)**	**54 (66%)**	**NS**
Nº de infecciones	**75**	**85**	
Incidencia (epis/paciente)	**0.99±1.06 (x±DS)**	**1.04±0.99**	**NS**
- Inf. bacteriana	0.46± 0.72	0.73± 0.65	NS
- Inf. viral	0.39± 0.54	0.17± 0.47	.006
- Inf. fúngica	0.01± 0.11	0.05± 0.22	NS
Etiología	**Nº(%)**	**Nº (%)**	
Bacteriana	35 (47%)	60 (71%)	
Gramnegativos	25 (71.5%)	38 (63%)	
Escherichia coli	18	24	
Pseudomonas aeruginosa	4	7	
Proteus spp.	1	1	
Klebsiella pneumoniae	1	3	
Salmonella spp.	1	0	
Morganella morganii	0	1	
Enterobacter cloacae	0	2	
Grampositivos	10 (28.5%)	22 (37%)	
Enterococcus faecalis	4	10	
Staphylococcus aureus	3	2	
Staphylococcus epidermidis	2	6	
Streptococcus pneumoniae	1	0	
Streptococcus spp.	0	3	
Corynebacterium spp.	0	1	
Viral	30 (40%)	14 (16.5%)	
Citomegalovirus	23	8	
Virus Herpes simple	5	4	
Virus Varicela zoster	2	2	
Fúngica	1 (1.5%)	4 (5%)	
Candida albicans	1	3	
Otras especies de *Candida*	0	1	
Unknown	9	7	

NS; no significativo

Tabla 3: Tipos de complicaciones infecciosas desarrolladas por los receptores de trasplante renal tratados con micofenolato (Cohorte - MMF) ó inmunosupresión cuadruple (Cohorte ATG - AZA).

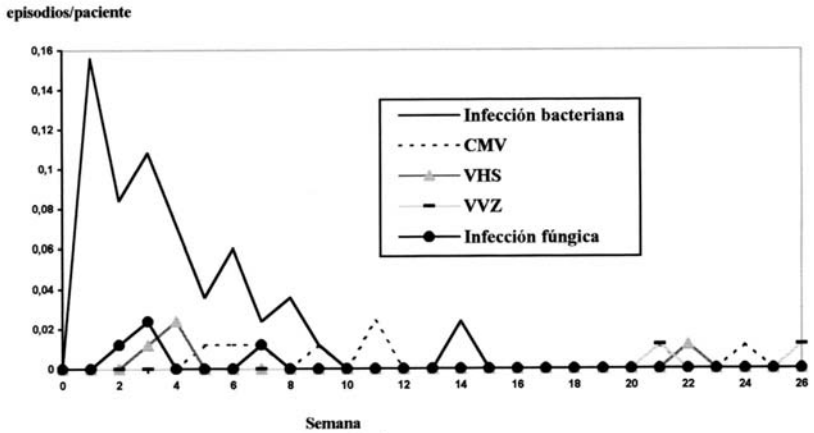
Tipo de infección Nº de infecciones (%)	**Cohorte-MMF**	**Cohorte-ATG-AZA**	***P***
Inf. Tracto urinario	34 (45%)	51 (60%)	.12
- Bacteriuria sintomática	22	38	
-Pielonefritis	12	13	
CMV	23 (31%)	8 (9.5%)	.005
- Síndrome viral	7	2	
-Gastroduodenitis	16	2	.001
-Hepatitis	0	1	
-Inf diseminada	0	2	
-Fiebre y deterioro de Frenal	0	1	
Estomatitis herpética	4 (5%)	4 (5%)	
Infección de herida quirúrgica	3 (4%)	3 (3.5%)	
Infecc de piel y partes blandas	3 (4%)	5 (6%)	
Bacteriemia primaria	3 (4%)	6 (7%)	
Neumonía	3 (4%)	2 (2%)	
Otras	2	6	

Figura 1: Incidencia semanal de las complicaciones infecciosas en la cohorte de pacientes que recibía micofenolato (nº episodios/paciente/semana).



CMV=citomegalovirus; VHS=virus herpes simple; VVZ= Virus varicella zoster

Figura 2: Incidencia semanal de las complicaciones infecciosas en la cohorte de pacientes que recibía inmunosupresión cuádruple (nº episodios/paciente/semana).



CMV=citomegalovirus; VHS= virus herpes simple; VVZ=virus varicela zoster

Complicaciones neurológicas en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

José Mª Pérez Hurtado de Mendoza, Ana Marín Niebla, Ricardo Parody Ruiz Berdejo, Juan Manuel Rodríguez Fernández.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. HUVR.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se utiliza como parte del tratamiento de un amplio grupo de enfermedades entre las que destacan las hemopatías malignas, los tumores sólidos, las enfermedades genéticas y algunos procesos de origen autoinmune. Uno de los factores limitantes del éxito de este procedimiento es la morbimortalidad asociada al mismo.

Las complicaciones neurológicas son frecuentes en el TPH. La aparición de dichas complicaciones es variable, ocurriendo con más frecuencia en el TPH alogénico. También presentan mayor riesgo para desarrollarlas los pacientes afectos de procesos hematológicos que aquellos que se someten a un TPH debido a otra patología.

Las diversas fases de un TPH (acondicionamiento, pancitopenia, implante y desarrollo de una enfermedad injerto contra el huésped en el caso de un TPH alogénico) pueden desencadenar alteraciones neurológicas concretas (tabla 1). Los desórdenes más frecuentes son los derivados de los desequilibrios metabólicos, aunque los pacientes sometidos a un TPH están expuestos a numerosos factores como la neurotoxicidad de los regímenes de acondicionamiento y de los fármacos inmunosupresores, las infecciones o la disregulación de los mecanismos de coagulación, capaces todos ellos de producir severos desordenes neurológicos.

Los síntomas que pueden alertar de una posible complicación a nivel del sistema nervioso central (SNC) pueden ser vagos, predominan: la depresión en el estado de conciencia, la desorientación, los cambios conductuales, y, en el caso de los niños: la somnoliencia o irritabilidad y el llanto patológico o el rechazo al alimento 1.

Otras veces la Clínica de presentación se inicia con un cuadro convulsivo. En la tabla 2 se relacionan el tipo de crisis con su posible etiología.

La evaluación inicial de un paciente trasplantado con sospecha de patología en el SNC incluye la anamnesis, exploración y revisión de los posibles agentes neurotóxicos administrados. Las pruebas complementarias rutinarias a realizar incluyen la determinación de iones sin olvidar el magnesio, y la determinación de urea, glucemia y osmolaridad en sangre, además de hemograma y estudio de coagulación. También se debe realizar TAC o RMN craneales, EEF y un examen de LCR (citología, microbiología y bioquímica) y de fondo de ojos.

Para el tratamiento inicial de las convulsiones se suelen emplear las benzodiazepinas.

La fenitoina y el fenobarbital son inductores enzimáticos de la ciclosporina y de los esteroides. Además, ambos son hepatotóxicos y producen alteraciones hematológicas, especialmente la fenitoina. La carbamazepina y el ácido valproico también son hepatotóxicos y mielotóxicos aunque no inductores enzimáticos. Todos estos fármacos deben de evitarse en lo posible en el post-TPH , sobre todo en los primeros 100 días, por su potencial efecto deletéreo sobre el implante hemopoyético 1. En la actualidad existen otros fármacos antiepilepticos poco mielotóxicos como la gabapentina o la vigabatrina aunque se debe recordar que su uso puede producir alteraciones gastrointestinales que pueden simular la Clínica de una enfermedad injerto contra el huésped (EICH) intestinal[2].

1.- Complicaciones neurológicas derivadas de los tratamientos empleados en el TPH

1.1.- Toxicidad neurológica de los tratamientos de acondicionamiento mieloablativo.

1.1.1.- Radioterapia

Se conoce que una dosis acumulada de radioterapia en el cráneo superior a los 2400 cGy puede producir efectos secundarios a nivel del SNC en un 10% de pacientes. La toxicidad derivada de la radioterapia craneal puede ser precoz, ocurriendo entre 3 y 15 días con posterioridad a su administración. Se manifiesta fundamentalmente por cefaleas, nauseas fiebre y vómitos. Un examen de LCR revelaría una pleocitosis linfocitaria y una proteinorraquia. Este síndrome está relacionado con la existencia de un edema cerebral, y responde favorablemente a la administración de dexametasona. Algunos pacientes pueden presentar además una encefalopatía tóxica tardía con un período de latencia entre 5 a 8 semanas tras haber recibido radioterapia craneal. Se manifiesta fundamentalmente por somnoliencia y apatía y suele revertir sin tratamiento aunque también se han descrito las convulsiones, el coma y el fallecimiento de dichos pacientes 1, 3.

1.1.2.- Quimioterapia

La administración de busulfán a dosis altas (4 mg/Kg/día x 4 días) puede producir convulsiones en el 10% de los pacientes, sobre todo en los niños. Estos episodios ocurren entre las 48 y 96 horas después de iniciar el fármaco. La carmustina o BCNU es otro agente citostático que también puede producir convulsiones. En aquellos pacientes que reciben busulfán o BCNU durante un TPH es práctica habitual realizar profilaxis anticonvulsiva (por ejemplo con clonazepán) durante la administración de los mismos 1.

El arabinósido de citosina o ARA-C administrado a altas dosis (4-6 gr./m2/día) produce toxicidad cerebelosa en un 10% de los pacientes con lesión permanente de las células de Purkinje en un 3% de los mismos. De manera más excepcional este fármaco puede producir encefalopatía, convulsiones y polineuropatía aguda desmielinizante tipo síndrome de Guillain Barré 3.

El metotrexato (MTX) se administra en el post-TPH a dosis pequeñas, fundamentalmente como parte del tratamiento profiláctico de la EICH. La dosis bajas de MTX no

suelen producir complicaciones neurológicas "per se", pues su concentración en LCR apenas supone el 10% de la que se alcanza en el plasma, y en esas condiciones carecen de poder citotóxico en el SNC. Sin embargo algunos pacientes pueden experimentar una reacción idiosincrática al fármaco, sobre todo cuando han recibido previamente radioterapia craneal durante el TPH o MTX intratecal durante sus tratamientos quimioterápicos anteriores. Dichos pacientes pueden desarrollar una leucoencefalopatía desmielinizante (**figura 1**). Esta es una complicación diferida que se puede manifestar incluso 5 meses después de haberse realizado el TPH. Suele comenzar de manera insidiosa con cambios progresivos en la personalidad, irritabilidad y confusión. A ello se van añadiendo temblor, disartria, espasticidad, ataxia y crisis convulsivas. El EEF suele presentar una lentificación difusa. La TAC puede ser normal, a veces se aprecian lesiones radiolucentes multifocales en la sustancia blanca o bien, hipodensidad periventricular que no capta contraste. En la RMN se aprecian lesiones hiperintensas multifocales en la secuencia T2. La evolución de la leucoencefalopatía desmielinizante es imprevisible, puede ser rápidamente mortal o permitir la supervivencia del paciente a veces con un déficit neurológico crónico. Se han descrito resoluciones espontáneas completas (clínico e histológicas) en esta entidad 3.

1.2.- Toxicidad neurológica de los fármacos inmunosupresores

1.2.1- Ciclosporina y FK506

Estos dos fármacos comparten un mecanismo de acción y unos efectos tóxicos similares. Prácticamente todos los pacientes a los que se les administra ciclosporina (CSA) experimentan alteraciones en el SNC. El temblor esencial es muy frecuente, como también lo son las cefaleas de origen vascular. Las cefaleas suelen responder a la administración de propanolol cuando no se controlan reduciendo las dosis de CSA 1. Otras alteraciones neurológicas características aunque menos frecuentes son las alucinaciones visuales, la ceguera occipital, las convulsiones y la leucoencefalopatía 3, 4.

La frecuencia de los episodios convulsivos por CSA en el post-TPH se estima en el 5.5% y suelen ocurrir en pacientes que ya presentaban temblor o cefaleas previamente. Existen una serie de factores predisponentes que facilitan el desencadenamiento de las convulsiones por CSA: los niveles altos de CSA en sangre, la HTA, la hipomagnesenemia, la hipocolesterolemia , la edad pediátrica, los tratamientos concomitantes con altas dosis de esteroides y la retención de líquidos 1.

En los pacientes con convulsiones por CSA es de utilidad el tratamiento inicial con fenitoina que se comporta como inductor enzimático y ayuda a disminuir rápidamente los niveles plasmáticos de CSA, aunque se debe tener presente su mielotoxicidad sobre todo en los primeros 100 días post-TPH, por lo que se retirará o se sustituirá por otro fármaco antiepiléptico no mielotóxico de manera precoz 1.

La leucoencefalopatía por CSA es de carácter multifocal y desmielinizante con lesiones hiperintensas en la RMN. Su comienzo clínico puede ser agudo y rápidamente progresivo. Otras veces la Clínica es de presentación larvada en un paciente en el que previamente ya existían otros síntomas de toxicidad en el SNC 5.

La administración de CSA sobre todo en pacientes con EICH, está asociada con el des-

arrollo de una microangiopatía trombótica que puede tener repercusiónes neurológicas como alteraciones en la visión, desorientación, convulsiones o infartos cerebrales 4.

En los pacientes que sufren toxicidad neurológica por la CSA o el FK506 la norma es la recuperación Clínica y radiológica si se suspenden dichos fármacos 5.

1.2.2.- Corticoesteroides

La administración de esteroides produce habitualmente sensación de euforia y agitación. Cuando se administran durante períodos prolongados o en dosis altas pueden desencadenar un cuadro psicótico caracterizado por manía, delirios o depresión. Esta sintomatología suele ser dosis dependiente y remite habitualmente tras la supresión del tratamiento esteroideo 1, 5.

1.2.3.- Talidomida

Se estima que alrededor del 15% de los pacientes tratados durante más de dos meses con una dosis de talidomida igual o superior a 100 mgr/día desarrollan una polineuropatía periférica. Dicha entidad a menudo comienza con sensación de parestesias, hiperestesias o sensación de quemazón en la planta de los pies. El cuadro progresa a una polineuropatía con pérdida de sensibilidad en "guante-calcetín" y debilidad muscular proximal. Este cuadro puede persistir aunque se suspenda la talidomida. La recuperación de los pacientes depende de la edad de los mismos, el tiempo de tratamiento y la dosis administrada. Los defectos motores se recuperan más rápidamente, pero las disestesias pueden continuar y evolucionar a la cronicidad 5.

1.3.- Toxicidad neurológica de los fármacos antimicrobianos

Algunos antibióticos pueden facilitar episodios de convulsiones como es el caso de la piperacilina, el metronidazol o el imipenem. Los aminoglicosidos pueden producir defectos auditivos y síndrome miasteniforme 5.

La administración de aciclovir a un paciente con insuficiencia renal puede ocasionar encefalopatía y convulsiones. El tratamiento con ganciclovir está relacionado con el desarrollo de un síndrome confusional y delirios en algunos pacientes 1.

2.- Complicaciones neurológicas de mecanismo inmunológico

La afectación del SNC por la EICH es muy rara, aunque se han descrito pacientes que desarrollaron síntomas progresivos similares a la esclerosis múltiple sin una etiología concreta durante la evolución de una EICH crónica. La EICH también puede facilitar el desencadenamiento de una microangiopatía trombótica, que puede tener repercusión en el SNC 4.

Las complicaciones más comunes de la EICH a nivel del sistema nervioso periférico son la miastenia gravis, la polimiositis y la polineuropatía inflamatoria desmielinizante 5. Las formas severas de estas entidades son muy infrecuentes, pero en la mayoría de los

pacientes podemos encontrar sintomatología o semiología que sugieren estas patologías como es la fatiga crónica, presente como una manifestación larvada de un síndrome miasteniforme. La polimiositis por EICH produce una debilidad muscular proximal y en el electromiograma se aprecian signos evidentes de denervación lo que ayuda a diferenciar esta entidad de la miopatía por esteroides 6. La polineuropatía desmielinizante a menudo se presenta asociada a una EICH o una infección viral y puede ocurrir en cualquier momento en la evolución de estos pacientes. En ocasiones progresa fatalmente a pesar del tratamiento inmunosupresor y las plasmaferesis terapéuticas 5.

3.- Complicaciones neurológicas de origen metabólico

Los desórdenes en el equilibrio hidroelectrolítico y/o determinadas complicaciones sistémicas como la sepsis pueden ocasionar una encefalopatía en los pacientes sometidos a un TPH. Una encefalopatía hepática puede desencadenarse durante la evolución de una enfermedad venoclusiva o de la EICH hepática aguda. La insuficiencia renal por fármacos nefrotóxicos como la ciclosporina puede producir una encefalopatía urémica. La hipoxia asociada a determinados tipos de neumonías intersticiales, también puede tener repercusión en el SNC 5.

4.- Complicaciones neurológicas de origen infeccioso.

Las complicaciones infecciosas del SNC suponen entre 7-14% de las complicaciones neurológicas que sufren estos pacientes (correspondiendo las incidencias más altas a aquellas series de pacientes estudiadas por necropsia) 8. Las fases de pancitopenia, post-implante tardío y fase de EICH son los períodos en los que aparecen con más frecuencia. Son, junto con las cerebro-vasculares, las complicaciones neurológicas más graves, llegando a causar la muerte en el 26% de los casos 7. De hecho, la mejoría en la supervivencia global del TPH en los últimos 10 años se debe en gran parte a los avances en el manejo de las infecciones.

Su manejo adecuado requiere considerar los siguientes factores de riesgo: historia previa de exposición al microorganismo (situación serológica), si el TPH es autólogo o alogénico (por el diferente patrón de recuperación inmunológica celular y humoral, y por la EICH y su tratamiento, en el alo-TPH), y día post-implante en el que aparece la infección (la situación inmunológica en las diferentes fases post-implante condiciona el riesgo de infección por distintos patógenos). Además, no hay que olvidar que, a veces, otras complicaciones neurológicas pueden simular procesos infecciosos, y que pueden coexistir diferentes microorganismos en el mismo paciente, al mismo tiempo.

Aspergillus fumigatus produce el 30-50% de todas las infecciones neurológicas en el TPH, apareciendo sobre todo en la fase precoz neutropénica, aunque no exclusivamente. Este agente invade la pared vascular y causa trombosis con infartos parenquimatosos, produciendo abscesos necrotizantes hemorrágicos, a menudo múltiples. Con menos frecuencia es causa también de encefalitis. Cándida albicans (3% de las infecciones neurológicas en TPH, con un 79% de mortalidad) y C. glabrata producen cuadros de meningoencefalitis y abscesos cerebrales múltiples, respectivamente. Esta última, así como otras especies de Cándida, como C. krusei, no son sensibles a imidazoles, por lo

que la profilaxis con fluconazol no previene su aparición. Cryptococcus neoformans es otro agente causante de meningitis fúngica, mucho menos frecuente en receptores de TPH que en otros inmunodeprimidos 5.

HSV es el 2º patógeno más frecuente en las series de autopsias publicadas. Se produce reactivación en el 80% de los pacientes seropositivos, aunque la profilaxis con aciclovir ha disminuido este hecho. La infección diseminada por HSV puede acompañarse de encefalitis o meningoencefalitis 7. Otros virus de la familia Herpes, como CMV, VZV, HHV-6, también pueden causar patología neurológica en estos enfermos. Lo más frecuente es la afectación dermatómica por VZV, que en el 29% de los casos se acompaña de diseminación sistémica con un 8% de mortalidad 8. Se manifiesta en el SNC como encefalitis difusa de curso subagudo, con Clínica atípica. CMV raramente produce encefalitis, siendo algo más frecuente la coriorretinitis, aunque también mucho menos que en otros inmunodeprimidos 5. HHV-6, aunque no el más virulento, es el más neuroinvasivo de los virus herpes, y no es sensible a aciclovir, por lo que la profilaxis con dicho antiviral no previene su aparición. Otros virus causantes de afectación neurológica en el TPH son los Adenovirus y los Poliomavirus JC y BK. La infección del SNC por el virus JC puede ocasionar una leucoencefalopatía multifocal progresiva 5.

Toxoplasma gondii es prácticamente el único parásito que se aisla en receptores de TPH, y casi siempre son pacientes con serología positiva previa al transplante. En ellos produce afectación neurológica sólo ocasionalmente, originando cuadros de encefalitis difusa, meningoencefalitis, o abscesos únicos o múltiples 8.

La profilaxis antibacteriana ha hecho de la infección bacteriana del SNC un proceso infrecuente en TPH, y su incidencia varía entre el 1.3 y el 5%8, sin que haya una única bacteria predominante 5. Los aislamientos más frecuentes en estos enfermos son Lysteria monocitogenes, bacterias encapsuladas, sobre todo en el contexto de EICH (S. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, N. meningitidis), E. coli. Además de cuadros de meningitis, producen ocasionalmente también abscesos cerebrales. Mycobacterium tuberculosis sólo causa infección neurológica en TPH en el 0.47% de los alogénicos (aumentando el riesgo cuando se realiza depleción de células T, y en casos de EICH), y en el 0.25% de autólogos 5, estando el inicio de la meningitis tuberculosa precedido o acompañado de afectación pulmonar en el 50% de los casos.

Bibliografía:

1.- Gilmore RL, Seizures and antiepileptic drug use in transplant patients. Neurologic Clinics. 1988. 6 (2). 279-296

2.- Ditcher MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. New England Journal of Medicine. 1996. 334. 1583-1590

3.- Filley CM, Kleinschmidt-Demaster BK. Toxic leukoencephalopathy. New England Journal of Medicine. 2001. 345. 425-432

4.- Zeigler ZR, Shadduk RK, Neumunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS. Bone marrow transplant associated trhombotic microangiopathy: a case series. Bone Marrow transplantation. 1995. 15. 247-253.

5.- Openshaw H, Slatkin NE. Neurological Complications. En: Hematopoietic stem cell transplantation. Thomas, Blume y Forman. Blackwell Science. 1999. 659-673.

6.- Parker P, Chao NJ, Ben-Ezra J. Polymyositis as a manifestation of crhonic graft versus host disease. Medicine. 1996. 75 (5). 279-286.

7.- Gallardo D, Ferrà C, Berlanga JJ. Neurologic complications after allogenic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation, 1996. 18. 1135-1139.

8.- Daron g, Davis MD, Patchell Roy A. Neurologic complications of bone marrow transplantation. Neurologic Clinics 1988 May;6 (2):377-87.

Tabla 1: Complicaciones neurológicas más frecuentes del TPH en relación con las diversas fases del procedimiento.

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS	PERIODO DE TRATAMIENTO MIELOABLATIVO (QUIMIOTERAPIA RADIOTERAPIA)	PERIODO DE PANCITOPENIA	PERIODO DE IMPLANTE Y DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA EL HUESPED
INFECCION		MENINGITIS ENCEFALITIS	MENINGITIS ENCEFALITIS ABSCESO EMBOLISMO SÉPTICO
VASCULAR		SANGRADO	INFARTO
METABOLOPATÍAS	EDEMA CEREBRAL	SEPSIS FÁRMACOS EVOH (*)	UREMIA HIPOXIA FALLO HEPÁTICO
TÓXICAS	ENCEFALOPATÍA CONVULSIONES	LEUCO-ENCEFALOPATÍA CICLOSPORINA FK506 ESTEROIDES	LEUCO-ENCEFALOPATÍA CICLOSPORINA FK506 ESTEROIDES TALIDOMIDA
MECANISMO INMUNOLÓGICO			POLIMIOSITIS MIASTENIA POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE

(*) EVOH: Enfermedad venoclusiva hepática

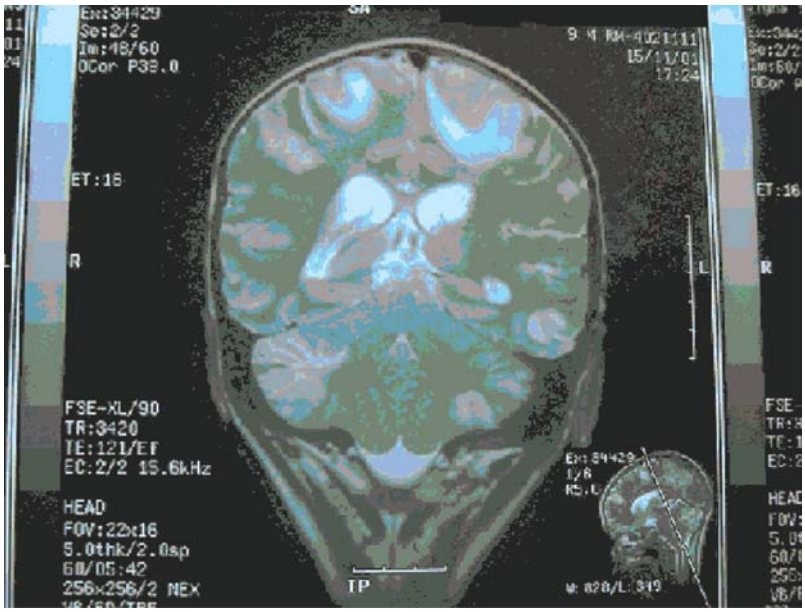
Tabla 3. Complicaciones neurológicas diagnosticadas en nuestro servicio de hematología en 127 niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos desde 1998 a 2001

CONVULSIONES	12/127	(9.4 %)
ENCEFALITIS VIRAL	3/127	(2.3%)
LEUCOENCEFALOPATÍA	2/127	(1.5%)
TROMBOSIS VENOSA SNC	1/127	(0.7%)

Tabla 2: Aproximación al diagnóstico etiológico de las crisis convulsivas en el TPH

CRISIS PARCIAL	CRISIS GENERALIZADA
ACV	***METABOLICO***
Infarto	Edema cerebral
Hemorragia	Hipocalcemia
Trombosis venosa	Hipomagnesemia
	Hiponatremia
INFECCION	***TOXICO***
Absceso	Ciclosporina/FK506
Aspergiloma	Esteroides
Meningitis	
Encefalitis	***INFECCION***
	Meningitis
	Encefalitis
	Sistémica (sépsis)
RECIDIVA ó	
2ª NEOPLASIA	***HIPOXIA***
	ACV
	Infarto
	Hemorragia
	Trombosis venosa
	RECIDIVA ó
	2ª NEOPLASIA

Figura 1. Leucoencefalopatía desmielinizante por metotrexato. Lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontal, parietal y occipital.



Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedades autoinmunes.

Ildefonso Espigado Tocino y Juan Manuel Rodríguez Fernández.
Servicio de Hematología. H.U. Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción.

Las enfermedades autoinmunes (EAI) tienen gran prevalencia y causan morbilidad, gasto sanitario y mortalidad considerables. El tratamiento de determinados pacientes con enfermedades autoinmunes graves y refractarias a terapéuticas convencionales es insatisfactorio. En los últimos años diversas experiencias en modelos preclínicos animales y algunas observaciones clínicas en humanos sugieren que ciertas enfermedades autoinmunes pueden originarse como desórdenes de las células progenitoras hemopoyéticas (CPH) pluripotentes y que la pérdida de la autotolerancia es un mecanismo patogénico básico en las enfermedades autoinmunes . La remisión sostenida de la enfermedad requeriría la inducción de tolerancia a los autoantígenos y ésta podría ser obtenida mediante el trasplante hemopoyético. En 1995 El Grupo Europeo de Trasplante Hemopoyético y La Liga Europea Contra el Reumatismo (EBMT/EULAR) evaluaron la posible utilidad terapéutica de la inmunoablación seguida de trasplante de células progenitoras hemopoyéticas en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes severas y posteriormente desarrollaron guías para el diseño de estudios piloto . A pesar de que tanto la experimentación preclínica como los datos clínicos sugieren que el alotrasplante podría ser más eficaz que el autotrasplante, los ensayos clínicos iniciales se han centrado casi exclusivamente en el autotrasplante por motivos de seguridad. Se estableció también un registro europeo de pacientes trasplantados para tratamiento de enfermedades autoinmunes que ha permitido la obtención estandarizada de datos. Desde sus comienzos, este grupo de trabajo (EBMT/EULAR) ha implicado junto a la medicina de trasplante, a la reumatología, inmunología, neurología y pediatría. En Estados Unidos de América también se han realizado estudios cooperativos de forma similar. Más recientemente se ha realizado un esfuerzo internacional para coordinar ambos grupos de trabajo lo que ha permitido reunir un cuerpo de información suficiente para fundamentar el desarrollo de estudios prospectivos. Los datos disponibles hasta el momento han propiciado que el concepto de "curación" a través de la inmunosupresión y el autotrasplante haya sido sustituido por el de "reinicio" (resetting) del sistema inmune. Además, la tasa de mortalidad del procedimiento, superior a la esperada , ha enfatizado la necesidad de la selección de pacientes, acentuada por avances recientes como la introducción de drogas anti-TNF en artritis reumatoide o la definición de factores pronósticos en esclerodermia. En general los pacientes candidatos para estos estudios piloto serían aquellos que experimentaran una gran morbilidad por su enfermedad con alta probabilidad de progresión o persistencia de la misma pero aún no tuvieran un daño orgánico irreversible que hiciera improbable un trasplante seguro.

Los trasplantes realizados han sido fundamentalmente autólogos de sangre periférica con o sin selección de células CD34+ en el injerto. Aunque no se ha demostrado un claro beneficio clínico de la reinfusión de progenitores hemopoyéticos con selección CD34+ in vitro, se ha descrito la recurrencia precoz en pacientes que recibieron un injerto no manipulado.

Enfermedades y resultados.

Los procesos tratables mediante inmunoablación seguida de autotrasplante de progenitores hemopoyéticos son potencialmente numerosos y las patologías que han sido tratadas con este procedimiento, múltiples (tabla 1). La mayor experiencia acumulada hasta la actualidad (tabla 2) es en esclerosis sistémica, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

La Esclerosis Sistémica (ES) es la enfermedad en la que primero se ha iniciado un ensayo clínico ramdomizado (ASTIS-trial[1] ; website:astistrial.com). El análisis de los primeros 41 pacientes del registro europeo, procedentes de estudios piloto realizados en varios paises, permitió evidenciar mejorías clínicas significativas (cutáneas superiores al 25% en el 69% de pacientes así como de la función pulmonar). Simultáneamente se observó una mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT) del 17%, que disminuyó hasta el 12.5% cuando se incluyeron en el análisis los siguientes 24 pacientes autotrasplantados. En la actualidad, la probabilidad de supervivencia a los cinco años de los pacientes trasplantados en estudios piloto previos y que reúnen los criterios requeridos para entrar en el ensayo ASTIS, es del 50%, y en estos enfermos la MRT en dichos ensayos fue del 7.7%. Se considera esencial la restricción en la selección de pacientes (fundamentalmente exclusión de aquellos con presión arterial pulmonar media superior a 50 mm Hg), junto con una evaluación estricta de la función Cardíaca. El ASTIS-trial comparará aleatoriamente un brazo de movilización con ciclofosfamida y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) seguido de autotrasplante con 200 mg/Kg de ciclofosfamida y 7.5 mg/Kg de ATG (globulina anti-timocítica) con progenitores CD34+ seleccionados frente a un segundo brazo consistente en pulsos mensuales de 750 mg/m^2 de ciclofosfamida.

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad heterogénea, probablemente con distintas etiologías y de difícil evaluación de respuesta a la terapia. No obstante, los estudios pilotos con autotrasplante (85 pacientes) han permitido establecer una supervivencia global libre de progresión a los tres años del 72% (78%, en el grupo con enfermedad no primariamente progresiva), lo que se compara positivamente con los ensayos de interferón beta (60%), el tratamiento estándar para la mayoría de casos, junto con mitoxantrone. La MRT fue del 6% y la mortalidad por progresión tras trasplante del 2%. Las lesiones activas cerebrales evaluadas por resonancia magnética nuclear, un marcador subrogado de la efectividad del tratamiento, mejoraron marcadamente con el trasplante (todas las lesiones inactivas pretrasplante permanecieron inactivas postrasplante; en EM secundariamente progresiva estaban activas el 38% pretrasplante y el 13% postrasplante; en EM primariamente progresiva el 27% pretrasplante y el 1% postrasplante). En el diseño de futuros estudios ramdomizados se ha de tener en cuenta la posibilidad de exacerbaciones de la enfermedad causada por procesos infecciosos, tanto durante la movilización de progenitores como durante la neutropenia postrasplante. Igualmente los datos disponi-

[1] *ASTIS (Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma) trial.*

bles sugieren que una incapacidad funcional de más de 6.5 de la escala EDSS[II] debería ser un criterio de exclusión por el incremento de riesgo de MRT asociado. La experiencia acumulada adolece de la disparidad de regímenes pretrasplante utilizados y de la variabilidad de la manipulación in vitro. Está en fase avanzada de preparación el ASTIMS trial[III] que comparará aleatoriamente el autotrasplante con mitoxantrone.

Respecto a la Artritis Reumatoide, en los primeros 70 pacientes autotrasplantados en ensayos clínicos en fase I/II hubo un caso de MRT (1.4%), y ninguno entre los acondicionamientos que usaron solo ciclofosfamida. La mayoría de pacientes respondieron. No obstante hubo una tasa de recaídas del 50% aproximadamente. Los pacientes que recayeron habían sido acondicionados con regímenes relativamente poco inmunosupresores (ciclofosfamida 100 a 200 mg/Kg). Acondicionamientos más intensos (ciclofosfamida 200 mg/Kg + ALG 60 mg/Kg) pueden conseguir remisiones completas continuadas. La mayoría de pacientes que recayeron fueron extremadamente sensibles a la monoterapia con drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad a pesar de que antes del trasplante eran resistentes a combinaciones de ellas. Algunos enfermos mejoraron sensiblemente tras la movilización y no fueron trasplantados inicialmente. Ningún régimen de acondicionamiento ha mostrado mejores resultados que otros y no se ha evidenciado que la selección CD34+ produjera un resultado más favorable. Está en preparación el ensayo clínico ASTIRA[IV] , en el que los pacientes serán movilizados con 4g/m2 de ciclofosfamida al entrar en el estudio y posteriormente ramdomizados a autotrasplante con acondicionamiento de 200 mg/Kg de ciclofosfamida o tratamiento de mantenimiento.

Otras enfermedades en las que se ha acumulado una experiencia considerable a partir de estudios pilotos, pero que aún no se consideran subsidiarias de un ensayo en fase III son la artritis idiopática juvenil y el lupus eritematoso sistémico.

Toxicidad y mortalidad

La seguridad es el objetivo principal de los estudios en fase I/II y una preocupación fundamental en el diseño de los ensayos clínicos proyectados. La base de datos europea presenta una probabilidad actuarial ajustada a 12 meses de TRM global del 9%. Los pacientes afectos de ES presentan una susceptibilidad incrementada a la cardiotoxicidad e incapacidad de adaptación a complicaciones infecciosas menores, probablemente por afectación miocárdica subclínica. Por otra parte, el G-CSF indujo exacerbaciones de la enfermedad autoinmune llevando a un resultado fatal en un caso de EM. Se ha recomendado asociar pulsos simultáneos de prednisolona en la movilización de progenitores si la enfermedad está activa. En la artritis idiopática juvenil la aparición de un síndrome de activación macrofágica se asoció a resultado fatal en tres casos, lo que igualmente sugiere la necesidad de controlar la enfermedad, por ejemplo con pulsos de metilprednisolona, previamente al autotrasplante. Estos riesgos se deben comparar con la morbilidad y mortalidad asociada al curso natural de la propia enfermedad autoinmune y con la administración prolongada de inmunosupresión a dosis convencionales. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa a la reducción de la MRT entre los pacientes autotrasplantados en 1999 y en 2000, lo que refleja quizá una más estricta selección de

[II]EDSS (Expanded Disability Status Scale): donde 0 = sin incapacidad, y 10 = muerto por la enfermedad.

[III]ASTIMS (Autologous Stem cell Transplantation International Multiple Sclerosis) trial.

[IV]ASTIRA (Autologous Stem cell Transplantation International Rheumatoid Arthritis) trial.

pacientes, una curva de aprendizaje o ambos factores.

Movilización y acondicionamiento.

La elección de regímenes de movilización de progenitores hemopoyéticos y de acondicionamiento pretrasplante ha sido arbitraria en la práctica, y esencialmente consistente en G-CSF con o sin ciclofosfamida para la movilización y ciclofosfamida + ATG o BEAM para el acondicionamiento. La movilización de progenitores produjo una mortalidad relacionada global de 1.5%. Siendo las causas la cardiotoxicidad de la ciclofosfamida, exacerbaciones de la enfermedad de base en relación con la administración de G-CSF y hipertensión pulmonar asociada a la ES en pacientes en los que la fiebre durante la neutropenia causaron shock refractario. Pacientes en tales condiciones son excluidos de futuros ensayos clínicos. Hubo considerable variación en la intensidad de ATG o ALG usados en el acondicionamiento pretrasplante y en la manipulación in vitro. Los regímenes más intensos se asociaron a más complicaciones. Considerando como intensos los que incluían irradiación total corporal o busulfán (n = 58), BEAM como moderados (n = 80) y ciclofosfamida o fludarabina (n = 123) como menos intensos, la MRT fue de 19 + 10%, 8 + 5% y 4+4% (IC: 95%), respectivamente. Estos datos deben ser interpretados con precaución ya que las enfermedades más posiblemente asociadas con daño orgánico más severo, como la ES, fueron tratadas con regímenes más intensos. Hubo una tendencia no significativa a observar menos recaídas con los regímenes más intensos. Se requieren más datos en estos aspectos. En 2000 se han realizado 10 trasplantes alogénicos en Europa para tratar enfermedades autoinmunes. Por otra parte el estudio inmunopatológico, de la recuperación inmune postrasplante y de la recaída, si se produce, pueden producir avances significativos en el conocimiento de los mecanismos del desarrollo de las enfermedades autoinmunes, que puedan propiciar avances en su tratamiento.

Experiencia española[v].

Actualmente existen en España tres estudios pilotos activos, abiertos, multicéntricos en fase I/II de autotrasplante en enfermedades autoinmunes, aprobados por comités éticos locales (esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico). El GETH ha creado un registro español de trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) en enfermedades autoinmunes (EAI). Hasta diciembre de 2001 diez centros habían registrado 28 pacientes (figura 1): 22 con esclerosis múltiple (78%), 3 artritis reumatoide (11%), 2 esclerodermia (7%), y uno púrpura trombótica trombocitopénica (4%). La edad mediana de los pacientes es de 33 años (rango, 21-54). La movilización de progenitores hemopoyéticos se realizó con ciclofosfamida y G-CSF en 26 (93%) o sólo con G-CSF en 2 (7%). En un (4%) paciente (EM) que recibió ciclofosfamida y G-CSF se produjo una movilización de progenitores insuficiente para trasplante. Otro paciente (4%), después de la movilización, falleció por progresión de su enfermedad -ES-, antes de ser trasplantado. De los 26 pacientes trasplantados, 24 (92%) recibieron un injerto con

[v] *Los Centros e investigadores que han comunicado pacientes al Registro Español de Trasplante Hemopoyético en Enfermedades Autoinmunies son: H. Clinic de Barcelona (E. Carreras, M. Rovira, F. Graus), H. Vall d'Hebron (A. Juliá, I. Messague), HU V del Rocío (JM Rodríguez, R. Parody), H. De Sant Pau (J. Sierra, A. Altés), H. Puerta de Hierro (R. Cabrera, R. Forés), H. Gregorio Marañón (JL Díez), H. Son Dureta (J. Baragay), H. De la Princesa (R. Arranz), H Virgen de la Arrixaca (A. Morales), H. Clínico de Valencia (C. Solano)*

selección CD34+. La base del tratamiento de acondicionamiento fue CF y ATG en 21 (80%), asociado a BCNU en 14 (54%), sin asociar en 6 (23%) y asociado a Busulfán en uno (4%); En 5 (20%) el acondicionamiento fue BEAM.

Los resultados (figura 2) de la experiencia española registrada hasta el momento son los siguientes: un paciente afecto de esclerosis múltiple primariamente progresiva falleció en relación con el procedimiento por infección y fallo multiorgánico (MRT: 3.5%). De los 28 pacientes registrados, 3 (10%) no son valorables para la respuesta de la enfermedad (uno no movilizó progenitores, otro progresó y falleció antes del trasplante y otro falleció en relación con el trasplante). De los 25 valorables, 22 (88 %) experimentaron respuesta de la enfermedad: respuesta completa en 16 (64%), respuesta parcial en 6 (24%) y no hubo respuesta en 3 (12%). Un paciente afecto de EM que no obtuvo respuesta tras el trasplante falleció como consecuencia de progresión de la enfermedad. La supervivencia global de la serie es de 90% con un seguimiento medio de 18 meses.

Conclusiones y direcciones futuras.

El TPH puede ser una terapia efectiva para el tratamiento de EAI graves previamente resistentes a terapia convencional. Hasta el momento se han registrados más de 400 pacientes trasplantados en todo el mundo. La MRT es del 9% en el registro europeo y 3.5% en el español. Las cuestiones iniciales de seguridad, factibilidad y eficacia precoz han sido parcialmente contestadas. Otras cuestiones relativas a selección de pacientes, movilización de progenitores, regímenes de acondicionamiento, evaluación de la respuesta y complicaciones y resultados a largo plazo están por contestar. Los resultados disponibles soportan la idea de realizar estudios comparativos en fase III en patologías seleccionadas y continuar con estudios en fase I/II en otras. El mantenimiento de registros internacionales y nacionales es esencial para el diseño de dichos estudios, así como para el seguimiento de los resultados a nivel internacional y local de esta prometedora terapia experimental.

Bibliografía

1. Ikehara S. Autoimmune disease as stem cell disorders: Normal stem cell transplant for their tratment (Rewiew). Int J. Mol Med. 1998;1:5-16.
2. Nash RA. Prospects of stem cell transplantation in autoimmune diseases. J. Clin Immunol 2000; 20: 38-45.
3. Tindall A., Gratwohl A. Blood an marrow stem cell transplants in autoimmune diseases. A consensus report writen on belhalf of the European Group for Blood and Marrow Trasplantation (EBMT) and the European League Againts Rheumatims (EULAR). Br. J. Rheumatol 1997;36;390-392.
4. Tyndall A., Passweg J. and Gratwohl A. Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Treatment of Sever Auotimmune Diseases 2000. Ann Rheum Dis. 2001 Jul;60 (7): 702+-707.
5. Tyndall A., Fassas A., Passweg J. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplants for autoimmune diseases: feasibility and transplant -related mortality. Bone Marrow Transplan 199;24:729-734

Tabla 1: Combined International Data

Disease				
Multiple sclerosis	127		Dermatomyositis	5
Myasthenia	1		MCTD	3
Polyneurophathy	1		Cryoglobulinemia	3
			Behçet	3
SSc	72		Wegener's	3
SLE	34		ITP	7
Rheumtoid arthritis	70		AIHA	2
Psoriatic arthritis	2		PRCA	4
Juvenile chron. arthritis	36		Evans	1
Ankylosing spondilitis	1		TTP	2
Sjoegren	1		Other	?

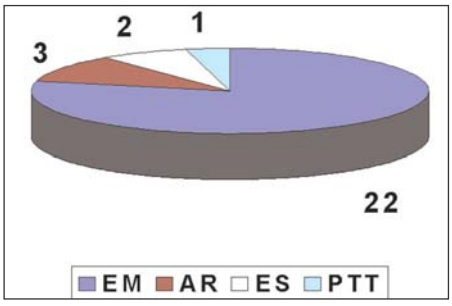
Modificado de Tyndall A, Passweg J and Gratwohl A. Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Treatment of Severe Autoimmune Diseases 2000. Ann Rheum Dis. 2001 Jul;60 (7):702-707.

Tabla 2: Outcome - EBMT Data Base (major autoimmune diseases)

	MS	SSc	RA	JCA	SLE	ITP
Missing	2	1	---	---	---	---
no transplant	1	8	1	---	---	---
TRM	7 7.3%	6 10%	1 2.3%	5 14.2%	3 13%	1 14.2%
too early	4	6	2	1	---	---
Better	20	3	7	1	1	2
better then worse	4	11	18	7	5	---
stable disease	26	1	1	1	---	2
Worse	31	30	13	20	14	2
Total	95	66	43	35	23	7

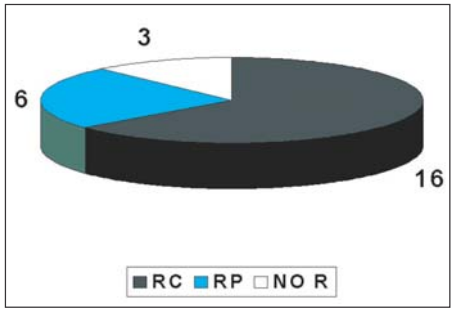
MS = multiple sclerosis; SSc = systemic sclerosis; RA = rheumatoid arthritis; JIA = juvenile idiopathic arthritis; SLE = sytemic lupus erythematosus; ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura. Modificado de Tyndall A, Passweg J and Gratwohl A. Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Treatment of Severe Autoimmune Diseases 2000. Ann Rheum Dis. 2001 Jul;60 (7):702-707.

Figura 1. Experiencia española. Diagnósticos. (n=28)



EM: esclerosis múltiple;
AR: artritis reumatoide.
ES: esclerosis sistémica.
PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

Figura 2. Experiencia española. Respuestas. (n=25)



RC: respuesta completa.
RP: respuesta parcial. NO R: no respuesta.
Respuestas definidas según criterios estandarizados para cada enfermedad.

Quimerismo de serie roja en el transplante de médula ósea con incompatibilidad ABO.

Pilar Noguerol Novella, Ramiro Núñez Vázquez, Blanca Eguía López, Carmen Martínez Carvajal, Guillermo Rodríguez García, Ricardo Parody Ruiz Berdejo, Fernando Caso Sanz, José Manuel Jiménez Jiménez, Juan Manuel Rodríguez Fernández.

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Introducción

El término quimera es una adaptación a la medicina de la mitología Griega. Originalmente designa a una criatura fantástica con cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de dragón, pero también sirve para denominar a un organismo que contiene poblaciones de células de diferentes individuos y que puede ocurrir de forma espontánea o provocada.

En los procesos malignos que afectan a la médula ósea (MO), la finalidad del tratamiento es erradicar las células tumorales, pero esto lleva consigo también la destrucción de las células hematopoyéticas. El transplante de una médula alogénica sana (TMO) y el prendimiento de la misma, da lugar a nuevas células sanguíneas procedentes de la médula infundida. Por otra parte la activación de los linfocitos T del donante pone en funcionamiento a las células citotóxicas que agreden a los tejidos del receptor, incluyendo a las células tumorales, provocando la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Se dice que los humanos que reciben TMO hacen una quimera cuando las nuevas células hematopoyéticas son distintas a las suyas e idénticas a las del donante.[1]

Pueden darse dos posibilidades:

1- Que todas las células procedan de la MO transplantada. Se habrá producido una quimera completa.

2- Que la médula del receptor siga funcionando total o parcialmente. Entonces coexistirán células procedentes de las dos médulas dando lugar a doble población. Es lo que denominamos quimera mixta.

La búsqueda de un donante emparentado y con médula compatible en el sistema HLA es difícil. Si a esto añadimos la compatibilidad en los antígenos ABO (pertenecientes al Sistema Mayor de Histocompatibilidad), el problema es todavía mayor. Por este motivo es necesario recurrir a la realización de algunos transplantes incompatibles en el sistema ABO.

En estos casos se va a producir un cambio de grupo sanguíneo en el receptor. Cuando el cambio es completo decimos que hay quimera de serie roja completa. Si existen dos

poblaciones decimos que hay quimera mixta.

El seguimiento del quimerismo eritrocitario es el tema del presente capítulo.

Métodos de estudio del quimerismo en el TMO.

El método de elección es el estudio del ADN en donante y paciente para valorar posteriormente si los nuevos linfocitos pertenecen a uno u otro.

El sexo de los cromosomas cuando donante y receptor son de distinto género es una opción válida.

El análisis del alotipo de las inmunoglobulinas aunque es una técnica muy sensible no siempre esta disponible.

El estudio de los antígenos de la serie roja es fácil de realizar, pero tiene el inconveniente de su interpretación por las transfusiones que recibe el paciente durante la fase inmediata al TMO, y por tanto sólo sirve para confirmar el quimerismo cuando desaparecen los glóbulos transfundidos.

Es fundamental realizar estudio de antígenos de la serie roja de donante y receptor antes del TMO , y valorar luego la aparición de los que previamente no tenía el receptor.

En los TMO con incompatibilidad ABO, se produce un cambio de grupo sanguíneo o quimera de serie roja total o parcial. Cuando existen dobles poblaciones celulares procedentes del receptor y del donante pueden ser cuantificadas por citometría de flujo2 y por técnicas de aglutinación en gel-test.

Nosotros hemos recurrido a esta última por su sencillez, sensibilidad y rapidez.

Su fundamento consiste en unos pocillos que contienen un fino filtro de bolitas de gel y antisueros anti-A, anti-B, anti-AB .

Al añadir los hematíes del receptor al pocillo, estos reaccionan con el antisuero correspondiente formando agregados que quedan en la superficie. Los que no reaccionan quedan libres y atraviesan el filtro depositandose en el fondo.

Cuando existen dos poblaciones de glóbulos rojos de distinto grupo, se observa una línea superior (hematíes aglutinados) y otra inferior (no aglutinados).

(Gráfico 1)

Hemos seguido un estudio protocolizado y prospectivo de los todos los enfermos que van a ser sometidos a TMO y de sus donantes. Se realiza antes del transplante un fenotipo sanguíneo completo y pruebas de antiglobulina directa e indirecta (CD y CI) para comprobar la compatibilidad de antígenos hemáticos, la presencia o no de anticuerpos irregulares que puedan dificultar la hemoterapia, y el título de aglutininas naturales en el suero del receptor.

Después del TMO, los que presentan incompatibilidad son sometidos a control de antígenos ABO en sangre periférica, semanal, mensual y posteriormente cada 6 meses.

Seguimos la evolución del grupo sanguíneo, observando las dobles poblaciones hasta el

cambio total de antígenos como indicador del prendimiento medular.

Los hallazgos inmunohematológicos de estos pacientes post TMO se convierten en un estudio apasionante que nos permite valorar el quimerismo y la evolución del implante.

Alteraciones inmunohematológicas derivadas de la incompatibilidad de grupo ABO y estudio de quimerismo

Siempre que se pueda es preferible utilizar donantes isogrupo ABO con el receptor, pero en el transplante de médula es especialmente difícil, por lo que es necesario hacer transplantes incompatibles a pesar del mayor riesgo que puede suponer para los pacientes.3

Conocer los problemas que plantean es fundamental para prevenirlos en lo posible.

Incompatibilidad mayor (IM)

Se habla de incompatibilidad mayor cuando en el receptor hay aglutininas anti-A ó anti-B que reaccionan con los antígenos del donante. Se da en los receptores O que reciben médulas A, B o AB.

En el inóculo hay hematíes contaminantes y en las horas posteriores al TMO estos son destruidos por las aglutininas anti-A o anti-B del receptor. Para evitar esta hemólisis, la médula se depleciona de glóbulos rojos en el laboratorio antes de infundirla.

Una vez que se produce el prendimiento y se empiezan a formar células sanguíneas A y B, las aglutininas residuales del receptor pueden destruirlas dando lugar a hemólisis retardada.

Esta es tanto mayor cuanto más elevado sea el título de anticuerpos, llegando en ocasiones a tener que hacer recambio plasmático para eliminarlos.

Dado que los precursores medulares de la serie roja tienen sustancia A o B, el problema puede afectarles produciéndose una aplasia selectiva de dicha serie con aumento de requerimientos transfusionales significativos.4 En casos más extremos puede llegarse al fallo de implante.

Una vez iniciada la recuperación hematopoyética nos interesa saber si las células proceden del donante o del receptor. Es el estudio del quimerismo.

En resumen, los problemas a los que hay que prestar atención en la IM de grupo ABO son: hemólisis aguda en el momento de la infusión, hemólisis de los nuevos hematíes y progenitores eritroides, retraso de la aparición de serie roja, asociada a la persistencia de anti-A o anti-B después del TMO, y fallos de implante.

De los 80 enfermos sometidos a TMO en nuestro Centro, 8 presentaron IM ABO.

En todos se hizo depleción de hematíes a la médula del donante antes de la infusión y ninguno desarrolló hemólisis inmediata significativa.

Dos pacientes con títulos altos de anti-A después del TMO(1/64-1/128), hemolizaron entre los días 39 y 51 post-TMO . Uno de ellos hizo una hipoplasia de serie roja pro-

longada, con aumento de requerimientos transfusionales. El tratamiento con Eritropoyetina fue eficaz.

Solo un enfermo afecto de Leucemia aguda en segunda remisión completa y con donante no emparentado sufrió fallo de implante y requirió nuevo transplante autólogo. Actualmente esta en remisión completa.

El seguimiento de la serie roja demostró la quimera completa ABO en 5 casos, tres de ellos confirmados por estudio del ADN.

Se observó quimera mixta y prueba de antiglobulina directa positiva previamente al cambio completo de grupo que se produjo entre los días 82 y 180 (mediana 130 días).

Incompatibilidad menor (IM).

Se habla de incompatibilidad menor cuando en el donante existen anticuerpos frente a los hematíes del receptor. Es el caso de los receptores A, B, o AB que reciben médulas de donantes O.

En la Im el problema que se presenta es diferente.

Las aglutininas del plasma del donante pueden destruir los glóbulos rojos del receptor.

Para evitarlo se desplasmatiza el inóculo.

Los linfocitos T presentes en la médula del donante O, no reconocen los antígenos A y B del receptor, y en un tiempo que oscila ente 7 y 20 días pueden fabricar anticuerpos frente a dichos antígenos.

Estos se fijan a los hematíes del donante y son detectados por la prueba de CD

La hemólisis que provocan es pasajera, de gravedad variable y cede al desaparecer los linfocitos.

La forma de paliar sus efectos es transfundir al enfermo con sangre O desde que conocemos el grupo del donante, para que cuando aparezcan los anticuerpos exista la menor cantidad posible de glóbulos de los grupos A o B.

En resumen, los problemas que hay que tener en cuenta en la Im son: hemólisis en la infusión por anti A o anti B presentes en el plasma de la médula del donante, y hemólisis inmune por los anticuerpos pasajeros anti A o anti B fabricados por los linfocitos del donante .

En nuestra casuística, un seguimiento muy detallado ha revelado datos significativos.

De 12 pacientes con Im 8 tuvieron CD positivo, y en 3 se demostró la presencia de anti A inmune entre los días 9 y 22. Esto indica la elevada frecuencia de aparición de anticuerpos y la necesidad de realizar una correcta hemoterapia.

La quimera completa de serie roja se produjo en 10 enfermos y de forma más rápida que en la IM, entre los días 30 y150 (mediana 80).

A pesar de este cambio completo de grupo , los pacientes genéticamente siguen sien-

do A o B, y estos antígenos abundantes en todo el organismo, pueden adsorberse sobre los nuevos hematíes O.

Al tiparlos se comportan como grupos débiles de A o B. Esta discrepancia ha sido publicada en dos de nuestros enfermos.

En los 5 pacientes que se estudió el ADN celular coincidió el tipo de quimera.

El 42% de los enfermos desarrollaron enfermedad injerto contra huésped.

Incompatibilidad bidireccional

Se dice que existe incompatibilidad bidireccional cuando coinciden la IM y la Im en el mismo paciente. Se da cuando el receptor es A y el donante B o a la inversa.

De los seis pacientes incluidos en este grupo 4 hicieron quimerismo completo entre los días 67-210 y el tiempo que persistió la quimera mixta fue el mas largo de los 3 grupos.

Dos pacientes sufrieron EICH muy grave con fallecimiento de uno de ellos.

Significado del quimerismo.

¿El cambio de grupo completo ABO (quimera completa) post TMO incompatible significa que la única médula funcionante es la del donante? . ¿Coincide el quimerismo de serie roja con la quimera de ADN? .¿ Tiene que ver con la remisión completa de la enfermedad? ¿ La supervivencia de los pacientes con quimera completa es mayor?.

Estas preguntas son de difícil contestación. Todos los grupos de trabajo en transplantes de progenitores hematopoyéticos estudian este fenómeno. .

De nuestra experiencia aunque todavía corta, se deduce que el quimerismo de serie roja puede ser estudiado por técnicas muy sencilla y que en todos los casos que paralelamente se ha realizado comprobación de quimera por DNA los resultados son concordantes.

En líneas generales habría que pensar que la quimera completa se produce cuando solo funciona la médula sana del donante y por tanto sería un buen indicador de remisión de la enfermedad.

Pero la existencia de quimera mixta acompañando a remisiones de larga duración demuestra que el mecanismo de curación no es solo la ablación completa de la médula ósea enferma y rescate con médula sana.

Es importante la enfermedad injerto contra huésped y su efecto anti leucémico. Se piensa que el injerto destruye la clona leucémica y favorece el desarrollo de las células normales. Pero hay remisiones duraderas solo con quimioterapia y con transplantes autólogos en los que no existe ese efecto.5 Por tanto tampoco este es el factor fundamental de la curación.

Algunos grupos de trabajo han confirmado que la enfermedad injerto contra huésped

aguda es más probable en las quimeras completas que en las mixtas.

También que es menor el peligro de rechazo cuando existe quimera completa.

Todas estas consideraciones nos llevan a pensar en que un menor peligro de rechazo, un funcionamiento solo de la medula sana transplantada y un mayor efecto anti leucémico en el quimerismo completo serían garantías de remisiones mas prolongadas.

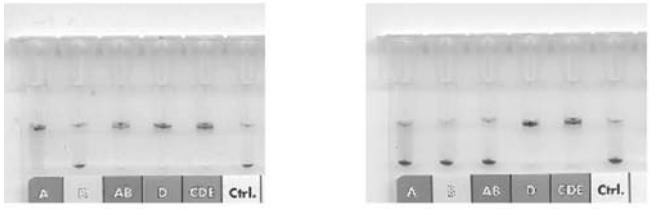
Pero la supervivencia global de los pacientes no difiere en los dos grupos.

De todo esto se deduce la dificultad para descubrir el mecanismo fundamental de la curación de los procesos malignos de médula y también el interés en estudiar los quimerismos celulares que se producen después de un transplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

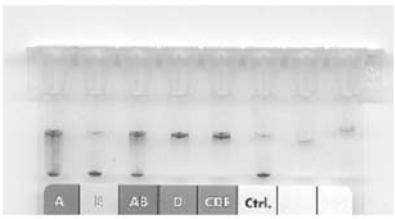
BIBLIOGRAFIA:

1- Transfusión Medicine. Bone marrow Transplantation. Lawrence D. Petz ; 502
2- Differentiation of post-bone marrow transplant chimerism versus adsorption of antigen onto transplanted group O rbcs. G Garratty, American Red Cross Blood service.Transfusión vol 39, October 1999, 44S.
3- ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bbone marrow transplantation. Dana Farber, Department of Pathology,Harvard Medical School,Boston,Massachusetts .Transfusión. 1999 Nov-Dec; 39 (11-12):1273-4
4- Regeneration of erythropoiesis after related-and unrelated-donor BMT transplantation: a major ABO mismatch means problems. Transfusión 2000 May;40(5) 543-50
5- Antileukemic effect of EICH.Contribution to improved survival after TMO. N Engl J Med 304.1529. WeidenPL,Sullivan KM, et al.

GRAFICO 1



Grupo A **Grupo O**



Doble población A-O

Anestesia en el trasplante renal

Ángel Gutiérrez Crespo, Fernando Brea Gómez,
Juan C. Luís Navarro.
Servicio de Anestesia y Reanimación.

El transplante renal es el más frecuente de los transplantes de órganos mayores, realizándose en el mundo más de 20.000 al año. Desde 1960 el transplante renal se ha convertido en el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica, consiguiendo en estos pacientes una supervivencia larga, con buena calidad de vida y menor costo de mantenimiento que la hemodiálisis(1,24). Durante el año 1998 se han realizado en España 1995 transplantes renales, de los cuáles 19 eran procedentes de donante vivo y 67 infantiles, siendo nuestro país el primero mundial en donaciones. En nuestra comunidad durante 1998 se han realizado 313 transplantes renales y concretamente en nuestro hospital 70. El primer transplante renal en nuestro hospital se realizó en 1974. El primer transplante renal en humanos lo realizó Jaboulay(2) en 1906, implantando riñones de cerdo en el brazo de un paciente y los riñones funcionaron durante una hora. Debido a las dificultades técnicas y al rechazo por parte del sistema inmune del receptor no fue hasta los años 50 o 60 cuando comenzaron a tener éxito. En 1953 Hume realizó 9 transplantes de cadáver y fue el primero en mencionar la importancia de la hemodiálisis preoperatoria, como factor para mejorar el pronóstico(22). Primero Lawler(3) y después Dubost y Kuss(4) introdujeron la implantación retroperitoneal del órgano. Sobre los años 60 numerosos autores desarrollaron métodos para disminuir la respuesta inmune del receptor, así se realizaron irradiaciones corporales totales, drenajes del conducto torácico, esplenectomía y timomectomía con importantes complicaciones como infecciones graves. El uso de los inmunosupresores se introduce en Clínica en 1962 por Hitchings y Elion con la azatioprina, poco después Woodruff y Anderson introducen el suero antilinfocítico y Starzl lo usa en un transplante. En 1980 se acepta que la forma más eficaz de producir inmunosupresión sería inhibir las células T de forma selectiva. La ciclosporina fue el primer agente químico descubierto con este fin y el OKT3 el primero biológico(1).

Como hemos dicho el transplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica (IRC) y la causa más frecuente de ésta es la diabetes mellitus que supone un 20-30% de casos, la glomerulonefritis es la segunda causa con un 20 % y después están las enfermedades tubulointersticiales, las hereditarias y las arteriales. La causa de la IRC permanece desconocida en el 7-15% de los casos(1).

Complicaciones inducidas por la IRC.

Las alteraciones metabólicas de la IRC conllevan a la disfunción de numerosos órganos produciendo alteraciones neurológicas, anemia, enfermedad cardiovascular, alteraciones óseas, disfunción gastrointestinales y malnutrición.

Además existen diversas situaciones que comprometen la vida del paciente como hiper-

kaliemia, acidosis metabólica, edema pulmonar, pericarditis, encefalopatía y diátesis hemorrágica. Por otro lado el riñón es una de las principales vías de eliminación de fármacos y toxinas, por lo que en determinados casos habrá que ajustar las dosis de fármacos.

Alteraciones neurológicas.

Las alteraciones mentales son comunes y la encefalopatía urémica se puede presentar con laxitud y confusión para progresar a estupor con fasciculaciones y asterixis y convulsiones. La neuropatía urémica se presenta en algún grado en el 65% de los pacientes sometidos a diálisis. Esta se puede manifestar de dos formas; como una polineuropatía sensitivomotora simétrica o como una mononeuritis aislada. Ambas formas se han atribuido a toxinas urémicas de un rango de peso molecular de 500 a 2,500 daltons, las cuáles no son eliminadas por la diálisis. La demencia por diálisis es una complicación severa y progresiva que puede llevar a disartria, apraxia, cambios en la personalidad, convulsiones y muerte(1).

Anemia.

Se caracteriza por disminución de la producción de células rojas, hiperfragilidad y disminución de la vida media. La principal causa es el déficit de eritropoyetina, aunque influyen otros factores como la malnutrición, fibrosis de la médula ósea, pérdida de sangre y toxinas urémicas. El tratamiento con eritropoyetina humana recombinante a dosis de 50-100 m/kg dos o tres veces por semana eleva las cifras de hemoglobina después de 4-8 semanas. Además la eritropoyetina aumenta el número de plaquetas y mejora su función.

Enfermedad cardiovascular.

La arteriosclerosis se desarrolla de forma acelerada debido a la combinación de hiperglucemia, hiperlipemia e hipertensión, y afecta a vasos cardíacos, cerebrales y periféricos. La enfermedad isquémica miocárdica se da en el 25% de los pacientes. Los accidentes cerebrovasculares son frecuentes, especialmente la hemorragia intracraneal en los pacientes sometidos a diálisis. La cardiopatía urémica es también una entidad bien definida, aunque su patogénesis no está aun aclarada.

La hipertensión afecta al 80% de los pacientes en diálisis siendo la causa fundamental la sobrecarga de sal y volumen asociado con aumento de la actividad del sistema autónomo y de la activación del sistema renina-angiotensina debido a isquemia renal. La paratohormona parece jugar un importante papel en el inicio de la proliferación del músculo liso en los vasos periféricos(1).

Alteraciones metabólicas.

La intolerancia a la glucosa está presente en el 30-50% de los pacientes y puede ser origen de la insuficiencia renal o una complicación secundaria. También presentan alteración del metabolismo de los lípidos siendo la hiperlipidemia tipo IV la más frecuente. El 80% tiene hipertrigliceridemia.

Osteodistrofia Renal.

La reducción de la filtración glomerular produce una retención de fosfatos con la consiguiente disminución de la absorción intestinal de calcio; como consecuencia se eleva la

PTH que activa los osteoclastos y osteoblastos. Estos producen osteítis fibrosa, osteoporosis, osteomalacia y osteosclerosis. Se manifiesta con prurito, calcificación de tejidos blandos, dolores óseos, fracturas patológicas y deformidades.

Criterios de selección de los receptores y evaluación.

Anteriormente la práctica común era seleccionar a los pacientes más sanos y jóvenes para el transplante y dejar a los de más edad y con enfermedades multiorgánicas para diálisis. En los últimos años los criterios de selección se han ampliado y actualmente la mayoría de los pacientes con IRC son candidatos al transplante renal. La edad no es un criterio rígido de selección. Los pacientes con obesidad mórbida o enfermedades sistémicas graves son generalmente excluidos, así como los infectados con el VIH(24). Los pacientes deben estar libres de infección al menos 2 semanas antes del transplante. Los pacientes en tratamiento con tuberculostáticos pueden transplantarse. La hepatitis B o C no son contraindicación, aunque la inmunosupresión puede desencadenar un episodio de agudización o favorecer la progresión hacia la cirrosis. Los pacientes con tumores que han sido tratados pueden programarse para transplante, si al menos han estado 2 años libres de tumor.

Se requiere una evaluación de la historia del paciente, del estado físico, ECG, radiografía de tórax y bioquímica básica con estado hidroelectrolítico. Es imprescindible hacer una evaluación del paciente para descartar otras enfermedades importantes como las cardiovasculares o respiratorias; su presencia indicará un estudio más amplio(25). Se debe descartar leucopenia o trombocitopenia. Las infecciones del trato urinario se detectan por cultivos de orina y, las anormalidades de éste generalmente se corrigen antes del transplante. La ateromatosis severa de la aorta puede dificultar la técnica de implantación de los vasos sanguíneos. La hipertensión debe ser tratada adecuadamente para evitar la hipertrofia del ventrículo izquierdo y las complicaciones isquémicas. Se debe valorar la posibilidad de realizar ecocardiografía o cateterismo cardíaco en casos de alto riesgo para determinar la contractilidad y la fracción de eyección.

Al principio de la evaluación del paciente se determina el grupo sanguíneo y posteriormente se realiza el tipaje HLA tanto de la Clase I (HLA-A, -B,-C) como de la II (HLA-DR). Los anticuerpos citotóxicos se determinan regularmente en el receptor y se van almacenando regularmente para posteriormente cruzarlos con las células T del donante ("cross-match") y determinar la viabilidad del injerto en el huésped. Un alto grado de sensibilización disminuye la `posibilidad de un "cross-match" negativo(1).

El 75% de los transplantes se realizan de cadáver, y la selección del receptor se hace en función del grupo ABO, la compatibilidad HLA y un cross-match negativo.

Preparación preoperatoria.

Es fundamental la diálisis preoperatoria para corregir los trastornos hidroelectrolíticos de la IRC, sobretodo la hiperpotasemia, el equilibrio ácido-base y la sobrecarga de volumen. Desde que se dializan los pacientes de forma preoperatoria la mortalidad perioperatoria de los transplantes renales se ha reducido a menos de un 1%(5). La cirugía se debe posponer hasta que se hallan corregido los valores de potasio.

La diálisis preoperatoria debe programarse dependiendo del tiempo que haya pasado desde la última y para mejorar el estado metabólico del receptor. El mayor riesgo lo constituye la hiperkaliemia que se puede exacerbar durante el período intraoperatorio, los pacientes diabéticos o los que tienen hiperkaliemia prediálisis tienen mayor predisposición a desarrollarla de forma intraoperatoria.. Algunos fármacos pueden contribuir a la hiperkaliemia como los diuréticos ahorradores de potasio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antiinflamatorios no esteroideos y la ciclosporina. Todos los pacientes con cifras de potasio superiores a 5,5 mmol/l se deben dializar antes del transplante. El tratamiento de la hiperpotasemia se realiza con cloruro o gluconato cálcico para evitar los efectos adversos de la hiperkaliemia, la administración de glucosa (25 g) con insulina (10 unidades) que activa la bomba sodio-potasio, los b2 estimulantes, el bicarbonato y la hiperventilación, desplazan el potasio intracelularmente, por lo que su efecto es sólo temporal. La disminución de la mortalidad se debe, sobretodo a la mejor preparación preoperatoria de los enfermos, en la que juega un papel decisivo la hemodiálisis(22). La nefrectomía bilateral ya no se realiza de forma rutinaria durante el transplante, su supuesta indicación era frenar la respuesta inmune mediada por el daño renal y esto ha sido ampliamente superado por la terapia inmunosupresora. Además la persistencia de los riñones nativos contribuye a la producción de células rojas y a la homeostasis del calcio(24).

Técnica quirúrgica.

Generalmente el riñón se implanta en la fosa ilíaca derecha, ya que el curso de la vena ilíaca derecha es más recto y superficial. Aunque la literatura refleja que la incisión más utilizada es la de Gibson, en nuestro hospital la más usada es la incisión en palo de hockey(1). Generalmente se anastomosa primero la vena renal con la vena ilíaca del receptor y posteriormente la arteria renal con la ilíaca, tras esto se retiran los clamps y el riñón donante recupera la perfusión. Es fundamental en este momento tener un adecuado volumen circulante para evitar la necrosis tubular aguda del injerto. Después se implanta el uréter en la vejiga a través de un túnel submucoso de 2-3 cm. Como criterios de evaluación de la función del injerto de forma intraoperatoria se usan el color, la turgencia, el tamaño y la producción de orina aunque estos criterios son poco específicos y subjetivos, por lo que se están desarrollando nuevos métodos de valoración como la medida de la pO2 de forma local en la corteza renal del riñón transplantado inmediatamente después de la reperfusión del injerto(29) o la ultrasonografía con contraste del flujo sanguíneo renal durante el transplante(34).

Manejo Anestésico.

Preoperatorio.

Los pacientes pueden permanecer mucho tiempo en lista de espera y por tanto su situación Clínica puede haber cambiado en el momento de realizar el transplante, por lo que deben ser reevaluados para descartar nuevas patologías.

El paciente que ha estado en lista de espera durante un tiempo y recibe la noticia de que hay un riñón disponible, generalmente acude con un alto grado de ansiedad, por lo que en la evaluación preoperatoria se debe incluir una premedicación ansiolítica, además de

una evaluación general sobre las enfermedades concomitantes en el paciente o aquellas que puedan ser de nueva aparición y pongan en riesgo el procedimiento. Es fundamental mantener el tratamiento antihipertensivo el día de la cirugía para evitar el efecto rebote.

Es frecuente que estos pacientes toleren cifras de hemoglobina de 5-7 mg/dl y 20-25% de hematocrito, pero cuando existe una reserva cardiopulmonar limitada puede ser necesaria una transfusión previa ya que la anemia severa reduce la capacidad transportadora de oxigeno y por tanto se aumenta el gasto cardíaco para compensar, también aumentan los niveles de 2,3-difosfoglicearato que desplazan la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha. Esta transfusión previa mejora, según algunos estudios, la supervivencia del injerto de cadáver, aunque existe controversia al respecto(17,23,25). Durante los años 70 se utilizó la transfusión preoperatoria de forma rutinaria para mejorar la supervivencia del injerto ya que se sabe que la transfusión suprime algunos aspectos del sistema inmune dando lugar a una depresión de las reacciones de hipersensibilidad retardada, disminuyendo la actividad de las células "natural killer", disminuyendo la relación CD4/CD8 y disminuyendo la producción de interleukina 2. Esta técnica ha caído en desuso tras la introducción de los inmunosupresores, la mejor selección de pacientes, el tipaje HLA, las técnicas de preservación de los órganos, etc(35).

El tratamiento con eritropoyetina ha disminuido el índice transfusiones de los pacientes con IRC con los consiguientes beneficios que ello comporta. Sin embargo, este tratamiento no está exento de efectos secundarios como la hipertensión o la trombosis de los accesos vasculares.

En la IRC se produce trombopenia y alteraciones del funcionamiento de las plaquetas, que se debe a un aumento del ácido guanidinosuccínico que inhibe el factor plaquetario 3, por lo que el tiempo de sangrado suele estar alargado. La alteración de la función plaquetaria se corrige parcialmente con la diálisis, que elimina el ácido anteriormente mencionado(6). El tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activado son normales.

Debido a la diabetes, la polineuropatía, la diálisis y un tiempo de ayuno inadecuado, el paciente que llega a transplante puede tener retardado el vaciamiento gástrico, por lo que se debe premedicar al paciente con antiácidos y anti-H2. Además se debe considerar la posibilidad de hacer una inducción de secuencia rápida.

Técnica anestésica.

En teoría, se podría utilizar tanto la anestesia regional como la general, Sin embargo la técnica de elección parece ser la anestesia general, ya que aunque la regional tiene potenciales ventajas, como la ausencia de metabolismo de los anestésicos intravenosos; tiene más inconvenientes; como la falta de predicción del tiempo quirúrgico, la posibilidad de hipotensión, que pondría en peligro la supervivencia de injerto y la cautela con la que habría que realizar el relleno intravascular por la posibilidad de hacer una sobrecarga de volumen. Además estarían los efectos secundarios de la anestesia regional en sí misma, como cefalea postpunción dural, alteraciones neurológicas, hematoma epidural, etc. Sin embargo, se ha publicado un trabajo en 1997 que postula la anestesia epidural como la técnica de elección(37).

Quizás, la técnica ideal podría ser la anestesia combinada general-epidural para evitar la incomodidad de una intervención potencialmente larga y con postura incomoda y beneficiarse de los efectos de la analgesia postoperatoria que brinda la anestesia epidural.

Monitorización.

La monitorización basal se debe realizar antes de la inducción de la anestesia y se debe extremar la precaución para mantener permeable la fístula, por lo que se debe usar para la canalización de vías y la toma de presión el brazo contralateral. La monitorización debe incluir electrocardiograma, pulsioximetría, presión arterial no invasiva, temperatura, EtCO2, presión venosa central, sonda uretral y calentador de líquidos. El ECG de 5 derivaciones, la PA invasiva y el catéter de arteria pulmonar, son opcionales en función de la patología asociada del paciente (cardiopatía isquémica y mala función ventricular).

Tanto en la canalización de vías como en la intubación se deben extremar las medidas de asepsia, ya que los pacientes urémicos están, en general, inmunocomprometidos.

La monitorización de la presión venosa central es fundamental, ya que la supervivencia del injerto está directamente relacionada con el relleno vascular del paciente. Existen numerosos trabajos como el de Carlier et al en los que la incidencia de necrosis tubular aguda era del 36% en pacientes con presión de arteria pulmonar menor de 15 mmHg y del 6% en los que tienen mas de 15 mmHg(7). En general se recomienda que antes de retirar los clamps del injerto se halla alcanzado una PVC de al menos 10 mmHg, para garantizar una adecuada perfusión del injerto y evitar la necrosis tubular aguda. Por tanto en el paciente con IRC que se somete a transplante renal se debe manejar un alto volumen intravascular al contrario del paciente con IRC que se va a someter a cualquier otro tipo de intervención, en el que se ha de ser restrictivo con los líquidos. Para estimular aun más la diuresis del injerto se utiliza manitol, furosemida y dopamina a dosis bajas, aunque el uso rutinario de ésta no parece mejorar la supervivencia del injerto(18). En general diez minutos antes de la reperfusión del injerto se administra manitol (0,5-1 g/kg) y tras el desclampaje furosemida (3 mg/kg), para forzar la diuresis, y 3 mg/kg de metilprednisolona. La reperfusión del injerto puede provocar hipotensión por robo de volumen del órgano nuevo y por la liberación de sustancias de éste que ha estado isquémico durante algunas horas(17).

La administración de manitol durante el transplante renal se ha asociado a hiperkaliemia(8). También puede producir hiponatremia por la incapacidad de excretar agua libre. El riesgo de hiperkaliemia y de hiponatremia hace que la solución ideal para el mantenimiento de la volemia durante el durante el transplante renal sea el suero salino isotónico(1). La acidosis metabólica debe ser tratada preoperatoriamente mediante diálisis.

Inducción.

En general, se puede utilizar cualquier agente de inducción. En algunos estudios(9,10) se recomienda disminuir la dosis total de tiopental debido a una supuesta alteración de la barrera hematoencefálica en los pacientes en IRC y a una disminución de la unión a proteínas, pero en otros se postula, que a pesar de esto la dosis que induce el sueño es la misma(11,12). El aclaramiento de propofol no está alterado en los enfermos urémicos, por lo que puede ser utilizado como agente de inducción y mantenimiento(13,26-28), además la incidencia de nauseas y vómitos es menor en comparación con la anestesia inhalatoria. También se han usado como agentes de inducción midazolam, etomidato y

ketamina, todos ellos tienen metabolismo hepático, por lo que su vida media en la IRC no está alargada.

Se debe tener en cuenta que la concentración de catecolaminas es mayor en los pacientes urémicos que en los normales, probablemente debido a un menor aclaramiento y a una actividad simpaticomimética más alta para mantener una adecuada función cardiaca. En los pacientes en IRC secundaria a diabetes existe una mayor respuesta a la inducción y a la intubación con aumento de la presión sistólica debido a un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas y a una pérdida del control autonómico, así como un aumento del riesgo para desarrollar arritmias(30,31). Otro factor a considerar en los enfermos diabéticos es la mayor dificultad a la intubación que registran algunos estudios, aunque los más recientes parecen encontrar frecuencias más baja de intubación difícil(32).

Mantenimiento.

Existen numerosos artículos que comparan la anestesia intravenosa total (TIVA) con la balanceada y no parecen existir diferencias en cuanto a tiempo de recuperación ni ventajas de una con respecto a la otra(26,27).

Halogenados.

La insuficiencia renal no tiene efecto sobre ellos ya que se eliminan, en su mayor parte sin metabolizar a través de los pulmones. Tienen la ventaja de potenciar los relajantes musculares con lo cual permiten disminuir la dosis de estos. El 20% del halotano se metaboliza a nivel renal pero los niveles de flúor orgánico son mínimos, lo que no ocurre con el enfluorano, el cual produce niveles de un 75% del umbral tóxico, por lo que no se recomienda(14). El uso de halotano se ha asociado a hepatitis, depresión de la función cardiovascular y arritmias. El isoflurano sólo se metaboliza un 0,2% y por tanto los niveles de flúor son despreciables, también la incidencia de arritmias, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad son menores. El metabolismo del sevofluorano es del 2-5% y las concentraciones de flúor exceden en ocasiones el clásico umbral nefrotóxico de 50 mM, sin embargo no se ha asociado a nefrotoxicidad Clínica. Ha sido estudiado en pacientes con IR preexistente sin causar deterioro de la función renal. Esto ha llevado a replantear la hipótesis del umbral tóxico y existen nuevas teorías sobre el daño renal. El Desfluorano se metaboliza un 0,02% y sus niveles de flúor son despreciables. Todos los agentes volátiles son degradados en los absorbentes de CO2 por las bases fuertes formando compuestos que son potencialmente tóxicos. Desfluorano, enfluorano e isofluorano pueden elevar la concentración de monóxido de carbono. Halotano y sevofluorano son degradados a compuestos difluorovinílicos, los cuáles son nefrotóxicos en ratas. Sevofluorano produce el "compuesto A" (fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil)vinil éter) que, en ratas, produce necrosis tubular corticomedular. Estudios recientes usando sevofluorano en bajos flujos con una duración de 3,5-3,9 horas no han mostrado ninguna alteración en la función renal, comparado con isofluorano(38,39). Al parecer el metabolismo por las b-liasas renales es distinto en ratas que en humanos y aquí radica la diferencia de nefrotoxicidad.

Opióides.

La morfina tiene una vida media de eliminación alargada en los pacientes con IRC, aunque parece que tras el transplante renal se normaliza, sin embargo, parece que el fallo renal por sí mismo tiene poco efecto sobre el aclaramiento de morfina y según algunos

estudios lo que se produce es una acumulación de morfina-6-glucurónido, un metabolito activo. La normeperidina, metabolito activo de la meperidina, se acumula y puede llegar a producir irritabilidad, fasciculaciones y convulsiones, por lo que no se aconseja como analgésico. El fentanilo tiene una excreción renal de aproximadamente un 10%, por lo que ha sido el más usado durante el período intraoperatorio, sin problemas de acumulación, aunque en algún estudio se ha demostrado una disminución de su aclaramiento inversamente proporcional al grado de azoemia(39). Alfentanilo tiene un mayor volumen de distribución y una mayor fracción libre pero no parece tener consecuencias sobre la vida media. El sufentanilo tampoco requiere de función renal para su eliminación. El remifentanilo también tiene un amplio margen de dosificación sin acumulación en la IRC, aunque sí se acumula su principal metabolito, el gr.90291, sin consecuencias clínicas(21,25-27,33,36,41).

Relajantes musculares.

Según su mecanismo de eliminación en el transplante renal se podría utilizar cualquier relajante que no use la vía renal, como la succinílcolina, atracurio, cis-atracurio o mivacurio. Aunque la actividad de la colinesterasa plasmática parece estar disminuida en los enfermos con IRC, no parece tener importancia Clínica y la administración de succinílcolina no provoca parálisis prolongadas, sin embargo la posibilidad de aumentar la concentración de potasio(0,5 mEq/l) no lo hace el relajante de elección. Las antiguas membranas de hemodiálisis si reducían las cifras de colinesterasas, pero las actuales no tienen ese problema. Debido a la excreción fundamentalmente renal del pancuronio debe ser evitado. Vecuronio y rocuronio también tienen un alto porcentaje de eliminación renal por lo que tampoco son de elección(19). Atracurio y cis-atracurio son eliminados por la vía de Hoffman y esterasas no específicas, por lo que serían de elección en el trasplante renal. La eliminación de la laudanosina es similar en los pacientes con IRC que en aquellos con función renal normal, ya que sólo un 9% se elimina vía renal. El cis-atracurio es tres a cuatro veces más potente que el atracurio y tiene la ventaja de no liberar histamina y de producir menos laudanosina al tener que administrar menos cantidad total(25). La duración del mivacurio en la insuficiencia renal está aumentada 1,5 veces, por lo que se puede prolongar el bloqueo neuromuscular(20). Los agentes halogenados potencian la acción de los relajantes musculares no depolarizantes, aunque atracurio y vecuronio son menos potenciados (la ED se reduce un 20%) que otros de acción más larga como el pancuronio (reducción de un 50%)(15,16). Por lo tanto es importante monitorizar la relajación muscular. Los agentes anticolinesterásicos como piridostigmina, edrofonio y neostigmina pueden ser usados en la insuficiencia renal, pero todos ellos tienen prolongada su vida media.

Postoperatorio.

En general los pacientes se extuban en el propio quirófano y se debe mantener la misma monitorización. Es fundamental mantener un adecuado volumen intravascular para evitar la necrosis tubular aguda. La diuresis es un indicador de la función del injerto(1).

Manejo anestésico en nuestro medio.

En nuestro hospital el primer transplante renal se realizó en 1978. La supervivencia del

paciente a los 10 años es del 60%.

Durante 1998 se han realizado en nuestro hospital 70 transplantes renales, de los cuáles 7 eran pediátricos. En el 96% de los casos se usó como agente de inducción propofol y para facilitar la intubación orotraqueal atracurio en el 76 %. Para el mantenimiento, en el 37% se uso sevofluorane y propofol en el 29% y como relajante, atracurio en el 96% de los casos. En todos se utilizó fentanilo como agente analgésico. En el 90% se canalizó una vía central para el control de las presiones de llenado. El 27% de los pacientes tuvieron crisis de hipertensión intraoperatoria y en el 78 % de éstos se trató con bolos de urapidilo, siendo efectivo en el 63% de los casos. Sólo se realizó transfusión intraoperatoria en el 5,8% de los casos.

Los regímenes de inmunosupresión incluían ciclosporina sola o en combinación con prednisona o azatioprina. El uso de varias drogas permite reducir la dosis total de cada una de ellas y por tanto disminuir los efectos secundarios. Sin embargo los efectos secundarios de la ciclosporina han hecho que sea sustituida en la mayoría de los centros por otros agentes(24).

El régimen de inmunosupresión actual en nuestro centro es la combinación de prednisona, tacrólimius (Macrólido inhibidor de las células T, que es nefrotóxico y puede producir hiperkaliemia) y micofenolato mofetil (antimetabolito que interfiere con la proliferación celular depleccionando los nucleótidos necesarios para la síntesis de ADN).

Consideraciones especiales en el transplante renal pediátrico.

La monitorización es similar a los adultos, salvo en lactantes y menores de 5 años en los que se recomienda la presión arterial invasiva debido a las importantes alteraciones hemodinámicas durante la reperfusión del injerto especialmente si procede de adulto, ya que durante ésta se libera gran cantidad de solución de conservación fría e hiperkaliémica y ácido láctica procedente del clampaje de las extremidades inferiores. La técnica quirúrgica en pacientes de menos de 20 kg es transperitoneal y se clampan la aorta y la cava. En caso de riñones procedentes de adultos se recomienda elevar la volemia un 50% para evitar el robo del injerto pero puede existir una sobrecarga circulatoria.

Bibliografía.

1.- Stockall C, Amante A, Kahan B, Jastrzebski J, Keown P. Renal transplantation. En Sharpe MD and Gelb AW ed. Butterworth Heinemann. Woburn 1999.
2.- Jaboulay M. Greffe de reins sau pli du conde sor dures arterielles et veinuses. Lyon Med 1906; 107:575-576.
3.- Lawler Rh, West JM, McNulty PH, et al. Homotransplantation of the kidney in humans. JAMA 1950;144:844-845.
4.- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum 1955;6:432-436.
5.- Heino A, Orko R, Rosenberg PH. Anaesthesiological complications in renal transplantation: a restrospective study of 500 transplantations. Acta Anaesthesiol Scand 1986;30:574-580.
6.- Rabiner SF, Drake FR. Platelet function as an indicator of adequate dialysis. Kidney Int 1975;2-3:S144-146.
7.- Carlier M, Squifflet J, Pirson Y, et al. Maximal hydration during anesthesia increase pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants. Transplantation 1982;34:201-204.
8.- Moote CA, Manninen PH. Manitol administered during renal trasnplantation produces profound changes in fluid and electrolyte balance. Can Anaesth Soc J 1987;34:S120.
9.- Freeman FB, Sheff MF. The blood-cerebro-spinal fluid barrier in uremia. Ann Int Med 1962;42:545-549.
10.- Dundee JW, Richards RK. Effect of azotemia upon the action of intravenous barbiturate anesthesia. Anesthesiology 1954;15:333.

11.- BurchPG, Stanski DR. Decreased protein binding and thiopental kinetics. Clin Pharmacol Ther 1982;32:212-217.
12.- Christensen JH, Andreansen F, Jansen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental in patientes undergoing renal transplantation.Acta Anesthesiol Scand 1983;27:513-518.
13.- Kirvela M, Olkkola RT, Rosenburg PH, et al. Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. Br J Anaesth 1992;68:178-182.
14.- Wickstrom I. Enflurane anesthesia in living donor renal transplantation. Acta Anaesthesiol Scand 1981;25:263-269.
15.- Miller Rd, Rupp SM, Fisher DM, et al. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. Anesthesiology 1984;61:144.
16.- Rupp SM, Miller RD, Gencarelle PJ. Vecuronium induce neuromuscular blockade during enflurane,isoflurane and halotane anesthesia in humans. Anesthesiology 1984;60:102.
17.- Riaño D, Dávila PA,López MD. Anestesia y reanimación en el transplante renal. Act Anest Reanim 1993;3:123-130.
18.- Kadieva V, Friedman L, Margolius L. The effect of dopamine on graft function in patients undergoing renal transplantation. Anesth Analg 1993;76:362-365.
19.- Szenohradszky J, Fisher D, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. Anesthesiology 1992;77:899-904.
20.-Cook DR, Freeman JA, Lai AA, et al. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and those with hepatic or renal failure. Br J Anaesth 1992;69:580-585.
21.- Sear JW. Drug biotransformation by the kidney: How important is it, and how much do we really know?. Br J Anaesth 1991;67:369-372.
22.-Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. J Clin Invest 1955;31:327.
23.-Moote CA. Transplante renal. Clin Anest Nortea 1994;4:717-741.
24.-Flechner SM. Current status of renal transplantation. Urol Clin North Am 1994;21:265-282.
25.-Reyle-Hahn M, Max M, Kuhlen R et al. Preoperative and postoperative anesthesiological management in patients undergoing liver or kidney transplantation. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1997;111:80-84.
26.-Kirvela M, Yli-Hankala, Lindgren L. Comparison of propofol/alfentanil anaesthesia with isoflurane/N2O/fentanyl anaesthesia for renal transplantation. Acta Anaesthesiol Scand 1994;38:662-666.
27.-Babacan A, Ayhan G, AkÇabay M, et al. Assessment of total intravenous anesthesia in renal transplantation. Transplant Proc 1998; 30:750-753.
28.-Kirvela M, Olkkola KY, Rosenberg PH, et al. Pharmacokinetics of propofol and haemodinamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. Br J Anaesth 1992; 68:178-182.
29.-Müller M, Padberg W, Schindler E, et al. Renocortical tissue oxygen pressure measurements in patients undergoing living donor kidney transplantation. Anesth Analg 1998;87:474-476.
30.-Kirvela M, Scheinin M, Lindgren L. Haemodynamics and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in diabetic and non-diabetic uraemic patients. Br J Anaesth 1995;74:60-65.
31.- Kirvela M, Yli-Hankala, Lindgren L. QT dispersion and autonomic function in diabetic and non-diabetic patients with renal failure. Br J Anaesth 1994;73:801-804.
32.-Warner M, Contreras M, Warner M, et al. Diabetes mellitus and dificult laringoscopy in renal and pancreatic transplant patients. Anesth Analg 1998;86:516-519.
33.-Sear JW. Recent advances and devalopments in the clinical use of i.v. opioids during peroperative period. Br J Anaesth 1998;81:38-50.
34.-Aronson S, Thistlethwaite R, Walker R, et al. Safety and feasibility of renal blood flow determination during kidney transplant surgery with perfusion ultrasonography. Anesth Analg 1995;80: 353-359.
35.-Wheatley T, Veitch P. Effect of blood transfusion on postoperative immunocompetence. Br J Anesth 1997;78:489-492.
36.-Hoke F, Shlugman D, Dershwitz M,et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. Anesthesiology 1997;87:533-541.
37.-Solonynko I, Loba M, Orel J, et al. Renal transplantation-choice of anesthesia.Wiad Lek 1997;50 Su 1:447-448.
38.-Kharasch E, Frink E, Zager R, et al. Assessment of low-flow sevofluorane and isofluorane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. Anesthesiology 1997;86: 1238-1253.
39.-Higuchi H, Sumikura H, Sumita S, et al. Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevofluorane anesthesia. Anesthesiology 1995;83:449-458.
40.-Koehntop R. Fentanyl phasm,acokinetics in patients undergoing renal transplantation. Pharmacotherapy 1997;17:746-752.
41.- D ` Honneur G, Gilton A, Sandouk P, et al. Plasma and cerebroespinal fluid concentrations of morphine and morphine glucoronides after oral morphine. The influence of renal failure. Anesthesiology 1994;81:87-93.

Bioética y Trasplante Renal

Pedro Montañés Medina, Francisco J. Torrubia Romero, Natalio Cruz Navarro, José Leal Arenas.

Unidad Quirúrgica de Trasplante Renal. Servicio de Urología

Introducción

El pasado siglo XX ha vivido con el desarrollo de los trasplantes de órganos, uno de los principales hitos históricos de los avances en Medicina. El Trasplante Renal (TR) fue el pionero de los trasplantes de órganos que actualmente se realizan. Lógicamente los primeros años fueron muy difíciles para los profesionales que trabajaron en este campo. Al primer trasplante con éxito, practicado por Murray en el Hospital Ben Brigan de Boston, con riñón procedente de donante vivo, entre hermanos gemelos homozigóticos, el 23 de diciembre de 1954, siguieron otros con buenos resultados cuando se realizaban en las mismas condiciones. Sin embargo cuando los órganos procedían de donantes cadáver los resultados eran desalentadores[1].

En las décadas de los años cincuenta y sesenta los ataques tanto de los profesionales sanitarios como de algunos medios de comunicación a los médicos impulsores del trasplante, fueron en ocasiones atroces. El Dr. Kolff, al que deben su vida cientos de miles de enfermos renales, escribía en 1964: "al discutir los trasplantes de riñón, ¿por qué se menosprecian tanto los resultados temporales?. Si todo el mundo está de acuerdo en someter a un paciente de cáncer de estómago a una intervención paliativa que es improbable que prolongue su vida más de seis meses, ¿por qué se critica el ofrecer a un paciente con insuficiencia renal una existencia igual de larga y confortable? ".

Los malos resultados en cuanto a supervivencia de órganos y pacientes, explican que en 1963 sólo en seis centros en todo el mundo, seguían un programa activo de trasplante renal[2].

Desde el punto de vista ético es muy difícil analizar esta primera época. Al ser la supervivencia del paciente corta y la calidad de vida no superaba a la obtenida con la hemodiálisis, la relación riesgos-beneficios era mala. De otra parte se consideraba un derroche de recursos en una época en que otros actos médicos resolvían otros problemas más comunes y frecuentes; por tanto la relación costo-beneficio era también deficiente. Aparte se dudaba de los criterios de la muerte cerebral que se estaban instaurando en aquellos momentos[3].

El trasplante renal como acto médico

El acto médico es cada una de las ocasiones que el médico asiste al enfermo. Se fundamenta en la relación médico-enfermo. Todos los códigos médicos, desde el juramento de Hipócrates, han tenido un núcleo básico: "Favorecer ó al menos no perjudicar al enfermo". Principio compuesto por dos partes: una positiva ó principio de beneficencia y una negativa ó principio de no-maleficencia, ó mandato de no hacer mal al enfermo.

En la década de los años sesenta se incorpora a la relación médico-enfermo el principio de la autonomía del paciente. Este reivindica la capacidad y el derecho a tomar decisiones que afectan a su salud. El médico renuncia a su viejo paternalismo y lo transforma en beneficencia pura. El enfermo abandona su actitud de obediencia pasiva y pone en juego los recursos de su autonomía. Esta relación médico-enfermo se articula ahora por el consentimiento informado. En la relación médico-enfermo surgen otros agentes, la familia que sufre los problemas del enfermo y la sociedad, que aglutina a todos los demás agentes que intervienen y está guiada por la justicia.

Este sistema ético de tres principios fue aportado a la Bioética Clínica en 1978 tras el conocido Belmont Report[4].

El trasplante renal es un acto médico un tanto atípico, más complejo al habitual, al aparecer en escena, aparte del médico y el enfermo, el donante. Una persona que dona voluntariamente un órgano ó bien una persona fallecida que manifestó en su día su deseo de donar los órganos tras la muerte. Este donante, posibilitará con su gesto altruista, que el enfermo que lo reciba reinicie una vida que se agotaba. Por consiguiente en este acto médico, tenemos un agente más, el donante que además, con su generosa actitud, hace posible el mismo.

El estudio ético del T.R. abarca diferentes cuestiones, que agrupamos en los siguientes aspectos:

1.- T.R. con donante vivo.

2.- T.R. con donante cadáver:

2.1.- Muerte Cerebral.

2.2.- Donantes mayores de 60 años.

2.3.- Donantes menores de 3 años.

2.4.- Donantes en asistolia

2.5.- Riñones subóptimos por anomalías anatómicas.

2.6.- Donantes con órganos HbsAg positivos ó anti-VHC positivos.

2.7.- Transmisión de patologías con el injerto.

3.- Selección de receptores y distribución de los órganos.

4.- Xenotrasplante.

1.- T.R. con donante vivo.

Nuestro marco legal para realizar trasplantes con órganos o tejidos de donante vivo, en el caso de órganos dobles o de tejidos regenerables, se regula en la ley 30/79 y el Real Decreto 426/80, que en su articulo 2º establece los siguientes requisitos: a) Que el donante sea mayor de edad, goce de plenas facultades mentales y de un estado de salud adecuado para la extracción; b) Que se trate de un órgano cuya extracción sea compatible con la vida del donante y que no disminuya gravemente su capacidad funcional; c) Que el paciente haya sido previamente informado de las consecuencias de su decisión y

otorgue su consentimiento de forma expresa, libre, consciente y desinteresada; d) Que el destino del órgano extraído sea su trasplante a una persona determinada, con el propósito de mejorar sustancialmente su esperanza de vida; e) Que garantice el anonimato del receptor, evitando cualquier información que relacione directamente la extracción y ulterior injerto ó implantación.

Añade en su articulo 4º que el donante puede revocar su consentimiento en cualquier momento antes de la extracción y exige la no percepción económica para el donante ni exigir precio al receptor.

Nuestra legislación no especifica que donante y receptor estén genéticamente emparentados. Sin embargo en nuestro medio se da siempre esta circunstancia. Por esto es prácticamente imposible que se pueda cumplir el apartado último del articulo 2º.

Prácticamente no hay diferencias con la legislación de otros paises como Francia, Estados Unidos[5], incluso con la publicada recientemente por el Comité Director para la Bioética del Consejo de Europa en el Proyecto de Protocolo sobre Trasplante de Órganos y Tejidos de origen humano (Estrasburgo, Febrero de 1999).

El numero de trasplantes con riñón procedente de Donante vivo es muy escaso en nuestro país en la actualidad: Sobre 2022 trasplantes renales hechos en 1999, sólo 17 eran con riñones procedentes de donante vivo. De 900 trasplantes hechos en nuestro servicio, desde 1978, de donante vivo son 14. No sucede lo mismo en paises, como Suecia (25%), Noruega (40%), EEUU (30%).

La nefrectomía del donante no está exenta de morbimortalidad, como demuestran las series publicadas. Así Warples y Belzer sobre 681 nefrectomías en donantes vivos para trasplante, refleja una morbilidad del 17%[6]. Najarian en un estudio multicéntrico encuentra un 0.03% de mortalidad[7].

Suele observarse un descenso de aclaramiento de creatinina en el postoperatorio, que se normaliza a corto plazo. Más discutidas son otras alteraciones descritas como hipertensión, proteinuria por síndrome de hiperfiltración y la insuficiencia renal.

Desde el punto de vista de la ética, en este tipo de trasplante, se respetan todos los principios básicos del acto médico, menos uno. La beneficencia sobre el enfermo, así como la autonomía del mismo como la del donante son respetadas. Sin embargo con la extracción del riñón estamos sometiendo a un riesgo importante al donante, que puede crearle problemas físicos y psicológicos. A pesar de todo, esta maleficencia comparada con el beneficio que recibe el paciente es pequeña. El acto de ceder parte del cuerpo para el mantenimiento de una vida distinta a la propia, choca frontalmente con los esquemas instintivos vitales de cualquier persona, si esta está con vida. De otra parte la visión de un hijo muy enfermo, que puede ser salvado mediante el sacrificio personal de donar un riñón, no precisa ninguna consideración moral o filosófica que se interponga en tal acto de volición.

Somos partidarios del T.R. con donante vivo siempre que se den las siguientes circunstancias: Donante vivo sano, con edad inferior a 55 años, emparentado genéticamente con el receptor, buena compatibilidad inmunológica, riñones normales morfológica y funcionalmente, sin anomalías vasculares o de vía excretora que aumente el riesgo de complicaciones quirúrgicas. Receptor con estudio pretrasplante dentro de límites nor-

males, tanto en el aspecto general como en el estudio vascular y de vía excretora.

En las ocasiones que lo hemos practicado, procuramos explicar de la forma más clara posible al donante los riesgos que conlleva la nefrectomía. Comentamos el consentimiento informado y de la manera menos traumática posible le hacemos ver las complicaciones que pueden acontecer en el receptor. Debemos estar seguros de la completa autonomía del mismo. Cuando estamos convencidos de ello y de la viabilidad del trasplante decidimos hacerlo.

La donación debe ser altruista. Es inaceptable la compraventa de órganos. Sin embargo la escasez de los riñones disponibles para trasplante y el gran número de pacientes en lista de espera, ha originado el comercio lucrativo de los mismos en determinadas áreas geográficas: India, Medio y Extremo Oriente, Europa del Este, Norte de África y algunos paises Latinomericanos[8]. Esto ha llevado a que organismos supranacionales, como el Consejo de Europa o la Organización Mundial de la Salud, dicten recomendaciones específicas tendentes a la erradicación de este vergonzoso comercio. Así en la 44 Asamblea Mundial de la Salud[9], celebrada el 13 de mayo de 1991 se aprobaron los siguientes principios rectores sobre trasplantes de órganos humanos:

. Los médicos y demás profesionales de la salud, no deberá participar en procedimientos de trasplantes de órganos si tienen razones para pensar que esos órganos han sido objeto de transacciones comerciales.

. Deberá prohibirse toda publicidad sobre la necesidad o la disponibilidad de órganos cuyo fin sea ofrecer o recabar un precio.

. Las personas o servicios que participen en procedimientos de trasplante de órganos no deberán recibir una remuneración superior a los honorarios que estaría justificado recibir por los servicios prestados.

2.- T.R. con donante cadáver:

2.1.- Muerte Cerebral.

El concepto de Muerte Cerebral fue clave en el devenir del trasplante renal con riñón de cadáver. Goulon y Mollarest en Francia describieron, por primera vez, un cuadro clínico caracterizado por la ausencia total de conciencia en el paciente, arreactividad cerebral absoluta y ausencia total de reflejos del tronco de encéfalo. Se conservaba el estado hemodinámico y la función ventilatoria mediante medidas externas artificiales. La recuperabilidad neurológica es nula y de forma inexorable sigue la asistolia irreversible, que se instaura entre varias horas, pocas veces escasos días y excepcionalmente una semana. En este estado, denominado por los autores de " coma depassé" ó estado clínico "del que no regresa", el pronóstico en cuanto a supervivencia es cero; ni un solo caso de recuperación. Las lesiones histopatológicas que se producen, evidencian la descomposición y necrosis en el sistema nervioso central, que se superponen a las habidas en caso de muerte por parada cardiorrespiratoria. Este hallazgo dio paso al concepto actual de muerte cerebral.

La Iglesia Católica fue consultada acerca de la actitud médica con estos pacientes. El Papa Pió XII, contestó: "Esta forma de tratamiento va más allá de los medios ordinarios.... No se puede mantener que exista la obligación de utililizarlos. Corresponde a los médicos

dar una clara y precisa definición de la muerte y del momento de la muerte de un paciente que sobrepasa el estado de inconsciencia". Con esta respuesta la Iglesia daba un apoyo indiscutible a los trasplantes[10].

En 1968 el Comité científico de la Escuela de Medicina de Harvard, publica los criterios de muerte cerebral, sinónimo de muerte del individuo y la definen como "cese total é irreversible de todas las funciones cerebrales". En España se hace oficial mediante la ley del 27 de octubre de 1979.

En la actualidad para ser donante de órganos post-morten existen dos opciones definidas. Ambas dan prioridad a la decisión que el fallecido hubiera tomado en vida, si bien difieren en la forma en que la persona exteriorice su voluntad sobre la donación. Son las llamadas opting-in o consentimiento explicito y opting-out o consentimiento presunto. El primero la persona en vida debe manifestar verbalmente o por escrito su voluntad, que después de muerto sus órganos y tejidos sean utilizados con finalidades terapéuticas (Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Suecia y Dinamarca); en la segunda se puede proceder a la extracción, si la persona fallecida no ha dejado en vida, constancia expresa de su oposición a la donación (Austria, Bélgica, Finlandia, Francia y España)[11].

No obstante en la practica, en las dos formas de consentimiento se cuenta con la familia para la obtención del permiso y en definitiva son ellos los que autorizan o no.

Para el Coordinador de trasplantes hospitalario, la petición de los órganos es uno de sus cometidos más difíciles y penosos dado las circunstancias que lo rodean: pérdida de un ser querido, muerte violenta casi siempre y súbita, etc. De su buen hacer, nuestro país sigue a la cabeza, con el mayor índice de donaciones a nivel mundial; 1345 donantes en el año 2000, lo que supone 33.9 por millón de población, con un incremento del 0,8% sobre 1999[12].

No es fácil para la familia del fallecido que dona, aceptar la mutilación del cuerpo que conlleva la extracción. Para la familia, el cuerpo del fallecido, está representado en su última imagen. Es muy importante por tanto que una vez terminada la extracción, se hagan todos los esfuerzos necesarios para que su aspecto sea reconstruido con la mayor fidelidad posible.

Si bien es cierto que la figura del coordinador es básica para la donación, no lo es menos que de la actitud de los profesionales de la salud, ante esta cuestión, dependerá en gran medida el número de donaciones que se obtengan en el hospital. Se debe concienciar al personal hospitalario y concretamente al de urgencia y UCI, de que el trasplante renal es el tratamiento más eficaz de la insuficiencia renal crónica . La disparidad que existe entre distintos hospitales en el número de donantes, habla de la falta de interés mostrada ante esta cuestión no solo del personal sanitario sino de los órganos directivos del mismo, en aquellos donde la extracción es mínima. Éticamente sería, al menos cuestionable este desinterés en la detección de donantes[13].

2.2.- Donantes mayores de 60 años.

Cuando el trasplante renal se practica con riñón de cadáver extraído en condiciones óptimas y para un receptor adecuado, los aspectos éticos a debatir se reducen a la selección del receptor y distribución de órganos. Cuando se trata de donantes subóptimos entran en consideración otras cuestiones más complejas.

Los riñones de donantes mayores de 60 años suponen en la actualidad un 30% del

número de riñones trasplantados. Es sabido que el riñón humano experimenta a partir de los 50 años unas alteraciones morfológicas y funcionales, progresivas. A los 80 años ha perdido el 20% de su masa a expensas de la cortical principalmente. El intersticio y los túbulos presentan distintos grados de fibrosis y atrofia. Esto obliga a ser prudente en el manejo de estos órganos. Se deben biopsiar sistemáticamente y sólo los que reúnan criterios de viabilidad serán trasplantados.

La experiencia de nuestro grupo es que la supervivencia de estos riñones es inferior a los de donantes en edad comprendida entre 15 y 50 años, tanto de forma inmediata (7.2% de riñones nunca funcionantes frente al 3%), como a corto plazo (76.8% de supervivencia al primer año frente al 90.7%) y lo mismo sucede a largo plazo (45% frente a 67% a los 10 años)[14].

Teniendo en cuenta estos datos creemos, desde un punto de vista ético, que estos órganos deberíamos trasplantarlos a receptores mayores de 60 años; pues la expectativa de vida de estos receptores es inferior a los de menor edad. De todas formas esto podría crear dudas, ya que estos pacientes de mayor edad están en menor número en la lista de espera y de esta forma tendrían más posibilidades de trasplantarse que un receptor joven.

Otra cuestión debatida es si se debe decir o no al receptor, que el órgano que le vamos a trasplantar, corresponde a un donante de dicha edad. Aunque desde un punto de vista ético las dos actitudes son correctas, mi opinión personal es no decir nada y ello basado en que cuando trasplantamos un riñón debemos estar plenamente convencidos de que funcionará, porque es viable; si tenemos duda, personalmente no lo trasplanto. No tiene sentido por tanto decírselo al paciente, porque crearíamos en él inseguridad y temor, al no tener suficiente información para valorarlo.

2.3.- Donantes menores de 3 años.

Los donantes menores de 3 años, tienen riñones, con poco masa parenquimatosa, subóptimos, que conllevan aumento de las complicaciones, sobre todo vasculares con índice de supervivencia significativamente inferior al riñón de adulto. Es cierto también que estos órganos en las primeras semanas post-trasplantes experimentan un rápido crecimiento (los nuevos inmunosupresores, Mycofenolato y Tacrolimus preservan el riñón de rechazos violentos y pérdida de masa nefronal), que junto a la mayor experiencia quirúrgica acumulada por los equipos quirúrgicos (trasplante pediátrico en bloque o "doble secuencial"), se han logrados menos complicaciones y mayor índice de supervivencia[15]. Creemos correcto desde un punto de vista ético que se sigan trasplantando en centros especializados.

2.4.- Donantes en asistolia

Los donantes en asistolia se están utilizando en la última década por similares razones a los dos grupos anteriores: falta de órganos. En 1995 se reunieron en Maastricht profesionales de distintas especialidades, para consensuar aspectos técnicos, éticos y legales, de la extracción de riñones a corazón parado. Uno de los acuerdos a los que se llegó, fue establecer 4 categorías de donantes según la circunstancia de la parada cardiaca: 1) Parada cardiaca no presenciada; 2) Parada cardiaca presenciada; 3) Parada cardiaca después de retirado el soporte mecánico; 4) Parada cardiaca en los cadáveres en muerte cerebral.

Tanto en Europa como en Japón y estados Unidos se utilizan estos donantes con resultados similares. Hasta ahora no hay parámetros seguros para decidir la viabilidad ó no de estos órganos[16]. El aspecto macroscópico y cumplir los tiempos estipulados que transcurren entre la parada cardiaca irreversible y la extracción, son las circunstancias que deben valorarse para trasplantarlos.

Estos tres tipos de donantes subóptimos citados, fruto de la escasez de riñones, suponen en la actualidad una fuente de órganos importantes. Teniendo en cuenta que cuando se cumplen los criterios científicos exactos para su viabilidad, proporcionan al paciente una calidad de vida superior a la que disfruta con la hemodiálisis, consideramos que desde un punto de vista ético la actuación es correcta.

2.5.- Riñones subóptimos por anomalías anatómicas.

Existe un tipo de riñones subóptimos, que no tienen que ver nada con los anteriores; se trata de los que son portadores de anomalías anatómicas (pedículos vasculares múltiples, lesiones quísticas, riñón en herradura, etc.). En estos casos, con la cirugía de banco correspondiente, correctora, son riñones viables y por consiguiente serán trasplantados.

2.6.- Donantes con órganos HbsAg positivos ó anti-VHC positivos.

Los donantes con órganos HbsAg y anti-VHC positivos, son considerados subóptimos, sobretodo los segundos y muy controvertido utilizarlos.

Los primeros pueden usarse en pacientes HbsAg positivos, siempre que la determinación de marcadores de virus delta sea negativa en el donante. En caso de desconocerse el virus delta, los órganos pueden emplearse en pacientes que ya son portadores conocidos del virus delta. En estos casos el paciente tiene que conocer esta circunstancia y dejar constancia de ello por escrito.

Los riñones procedentes de donantes anti-VHC positivos, en la mayoría de los centros de España no se aceptan, aunque hay experiencia en nuestro país a corto plazo con resultados similares de supervivencia a los riñones VHC negativos. Debe existir autorización expresa por parte del paciente, que firmará un addendum, al permiso habitual, según el texto establecido[18].

2.7.- Transmisión de patologías con el injerto.

Se ven con relativa frecuencia patologías transferidas del donante al receptor, sobretodo neoplasias. A pesar de los estudios que se practican al donante, previamente a la extracción (incluyendo marcadores tumorales, ecografía, casi siempre TAC craneal, etc.) y de la exploración quirúrgica exhaustiva de la cavidad abdominal que se practica en la misma, incluyendo biopsias peroperatorias; nos encontramos con la desagradable sorpresa de conocer en los días ó semanas primeras post-trasplante, la presencia en el donante de algún tumor no diagnosticado (resultados de biopsias definitivas que lo diagnostican y previamente habían sido negativas, en las practicadas de urgencia). En estos casos, somos partidarios desde un punto de vista ético, si se trata de un tumor maligno con cierta agresividad, exponerlo al paciente y practicar la trasplantectomía inmediata. Los únicos casos de curación que existe es cuando se actuó así. Si el tumor es potencialmente maligno y la opinión de patólogos y oncólogos expertos, se inclinan por mantener el órgano trasplantado, se lo exponemos así a los pacientes y su determinación, en virtud de su autonomía será la que prevalezca[17].

3.- Selección de receptores y distribución de los órganos.

La selección de receptores y la distribución de órganos está sometida, desde el mismo inicio del trasplante a continuos debates, con el objetivo de que sea lo más justa y rentable posible. Como la demanda de órganos supera ampliamente la oferta, es necesaria una selección de receptores ajustada a dos principios generales que se manejan en el uso de recursos sanitarios limitados:

Equidad: todos los pacientes deben tener acceso al trasplante en igualdad de condiciones sin tener en cuenta cuestiones económicas ó sociales. Dentro de ella será necesario tener en cuenta desde un punto de vista médico la necesidad ó beneficio esperable (niños y superurgentes) y compensar las dificultades especiales para obtener un órgano (hiperinmunizados)

Rendimiento óptimo: Se debe pretender formar la pareja donante / receptor que ofrezca una máxima supervivencia y calidad de vida.

Es evidente que en gran parte de casos, estos dos objetivos entrarán en competencia y en raras ocasiones podrán satisfacerse simultáneamente. En consecuencia, es necesario establecer una sistemática que persiga un compromiso lo más eficiente posible18.

Existen unos criterios generales que se han establecido para ésta sistemática general de asignación. Su orden de preferencia es el siguiente: 1/ Superurgentes (pacientes sin vías de acceso para diálisis); 2/ Hiperinmunizados; 3/ lista regional pediátrica y 4/ Resto de lista de espera (pacientes no prioritarios). En ésta última se aplica la identidad de grupo ABO en el caso del grupo O y la compatibilidad para el resto. Estos pacientes no prioritarios se ordenan según su histocompatibilidad, edad de donante / receptor y antigüedad en lista de espera[18].

Estos son los criterios de selección de receptores aplicados en nuestro grupo, en la actualidad, después de 23 años de experiencia. No obstante es un aspecto muy debatido y en constante transformación de acuerdo con los avances de investigación y con el objetivo siempre, de aplicar una justicia distributiva, que creemos, desde la ética, la más adecuada.

No existe edad que ponga límite al trasplante en estos momentos, si bien cuando se trata de pacientes mayores de 60 años, debemos extremar la selección, con un estudio pretrasplante exhaustivo, mirando lo mejor para el mismo, que siempre tiene otras alternativas terapéuticas. En cuanto al limite inferior, hay unanimidad que el niño debe pesar, al menos 10 Kg.

Basándonos en el principio de equidad, no es ético que un paciente figure en dos listas de espera a la vez.

4.- Xenotrasplante.

La implantación de tejidos ú órganos animales en humanos, aumenta los problemas de rechazo por la mayor disparidad inmunológica entre donante y receptor. Aparte, estos tejidos y órganos animales son portadores de virus, que no están presentes en los humanos y para los que no tenemos sistema de defensa. El contacto celular puede favorecer la recombinación con virus humanos, mecanismo que genera virus pandémicos, con el riesgo de provocar pandemias mayores en la humanidad.

El Comité Director para la Bioética del Consejo de Europa en el Proyecto de Protocolo sobre Trasplante de Órganos y Tejidos de origen humano, reunido en Estrasburgo en febrero de1999, emite un dictamen para los xenotrasplantes, recogiendo lo arriba expuesto y entre sus conclusiones, dictaminan que los riesgos inherentes a los mismos, son en la actualidad demasiado elevados para aceptar esta práctica. Es necesario más investigación para obtener respuestas satisfactorias a todas las incógnitas planteadas en la actualidad. Asimismo hay aspectos éticos, legales y sociales que deben ser analizadas y debatidas aún.

BIBLIOGRAFÍA

1. P. Montañés. Historia del Trasplante Renal. En: P. Montañés, E. Sánchez, F.J. Torrubia. Tema Monográfico LVII Congreso Nacional de Urología: Complicaciones quirúrgicas del Trasplante Renal. Ed. Ene. Madrid. 1992. p. 24-27.
2. J.M. Gil Vernet. Prólogo. En: P. Montañés, E. Sánchez, F.J. Torrubia. Tema monográfico LVII Congreso Nacional de Urología: Complicaciones quirúrgicas del Trasplante Renal. Ed. Ene. Madrid. 1992. p.16-18.
3. M. Casares Fernández Álvarez. "Aspectos éticos de los trasplantes de órganos". Cursos del Doctorado. H. Ramón y Cajal. Madrid. 1997.
4. P. Sánchez Guijo. Dimensión Ética del Acto Médico. En: Jornadas Académicas de Bioética. Real Academia de Medicina y cirugía de Sevilla. Ed. Guadalquivir. Sevilla 1995. p. 35-49.
5. M.A. Viedma, M.T. Aguayo, M. Sanromá. Legislación sobre el donante de órganos y tejidos. En: A. López Navidad, J. Kulisensky, F. Escudero. El Donante de Órganos y tejidos. Evaluación y Manejo. Springer. Barcelona 1997. p. 22-30.
6. Warples MJ. Belzer F. Uehbing D. Living Donor nephrectomy: A 20 years expernce. Urology 1995. 45:207.210.
7. Najarian JS. Chavers BM, Mc Hugh Le, Matas AJ: 20 years or more follow-up of living kidney donors. Lancet 1992; 340.807.810.
8. R.Matesanz. Tráfico de órganos: Hechos, ficciones y rumores En: JC March y R. Burgos. Editores. Medios de comunicación y trasplante de órganos. Ed. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 1997. p. 50-57.
9. ONT. Puntos éticos de conflicto que puede generar el trasplante de órganos. Documento de Consenso Español. En: Informes y Documentos de Consenso. Madrid, 2000. p. 640-660.
10. A. López Navidad. Historia de la actitud y conducta de la obtención y extracción de órganos y tejidos para trasplantes. En: A.L. Navidad, J. Kulisensky, F. Caballero. El donante de órganos y tejidos. Evaluación y Manejo. Springer. Barcelona. 1997. p.1-10.
11. A. López Navidad. El donante de órganos. En: A.L. Navidad, J. Kusilensky, F. Caballero. El Donante de órganos y tejidos. Evaluación y Manejo. Springer. Barcelona. 1997. p. 12-19.
12. ONT. Evolución de la actividad de donación y trasplante. Datos preliminares. Enero 2001.
13. F. Javier Burgos Revilla. Aspectos éticos del trasplante renal. Reflexiones de Bioética en Urología. Mayo 2000. Vol. 1, nº 1. p.2-5
14. José Luís Rocha Castillo. Tesis Doctoral. Factores Pronósticos en el Trasplante Renal. Sevilla, 1998.
15. J. Rodríguez Rivera García, M. González Martín y J.M. García Buitron. Trasplantes de riñones infantiles en el adulto. En: González Martín, J.M. García Buitrón. Trasplante Renal. Grupo Aula Médica S.A. Madrid, 2000. p. 129-139.
16. J.M. García Buitrón, Fernández García, J. Rodríguez Rivera García y M. González Gutiérrez. El donante en asistolia. En: M. González Martín y J.M. García Buitron. Trasplante Renal. Aula Médica S.A. Madrid, 2000. p. 69-77.
17. P. Montañés, F.J. Torrubia, N. Cruz P. Pereira. Cáncer y Trasplante Renal. Actas Urológicas Españolas. 1994. Vol. XVIII. nº 9. p. 865-871.
18. M.A. Gentil Govantes, M.F. González Escribano, G. Rodríguez Algarra, P. Porfirio Pereira Palomo, A. Núñez, J. Mateos. Selección del receptor para trasplante con riñón de cadáver. En: Actualización en Trasplantes. Comisión de trasplantes del Hospital Virgen del Roció. p.157-67 Enero, 2001.

Complicaciones vasculares del trasplante renal

Torrubia Romero F.J, Cruz Navarro N., Gentil Govantes M.A., Leal Arenas J., Pereira Palomo P., Rodríguez Algarra G., y Montañés Medina P.

Unidad de Trasplante Renal, Servicios de Urología y Nefrología

Introducción

Las Complicaciones Quirúrgicas del Trasplante Renal ocupan un papel relevante dada su frecuencia y la morbilidad que implican.

A lo largo de este trabajo se analizan las complicaciones vasculares del Trasplante Renal y se exponen las causas mas frecuentes de cada una de ellas, así como la presentación Clínica habitual, métodos diagnósticos y alternativas terapéuticas.

Una técnica cuidadosa y el diagnóstico temprano de las complicaciones son factores esenciales para disminuir su incidencia y morbilidad.

Trombosis venosa

La Trombosis Venosa es una complicación infrecuente que raramente ocurre una vez superado el postoperatorio inmediato. Es de especial gravedad porque su aparición, al igual que la trombosis arterial, implica la pérdida del injerto en la mayoría de los casos.

Las causas fundamentales se exponen en la Tabla I. Los problemas técnicos son raros; se relacionan sobre todo con el implante de venas excesivamente largas que quedan acodadas, torsiones e incluso suturas estenosantes. Las deplecciones de volumen son especialmente peligrosas, sobre todo en niños. También los tratamientos con OKT3 y Ciclosporina A (CyA) aumentan la incidencia de trombosis vascular. La CyA parece activar las plaquetas e inhibir los fenómenos de trombolisis. Algunos autores han comunicado también una mayor incidencia de trombosis vascular ante trombocitosis superiores a las 350.000 plaquetas (1).

Tabla 1. Trombosis venosa

Etiopatogenia
- Problemas Técnicos:
- Longitud excesiva - Acodaduras
- Torsiones
- Suturas Estenosantes
- Deplecciones de Volumen (niños)
- Tto OKT3 y CyA
- Trombocitosis

El cuadro clínico puede simular un rechazo violento con aparición de hematuria, proteinuria, disminución de diuresis, aumento de volumen del injerto y dolor en la zona del implante. Es común la aparición de edema en el miembro inferior ipsilateral por la compresión que hace el injerto sobre la vena ilíaca.

Diagnóstico. En los casos de instauración lenta los estudios Ultrasónicos ponen de manifiesto un riñón marcadamente aumentado de tamaño y edematoso que puede simular un rechazo. El Doppler duplex confirmará flujo disminuido por vena renal. Los estudios Gammagráficos muestran disminución difusa de captación del radioisótopo.

En los casos de instauración brusca o en los casos evolucionados de instauración lenta, tanto el Doppler duplex como los estudios con radiofármacos demuestran ausencia de perfusión del injerto.

La certeza diagnóstica se obtiene mediante veno ilíaco-cavografía que no suele realizarse, por su invasividad, en los casos en que se ha puesto de manifiesto ausencia total de perfusión del injerto puesto que la única opción terapéutica es la trasplantectomía. Sin embargo, cuando se sospecha trombosis venosa en evolución, es de obligada realización. En estos casos, su confirmación obliga a tratamiento anticoagulante. Se han comunicado algunos resultados satisfactorios con tratamiento fibrinolítico en trombosis venosas secundarias a síndrome Nefrótico o a Glomerulonefritis Membrano Proliferativa (2).

Trombosis arterial

La Trombosis Arterial es una complicación, en la mayoría de los casos, del postoperatorio inmediato. Suele implicar la pérdida del injerto. Su frecuencia se estima en aproximadamente el 1% de los trasplantes renales.

La Etiología de esta complicación es variada (Tabla II). En ocasiones se relaciona con defectos técnicos (suturas estenosantes, excesiva longitud arterial que determina acodaduras, lesiones de la íntima arterial por manipulación inadecuada, etc) y vasos arteriales patológicos en el donante y en el receptor. No hay que olvidar que estos pacientes, algunos de ellos con muchos años de Insuficiencia Renal, están especialmente predispuestos a lesiones arterioscleróticas y calcificaciones vasculares que pueden llegar a ser importantes e incluso obligar a implantar la arteria renal sobre prótesis vasculares que sustituyan a vasos especialmente enfermos. Su incidencia aumenta hasta el 12-17% en los casos de vasos múltiples, máxime si se hace necesaria cirugía de banco.

Tabla 2. Trombosis arterial

Etiopatogenia
- Problemas Técnicos:
- Longitud excesiva - Acodaduras
- Suturas Estenosantes
- Lesiones de íntima (Tracciones, Cánulas)
- Vasos Patológicos
- cirugía de Banco (12-17%)

La Trombosis Arterial debe ser siempre sospechada ante ausencia de diuresis sin causas que la justifiquen, máxime cuando existan factores de riesgo como los mencionados.

Desgraciadamente, después de una trombosis el tiempo para la revascularización no debe sobrepasar de una hora aproximadamente. Pasado este tiempo el daño renal puede ser irreversible dada la ausencia de flujo colateral y un tiempo de isquemia prolongado causaría con seguridad necrosis tisular. Todo ello y la ausencia de un signo clínico claro que indique la aparición de trombosis arterial hace que la pérdida del órgano sea la regla en estos casos (3).

Una situación menos grave aparece cuando la trombosis afecta a un polo o a un segmento renal. Ambas situaciones pueden aparecer por las mismas causas que la trombosis de la arteria renal principal pero tienen algunas particularidades :

En algunos casos se puede haber realizado ligadura voluntaria de una pequeña arteria polar cuya anastomosis haya sido entendida como mas comprometida. El territorio dependiente de esa ligadura debe ser pequeño.

En otros casos se realiza cirugía de banco para facilitar su anastomosis , lo que, como se comentó anteriormente, aumenta la incidencia de trombosis.

Las tracciones excesivas durante la extracción lesionan la íntima arterial, más fácilmente a nivel de bifurcaciones y en segmentarias. También la introducción de cánulas en luz arterial durante las maniobras de perfusión, sobre todo en vasos polares o de pequeño calibre pueden lesionar la íntima arterial. Fuere del origen que fuere, la alteración de la íntima arterial, puede ser suficientemente importante como para desencadenar trombosis arterial a los niveles afectados.

En la mayoría de los casos la zona infartada no es excesiva y tan solo lleva a una retracción renal puntual. Sin embargo, si es mayor puede determinar zonas extensas de necrosis con aparición de fístulas caliciales cuya corrección puede ser laboriosa, como se comentará mas adelante, y en ocasiones puede determinar la pérdida del injerto por imposibilidad de corrección o por complicaciones infecciosas.

Infección arterial

Es una complicación muy infrecuente (menor del 1,5 %) pero extremadamente grave. Es siempre secundaria a infección del lecho quirúrgico que no se ha controlado adecuadamente por diagnóstico tardío, tratamiento insuficiente o por especial agresividad del germen.

Puede determinar rotura de los vasos ilíacos ocasionando una situación verdaderamente dramática. Su resolución implica la pérdida del injerto y la reparación de las lesiones. Para ello, en ocasiones, hay que recurrir incluso a la ligadura arterial o venosa. En el primer caso se hace necesario revascularizar el miembro inferior mediante By-Pass extraanatómicos que eviten la zona infectada (4).

Pseudoareurisma

Es También una complicación grave, con una incidencia menor del 1 %. Ocurre por

infección bacteriana o micótica, por excesiva denudación, y consiguiente debilitamiento de la pared arterial, durante la extracción o implante renales ó por defectos técnicos en la anastomosis.

Se produce una herniación de la pared arterial formándose una saculación comunicada con la luz vascular y cubierta por tejido fibroso.

El verdadero riesgo radica en la posibilidad de rotura espontánea. Por otro lado, puede comprometer el flujo renal y determinar hipertensión e incluso deterioro funcional.

El tratamiento ideal es la resección del pseudoaneurisma y el cierre del ostium correspondiente, lo que es factible en una minoría de los casos. Se han publicado pseudoaneurismas resueltos mediante nefrectomía, reconstrucción extracorpórea y reimplante del órgano. Sin embargo, en la mayoría de los casos el intento de resolución termina en trasplantectomía.

Fístulas arteriovenosas

En la mayoría de los casos ocurren como complicación de biopsias percutáneas diagnósticas. Suelen manifestarse por hematuria. También pueden ocasionar hipertensión arterial e incluso deterioro funcional renal (2,4).

En la mayoría de os casos se produce cierre espontáneo de pequeñas comunicaciones arteriovenosas en un plazo no superior a los 15 ó 20 días. En caso contrario se suelen resolver mediante embolización percutánea de la arteria segmentaria comprometida en la fístula. A veces, cuando es compleja o voluminosa no se consigue suficiente control con embolización y hay que recurrir a nefrectomía parcial.

Torsión renal

Complicación excepcional que se ha descrito en donantes pediátricos en que riñones pequeños en receptores adultos han girado sobre su eje determinando infarto renal (4)

Estenosis arterial

La Estenosis de Arteria Renal de aparición temprana es poco frecuente y generalmente se relaciona con errores técnicos. Si produce hipertensión y deterioro funcional renal puede inducir a confusión con rechazo, toxicidad por CyA o NTA. A largo plazo ocurre entre el 2 y el 10 % de los trasplantes. Su incidencia ha disminuido en los casos de donante cadáver al utilizarse parches aórticos para realizar anastomosis T-L con vasos ilíacos y disminuir la frecuencia de realización de anastomosis término-terminales con a. hipogástrica.

Estenosis en la arteria renal del injerto debe ser sospechada siempre que se aparece o empeora hipertensión arterial de un modo relativamente rápido en un receptor de trasplante renal, especialmente en asociación con deterioro funcional renal. Entre estas técnicas menos invasivas se incluyen el Doppler duplex de alta resolución, el Test de

Captopril (basado en la demostración de aumento de la actividad plasmática de renina tras administración de este fármaco) y el Renograma antes y después de la administración de inhibidores de la enzima convertidora. El fundamento de este último test es el reconocimiento de que la inhibición de la enzima convertidora puede conducir a un rápido pero reversible deterioro de la función renal, presumiblemente como consecuencia de la pérdida de la vasoconstricción de la arteriola eferente dependiente del efecto de la Angiotensina II, necesario para mantener el índice de filtrado glomerular en presencia de un flujo del injerto comprometido. Ello contrasta con el aumento del flujo plasmático del injerto tras la administración de captopril cuando la hipertensión se debe a hipersecreción de renina en los riñones nativos. Muchos centros emplean actualmente este Test de rutina. Elevaciones en el nivel de creatinina plasmática durante su realización indicarán la necesidad de proceder a arteriografía (5).

Diversos estudios han intentado comparar la sensibilidad y especificidad de los estudios Doppler-duplex con los renogramas pre-post captopril con resultados conflictivos. Lo que no cabe duda es que la realización de ambos confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Una primera arteriografía con sustracción digital puede confirmar el diagnóstico y ayudar a la planificación terapéutica que, en la mayor parte de los casos, depende de una arteriografía convencional con dilatación endoluminal.

La corrección de la Hipertensión Arterial en el injerto renal no es garantizable en los casos en que el gradiente sistólico de presión a través de la estenosis es bajo ni en aquellos que el Test de captopril no induce elevación de la creatinina sérica

La dilatación percutánea renal tiene una morbi-mortalidad significativamente menor que la cirugía abierta y es muy eficaz en el tratamiento de estenosis cortas y de aparición temprana y en las dependientes de la línea de sutura. Las estenosis de aparición tardía son típicamente demasiado fibróticas para adecuada dilatación percutánea y pueden requerir la colocación de stent endoluminal (6) o cirugía abierta con reanastomosis By-pass

BIBLIOGRAFÍA

1. Higgins R.M., Gray D.W.R., y Morris P.J. : "Association of thrombosis after renal transplantation with elevation of the platelet count". Transplantation 59(9) :1353-1355. 1995.
2. Gray D.W.R. : "Vascular and lymphatic complictions after Renal Transplantation." En Morris P.J. : "Kidney Transplantation. Principles and Practice". Pgs 314-329. Cuarta Edición. W.B. Saunders Company . Oxford 1994.
3. Sánchez E., Torrubia F.J. Cruz N. : "Trombosis Arterial e Infartos Parcelares". En "Montañés P. Sánchez E., Torrubia F.J. "Complicaciones Quirúrgicas del Trasplante Renal". Pgs 121-126. Tema Monográfico del LVII Congreso Nacional de Urología. Madrid 1992.
4. Castro D., De Bonis E., Díaz Romero F., Ravina M.D. :"Complicaciones Precoces del Trasplante Renal" . Formación Continuada en Urología. Vol 1(2) :16-28.1995.
5. Raine A.E.G. :"Cardiovascular complications after Renal Transplantation". En Morris P.J. : "Kidney Transplantation. Principles and Practice". Pgs 339-355. Cuarta Edición. W.B. Saunders Company . Oxford 1994.
6. Serrallach N., Franco E., Riera L.: "Complicaciones Vasculares en el Trasplante Renal. Diagnóstico y Tratamiento". En González Martín M. Y García Buitron J.M.: "Trasplante Renal". Pgs 345-354. Ed. Grupo Aula Médica. Madrid 2000.

Trasplante renal de donante vivo.

Porfirio Pereira Palomo, Gabriel Rodríguez Algarra, Miguel Ángel Gentil Govantes, Jose Pérez Bernal.
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

1. Introducción:

En 1954, Joe Murray (P. Nobel, 1990), en Boston, efectuó el primer trasplante renal con éxito total entre hermanos gemelos univitelinos. Durante una serie de años se consideró que éste tipo de trasplante era el único con posibilidades de éxito, dada la incapacidad de superar la barrera inmunológica que suponía la no-relación idéntica entre donante-receptor.

Sin embargo en el año 1959 (Boston) se efectuó con éxito el primer TR. entre gemelos bivitelinos y en 1960 (París) se llevó a cabo el primero entre hermanos no gemelos y asimismo en pareja donante-receptor no emparentado. En 1963, Guy Alexandre (Lovaina) realizó el primer trasplante renal en el mundo, a partir de un donante en muerte cerebral.

En los años siguientes, el avance en la inmunología, el informe de la Escuela de Harvard sobre la aceptación de muerte cerebral, la mejoría en la cirugía y poder disponer de nuevos y potentes inmunosupresores - principalmente ciclosporina-, como factores más decisivos, junto al desarrollo de leyes y organizaciones de trasplante, significaron un desarrollo importante del trasplante de donante cadáver, y consecuentemente un descenso de la donación de vivo, tanto es así que Thomas Starzl, pionero y autoridad en el trasplante renal y hepático, declaraba en 1972 que abandonaba la realización de trasplante de donante vivo.

La controversia ha permanecido latente sobre la selección de donante vivo y se refleja en la distinta actividad de los principales paises trasplantadores del mundo occidental o desarrollado, siendo significativo el caso de nuestro país, considerado como el país con mayor actividad de trasplante p.m.p. y sin embargo el trasplante con donante vivo (TDV.), es casi anecdótico a excepción de 2 centros, en Madrid la Fundación J.Diaz y el H.Clínico de Barcelona. Como muestra, en el año 1999, se realizaron en España 2.023 trasplantes renales, de los que tan sólo 17 fueron de donante vivo. (ver tabla 1).

TABLA 1. RELACIÓN TR.DONANTE VIVO// TR. DONANTE CADÁVER. (p.m.p.)

País	*TR.DV.*	*TRDC*
USA	*14.1*	*33.6*
SCANDINATR	*10.1*	*24.7*
CANADÁ	*9.5*	*23.4*
EUROTR	*3.6*	*25.6*
REINO UNIDO	*2.8*	*26*
FRANCIA	*1.2*	*27.5*
ESPAÑA	*0.5*	*46.4*

INFORME CONSEJO EUROPA-1998.

Por otro lado, en muchos paises con pobreza y/o escaso desarrollo sanitario, la donación de vivo es la principal alternativa de los enfermos renales crónicos, al igual que ocurre en paises que no aceptan los criterios de muerte cerebral (Japón, Corea).

El TRDV., siempre ha estado sometido a una polémica abierta, que aún en la actualidad está lejos de cerrarse, principalmente por el aumento registrado de donaciones de vivo en ciertos paises de nuestro entorno y por el trasplante con donante no relacionado, razones que nos han motivado a revisarlo y ¿revitalizarlo?.

2. Requisitos legales. Recomendaciones. Ética del TDV.

A) REQUISITOS LEGALES

Las disposiciones legales respecto al donante vivo de órganos quedan establecidas en el capítulo III del R. D. 2070/1999 de 30-Diciembre, que modifica y amplía la ley de 1979.:

1. El donante debe ser mayor de edad, gozar de plena salud física y mental.
2. Debe tratarse de un órgano o parte de él, cuya extracción sea compatible con la vida.
3. El donante debe ser informado previamente de las consecuencias de su decisión, y otorgar su consentimiento de forma expresa, libre, consciente y desinteresada.
4. No podrá realizarse la extracción a menores de edad, aún con el consentimiento paterno, ni de personas con deficiencias psíquico-mental o incapacidad para consentir de forma adecuada.
5. El destino del órgano extraído será su trasplante a una persona determinada
6. En ningún caso se aceptará la donación cuando pueda considerarse que media condicionamiento económico, social o psicológico.
7. El donante debe otorgar su consentimiento ante el Juez del Registro Civil.
8. Es necesario un informe preceptivo del Comité de Ética del Hospital.
9. Sólo podrán realizarse en los hospitales expresamente autorizados.

Donante vivo no relacionado:

Si la donación de vivo emparentado es polémica, mucho mayor es cuando se plantea el trasplante de donante-receptor no relacionado.

La normativa española no dice nada al respecto, si debe exigirse o no una relación de parentesco genético entre donante y receptor, por lo cual ha de entenderse que está también legalmente permitido.

La relación donante-receptor, depende de las leyes de cada país, pero en general debe ser estrecha, estable y prolongada en el tiempo.

Se ha considerado que con la exigencia de relación genética se eliminan los riesgos de donaciones movidas por intereses económicos o de otro tipo, en contra del principio fundamental de la donación altruista, base de la ley de 1979. Sin embargo se han articu-

lado los mecanismos suficientes (información expresa ante el Juez, informe psiquiátrico y del Comité de Ética hospitalario, no menores de edad ni incapacitados), para que las relaciones afectivas puedan ser aceptadas.

Los resultados clínicos avalan esta modalidad de trasplante, ya que la supervivencia de injerto es superior a la de donante cadáver y equiparable a la de donante vivo relacionado haploidéntico.

B). RECOMENDACIONES.

Hemos considerado de sumo interés recoger las "recomendaciones" del Grupo de expertos en Trasplante Renal (guías Europeas para la mejor práctica del Trasplante renal), así como las del Comité de Bioética del Consejo de Europa, algunas son normas legales ya enunciadas previamente, y el resto son pautas que si bien no tienen obligatoriedad de cumplimiento, si en cambio tienen un aspecto vinculante.

De éstas recomendaciones, destacamos las elaboradas para una mejor práctica de la donación de vivo:

- Se considera de interés favorecer la donación de vivo por la escasez de órganos de cadáver, para suplir la demanda de enfermos en lista de espera.
- La información al donante debe ser prioritaria, centrada en los riesgos inmediatos (anestésicos y quirúrgicos) y la posibilidad, aunque escasa de complicaciones médicas y no en los posibles beneficios del receptor. Además de que la donación le puede suponer pérdida de tiempo, dinero y riesgos psicológicos.
- No se justifica el riesgo, si existe un método terapéutico equiparable, como puede serlo el trasplante renal de donante cadáver. La diálisis no se considera equiparable al trasplante.
- Un programa de donante vivo no relacionado, exige un mayor cuidado, principalmente para evitar coacciones y riesgos de comercialización.
- Caso de aceptar éste tipo de trasplante, debe ser un programa bien estructurado y no para eventos ocasionales.
- La evaluación de los riesgos en el donante exige un estudio exhaustivo a fin de permitir reducirlos al mínimo y siempre debe prevalecer el interés del donante.

C). ÉTICA DEL TRASPLANTE DE VIVO.

Los principios básicos en bioética son: Autodeterminación, no maleficencia, beneficios y justicia.

a) Autodeterminación o autonomía, de la persona capacitada para elegir libre y racionalmente. Ello significa que la persona informada correctamente, tiene capacidad de comprensión de dicha información, libertad de elegir y otorgar su consentimiento.
b) No-maleficencia, significa no lesionar de forma intencionada. Evidentemente la nefrectomía implica riesgos, que no se pueden minimizar, aunque en la actuali-

dad tenga una mortalidad muy baja (inferior al 0.03%).

c) Beneficencia o posibilidad alta de hacer un bien. Ello implica que los beneficios sobrepasan a los riesgos posibles de la donación. Incluso en algunos donantes se produce un beneficio de autoestima o de índole psicológica. La mayoría de los donantes se manifiestan satisfechos de su decisión, es obvio que mayor cuando se acompaña de un resultado positivo en el receptor.

d) Justicia, referida a la justicia distributiva determinada por la escasez de órganos de donante cadáver y por tanto posibilidad mayor de acceso al resto de pacientes en lista de espera.

3. Ventajas y desventajas en la donación de vivo.

A) VENTAJAS

A pesar de los resultados actuales obtenidos con donante cadáver, la supervivencia del injerto en los TDV. es aún mejor, evidentemente superior en caso de identidad HLA. Así la vida media de un injerto de donante cadáver es alrededor de 9-10 años, frente a 12-14 de donante vivo, en general y en caso de identidad HLA, de 24 años.

En el caso de haploidénticos y no relacionados las diferencias con respecto a trasplante de donante cadáver son menores, sobre todo tras el empleo de nuevos y potentes inmunosupresores.

En el Estudio Colaborativo Europeo de Trasplante (1998), los resultados de supervivencia de injerto según tipo de donante son los siguientes:

DONANTE	*Nº*	*1a.*	*2a.*	*3a.*	*5a.*
VR.	*4.029*	*92*	*89*	*85*	*79*
VNR.	*399*	*88*	*84*	*82*	*78*
CADAVER	*61.027*	*84*	*80*	*76*	*68*

VR = vivo relacionado.
VNR = vivo no relacionado.

(Informe Estudio Colaborativo Europeo-1998).

Aparte de resultados, ya de por sí importantes, el TDV. ofrece otra serie de ventajas, que lógicamente contribuyen a los resultados, como son:

- Grado de compatibilidad HLA.
- Intervención quirúrgica programada con elección del momento adecuado para el estado del receptor. La simultaneidad de extracción - trasplante conlleva un tiempo de isquemia corto, con los beneficios de baja incidencia de necrosis tubular aguda o riñones no funcionantes, escasa necesidad de diálisis, acortamiento de

hospitalización y menor incidencia de infecciones.

- Índice bajo de crisis de rechazo agudo, con reducción de inmunosupresión (incluso retirada en casos seleccionados), con los consiguientes beneficios.
- Trasplante renal "preemptive": la donación de vivo permite realizar el trasplante incluso antes de la entrada en diálisis del enfermo, con las consiguientes ventajas y eliminación de costos. Estudios recientes demuestran que éste tipo de trasplante se asocia con mejores resultados, en contra de la opinión mantenida anteriormente. En Noruega alrededor del 60% de los trasplantes son pre-emptive, con un 25% de donante vivo.
- Por otra parte el TDV tiene un beneficio para la sociedad, dado que permite el acceso al trasplante de cadáver a más pacientes en lista de espera.

UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL DE SEVILLA.:

En nuestra Unidad se han realizado hasta la fecha un total de 12 trasplantes de donante vivo, cuyos datos de mayor interés, exponemos de forma resumida:

UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL. SEVILLA.

TRASPLANTE DE DONANTE VIVO.

- Nº trasplantes : 12 (1979-1995)

- Donantes: 8 madres, 3 hermanos , 1 padre.

- Motivación: ofrecimiento voluntario donante

- Edad media donante: 45 años (20-61)

- Edad media receptor: 27.7 años (16-40)

Compatibilidad: 8 haploidénticos; 3 (4 identidades), 1 idénticos

- Tratamiento inmunosupresor:

- 3 casos: Prednisona+ Azatioprina

- 8 casos: Prednisona+ Azatioprina+ CsA.

(1 paciente ha precisado reconversión a Micofenolato).

- Resultados:

- Pérdidas: 2 injertos

- trombosis arterial inmediata

- abandono.

- Crisis de rechazo agudo: 3 episodios, incluido caso de abandono.

- Funcionantes: 10 injertos, con una función renal estable y con una duración superior a 21 años en 1 paciente, > 15 años en 3, >10 en 3 p. y > 7 en 3.

TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO NO RELACIONADO.

En los últimos años en los paises occidentales ésta modalidad de trasplante se ha incrementado de forma notable, amparado en los excelentes resultados que se han obtenido, como ejemplo la experiencia recogida por Cecka, ver tabla-2 .

DONANTE VIVO NO RELACIONADO

DONANTES	*Nº TR*	*SUPERV./ 3 AÑOS*
HLA-ID	*1225*	*95 %*
PADRES	*1974*	*86 %*
TDV-NR	*1000*	*86 %*
CADÁVER	*2023*	*80 %*

CECKA, USA. REGISTRO UNOS (1994-1997)

Se puede observar como la supervivencia a los 3 años es superior a la de donante cadáver, y no se explica por un mejor grado de compatibilidad, sexo o edad del donante, sino que es necesario considerar como consecuencia de otra serie de factores:

- donantes seleccionados, mediante riguroso estudio, es lo que se puede llamar como "calidad donante".
- extracción controlada, no existiendo trastornos hemodinámicos ni bacteriemias...
- elección del momento adecuado del trasplante, ya que al tratarse de una cirugía programada, se evitan todos los inconvenientes de la urgencia quirúrgica.
- injertos "óptimos" en su funcionalismo y Anatomía.
- acortamiento del tiempo de isquemia, con baja incidencia de necrosis tubular aguda, riñones no funcionantes, necesidad de diálisis,etc.
- ausencia en el donante de lesiones irreversibles del S.N.C. (caso del donante cadáver) que influyen en la expresión de mediadores inflamatorios como son endotelinas, antígenos HLA de expresión tubular, células de adhesión.., que están significativamente asociados con crisis de rechazo agudo (Koo, Morris, Kidney Int., octubre-99).

B.) DESVENTAJAS (RIESGOS) DE LA DONACIÓN.

La donación no está exenta de riesgos, y los mismos los podemos agrupar:

1. Riesgos quirúrgicos y anestésicos, asociados a la nefrectomía, con una mortalidad global del 0.03% (quizás sobrevalorada por los casos más antiguos). Se han descrito otras complicaciones como infección de herida, hepatitis, neumotórax, sepsis, fracaso renal...La reintegración a la vida laboral se calcula en unas 5 semanas. Se considera que la mortalidad y las complicaciones de la donación suponen un riesgo muy pequeño. En España no se ha producido ninguna muerte debida a la donación.
2. Riesgos médicos derivados de la donación. La reducción de masa nefronal, puede conducir a la llamada nefropatía por hiperfiltración glomerular (Brenner,1982) que resulta en la existencia de proteinuria e hipertensión arterial con fallo renal progresivo; sin embargo son muchos estudios a corto y largo plazo (20 años de seguimiento) que no lo confirman. La mayoría de los nefrólogos coinciden en que

la nefrectomía unilateral no causa insuficiencia renal, pero puede asociarse con microalbuminuria y leve aumento de la T.A.La principal razón de que no se produzcan éstas lesiones de hiperfiltración, viene determinada por la rigurosidad en la selección de donantes. En resumen los riesgos a largo plazo de la donación son muy bajos, e incluso la calidad de vida de los donantes comparados con la población general es incluso mayor.

3. Aspectos psicológicos: La mayoría de los donantes refieren aspectos positivos psicológicos (mayor autoestima y menor depresión), pero no es así en casos de fracaso del injerto, lo que suele acompañarse de crisis depresiva. Asimismo se puede producir conflictividad familiar sobre todo en las donaciones de no-emparentados. La mayoría de los donantes consideran la experiencia como extraordinariamente positiva.

C.) EXCLUSIÓN DE LA DONACIÓN

Como se ha mencionado previamente la forma más racional de eliminar o reducir los riesgos anteriores es mediante el estudio médico exhaustivo del posible donante. Éste examen exige una historia Clínica detallada y demás exploraciones complementarias. De forma resumida expondremos las causas de contraindicación absoluta y analizamos algunas situaciones de mayor duda como exclusión.

A) Contraindicación absoluta:

1. Enfermedades sistémicas: cardiovasculares, neumopatías, infecciosas o antecedentes de neoplasias, diabetes mellitus, hepatitis, cirugía abdominal previa, hiperlipemias o alcoholismo.
2. Enfermedades renales: Se deben descartar todas aquellas que puedan suponer un riesgo, tras la nefrectomía para el donante, como son la existencia de quistes, litiasis... o bien un riesgo para el receptor como son las de carácter hereditario (Alport, poliquistosis renal..).
3. Asimismo algunos autores destacan el tener en consideración el tamaño renal, es decir relación entre tamaño donante-receptor.
4. Es importante valorar la enfermedad renal de base del receptor, dado que ciertas glomerulopatias tienen una fácil y precoz recidiva postrasplante, como la glomerulonefritis focal o por anticuerpos antimembrana basal.
5. anomalías anatómicas: El mejor riñón debe quedar para el donante y es preferible utilizar el izquierdo. Se deben excluir los riñones con más de 2 arterias, con duplicidad ureteral o anomalías de vías.

B) Consideraciones especiales:

1. Edad: La situación es paralela al donante cadáver, pero de manera general se considera como límite superior a los 60 años, si bien hay experiencias favorables con edades superiores.
2. Hipertensión arterial: Se considera en general una contraindicación para la donación, excepcionalmente se pueden aceptar donantes con nula repercusión visceral de la misma y de fácil y buen control.
3. Obesidad: Tiene complicaciones perioperatorias conocidas, y mayor riesgo de desarrollo de complicaciones médicas (HA., proteinuria, diabetes.) por ello es aconsejable una pérdida de peso previa a la donación.

4. Justificación del TRDV. en la actualidad.

Como se ha mencionado previamente en España, el trasplante de donante vivo es casi anecdótico, y de ahí que sean escasas las publicaciones sobre el mismo. En el año 1995 se publicó (Nefrología, Vol. XV, Nº 6), los resultados de una encuesta realizada por la ONT (Organización Nacional de Trasplante) y la SEN (Sociedad Española de Nefrología), entre los nefrólogos de los centros de trasplante renal (35).

Las conclusiones más relevantes de la misma, fueron:

Resultados

. 27 hospitales habían realizado TRDV, aunque fuesen en escaso número. Los restantes 8 hospitales no habían realizado ningún trasplante de vivo, 6 de los cuales eran más recientes en el comienzo de programa de trasplante.

. 14/27 hospitales consideraban los resultados de donante vivo, mejores que los de donante cadáver, 12 no encuentran diferencia entre ambas técnicas y tan sólo 1 centro refería los resultados como peores.

. Causas de no realización de trasplante de vivo:

. suficiente donante de cadáver . . . . . .86%.
. no planteado . . . . . .38%.
. no donación familiar . . . . . .17%.
. temor por donante . . . . . .7%.
. miedo al fracaso . . . . . .7%.

. Planteamiento del trasplante renal de vivo, como alternativa de entrada a la Insuficiencia renal crónica:

. 12 centros, opinan que debe ser una opción terapéutica de entrada
. 4 centros, no lo aceptan como alternativa
. 19, tienen una opinión más indefinida y sólo lo consideran para casos especiales (pacientes con larga estancia en diálisis, hiperinmunizados, superurgentes...).

. Parejas donante-receptor (orden de preferencia):

. Hermanos HLA-idénticos . . . . . .80%.
. Padres . . . . . .80%.
. Hermanos haploidénticos:
transfusiones específicas negativas . . . . .63%.
sin transfusiones específicas . . . . . .53%.

. Entre esposos . . . . . .33%.

. Emparentados cualquier grado . . . . . .33%.

. No emparentados-no relacionados . . . . . .0%.

Como resumen de la encuesta se puede concluir, año 1995, que la mayoría de los centros de trasplante renal no plantean objecciones al trasplante de donante vivo, fundamentalmente de padres a hijos o hermanos idénticos. La poca utilización de ésta técnica no se debe a un rechazo de la misma sino que se considera suficiente la donación cadáver.

Debemos plantearnos si éstas conclusiones, de los nefrólogos españoles, del año 1995, siguen siendo válidas para la actualidad o un futuro próximo, y ésta es la principal razón de la revisión del tema.

Los argumentos favorables por los que se debe de reconsiderar el trasplante de donante vivo como opción terapéutica, son las siguientes:

1. Aumento de la actividad a nivel mundial con éste tipo de donante, en paises occidentales y sobre todo a expensas de donante no relacionado, esposas principalmente.
2. Calidad donante e injerto, frente a las características actuales del donante cadáver (donante añoso, muerte encefálica por accidente hemorrágico..).
3. Estancamiento o "tope", alcanzado en la donación cadáver. Así el informe de la ONT (marzo-2001), comenta la no reducción en las negativas familiares y una cierta tendencia al descenso de donaciones (sobre todo en ciertas zonas), planteando la necesidad de otras alternativas.
4. Un programa activo de donante vivo puede significar un aumento entre el 10 al 15% de trasplantes renales.
5. Las nuevas técnicas radiológicas, como TAC o RMN angiográficas, que pueden limitar la necesidad de arteriografía en el donante.
6. La introducción (Gill, 1994) de la Nefrectomía Laparoscópica, que para muchos autores ha supuesto un avance importante en la donación de vivo. Dado que en manos expertas se consigue una reducción del tiempo de hospitalización, intensidad de dolor, coste económico, estética y recuperación más rápida. Sin embargo precisa una gran experiencia, para que éstos beneficios sean comparables a la nefrectomía abierta . Entre sus inconvenientes destacan: tiempo largo de intervención, manipulación ureteral, trombosis venosas de miembros inferiores, y complicaciones pulmonares.

Sin embargo no todas las personas relacionadas con el trasplante están de acuerdo en una activación de la donación de vivo, aparte de los recogidos en la encuesta anteriormente reflejada, se argumenta además:

1. La donación de donante cadáver sigue siendo suficiente en España, sobre todo en ciertas zonas.
2. Reparos éticos, sobre todo al trasplante de donante no relacionado.
3. Riesgo potencial de comercialización.
4. Poco entusiasmo médico (miedo al fracaso, mayor responsabilidad e implicación de personal no adscrito al trasplante).
5. Desmotivación o influencia negativa sobre el programa de donante cadáver.

5. Conclusiones

El trasplante renal de donante vivo es ética y legalmente aceptable.

La legislación española marca las directrices que lo garantizan, y establece los mecanismos suficientes para evitar el riesgo de comercialización.

La salud del donante prima sobre el receptor. La evaluación de los donantes debe hacerse de forma exhaustiva, tanto física como psicológica. La nefrectomía comporta un riesgo bajo, pero no nulo, y por tanto es obligatorio un seguimiento a largo plazo del donante.

Un programa activo podría significar un aumento del 10-15% de trasplantes renales.

En base a los resultados, es la mejor opción terapéutica de la Insuficiencia Renal Crónica, y puede ser la alternativa recomendable de forma especial para aquellos pacientes con posibilidad de vida prolongada:

- pacientes pediátricos .
- larga estancia en lista de espera de trasplante.
- pacientes considerados como superurgentes (problemas de acceso vascular, inadaptación a diálisis...).
- hiperinmunizados, si bien no existe uniformidad entre los autores, dada la menor supervivencia del injerto en algunas series publicadas.
- trasplante renal "pre-emptive"(adelantado): posibilidad de realizar el trasplante previamente a la entrada en un programa de hemodiálisis.

A modo de reflexión final, el trasplante renal de donante vivo se puede plantear como una actividad secundaria, es decir aceptando sólo los ofrecimientos voluntarios o bien como una alternativa sistemática para aquellos pacientes que se consideren candidatos al mismo. Esta segunda posibilidad implicaría un mayor compromiso y responsabilidad por parte médica, y asimismo una infraestructura adecuada para su realización.

Retrasplante renal en niños.

Julia Fijo Sanchez - Viota.
Unidad de Nefrología Pediátrica.

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección en la Insuficiencia renal crónica (IRC), ofreciendo la mejor rehabilitación del paciente para una vida normal y productiva. Pero, aunque en los últimos años los resultados de dicho TR han mejorado notablemente por múltiples factores (progresos inmunológicos, perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, nuevos inmunosupresores...) hoy por hoy, desgraciadamente, un TR no es definitivo.

Actualmente la supervivencia del injerto renal en niños, según datos del Registro Español Pediátrico de Insuficiencia Renal (REPIR) con fecha del 31 de Diciembre de 2000, es la recogida en la siguiente tabla, existiendo peor supervivencia en los receptores de menor edad:

Tabla I .Tabla de supervivencia del injerto

TR / Tiempo	*1 año*	*5 años*	*8 años*
Total TR (N=954)	*83 %*	*72 %*	*68 %*
Receptor < 6 años	*72 %*	*62 %*	*53 %*
Receptor > 6 años	*88 %*	*76 %*	*73 %*

Si analizamos la supervivencia del injerto en retrasplantes (rTR), ésta disminuye (REPIR, Dic. 00):

Tabla II. Supervivencia de 2º y 3º injertos

rTR / Tiempo	*1 año*	*5 años*	*8 años*
2º injerto	*83 %*	*72 %*	*68 %*
3º injerto	*72 %*	*62 %*	*53 %*

En la Unidad de Nefrología del Hospital Infantil Virgen del Rocío, de un total de 134 trasplantes renales pediátricos realizados hasta el 31 de Octubre de 2001, entendiendo por "pediátricos" en niños hasta cumplir los 17 años de edad, 108 han sido primeros trasplantes y los restantes 26 han sido retrasplantes. Éstos se han realizado en 22 pacientes, siendo 22 segundos trasplantes, 3 terceros trasplantes y 1 cuarto trasplante. 14 de estos receptores eran varones, en los que se realizaron 30 trasplantes, contabilizando los primeros injertos, y 8 eran mujeres, que recibieron 18 injertos.

Es la evolución de estos pacientes que han necesitado más de un trasplante y de estos injertos las que analizamos en este capítulo.

Las edades de los receptores de estos injertos oscilaba entre 1,8 y 13,7 años cuando recibieron el primer injerto, siendo 10 de ellos menores a 6 años; entre 4,3 y 15,6 años al recibir el segundo injerto, siendo solo uno de ellos menor a 6 años, y entre 6,5 y 13,6 años al tercer injerto; el paciente trasplantado por cuarta vez tenía 7,6 años de edad.

Las etiologías de la IRT de estos pacientes está recogida en la tabla III:

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)	*4 pacientes*
Uropatía obstructiva	*4 pacientes*
Cistinosis	*3 pacientes*
síndrome hemolítico-urémico (SHU)	*3 pacientes*
Nefropatía por reflujo	*1 paciente*
Glomerulonefritis mesangial	*1 paciente*
Nefropatía Ig A	*1 paciente*
Nefronoptísis	*1 paciente*
Atrofia renal bilateral	*1 paciente*
Displasia quística renal bilateral	*1 paciente*
síndrome Nefrótico congénito finlandés	*1 paciente*
Glomerulonefritis mesangiocapilar tipo II (GNMC II)	*1 paciente*

En el momento de retrasplantarse, 13 de estos pacientes hacían tratamiento substitutivo mediante diálisis peritoneal, 11 mediante hemodiálisis y 2 estaban en situación de predíalisis. El tiempo medio de espera transcurrido en diálisis fue de 14,6 meses hasta recibir el primer injerto, aumentó a 23 meses desde que reasumieron la diálisis hasta recibir un segundo injerto, y a 27,8 meses desde que inician diálisis nuevamente hasta un tercer trasplante.

La distribución de las edades de los donantes fue similar ya fuera un primer trasplante o un retrasplante. De un total de 48 donaciones, incluidos los primeros injertos, la distribución por grupos de edad fue la siguiente:

- Donante menor a 3 años : 9
- De 3 a menos de 18 años: . . .16
- De 18 a menos de 40 años: . . .7
- De 40 a 55 años: 3
- Mayores a 55 años: 1
- No hemos podido recoger la edad de 12 de los donantes.

En cuanto a la intervención quirúrgica:

* La localización del injerto fue del siguiente modo:
  - De los 22 primeros TR: 15 fueron en fosa ilíaca derecha (FID) y en 7 no se ha podido recoger.
  - De los 22 segundos TR: 3 fueron en FID, 16 en fosa ilíaca izquierda (FII) y en 3 no se ha podido recoger.
  - De los 3 terceros TR, 2 fueron en FID y el tercero desconocido.
  - El 4º TR se realizó en FID.

* En cuanto a las anastomosis vasculares:

- De los 22 primeros injertos, la anastomosis arterial fue a la Aorta en 2 casos y a la ilíaca común en 9, siendo desconocida en los restantes. La venosa se realizó a la vena Cava en 2 casos, a la ilíaca común en 8 y a la ilíaca externa en 2, siendo también desconocida en los restantes.
- De los 22 segundos trasplantes, la anastomosis arterial fue a la Aorta en 3 casos, a la ilíaca común en 15 casos y a la ilíaca externa en 1. La venosa se realizó en 1 caso a la vena Cava, en 14 a la ilíaca común y en 4 a la ilíaca externa. En los restantes 3 casos no hemos podido recoger estas anastomosis.
- La anastomosis arterial de los 3 terceros trasplantes fue a la Aorta, siendo la venosa 2 a Cava y 1 a ilíaca común. En dos de ellos consta que el abordaje fue transperitoneal.
- El cuarto trasplante se realizó a aorta y cava, en posición invertida.

* Las anastomosis ureterales fueron, en la mayoría de los casos, según la técnica de Woodruff (hubo 1 caso al uréter propio, otro con la técnica de Politano, otro con anastomosis directa a vejiga y en algunos de ellos -los más antiguos- no se ha podido recoger).

* Está recogida la existencia de diuresis en quirófano en 6 de los 22 primeros trasplantes, en 7 de los 22 segundos, en 1 de los 3 terceros y en el cuarto trasplante realizado.

* El tiempo de isquemia fría varió en un rango de 14 a 36 horas: fue menor de 24 horas en 18 trasplantes, mayor a 24 horas en 9, sin haberse podido recoger en los otros 21 casos.

Etiología de la pérdida de los injertos:

En general, podríamos resumir teóricamente esta etiología en:

I. CAUSAS PRECOCES: donde se pueden incluir, fundamentalmente, las complicaciones quirúrgicas o técnicas y el rechazo hiperagudo o agudo precoz.

II. CAUSAS TARDÍAS: como son la Nefropatía crónica del injerto o el rechazo agudo tardío.

III. Recurrencia de la enfermedad primaria.

IV. Fallecimiento del receptor.

I. CAUSAS PRECOCES:

A. Dentro de las complicaciones quirúrgicas habría que citar las trombosis del injerto, que son responsables de un 2 - 7 % de las pérdidas precoces (generalmente en los primeros 2-3 días post-trasplante) y se caracterizan por anuria y pérdida irreversible de función. Puede ser venosa o arterial, siendo la primera más común que la segunda y con un riesgo particularmente alto en niños pequeños, tanto receptores como donantes menores a 3-5 años. Además de la edad, hay otros factores que pueden contribuir a su aparición: anormalidades de la coagulación, excesiva deshidratación, hipovolemia (por diálisis, poliuria...), aterosclerosis del

donante o error técnico. También el endotelio del riñón donado puede sufrir daños por la reperfusión con activación de una superficie procoagulante.

La trombosis arterial es particularmente frecuente en casos con retrasada función del injerto y en injerto con múltiples arterias renales.

El diagnóstico se realiza mediante Ecografía-Doppler y/o Gammagrafía (MAG-3) y habría que hacer el diagnóstico diferencial fundamentalmente con el rechazo agudo precoz y la obstrucción.

El riñón trasplantado tolera muy mal la isquemia caliente y no tiene vascularización colateral que lo ayude, esto conlleva la pérdida del injerto en las trombosis, siendo necesaria, en prácticamente el 100 % de los casos, la nefrectomía.

También dentro de las complicaciones quirúrgicas o técnicas hay que citar las anomalías vasculares.

B. Otro grupo de causas precoces de pérdida del injerto serían los rechazos hiperagudos (minutos a horas post-trasplante) o agudos acelerados (primeros días post-trasplante).

En general, hasta el 90 % de las pérdidas agudas del injerto antes del primer año requieren una nefrectomía. Cuando no es así, el injerto rechazado, afuncionante, que permanece in situ, llega a ser una pequeña masa fibrosa.

II. CAUSAS TARDÍAS:

A. La Nefropatía crónica del injerto sigue siendo la principal causa de pérdida del órgano a largo plazo. Su etiología puede ser por:

- Factores dependientes del aloantígeno (Inmunológicos) en los que podríamos incluir los episodios de rechazo agudo, el mayor o menor grado de histocompatibilidad, la inmunosupresión subóptima, la no compliance, etc.
- Factores independientes del aloantígeno (No inmunológicos), como serían el daño por isquemia-reperfusión, la infección por CMV (aumenta la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad y favorece los rechazos agudos), la masa nefrónica funcionante del donante, que puede favorecer la hiperfiltración y, con ella, el daño progresivo de las nefronas funcionantes, la hipertensión arterial, la hiperlipemia, la toxicidad de los anticalcineurínicos, etc.

B. El rechazo agudo tardío, cuyo número favorece el rechazo crónico (algunos autores lo ven como el factor fundamental). En algunos pacientes por no compliance.

III. RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA:

En los niños, en general, se produce en alrededor de un 7 %, variando según el tipo de etiología de su insuficiencia renal: hasta un 40 % en la GEFS; entre 30 y 70 %, con un 30 % de pérdidas del injerto, en las GNMC I y hasta un 100 % de recurrencias histológicas, con un 50 % de pérdidas del injerto, en las GNMC II; rara vez la recurrencia conduce a la pérdida del injerto en las Nefropatías Ig A y el SHU recurre con mayor frecuencia si es atípico y -sobre todo- asociado al tratamiento con Ciclosporina.

Si volvemos nuevamente a nuestra casuística, la compatibilidad HLA y de grupo sanguíneo de nuestros rTR fue la siguiente: no compartían ninguna compatibilidad, ni en HLA

ni de grupo, en 1 caso; compartían solo grupo sanguíneo en 4 casos; grupo y 1 compatibilidad en HLA, 5 casos; y dos compatibilidades en HLA, 10 casos; y 3 compatibilidades o haplotipo completo, 19 casos; y 4 compatibilidades, 3 casos; 5 compatibilidades, además del grupo, en 1 caso; en los restantes 5 casos no hemos podido recogerla. No se realizó ningún injerto con 6 compatibilidades en HLA, ni hubo diferencias en la compatibilidad de los rTR respecto a la compatibilidad con el primer injerto.

Del total de estos 48 trasplantes realizados en estos 22 pacientes, 13 están funcionantes. La etiología de la pérdida de los restantes 35 injertos queda recogida en la siguiente lista, así como en los que fue necesaria la trasplantectomía (TRT):

I. Causas precoces:
- Trombosis arteria renal . . . . . .3 casos . . . . . .3 TRT
- Trombosis vena renal . . . . . .3 casos . . . . . .3 TRT
- Trombosis arteria y vena renal . . . . . .1 caso 1TRT
- Trombosis vena Cava inferio . . . . . .1 caso 1TRT
- Fístula urinaria recidivante . . . . . .1 caso 1TRT
- Rechazo hiperagudo . . . . . .2 casos 2TRT
- Rechazo agudo (<6 meses post-TR) . . .7 casos 7TRT

II. Causas tardías:
- Rechazo agudo (>6 meses post-TR) . . .1 caso
- Nefropatía crónica . . . . . .1 caso(1 por no compliance)
- Recurrencia enf. primaria (GNMC II) . . .1 caso

III. Otras:
- Exitus con injerto funcionante . . . . . .1 caso
- Desconocida . . . . . .3 casos . . . . . .1 TRT

Al analizar los fallos precoces del injerto (tiempo post-TR < 1 semana) con el período de tiempo en que se realiza el trasplante:

- Años 80 - 84: 2 pérdidas precoces en 13 TR realizados (15,4 %)
- Años 85 - 89: 5 pérdidas precoces en 18 TR realizados (28 %)
- Años 90 - 94: 9 pérdidas precoces en 47 TR realizados (19 %)
- Años 95 - 99: 5 pérdidas precoces en 40 TR realizados (12,5 %)

El tratamiento inmunosupresor ha sido muy variado, dada la evolución en el tiempo: Todos los casos recibieron tratamiento con esteroides. Estos se asociaron con: Azatioprina / Azatioprina y Ciclosporina / Azatioprina y globulina antitimocítica / Azatioprina, Globulina antitimocítica y Ciclosporina / Azatioprina, Ciclosporina y OKT-3 / Globulina antitimocítica, Ciclosporina y Micofenolato Mofetil / Anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-2, Ciclosporina y Micofenolato Mofetil.

Bibliografía:

1. Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation. 2nd edition. Little, Brown and Company.
2. European Best Practice Guidelines For Renal Transplantation (Part 1). Nephrology Dialysis Transplantation. Vol 15 suppl 7. 2000

Análisis de las causas del fracaso renal agudo post-trasplante renal.

Miguel A. Gentil Govantes, Mª Paz Alcaide, Porfirio Pereira Palomo, Gabriel Rodríguez Algarra, Enrique Luna, Manuel Martínez García, Julián Mateos Aguilar.

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

En otro capítulo de este libro hemos considerado las múltiples consecuencias negativas del fracaso renal agudo post-trasplante renal (FRA-PT). No es preciso resaltar por tanto la gran importancia de determinar sus causas y diseñar medidas destinadas a contrarrestarlas. Existen numerosos estudios acerca de los posibles factores[1-3,8-13], realizados tanto en centros individuales como, de especial relevancia, basándose en las grandes bases de datos de los registros de pacientes[4-7], los cuáles tienen la virtud de amortiguar la variación debida al llamado efecto centro. Pero este formidable cuerpo de evidencia no nos exime de analizar el problema en cada uno de nuestros hospitales, precisamente porque la definición de nuestro propio efecto centro, de las peculiaridades del fenómeno en nuestro contexto, será la mejor Guía para mejorar nuestra práctica.

Métodos

Para el estudio de factores causales del FRA-PT, hemos partido de los 476 TR de cadáver realizados en nuestro servicio entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2000. Se excluyeron 7 casos debido a que la causa del fallo o pérdida del injerto era obvia: 3 con defectos técnicos muy evidentes en la extracción o implante y 4 casos con problemas graves del órgano conocidos después del injerto (cáncer o infección del donante, incompatibilidad ABO), que motivaron la nefrectomía intraoperatoria o muy precoz.

El FRA-PT (n = 175) y el riñón nunca funcionante (RNF, categoría comprendida dentro de la anterior; n= 24) se definieron de la misma forma que en el capítulo precedente de este libro. La comparación básica se realizó entre FRA-PT y riñones con buena función inicial (BFI) y dio lugar a la mayor parte de los resultados que exponemos. Pero también se llevó a cabo un examen estratificado en 3 categorías: RNF, necrosis tubular aguda (FRA-PT que funcionó en algún momento) y BFI: en casi todas las ocasiones hubo similitud de comportamiento entre los RNF y el resto de los FRA-PT, lo que justifica su tratamiento como una sola categoría. En los casos en que esto no ocurría, se hizo una comparación específica entre RNF y el resto de los casos.

La isquemia caliente o de extracción fue nula en la gran mayoría de los casos, sobre todo en los más recientes, puesto que generalmente se realizó perfusión in situ de los riñones; la mayor parte de los casos con isquemia caliente mayor de 0 obedecieron a paradas cardiacas del donante inmediatamente antes o durante la extracción y algunos casos a problemas técnicos durante la obtención de los órganos. La isquemia fría se contabili-

zó desde el momento del clampaje del riñón tras la perfusión in situ en el cadáver hasta la extracción del riñón del hielo para el implante. La isquemia templada o de revascularización se midió desde ese momento hasta el desclampaje final de la arteria, incluyendo por tanto cualquier cirugía de banco o manipulación previa del órgano.

En uno de los análisis agrupamos los donantes en 3 categorías: donantes óptimos, de 6 a 59 años de edad y causa de muerte traumática; donantes vasculares, de 40 a 59 años y causa de muerte vascular, y donante añoso, con 60 o más años y muerte de cualquier causa. En un estudio previo hemos comprobado una gran influencia de esta clasificación sobre la supervivencia del injerto y la incidencia de FRA-PT y RNF.

Respecto a la inmunosupresión empleada, ver capítulo previo. Hasta 1996 se utilizó una pauta cuádruple secuencial con globulinas anti-timocito. Posteriormente solo se recurrió al uso de anticuerpos monoclonales anti-IL2R en pacientes de mayor riesgo inmunológico.

Las comparaciones estadísticas comenzaron por un estudio univariable aplicando según conviniera la t de Student, prueba de Mann-Whitney o chi cuadrado de Pearson. El estudio multivariable se realizó mediante regresión logística paso a paso hacia delante con las covariantes que se detallan más abajo.

Caracteres del donante y del órgano

En la tabla 1 se muestran las variables en las que encontramos diferencias significativas. Los casos con FRA-PT procedían de donantes de más edad, con muerte encefálica de origen vascular y con menos frecuencia eran donantes multiorgánicos. Estas tres características están claramente asociadas entre sí. Los riñones con FRA-PT presentaron mayores tiempos de isquemia fría y de revascularización. En cambio no apreciamos diferencias significativas respecto a sexo del donante, tipo de centro de extracción (local en el centro de trasplante vs. procedente de otro hospital y extracción en centro trasplantador vs. no trasplantador), tiempo de isquemia caliente, lado del riñón, número de arterias o venas y necesidad de cirugía de banco, para el conjunto de los FRA-PT.

Tabla 1. Factores relacionados con el donante y el órgano.

	FRA - PT	*R. funcionante*	*p*
Edad del donante (años)	*42.7*	*35.4*	*0.000*
Muerte encefálica no traumática (%)	*61.1*	*46.8*	*0.003*
Extracción multiorgánica (%)	*69.2*	*78.8*	*0.023*
Tiempo de isquemia fría (horas)	*22.3*	*20.0*	*0.000*
Tiempo de recalentamiento (minutos)	*77.5*	*67.1*	*0.000*

La incidencia de RNF se asociaba a los mismos caracteres que el FRA-PT en general pero presentaba, en comparación con el resto de los casos que funcionaron en algún momento, una tendencia a mayor frecuencia de extracción fuera de nuestro hospital y sobre todo en centros no trasplantadores (41.7% vs 26.1%, p=0.079), y a mayor frecuencia de isquemia caliente superior a 0 (25.0 vs 14.0 %, p=0.12). También presentaban

mayor proporción de casos con 2, 3 o 4 arterias (29.2, 8.3 y 4.2% frente a 18.0, 2.3 y 0.2% en el resto, p=0.003) y con 2 ó 3 venas principales (16.7 y 4.2% frente 7.3 y 1.1%, p=0.10). Combinando lo anterior, encontramos que 58.3 % de los RNF tenían arteria y/o vena múltiple frente a 25.6% del resto de los casos ($p < 0.001$). Seguramente como consecuencia de lo anterior, 54.2 % de los RNF precisaron cirugía de banco previa al TR frente a 23.8% del resto (p=0.003).

Caracteres del receptor

La tabla 2 muestra las variables con diferencias significativas según la función inicial. Los pacientes con FRA-PT tenían estancias más largas en diálisis, mayor grado de sensibilización anti-HLA tanto en el pico como en sueros recientes y un mayor número de transfusiones, caracteres que se asocian entre sí en los pacientes en lista de espera. Los RNF presentaron estas mismas características, incluso más acusadas. Los casos de FRA-PT también presentaron mayor peso pre-TR del receptor y más incompatibilidades en HLA-B (aunque no se diferenciaban en los otros locus); tendían a mayor edad del receptor (41.5 vs. 39.6 años, p=0.098) aunque sin diferencia significativa en la proporción de mayores de 50 años. Tampoco se encontró diferencia significativa en el sexo, proporción de retrasplantes o de pacientes con anticuerpos al virus de la hepatitis C o en la iPTH pre-TR.

Tabla 2. Factores relacionados con el receptor

	FRA - PT	*R. funcionante*	*p*
Duración de la diálisis (años)	*5.2*	*3.8*	*0.001*
Anticuerpos (PRA) >50% en el pico (%)	*23.2*	*13.4*	*0.011*
Anticuerpos (PRA) >50% actual (%)	*5.4*	*1.6*	*0.030*
Número de transfusiones	*9.3*	*5.6*	*0.003*
Peso receptor pre-TR (Kg)	*67.6*	*64.8*	*0.037*
Nº incompatibilidades HLA-A	*1.13*	*1.21*	*NS*
Nº incompatibilidades HLA-B	*1.32*	*1.17*	*0.008*
Nº incompatibilidades HLA-DR	*0.66*	*0.70*	*NS*

Respecto a la inmunosupresión, no hubo diferencias en función del tipo de anticalcineurina (ciclosporina o tacrolimus) pero sí observamos una menor frecuencia de FRA-PT el uso de cualquier tipo de anticuerpos. En concreto, con la pauta de cuádruple secuencial con esteroides, ATG y azatioprina, con introducción diferida de ciclosporina, la incidencia de FRA-PT resultó de 35.9%, frente a 49.8% con el resto de las pautas.

Estudio multivariable

En un primer análisis mediante regresión logística del riesgo de FRA-PT, aparecieron como factores pronósticos independientes la edad del donante, el tiempo de isquemia fría, el tiempo de revascularización y la duración de la diálisis (tabla 3). Quedaron fuera del modelo: sexo y causa de muerte del donante; sexo, edad y peso del receptor; tipo

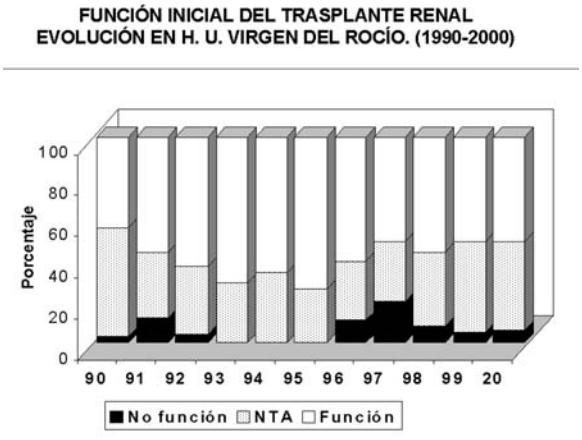
de centro de extracción; retrasplante; hipersensibilización en el pico o actual.

Tabla 3. Estudio multivariable

	Beta	*p*	*Riesgo relativo*	*Intervalo confianza 95%*
Edad donante (años)	*0.029*	*0.000*	*1.030*	*1.017-1.043*
Isquemia fría (horas)	*0.064*	*0.001*	*1.066*	*1.027-1.107*
Revascularización (minutos)	*0.020*	*0.000*	*1.020*	*1.010-1.030*
Duración diálisis (años)	*0.075*	*0.002*	*1.078*	*1.027-1.131*

A este modelo básico era posible incorporarle como factor predictivo adicional el año del trasplante (riesgo relativo 1.089 por año, IC 95%: 1.004-1.181), es decir, que el riesgo de FRA-PT aparentemente aumentaría a lo largo del período estudiado. Por otra parte, si se intentaba introducir el uso de inducción con anticuerpos como variable dicotómica (uso o no de cuádruple terapia), el nuevo modelo lo admitía como factor protector (la inmunosupresión sin inducción representaba un riesgo relativo de 1.95, con IC 95%: 1.18-3.21), desplazando el factor tiempo y sin alterar sensiblemente la influencia del resto de los factores; el ajuste del modelo mejoraba. Estos hallazgos son de difícil interpretación. Por una parte, la incidencia de FRA-PT descendió hasta 1995, para aumentar luego claramente (figura 1). Esta fase reciente de peor incidencia coincide con el abandono de la cuádruple terapia secuencial con globulinas antitimocito como pauta básica, debido a la introducción de los nuevos inmunosupresores. Pero también es cierto que la calidad del donante ha empeorado notablemente, al ampliarse los criterios de aceptación: los órganos proceden cada vez más de donantes de edad avanzada y de causa vascular; de hecho la edad del donante guarda una correlación positiva con el tiempo, débil pero significativa ($r=0.17$, $p<0.001$). También es probable que las condiciones de los receptores sean ahora peores. En ambos aspectos es posible que se hayan dado cambios (a peor) no bien reflejados en las variables analizadas.

Figura 1.



La repetición del análisis excluyendo a los RNF generaba un modelo prácticamente idéntico e incluso mejor ajustado. En cualquier caso la capacidad explicativa del modelo es muy limitada: solo clasifica correctamente el 71.2% de los casos.

Combinación de factores

Para valorar de una forma más comprensible la influencia simultánea de dos o más factores, examinamos la repercusión de algunas variables sobre la incidencia de FRA-PT de forma combinada y según el tipo de donante. Así, el implante de un órgano con una isquemia fría por encima de la mediana (20 horas) determinaba un incremento de la probabilidad de FRA-PT del orden del 17-18 % para cualquier tipo de donante, aunque evidentemente las cifras de base empeoraban con la calidad del donante (figura 2). Un tiempo de revascularización por encima de la mediana (66 minutos) incrementaba el FRA-PT en un 7-9% en donantes óptimos o vasculares, pero su impacto era mucho mayor en los donantes añosos: casi un 25% (figura 3). La combinación de los dos factores da lugar a una repercusión creciente: los dos tiempos por debajo de la mediana: FRA-PT en el 32%; uno de los dos tiempos mayor de la mediana: 40 %; ambos tiempos superiores a la mediana: 60%. El aumento es también más o menos progresivo a través de los tres tipos de donante. Así, un riñón de un donante óptimo con tiempos de isquemia fría y de revascularización por debajo de la mediana tendrá FRA-PT en el 20 % de los casos, mientras que un órgano de donante añoso con tiempos mayores de la mediana tiene casi el 87% de posibilidades de sufrir un FRA-PT. Dentro de la categoría de donante añoso, ambos tiempos por encima de la mediana más que duplican la frecuencia de FRA-PT (de 41 a 87%).

Figura 2.

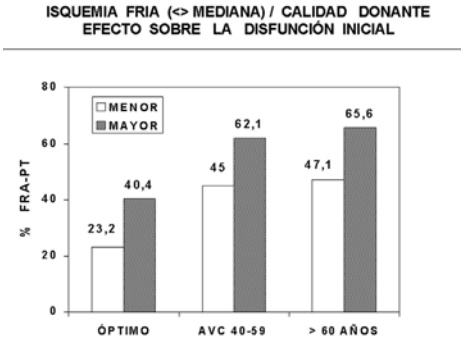
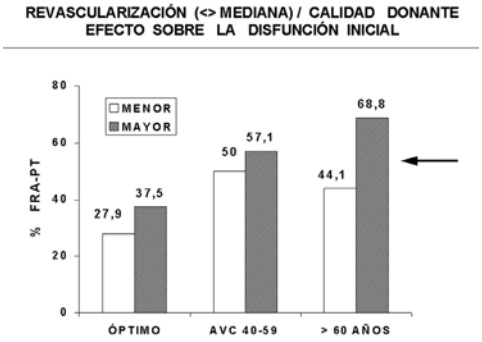


Figura 3.



Comentario

El análisis de los factores asociados a la presentación del FRA-PT en nuestro centro confirma la importancia de una serie de aspectos relativos al tipo de donante, al manejo del órgano y a las características del receptor. Es notable que el mayor estudio realizado en este terreno, el de Gjerston con más de 80.000 pacientes del registro de la U.N.O.S.7, atribuyera a las tres principales variables identificadas por nosotros (edad del donante, duración de la diálisis y tiempo de isquemia fría) casi dos tercios de la variabilidad asignable en la incidencia de FRA-PT (este estudio no analizaba el tiempo de revascularización). La incidencia de RNF está gobernada por los mismos factores, aunque también se detectan otros de índole más técnico-quirúrgica. Esto no debe extrañar, puesto que la principal causa de RNF es la trombosis vascular. De todas formas el escaso número de RNF analizados no permite profundizar con seguridad en su etiopatogenia.

Desde el punto de vista de la práctica médica es posible distinguir dos clases de factores influyentes en el FRA-PT. Por un lado, ciertas variables como la edad del donante y la lon-

gevidad en lista de espera son en cierto modo externas al proceso de ejecución del TR. Dependen más bien de la estrategia de obtención de órganos y de los criterios de elección del receptor. El margen de mejora en este terreno está acotado de entrada por la limitación de donantes disponibles. De hecho, si redujéramos la edad de los donantes aceptados, aumentaríamos el tiempo de espera en diálisis (a no ser que redujéramos paralelamente la admisión de candidatos, lo que parece poco admisible). De otra parte, hay factores más accesibles a la intervención. Así, hay una gran potencialidad de reducción del FRA-PT mediante el acortamiento de los tiempos de isquemia fría y de recalentamiento. Este último puede mejorarse a través del perfeccionamiento y acumulación de experiencia quirúrgica individual y de grupo: el TR debería ser una técnica reservada a cirujanos muy dedicados (es decir, pocos) y expertos. La isquemia fría puede ser disminuida si cada uno de los eslabones que intervienen en el trasplante reconsidera su práctica y, sobre todo, sus horarios de trabajo13. Sin duda se va a requerir también una intervención decidida por parte de los gestores del hospital, asignando de forma prioritaria recursos materiales y humanos a esta misión. Finalmente, cabe la posibilidad de aminorar la frecuencia o gravedad del FRA-PT con el empleo de una inmunosupresión inicial menos nefrotóxica. Nuestra experiencia al respecto es algo equívoca, como hemos discutido, pero existen datos en la literatura que apoyan el retraso en la introducción y/o dosis iniciales menores de anticalcineurinas. En este sentido, nuestro servicio, en colaboración con los hospitales Virgen de las Nieves de Granada y la Vall d`Hebrón de Cataluña, ha promovido el uso de un protocolo de inmunosupresión con daclizumab, micofenolato e introducción retrasada de tacrolimus para trasplantes de donante y receptor añosos, actualmente en estudio multicéntrico nacional.

Bibliografía seleccionada

1. Factors influencing long-term primary cadaveric kidney transplantation--importance of functional renal mass versus avoidance of acute rejections--the Toronto Hospital experience 1985-1997. Geddes CC, Cole E, Wade J, Cattran D, Fenton S, Robinette M, Stewart R, Hemming A, Cattral M, García A, Cardella CJ. Clin Transpl 1998:195-203.
2. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. McLaren AJ, Jassem W, Gray DW, Fuggle SV, Welsh KI, Morris PJ. Clin Transplant 1999 Jun;13(3):266-72.
3. Renal transplantation in Helsinki: influence on long-term survival of earlyposttransplant factors. Salmela K, Kyllonen L. Clin Transpl 1999:173-9.
4. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Transplantation 1997 Apr 15;63(7):968-74.
5. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. . Pediatr Transplant 1999 Nov;3(4):293-300.
6. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Grinyo JM. Nephrol Dial Transplant 1999 Apr;14(4):930-5.
7. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. Gjertson DW. Clin Transpl 2000:467-80.
8. Long-term graft outcome is not necessarily affected by delayed onset of graft function and early acute rejection. Lehtonen SR, Isoniemi HM, Salmela KT, Taskinen EI, von Willebrand EO, Ahonen JP, vWillebrand EO. Transplantation 1997 Jul 15;64(1):103-7.
9. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. Marcen R, Orofino L, Pascual J, de la Cal MA, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, Mampaso F, Burgos FJ, Ortuno J. Transplantation 1998 Aug 27;66(4):461-6.
10. The prognostic significance of acute renal failure after renal transplantation in patients treated with cyclosporin. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Bouza P, Valdes F. . QJM 1998 Jan;91(1):27-40.
11. Delayed graft function influences renal function, but not survival. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Kidney Int 2000 Aug;58(2):859-66.
12. Delayed graft function after renal transplantation. Pfaff WW, Howard RJ, Patton PR, Adams VR, Rosen CB, Reed AI. Transplantation 1998 Jan 27;65(2):219-23.
13. Effect of cold ischemic time and HLA matching in kidneys coming from "young" and "old" donors: do not leave for tomorrow what you can do tonight. Asderakis A, Dyer P, Augustine T, Worthington J, Campbell B, Johnson RW. Transplantation 2001 Aug 27;72(4):674-8.

Consecuencias de la insuficiencia renal aguda inicial tras el trasplante renal de cadáver.

Miguel A. Gentil Govantes, Francisco González Roncero, Porfirio Pereira Palomo, Gabriel Rodríguez Algarra, Javier Toro Prieto, Gabriel Bernal Blanco, Manuel López de Mendoza, Julián Mateos Aguilar.

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología

La trascendencia de la falta de una función inicial adecuada del trasplante renal (TR) sigue sometida a controversia. Los resultados de los grandes registros de TR[4-7] y de muchos centros[1-3] le conceden una gran importancia en cuanto a supervivencia (SV) del injerto a corto y largo plazo. Sin embargo, existen múltiples análisis en centros aislados que consideran que el retraso de función del TR no constituye un factor pronóstico independiente de la SV del injerto, o solo lo es cuando se asocia al rechazo agudo[8-12]. Por otro lado, se han comunicado repercusiones más sutiles como un menor aclaramiento de creatinina o mayor frecuencia de hipertensión o proteinuria, que podrían augurar una mala evolución a largo plazo.

Una de las dificultades para interpretar estos resultados discrepantes estriba en la definición de la disfunción inicial del TR. En realidad, dentro del fallo renal agudo post-TR inmediato (FRA-PT) pueden darse dos situaciones claramente diferenciables: a) riñón nunca funcionante (RNF) en la que el injerto nunca llega a alcanzar función suficiente para mantener al receptor sin necesidad de diálisis; b) función renal retrasada, en la que tras un período más o menos largo de insuficiencia renal, por lo común con necesidad de diálisis, el injerto recupera una función suficiente. Ésta segunda situación es la que admite diversas definiciones según se aluda simplemente a los casos con necesidad inmediata de diálisis o bien se incluyan también aquellos con descenso lento de creatinina. El criterio más frecuentemente aplicado clasifica como FRA-PT (delayed graft function en la terminología inglesa) a los TR sin diuresis o que precisan diálisis durante la primera semana de evolución, con independencia de la evolución final de la función renal. Es el utilizado en este trabajo.

Pacientes y métodos

Con objeto de valorar el problema en nuestro ámbito, hemos analizado todos los 476 TR de cadáver realizados en nuestro servicio entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2000, según su situación a final de enero de 2001. Hasta enero de 1997, la pauta de inmunosupresión aplicada en todos los casos fue una cuádruple secuencial: prednisona, azatioprina y globulina antitimocito (ATGAM), con introducción de ciclosporina (CsA) a dosis baja (3-6 mg/Kg) al obtenerse función del injerto. En 1994, se modificó el esquema limitando la duración del tratamiento con globulina e introduciendo la CsA

en todos los pacientes dentro de la primera semana, pero manteniendo las dosis iniciales bajas (< 8 mg/Kg). Desde 1997 la inmunosupresión de base ha contenido mofetil micofenolato en la casi totalidad de los TR, asociado a CsA (10 mg/Kg) o tacrolimus (0.2 mg/Kg) desde el postoperatorio inmediato. Nuestra sistemática de seguimiento de pacientes en fracaso renal agudo post-TR incluye una primera biopsia renal ante la sospecha de rechazo por la Clínica o las exploraciones complementarias o, de forma rutinaria, si la disfunción se prolonga más de una semana. Posteriormente, la biopsia se repite si hay sospecha de rechazo o cada 7-10 días, hasta la reanudación de la función renal.

De los 476 TR realizados, 31 (6.5%) fueron RNF y 175 (36,8%) presentaron función renal retrasada (al menos una diálisis en la primera semana). En la práctica todos nuestros casos de función renal retrasada han correspondido a necrosis tubular aguda (NTA) - diagnosticada sobre una base Clínica o, en los casos dudosos, mediante biopsia - si bien en algunos casos se vio prolongada por la superposición de un rechazo agudo (RA) o de complicaciones tóxicas, urológicas o infecciosas. En cambio el RNF es una entidad muy heterogénea (tabla 1), aunque su etiología más frecuente es la trombosis del TR. De los 31 casos de RNF, 19 se perdieron en los primeros 4 días y otros 6 antes de cumplir dos semanas; de las pérdidas más tardías de RNF, 3 fueron por rechazo, 1 por muerte del paciente, 1 resultó un riñón primariamente insuficiente y solo un caso obedeció a trombosis (paciente con síndrome de hipercoagulabilidad).

Tabla 1. Causas de riñón nunca funcionante

Motivo de RNF	*N*	*Duración (días)*
Trombosis del injerto	*18*	*0-23*
Otros problemas quirúrgicos	*3*	*0-3*
Rechazo hiperagudo	*1*	*1*
Infección del injerto (una previa al TR)	*2*	*3-8*
Nefrectomía reglada por cáncer del donante (sobre NTA)	*2*	*5-10*
Riñón insuficiente primario	*1*	*25*
Rechazo agudo irreversible sobre NTA	*3*	*26-30*
Muerte del paciente en NTA	*1*	*40*
Total	*31*	*0-40*

Los cálculos de SV se han realizado por el método de tablas de vida con comparación por el test de Gehan. En la SV de injerto se considera pérdida tanto el fracaso del órgano (vuelta definitiva a diálisis) como la muerte del receptor; en la SV del receptor se continua el seguimiento hasta 120 días después de su vuelta a diálisis, con objeto de abarcar la mortalidad precoz en diálisis, muchas veces ocasionada por complicaciones relacionadas con el TR.

Estudio multivariable se efectuó por el método de Cox, por pasos hacia delante, empleando como covariantes: edad del donante, causa de muerte del donante (traumatismo o accidente cerebro-vascular), sexo del receptor, duración de la diálisis, número de incompatibilidades en HLA A+B y HLA DR, hiperinmunización (PRA > 50%) en el pico y pre-TR, retrasplante, función inicial (si/no) e incidencia de RA en el primer año (si/no).

Supervivencia

Hemos llevado a cabo estudios comparativos de SV según la función inicial del injerto en tres agrupamientos distintos:

1) Análisis bruto según presencia (n=270) o no (n=206) de función renal inmediata. La ocurrencia de FRA-PT se asocia a una SV del injerto significativamente menor del injerto: 78.9 y 70.0 % a 1 y 5 años, frente a 92.3 y 80.5 % en los TR con función inicial adecuada (figura 1). Es de resaltar que la totalidad de la diferencia se establece durante los primeros meses, sin cambios después del primer año. Las causas de fracaso en ambos grupos entre el día 15 y el 40º se detallan en la tabla 2. No hubo diferencia significativa en la SV del receptor: 96.1 y 91,3 % a 1 y 5 años con FRA-PT vs. 97.6 y 93.2 % en los funcionantes.
2) Comparación entre casos con función inicial (n=270) y función retrasada (NTA que llegaron a funcionar en algún momento, n= 175), es decir con exclusión de todos los RNF. Obtenemos curvas absolutamente idénticas (figura 2).
3) Comparación según presencia o no de NTA pero con exclusión de los órganos perdidos precozmente. Así si estudiamos solo los pacientes que conservaron el injerto un mínimo de 14 días (268/81), supone la exclusión de 25 de los 31 RNF, todas las pérdidas en el grupo FRA-PT, mientras que se detraen solo dos pérdidas en el grupo de riñones funcionantes (tabla 3). Las curvas obtenidas son de nuevo muy parecidas y sin diferencia estadística a corto o largo plazo (figura 3). Lo mismo ocurre si ampliamos la exclusión a las pérdidas durante los primeros 40 días que fue la duración del último RNF. Con esta selección previa, no encontramos diferencias, en contra de lo mostrado por otros estudios, al estratificar por la duración de la NTA o la edad del donante (mayor o menor de 50 años).

El análisis bruto, que es en el que se apoyan la mayor parte de los estudios, puede ser criticado por su falta de precisión en la definición de los grupos comparados. Como hemos visto, el grupo de FRA-PT incluye una serie de pacientes que pierden muy precozmente el riñón por muy diversas causas, a veces de carácter casi accidental. El estudio limitado a los casos de NTA reversible tiende a apoyar que esta entidad no tiene un efecto perjudicial sobre la SV del injerto. Pero de nuevo este enfoque es discutible por cuanto supone una selección muy favorable al grupo de FRA-PT, al excluir una serie de casos con NTA comprobada, que perdieron el riñón en los primeros días por causas que no podemos considerar de entrada como independientes de la NTA, tales como la trombosis y el rechazo grave. Así, de los 19 casos registrados de trombosis del injerto, 13 se detectaron intraoperatoriamente o, en los primeros días, mediante la primera exploración efectuada con isótopos o ecodoppler, y muy probablemente la propia trombosis era la causa del FRA-PT del injerto. Al menos una parte de estos casos podrían relacionarse con factores técnicos: defectos en las maniobras de extracción y perfusión del órgano o de la cirugía de implante. Pero de los 6 casos restantes, 5 ocurrieron en TR viables y con FRA-PT por probable NTA (flujo sanguíneo del injerto presente en el postoperatorio inmediato), frente a uno solo sobre riñón con función inicial. En tales casos la NTA podría haber sido un factor predisponente a la aparición de la trombosis. De todas formas, el tercer estudio realizado parece confirmar que el grueso de la influencia del FRA-PT se agota rápidamente, de manera que si el riñón supera las primeras 4-6 semanas, tiene un pronóstico de SV similar con independencia de su capacidad funcional inicial. Es más, en tales casos la duración de la NTA, como índice de su gravedad,

tampoco parece tener una influencia significativa en la SV. Hay que insistir en que en los tres análisis efectuados la pendiente de pérdida de órganos después del 1º año, parámetro decisivo en los resultados a largo plazo, era muy parecida cualquiera que hubiese sido el comportamiento precoz del injerto.

Figura 1

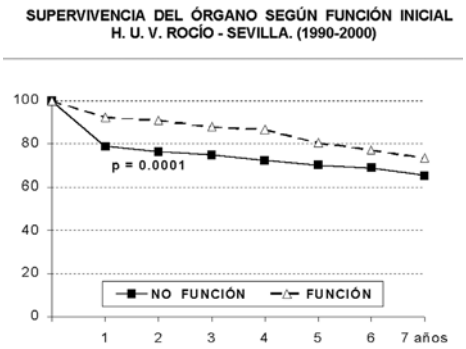


Figura 2

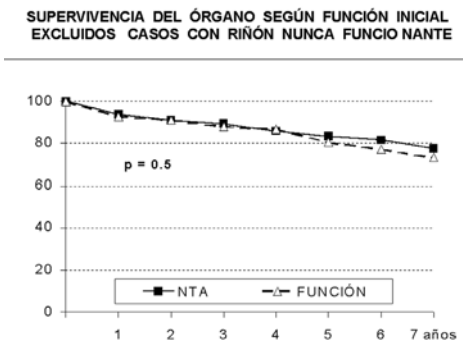


Figura 3

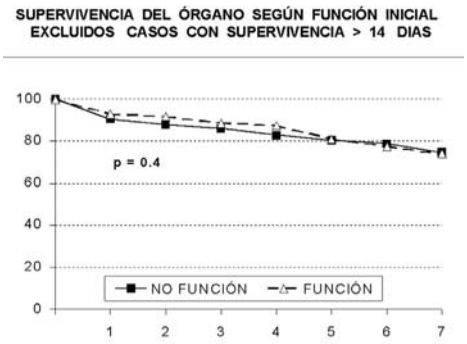


Figura 4

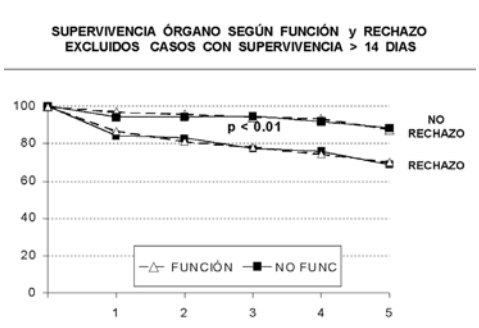


Tabla 2. Causas de pérdida del riñón según función inicial

	FRA post-TR		*Función adecuada*	
	días 0- 14	*15- 40*	*días 0-14*	*15 - 40*
Rechazo hiperagudo	*1*	*0*	*0*	*0*
Rechazo agudo	*0*	*3*	*1*	*4*
Trombosis	*17*	*1*	*0*	*1*
Otros problemas quirúrgicos	*3*	*0*	*0*	*1*
Riñón insuficiente primario	*0*	*1*	*0*	*0*
Nefrectomía electiva por Ca del donante	*2*	*0*	*0*	*0*
Infección	*2*	*0*	*1*	*0*
Muerte del receptor	*0*	*1*	*0*	*0*
TOTAL	*25*	*6*	*2*	*6*

Tabla 3. Estudio multivariable de supervivencia (cox)

Factor	*Beta*	*p*	*Riesgo relativo*	*Intervalo de confianza (95%)*
Edad del donante (años)	*0,021*	*0,001*	*1.021*	*1,01 - 1,03*
Duración de diálisis (años)	*0,094*	*0,000*	*1.098*	*1,06 - 1,14*
Rechazo agudo en 1ª año	*0,501*	*0,014*	*1.650*	*1,11 - 2,46*

Rechazo agudo

Otra cuestión muy debatida es la interrelación entre FRA-PT y RA. Se ha sugerido que el FRA-PT es un factor predisponente al RA ya sea por la liberación de mediadores inflamatorios dentro del síndrome de isquemia-reperfusión o, por un mecanismo más directamente inmunológico, debido al aumento de la inmunogenicidad del riñón a través de una sobreexpresión de antígenos HLA de clase II en la superficie de las células lesionadas. Diversos trabajos encuentran una mayor frecuencia de RA entre los TR con FRA-PT y que la presentación de una primera crisis de RA actúa sinérgicamente, empeorando de manera significativa el pronóstico de SV.

En nuestros pacientes la NTA se asoció a una mayor frecuencia de RA durante el primer año post-TR (48% frente a 31% de los riñones funcionantes, $p>0.001$). A diferencia de otros análisis, no encontramos aumento de frecuencia de RA con la duración de la NTA, observando más bien la tendencia contraria. En la figura 4 mostramos la SV del injerto, para pacientes con duración del órgano superior a 14 días, separando por función inicial y presencia o no de RA durante el primer año; como puede deducirse de la tabla 2, este planteamiento supone la exclusión de un solo caso de fracaso de riñón por RA. Aparentemente, la incidencia de RA determina una importante disminución de la SV, pero el efecto resulta idéntico en los casos con función inicial o FRA-PT, sin que apreciemos potenciación a corto plazo de ambas patologías.

En el estudio multivariable (ver arriba covariantes utilizadas) resultaron factores pronósticos significativos: edad del donante, duración de la diálisis pre-TR y presencia de RA, pero no el FRA-PT (tabla 3).

Función renal

Se ha postulado que, a diferencia de lo que ocurre con el proceso en la población general, la NTA post-TR puede dejar un daño irreversible manifestado por una menor función renal final. Efectivamente, en nuestros casos de NTA la creatinina fue más elevada que en los TR funcionantes iniciales a 1 año (1.74 vs. 1.39 mg/dl, $p=0.000$), 3 años (1.75 vs. 1.46 mg/dl, $p=0.003$) y 5 años (2.12 vs. 1.62 mg/dl, $p=0.02$). Además, al final del primer año los TR con NTA presentaban mayor frecuencia de hipertensión tratada (88.1 % vs. 76.7%, $p=0.04$), con un número de fármacos ligeramente mayor (1,65 fármacos por paciente vs. 1.55, NS). También mostraban una tendencia clara a mayor frecuencia de proteinuria significativa (mayor de 500 mg/día): 18.4% frente a 11.7%, $p=0.07$ y de mayor intensidad (media global de proteinuria: 407 mg/día, frente a 259 mg/día, $p=0.15$).

No obstante, a este tipo de análisis puede oponerse una seria objeción: como veremos

en otro capítulo de este libro, la NTA se asocia a donantes de mayor edad y de causa vascular de muerte. Por tanto, es de esperar que los riñones que salen en NTA tengan con mayor frecuencia una reserva renal mermada ya desde el principio, y cierto grado de patología vascular que los predisponga a la hipertensión y a la proteinuria. La NTA así podría ser más bien un marcador de donante de menor calidad que la causa de las deficiencias finales del riñón.

Tratando de aclarar este punto, repetimos los análisis anteriores, pero limitándonos a los TR de donantes menores de 50 años y de causa de muerte traumática. Hay que aclarar que esta corrección fue sólo parcial, porque de hecho la edad media de los donantes de casos con NTA seguía siendo significativamente superior. La creatinina óptima alcanzada durante el primer año fue ligera pero significativamente más alta en los casos con NTA (1.17 vs. 1.04 mg/dl, p=0.017) pero la diferencia, aún persistiendo, no alcanzaba significación estadística al 1º y 3º años (1.34 vs. 1.23 y 1.42 vs. 1.35 mg/dl, respectivamente). Sin embargo, en esta comparación tienden a confirmarse la mayor frecuencia de hipertensión tratada (80.9 % vs 58.3%, p=0.004), el mayor número de hipotensores por paciente (1.79 ± 0.8 vs. 1.50 ± 0.6, p - Mann-Whitney= 0.058), la mayor frecuencia de proteinuria significativa (20.9 % vs. 7.2 %, p=0.015) y la mayor proteinuria media (608 vs. 203 mg/día, p=0.066).

Otros efectos

La duración de la NTA reversible osciló entre 1 y 77 días, con una media de 12.71 ± 12.2 días y una mediana de 9 días. Una consecuencia inmediata de ello es el alargamiento del ingreso inicial, pese a nuestra práctica habitual de dar de alta el paciente en cuanto es posible, para continuar con el seguimiento ambulatorio bajo hemodiálisis en nuestra unidad hospitalaria. Al revisar este aspecto en el período de enero de 2000 a junio de 2001, con exclusión de los casos de fallecimiento durante el ingreso inicial, nos encontramos con que el ingreso se prolongó 19.8 ± 10.7 días en los pacientes que requirieron diálisis, frente a 11.95 ± 4.5 días de los que presentaron función inicial (p=0.001). Aunque no ha sido examinado específicamente, es palpable que los pacientes con NTA exigen un mayor número de exploraciones complementarias (eco-doppler y renogramas isotópicos) y en especial, de biopsias renales.

Comentario

Con este análisis, desarrollado en un centro de mediana actividad a lo largo de un período bastante prolongado, no hemos pretendido refutar los hallazgos de los grandes registros de pacientes que propugnan una gran repercusión del FRA-PT sobre la SV del injerto. Evidentemente la enorme potencia estadística que proporcionan las grandes masas de datos de UNOS o USRDS convierte en aplastantes sus argumentos en cualquiera de sus análisis. Entonces, ¿cómo explicar nuestros hallazgos y el de otros centros aislados que ofrecen resultados discrepantes con los de las grandes bases de datos?. Por un lado, pueden existir cuestiones metodológicas: algunas claramente a favor de los grandes estudios (mayor probabilidad de error de todos los estudios apoyados en muestras pequeñas), pero otras en contra (imprecisión en la definición de los grupos comparados). Así, la mayoría de los estudios tratan el FRA-PT como una única categoría cuando en rea-

lidad tendríamos que diferenciar dos grupos con mecanismos causales solo parcialmente coincidentes: el RNF y la NTA. De otra parte, es posible también que existan condicionantes locales que modifiquen decisivamente la influencia de determinados factores. Por ejemplo, la utilización de dosis bajas de ciclosporina durante las primeras fases del TR ha podido reducir el daño permanente sobre el órgano en NTA; la práctica sistemática de biopsias durante la fase de oliguria puede permitir el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado del RA antes de que se produzcan lesiones irreversibles. De todos modos, nuestros datos no descartan por completo la importancia del FRA-PT sino que tienden a centrarla en los primeros momentos del postoperatorio, al menos en lo que se refiere a la SV del injerto.

En contraste con la escasa repercusión sobre la SV, llama la atención la aparente mayor frecuencia de hipertensión y proteinuria ya al final del primer año, problemas estos que se ha demostrado predicen una peor evolución del riñón a más largo plazo. Es posible pues que se trate simplemente de esperar más tiempo antes de concluir sobre la trascendencia de la NTA. Hemos planteado nuestras dudas acerca de la validez de analizar el comportamiento del riñón sin tener en cuenta las características del donante. Aunque un primer intento de corrección parece indicar que hay un efecto independiente de la NTA sobre la aparición temprana de datos de sobrecarga renal, el método aplicado no es completamente satisfactorio. Será preciso establecer grandes grupos homogéneos respecto a las características basales del donante, por ejemplo comparando los dos órganos de cada pareja, objetivo probablemente fuera del alcance de estudios monocéntricos.

Al margen de todas estas consideraciones hay un hecho indiscutible: el FRA-PT supone una gran perturbación en el curso del post-TR, como se refleja directamente en la longitud del ingreso inicial, casi del doble. Esto, junto a la necesidad incrementada de exploraciones a veces agresivas y de hemodiálisis en medio hospitalario, además de otras cuestiones no analizadas aquí, como el posible incremento de la morbilidad médico-quirúrgica asociada, aumenta el sufrimiento de los pacientes y con toda seguridad eleva extraordinariamente los costos de la asistencia. En consecuencia, el análisis de los factores favorecedores del FRA-PT del TR y el diseño de pautas de actuación encaminadas a su control debería ser un objetivo prioritario de los equipos de TR.

Bibliografía seleccionada

1. Factors influencing long-term primary cadaveric kidney transplantation--importance of functional renal mass versus avoidance of acute rejections--the Toronto Hospital experience 1985-1997. Geddes CC, Cole E, Wade J, Cattran D, Fenton S, Robinette M, Stewart R, Hemming A, Cattral M, García A, Cardella CJ. Clin Transpl 1998:195-203.
2. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. McLaren AJ, Jassem W, Gray DW, Fuggle SV, Welsh KI, Morris PJ. Clin Transplant 1999 Jun;13(3):266-72.
3. Renal transplantation in Helsinki: influence on long-term survival of earlyposttransplant factors. Salmela K, Kyllonen L. Clin Transpl 1999:173-9.
4. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Transplantation 1997 Apr 15;63(7):968-74.
5. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. . Pediatr Transplant 1999 Nov;3(4):293-300.
6. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. Moreso F, Seron D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Grinyo JM. Nephrol Dial Transplant 1999 Apr;14(4):930-5.
7. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival. Gjertson DW. Clin Transpl 2000:467-80.
8. Long-term graft outcome is not necessarily affected by delayed onset of graft function and early acute rejection. Lehtonen SR, Isoniemi HM, Salmela KT, Taskinen EI, von Willebrand EO, Ahonen JP, vWillebrand EO. Transplantation 1997 Jul 15;64(1):103-7.
9. Delayed graft function does not reduce the survival of renal transplant allografts. Marcen R, Orofino L, Pascual J, de la Cal MA, Teruel JL, Villafruela JJ, Rivera ME, Mampaso F, Burgos FJ, Ortuno J. Transplantation 1998 Aug 27;66(4):461-6.

Trasplante renal. Protocolos de inmunosupresión en el 2002.

Rodríguez Algarra, G; Gentil Govantes M.A; Pereira Palomo, P; López Mendoza M; Martínez García, M; Mateos Aguilar, J.
Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.

Introducción:

La investigación de nuevos fármacos inmunosupresores o de diferentes pautas de combinación entre los que se dispone actualmente, por lo general tienen como objetivo primario disminuir la frecuencia y gravedad del rechazo agudo, tratando a su vez de que sean más selectivos (eficaces) y seguros (menores efectos secundarios).

Muchos centros, incluido el nuestro, utilizan regímenes de tratamiento tanto en inducción primaria como de mantenimiento que combinan varios fármacos inmunodepresores con la intención de utilizarlos a dosis más bajas o de retirar alguno de ellos tras un período de tiempo más o menos largo, reduciendo así los efectos secundarios sin aumentar paralelamente el riesgo de rechazo[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. En esta práctica Clínica deben tenerse en cuenta algunos factores recordados por Danovitch[8] y que compartimos; con alguna variación añadida son:

Inmunosupresión Primaria:

- Compatibilidad HLA (Buena / Mala).
- Alto riesgo inmunológico:
  - Nivel de inmunización anti-HLA (% PRA).
  - Pérdida de injerto previo en el primer año por causa inmunológica.
  - X-M en T positivo histórico o último año.
- Trasplante de vivo o cadáver.
- Joven o viejo (Receptor / Donante).
- Primer Trasplante / Retrasplante / Trasplante combinado.
- Función renal inmediata / Función renal retrasada.

Inmunosupresión Mantenimiento:

- Compatibilidad HLA (Buena / Mala).
- Inmunización HLA (³ 75% PRA).
- Rechazo agudo en 6 primeros meses (Si / No).
- Función renal a 6º mes y 1er año (Buena / Mala).
- Factores de comorbilidad:
  - Hepatopatía VHC o VHB. (Si / No)
  - Diabetes Mellitus (Si / No)
  - Hipertensión arterial (Si / No).

- Hiperlipemia (Si / No).
- Osteopenia / mujer / Densitometría (Si / No).
- Infecciones Intercurrentes: virus, bacterias , etc. (Si / No).
- Neoplasia (Si / No).

• Nefropatía crónica del injerto (Si / No). Nefrotoxicidad (Si / No).
• Efectos secundarios (Si /No).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se han propuesto y utilizado múltiples variaciones y combinaciones entre los fármacos existentes tratando de conseguir una inmunosupresión individualizada eficaz y segura sin que por el momento ninguna de ellas haya demostrado una superioridad convincente y evidente; estas combinaciones se pueden resumir en:

1. Monoterapia.
2. Pautas dobles.
3. Pautas Triples.

(1, 2, 3) — Con diferentes inmnunosupresores.

4. Pautas Cuadruples secuenciales o simultaneas con anticuerpos policlonales o monoclonales (ALG, ATG o anti-CD25).
5. Pautas sin Esteroides, con Dosis bajas o con retirada progresiva de esteroides más o menos precoz.
6. Pautas con Introducción Retrasada de Anticalcineurinas.
7. Pautas de Retirada Anticalcineurinas.
8. Pautas sin Anticalcineurina.
9. "Tratamientos de Rescate".
10. Inmunosupresión "mínima" de mantenimiento: retirada o reducción máxima de Anticalcineurina, esteroides, Azatioprina o de MMF, etc.

Protocolos de inmunosupresión 2002:

Basados en la experiencia acumulada en el mundo, en la actualidad se puede asegurar que tras la introducción de los anticalcineurinicos [Ciclosporina [9, 10, 11, 12 13, 14] y Tacrolimus [15, 16, 17, 18, 19]], de los nuevos antiproliferativos antagonistas de la vía de novo de las purinas [(Micofenolato mofetil [20, 21, 22, 23, 24 25] en 1999 y ERL080 en el 2001] y de los anticuerpos monoclonales Anti-IL2Ra [Basiliximab [26, 27, 28, 29, 30] y Daclizumab [31, 32, 33, 34, 35] en el 2001], la incidencia y gravedad del rechazo agudo se ha reducido notablemente.

No obstante, a pesar de los avances en el control del rechazo agudo y la mejor supervivencia de paciente e injerto conseguida con los nuevos fármacos, hay que destacar que esta mejoría se produce en el primer año postrasplante y se mantiene a los 5 y 10 años de tal forma, que las curvas se tornan prácticamente paralelas; es decir, los anticalcineurinicos no parecen influir de manera positiva sobre las pérdidas del órgano a medio y largo plazo o, dicho de otra forma, no modifican la pérdida de injertos ocasionadas por el rechazo crónico o bien por su nefrotoxicidad, favorecen o colaboran al desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante.

Al mismo tiempo, de nuestra experiencia con anticalcineurinas podemos concluir que hemos obtenido resultados discretamente mejores con el uso de Tacrolimus versus

Ciclosporina, su manejo clínico nos parece fácil y el coste a largo plazo es similar, al menos cuando se asocian a MMF.

Por lo expuesto, en el año 2002 nos proponemos modificar nuestras pautas de tratamiento inmunosupresor atendiendo al siguiente esquema:

Inmunosupresión de Inducción:

"Protocolo de Inducción Base":

Triple terapia basada en Prednisona, MMF y Tacrolimus.

"Protocolo de Inducción en pacientes de alto riesgo inmunológico":

Cuadruple Terapia con Daclizumab, prednisona, MMF y Tacrolimus (primera dosis de MMF y Tacrolimus pretrasplante).

Esta elección está justificada por lo siguiente:

Entre los objetivos para el 2001 nos fijábamos la validación de los nuevos inmunosupresores:

1. Anticuerpos monoclonales Anti-Receptor de Interleuquina-2 (Anti-IL-2Ra o Anti-CD25), dirigidos contra la cadena a del receptor de interleuquina-2 de las células T activadas, en su forma quimérica [Basiliximab: Simulect®] o humanizada [Daclizumab: Zenapax®]:

   1.1. Durante el 2000 iniciamos una Pauta de Inducción con Basiliximab en pacientes con alto riesgo inmunológico basada en "Cuadruple con 2 dosis de Basiliximab (Simulect), prednisona, MMF (Cellept) y CsA (Sandimmun Neoral)". Aunque el número de pacientes es reducido para extraer conclusiones definitivas, la incidencia de rechazo agudo ha sido baja (9.1%) y su perfil de seguridad aceptable. La elección de Basiliximab frente a Daclizumab vino dada por ser el primero en comercializarse, su menor coste - 2 dosis de Basiliximab frente a 5 dosis de Daclizumab - y, por esto ultimo, un manejo clínico más fácil. Con posterioridad se ha publicado la utilización de sólo 2 dosis de Daclizumab con buenos resultados 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, lo que anula las teóricas ventajas de su competidor Basiliximab en lo referido al manejo clínico como a los costes.

   1.2. En junio/2001 finalizó el período de inclusión del "Estudio FG-506-02-34: Estudio Multicentrico, randomizado, en grupos paralelos que compara la seguridad y eficacia de un régimen inmunosupresor basado en Tacrolimus (FG506)/Micofenolato mofetil, en combinación con Daclizumab versus combinación con terapia estándar de esteroides en pacientes trasplantados renales". Con 2 ramas de aleatorización: Rama 1, P estándar + MMF + Tacrolimus y Rama 2, Tacrolimus + MMF + Daclizumab + P dosis inicial de esteroides perioperatoria.

No disponemos aún de los resultados preliminares globales (45 centros en Europa) pero en nuestro grupo hemos tenido una tasa de rechazo nula.

Así pues, el cambio de nuestra posición inicial está basado en estos antecedentes y pretende los siguientes objetivos:

- Reducir el número de protocolos utilizados de forma simultánea, lo que simplifi-

ca el manejo clínico (distintas personas en diferentes Servicios).

- Utilizar la misma anticalcineurina (Tacrolimus) en todos.
- Reducir costes con una de inducción primaria basada en 2 dosis del anticuerpo monoclonal anti-IL2R, Daclizumab (Zenapax) (más barato que igual dosis de Basiliximab- Simulect-, actualmente).

"Protocolo de Inducción en receptor mayor de un riñón de donante añoso":

Daclizumab en combinación con esteroides, micofenolato mofetil y tacrolimus en pacientes añosos receptores de un riñón de donante mayor de 60 años.

Basados en la evidencia de administrar una "Inmunosupresión a la carta", esta Unidad de Trasplante Renal junto las de los Hospitales Valle de Hebrón (Barcelona) y Virgen de las Nieves (Granada) ha promovido este Ensayo Multicentrico Español; el período de inclusión comenzó en Septiembre-2001 y continuará durante el 2002.

Su objetivo es valorar la incidencia de necrosis tubular y rechazo agudo en este grupo de pacientes de especial riesgo.

2. Validación de nuevos inmunosupresores:

   Junto con el uso de los anticuerpos anti-CD25 entre los objetivos para el años 2001 situábamos la validación de los nuevos fármacos ERL080 y Rapamicina para ello, hemos participado durante el año 2001 en los siguientes ensayos clínicos multicéntricos:

   2.1. ERLO80 (pendiente comercializar como Myfortic®):

   - ERLB 301: "Multicenter, double-blind, randomised, parallel follow-up study on efficacy and safety of ERLO080A versus mycophenolate mofetil (Cellcept®) in de novo renal transplant recipients". Finalizado.
   - ERLB 301 extensión: "Multicenter, open-label, follow-up study on the safety of ERL080A in de novo renal transplant recipients". En curso.
   - ERLB 302: "Multicenter, double-blind, randomised, parallel group study on tolerability and safety of ERL080A versus myciphenolate mofetil (Cellcept®) in maintenance renal transplant recipients". Finalizado.
   - ERLB 302 extensión: "Multicenter, open-label, follow-up study on the safety of ERLO080A in maintenance renal transplant recipients". En curso.

   2 . 2 Sirolimus (Rapamune®):

   - TRIAL # 4351: "A open-label study to evaluate the efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft recipients receiving sirolimus: A dose comparative study". En curso,

Otras líneas de trabajo durante 2001-2002: Aceptadas:

- "Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado, para estudiar la eficacia del pamidronato disódico en la prevención de la pérdida de masa ósea post-trasplante renal, estudio multicentrico". En curso.

- "Estudio de farmacovigilancia, abierto, multicentrico, no comparativo para evaluar la seguridad de Rapamune® al retirar los inhibidores de la calcineurina del tratamiento de mantenimiento en receptores de aloinjertos renales con insuficiencia renal moderada".

Propuestas por definir:

"Estudio de farmacovigilancia, abierto, no aleatorizado, para evaluar la seguridad de la suspensión del tratamiento con ciclosporina a los receptores de aloinjertos renales de novo, tratados con Rapamune (Sirolimus), ciclosporina y corticosteroides en el período postoperatorio".

Referencias:

1. Newstead CG, Johnston PA, Will EJ, Davison AM. The case for withdrawal of cyclosporine after renal transplantation. Nephrol. Dial. Transplant 1998; 13: 28-31.
2. Helderman Jh, Goral S. Cyclosporine withdrawal: to be or not to be!. Nephrol. Dial. Transplant 1998; 13 : 31-33.
3. Kode RK, Pankewycz O, Ranganna K, Sierka D, Ardron M, Kumar AMS et al. Rapid steroid reduction in kidney transplant recipients with Simulect, Neoral and Cellcept. Transplantation 2000; 69: S224.
4. Lebranchu Y, Aubert P, Bayle F, Bedrossian J, Berthoux F, Bourbigot B. et al. Could steroid be wthdrawall in renal transplant patients sequentially treated with ATG, cyclosporine and cellcept ?. One year results of a double dose and withdrawal of steroid. Transplant Proc. 2000; 32: 396-397.
5. Mourad G, Vela C, Ribstein J, Mimram A. Long-term improvement in renal function after cyclosporine reduction in renal transplant recipients with histologically proven chronic cyclosporine nephropaty. Transplantation 1998; 65: 661-667.
6. Hong JC, Kahan BD. A calcineurin-free strategy for induction immunosuppression for delayed grath function in cadaveric kidney transplantation. Transplantation 2000; 69: S259.
7. Vincenti F, Grinyo J, Ramos E, Nashan B, Stuart F, Kuypers D et al. Can antibody prophylaxis allow sparing of other immnunosuppressives. Transplant Proc. 1999; 31: 1246-1248.
8. Danovitch GM: Transplant Proc. 31: 2S, 1999.
9. Canadian Multicentre Trial Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N. Engl. I. Med. 1983; 309: 809-815.
10. European Multicentre Trial Group. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. Lancet 1983; 2: 809-989.
11. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. N. Engl. J. Med. 1986; 314: 1219-1225.
12. Keown P, Landsberg D, Halloran P, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of de Canadian Neoral Transplantation Study Group. Transplantation 1996; 62: 1744-1752.
13. Ponticelli C, Tarantino A, Segoloni GP et al. A randomized study comparing three cyclosporine-based regimens in cadaveric renal transplantation. Italian Multicentre Study Group for Renal Transplantation (SIMTRe). J. Am. Soc. Nephrol. 1997; 8: 638-646.
14. Pescovitz MD, Barone G, Choc MG Jr et al. Safety and tolerability of cyclosporine microemulsion versus cyclosporine two-year data in primary renal allograft recipients: a report of the Neoral Study Group. Transplantation 1997; 63: 778-780.
15. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation . FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1997; 63: 977-983.
16. Jensik Sc. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation three-years survival results of the US multicenter, randomised, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplant Proc. 1998; 30: 1216-1218.
17. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP el al. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Transplantation 1997; 64: 436-443.
18. Morris-Stiff G, Ostrowsky K, Balaji V et al. Prospective randomised study comparing tacrolimus (Prograf) and cyclosporine (Neoral) as primary immunosuppression in cadaveric renal transplant at single institution: interim report of the first 80 cases. Transplant Int. 1998; 11: S334-S336.
19. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP et al. A prospective, randomized trial of tacrolimus/prednisone versus tacrolimus/prednisone/ mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. Transplantation 1999; 67: 411-415.
20. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenalate mofetil combined

with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 1995; 345: 1321-1325.
21. Sollinger HW, for the U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 1995; 60: 225-232.
22. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 1996; 61: 1029-1037.
23. Mathew TH, for the Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Transplantation 1998; 65: 1450-1454.
24. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-years results from the placebo-controlled trial. Transplantation 1999; 68: 391-396.
25. Ojo. AO, Arndorfer JA, Magee JC, Cibrik DM, Leichtman AB, Campbell D.A, Kaplan B. Mycophenolate mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure. Transplant. Proc. 2001; 33: 1005-1006.
26. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group [resumen]. Lancet 1997. Oct. 25; 350 (9086): 1193-1198
27. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. for the United States Simulect Study Group. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. Transplantation 1999; 67: 276-284.
28. Hartle JE, Bisordi JE, Chao S, FreelandMJ, West JC. The addition of basiliximab to cellcept, neural and steroids resulted in a significant reduction in acute renal allograft rejection. Transplantation 2000; 69: S159.
29. Oppenheimer F, Gonzaáez-Molina M, Morales JM, Andres I. Simulect International Study Group. Basiliximab (Simulect®) es seguro y eficaz en combinación con terapia triple de Sandimmun Neoral®, esteroides y Cellcept® en pacientes receptores de trasplante renal. Nefrología 2000: 20 (Supl. 4): 66.
30. Grinyo JM, Cruzado JM, Gil-Vervet S, Serón D, Andrés I. Grupo de Estudio Internacional de Simulect. Retirada rápida de esteroides versus una pauta de esteroides estándar en pacientes tratados con Simulect®, Sandimmun Neoral® y micofenolato mofetil para la prevención del rechazo agudo en trasplante renal. Nefrofrología 2000: 20 (Supl. 4): 66.
31. Vincenti F, Kirkman R, Light, Bumgarder G, Pescovitz M, Halloran P et al, for the DaclizumabTriple Therapy Study Group. Interleukin-2-receptorblockade with daclizumabto prevent acute rejection in renal transplantation. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 161-165.
32. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson R. for the Daclizumab Double Therapy Study group. Reduction of acute renal allograft rejection by Daclizumab. Transplantation 1999; 67: 110-115.
33. Vincenti F, Nashan B and Ligth S. for the Double Therapy and the Triple Therapy Study Group. Daclizumab: Outcome of Phase III Trials and Mechanism of Action. Transplant. Proc. 1998; 30: 2155-2158.
34. Ekberg H, Bäckman L, Tufveson G, and Tydén G. on behalf of the Nº 14874 and Nº 14393 Zenapax Study Groups. Zenapax (Daclizumab) reduces the incidence of acute rejection episodes and improves patient survival following renal transplantation. Transplant. Proc. 1999; 31: 267-268.
35. Linda R. Wiseman and Diana Faulds. Daclizumab. A review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. Drugs 1999: 58 (6): 1029-1042.
36. MV Govani, AR Remmers, JC Rice, E Órtiz, KK Gugliuzza, JC Fish. Efficay of a single dose of daclizumab (Zenapax) in renal transplant patients without delayed graft function (DGF): preliminary results. AST 1999: 592 [resumen].
37. Innocenti FA, et al. Zenapax induction for cadaveric renal allograft with acute tubular necrosis. AST 199: 340 [resumen].
38. Milla A et al. A two dose regimen of daclizumab (Zenapax) in high-risk renal transplant recipients. AST 1999: 311 [resumen].
39. Chang GJ et al. One or two doses of daclizumab provide effective immunosuppression for renal transplant patients with high immnunologic risk or with delayed graft function. AST 1999: 571 [resumen].
40. Deierhoi MH et al. Clinical experience with a two dose regimen of daclizumab in cadaveric renal transplantation. AST 2000: 574 [resumen].
41. Stratta RJ et al. An open-label, comparative trial of two daclizumab dosing strategies versus no antibody indction combined with tacrolimus (TAC), mycophenolate mofetil (MMF), and steroids for the prevention of acute rejection in simultaneous kidney/páncreas (SKPT) recipients: interim analysis. AST 2000: 1134 [resumen].
42. Shah M.B. et al. A clinical and economic evaluation of daclizumab and Atgam induction in high risk renal transplant recipients. AST 1999: 262 [resumen].
43. Vincenti F et al. Pharmacokinetic and pharmocodynamic studies of one or two doses of daclizumab in renal transplant patients. AST 2001: 991 [resumen].

Disfunción eréctil en el trasplantado renal.

Natalio Cruz Navarro, Francisco Torrubia Romero, José Leal Arenas y Pedro Montañés Medina

Unidad de Andrología. Servicio Urología.

Introducción:

Se define actualmente la disfunción eréctil (DE) como la "Incapacidad persistente o repetida de un varón para alcanzar y/o mantener una erección suficiente para la actividad sexual" (1st International Consultation on Erectile Dysfunction, Paris, Jul.1999). El interés de su estudio en el trasplante renal (TR) asienta en tres pilares fundamentales: su etiopatogenia multifactorial, la aparición de nuevas alternativas terapéuticas y el incremento en los últimos años del número de consultas por disfunciones sexuales en este colectivo. La inclusión en lista de espera pretrasplante de varones de edad más elevada y patologías límite, el aumento de su supervivencia postrasplante, su mejor calidad de vida, la reincorporación a la vida en sociedad y la propia actitud de ésta ante los aspectos sexuales podrían justificar este incremento.

Epidemiología

En el análisis epidemiológico de la DE son poco comparables los resultados de las distintas series por dificultades derivadas del "marcador clínico"; es decir, la forma de detectar la DE en la población que nos ocupa. Así, Salvatierra en una publicación de 1975 señalaba que son capaces de mantener relaciones sexuales completas (coito) el 78% de los trasplantados. Si hablamos de frecuencia Waltzer en 1981 encuentra que el 20% de los varones urémicos casados tienen 2 relaciones sexuales por semana y el 40% no las tienen nunca (1). La mayoría de los autores utiliza para detectar estos problemas los cuestionarios sexológicos dirigidos, también con resultados muy dispares. Las prevalencias medias de DE en distintos trabajos consultados oscilan entre un 22 y 54% de pacientes tras el TR.

El Servicio de Nefrología de nuestro Htal. realizó un estudio de prevalencia sobre un total de 120 varones trasplantados renales, de edades comprendidas entre 19 y 60 años, con función renal estable y en su medio social habitual. Mediante el empleo de un cuestionario sexológico dirigido manifestaba sufrir una DE severa el 10,83% de los trasplantados, que fueron posteriormente estudiados en nuestra unidad. Su edad media fue de 49,69 años, significativamente superior a la del resto de los encuestados (40.04 años) y en el 62% de ellos se había manifestado ya la DE antes del trasplante, siendo tan sólo en 5 casos de aparición postrasplante. En estos últimos, de edad media más elevada, el tiempo medio trasplantado antes de aparecer la DE fue entre 2 y 17 años. En los últimos años esta prevalencia se incrementa.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la DE de los trasplantados tiene origen multifactorial, y está muy

relacionada con los efectos de la uremia y las etapas en IRCT. Los diferentes factores implicados los clasificaremos en función de su principal mecanismo de acción:

I.- Hipoxemia:

La hipoxemia es, posiblemente, una de las más evidentes responsables directas de la DE. Hay una relación estrecha entre la oxigenación (PpO2) en el músculo liso cavernoso y la capacidad eréctil que es medida por el Oxido nítrico. La hipoxia en los pacientes en IRCT y tras el TR puede tener un doble origen: sistémico (de tipo pulmonar, hematológico, vascular, etc.), o más local:

La Hipoxemia Pulmonar viene determinada en estos enfermos por dos circunstancias: su conocida tendencia a la hipoventilación y los sucesivos microembolismos pulmonares que a lo largo de su etapa en hemodiálisis han ido sufriendo (2).

La Hipoxemia Hematológica resulta etiopatogenicamente más compleja. Está relacionada fundamentalmente con la anemia, que puede a su vez ser secundaria a múltiples factores (toxicidad medular, hemólisis, hiperesplenismo, pérdidas en tubo digestivo o en el dializador, etc.). Parece sin embargo estar especialmente vinculada al déficit de producción de eritropoyetina (3). Se ha comprobado reiteradamente que el tratamiento con eritropoyetina en pacientes con IRCT se asocia a un aumento importante en su potencia sexual (4,5) en el que intervienen al menos tres mecanismos: la mejoría del estado general del paciente, una mayor oxigenación del tejido eréctil (6) y, como más recientemente se ha demostrado, por la normalización de los niveles de prolactina (5,7).

La Hipoxemia de origen Hemodinámico o Vascular puede considerarse como una de las más importantes causas de DE en estos varones. Sabemos que las anormalidades cardiovasculares sistémicas aparecen en el 59% de los pacientes a partir de los 5 años en diálisis, en forma de una arteriosclerosis acelerada cuyas lesiones perduran tras el trasplante (8). El mecanismo íntimo por el que la arteriosclerosis se acelera en estos enfermos parece estar relacionado con determinadas prostaglandinas, consideradas protectoras por inhibir los depósitos lipídicos en el endotelio celular, y que son inhibidas fuertemente por el suero de los pacientes en hemodiálisis (9).

Kaufman y cols. Evidenciaron alteraciones difusas del territorio arterial hipogástrico-cavernoso en el 78% de los pacientes en IRCT (10). El estudio histológico de secciones de arteria renal e hipogástrica en pacientes urémicos evidencia un engrosamiento de la íntima fibroelástica, con calcificación de las láminas elásticas interna y media, y disrupción de la elástica externa. Todas estas alteraciones vasculares se relacionan con la duración de la IRCT y con la Hipertensión arterial (HTA). En general, parecen evolucionar con independencia de otros factores de riesgo de arteriosclerosis de tipo sistémico.

En los pacientes trasplantados la insuficiencia arterial puede producirse por la oclusión de las arterias hipogástricas, como ya apuntara Burns en 1979. O por el compromiso bilateral de éstas en caso de segundo trasplante, como publicó Gittes en el mismo año (11). Sin embargo, múltiples observaciones parecen sugerir que, además de la mera disminución de flujo arterial, la oclusión mecánica de la luz estos vasos pone en marcha otros factores neuropáticos responsables de la DE. De hecho, se ha comprobado que ni siquiera la oclusión total bilateral de ambas hipogástricas produce una impotencia en todos los casos. Poco tiempo después del TR, sobre todo en pacientes jóvenes, se des-

arrollan colaterales suficientes para suplir el déficit (12).

En general, la hipoxia ejerce una influencia negativa sobre el funcionamiento del músculo liso peneano que está condicionada por una serie de mecanismos bastantes conocidos: Por un lado se disminuye la síntesis de Oxido nítrico, mediador fundamental en la relajación del músculo liso cavernoso (13). Por otro se ha descrito un incremento de los factores contráctiles del endotelio cavernoso (14). En estos pacientes, además, se produce un acumulo en sangre de Dimetil-arginina. Un análogo metilado de la arginina que inhibe la óxido-nítrico sintetasa y que, por excretarse íntegramente en orina, se encuentra en grandes proporciones al disminuir la función renal (15). Por último, la hipoxia es capaz de alterar la capacidad eréctil de estos pacientes induciendo cambios estructurales en algunos de los componentes del tejido eréctil, como el colágeno y la elastina, que disminuyen su compliance. Podemos decir en cualquier caso que el déficit de aporte arterial al cuerpo cavernoso es la causa más frecuente de DE tras el TR (10,12,16).

En nuestra serie también fue la etiología vascular arterial el factor etiopatogénico fundamental de la DE. En el 53,8 % de los casos se demostró un déficit de aporte arterial mediante ecografía Doppler. En 8 de los pacientes (61,5%) se consignaba ya en la hoja operatoria del trasplante la presencia de importantes ateromas ilíacos que podrían comprometer parcialmente el riego vascular, correlacionándose en general estos hallazgos con las disfunciones erectiles más severas. Dos pacientes tenían severa cardiopatía isquémica, otro había sufrido un accidente vascular cerebral y otro presentaba claudicación intermitente. Hubo dos retrasplantes entre estos pacientes, sin que en ninguno se utilizara la iliaca interna. Diremos sin embargo, que el empleo de la hipogástrica es hoy día excepcional.

El papel de la HTA en la etiopatogenia de nuestro grupo es evidente. Todos los casos estaban en tratamiento por HTA postrasplante. Además, la Nefroangiosclerosis hipertensiva fue la causa primaria de IRCT del 31% de los pacientes, mientras que en el total de los trasplantados apenas supone un 5%.

II.- Disminución de compliance del tejido eréctil:

Una línea más reciente de investigación analiza las variaciones de compliance del tejido eréctil producidas como consecuencia de las alteraciones de su composición. La matriz extracelular sufre cambios con el envejecimiento, como la disminución de solubilidad y digestibilidad, o el aumento de la desnaturalización, que afectan fundamentalmente a los tejidos ricos en colágeno. En los pacientes en IRCT, como en los ancianos y los diabéticos, se ha demostrado en estos tejidos un acumulo importante de una proteína llamada Pentosidina. Un producto final de la glicosidación que hace al colágeno menos elástico y más rígido. Con la HD o el TR los niveles plasmáticos de Pentosidina tienden a volver a la normalidad (17). Sin embargo, su concentración en la túnica albugínea y en el tejido eréctil condicionará una DE que perdura desde las etapas en IRCT hasta el período postrasplante.

III.- Endocrinopatías:

La IRCT causa alteraciones en la regulación hipotálamo-hipofisaria (HT-H) de las glándu-

las tiroidea, adrenal y gonadal que se expresan en el período en HD y trascienden de forma variable tras el TR según la edad del paciente y sus propias características. En la adolescencia el trastorno gonadal condiciona un retraso puberal cuya recuperación acelerada postrasplante se verá modulada por la terapia inmunosupresora esteroidea. El adulto desarrolla un Hipogonadismo que se manifiesta con ginecomastia, atrofia testicular, esterilidad, pérdida de masas muscular y ósea, y, lógicamente, impotencia.

A.- La mayoría de los autores coinciden en señalar un descenso de los niveles de testosterona total y libre, tanto antes de la diálisis como durante ella. Cae la producción de testosterona y aumenta su aclaramiento metabólico, manteniendo normales los niveles de su proteína plasmática de trasporte (SHBG). En los pacientes en IRCT, de una parte se ha demostrado una cierta hipersensibilidad de las células de Leydig a la administración aguda de HCG. De otra, se encuentran bajos niveles plasmáticos de estradiol. Estos dos hallazgos parecen ser la expresión de un Hipogonadotropismo relativo, o de una resistencia a las gonadotropinas secundaria a la uremia. El turn-over de la testosterona está acelerado por el aumento de su catabolismo hepático. Su ritmo circadiano está alterado por las diálisis a pesar de que, por ir en gran medida unida a proteínas plasmáticas, no es dializable (18).

B.- Generalmente se aprecia un incremento precoz y progresivo de los niveles de LH y FSH en la IRCT (19-22). El aclaramiento metabólico de la LH se reduce un 70% fundamentalmente a expensas del filtrado glomerular, que excreta en condiciones normales hasta el 40% de la LH. El incremento de la LH en la uremia es independiente del descenso de los niveles plasmáticos de testosterona, siendo menor del que cabría esperar si el eje HT-H funcionase correctamente. La respuesta excesiva y prolongada de la LH y la FSH al aporte exógeno de GnRH en los pacientes urémicos pone de manifiesto una disfunción del eje HT-H. Disfunción que no se normaliza con la diálisis, pero si parece hacerlo tras el TR. Después del TR los niveles de testosterona se restablecen o quedan muy discretamente bajos (19). La FSH progresivamente se eleva hasta el restablecimiento de la espermiogénesis y luego se normaliza o cae ligeramente (20). En cuanto a la LH, suele mantenerse algo elevada hasta dos años después del TR a pesar de la normalización de los niveles de testosterona, lo que sugiere un daño celular más permanente (21). Por último, en la IRCT parece haber una secreción de LH de tipo tónico. Se demostró una reducción de la pulsatilidad de la secreción de LH que se suele restablecer tras el TR (23).

Para intentar corroborar estos hallazgos practicamos determinaciones de Testosterona, FSH y LH a tres grupos de pacientes sin DE de edades similares en situación de IRCT-Prediálisis (PD), HD y TR; con resultados sorprendentes. La SHBG fue normal en los tres grupos. Sin embargo, en PD y HD se encontraron muy elevados tanto los niveles de testosterona total y libre como los de LH, siendo superiores los valores de ambos parámetros en PD que en HD. Todas las diferencias entre medias resultaron ser estadísticamente significativas, tanto entre los grupos de PD y HD como respecto del de TR, en el cual estas hormonas fueron normales. Estos resultados parecen apoyar la teoría de que en la IRCT, tanto en HD como durante la fase PD hay cierta resistencia periférica a la acción de la testosterona, que hace elevar sus niveles séricos progresivamente para mantener

una función adecuada. Por otra parte parece comprobarse la disregulación del eje HT-H y una cierta insensibilidad a nivel testicular, ya que a pesar de estos niveles de testosterona la LH continua alta. Tras el TR estas alteraciones parecen normalizarse.

C.- Se observa además en la IRCT una Hiperprolactinemia debida, más que al descenso de su aclaramiento (33%), a un incremento de su secreción hipofisaria (más de 3 veces lo normal). Así como a una anomalía en la regulación de la prolactinemia que es paralela al deterioro de la función renal y que no se corrige con la HD, aunque si con el TR (24). Parece haber además un cierto déficit en la síntesis de factor inhibidor de la prolactina y un descenso de su catabolismo renal (18).

D.- Hay otros trastornos endocrino-metabólicos quizás menos considerados:

* El Hiperparatiroidismo secundario a la IRCT condiciona una calificación secundaria de tejidos blandos, tejido eréctil y vasos peneanos, que permanecerá tras el TR disminuyendo su distensibilidad y elasticidad. Estas calcificaciones incluso han sido evidenciadas radiologicamente (25), comprobándose una mayor prevalencia de DE entre los pacientes que las presentan. Uno de los pacientes de nuestro estudio fue diagnosticado de Hiperparatiroidismo severo. En el resto los niveles de PTH pretrasplante fueron muy elevados, aunque no tanto como para precisar tratamiento.

* Durante un tiempo se atribuyó también al Déficit de Zinc cierta responsabilidad en la DE. Es un elemento cuya presencia en el intersticio testicular es necesaria para la producción de testosterona. Su déficit en animales de experimentación induce un incremento de LH y un descenso del tamaño testicular y de niveles de testosterona. Se ha constatado que hasta el 53% de los trasplantados presenta bajos niveles plasmáticos y una alta excreción urinaria de Zn (12). Estos efectos, además, pueden potenciarse por distintos mecanismos con los corticoides. Brannen y cols, encontraron niveles plasmáticos de Zn más bajos entre los pacientes con DE que en el resto (12). En los años 70 se comunicaron algunos trabajos con mejoría inicial de la función sexual en pacientes en HD tras la administración de Zn (26). Sin embargo, salvo esta excepción, los suplementos de Zn no han producido una respuesta sexual favorable (27, 28).

* En el TR, como consecuencia del tratamiento esteroideo, se desarrollan muchas Diabetes secundarias y se descompensan algunas de las primarias, pudiendo tanto unas como otras jugar algún papel en la etiopatogenia de la DE. Destacamos en nuestro estudio la descompensación severa de dos Diabetes Mellitus bien controladas pretrasplante en pacientes con una DE con etiopatogenia multifactorial pero con clara afectación neurológica.

* Se ha descrito una mayor incidencia en estos enfermos de otras alteraciones con entidad fisiopatológica demostrada en la DE, como Hipercolesterolemia, Hiper-e Hipotiroidismo, etc. Cuatro de los pacientes estudiados presentaban una hipercolesterolemia que había precisado tratamiento en algún momento de la evolución postrasplante.

IV.- Farmacológicos y tóxicos:

Hasta un 25% de las impotencias de la población general se pueden considerar secun-

darias a algún fármaco. En el trasplantado el empleo combinado de diferentes drogas hace que sus efectos se superpongan y la identificación del principal responsable no es fácil. Los mecanismos etiopatogénicos son muy variados. Unos actúan elevando la prolactina, como Metoclopramida, Ciclosporina, Cimetidina, Ranitidina, etc. Otros disminuyendo la testosterona, como los Corticoides, Espironolactona, Digoxina o Ketoconazol. Los antihipertensivos pueden actuar por doble mecanismo, central y/o periférico, sobre la vascularización cavernosa. Beta-bloqueantes (Propanolol, Atenolol), Bloqueantes alfa-adrenérgicos, simpaticolíticos (Alfametildopa, Reserpina, Guanetidina, Clonidina) y Vasodilatadores (Hidralazina) han sido los más directamente implicados en las disfunciones erectiles. Existen discrepancias en cuanto a la acción de los Antagonistas del calcio y los diuréticos tiacídicos sobre la potencia sexual. El Minoxidil y los Inhibidores de la ECA (Captopril y Enalapril) parecen afectarla algo menos. Sin embargo, la impresión Clínica más extendida en que todos estos fármacos deterioran en mayor o menor medida las erecciones de estos varones.

Otros fármacos implicados pueden ser los Psicotropos, necesarios en algunas fases del postoperatorio y que actúan por diferentes mecanismos (anticolinérgicos, simpaticolítico, antidopaminérgico, hiperprolactinémico, inhibidor de síntesis de testosterona y depresor a nivel central); los hipolipemiantes, que parecen interferir el metabolismo de los andrógenos; etc. No vamos a detenernos aquí a analizar los posibles mecanismos de acción de factores tóxicos conocidos como el tabaco, el alcohol y otras drogas.

V.- Neurológicos:

Puede causar una DE cualquier interferencia de los impulsos aferentes (táctiles, visuales, olfatorias), de iniciación o facilitación de la respuesta sexual (corticales, talámicas, rinencefálicas), efectoras espinales o periféricas autonómicas y de transmisión somática. En los pacientes en HD se evidencia una polineuropatía periférica que se manifiesta por un alargamiento de los tiempos de conducción nerviosa y la desaparición de los reflejos bulbocavernosos. Por otro lado se ha demostrado una sobreactividad del simpático en los pacientes insuficientes renales, que en nuestro hospital ponemos de manifiesto mediante la exploración sistemática de 5 de los reflejos autonómicos cardiovasculares.

VI.- Psicológicos:

Los factores psicológicos que pueden causar una DE en HD y tras el TR son múltiples. Para no extendernos en su análisis detallado sólo enumeraremos a continuación algunos de los más importantes agrupados según deriven de:

A.- La adaptación al órgano del paciente, su pareja y familiares: afectación del estado general, sensación de riesgo de muerte o de complicaciones, dependencia permanente de Centro hospitalario, períodos de hospitalización prolongada, imagen corporal, sobre-protección, inseguridad...

B.- Circunstancias sociales o laborales: sólo el 30% conserva el empleo, sólo el 15-20% de los que trabajan gozan de condiciones especiales, el 50-55% son considerados pensionistas, pérdida de poder adquisitivo, identificación social de virilidad con trabajo y posición.

C.- Patología psiquiátrica en los trasplantados: momentos depresivos, depresiones mayores (DSM III) hasta en el 22% de varones, reacciones adversas a fármacos, hospitalismo y yatrogenia

Para concluir mencionemos a Glass u cols., quienes en un estudio sobre la posible relación entre el estado psicológico de estos enfermos y sus relaciones sexuales destacan el hecho de que, si bien en las etapas en HD los pacientes son especialmente depresivos, tras el TR muestran muy elevados niveles de ansiedad (29). El grado de satisfacción global de las parejas tras el TR es superior al de HD, pero sólo es óptimo en el 45% de ellos a pesar de que más del 55% refieren tener una buena erección (30).

Diagnóstico:

En el diagnóstico de la DE en el TR tendremos tres consideraciones fundamentales: su etio-patogenia multifactorial, la especial idiosincrasia de estos pacientes (su particularísima relación con el hospital, su vulnerabilidad frente a infecciones o complicaciones y su personalidad como enfermos crónicos), y las alternativas terapéuticas reales a su/nuestro alcance.

El objetivo de la evaluación será, aquí más que nunca, obtener el diagnóstico del factor etiopatogénico principal y el plan de tratamiento más adecuado con el menor número de consultas posibles (una ó dos y siempre extrahospitalarias). La utilidad de algunas pruebas diagnósticas en la DE es controvertida. Su empleo depende de la disponibilidad del centro en cuanto a instrumental, tiempo y personal. Podemos por ello hablar de dos tipos de tests, los imprescindibles y los optativos.

A nuestro juicio son imprescindibles la correcta historia Clínica y sexual, exploración física detenida, la valoración de determinaciones analíticas sanguíneas (Hemograma, Glucosa, Urea, Creatinina, Colesterol, Testosterona y Prolactina) y el test de inyección intracavernosa de drogas vasoactivas (dosis standard de 20 mcg. De PGE1) a ser posible con estimulación visual. Estas exploraciones se pueden realizar en la primera consulta y permiten en casi el 90% de los casos alcanzar el objetivo arriba señalado.

Otros tests son opcionales y a menudo innecesarios para lograr este objetivo. Indicamos la Cavernosometría y cavernosografía sólo en aquellos casos subsidiarios de tratamiento quirúrgico. La Arteriografía vasoactiva para los que puedan beneficiarse de una revascularización arterial o angioplastia. Se trata de pruebas invasivas y con riesgo de infección que deben justificarse plenamente en estos enfermos. Los tests de latencia neurológica y biotesiometrías sirven para confirmar ciertas neuropatías, pero una exploración de reflejos neuromusculares y autonómicos las hace generalmente innecesarias. En cuanto a los perfiles endocrinológicos completos y tests de estimulación se reservarán para pacientes con niveles séricos de testosterona patológicos, disminución marcada de libido o signos de endocrinopatía.

Encontramos diferencias en la literatura consultada acerca de la utilidad de la Tumescencia Peneana Nocturna (TPN). Parece finalmente reducirse también el debate a la ya mencionada cuestión de disponibilidad. Es considerada por algunos primera prueba a realizar (31), mientras que para otros, entre los que nos encontramos, tiene demasiados falsos positivos y negativos como para otorgarle tanto valor cuando no son prac-

ticadas en laboratorios de sueño (32, 33). Los dispositivos que monitorizan de forma fiable la TPN en domicilio son relativamente caros y no están disponibles en todos los centros. Sus resultados pueden ser artefactados por múltiples tratamientos médicos y situaciones que afectan al sueño. Además no está claro que pueda equipararse la TPN con las erecciones útiles para penetrar.

La ecografía Doppler Duplex color con fármacos vasoactivos es posiblemente la única prueba que no puede catalogarse de innecesaria aunque no la consideremos imprescindible en todos los casos. En nuestro medio está reservada para aquellos pacientes con test de drogas vasoactivas dudoso o francamente patológico. El 53,8% de los trasplantados de nuestra serie demostró alguna alteración de tipo arterial, mientras que en dos casos se demostró uno disfunción de tipo venoso.

Tratamiento

Llegado a este punto se suelen comentar con el paciente y su pareja todas las opciones terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de la DE, junto con sus tasas de éxito y sus complicaciones. Podemos hablar, básicamente, de tres "escalones" de tratamiento:

El primero es de tipo no invasivo, en el que podemos incluir, por un lado a la Psicoterapia, y por otro a las siguientes tres vías: la modificación de hábitos tóxicos, factores relacionados y medicamentos perjudiciales; la terapia hormonal (tan sólo indicada en un escaso 5 % de los casos), y la administración de fármacos orales. Dispusimos durante años de algunos fármacos orales (yohimbina, trazodona,...) de eficacia dudosamente demostrada y resultados muy contradictorios, tanto en la experiencia Clínica como en la publicada. Sin embargo, en este contexto, la aparición en 1998 de Sildenafilo y en el 2001 de la Apomorfina sublingual, y las perspectivas de aparición en los próximos años de otros nuevos medicamentos han cambiado los esquemas de tratamiento, dando mucho mayor protagonismo a este primer escalón de tratamiento.

Sildenafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc), responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso. Cuando como consecuencia de una estimulación sexual se activa la vía del NO /GMPc la inhibición de la PDE5 por sildenafilo produce un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso que incrementa y prolonga la erección (34,35). En el TR ha demostrado una eficacia del 60 % en ensayos clínicos y una gran seguridad (36). En general se usa la dosis de 50 mg; pero, dado que en la insuficiencia renal grave disminuye el aclaramiento de sildenafilo, en algunos pacientes se debe iniciar tratamiento con 25 mg y luego ajustar. Se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9. Los inhibidores de CYP3A4, entre los que se encuentran la ciclosporina y el ketoconazol por ejemplo, disminuyen el aclaramiento de sildenafilo, pero no se ha observado un aumento de efectos secundarios. No se aconseja su administración con Ritonavir (inhibidor de la proteasa), con el que emplearemos una dosis máxima de 25 mg en intervalos de 48h. Ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafilo con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas. No se deben utilizar fármacos

para el tratamiento de la DE, incluyendo Viagra, en trasplantados en los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo: disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardiaca grave). Es en definitiva efectivo, fácil de usar y seguro. Puede utilizarse a demanda y está libre de efectos secundarios serios.

La apomorfina es un agonista dopaminérgico a nivel central capaz de inducir erecciones en animales y en humanos. Heaton, Morales y cols. desarrollaron una presentación sublingual que elimina la mayoría de los efectos secundarios (37). Está recién comercializada su presentación sublingual a dosis de 2 y 3 mg. Y, aunque no hay aun experiencia publicada en TR, se considera como un buen fármaco de acción central para el tratamiento de la DE, bien tolerado y eficaz (38-40).

El segundo semi-invasivo, con fármacos vasoactivos intracavernosos, era considerado hasta hace unos años el tratamiento de elección. Tras unas sesiones de adiestramiento en la consulta de Andrología, el paciente se autoinyecta Prostaglandina E1 en el cuerpo cavernoso para provocar una erección que le permita la relación sexual. Cuando fracasa la Prostaglandina E1 recomendamos la asociación de varios fármacos intracavernosos (papaverina,...). Actualmente son una alternativa al tratamiento oral en caso de resistencia, intolerancia o dificultades económicas del paciente; ya que, a diferencia de los medicamentos orales, si son dispensables con cargo al Sistema Publico de Salud.

El tercer escalón, invasivo, es el quirúrgico, que incluye en algunos muy seleccionados casos la revascularización de la circulación del pene y, en la mayoría, en la implantación de prótesis de pene. Prótesis que, por su agresividad, carácter irreversible y elevado coste se reservan para aquellos casos resistentes a todo tipo de tratamiento previo. Las prótesis de pene son dispositivos biocompatibles, más o menos complejos que, implantados en el interior de los cuerpos cavernosos, suplantan al tejido eréctil y reproducen una erección suficiente como para penetrar. Se pueden clasificar en inactivas y activas, siendo las primeras las que no sufren ningún cambio en su volumen o rigidez y las segundas las que modifican uno o los dos parámetros. Aunque inicialmente hubo en algunos hospitales ciertas reticencias a implantar prótesis a los trasplantados, en nuestro centro estamos convencidos de que en el TR solo se deben restringir aquellas prótesis que comprometan el territorio del implante (hidráulicas de 3 componentes), sirviendo para las demás prácticamente los mismos criterios de indicación que en la población general.

BIBLIOGRAFIA:

1. Waltzer WC. Sexual and reproductive function in men treated with hemodiálysis and renal transplantation. J. Urol 1981;126: 713-6.
2. De Broe ME, De Backer WA. Pathophysiology of hemodialysis associated hypoxemia. Adv Nephrol 1989; 18:297-300.
3. Winearls C, Oliver D, Pippard M, Reid C, Dowinng M, Cotes P, Effect of human erytropoietin deriverd from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. Lancet 1986; 22:1175-7.
4. Imagawa A, Kawanishi Y, Numata A. Is erytropoietin effective for impotence in diálisis pateintes?. Nephron 1990; 54:95-6.
5. Schaefer RM, Kokot F, WernzeH, Geiger H, Heidland A. Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin. Clin Nephrol 1989; 31:1-5.
6. Nonnast-Daniel B et al. Effects of treatment with recombinanthuman erithropoietin on peripheral hemodynamics and oxygenation. Contr Nephrol 1988; 66:185.
7. Sobb MA, Abd el Hamid IA, Atta MG, Refaie AF. Effect of erythropoietin on sexual potency in chronic haemodyalisis patients. Scand J. Urol Nephrol 1992; 26:181-5.
8. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintanance hemodyalisis. N Engl J Med 1974; 290:697-701.

9. Bauch HJ, Vischer P, Lauen A, Raidt H, Graefe U, Hauss WH. Chronic renal failure and atherogenesis: influence of serim factors on prostaglandin synthesis in endothelial cells. Prog Clin Biol Res 1989;301:383.
10. Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP, Fitch WP, Goldstein I. Impotence and chronic renal failure: a study of the hemodynamic pathopysiology. J Urol 1994; 151:612-8.
11. Gittes RF, Waters WB, Sexual impotence: the overlooked complication of a second renal transplant. J Urol 1979; 121:719-20.
12. Brannen GE, Kemppczinski RF, Peters TG et al. Impotence after kidney trasplantation. Urology 1980; 15:138-46.
13. Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Goldstein I, Sainz de Tejada I. Oxygen tensión regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. J Clin Invest 1993;91:437.
14. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contractring factor. Hypertension 1992; 19:117.
15. Wallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chornic renal faiure. Lancet 1992; 339:572.
16. Dillar FT, Miller BS, Sommer BG, Horchak AM, Nesbit JA. Erectile dysfunction posttrasplant. Transplant Proc 1989;21:3961-2.
17. Hricik DE, Schulak JA, Sell DR, Fogarty JF, Monnier VM. Effects of kidney - páncreas transplantation on plasma pentosidine. Kidney Int 1993;43:398-403.
18. Etcheverry M, Tgnol J. Dysfonctions sexuelles chez l´homme dans i´hemodialyse au long curs. Act Urol Belg 1989; 57:207-12.
19. Kassamann K, Arsan A, Sharer K, Broyer M. Fonction gonadique et activité génitale des malades transplantés rénaux de sexe masculin. Ann Pédiartr (Paris) 1991;38:405-6.
20. Lim VS. Reproductive function in patients with renal insufficiency. Am J Kidney Dis 1987;9:363-7.
21. Holdsworth SR, Kretser DM, Atkins RC. A comparison of hemodialysis and transplamtation in reversing the uremic distrubance of male reproductive function. Clin Nephrol 1978;10:146-50.
22. Coppola A, Cuomo G. Valutazione ipofoso-testicolare in pazienti con insufficienza renal crónica in trattamento emodialitico. Minerva 1990;81:461-4.
23. Rodger RSC, Morrison L, Dewar JH, et al. Loss of pulsatile luteinizing hormone secretion in men with chronic renal failure. Br Med J 1985;291:1598.
24. Handelsman DJ, Dong Q. Hypotalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. Neuroebdocrinology 1993;22:145-61.
25. Dalal S, Said R, Gadhi V et al. Penile calcification in maintenance hamodialysis patients. 1992;40:422-4.
26. Antoniou LD, Sudhakar T, Shalhoub RJ, Smith JC Jr. Reversal of uremic impotence by zinc. Lancet 1977;2:895-8.
27. Zetin M, Stone RA. Effects of zinc in chronic hemodialysis. Clin Nephrol 1980;13:20-5.
28. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, et al. Effetcs of oral therapy on gonadal functon in hemodiálisis patients. Ann Intern Med 1982;97:357-61.
29. Glass C, Fielding D, Evans C, Ashcroft J. Factors related to sexual functioning in male patients undergoing hemodialysis and wiht kidney transplants. Arch Sex Behav 1987;16:189-207.
30. Rodríguez R, Burgos FJ, Gómez V, Galbis F, Navarro J, Allona a, Orofino L. Alteraciones endocrinas y disfunción sexual en trasplante renal y hemodiálisis: estudio comparativo. Actas Urol Esp 1996;20:697-701.
31. Menchini-Fabris GF, Turchi P, Giorgi PM, Canale D. Diagnosis and treatment of sexual dysfunction in patients affected by chronic renal failure on hemodialysis. En: D´Amico G, Colasanti G. (eds). Psychological and physiological aspects of chronic renal failure.contrib Nephrol. Basel, Karger 1990;77:24-33.
32. Barry JM. The evauation and treatment of erctile dysfunction following organ transplantation. Semin Urol 1994;12:147-53.
33. Foulkr CJ, Cusherne HM. Sexual dysfuntion in the male dialysis patiens: pathogenesis, evaluation and therapy. Am J Kidney Dis 1986,8.211-22.
34. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. J Urol. 1998.
35. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1996;8(2):47-52. 29.-
36. Montorsi F, McDermott TE, Morgan R, Olsson A, Schultz A, Kirkeby HJ, Osterloh IH Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies.Urology 1999 May 53;5:1011-8.
37. Heaton JWP, Morales A, Adams MA, Johnston B. Resolution of erectile failure after oral treatment with apomorphine. Urology 1995;45:200.
38. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M, and the Apomorphine SL Study Group. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. Eur Urol 2001;39:558-64.
39. Bukofzer S, Livesey N. Safety and tolerability of apomorphine SL (UPRIMA®). Int J Impot Res 2001;13(Suppl. 3):S40-S44.
40. Morales A. Apomorphine to UPRIMA®: the development of a practical erectogenic drug: a personal perspective. Int J Impot Res 2001:13(Suppl. 3):S29-S34.

Once años de historia del programa de trasplante Cardíaco del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Antonio Ordóñez Fernández, Ana Hernández Fernández, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ernesto Lage Gallé, Rafael Hinojosa Pérez, José Pérez Bernal, José Miguel Cisneros Herreros, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo M. Morentín.

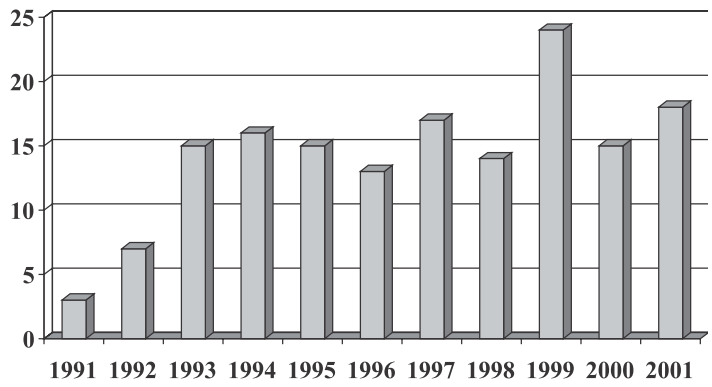
Unidad de Trasplante Cardíaco

El trasplante Cardíaco forma parte hoy día del arsenal terapéutico habitual para los pacientes con insuficiencia Cardíaca terminal sin otras posibilidades de tratamiento médico o quirúrgico convencional.

Esta técnica quirúrgica supone en la actualidad un cambio drástico en las expectativas de vida de pacientes con miocardiopatía terminal, ya que oferta una supervivencia superior al 65% a los 10 años para un grupo de enfermos en los que se espera una supervivencia inferior a un año al establecerse la indicación de trasplante.

El programa de trasplante Cardíaco del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla cumple este año su undécimo año, desde un 6 de Enero de 1991 en que se realizó el primer trasplante de corazón en Sevilla. Desde entonces son grandes los cambios que ha sufrido en su evolución el trasplante de corazón a lo largo de esta década y son muy satisfactorios los resultados globales que hoy se pueden ofertar. En este capítulo vamos a describir los resultados del programa en estos 11 años y su evolución, destacando los grandes cambios que se han producido en algunos campos del mismo. Desde 1991 el número de trasplantes realizados en este Hospital ha ido aumentando de forma progresiva hasta estabilizarse en torno a unos 18-20 trasplantes por año como se muestra en la figura 1.

Figura 1:
Nº de Trasplantes Cardíacos



El número total de trasplantes realizados hasta Octubre de 2001 es de 160 y la edad media del receptor se encuentra en 50,6+/-10,6 años (12-68) con un 83,6% de sexo masculino. Como observamos en la figura 2 la edad media de los pacientes fue aumentando desde 1991 hasta 1996, ya que la edad media poblacional ha crecido y la cardiopatía isquémica como causa de trasplante también y esta patología es más habitual en pacientes de edad avanzada.

A partir de 1997 la edad del receptor en nuestro grupo se ha estabilizado en torno a 50-55 años aunque este año 2001 ha sido más baja (45 años) ya que también van aumentando los casos de pacientes jóvenes con miocardiopatías de diferente etiología que se trasplantan en situación de trasplante urgente.

Así este año se han trasplantado 4 enfermos por debajo de 30 años, dos de ellos urgentes por infarto masivo y miocarditis con excelentes resultados, así como un paciente con miocardiopatía congénita y un trasplante cardiohepático por hemocromatosis. El grupo sanguíneo predominante en todos los años ha sido el grupo A (57%) seguido del grupo 0 (30%) que actualmente en nuestro grupo presenta días de lista de espera muy prolongados, ya que la oferta de donantes de grupo 0 es escasa en los últimos años (Figura 3).

Figura 2

Edad media receptores (años)

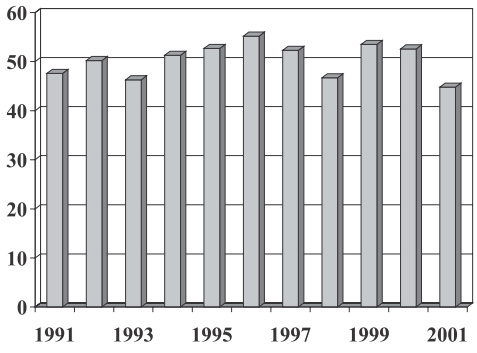
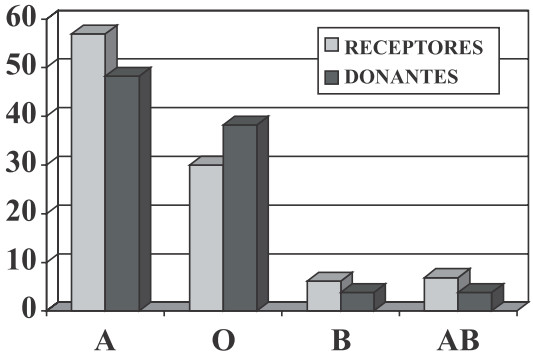


Figura 3

Grupos sanguíneos



De esta forma vemos como existe un mayor número de donantes 0 que de receptores, porque al inicio del programa donantes del grupo 0 podían aceptarse para pacientes de otros grupos sanguíneos. Sin embargo actualmente esto no es posible ya que el largo tiempo de espera de pacientes del grupo 0 ha llevado a reservar estos donantes solo para su mismo grupo.

Con respeto a la indicación de trasplante Cardíaco la más frecuente del global de la serie es la miocardiopatía isquémica con un 63,3% de casos seguido de la dilatada con un 34%. La cardiopatía isquémica ha ido creciendo progresivamente desbancando a la dilatada que en los primeros años predominaba como indicación de trasplante.

Los factores de riesgo preoperatorios presentes en nuestros pacientes por orden decreciente han sido hipertensión arterial (26,9%), dislipemia (15,7%), diabetes (15,5%), obesidad (14,4%), reoperación (12,6%) y disfunción renal (5%).

La clase funcional de los receptores al indicar el trasplante ha sido III (35,6%) y fundamentalmente IV (63,1%), precisando tratamiento inotrópico intravenoso pretrasplante el

22,3% de ellos, lo que da una idea de la crítica situación de estos pacientes. Así hasta el 50% de los pacientes se encuentran hospitalizados en espera del trasplante al ser imposible el alta domiciliaria y de ellos hasta el 20% precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (Figura 4).

Como vemos en la figura 5 la situación pretrasplante del receptor en nuestro grupo ha empeorado con el paso de los años, tanto porque se van realizando un mayor número de urgencias como porque los tiempos de lista de espera son mayores por la desproporción donantes/receptor.

Figura 4: Localización pretrasplante

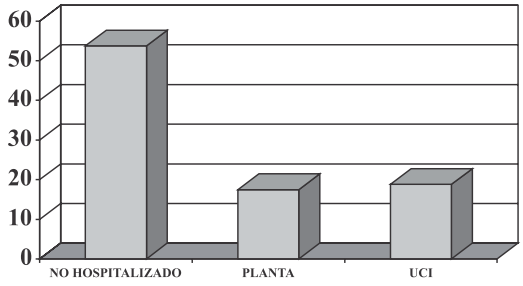
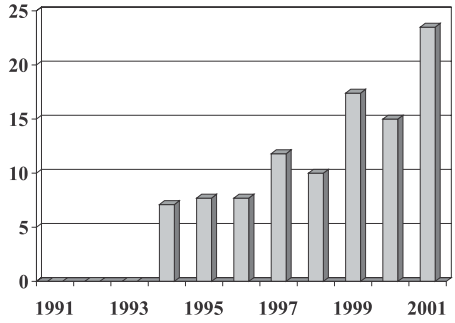


Figura 5: La necesidad de ventilación mecánica pretrasplante no existía en los primeros 3 años del programa ya que no se trasplantaban enfermos en esta situación. Después ha ido aumentando y este año ha supuesto un 25% de los casos realizados.



De esta forma la necesidad de ventilación mecánica pretrasplante va aumentado en la medida que lo hace el número de trasplantes urgentes que se vienen realizando en los últimos años y de la misma forma la presencia de sistemas de asistencia ventricular de soporte pretrasplante cada vez es mayor (Figuras 6 y 7).

Figura 6: El número de trasplantes urgentes está aumentando de forma que en los últimos años se han realizado 4-5 trasplantes urgentes por año lo que supone hasta el 25% de los realizados.

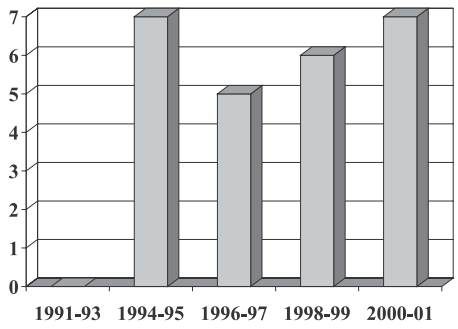
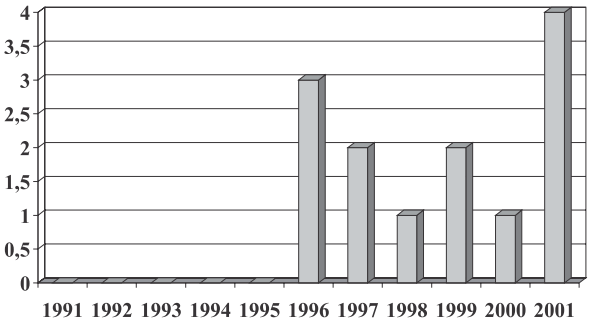


Figura 7: Implantación de balón intraaórtico de contrapulsación pretrasplante.



La necesidad de un sistema de asistencia ventricular pretrasplante no solo es mayor en los últimos años, sino que ha permitido que el paciente en estado crítico llegue en mejor situación al trasplante reduciendo la morbimortalidad de este tipo de trasplantes (Figura 7). Sin embargo el balón de contrapulsación intraórtico, que es la única forma de asis-

tencia con la que cuenta nuestro grupo para trasplantes urgentes, no permite un soporte ventricular adecuado en todos los casos, como si lo permitirían los sistemas de asistencia ventricular completos. Contar con un sistema de estas características podría aumentar el número de pacientes que se rescatarían para trasplante urgente y mejoraría aun más los resultados de estos pacientes.

Con respecto a los donantes aceptados en estos 11 años, el perfil no ha cambiado de forma importante, ya que nuestro grupo ha mantenido en la medida de lo posible criterios estrictos para la selección de donantes con el objetivo de no aumentar la morbimortalidad de los receptores. La edad media se ha mantenido en torno a 25 años predominando el sexo masculino, y la principal causa de muerte es el traumatismo craneoencefálico igual que en los primeros años. Es posible que esta selección de donantes jóvenes sin antecedentes cardiovasculares, ni accidente cerebrovascular es lo que hace que nuestro grupo tenga una baja incidencia de enfermedad vascular crónica del injerto.Con respecto a los resultados de la serie global la supervivencia actuarial de los 11 años de evolución de nuestro programa se muestran en la curva de Kaplan-Meyer de la figura 8. Como se observa la supervivencia a los 11 años es del 61,8%, con un pico de mayor mortalidad en el primer mes del trasplante como todos las series describen .

Con respecto a la supervivencia y causas de mortalidad hay datos que destacar ya que se han producido cambios en la historia del trasplante Cardíaco de nuestro hospital. De forma global la causa mas importante de mortalidad hospitalaria es el fallo precoz del injerto como ocurre actualmente en otros grupos de trasplante Cardíaco, suponiendo el 12,1% de las causas de muerte precoz. Le sigue la infección como segunda causa con un 7% y otras como fallo renal o respiratorio ocupan el tercer y cuarto lugar con poca incidencia.

Sin embargo, la causa de muerte precoz ha sufrido evolución en el tiempo, ya que en los primeros años, como vemos en la figura 9 la infección era la principal responsable y el fallo precoz del injerto ocupaba un lugar menos relevante. Al aumentar la experiencia del equipo en el seguimiento de los pacientes y optimizarse el tratamiento inmunosupresor, asi como la detección y tratamiento precoz de las infecciones, en la segunda etapa del programa el fallo precoz del injerto ha supuesto el principal problema de los pacientes en el primer mes, siendo además, al ser un evento de etiología desconocida, de difícil solución. Entre las posibles causas se plantea la inadecuada protección miocárdica del injerto, algunas características del donante como edad avanzada, sexo femenino, necesidad de drogas vasoactivas a dosis altas, etc.

Sin embargo en este año parece que vamos a comenzar una nueva etapa para los resultados del trasplante de corazón, ya que vemos en la figura 9 como este año el fallo precoz del injerto ha descendido de forma drástica y esto unido a que los casos de infección, como hemos comentado son poco frecuentes ha disminuido de forma importante la mortalidad del 2001.

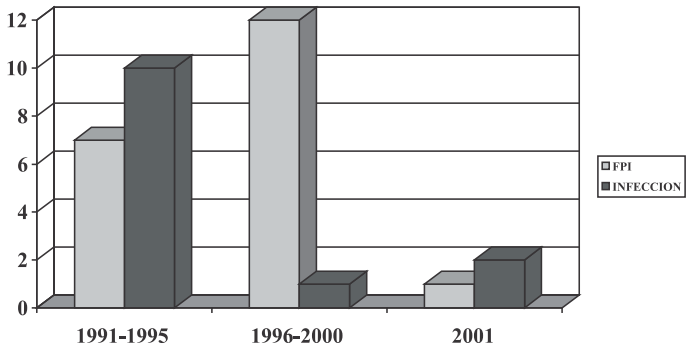
La principal causa de este favorable cambio pensamos que radica en el cambio que hemos introducido este año en la solución de protección miocárdica para la extracción y trasporte del corazón, ya que es el único factor que ha sufrido modificación significativa al analizar la base de datos con respecto a la ocurrencia de fallo precoz del injerto. De esta forma la mortalidad hospitalaria (primer mes) en el año 2001 del trasplante Cardíaco

ha sido del 11% y la global al año del 16,6%, reduciéndose significativamente hasta un 50% con respecto a la que presentaba la serie hasta el año 2000 .

Como conclusiones podemos extraer de esta exposición de los 11 años de historia del trasplante cardíaco en Sevilla, que los resultados están mejorando de forma importante al superar hace años la barrera de la infección hospitalaria y en este último año comenzar a hacer frente al grave y hasta hace poco tiempo insalvable problema del fallo precoz del injerto, gracias al trabajo multidisciplinario de diversos profesionales, cirujanos, cardiólogos, infectólogos, intensivistas, anatomopatólogos, perfusionistas, etc que forman actualmente una Unidad médico-quirúrgica funcional, que como hemos mostrado en este capítulo, se esfuerza cada año en mejorar los resultados del trasplante Cardíaco en nuestro Hospital. Como reto en el año 2002 nos planteamos, a la luz del creciente número de trasplantes urgentes y debido a la crítica situación a la que llegan la mayoría de los pacientes al trasplante, contar en un futuro no muy lejano, con un sistema de corazón artificial transitorio que nos permita como puente al trasplante, aumentar el número de este tipo de trasplantes, como ocurre con otros programas en España que cuentan con estos sistemas y optimizar la situación pretrasplante de los enfermos, con lo que podremos bajar un escalón más en la morbimortalidad postoperatoria de los mismos.

Figura 8

Figura 9: Fallo primario del injerto e infecciones.



Criterios de selección del paciente candidato a trasplante cardíaco urgente y reglado.

Ernesto Lage Gallé, Antonio Ordóñez Fernández, Rafael Hinojosa Pérez, José Miguel Cisneros Herreros, José Miguel Borrego Dominguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ana Hernández Fernández, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo Martínez Morentín y Jesús Marín Morgado.

Unidad de Trasplantes Cardíacos. Servicios de: Cardiología, Cirugía Cardiaca, Cuidados Intensivos e Infecciosos.

Durante los 10 años que lleva realizando Trasplantes Cardíacos nuestra Unidad, la Selección de pacientes candidatos a trasplante Cardíaco ha experimentado cambios significativos, destacando la mejoría en los resultados debido además de las nuevas pautas de inmunosupresión, a la mayor experiencia de todos los Servicios y Unidades implicadas en el Trasplante en nuestros hospitales Universitarios Virgen del Rocío.

La selección de pacientes ha cambiado ampliándose las indicaciones y siendo menos restrictivos en las contraindicaciones, de forma que actualmente se han reducido mucho las contraindicaciones absolutas y valoramos fundamentalmente los factores de riesgo del paciente y las condiciones que aumentan su morbimortalidad. Hemos pasado de un "Paciente Tipo" joven, sin enfermedades asociadas ni factores de riesgo, a pacientes con mas edad, abundantes factores de riesgo coronario (diabetes, hiperlipemia, hipertensión, enfermedad vascular periférica), con cardiopatía isquémica terminal intervenida previamente, o con cardiopatías congénitas que se han realizado Cirugía paliativa hace años y actualmente se presentan en edades adultas con la única opción del trasplante.

Progresivamente tenemos una mayor demanda de pacientes que optan al trasplante Cardíaco, pues aumenta la edad media de la población, aumentan las cardiopatías (Miocardiopatía isquémica e insuficiencia Cardíaca en general) y mejoran los tratamientos medico-quirúrgico disminuyendo la morbimortalidad y convirtiendo en pacientes crónicos a enfermos que previamente fallecían. Esto hace que cada vez tenemos más pacientes con insuficiencia Cardíaca terminal, en los cuáles se han agotado todas las posibilidades de tratamiento médico-quirúrgicos y el Trasplante aparece como la única opción que le ofrece amplias expectativas de vida.

Por otra parte hay que valorar la experiencia en Trasplantes que ha adquirido toda la Comunidad andaluza superándose actualmente los 500 trasplantes Cardíacos realizados y habiéndose difundido ampliamente la técnica, de forma que en todos los Servicios de Cardiología y Cuidados intensivos de nuestra comunidad se tiene presente esta opción y cada vez se envían a mas pacientes para valoración en las Unidades de Trasplante.

Para satisfacer esta demanda creciente deberíamos tener cada vez más y mejores donan-

tes, pero las donaciones cardíacas en España aún siendo muy elevadas, no han aumentado al ritmo necesario (8,9 de donantes de corazón por millón población en año 2000), los donantes han aumentado en la edad media (27,5 años de media en 1991 a 33,8 años de media en año 2000) y han variado las causas de muerte cerebral (en 1991 las muerte por accidente tráfico eran el 58% y por Hemorragia cerebral el 26% de los donantes mientras en el 2000 los Accidentes tráficos son el 41% y las Hemorragias cerebrales el 38%). Estas peores características generales de los donantes unido al aumento de la demanda nos obliga también a ampliar los criterios de aceptabilidad de los donantes.

Si hemos dicho que aceptamos a pacientes candidatos a trasplante con mas edad y con mayores factores de riesgo y por otro lado somos menos estrictos en la aceptación de donantes, deberíamos tener peores resultados. En cambio los resultados son cada vez mejores debido a hemos mejorado la experiencia, los controles del rechazo, controles de las complicaciones y en general todo el <<Proceso Medico-quirúrgico Trasplante Cardíaco>>. En nuestro Hospital le damos gran importancia a la formación de una Unidad Funcional de Trasplantes Cardíacos con perfecta coordinación de un Grupo de Trabajo formado por los miembros más implicados en el Trasplante de los distintos Servicios de Cirugía Cardíaca, Cardiología, Cuidados intensivos de Trasplantes, y Medicina Interna-Infeccioso. Además colaboramos conjuntamente con todos los demás Servicios y Unidades del Hospital a los que afecta el Trasplante.

No podemos tampoco olvidar que el Trasplante Cardíaco es una actividad nacional coordinada entre todos los Grupos de Trasplantes de España y permanentemente auditorizada, por lo cual estamos bastante condicionados en nuestros Protocolos y obligados a seguir pautas muy similares a los otros grupos.

Existen distintos métodos de selección pero en resumen se trata de identificar a los pacientes con mayor necesidad del trasplante y que presenten un máximo beneficio con este. No basta con tener una enfermedad Cardíaca irreversible a corto plazo, (Indicaciones para el Trasplante) sino que además no deben existir patologías a otros niveles que limiten severamente las expectativas (Contraindicaciones).

Es preciso pues realizar un estudio Pre-trasplante de los pacientes candidatos con el fin de:

A.- Confirmar la gravedad de la cardiopatía y establecer la indicación.

B.- Comprobar la ausencia de contraindicaciones y los condicionantes que influyen en la morbimortalidad del trasplante.

C.- Determinar el momento optimo de inclusión en Lista de espera.

D.-Valorar tratamientos alternativos al trasplante

A.- Principales indicaciones de trasplante Cardíaco.

Las indicaciones actuales de nuestro Protocolo se pueden ver en la tabla 1 y son las indicaciones generales de Trasplante aceptadas desde 1992 en la 24th Bethesda Conference Cardiac Transplantation (J Am Coll Cardiol 1993; 22 :1-64) y aceptadas por todos los Grupos con ligeras modificaciones y actualizaciones. Las contraindicaciones absolutas (tabla 2) también son las habituales con ligeras modificaciones haciéndolas menos restrictivas.

Tabla 1

Indicaciones de trasplante Cardíaco

A.- Aceptadas

1-Consumo máximo de O2 <10 ml/Kg/min alcanzando el umbral de metabolismo anaerobio

2-Clase IV NYHA y/o Historia de hospitalizaciones recurrentes por IC severa.

3-Isquemia miocárdica severa que limita actividades de rutina diaria y no susceptible de Revascularización con Cirugía/ACTP y con FE<20%

4-Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las terapias aceptadas

B.- Probables

1- Consumo máximo de O2 <14 ml/Kg/min y gran limitación en actividades de la vida diaria

2- Clase III-IV de la NYHA y/o Hospitalizaciones frecuentes por ICC con inestabilidad en balance de líquidos y función renal pese al seguimiento de la dieta y tratamiento que incluye diuréticos, restricción de sal y monitorización del peso corporal.

3- Isquemia recurrente inestable no susceptible de Revascularización con Cirugía/ACTP con FE <30%

C.- Inadecuadas

1- Fracción de Eyección < 20% aislada

2- Historia de episodio aislado de IC en CF III-IV NYHA, manteniendo posteriormente una CF I-II

3- Angina esfuerzo estable con FE > 20%

4- Historia previa de arritmias ventriculares

5- Consumo máximo de O2 >14 ml/Kg/min sin otra indicación

Tabla 2

Contraindicaciones absolutas para el Trasplante Cardíaco

- Hipertensión pulmonar Fija, no reversible con Vasodilatadores
- Resistencias Vasculares Pulmonares > 6 Ul. Woods
- GTP > 14mmHg.

- Enfermedad concomitante sistémica que limite las esperanzas de vida, o severa de otros órganos vitales, como Insuficiencia renal irreversible, Insuficiencia hepática irreversibles, Neumopatía severa, etc.

- Infección activa no confortable.

- Tumores malignos recientes y con posibilidad.

- Riesgo muy elevado de falta de cumplimiento (historia psiquiátrica, drogodependencia reciente, alcoholismo activo, etc.)

Consideramos más interesante en el presente capítulo pararnos a considerar las causas más frecuentes de Trasplante y las indicaciones particulares en cardiopatía isquémica y Miocardiopatia dilatada.

1.- Cardiopatía isquémica.

Consideramos indicado el Trasplante Cardíaco en los pacientes que sufren estas condiciones.

- Isquemia miocárdica severa que limita las actividades de rutina diaria del paciente y con vasos no revascularizables por técnicas percutáneas ni quirúrgicas, con revascularizaciones previas fracasadas o sin ellas.
- Isquemia recurrente inestable con vasos no revascularizables fundamentalmente si las crisis se acompañan de fallo ventricular severo y/o arritmias ventriculares sintomáticas.
- cardiopatía isquémica crónica con Clínica predominante de Insuficiencia Cardíaca en Clase funcional III-IV NYHA y con gran limitación actividades de rutina diaria, demostrándose ausencia de miocardio viable por estudios de perfusión y/o Ecografía de Estrés.
- cardiopatía isquémica severa en avanzada clase funcional, con disfunción ventricular izquierda (FE<30%) y complicaciones mecánicas añadidas como la Regurgitación mitral severa.
- cardiopatía isquémica manifestada predominantemente como Arritmias ventriculares recurrentes sintomáticas no controladas con DAI ni con otras intervenciones aceptadas.

Es posible actualmente evitar la indicación de Trasplante Cardíaco en pacientes seleccionados con lesiones coronarias severas y disfunción ventricular asociada severa (FE<25%), siempre que mantengan vasos distales adecuados. Es fundamental valorar si existe miocardio viable con Ecocardiografía de estrés en los segmentos correspondientes a las arterias revascularizables y que esta revascularización sea completa.

En los últimos años se ha desarrollado considerablemente la Cirugía coronaría en nuestra Unidad Médico-Quirúrgica con la Cirugía Coronaria sin bomba extracorpórea, en la utilización combinada de arterias mamarias y radiales, y la Cirugía Coronaria mínimamente invasiva. Se tiene amplia experiencia en Cirugía de pacientes de edad avanzada, con cirugía previa y otros factores de riesgo para la Cirugía que son importantes a la hora de seleccionar la mejor técnica. Además existe una colaboración intensa entre Cardiología, Cirugía Cardíaca y Cuidados intensivos posquirúrgicos, con protocolos conjuntos y trabajo en Equipo mejorando la indicación, tratamiento y evolución de estos pacientes.

2.- Miocardiopatía dilatada no isquémica

La Miocardiopatía dilatada de etiología no isquémica es la causa más frecuente de Trasplantes Cardíacos después de la cardiopatía isquémica y juntas alcanzan casi el 75% de las indicaciones.

Dentro de las Miocardiopatías se pueden separar las de Reciente Comienzo donde están incluidas las Miocarditis agudas y las evolucionadas que son las mas frecuentes y incluyen las de etiología familiar, alcohólica, vírica, etc.

2a.- Miocardiopatía de reciente comienzo

Cuando los síntomas duran menos de 6 meses debemos tener precaución de no incluirlos precozmente y realizar un estudio exhaustivo de todas las posibles causas agudas y tratar al paciente agresivamente, pues en muchas ocasiones son reversibles y no es preciso llegar al Trasplante. Con el uso de los sistemas de asistencia ventricular transitorio se puede mantener al paciente incluso durante pocos meses hasta que se pueda recuperar de la Miocarditis, Miocardiopatia tóxica u otras. Por otro lado tampoco podemos confiarnos dado que la mortalidad precoz por estas enfermedades es muy elevada, por lo que si a pesar de la Asistencia ventricular o los medios de los que disponga cada Hospital, se aprecia un deterioro progresivo de la función Cardíaca debemos incluir al paciente en Lista de Espera.

2b.- Miocardiopatía dilatada crónica

En la Miocardiopatia dilatada crónica o evolucionada se pueden aplicar las Indicaciones de la Conferencia de Bethesda previamente indicadas y que se resumen en las Normas de la Sociedad Española de Cardiología según la cual la Indicación de Trasplante Cardíaco se da en Insuficiencia cardiaca grave refractaria tanto al tratamiento quirúrgico como al tratamiento médico convencional.

1.- Clase Funcional IV-NYHA

2.- Clase Funcional III

- Ingresos repetidos en Hospital por progresión síntomas
- Deterioro inicial de la función renal o hepática
- Factores de riesgo asociados a mortalidad
- Fracción eyección < 25%
- PCP > 20 mmHg y Ind. Cardíaco < 2.5 l/m/m2
- Arritmias ventriculares malignas
- MVO2 < 14 ml/Kg/min durante Ergometría

B.- Contraindicaciones y condiciones que aumentan la morbimortalidad del trasplante.

Una vez que se ha indicado la necesidad de Trasplante debemos valorar al paciente para establecer las condiciones que incrementen la morbimortalidad postrasplante. Algunas de estas condiciones son excluyentes de forma aislada y su presencia es una contraindicación absoluta para el Trasplante, pero la mayoría de las veces nos encontramos con condiciones que son una variable continua y a veces es difícil establecer el punto en el que la supervivencia postrasplante se ve afectada negativamente.

Estas condiciones a veces sin ser excluyentes cada una de ellas aisladamente, pueden aumentar enormemente la mortalidad cuando se dan de forma asociada y pueden llegar

a contraindicar el Trasplante.

- La edad es un patrón variable e influye siempre más la edad biológica que la edad cronológica. Actualmente se aceptan a pacientes hasta los 65 años, aunque de 55-65 se debe individualizar cada paciente.
- Las enfermedades sistémicas que puedan acortar la esperanza de vida son una contraindicación absoluta.
- Las cardiopatías inflamatorias son una contraindicación relativa. En caso de miocarditis aguda y Miocardiopatía posparto se debe esperar si es posible pues la mayoría de pacientes mejoran. En la Amiloidosis, Sarcoidosis, etc., el trasplante no está indicado.
- Hipertensión arterial pulmonar severa e irreversible. Lo optimo es RVP<2.5 Woods y GTP < 12 mmHg. Con resistencias superiores realizamos un Protocolo de estudio de reversibilidad de hipertensión pulmonar. Si a pesar de vasodilatadores las RVP>6 Wood y/o GTP>14 mmHg se contraindica el Trasplante Cardíaco.
- Disfunción pulmonar. FEVI/CV<50%. FEVI<50%. FEVI<1 litro son muy malos candidatos.
- Tromboembolismo pulmonar-Infarto pulmonar. (Riesgo alto de absceso). Se debe esperar con anticoagulación unas 4-6 semanas. Lo ideal es esperar 6 meses si la Clínica lo permite. En casos de urgencia el infarto pulmonar se puede resecar a la vez del Trasplante Cardíaco.
- Enfermedad vascular periférica/cerebrovascular. Los esteroides agravan la aterogenesis con riesgo de AVC y arteriopatía. No se contraindica el Trasplante excepto con afectación severa
- Disfunción renal irreversible. No se contraindica excepto en Creatinina >2.5 mg o un aclaramiento inferior a 30-50 ml/min, en condiciones de buena perfusión hemodinámica
- Enfermedad hepática irreversible. Se debe analizar el hígado sin congestión hepática teniendo una Presión aurícula derecha < 14 mmHg. La enfermedad primaria (Cirrosis), Hepatitis crónica B o C, así como la disfunción hepática (Bilirrubina>2.5mg, Transaminasas>2normal) son contraindicaciones. En casos seleccionados se precisa biopsia para indicar el TC.
- La úlcera péptica tiene el problema de la anticoagulación y los esteroides a largo plazo
- La diverticulitis aumenta el riesgo de infecciones abdominales
- La diabetes no es una contraindicación absoluta a menos que exista afectación visceral severa (retinopatía, nefropatía, neuropatía)
- Obesidad severa.
- Osteoporosis severa se agrava con corticoides
- Infección Activa. El VIH es contraindicación absoluta. Otras infecciones severas son contraindicación cuando no están controladas
- Neoplasias. Debe existir un intervalo libre enfermedad al menos de 1 año, y

según el tipo de tumores se debe tener intervalo libre de hasta 5 años. Un intervalo menor de un año es aceptable solo en casos de tumor Cardíaco irresecable o en pacientes con tumores de muy buen pronostico.

- Son contraindicaciones la inestabilidad psicosocial, Abuso de alcohol, tabaco y drogas ilícitas. Riesgo elevado de falta de cumplimiento (falta de domicilio estable, enfermedades psiquiátricas refractarias, conductas suicidas y alteraciones importantes de la personalidad)

C.- Determinar el momento de inclusión en lista de espera de trasplante Cardíaco.

Según los criterios de la Sociedad Española de Cardiología en las guías de practica Clínica sobre insuficiencia Cardíaca y Shock cardiogénicos la indicación general de Trasplante se daría en cardiopatías con:

- La calidad de vida y/o el pronóstico son inaceptables (IC grave e irreversible con mortalidad >50% al año)
- Se han excluido todos los factores etiológicos corregibles
- Se han agotado todas las medidas terapéuticas posibles, incluyendo el tratamiento agresivo en la unidad coronaria y/o la revascularización coronaria quirúrgica

Determinar cuándo la cardiopatía está en situación "terminal" es difícil de definir exactamente. En el caso de la insuficiencia Cardíaca en Shock cardiogénico, Clase IV-NYHA o clase III inestable, no hay dudas pues la mortalidad es muy alta a corto tiempo. (Tabla 3) En cambio existen criterios variables con los pacientes en Clase III estabilizados, o en pacientes con cardiopatía isquémica severa y arritmias malignas, o en pacientes con isquemia miocárdica severa no controlada con tratamiento médico, pues no conocemos exactamente la mortalidad a corto-medio plazo. En otros casos menos frecuentes como las cardiopatías congénitas, o las enfermedades infiltrativas, el problema es aún mayor.

En la mayoría de los pacientes que optan al trasplante nos referimos a una enfermedad Cardíaca de cualquier etiología pero que ha evolucionado a clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA) a pesar de tratamientos previos médico-quirúrgicos óptimos. Incluso en estos casos existen actualmente alternativas o actuaciones que pueden retrasar el Trasplante actuando con estas medidas como un "puente" hacia el trasplante o incluso sustituyendo al trasplante en algunos casos. (Tabla 4) De hecho, muchos centros de trasplante han encontrado que entre un 30 y un 50% de los pacientes remitidos para TC, tras tratamiento agresivo de la insuficiencia Cardíaca pueden ser estabilizados o incluso hacer regresar su situación de insuficiencia Cardíaca crítica.

Así pues teniendo en cuenta la cantidad de pacientes que optan al trasplante y la escasez de donantes, nosotros seguimos la pauta de indicar el trasplante en los pacientes que están en una situación crítica y claramente terminal a corto plazo, mientras que los pacientes con indicaciones "probables" o que están estabilizados los seguimos estrechamente en Consultas externas e incluso telefónicamente hasta apreciar signos de inestabilidad que nos indiquen que deben ser incluidos en Lista de espera. En estos pacientes es muy útil realizar seguimientos de Capacidad funcional mediante la Ergometría convencional y mejor si se dispone de consumo de Oxigeno. Nosotros utilizamos funda-

Tabla 3

Supervivencia esperada según la severidad ICC

J. Heart Lung Trasplant 2001; 20; 1-38

Severidad de insuficiencia cadíaca	*50% mortalidad esperada*
- Shock Cardiogénico	*En Hospital*
- ICC crónica que evoluciona con bajo gasto severo	*En Hospital*
- Infarto agudo	*En hospital.*
- Shock postcardiotomía	*En hospital.*
- ICC crónica dependiente de aminas IV	*3-6 meses.*
- ICC clase IV con tratamiento oral	*12-24 meses.*
- Síntomas refractarios en reposo o ejercicio mínimos	*< 12 meses.*
- Factores de riesgo de IC como	
Sodio, bajo, aumento Creatinina/urea	*< 12 meses.*
- Estabilización Clase III	*> 24 meses.*
- ICC con arritmias ventriculares refractarias	*Variable-no estimado*
- ICC severa post-TXC con vasculopatía injerto	*< 12 meses.*

mentalmente el Test de los 6 minutos y si el paciente es incapaz de caminar 300 metros en el test de los 6 minutos o si el consumo máximo de oxígeno es inferior a 10 ml/kg/min, el pronóstico es muy malo a corto plazo y debe ser incluido en lista de espera de trasplante.

Criterios de priorización

Los criterios que se utilizan para decidir el momento de inclusión en lista de espera se basan en los propuestos por la Conferencia de Bethesda sobre TC y que posteriormente han sido consensuados dentro de la ONT por todos los Grupos de Trasplante Españoles. Actualmente los criterios de Urgencia son:

1.- Trasplante Urgente en estas condiciones por orden preferencia:

1. Pacientes con retrasplante por fallo primario del injerto en el período inicial (dentro de las primeras 48 horas).
2. Pacientes en situación de shock cardiogénico y con balón intraaórtico de contrapulsación.
3. Pacientes en situación de shock cardiogénico y con una asistencia ventricular.
4. Pacientes en situación de shock cardiogénico que requieren catecolaminas, intubación y ventilación mecánica.

2.- Trasplante Electivo:

Es el criterio que se aplica al resto de pacientes en lista de espera. La prioridad en este grupo tiene carácter interno de cada equipo de trasplante, estableciéndose según compatibilidad, peso, fecha de inclusión en lista espera, y características clínicas especiales de cada donante y receptor, en el momento del trasplante. (Tabla 5)

Tabla 4

Evolución de Tratamientos para Insuficiencia Cardíaca avanzada

J. Heart Lung Trasplant 2001; 20; 1-38

1.- Medidas Farmacológicas generales como Diuréticos naturales, etc

2.- Fármacos

- *Digitálicos ***
- *Diuréticos **
- *Nitrovasodilatadores *(**en combinación)*
- *Hydralazina (**en combinación)*
- *Flosequinan-Neg **.*
- *Epoprostenol-Neg **.*
- *IECAS **/ARA **.*
- *Antagonistas Aldosterona**.*
- *Inotropos orales (Catecolamínicos o Fosfodiesterasa) - Neg **.*
- *Bloqueantes canales Calcio-Neg **.*
- *Beta-bloqueantes **.*

3.- Estilo de vida.

- *Restricción de Sodio y Restricción de alcohol*
- *Entrenamiento físico*

4.- Tratamientos DEVICE

- *(*) Desfibrilador implantable*
- *(*) Biventricucular pacing*

5.- Tratamiento Quirúrgicos

- *Tiroidectomía*
- *Pericardiectomía*
- *Cirugía valvular*
- *Revascularización coronaria**
- *Remodelado Cardíaco, Aneurismectomía*
- *Reducción del infarto (*)*
- *Reducción ventricular izquierda*
- *Trasplante Cardíaco ***
- *Sistemas de asistencia mecánica*
    - *Post-cardiotomía*
    - *Puente para la recuperación de una Miocardiopatía*
    - *Puente al trasplante*
    - *Como terapia Final (*)*

**Evidencia limitada, **Evidencia demostrada positiva o negativa, (*) En estudio*

D.- Alternativas al trasplante

Actualmente en nuestro Servicio tenemos en marcha el desarrollo de otras alternativas al Trasplante (Figura 6). Se están implantando Marcapasos biventriculares con resincronización ventricular en casos de pacientes con contraindicaciones al Trasplante y que cumplen unas características especiales como avanzada Clase funcional y QRS ancho con ritmo sinusal. Los resultados iniciales son esperanzadores con mejoría de Clase funcional y algunos casos con mejoría también de la Fracción de eyección.

La Cirugía de revascularización se debe replantear siempre pues pacientes rechazados hace pocos años de cirugía se pueden revascularizar actualmente a la vista de nuevas técnicas diagnósticas y quirúrgicas (Cirugía sin CEC, Cirugía mínimamente invasiva, sistemas diagnósticos de viabilidad miocárdica, etc)

Esperamos en pocos meses disponer de Sistemas Mecánicos implantables que es actualmente uno de los campos con mas futuro y expectativas de desarrollo a corto-medio plazo como alternativa real al Trasplante Cardíaco

Existe una amplia gama de trabajos con nuevos fármacos y con nuevas técnicas quirúrgicas que tienen un gran atractivo y que probablemente en pocos años estaremos desarrollando algunas de ellas. Con todas estas técnicas es posible actualmente y probablemente lo será más en pocos años el evitarle el trasplante a algunos pacientes y solucionar en parte la gran desproporción existente entre candidatos al trasplante y donantes.

Tabla 5

Población de alto riesgo	
Receptor	***Donante***
- Mujer	*- Mujer*
- Peso < 80% y > 140%	*- Superficie Corporal < 70%*
- Edad > de 60 años.	*- Obesidad*
- Diabetes mellitus ID	*- Edad > 45 años*
- Hipertensión Pulmonar	*- Diabete mellitus*
- Tipo de cardiopatía:	*- Dopamina > 10 micr/Kg.*
- Miocarditis aguda	*- Causa de muerte:*
- Cardiopatía congénita	*- Encefalopatía anóxica*
- Situación del paciente	*- AVC hemorrágico*
- Trasplante Urgente	
- Soporte Ventilatorio	
- Asistencia ventricular	
- Insuficiencia renal	
- Situación inmunologíca	
- Retrasplante	
- Panel PRA > DEL 20%	

Tabla 6

Alternativas al Trasplante en estudio
- Ensayos farmacológicos de Insuficiencia Cardíaca con: Omapatrilat, Etanercept, Moxonidina, Eplerenone, Tezosentan, Antagonistas Endotelina-Bosentan, Sildenafilo, Levomisendan, Inhibidores Vasopeptidasa, Antagonistas Citokinas, Agonistas de la Adenosina, etc ...
- Resincronización Cardíaca y otras técnicas de estimulación.
- Nuevas técnicas quirúrgicas de revascularización (Cirugía sin CEC, Cirugía minimamente invasiva, etc.).
- Sistemas mecánicos transitorios o permanentes (Corazón artificial total)
- Cirugía de reducción parcial ventricular izquierda con cirugía de la válvula mitral (Batista).
- Miocardioplastia dinámica.
- Xenotrasplante.
- Regeneración miocárdica con inducción miocardiocitos.

Disfunción primaria del injerto en el trasplante cardíaco

Juan Carlos Robles Arista.
Medicina Intensiva. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

El trasplante cardíaco es hoy día una realidad en el tratamiento de paciente con patología irreversible. La supervivencia de los pacientes trasplantados es muy similar según los diferentes registros nacionales e internacionales. Figura 1

A pesar de los avances de los trasplantes en las ultimas dos décadas. Existen todavía muchos factores no bien identificados que determinan la supervivencia a corto y largo plazo de los pacientes trasplantados. Dicha supervivencia esta determinada por características intrínsecas tanto en el donante como en el receptor antes del trasplante, así como factores relacionados durante el trasplante y en el postoperatorio inmediato y tardío.

Desde el inicio de los primeros trasplante, con una mortalidad muy elevada hasta la fecha con una supervivencia anual alrededor del 85%, muchos factores han influido en ella: el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, líquidos de preservación, la aparición de nuevas drogas inmunosupresoras, la introducción de la biopsia endomiocardica, mantenimiento del donante multiorgánico. Sin embargo a pesar de estos avances científicos, la disfunción primaria del injerto, el rechazo agudo y crónico así como las infecciones continúan siendo los factores predictores más importantes de morbilidad y mortalidad tanto precoces como tardíos en los pacientes trasplantados.

La disfunción primaria del injerto cardíaco (DPIC) es una causa frecuente de mortalidad precoz en el paciente trasplantado de corazón. Fue descrita en 1964 por Shumway en sus primeros trabajos experimentales. Esta determinada por la presencia precoz de dilatación aguda, isquemia y disminución severa de la contractilidad del injerto. La incidencia de DPIC según los diferente centros oscila entre un 5% y un 10%.

La DPIC aunque no es muy frecuente esta asociada a una alta mortalidad. El rechazo hiperagudo debido a la presencia de anticuerpos citotóxicos presentes en el receptor, el daño miocárdico debido a un largo tiempo de isquemia fría, una inadecuada preservación del injerto, la desproporción entre el peso del donante y del receptor, el donante marginal, la disfunción miocárdica relacionada a los fenómenos que suceden durante la muerte encefálica en el donante así como la disfunción del ventrículo derecho por hipertensión pulmonar, pueden determinar la aparición de una DPIC. Sin embargo en algunos casos la etiología es desconocida. Figura 2.

El incremento en la experiencia en el trasplante cardíaco así como la escasez de donantes ha conducido de cierta manera a una discreta relajación en los criterios de selección tanto en los donantes como en los receptores. La utilización de injertos de donantes marginales, donantes con enfermedad coronaria, injerto con tiempo de isquemia superior a 5 horas, donantes con parada cardiorespiratoria y reanimación cardiopulmonar así como receptores con incremento en los limites de la hipertensión pulmonar, pueden contribuir a un incremento en el futuro de la DPIC.

Factores asociados al fallo agudo del injerto:

1.- DPIC: el daño miocárdico en el injerto puede ocurrir tanto pronto como durante el proceso de la muerte encefálica en el donante o tardío tras la reperfusión. Figura 3.

La causa más frecuente de disfunción aguda en el postoperatorio es el stunning miocárdico secundario a una inadecuada protección miocárdica. El stunning miocárdico esta caracterizado por una disfunción ventricular habitualmente reversible en la primera semana dependiendo de la severidad y tiempo del daño isquémico. El incremento de calcio intracelular, perdida de substratos metabólicos y la presencia de radicales libres parecen ser los factores determinantes del stunning miocárdico.

2.- Donante-receptor: la muerte encefálica esta asociada con inestabilidad hemodinámica y deterioro de la función miocárdica. Un manejo clínico correcto del donante de órganos es fundamental. Recientes estudios han demostrado la presencia de trastornos tanto en la contractilidad como en la distensibilidad del injerto cardíaco, aunque el mecanismo es desconocido, la tormenta adrenérgica con niveles elevados de adrenalina y noradrenalina puede ser un factor determinante de la alteración del injerto. La alteración tanto cualitativa como cuantitativa en los receptores b-adrenérgicos pueden estar asociados.

La presencia de hipertrofia en el injerto puede incrementar la incidencia de fallo agudo del injerto, esto podría ser debido a una inadecuada preservación del endocardio. La asociación de hemorragia subaracnoidea como causa de muerte encefálica en el donante y necrosis subendocárdica del injerto y posterior disfunción del injerto ha sido demostrada en algunos estudios.

Los niveles de troponina I y T son sensibles y específicos marcadores del daño miocárdico y pueden ser utilizados como parámetros adicionales para la selección del donante cardíaco.

3.- Daño de preservación: la hipotermia y la isquemia fría son la base en la preservación de los órganos para trasplante y pueden ocasionar efectos deletéreos sobre el injerto: hinchazón celular, acidosis, deplección de substratos metabólicos, sobrecarga de calcio intracelular así como daño endotelial parece que puede favorecer la aparición de fallo agudo del injerto cardíaco. La disminución del tiempo de isquemia del injerto esta asociada con una menor incidencia de fallo precoz del injerto.

Otros factores que pueden contribuir al fallo del injerto cardíaco incluyen la elevación de las resistencias vasculares pulmonares y del gradiente transpulmonar (GTP > 15 mmHg). La disfunción del ventrículo derecho por hipertensión pulmonar del receptor junto a una inadecuada preservación del injerto puede desencadenar la disfunción del ventrículo derecho primero y posteriormente el fallo biventricular.

Prevención:

Un mantenimiento correcto del donante en muerte encefálica. La tiroxina es administrada en algunos centros cuando sus niveles están descendidos en el donante. La presencia de nuevas soluciones de preservación que minimizan el daño de la isquemia fría. Las soluciones de preservación disminuyen el estrés oxidativo, el edema intracelular, la acidosis celular y la sobrecarga de calcio. Fármacos como la n-acetilcisteina están siendo

estudiados en algunos centros hospitalarios.

Tratamiento:.

Los objetivos del tratamiento:

1. - Mantener un flujo coronario adecuado.
2. .- Optimizar la precarga del ventrículo derecho
3. - Reducir la postcarga de ambos ventrículos.
4. - Evitar la vasoconstricción pulmonar por hipoxemia.

El retrasplante urgente esta asociado a una baja supervivencia y limitado por la escasez de donantes y el corto período de tiempo La asistencia ventricular en ocasiones puede determinar la recuperación del injerto o el mantenimiento del resto de los órganos hasta la realización del retrasplante. La asistencia ventricular esta indicada en la DPIC, aunque su indicación o el retrasplante esta controvertido. Cuando ocurre la DPIC es imposible conocer si esta será reversible o irreversible.

Experiencia Hospital Universitario Reina Sofía

Desde que se realizó el primer trasplante cardíaco en 1986, más de 370 trasplantes se han realizado en nuestro hospital.

Analizamos mediante regresión logística variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias que podrían tener significación estadística con relación a la mortalidad de nuestros pacientes así como la aparición de DPIC. Figura 5,6,7,8.

En nuestro estudio la edad del donante estuvo asociado ha una mayor incidencia de DPIC.

La edad del donante y el tiempo de isquemia se asocia a una mayor mortalidad de los pacientes durante su ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Conclusiones:

1. - La DFIC, tiene una etiología multifactorial y una elevada mortalidad.
2. - Estudio adecuado del receptor: RVP, GTP, etc.
3. - Buena técnica de preservación.
4. - Tiempo de isquemia menos de 4 horas.
5. - Adecuada selección del donante.

Figura 4

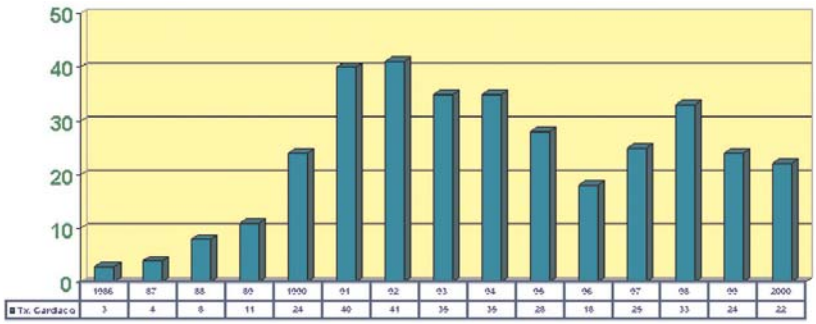


Figura 1

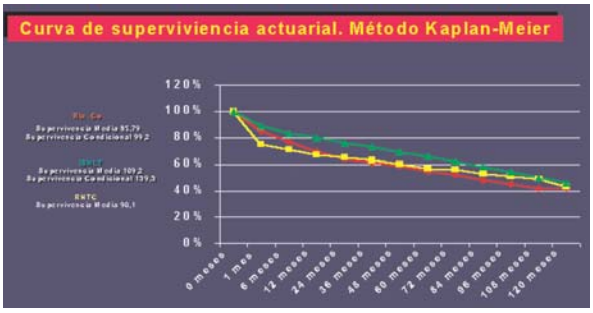


Figura 2

Figura 3

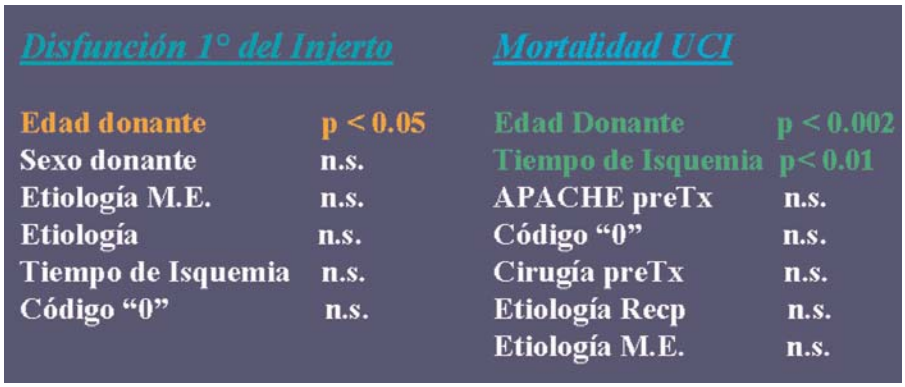
Figura 5

Tiempo UCI (dias)	9±14
Comp. Respiratorias	24%
Comp. Renales	18%
Comp. Neurológicas	8%
Disfunción Primaria Injerto	11%
Comp. Infecciosas	18%
MORTALIDAD (UCI)	14%

Figura 6

Sexo (V/H)	74% / 26%
Edad receptor	50±12
Codigo "0"	16%
IABP	8%
RVP / GTP	3±9 / 9.8±10
Edad donante	33±15
Tiempo de Isquemia	199±59
Tiempo de CEC	117±33

Figura 7



Fisioterapia respiratoria en el post-operatorio del trasplante cardíaco

Francisco López Servio, Francisco Gómez Domínguez
Unidad Fisioterapia Respiratoria

¿ Que puede aportar la Fisioterapia Respiratoria al Trasplante Cardíaco? :

- Mejora la ventilación pulmonar
- Facilita la expulsión de secreciones bronquiales
- Ayuda a la fluidificación de las secreciones bronquiales
- Previene las complicaciones post-quirúrgicas (Retención de secreciones, Atelectasias, neumonías, etc...)
- Mejora la circulación periférica en M.M.S.S. y M.M.I.I.
- Ayuda Psicológica, (activación, afán de superación, autoestima,...)

Programa protocolo de actuación fisioterapéutica:

1ª Fase Preoperatoria:

Es la más importante, y la asignatura pendiente en nuestro hospital, dado que el 75% de los trasplantados proceden en un 50% de la calle y un 25% de hospital, consideramos que estos pacientes deberían pasar antes de ser intervenidos por la unidad de fisioterapia respiratoria al objeto de recibir un tratamiento y enseñanza pre-operatoria consistente en:

a) Valoración fisioterapéutica.
b) Contacto fisioterapeuta paciente:
   - Explicación del trabajo a realizar.
   - Ganar su confianza.
   - Alejar miedos, obtener su colaboración.
c) Relajación.
d) Entrenamiento de la respiración diafragmática.
e) Entrenamiento con Inspirometro de incentivo.
f) Enseñanza de la tos y expectoración.
g) Enseñanza del HUFF.
h) Protección del esternón con manos, muñeco.
i) Ejercicios de movilidad articular y fortalecimiento muscular.

2ª Fase Post -Operatorio:

a) Evaluación del paciente

b) Tratamiento:

Comienza el mismo una vez extubado el paciente:

- Respiración diafragmática
- Realización del HUFF
- Tos eficaz (protegiendo con nuestras manos el esternón, o con el muñeco.
- Realización del Inspirometro de incentivo.
- Movilizaciones activas asistidas de M.M.S.S. e I.I.
- Al 3º o 4º día Sedestación
- Deambulación, primero estática, y después dinámica cuando es liberado de una serie de tubos.
- Durante todo el tratamiento post -operatorio se continuo valorando y actuando sobre los aspectos psicológicos que pueden tener muchos cambios en este período por la medicación, el aislamiento, el estado de dependencia de los aparatos, las constantes curas, extracciones, etc...

3ª Fase Post-Operatorio tardío:

Comienza una vez que el paciente ha salido de la UCI y pasa a la UTC del servicio de Cardiología.

a) Ejercicios de Fisioterapia Respiratoria: similares a los del post-operatorio. Continua con el Inspir de incentivo e inicia expansiones costales generales y selectivas.
b) Ejercicios activos y contra resistencia de los miembros.
c) Deambulación por la habitación, y por la unidad.

En todo el tratamiento sé tendrá siempre en cuenta:

- Oximetría.
- Nivel de disnea.
- Presión sanguínea.
- Coloración de piel y mucosas.
- Frecuencia cardiaca.
- Sudoración.
- Estado general.
- Tos y expectoración.

Cualquier variación puede ser motivo de la revisión de los ejercicios o de la suspensión.

Los pacientes tratados en año 2.001 por nuestra unidad han sido 14 pacientes, de los cuáles 10 son hombres, y 4 son mujeres con unas edades comprendida entre 21 y 60 años.

Resumen:

La fisioterapia respiratoria en el proceso general del trasplante puede aportar una ayuda importante en la ventilación pulmonar, en el mantenimiento de la circulación periférica, en la evitación de complicaciones post-quirúrgicas, y activación psicológica del paciente.

Importancia actual de la biopsia endomiocárdica percutánea transvenosa para el diagnósticos del rechazo en el trasplante cardíaco.

Juan Antonio Fournier Andray, Luís Salvador Díaz de la Llera, José Antonio Pérez Fernández-Cortacero.

Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.

La biopsia endomiocárdica es un procedimiento clínicamente seguro mediante el cual se obtienen muestras de músculo Cardíaco. Es la técnica de elección para el diagnóstico del rechazo agudo en los pacientes sometidos a trasplante Cardíaco. Su validez para el diagnóstico de otras enfermedades cardíacas es mas limitada, especialmente cuando estas tienen un carácter focal (las muestras podrían corresponder a zonas indemnes), o bien cuando la afectación subepicárdica es mayor que la subendocárdica, como sucede en la hemocromatosis. De todas formas, es incuestionable su utilidad en la valoración de algunos procesos, como son el efecto cardiotóxico de los antibióticos antineoplásicos antraciclínicos, la afectación cardiaca secundaria a la sarcoidosis o a enfermedades sistémicas y la etiología de diversas formas de miocardiopatías. Su papel también puede ser relevante para ayudar a diferenciar la miocardiopatía restrictiva de la pericarditis constrictiva.

Evolución histórica

El desarrollo histórico de la biopsia cardiaca comienza en 1953 con Casten y Marsh que obtuvieron muestras de miocardio en el perro mediante punción transtorácica con aguja, y con Sutton y col, que en 1956 efectuaron una punción ventricular en humanos. Fueron, sin embargo, Sakakibara y Konno en 1962 los que describieron un biotomo transvenoso con el que era posible obtener muestras endomiocárdicas del ápex ventricular derecho. Tras diversas modificaciones en el diseño inicial del biotomo, Caves y col, del grupo de Stanford, introdujeron en 1973 la biopsia endomiocárdica para el transplante Cardíaco, demostrando su eficacia experimentalmente en perros. Hoy la biopsia endomiocárdica transvenosa ha sustituido por completo a la punción cardiaca en la práctica Clínica, siendo la principal arma para la detección del rechazo agudo en los trasplantes Cardíacos, así como para el control seriado del manejo de los inmunosupresores

Técnica

Los procedimientos se realizan en posición de decúbito supino bajo monitorización elec-

trocardiográfica. Dada la escasa flexibilidad del biotomo, para muchos la vía de entrada preferida es la vena yugular interna derecha, desde la cual el trayecto hasta la aurícula es más corto y recto, pero también es muy frecuente el abordaje a partir de la vena femoral derecha en el curso de un cateterismo derecho, con registro de presiones en los vasos y cavidades derechas. En nuestro medio, la vía habitual es la femoral derecha, reservando otras vías (femoral izquierda, yugular) para aquellos casos en que no es posible utilizar la primera.

Tras la anestesia local de la piel, se punciona la vena mediante la técnica percutánea de Seldinger y se introduce bajo control fluoroscópico un catéter con una vaina que se lleva hasta la aurícula y el ventrículo derechos donde se registran las presiones. Después, retirando el catéter se deja la vaina dirigida hacia el ápex del ventrículo derecho y se introduce por ella el biotomo. Lo habitual es que la colocación de la vaina se efectúe con un catéter pigtail, pero hemos comprobado que resulta más fácil utilizar el sistema de Mullins para cateterismos transeptales, ya que su curvatura facilita el paso de la válvula tricúspide y la dirección en la que queremos dejar la vaina al retirar el introductor, facilitando por tanto la toma de muestras biópsicas. Los biotomos actuales son de menor calibre, y se pueden introducir en vainas de 7 Fr. Disponen en su extremo de una pequeña pinza cortante de 3 mm con la que se toman las muestras. Mediante pequeñas modificaciones en la dirección de la vaina en el tabique se toman las muestras, en número de 4 o 5, en zonas diferentes del ventrículo derecho, procurando evitar la pared libre ventricular derecha por ser más fina y por tanto, con mayor riesgo de perforación. El contacto con la pared ventricular se identifica por la aparición de extrasístoles ventriculares o por la sensación táctil. La toma de muestras se efectúa mediante el cierre de la pinza del biotomo, extrayéndose fragmentos endomiocárdicos de 1 o 2 mm de diámetro que se procesan en parafina previa fijación con formol al 10% y se cortan en forma seriada. Una vez finalizado el procedimiento, al retirar el catéter venoso, es importante realizar una buena hemostasia para evitar que se formen hematomas en la zona de punción, ya que estos aunque sean pequeños, al organizarse formen un tejido fibroso que dificulta la realización de futuras biopsias.

Complicaciones

La biopsia endomiocárdica es un procedimiento muy seguro. La incidencia de complicaciones oscila alrededor del 1% y, al igual que la mayor parte de las técnicas, la morbilidad disminuye con la experiencia, pudiendo decirse que, en general, no sobrepasa el 0.5%. Sus resultados, por tanto, se comparan favorablemente con los de otros tipos de biopsias como las renales y hepáticas, cuya morbilidad es significativamente mas alta.

Entre las posibles complicaciones de la biopsia endomiocárdica, la perforación de la pared ventricular derecha con posterior taponamiento hemático es la más grave y, aunque es excepcional, puede llegar a requerir un control quirúrgico. Otras complicaciones agudas incluyen: reacciones vasovagales, arritmias y dolor torácico, pero todas ellas son muy raras y de escasa entidad Clínica.

Clasificación y definición morfológica del rechazo Cardíaco

La primera clasificación morfológica del rechazo agudo se realizó en la Universidad de

Stanford en 1972 y, según las características morfológicas del análisis microscópico de las muestras, los rechazos se consideraron como leves, moderados y severos, atendiendo especialmente a la presencia o no de necrosis miocítica, que obligaba tener que realizar tratamiento inmunosupresor agresivo. En la década de los ochenta, el transplante Cardíaco experimenta un notable impulso y se propugnan por distintos grupos diferentes clasificaciones anatomopatológicas que condujeron a una gran confusión a la hora de aplicarlas. Para lograr criterios uniformes, en agosto de 1990 la Sociedad Internacional para el Transplante Cardíaco definió los criterios morfológicos que en adelante deberían seguirse para clasificar el rechazo agudo. Estos criterios pueden verse resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Grados de rechazo Cardíaco según la Sociedad Internacional para el Trasplante Cardíaco.

Grado 0	*No evidencia de rechazo*	*Miocardio normal.*
Grado 1A	*Rechazo agudo focal leve*	*Foco de grandes linfocitos de localización perivascular o intersticial sin que exista daño en los miocitos.*
Grado 1B	*Rechazo agudo difuso leve*	*De características similares al Grado 1A, pero más extendid, con carácter difuso.*
Grado 2	*Rechazo agudo focal moderado*	*Presencia de focos de necrosis miocítica con infiltración de grandes linfocitos, con o sin eosinófilos. Debe existir distorsión de la arquitectura*
Grado 3A	*Rechazo agudo multifocal moderado*	*Lesiones similares a las anteriores, pero de mayor cuantía y con carácter multifocal*
Grado 3B	*Rechazo agudo difuso severo, bordeline*	*Proceso inflamatorio difuso en varias. muestras. Focos de infiltrado inflamatorio agresivo con grandes linfocitos, eosinófilos y ocasionalmente neutrófilos. Necrosis miocítica. No es habitual la hemorragia.*
Grado 4	*Rechazo agudo severo*	*El infiltrado es polimorfo difuso y agresivo. Incluye linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Siempre hay necrosis miocítica y a menudo también edema y hemorragia.*

Utilización selectiva y orientada de la biopsia cardiaca en el transplante cardíaco

La mayor parte de los rechazos agudos se producen en los primeros seis meses, después se hacen cada vez menos frecuentes, siendo raros por encima del año. La realización de biopsias rutinarias se diseña por tanto teniendo en cuenta esta distribución temporal del rechazo. En nuestro centro se realiza rutinariamente biopsia quincenal durante los tres primeros meses, mensual hasta el sexto mes y trimestral hasta el final del primer año. Independientemente de esta pauta, en los casos de sospecha Clínica se efec-

túan biopsias con carácter urgente, para ajustar el tratamiento inmunosupresor y una semana después se repite para valorar su eficacia.

El seguimiento del rechazo mediante biopsias es correcto, ya que proporcionan una información muy valiosa, pero conviene tener siempre presente algunas consideraciones generales acerca de las biopsias.

1) **Número de biopsias y número de rechazos:** La tendencia general es la de espaciar las biopsias, tanto por problemas logísticos como por la incomodidad que suponen para el paciente. Al mismo tiempo esta tendencia coincide con la utilización actual de niveles cada vez menores de inmunosupresión. Por tanto, podría suceder que quedaran sin detectar algunos episodios de rechazo. Se ha podido comprobar, no obstante, que muchos de los "rechazos" no diagnosticados, y por tanto no tratados, no evolucionan hacia grados más severos y potencialmente irreversibles de rechazo. Se sabe que la incidencia de rechazo "moderado" en las biopsias rutinarias cada 4-6 meses después del primer año puede llegar a ser de hasta el 16%. Actualmente no se suelen realizar biopsias después del primer año, por lo que estos rechazos pasarían inadvertidos, pero - y esto es lo que es más importante -, se resolverían espontáneamente, puesto que no se ha comprobado en los últimos años ningún incremento en la mortalidad tardía por rechazo agudo.
2) **Datos de la biopsia y situación funcional del paciente y del injerto cardíaco:** Debido a la acción de la ciclosporina A, el rechazo agudo moderado no suele acompañarse de sintomatología Clínica. La mortalidad por rechazo agudo severo es una experiencia presente todos los grupos que realizan trasplantes, pero es excepcional que el diagnóstico del mismo se haya establecido por la biopsia. Por otra parte, no es raro que algunos pacientes lleguen a desarrollar insuficiencia cardiaca por disfunción ventricular izquierda significativa y que sin embargo la biopsia únicamente muestra datos de un rechazo moderado, similar al que presentan otros pacientes con excelente estado clínico y con perfecta función del injerto. En algunos casos, la biopsia puede llegar a ser incluso "normal" a pesar de existir disfunción ventricular izquierda severa que revierte con inmunosupresión.

   Los "falsos negativos" de la biopsia se han atribuido a rechazo vascular o bien a errores de muestreo al ser el rechazo un proceso de tipo focal. También en ocasiones nos encontramos con la situación inversa, es decir "falsos positivos" en los que la biopsia muestra signos de rechazos severo y que, sin embargo, no se acompañan de disfunción del injerto. En síntesis, la falta de correlación entre lo que nos dice la biopsia y lo que podemos comprobar por la exploración física y por datos hemodinámicos o ecocardiográficos cuestionan de nuevo la supuesta infalibilidad de la biopsia cardiaca en el rechazo.
3) **Rechazo vascular o humoral.** Esta entidad ha aumentado progresivamente desde que fuera caracterizada por Hammond en 1989. Las técnicas habituales no son suficientes para diagnosticar este tipo de rechazo, siendo precisa la inmunofluorescencia para la detección de depósitos de inmunoglobulinas y complemento. Todos los grupos han sugerido que la incidencia de disfunción ventricular y la mortalidad por rechazo vascular son superiores a la encontrada en el caso del habitual rechazo de tipo intersticial. Sin embargo, la especificidad de las técnicas de inmunofluorescencia actuales parece ser muy baja, e incluso pueden encontrarse incidencias similares de inmunofluorescencia positiva en corazones no tras-

plantados. Además, no siempre es posible obtener muestras de biopsia que contengan arteriolas sobre las que realizar el diagnóstico.

En conclusión, la detección del rechazo vascular también puede presentar serios problemas en la actualidad a causa de la baja sensibilidad y especificidad de la biopsia endomiocárdica para su diagnóstico.

Implicaciones actuales.

Es posible que algunos de los conceptos actuales sobre la biopsia y su papel en el trasplante Cardíaco deben ser reconsiderados. La biopsia endomiocárdica sigue siendo un método básico para el diagnóstico del rechazo Cardíaco, pero debemos tener más en cuenta sus limitaciones. Sería importante confirmar o descartar viejos conceptos que nunca han sido probados de una manera científica.

En este sentido, se sugiere una indicación más selectiva y orientada de la biopsia cardiaca, habiéndose propuesto por diferentes grupos la monitorización de los episodios de rechazo mediante estudios ecocardiográficos seriados. Las biopsias se realizarían de manera más selectiva, solo en aquellos pacientes con sospecha Clínica de rechazo. En este sentido, el número total de biopsias se reduciría y el control terapéutico sería mas individualizado

Este enfoque tendría evidentes ventajas para el paciente, sin olvidar desde luego su importante repercusión logística y económica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Billingham ME: Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts. Prog Cardiovasc Dis. 1990; 33:11-8.
2. Baumgartner WA, Reitz BA,Achuff SA. Heart and heart-lung transplantation. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990.
3. Kemkes BM, Schutz A, Engelhardt M, et al. Noninvasive methods of rejection diagnosis after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1992; 11: S221-31.
4. Vazquez de Prada JA. Revisión crítica del papel de la biopsia endomiocárdica en el transplante Cardíaco. Rev Esp Cardiol 1995; 48 (supl 7): 86-91.

Trasplante combinado cardio-hepático

Ernesto Lage Gallé, Antonio Ordóñez Fernández, Angel Bernardos Rodríguez, Rafael Hinojosa Pérez, José Miguel Cisneros Herreros, Juan Serrano Diez-Canedo, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, José Manuel Sousa Martín, Ana Hernández Fernández, Eduardo Martínez Morentín, Manuel Villa Gil-Ortega, José B. Pérez Bernal.

Unidad de Trasplante Cardíaco. Unidad de Trasplante Hepático.

Introducción

El término hemocromatosis hereditaria debe reservarse para aquella enfermedad hereditaria ligada al sistema HLA que se produce por una inapropiada absorción de hierro por la mucosa gastrointestinal. Esto conduce a un depósito excesivo de hierro en las células parenquimatosas del hígado, páncreas y otros órganos, entre los que se incluye el corazón, resultando en un daño celular y tisular, fibrosis y finalmente insuficiencia funcional. Debemos distinguir esta enfermedad de los estados de sobrecarga de hierro secundarios, que pueden ser debidos a un aumento del aporte de hierro oral o parenteral o a eritropoyesis ineficaz (como en la anemia sideroblástica). En ambas formas de presentación si no se realiza un tratamiento correcto el acumulo férrico en el corazón acabará dañándolo: la principal y más grave manifestación cardiológica es la miocardiopatía dilatada.

Presentamos el caso de un paciente de 28 años que diagnosticamos de hemocromatosis hereditaria tras debutar con una miocardiopatía.

Caso clínico

Se trata de un varón de 28 años, diagnosticado de hipogonadismo hipogonadotropo y que estaba en estudio por nuestro Servicio de Endocrinología, por lo demás sin otra patología.

Consultó en Urgencias por malestar abdominal y epigastralgia, junto a disnea que se hizo progresiva, casi a mínimos esfuerzos, y aumento del perímetro abdominal sin edemas en miembros. En el interrogatorio no había Clínica compatible con pericarditis, cuadro catarral concomitante ni opresión precordial.

En la exploración destacaba una tensión arterial de 100/70 mm de Hg., con presión venosa elevada, unos tonos arrítmicos a 140-150 lpm con tercer tono sin soplos ni roces, crepitantes bibasales bilaterales, una hepatomegalia de 3-4 cms con reflujo hepatoyugular positivo, y no había edemas en miembros inferiores.

La analítica inicial era normal, incluyendo la CPK y posteriormente las hormonas tiroideas; las transaminasas estaban algo movilizadas con el resto de la bioquímica hepática nor-

mal. En el hemograma destacaba una anemia normocítica normocrómica con una hemoglobina de 11.4 g/dl y un hematocrito del 32%, con un tiempo de protrombina ligeramente aumentado.

En la radiografía de tórax el índice cardiotorácico era de 0.56, con los hilios pulmonares congestivos, sin otros hallazgos. (figura 1).

El electrocardiograma mostraba una fibrilación auricular rápida, con bajos voltajes, y con un bloqueo de rama derecha.

En la ecocardiografía se objetivó una miocardiopatía dilatada, con hipertrofia concéntrica discreta (septo y pared posterior de 12-13 mm), diámetro telediastólico de 58 mm y fracción de eyección del 30%. No había datos de hipertensión pulmonar.

Se anticoaguló al paciente y pensando inicialmente en una taquimiocardiopatía, intentamos cardiovertir eléctricamente la fibrilación auricular a las 72 h del ingreso (previa realización de ecocardiografía transesofágica) sin éxito. Cuando recibimos los resultados del estudio de anemia se encontró que había un patrón de sobrecarga férrica: el hierro sanguíneo era de 160 mg/dl, la transferrina era de 127 mg/dl, destacando una ferritina muy elevada (5664 m/l y un índice de saturación del 105%. El diagnóstico fue de hemocromatosis primaria y miocardiopatía dilatada secundaria. (Figura 2)

Figura 1

Figura 2

Criterios diagnósticos Hermocromatosis:

Hierro sérico elevado > 180 ng/dl
Saturación elevada de transferrina>80%
Incremento de ferritina sérica>900 ng/ml.
Aumento del Hierro urinario>9 mg/24 h.

En el estudio posterior se comprobó que la ecografía abdominal mostraba una esteatosis hepática con ascitis ligera. En la biopsia hepática había afectación típica con el diagnóstico anatomopatológico de cirrosis de la hemocromatosis (fibrosis periportal). En el estudio genético se comprobó la presencia de la mutación Histidina-63-Aspartato.

En el Estudio Hemodinámico derecho (Figura 3) no se apreció Hipertensión pulmonar tras el tratamiento previamente descrito. Presiones en Aorta 100/55 mmHg, Arteria Pulmonar 27/18 -22 mmHg, Aurícula dcha. = 16 mmHg. Capilar Pulmonar = 14 mmHg. No precisa Protocolo de Test de Vasorreactividad pulmonar.

El tratamiento inicial incluyó diuréticos, inhibidores de la ECA y anticoagulación, introduciéndose posteriormente Carvedilol a dosis bajas. Como tratamiento de la patología primaria comenzamos con flebotomías, con una evolución inicial aceptable: la ferritina disminuyó hasta 1000 m/l, y los grosores del ventrículo izquierdo disminuyeron en los controles ecocardiográficos aunque se mantenía la disfunción ventricular con una FE mantenida del 30%.

Posteriormente hubo un empeoramiento clínico con reingresos frecuentes por insuficiencia Cardíaca progresiva y Bajo Gasto severo, comprobándose el deterioro en los estudios Ecocardiográficos seriados (Figura 4) y requiriendo de inotropos intravenosos (dobutamina) a dosis bajas, por lo que se decide inclusión del paciente en programa de trasplante Cardíaco y hepático, de forma simultánea.

Figura 3

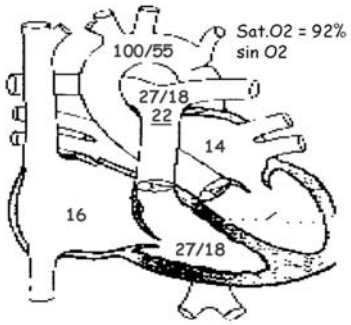
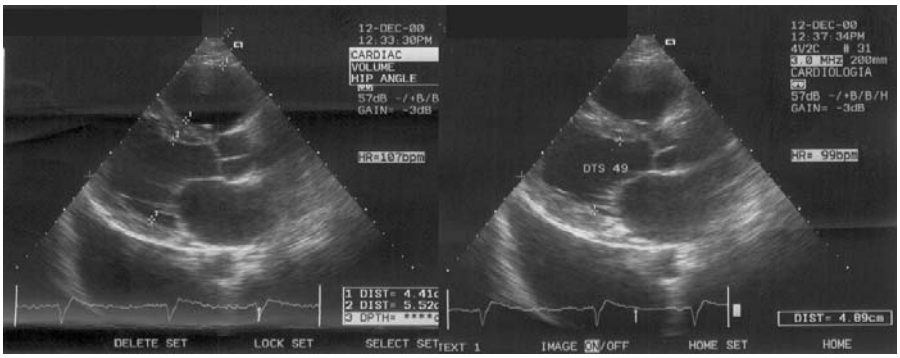


Figura 4

Ecocardiograma-doppler DTDVI=55 mm. Dilatación derecha (VD=44 mm). DTSVI=49 mm. Dilatación auricular. FA: 11%. Derrame pleural izqdo.



La Indicación de Trasplante Cardíaco electivo es Clase I debido al empeoramiento progresivo y severo sin respuesta a la terapia indicada. La indicación de Trasplante Hepático combinado se hace fundamentalmente por existir una afectación hepática irreversible, que sería una contraindicación para el Trasplante Cardíaco y una muy probable indicación de Trasplante Hepático a corto-medio plazo. Si se pospone el Trasplante Hepático se corre el riesgo de dos donantes diferentes, con cirugía de alto riesgo en paciente ya trasplantado Cardíaco, y la posibilidad de cáncer hepático muy elevada basalmente, que aumentaría tras la inmunosupresión.

La secuencia para llegar a la decisión final del trasplante combinado fue:

1: Presentación y discusión en varias Sesiones clínicas de la Unidad de Trasplantes Cardíacos, hasta llegar a la indicación.

2.- Presentación y valoración por Unidad de Trasplante Hepático hasta llegar a la indicación de Trasplante Hepático.

3.- Reuniones Cirugía Cardíaca y Hepática, Anestesia, Cuidados intensivos para planificación momento quirúrgico.

4.- Planificación de todo el proceso Médico-Quirúrgico, en Sesiones clínicas conjun-

tas de todos los Servicios implicados (Cardiología, Cirugía Trasplantes Cardíaco y Hepático, Anestesia, Cuidados intensivos de trasplantes, Medicina interna-infeccioso, Hematología, etc.) planificando desde entrada en Lista Espera, Cirugía, postoperatorio, inmunosupresión, y seguimiento a largo plazo.

Planificación Extracción Local o regional. Tiempo máximo de 2 horas incluyendo:

- clampaje aórtico y extracción cardiaca
- extracción hepática.
- preparación para el transporte.
- desplazamiento de vuelta.
- primera cardioplejia Cardíaca

Secuencia prevista

1. Salida del grupo Explantador.
   - Anestesia del receptor y canulación de las vías
   - A la confirmación de la validez órganos donantes
     - Grupo Hepático prepara disección quirúrgica
     - Grupo Cardíaco entra en circulación extracorpórea
2. Llegada de los órganos (Figura 5)
3. Grupo cardíaco-
   - Cardiectomía e Implantación injerto Cardíaco,
   - Reperfusión y Destete progresivo de Circulación extracorpórea,
   - Salida conservando cánulas en aorta y Aurícula derecha y Heparinizando
4. Grupo Hepático-
   - Hepatectomia y implantación injerto realizando suturas vasculares
   - Reperfusión hepática - Retirada de cánulas y paso a Protamina
   - Anastomosis Vías biliares
5. Cierre combinado, colocación de Drenajes
6. Traslado a UCI

El trasplante Cardíaco y hepático se llevó a cabo pocos meses después, con un donante local óptimo. Técnicamente se realizó primero el trasplante Cardíaco (técnica de Shumway), y a continuación el hepático con un Tiempo de Cirugía TOTAL de 9 horas, desde las 3,45 horas a las 24,30 horas

Líquido de preservación: Celsior

Tiempo Circulación extracorpórea: 163 minutos

Tiempo implantación Cardíaca: 95 minutos

Tiempo isquemia fría: 2, 55 minutos

Trasplante hepático con shunt portocava T-L temporal y piggy-back

Tiempo isquemia fría portal: 7 horas

Consumo hemoderivados: Sangre 4 UI, Plasma 12 UI

Drogas vasoactivas: Noradrenalina a 0,15 microg/ kg /minuto, Dopamina a 15 microg / Kg / minuto, Aleudrina a 0,2 - 0,3 microg / kg / minuto

No se presentaron complicaciones anestésicas ni quirúrgicas intraoperatorias en ambos tiempos del trasplante con una perfecta coordinación de ambos equipos.

El postoperatorio inicial cursó sin complicaciones. Se realizó tratamiento de inducción con Daclizumab y Mantenimiento con Tacrolimus + Micofenolato Mofetil + Esteroides.

En las primeras horas el enfermo presentó hipertermia de 40º C con leve repercusión hemodinámica aunque el paciente fue extubado sin problemas y no tuvo necesidad de dosis elevadas de aminas. No se apreciaron signos clínicos de rechazo Cardíaco ni hepático. El Ecocardiograma del injerto Cardíaco mostró una Función ventricular normal.

Al 4º día, se produjo un síndrome Febril con afectación inicial miocelular (empastamiento de vacío derecho, zona inguinal y glúteo), con deterioro clínico (encefalopatía multifactorial e incremento de transaminasas que condicionó la realización de ecodoppler y angiografía selectiva para descartar la presencia de complicación vascular) y hemodinámico - renal grave rápidamente progresivo, debido a una sepsis por Acinetobacter sp, que se trató adecuadamente, a pesar de lo cual condujo finalmente al fallecimiento del paciente por disfunción multiorgánica al 8º día del postoperatorio.

Discusión

La hemocromatosis Cardíaca ocurre en un 15% de los pacientes con hemocromatosis primaria. Aunque la afectación Cardíaca puede ser la primera manifestación Clínica de esta enfermedad suele conllevar la de algún otro órgano, principalmente el hígado. Es más frecuente en varones, por las pérdidas menstruales de hierro de las mujeres. Inicialmente suele presentarse como miocardiopatía restrictiva con grosor ventricular aumentado y sin dilatación ventricular, y posteriormente se presenta clínicamente como miocardiopatía dilatada. La importancia que tiene es que, en sus diferentes presentaciones (miocardiopatía restrictiva y dilatada) representa un trastorno tratable y potencialmente reversible si se trata en las primeras fases de la enfermedad.

El tratamiento inicial es el encaminado a reducir la sobrecarga de hierro del organismo, que ha demostrado la regresión de la afectación Cardíaca cuando el tratamiento se realiza en fases precoces, tanto en la hemocromatosis primaria con flebotomías periódicas, como en la secundaria a transfusiones múltiples gracias al empleo de sustancias quelantes del hierro.

Las flebotomías periódicas constituyen la opción terapéutica más efectiva y económica para movilizar y disminuir los depósitos de hierro, precisándose hasta de varios años para conseguir una depleción efectiva de los depósitos de hierro. Las sangrías suelen ser semanales de 500 ml (Equivalentes a 250 mg de hierro). Como los depósitos son de 20-40 gr.. las sangrías se deben mantener durante 2-3 años, hasta que se normalizan las cifras de ferritina y/o de saturación de transferrina. A largo plazo se realiza una sangría cada 2-3 meses manteniendo cifras de ferritina y saturación de transferrina dentro de la normalidad. El tratamiento con Desferoxamina IV es menos eficaz a las sangrías (1 gr../8 horas durante varios días y posteriormente dosis subcutáneas de manteniendo 2-3 veces

por semana), aunque constituye la única opción en los casos de hemocromatosis secundaria. A pesar de llevarse a cabo correctamente este tratamiento puede no ser suficiente, probablemente porque las lesiones celulares sean ya irreversibles. Este es el caso del paciente presentado en Caso Clínico en el cual la disfunción ventricular izquierda es progresiva independientemente de la evolución de los depósitos de hierro.

El trasplante Cardíaco aislado o combinado como en el caso actual es una alternativa para pacientes seleccionados. En la Literatura mundial hay solo casos aislados de Trasplante Combinado secundario a Hemocromatosis. En España solo se han realizado 3 Trasplantes combinados cardio-hepáticos y no hay publicado ningún caso de Trasplante combinado por Hemocromatosis. De la literatura publicada se pueden sacar estas conclusiones.

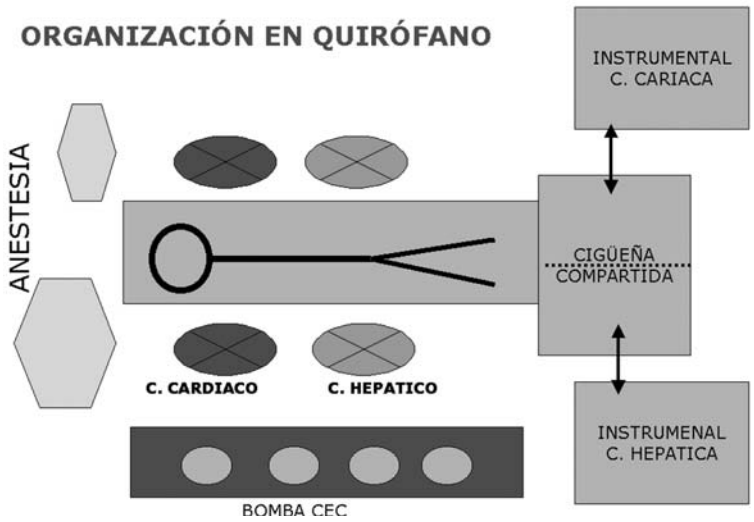
1.- No están establecidas de forma absoluta las indicaciones. En unos casos la indicación parte de la enfermedad hepática con afectación Cardíaca. En otros existe una enfermedad Cardíaca severa con o sin afectación hepática estructural pero sí metabólica que justifica el Trasplante combinado.

2.- En el postoperatorio el fallo renal precoz es la norma, así como la coagulopatía.

3.- Los regímenes de inmunosupresión no están establecidos (aunque se utilizan habitualmente los fármacos más novedosos como Daclizumab, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil), pero el rechazo de ambos órganos es infrecuente.

4.- La Supervivencia del Trasplante combinado, es similar a corto y medio plazo a la del Trasplante Cardíaco y hepático de forma aislada.

Figura 5



Inmunosupresión en trasplante Cardíaco. Protocolos en el 2002.

Ernesto Lage Gallé, Antonio Ordóñez Fernández, Rafael Hinojosa Pérez, José Miguel Cisneros Herreros, José Miguel Borrego Domínguez, Encarnación Gutiérrez Carretero, Ana Hernández Fernández, Auxiliadora Pacheco Calvente, Eduardo Martínez Morentín, Sara Ballesteros Prados.

Unidad de Trasplantes Cardíacos. Servicios de Cardiología, Cirugía Cardiaca, Cuidados Intensivos e Infeccioso.

Desde la introducción de la Ciclosporina y los anticuerpos monoclonales (OKT3) en los años 80, se han continuado buscando nuevos inmunosupresores, con el objetivo básico de prevenir los rechazos agudos, minimizando el riesgo de infecciones y manteniendo durante largos años la viabilidad del Corazón trasplantado. (Figura I) Durante la última década, se han desarrollado nuevos inmunosupresores (Ciclosporina en microemulsión, Micofenolato Mofetil, Tacrolimus, Rapamicina, Anticuerpos Monoclonales Basiliximab y Daclizumab). Aunque se tiene experiencia en el trasplante de otros órganos sólidos, en el trasplante Cardíaco se están autorizando solo en los últimos años y algunos están aun pendiente de aprobación y/o en fase de investigación Clínica.

Figura 1

Inmunosupresores utilizados en el Trasplante Cardíaco

- *Inhibidores de la Calcineurina*
  - *Ciclosporina*
  - *Tacrolimus*
- *Corticosteroides*
  - *Prednisona, Deflazacort*
  - *Metilprednisolona*
- *Antiproliferativos inhibidores síntesis de purinas*
  - *Azatioprina*
  - *Micofenolato mofetil*
- *Anticuerpos antilinfocitarios*
  - *Monoclonales: OKT3*
- *Anticuerpos antireceptor de interleucina2*
  - *Basiliximab*
  - *Daclizumab*

En general las acciones y los lugares de actuación de estos nuevos fármacos son bastante parecidos a los fármacos ya existentes, y se ha prestado interés en desarrollar las pro-

piedades que aumentan la eficacia inmunosupresora a la vez que disminuyen los efectos secundarios que a largo plazo limitan la supervivencia como la Insuficiencia renal, Hipertensión Arterial, Hiperlipemia, Hiperuricemia, Hiperglucemia, etc.

Lo ideal sería tener inmunosupresores específicos que impidieran el rechazo de cada órgano trasplantado, pero hasta que esto ocurra todos los inmunosupresores actuales bloquean todas las respuestas inmunes del organismo y ello condiciona que junto a los efectos favorables tengamos otros efectos indeseables como favorecer la aparición de infecciones y tumores. Por ello, uno de los problemas actuales con estos nuevos inmunosupresores es la posibilidad de sobreinmunosupresión con ausencia de rechazos pero con riesgo muy elevado de infecciones de corto plazo y tumores a medio-largo plazo.

La buena práctica médica consiste en mantener permanentemente un perfecto equilibrio estableciendo un régimen de inmunosupresión con la potencia suficiente para evitar el rechazo pero manteniendo una respuesta aceptable contra las infecciones o tumores.

El tratamiento inmunosupresor continua siendo un "arte". La mayoría de las drogas se administran según el peso de cada paciente y con ajustes periódicos según los niveles o concentraciones en sangre. En primer lugar no hay una unanimidad respecto a las dosis y menos con respecto a la determinación de niveles en sangre, existiendo actualmente una disparidad de criterios y nuevas investigaciones para determinar el momento más adecuado para medir estos niveles. Por otro lado sabemos que existen diferentes "ventanas" de cada fármaco entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica, estando muchas veces muy juntas ambas dosis, y con importantes variaciones en cada paciente según sus características individuales. Estas características personales además se modifican según los fármacos administrados de forma concomitante, variaciones del peso, patología asociada, etc.

El riesgo de rechazo no es similar en todos los pacientes y en el trasplante Cardíaco dado que el grado de compatibilidad HLA, no se utiliza e incluso se desconoce en muchos casos, es muy difícil predecir el riesgo de rechazo de cada paciente. Sabemos que este riesgo es mayor en los primeros meses del trasplante y disminuye con el tiempo estableciéndose cierto nivel de "tolerancia", por lo cual la inmunosupresión debe ser más agresiva al inicio e ir disminuyendo paulatinamente la agresividad del tratamiento según los rechazos que presente el paciente, el grado de las biopsias periódicas, la evolución Clínica del injerto, los efectos secundarios de la medicación, las infecciones, y las características individuales de cada paciente (p.ej: mayor riesgo rechazo en mujer joven).

En la terapia de mantenimiento hemos seguido en estos años la práctica de asociar varios fármacos que actúan a distintos niveles con lo que se potencia el efecto final inmunosupresor. Además damos dosis bajas de cada uno de ellos con lo que minimizamos los efectos secundarios de cada fármaco aislado.

Podemos estratificar el tratamiento inmunosupresor en tres fases diferentes:

1.- Fase de inducción

2.- Fase de mantenimiento crónico

3.- Tratamiento de los episodios de rechazo agudo

Inmunosupresión en la fase de inducción:

Es la primera fase del trasplante cuando la respuesta inmune es máxima y cuando se pro-

ducen la mayoría de los rechazos. Es en este período cuando se precisa una mayor inmunosupresión.

En algunos centros se utilizan en esta fase los mismos fármacos de la fase de mantenimiento a dosis más altas, y progresivamente se va disminuyendo la dosis conforme va disminuyendo el riesgo de rechazos. En nuestro Centro al igual que la mayoría de centros de Trasplante Cardíaco utilizamos algunos fármacos específicos con efecto inmunosupresor rápido y potente, logrando un bloqueo inmunológico en estos primeros días. Habitualmente hemos utilizado anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (Muromonab CD3/OKT3) y recientemente estamos realizando ensayos clínicos con otros anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados.

Las ventajas de utilizar agentes citolíticos es que eliminan transitoriamente los linfocitos CD-3 del receptor evitando el reconocimiento y la exposición a los antígenos transferidos por el donante con el injerto y que son pasajeros. Evitan el rechazo en estos primeros días y se puede retrasar el uso de los calcineurínicos (Ciclosporina o Tacrolimus) que son nefrotóxicos y se deben evitar en esta fase cuando suele existir un fallo ventricular derecho con disminución del flujo renal. De todas formas no existe acuerdo generalizado sobre la necesidad del tratamiento citolítico de inducción y no parece influir en la supervivencia a largo plazo, quizás las diferencias más destacables es que los Centros que utilizan terapia de inducción se retrasa la aparición del primer episodio de rechazo y también que aumentamos las infecciones por gérmenes oportunistas.

En nuestro protocolo actual utilizamos el anticuerpo Monoclonal anti-CD3, OKT3 ORTHOCLONE. La dosis que damos es de 2,5-5mg/IV/día asociando otros fármacos para disminuir estos efectos secundarios como AAS, paracetamol, corticosteroides, Omeprazol, antihistamínicos, etc. Se utiliza el OKT-3 unos 7 días hasta que el paciente este estable, sin drogas vasoactivas, con buena función renal (creatinina $<$ 1,5 mg y buena diuresis sin altas dosis furosemida), sin alteraciones metabólicas (hiperglucemia descontrolada) y sin fallo ventricular derecho grave.

Los efectos secundarios son importantes se dan al administrar las primeras dosis y sucede precozmente. Destaca el síndrome de liberación de Citocinas con fiebre, escalofríos, temblor, dolor abdominal, vómitos, diarreas, prurito, erupciones, e incluso edema de pulmón no cardiogénico y Shock. Con este fármacos a los diez a catorce días de tratamiento se producen anticuerpos contra el fármaco que producen una perdida de su eficacia. Otro problema es que aumenta la incidencia de infecciones (Citomegalovirus) y según las dosis pudiera aumentar también la incidencia de linfomas.

Actualmente hay otros Inmunosupresores de la fase de inducción que son un avance con respecto a los anticuerpos monoclonales como el OKT-3 de ratón. Estamos actualmente realizando ensayos clínicos con los nuevos anticuerpos monoclonales, Basiliximab. (SIMULET) que es un anticuerpo quimérico con una estructura combinada de ratón-humano y el Daclizumab (ZENAPAX) que se trata de un anticuerpo "humanizado" obtenido mediante ingeniería genética. Una parte de la globulina, que engloba el sitio de unión específico con el receptor de Interleucina-2, es de origen murino, mientras que el resto de la globulina es de origen humano lo que evita la aparición de anticuerpos contra la globulina cuando se administran al hombre. Debido a ello el efecto se mantiene durante varias semanas y además están prácticamente exentos de efectos secundarios.

Ambos Anticuerpos mixtos murino-humanos (Basiliximab-Quimérico y Daclizumab-Humanizado) mejoran al OKT3, ofreciendo gran seguridad, con amplia eficacia y mejorando llamativamente la tolerabilidad. Son muy parecidos en los estudios publicados y se diferencian fundamentalmente en las pautas y dosis de administración.

La eficacia en nuestra población está aún pendiente de la finalización de los ensayos clínicos en marcha, pero en los estudios ya publicados, independientemente de las ventajas señaladas previamente, parece haber una reducción significativa del número de rechazos y un retraso en la aparición del primer episodio de rechazo agudo.

Inmunosupresión de mantenimiento

En el tratamiento crónico del trasplantado de corazón utilizamos una combinación de inmunosupresores que mantengan un efecto favorable sobre la viabilidad del injerto con ausencia de rechazos significativos con lo cual además de mejorar la supervivencia logramos disminuir el rechazo crónico o enfermedad vascular del injerto. Se utilizan combinaciones de fármacos para obtener un efecto inmunosupresor global potente al actuar a varios niveles a la vez y con dosis bajas de cada uno de ellos para tener pocos efectos secundarios.

En la mayoría de los regímenes se asocia un esteroide a dosis bajas con un Inhibidor de la calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus) y un agente antiproliferativo (Azatioprina o Micofenolato Mofetil)

La intensidad de la inmunosupresión y el tipo de fármaco a utilizar en cada paciente no está aún determinada. En el protocolo básico actual y dado que aún no existe una aprobación para el Tacrolimus, utilizamos a la Ciclosporina como fármaco de primera intención y el Tacrolimus queda relegado para los pacientes que presentan intolerancia o efectos secundarios a la Ciclosporina. También hemos utilizado la alternativa del Tacrolimus como terapia de rescate, con buenos resultados en casos de rechazos repetidos a pesar del tratamiento con esteroides.

En el futuro está por determinar la pauta de elección que dependerá en gran parte del resultado de los ensayos clínicos en marcha comparando Ciclosporina con Tacrolimus y valorando los rechazos agudos, supervivencia, efectos secundarios, etc. Están publicados estudios que demuestran una eficacia similar en la disminución de la incidencia de rechazos y en la supervivencia. La diferencia probablemente estará en la eficacia con las asociaciones a los otros inmunodepresores y en los efectos secundarios . Con respecto a los factores de riesgo coronario, dato muy importante a valorar en el trasplante Cardíaco, el Tacrolimus en general presenta menos Hipertensión y menos Dislipemia, pero es mas diabetógeno que la Ciclosporina.

Inhibidores de la Calcineurina

Ciclosporina

Se administra por vía oral (Sandimmun Neoral 25-50 y 100 mg) a dosis inicial de 6-8 mg/Kg/día, pero la absorción es muy variable así como la eliminación hepática, con grandes variaciones inter e intraindividuales, debiéndose ajustar la dosis según los niveles en sangre.

Nosotros habitualmente comenzamos con tratamiento oral al 2-4 día estando el paciente estable, sin drogas vasoactivas, con Creatinina < 2,6mg/dl, sin alteraciones metabólicas severas y sin fallo derecho severo. Si existen estas condiciones se mantiene al paciente con OKT3 y se retrasa el Inicio de la Ciclosporina.

La dosis diaria se reparte en dos tomas y se ajunta según niveles.

Se deben mantener niveles en : . . . . .1-4 semanas de 250-400 ng/ml

. . . . . .1-6 mes de 200-350 ng/ml

. . . . . .7-12 meses de 100-300 ng/ml

. . . . . .posterior al año de 150-100 ng/ml

Estos son los niveles Co, Cmin o nivel "valle" del fármaco, pero actualmente estamos midiendo también los niveles "pico" a las dos horas de la ingesta del fármaco. Estos niveles C2 o Cmax, parecen relacionarse mejor con la eficacia del fármaco. Aún no están ajustadas en el trasplante cardíaco cuáles son los niveles óptimos C2, pero hasta no tener resultados de ensayos clínicos al efecto estamos trabajando con estos niveles

Niveles en: . . . . . .1-4 semanas de 1,700-2100 ng

. . . . . .1-6 mes de 1200-1500 ng

. . . . . .7-12 meses 800-1000

. . . . . .posterior al año de 800

Además las dosis se ajustan según los rechazos, efectos secundarios, aparición de infecciones, alteraciones metabólicas, etc.

Tacrolimus

El Tacrolimus o FK506 (Prograf 1-5 mg) es un macrólido con mecanismo de acción muy parecido a la Ciclosporina y también con una farmacocinética poco predecible con grandes variaciones inter e intraindividuales. Su nivel en sangre varía según la absorción oral (ingesta con alimentos reduce su absorción), metabolismo hepático (No asociar a medicamentos que se metabolizan a traves de los mismos sistemas enzimáticos, citocromo P450 CYP450-3A4 y CYP450-2C9), cifras de hematíes y proteínas en plasma, etc.

Se puede comenzar la administración a las 48-72 horas del trasplante y una vez realizada la terapia de inducción. (Si la función renal no es adecuada con Creatinina >2,5 mg, se retrasa el comienzo del tratamiento)

Inicialmente la dosis se ajusta según el peso. (La dosis media actual inicial para pacientes que reciben terapia de inducción con anticuerpos Monoclonales mixtos es de 0,075-0,10 mgr/Kg/día dividido en dos dosis). En pacientes sin terapia de inducción "agresiva" la dosis puede ser mayor.

Posteriormente la dosis se ajusta según los niveles "valle" del fármaco que se corresponden bien con las dosis optimas sin necesidad de hacer niveles pico o máximos. Con tratamiento de inducción de Daclixumab los niveles durante el primer año se mantienen

entre 8-10ng/ml. La dosis no debe exceder los 0,4 mg/kg/día.

Los niveles habituales y los que mantenemos en el tratamiento estándar de inducción con OKT3 es de

-Hasta los 3 meses niveles 15-20 ng/ml

-De 3-6 meses niveles de 10-15 ng

-De 6 meses a 1 año 5-10 ng/ml

-Posteriormente al año de 5 ng/ml según los niveles previos de rechazos

La incidencia de rechazo es similar a la CsA. Es menos frecuente la Hipertensión y la Hiperlipemia, pero algo mas frecuente la hiperglicemia. El hirsutismo y la hiperplasia gingival no se producen, en cambio a veces produce Alopecia. En asociación con el Micofenolato Mofetil se ha apreciado que aumenta los niveles de sus metabolitos, comparándolo con la Ciclosporina, por lo cual la asociación de Micofenolato Mofetil+Tacrolimus se podrían disminuir dosis de Micofenolato. Para pasar de Ciclosporina a Tacrolimus se recomienda suspender tratamiento 12-24 horas con una relación aproximada de 40:1.

Agentes Antiproliferativos

Micofenolato Mofetil

Comercializado como Cell-Cept de 250 y 500 mg, ha venido a sustituir a la Azatioprina en el protocolo básico de nuestro Centro debido a los ensayos clínicos que han demostrado una reducción significativa del número y severidad de los rechazos, con aumento de la supervivencia e incluso es posible obtener una disminución del rechazo crónico o retrasar la enfermedad vascular del injerto.

Se inicia con 1 gr.. al día y a los 3-4 días se puede subir hasta 2-3 gr.. al día. La dosis habitual es de 2 gr./día dividido en dos dosis. Se ajusta posteriormente la dosis según la toxicidad medular y los efectos secundarios gastrointestinales o la aparición de infecciones (Citomegalovirus). En caso de Leucopenia ligera se puede disminuir la dosis y si la Leucopenia es marcada se suspende el fármaco y se reintroduce a los 10-15 días a una dosis menor, valorando la mielosupresión regularmente. En caso de molestias digestivas (diarreas) se puede repartir la misma dosis en tres tomas y si persisten las molestias gastrointestinales se puede reducir dosis durante 4 días. Cuando aparecen infecciones como las producidas por el Citomegalovirus se debe reducir dosis según la agresividad de la infección y el grado de rechazo que presente el paciente.

Es posible medir niveles de ácido micofenólico pero orienta poco al tratamiento por su variabilidad individual. Lo normal son niveles de 2-5 ng a las 4 horas de tomar el fármaco y se deben mantener niveles de 2,5-4 ng/ml hasta los 6 meses y 1,5-2,5 ng/ml después de los 6 meses.

Actualmente todos los ensayos clínicos y el protocolo base usan el MMF asociado a los otros fármacos de mantenimiento y solo se utiliza la Azatioprina en los pacientes trasplantados antes de 1999 que no han sido reconvertidos por algún motivo.

Azatioprina

Comercializado como (Imurel comprimidos de 50 mg), se ha utilizado durante años a

dosis media es de 2-4 mg/Kg/día divididos en dos tomas, y se debe ir ajustado dosis según los grados de rechazo y la Toxicidad Medular.

Rapamicina

En un nuevo agente inmunosupresor (macrólido) con la diferencia a los previos de que estos solo inhiben la proliferación de células T activadas por la interleucina-2, mientras la Rapamicina inhibe la proliferación de factores de crecimiento en general actuando sobre células hematopoyéticas y no hematopoyéticas incluidas las células musculares lisas y por ello con probable prevención del rechazo crónico. Otra posible ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad. En contra tiene un problema importante y es que produce hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia significativas. En nuestro Centro aún no nos hemos planteado realizar ensayos clínicos con este fármaco hasta no conocer mas experiencias de trasplantados de otros órganos sólidos.

Corticosteroides

Son antiinflamatorios inespecíficos, y que están como el tercer fármaco en la tríada del tratamiento de mantenimiento. A dosis altas se emplean en las fases de inducción y en los Rechazos agudos, y a dosis bajas se emplean en la mayoría de los regímenes de mantenimiento. El problema es que a largo plazo tienen multitud de efectos secundarios como: Hiperglucemia, Obesidad, hiperlipemia, atrofia subcutánea, estrías, equimosis, acné, hirsutismo, Osteoporosis, necrosis aséptica, Miopatias, Cataratas, Glaucoma, Hipertensión, Amenorrea con supresión del eje hipotalamo-hipofisario-suprarrenal, Urticaria, anafilaxia, desordenes psíquicos, etc.

Debido a todos estos efectos secundarios en muchos protocolos se plantea la suspensión de estos fármacos a partir de los 6-8 meses del trasplante. En estos protocolos habitualmente se suspende los esteroides en pacientes con una historia de rechazos muy favorable y con otros fármacos concomitantes potentes nuevos como el MMF. El problema no está resuelto pues no conocemos si la suspensión va a provocar un aumento de los rechazos agudos y del rechazo crónico. En nuestro Centro mantenemos habitualmente el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de esteroides y solo se suspenden cuando los efectos secundarios son significativos, la historia de rechazos en las biopsias es favorable, y cuando utilizamos concomitantemente fármacos potentes, como asociaciones a dosis adecuadas de Ciclosporina 0 Tacrolimus con Micofenolato..

Actualmente estamos realizando un ensayo clínico con Inducción de Daclizumab y Mantenimiento de Tacrolimus + Micofenolato Mofetil con suspensión precoz de Esteroides.

Tratamiento del rechazo agudo:

Actualmente con las nuevas pautas inmunosupresores ha disminuido la incidencia y severidad de los rechazos agudos. De todas formas los rechazos agudos precoces y tardíos siguen apareciendo e independientemente de la posible mortalidad aguda de estos rechazos, sabemos que los rechazos agudos condicionan en gran parte la supervivencia a largo plazo y la aparición de la enfermedad vascular del injerto.

Por todo ello es importante evitar y tratar precozmente los rechazos agudos. (Figura 2) Las pautas están bastante estandarizadas y son las que vemos en las figuras 3 y 4.

Figura 2

Diagnóstico de rechazo agudo

- *Biopsias de grado igual o superior a 3 según ISHLT*
- *Compromiso hemodinámico:*
  - *PCP > 20 mmHg. o un aumento 25% de la presión basal*
  - *Ind. Cardíaco < 2 l/min/m^2 o disminución 25% del nivel basal.*
  - *FE < 30% o una disminución 25% de su valor basal.*
  - *Fr. acortamiento < 20% o una disminución 25% del nivel basal.*
  - *Aparición de un tercer ruido Cardíaco.*
  - *Caida de la Presión arterial sistólica mayor de 20 mmHg.*

Figura 3

Tratamiento del rechazo

- *Grado 1A - 1B.- Rechazo agudo leve*
  - *Optimización del tratamiento*
- *Grado 2 - 3A.- Rechazo agudo MODERADO*
  - *Optimización del tratamiento*
  - *Aumento dosis de corticoides*
  - *Acortamiento intervalo entre biopsias*
- *Grado 3B - 4.- Rechazo agudo severo*
  - *Dosis altas de corticoides*
  - *Agentes linfocitolíticos (Atc Monoclonales OKT3 u otros)*
  - *Otras técnicas (Metotrexato, Ciclofosfamida, plasmaféresis, etc.)*
  - *Biopsia a los 4 - 7 días.*

En rechazos ligeros sin repercusión hemodinámica se optimiza la dosis de los fármacos. En el rechazo moderado 3A , si no existe afectación hemodinámica damos solo Esteroides. Dosis IV altas (500-250 mg Metilprednisolona, 3 días) en los tres primeros meses y posteriormente a estos tres primeros meses damos dosis orales (Deflazacort 120mg/día durante tres días con descenso progresivo). En el rechazo Grave (3A con compromiso hemodinámico, 3B o 4), el tratamiento consiste en dosis altas IV de esteroides asociado a Anticuerpos monoclonales.

Inmunosupresión en el 2002

A corto plazo la tendencia es a individualizar bien los tratamientos, ajustando mejor la potencia inmunosupresora para evitar tanto el rechazo como la sobreinmunosupresión, a la vez que se buscan las asociaciones más eficaces y con menos efectos secundarios para cada paciente.

En vez de utilizar un único protocolo para todos los pacientes podremos utilizar en la fase de Inducción los nuevos Anticuerpos monoclonales, Basiliximab o Daclizumab, según los resultados de los estudios actualmente en marcha en nuestra Unidad y otros

Hospitales.

Con respecto a la "tríada" de mantenimiento se podrá elegir entre Ciclosporina y Tacrolimus, según las características del paciente (por ejemplo en diabéticos sería preferible utilizar Ciclosporina y en Hipertensos, o Hiperlipémicos, sería preferible el Tacrolimus). También habrá más conversiones de Ciclosporina a Tacrolimus y al contrario cuando los pacientes presenten rechazos o intolerancia a algunos de los fármacos iniciales.

Los Corticosteroides probablemente se podrán reducir o suspender en la mayoría de los pacientes a los pocos meses de tratamiento.

Y con respecto a los agentes antiproliferativos parece que el Micofenolato Mofetil ha demostrado la superioridad con respecto a la Azatioprina, pero está por ver los resultados de los estudios con Rapamicina o Everolimus (derivado de la Rapamicina).

Figura 4: Tratamiento rechazo agudo

Grado Biopsia	Sin Afectación Hemodinámica	Afectación Hemodinámica Moderada	Afectación Hemodinámica Severa (Requiere Inotropos)
0 1 A 1 B	Prednisona 2 mg/Kg/día/ 3 días (Grado1B solo)	Prednisona 2 mg/Kg/día/ 3 días (Grado1B solo)	Corticoides IV 1 gr/día / 3 días + OKT3 opcional
2	Prednisona 2 mg/Kg/día/ 3 días	Corticoides IV 1 gr/día/ 3 días	Corticoides IV 1 gr/día/ 3 días + OKT3 opcional
3 A 3 B	Prednisona 2 mg/Kg/día/ 3 días o Corticoides IV, ½ gr/día/ 3 días	Corticoides IV 1 gr/día/ 3 días	Corticoides IV 1 gr/día/ 3 días + OKT3 5 mg/día por 7-14 días
4	Corticoides IV 1 gr/día/ 3 días + OKT3 5 mg/día por 7-14 días	Corticoides IV 1 gr/día/ 3 días + OKT3 5 mg/día por 7-14 días	Corticoides IV 1 gr/día/ 3 días + OKT3 5 mg/día por 7-14 días

Trasplante hepático de donante vivo

Angel Bernardos Rodríguez
Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplantes.

Desde 1.995, han sido muchos los países y centros hospitalarios que han puesto en marcha un programa de trasplante hepático de donante vivo para adultos; en España ha sido el hospital Clínico de Barcelona, el que hizo el primer trasplante de esta naturaleza y en este momento son muchos los grupos de T.O.H que están interesados en incorporar este tipo de donante a su programa de trasplante hepático.

El trasplante hepático con donante vivo fue conocido desde un principio como una alternativa válida para el trasplante hepático de niños. Actualmente este procedimiento, después de los resultados obtenidos en Japón, se ha extendido de una manera extraordinariamente rápida entre los paises occidentales como un proceder a aplicar en los pacientes adultos. Un dato que no podemos pasar por alto, es el progresivo aumento del número de receptores para trasplante hepático que tenemos en estos momentos en España, aún a pesar de que el número de donantes continúa creciendo cada año y somos la nación con mayor número de donaciones (33/pm). Actualmente tenemos la impresión de que la posibilidad de crecimiento en las donaciones tenidas en España, está llegando a su techo, con lo que el problema de aumentar la fuente de donantes es una necesidad imperiosa que se mostrará a muy corto plazo entre nosotros. Por ello, hoy en día, cualquier método que aporte un número, aunque mínimo de donantes, debe ser tenido en cuenta y examinado con escrupulosa meticulosidad para validar tal procedimiento, no vaya a ser que con el fin de aumentar las fuentes de donantes caigamos en problemas que, desde el punto de vista ético y moral, sean totalmente rechazables.

Es necesario consultar y comparar los resultados habidos con el donante vivo/cadáver en adultos y niños, para poder tener un punto de referencia y poder comparar los riesgos beneficios que se pueden derivar de este procedimiento. Indudablemente este proceder reúne mas garantías de éxito si es realizado por un equipo quirúrgico experimentado que por aquel que posee escasa experiencia.. Da la impresión de que este tipo de trasplante se esta expandiendo de una forma extraordinariamente rápida y por ello todos los argumentos éticos, legales y de control deben de ponerse en marcha con suma rapidez.

El primer trasplante de donante vivo en el área occidental tuvo lugar en Chicago en abril del año 1991 en un caso de Urgencia. Hasta el día de hoy, muchos grupos han expuesto su experiencia con este procedimiento empleado en los adultos. A pesar de ello son muchos los aspectos que permanecen poco claros; el primero de ellos es el no estar de acuerdo en cual es la técnica más eficaz y que proporciona mayor seguridad para el donante con buenos resultados para el receptor; el segundo, son las indicaciones, que no están suficientemente claras o protocolizadas; el tercero ha sido la proliferación de variables para la fácil aprobación del proceso. La rápida proliferación de este proceder, parece alarmante por la innovación y la operación no protocolizada, que coloca a dos

personas, una de las cuáles esta sana, ante un evidente riesgo. Actualmente se acepta como riesgo de muerte en el donante, la cifra de 0,9%.

Ante esto, es necesario hacerse la siguiente pregunta. ¿Es preciso este tipo de trasplante hepático en el paciente adulto?.

Parecerá ilógico, que en el país del mundo con mas alta tasa de donación, 33 por millón de población, frente a EE.UU, 22 p.m y a Europa con 15 p.m. nos estemos planteando este modelo de trasplante donde se precisa para su desarrollo el someter a una persona completamente sana a un riesgo. El problema de todo esto reside en el dato, que nos suministran las listas de espera de pacientes pendientes de recibir un hígado; pues si es cierto el dato de crecimiento sostenido del número de trasplantes hepáticos que se realizan cada año en España; no es menos cierto que el número de pacientes que se incluyen en las listas de espera, es cada año más numeroso, con lo que se precisa de una manera ineludible la búsqueda continua de nuevas fuentes de donantes.

Mientras exista mortalidad en lista de espera, es necesario no cesar en la búsqueda incesante de nuevas fuentes de donantes, asi como también sera preciso entender la optimización de otras fuentes, actualmente poco desarrolladas (donante compartido). Quizás con la introducción del donante vivo en el trasplante hepático, estemos ante lo que pudiéramos llamar la globalización del donante.

Ante esta visión que parece poderse explicar y entender con poca dificultad, es necesario extremar las medidas de control, éticas, morales, de riesgos y beneficios, de mejores o peores resultados.

El talón de Aquiles de este proceder se deriva de los riesgos a los que se somete al donante, y estos son difíciles de cuantificar. El procedimiento para la evaluación de los donantes no es uniforme entre todos los grupos, y mientras unos grupos precisan un angiograma mesentérico y biopsia hepática, otros no precisan de estos estudios; también existe diferencia en la técnica quirúrgica entre unos grupos y otros y mientras algunos realizan una hepatectomía derecha extirpando un 60% del tejido hepático, otros realizan una hepatectomia derecha ampliada, movilizando un 70% de masa hepática. En relación con este aspecto, no parece existir una relación directa entre masa de tejido hepático y grado de funcionalidad del mismo. En cuanto a los tiempos y los momentos de la técnica en si, la diferencia entre unos grupos y otros es grande. Es por todo ello, por la falta de uniformidad en estos procederes, por lo que resulta extremadamente difícil la evaluación de este procedimiento de trasplante hepático y así poder asegurar a que se le puede atribuir la morbi-mortalidad del proceder.

La morbilidad atribuida a la Cirugía en el donante se eleva en algunos casos hasta el 50%, incluyendo en esta cifra la infección de la herida, lesiones del plexo braquial, trombosis portal, insuficiencia hepática en el postoperatorio, llegando en algún caso en las hepatectomías ampliadas a la muerte intraoperatoria (0,9%).

Los beneficios que el donante obtiene en un proceder de esta naturaleza son exclusivamente psicológicos.

Con respecto al receptor, los riesgos son por un lado los propios de cualquier trasplante hepático, mas los derivados de una hepatectomía (superficie de corte, fístula biliar, infecciones e insuficiencia hepática); los refinamientos técnicos han disminuido alguno de

estos problemas. El trasplante de donante vivo esta expuesto a un mayor porcentaje de mortalidad y este porcentaje es inversamente proporcional a la experiencia del equipo quirúrgico.

Por otro lado los beneficios que el receptor obtiene, son evidentes en caso de que el resultado sea positivo. La calidad del injerto y los tiempos de isquemia son extraordinariamente mejores que los referentes al donante cadáver, pero subyace la incógnita de si la masa hepática trasplantada sera suficiente o insuficiente para soportar un postoperatorio con éxito.

Hay que valorar en conjunto los beneficios y los riesgos de ambas partes, donante y receptor. En este proceder se implican numerosas variables, que hacen que la evaluación total de este tratamiento sea extremadamente difícil. En todo este campo hay situaciones en las que la indicación para un trasplante de este tipo, puede rozar los limites de una indicación correcta; por ello, la indicación para un trasplante de donante vivo debe ser exactamente igual que para un donante cadáver y el enfermo debe ser incluido en lista nacional, al igual que los otras enfermos que acudirán a un trasplante de donante cadáver.

Los componentes legales de un trasplante de donante vivo deben ser extremadamente escrupulosos y la información al paciente debe ser amplia, explícita y clara de tal manera que el consentimiento informado del receptor y del donante sean rotundos y sin lugar a la duda.

Recapitulando podemos decir que la mortalidad en el donante es de un 0,9%, las complicaciones se dan en un 18,2% y que la insuficiencia hepática postcirugía se observa en un 7,6%. Los registros habidos del receptor nos hablan de una supervivencia al año del 75% y a los 8 años de un 68%; cifras estas que se pueden equiparar con las obtenidas con el trasplante de donante cadáver.

A modo de resumen podríamos decir que los pacientes candidatos a trasplante hepático y que pueden acceder a un trasplante de donante vivo deben de ser incluidos en la misma lista nacional de donante cadáver. La seguridad de ambos, donante y receptor, deben ser aseguradas al máximo, balanceando escrupulosamente el riesgo y el beneficio para ambos. Los hospitales y sus equipos quirúrgicos, que aspiren a realizar este tipo de trasplante, deben ser seleccionados con las máximas garantías posibles. Los datos publicados hasta el momento reflejan unos resultados superponibles a los obtenidos con donante cadáver. Es una nueve fuente de donantes que proporcionaría un aumento en los trasplantes, contribuyendo de este modo a disminuir los porcentajes actuales (7,6%) de muerte en lista de espera.

Disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático.

Rafael Hinojosa Pérez, Angel Herruzo Áviles, Juan Serrano Díez-Canedo, Rosario Amaya López, José Pérez Bernal, Felipe Pareja Ciuró, Miguel Angel Gómez Bravo, Mª Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Aunión, Inmaculada García González; Francisco Gavilán Carrasco, José Manuel Sousa Martín, Elías Cañas García-Otero y Angel Bernardos Rodríguez.

Unidad de Trasplantes de U.C.I. Unidad de Trasplante Hepático

La gran variabilidad en el comportamiento funcional del injerto es una de las situaciones más frustrantes y desconocida en el mundo del trasplante porque es imprevisible y por las repercusiones que tiene en el pronóstico vital.

Definición

Con el término de disfunción primaria del injerto nos referimos a la presencia de insuficiencia hepática en el postoperatorio inmediato del trasplante (primera semana) sin que sea mediada por mecanismos inmunes, vasculares o complicaciones biliares.

Los diferentes grados de disfunción han dado lugar al empleo de diversos términos descriptivos y clasificaciones. De forma genérica denominamos

No Función Primaria del Injerto a la insuficiencia hepática con escasa reserva funcional para mantener vivo al enfermo y por tanto, requiere retrasplante urgente.

Pobre Función del Injerto si logra mantener una función suficiente para evitar la muerte del paciente.

Qué parámetros utilizamos para definirlo? No existe una definición aceptada porque no existen parámetros con la suficiente especificidad para establecer un valor umbral a partir del cual podemos hablar de disfunción primaria del injerto, en gran parte motivado por la complejidad funcional del hígado y su gran reserva funcional y regenerativa.

Tabla 1.Clasificación de González F.X. Hepatology 1994,20;565. Para establecer el diagnóstico y la severidad. Se basa en la existencia de lesión (transaminasas), la alteración de la función de secreción (producción de bilis diaria) y la función metabólica (tiempo de protrombina). No es la única clasificación publicada y tampoco es ampliamente aceptada, pero creemos que es orientativa.

Incidencia

Muy variable (0,6 - 22%) por la falta de acuerdo sobre su definición. Siendo lo habitual entre un 2 -10%. Probablemente, su incidencia sea mas alta de lo que en principio es

conocida (muchos fracasos multiorgánicos o sepsis son consecuencia de una mala función del injerto no reconocida).

¿Impacto pronóstico ?. Es la principal causa de muerte o retrasplante en el período precoz (10-30%) del postoperatorio y no únicamente afecta la supervivencia del injerto y paciente a corto plazo sino que también influye en el pronóstico a largo plazo.

Existe alguna evidencia de su asociación con la aparición de rechazo celular agudo precoz. Y además, incrementa la estancia hospitalaria y el costo total del trasplante.

Tabla 1

Parámetros en las primeras 72 horas	Valor asignado
GPT < 1000	1
GPT 1000 - 2500	2
GPT > 2500	3
Excreción de bilis < 40 ml al día	1
Excreción de bilis 40 - 100 ml al día	2
Excreción de bilis > 100 ml al día	3
TP > 60 %	1
TP > 60 % recibiendo plasma fresco	2
TP < 60 % recibiendo plasma fresco	3
Disfunción severa	7 – 9
Disfunción moderada	5 – 6
Buena función del injerto	3 - 4

Etiología

La etiología no es conocida aunque sabemos que hay ciertas situaciones en las que aparece con mayor frecuencia. Es un evento de origen multifactorial:

A) FACTORES RELACIONADOS CON EL DONANTE:

Aunque muchos factores relacionados con el donante pueden contribuir a la aparición de disfunción del injerto, es improbable que puedan explicar todos los casos y éstos llegan a ser importantes cuando se relacionan con otras circunstancias.

La edad del donante. Se sabe que el hígado aunque no es inmune a los cambios relacionados con los años, no parece sufrir una degeneración senil de la importancia del corazón o riñón. La masa hepática se reduce, cambia de coloración poniéndose más oscuro por deposición de lipofuscina, disminuye algo el flujo sanguíneo, la cápsula desarrolla un espesamiento fibroso y la aterosclerosis raramente afecta el tronco celiaco y arterias hepáticas en cantidad significativa para ser motivo de contraindicación. Asimismo, mantiene una buena reserva funcional y la capacidad de regeneración gracias a su doble suplencia circulatoria (vena porta y arteria hepática).

No existen razones científicas para rechazar un órgano basado únicamente en la edad porque la DPI no se correlaciona directamente con este factor. Sin embargo, hay autores que no están de acuerdo con esta visión y piensan que sólo se debe aceptar un órgano "viejo" en circunstancias muy especiales. Evidentemente, seria erróneo concluir que la edad no influye en el pronóstico del trasplante porque parece que puede contribuir al establecimiento de disfunción como un factor de riesgo relativo (el órgano añoso es más susceptible al efecto de otras variables tal como la isquemia fría) aunque es difícil asignarle una responsabilidad concreta al desarrollo del mismo.

Esteatosis. Es la acumulación de lípidos en forma de vesículas en el citoplasma de las células hepáticas, predominantemente a nivel centrolobular, y es secundario a la ingesta de alcohol, diabetes mellitus, obesidad, sobrealimentación, ayuno prolongado o el uso de esteroides. La incidencia de esteatosis entre los donantes en general es del 6 - 25%. Reconocemos un hígado esteatósico por su característica coloración pardoamarillenta y difusa, tamaño grande y con bordes romos.

El riesgo de disfunción es proporcional al grado y tipo de esteatosis (micro o macrovesicular):

Microvesicular: Infiltración grasa con vacuola pequeña que en ocasiones se relaciona con un mayor porcentaje de disfunción pero no llega a provocar habitualmente situaciones extrema de no función del órgano.

Macrovesicular, La infiltración grasa citoplásmica desplaza el núcleo y es histológicamente clasificada por el porcentaje de hepatocitos afectados (< de 30%: leve; 30 - 60% moderada y > del 60%: severa).

No siempre la presencia de acumulación de grasa predice la aparición de disfunción, y no todos los injertos fracasados presentan esteatosis. Canelo R. Transplant Proc 1999,31:414-5. Aporta supervivencias del 60% con hígados gravemente afectos de esteatosis por lo que injertos no afectos de otras circunstancias agravantes (estancia prolongada, edad) u otros hallazgos histológicos (necrosis o fibrosis) pueden ser usados en contextos muy seleccionadas.

El contenido graso disminuye en el órgano trasplantado del 20 al 80% en el seguimiento en las primeras semanas del postoperatorio. A pesar de ello, la actual recomendación es que no se utilice injertos muy grasos por el incremento de la incidencia de insuficiencia hepática y su subsiguiente implicación en la mortalidad de los receptores. El empleo de hígados con infiltración moderada es mas controvertido, aunque incrementa la tasa de disfunciones no influye sustancialmente en el pronóstico vital. Los injertos con esteatosis microvesicular pueden ser usados con bastante seguridad.

Inestabilidad hemodinámica del donante. Los episodios de hipoxia e hipotensión pueden y deben afectar adversamente al hígado aunque éste es muy resistente a presiones arteriales bajas. Probablemente, este factor influye en la incidencia de disfunción del injerto cuando concurren otros agentes.

Los donantes a corazón parado. El hígado humano es capaz de tolerar 1 hora de isquemia caliente y en donante a corazón parado se ha objetivado una buena función del injerto cuando el tiempo de isquemia era menor de 45 minutos en situaciones muy seleccionadas (donante controlado con tiempo de isquemia cortos < de 40 minutos y edad < de 60 años y con el empleo de enfriamiento periférico rápido). Reich D Transplantation 2000,70;1159-66. Supervivencia del paciente e injerto es del 100% a los 18±12 meses.

Estado nutricional del donante. Su papel no está claro y se relaciona habitualmente con la esteatosis y una disminuida tolerancia a la isquemia fría por inadecuado cantidad de sustrato energético almacenado (glucógeno) en el hígado.

Hospitalización prolongada (> de 3 días). **Injerto de tamaño reducido.** Suelen provocar fallo precoz del injerto por la mayor frecuencia de complicaciones bilia-

res y vasculares.

Sexo. Los injertos de mujeres por efectos hormonales desconocidos tienen peor supervivencia que los provenientes de hombres. Marino. Hepatology 1995; 22, 1754 - 1762.

Hipernatremia > 155 - 170 mEq/L. Está vinculado con estancias prolongadas en UCI, desarrollo de diabetes insípida y reposición excesiva del donante en muerte cerebral con suero salino. Puede condicionar una lesión vascular endotelial. Briceño J. Transplant Proc 1999,31;440-2. Se asocia con un incremento sustancial (4 veces) de pérdidas de injerto.

¿Causa de muerte del donante y el papel de la muerte cerebral sobre la morfología y funcionamiento del hígado?.

B) FACTORES RELACIONADOS CON LA EXTRACCIÓN-PRESERVACIÓN

La isquemia - anoxia, se inicia en el momento de la perfusión in situ del donante. Las alteraciones que sufre el injerto en la preservación son extremadamente complejas, desconociéndose en la actualidad en que momento la lesión provocada por la preservación pasa a ser irreversible. Gran cantidad de variables participa en el desarrollo de la disfunción:

- Tipo de solución empleada: La solución de Wisconsin incrementa el tiempo efectivo de preservación y la calidad de la misma.
- Tiempo de isquemia fría. ¿Cuál es el límite de tiempo seguro? Idealmente menos de 12 horas, pero con la solución de Wiscosin pueden aguantar hasta 24 horas aunque con un mayor riesgo de disfunción. El frío retarda pero no previene en su totalidad los procesos metabólicos celulares. Existe una correlación directa entre el tiempo de isquemia fría y la frecuencia de disfunción.
- La temperatura de almacenamiento, influye en el tipo de lesión aunque el factor crítico puede no ser la temperatura lograda sino la velocidad de enfriamiento. Lo ideal es mantener una Tª entre 2 - 4 º C.
- Tiempo de isquemia caliente. Entre el momento en que el órgano se retira del baño frío y el momento de la revascularización. Idealmente debe ser menor de 1 hora.

La reperfusión es el momento en el que se restablece el flujo sanguíneo y del oxígeno en un órgano que previamente se encontraba en situación de anoxia o isquemia. Promueve la aparición de lesiones estructurales en la célula endotelial en la que intervienen numerosos mediadores que agravan la microcirculación con la generación de diversas sustancias tóxicas.

C) FACTORES RELACIONADOS CON EL RECEPTOR:

Eventos mediados por mecanismos inmunes.

Toxicidad por drogas

Liberación de endotoxinas.

Insuficiencia renal. Es la variable del receptor que se asocia con mayor frecuencia

a la producción y agravamiento de la disfunción del injerto.

Retrasplante

Politransfusión

Hormonas tiroideas

El incremento de las listas de espera. Ha dado lugar a un aumento del uso de órganos que eran previamente considerados "no óptimos".

Fisiopatología.-

Existe una gran cantidad de teorías que intentan explicar la fisiopatología de este complejo fenómeno.

Durante la isquemia fría primariamente se afectan las células endoteliales que tapizan la microvasculatura hepática sinusoidal, mientras que durante la isquemia caliente se afecta primordialmente las células parenquimatosas (hepatocitos).

En el almacenamiento en frío, las células hepáticas se hinchan y forman "burbujas" en su superficie y en las células endoteliales y Kupffer se objetivan " balonización y retracción" de diversos componentes del citoplasma. Tras la reperfusión, los hepatocitos pierden sus burbujas o prolongaciones y las células endoteliales pierden vitalidad, mientras que las células Kupffer se "erizan o desmelenan" y liberan diversos mediadores inflamatorios.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de la disfunción primaria en la esteatosis no son conocidos. La isquemia fría provoca solidificación de las gotas de grasa (triglicéridos) por tiempos de preservación fría prolongados con la consiguiente alteración y rotura de la membrana celular del hepatocito y formación de burbujas o quistes oleosos, con la consiguiente activación de las fosfolipasas y la peroxidasa lipídica y liberación de radicales libres durante la reoxigenación - reperfusión. Esto promueve la liberación de grasa dentro de la microcirculación, causando oclusión e isquemia y una serie de eventos en cascada que conlleva a la necrosis. Se ha postulado que la presencia de grasa causa compresión del espacio sinusoidal con una disminución en el flujo hepático del 50%.

Histología.-

Macroscopia: El injerto es de consistencia blanda y presenta una coloración pardoverdínica, con frecuentes áreas de infartos hemorrágicos subcapsulares y de contornos geográficos

Microscopía. Es muy variable, se observan extensas áreas de necrosis coagulativa o de degeneración balonizante que afectan la práctica totalidad del lobulillo, con transformación pseudoductular periportal e infiltrado inflamatorio

La biopsia postreperfusión nos sirve de punto de partida y pone de manifiesto las lesiones basales y las producidas inicialmente como consecuencia de la conservación y reperfusión del injerto aunque evidentemente no es capaz de "expresar" aquellas lesiones que requieren algunos días para mostrarse. Frecuentemente observamos:

- Esteatosis microvesicular como consecuencia de la preservación - reperfusión.

- Infiltrado leucocitario de predominio polimorfonuclear en los sinusoides
- Cambios hidrópicos hepatocelulares (degeneración balonizante perivenular)

Diagnóstico de la disfunción primaria del injerto.

El momento del reconocimiento de su presencia puede ser precoz (en el mismo acto quirúrgico por la presencia de coagulopatía grave); o posteriormente, al objetivar la escasa producción de bilis, el color de la bilis, la alteración del estado mental, la disminución de la diuresis, dependencia del respirador, inestabilidad hemodinámica, o mediante los resultados de laboratorio (acidosis metabólica severa, hipoglucemia, hiperkaliemia e hiperbilirrubinemia y aumento significativo de los valores de transaminasas, sin existir un valor umbral o punto crítico a partir del cual sepamos que el injerto tiene una disfunción de mal pronóstico,). Con relativa frecuencia como resultado final inevitable surge el fracaso multiorgánico.

El diagnóstico como hemos visto, se confirma de inmediato en situaciones severas con las primeras determinaciones analíticas en el postoperatorio (GOT > 5000 U/L; tiempo de protrombina > de 20" o factor V < del 20%) y desde el punto de vista clínico es llamativo la escasa producción de bilis < de 50 ml. al día, o un color no ideal (no es marrón dorado) o su consistencia no filante o mucinosa.

El 3º día del postoperatorio es señalado como el día crucial (el estado general comienza a mejorar en este día en los pacientes con disfunción primaria transitoria, mientras que aquellos con no función primaria empeoran hasta desembocar precozmente en un fracaso multiorgánico). Tabla 2.

Tabla 2. Indicadores clínicos y bioquímicos de pobre función del injerto

Estado mental	Encefalopatía persistente
Producción de bilis	Bilis acuosa y cantidad menor de 30 ml al día
Función sintética	Coagulopatía persistente. TP < del 20%
Función metabólica	Acidosis láctica, hipoglucemia. No producción de bicarbonato con la infusión de citrato con los hemoderivados
Lesión hepatocelular	Transaminasas > 2000 por más de 48 horas
Función renal	Oligoanuria a pesar de rehidratación
Termorregulación	Hipotermia postoperatoria mantenida

Criterios diagnósticos definitivos y universales no están establecidos y desconocemos el punto de no retorno en el cual el paciente entra en una espiral evolutiva irreversible originando una de las características de este síndrome: SU EVOLUCIÓN IMPREVISIBLE

Otra de las características definitorias de esta patología es que su DIAGNÓSTICO debe ser siempre DE EXCLUSIÓN. Por lo cual, debemos excluir otras entidades mediante ecodoppler o angiografía (oclusión vascular), o mediante biopsia (rechazo celular agudo) o por colangiografía o ecografía abdominal la presencia de problemas biliares, o a través de TAC craneal en el caso de encefalopatía no filiada.

Predicción de la DPI.-

Si desconocemos la causa que lo produce es razonable argumentar que es difícil de pre-

decir y evitar su aparición por lo que debemos esforzarnos para reconocerlo precozmente e intentar atenuar su gravedad en lo posible.

El aspecto macroscópico en los casos de infiltración grasa severa es reconocible en el momento de la obtención del órgano (hígado más duros al tacto, de coloración amarillenta y de bordes romo).

Quizás el medio más indiscutible de valorar y predecir la función del injerto es ejecutar una biopsia (pretrasplante o postrasplante) aunque muchos estudios han demostrado que sólo sirve en situaciones donde existen alteraciones histopatológicas moderadas - graves (valor predictivo del 88%), demostrando que no hay una correlación directa entre los cambios morfológicos y la viabilidad funcional del injerto. Pero es innegable que nos permite cuantificar el grado de esteatosis aunque hay que tener en cuenta el tipo de biopsia tomada y que la distribución del infiltrado no es homogénea.

Múltiples Tests de laboratorio se han investigado pero desafortunadamente, ningún parámetro es seguro o práctico. Tabla 3

Test de Valoración	Situación	D/R	Comentarios
Función sintética			
Tasa de síntesis protéica	Experimental	D	Biopsia requerida. Influye nutrición?
Aclaramiento aminoácidos	Clínico	R	Varios métodos disponibles.
Actividad LCAT plasma	Clínico	D	No conocido valor umbral.
Metabolismo de drogas			
Test de lidocaina	Clínico	D	Resultados controvertidos
Secreción biliar			
Ácidos. biliares en bilis	Clínico	R	No usado en donantes
Ácidos biliares séricos	Clínico	R	No usado en donantes
Metabol. energético			
Niveles de nucleotidos	Clínico	D	Biopsia requerida. Resultados ?
Tasa energética hepática	Clínico	D	Biopsia requerida. Resultados ?
C. cetónicos en arteria	Clínico	D	77% de especificidad. Resultados ?
Fluorometría nucleotidos	Experimental	D	Invasivo. Requiere perfusión del injerto
Ratio control respiratorio	Clínico	D	Biopsia requerida. Resultados ?
Actividad ATPasa protón	Experimental	D	Biopsia requerida. Pendiente tests clínicos
Lesión microvascular			
Ácido hialurónico (efl)	Clínico	D	Resultados controvertidos
CPK – BB (efl)	Clínico	D	Valor predictivo no confirmado
Endotelin 1 (efl)	Clínico	D	Valor predictivo no confirmado
Trombomudulina (efl)	Clínico	D	Resultados controvertidos.
Adherencia plaquetaria	Clínico	D	Biopsia en cuña. Valor predictivo ?
Otros marcadores			
Compuestos purinas (efl)	Clínico	R	Valor predictivo no confirmado
AST, LDH (efl)	Clínico	D	Valor predictivo no confirmado
PG´s y citoquinas (efl)	Clínico	R	No usado en donantes humanos

(efl) = Efluente del líquido de preservación
D = donante
R = receptor

Tabla 3

Muchos creen que el estado funcional de la mitocondria es crucial para la viabilidad del órgano. La ratio de cuerpos cetónicos en sangre arterial puede reflejar el potencial redox.

Espectroscopia con RMN ha sido utilizada para estimar la carga energética de ATP postreperfusión. Probablemente, la capacidad para generar ATP sea mucho mejor predictor.

Otros autores han estudiado diversos sistemas enzimáticos que sirvan de marcadores de la viabilidad del injerto y nos permitan un diagnóstico precoz de la dusfunción del injerto. Se ha analizado la composición del plasma y variaciones en la composición y citolo-

gía de la bilis (lecitin colesterol acyltransferasa - LCAT), test de la lidocaina (metabolizada a monoetilglicinexilidida) puede medir perfusión y función, verde de indocianina. Jalan R. Transplantation 1994,58;196-200 y excreción de galactosa han sido valorados pero sin éxito.

El examen ultrasónico del hígado para valorar la "trasplantabilidad" del órgano antes de la extracción sigue sin ser aceptado porque plantea problemas de interpretación y no pueden expresar o cuantificar el grado de infiltración grasa.

En definitiva, podemos decir que no disponemos de tests objetivos validados de forma aislada o agrupada que nos permita valorar de forma fiable o idónea la función hepática y por ello, conocer el pronóstico funcional de un injerto. Por lo que en la actualidad, la decisión de emplear un determinado injerto recae sobre el equipo quirúrgico basando su decisión en la interpretación de una información limitada y subjetiva. Es importante la experiencia del cirujano que realiza la extracción.

¿CÓMO PREVENIMOS SU APARICIÓN?. Las estrategias para optimizar los resultados del trasplante hepático se dirigen:

1) **La identificación de los factores de riesgo**, tanto en el donante como en el receptor, que predisponen a la lesión de preservación grave. Es importante identificar los donantes que pueden originarlo, valorando sus antecedentes, datos bioquímicos y del manejo hemodinámico. Es recomendable evitar la presencia de factores de riesgo:
   a) Para ello debemos atenernos a una estrategia razonable con los injertos añosos (> de 60 años) que deben ser usados con precaución Debemos procurar que los tiempos de isquemia sean cortos (< de 9 horas) para minimizar el grado de lesión preservación - reperfusión
   b) Exclusión los injertos con moderada-grave esteatosis. Es recomendable excluir este hallazgo por biopsia.
   c) Es razonable que utilicemos este tipo de órgano con pacientes de bajo riesgo. Uno de los problemas que plantea el empleo de injertos añosos es sobre qué tipo de receptores se deben implantar?. En pacientes de alto riesgo. Gayowski T. Transplantation 1998, 65:499-504. la edad del donante es un factor de riesgo de mortalidad por lo que deben ser usados en población de bajo riesgo.
   d) Si se instaura un cuadro de disfunción grave sobre un órgano de donante > de 60 años. Marino IR. And Starzl TE. Transplant Proc 1995 1184-5. el retrasplante debe ser planteado precozmente por la menor capacidad funcional y regenerativa.

Zamir Transplantation 2000,70; 1149-54. desde un área Clínica en USA, se exportó el 13,3% (74) de un total de 555 injertos por razones objetivas (no tamaño apropiado, serología viral positiva o neoplasias) o por razones subjetivas (valoración del cirujano basado en la historia médica y social del donante, enzimas hepáticas, edad o aspecto del órgano y biopsia). Tasa de no-función con parámetros objetivos (P.O. del 0%) y con los parámetros subjetivos (P.S. del 17.1% - 7/41). Supervivencia del injerto al año (PO del 79% vs PS 59%) y del enfermo (PO del 83% vs. 68%). Se concluye que la valoración subjetiva del cirujano extractor "experimentado" es la prueba más fiable en la actualidad para detectar órganos subóptimos y que éstos únicamente deben emplearse en situa-

ciones excepcionales.

¿Manipulación nutricional del donante ?

2) **Soluciones de preservación** que permitan tiempos de isquemia fría más prolongados. Soluciones de lavado (Ringer o Carolina) a temperatura ambiente para limpiar la preservación antes de la reperfusión, con buenos resultados experimentales pero sin confirmación de su efecto en humanos.

   Solución de Celsior. Tiene menos viscosidad y propiedades vasoconstrictoras pero permite menos tiempo de preservación "segura" que con respecto la solución de Wiscosin.

   Los límites del almacenamiento frío estático han sido alcanzados y los pasos van dirigidos al empleo de máquinas de perfusión que mantienen la concentración de ATP, glutathione y la actividad de la bomba de iones celulares que previenen la depresión metabólica. Una posible estrategia es preservar los hígados esteatósicos con máquina de perfusión normotérmica. Otra posible indicación de las máquinas de perfusión son los órganos obtenidos de donantes a corazón parado.

3) **Modular la respuesta inflamatoria** por medio del bloqueo de los mediadores responsables de la agresión con agentes antioxidantes o bloqueantes de la generación de citoquinas. De validez no demostrada y no aplicables en la práctica Clínica.

   Estrategias antioxidativas.-

   Precondicionamiento con péptido natriurético atrial

   Pretratamiento con extractos de Magnolias

   Extractos de té verde.

   Administración de SAMe (S-adenosil-L-metionina) en la fase de recirculación en donantes a corazón parado. Puede afectar la generación de adenosina y por tanto en la regulación y prevención de la apoptosis.

   Administración de glutathione (GSH) de 2 - 4 mM,

   Antagonistas de la endotelina.

   Inhibidores de sintetasa de tromboxano A2

   Inhibidores de fosfolipasa A2 - Nafamostat mesilato

¿Agentes hepatoprotectores ?:

- N- acetilcisteina. Thies JC. Transplant International 1998,11; S392. Mejora la microcirculación y disminuye la incidencia de disfunción del injerto (N = 30 pacientes) al limitar la generación de radicales libres.
- Infusión de 300 mM de Glicina en la fase de reperfusión.

¿Administración de Antitrombina III preoperatoria ?

Precondicionamiento isquémico, al inducir tolerancia y adaptación al stress isquémico (episodios de isquemia y reperfusión de 5 - 10 minutos pueden proteger contra la isquemia caliente o hipotermia. Atenúa la lesión endotelial y disminuye sustancialmente la formación de radicales libres por las células kupffer. Aunque su preciso mecanismo es desconocido. Totsuka E. Hepatology 2000,31;577-80.

Precondicionamiento del donante con prostaglandinas. Klein M. Transplantation 1999, 67;1128-32. Administrada inmediatamente antes de la perfusión del líqui-

do frío. Mejora la rapidez y homogeneidad de la reperfusión del injerto y reduce los niveles picos de transaminasas. Puede disminuir el vasoespasmo provocado por la infusión de suero frío y homogeneizar la preservación y reducir la peroxidación de la membrana.

Tratamiento de la DPI.-

1 - **Medidas terapeúticas** generales de la insuficiencia hepática

2 - **Adecuar u optimizar la inmunosupresión** para evitar la aparición de efectos adversos ligados al empleo de los mismos. Monitorización a diario de los niveles de inhibidores de calcineurina.

3 - **Prostaglandinas** (PGE1 - PGI2) de forma generalizadas no han demostrado ser beneficiosas en su aplicación.

Efectos postulados: La liberación de TNF alfa durante los períodos de isquemia dan lugar a una reducción de la tasa de PGI2/ TxA2, promoviendo la adhesión local de leucocitos y la agregación plaquetaria y adicionalmente la PGI2 incrementa el transporte de oxígeno (Vasodilatación, estabilidad de la membrana lisosomal, inhibición de la agregación plaquetaria e incremento del flujo sanguíneo esplácnico).

Hasta la fecha ningún ensayo prospectivo randomizado ha demostrado su valor aunque registros anecdóticos soportan su uso rutinario en estas circunstancias. Han sido descritos cambios llamativos en el flujo a los 10 minutos de iniciar la infusión. Además, puede limitar la producción de radicales libres y se le atribuye efectos inmunomoduladores o inmunosupresores por alteración de la expresión del complejo HLA tipo II y efecto sinérgico con la ciclosporina

Neumann UP. Transplant Proc 1999, 31; 1029-30. Administró prostaciclina durante 4 - 7 días y encontró disfunción primaria en 2 pacientes en el grupo control y ninguno en el grupo con prostaglandinas. Con un pico de AST menor en pacientes con prostaglandinas y sin diferencias en los niveles de TNF-alfa. Se propone que podría actuar en el remodelamiento vascular endotelial, un mecanismo pobremente establecido.

Giostra E. Trasplantation Proc 1997, 29; 2381-4. Administra PGE1 en los primeros 4 días (21 pacientes) para prevenir la lesión de isquemia reperfusión (menor nivel de transaminasas) e influir favorablemente en la respuesta inmune disminuyendo la tasa de rechazo resistentes a esteroides?. Concluye que la lesión endotelial se origina en una fase precoz postreperfusión, por lo que la administración de PGI2 puede ser beneficioso cuando es iniciado previo a la reperfusión.

Actualmente, no conocemos cual prostaglandina utilizar (PGI2 versus PGE1), a qué enfermos, cual es el objetivo, cuando emplearla y durante cuánto tiempo y cómo debemos monitorizar su efecto ?

4 - **Métodos de soporte extracorpóreos.**

- Plasmaféresis. Mandal AK. Transplantation 2000, 70, 216-20.
- MARS. Sistemas de soporte no biológico con recirculación de albúmina.

5 - **Retrasplante**. Es el tratamiento definitivo de la no-función primaria del injerto y de la disfunción primaria severa. Se debe plantear antes de que aparezca el fracaso multiorgánico por lo que es necesario definir los criterios para establecer la indicación de retrasplante de una forma precoz en el seno de una disfunción primaria del injerto.

Complicaciones en el postoperatorio inmediato del paciente trasplantado de hígado: Experiencia en Cuba tras 2 años de programa.

Anselmo Abdo Cuza, Leonel González Rapado, Omar López Cruz, Roberto Castellanos, Francisco Gómez Peyre, Mario Wilford de León, Jorge Lage Dávila, José Pérez Bernal, Angel Bernardos, José C. Ugarte, Orlando del Valle, Mario Hernández Rodríguez, Marcia Samada Suarez, Julio C. Hernández Parera.

Unidad de Cuidados Intensivos

Centro de Investigaciones Medico Quirúrgicas. CIMEQ. La Habana

Desde que en 1963 Thomas E. Starzl realizara el primer trasplante hepático en humanos, muchos han sido los avances en el campo de la trasplantología, lo que ha permitido convertir esta modalidad terapéutica en un proceder de elección. Sin embargo esta técnica no esta exenta de complicaciones, existiendo series que reportan al menos una complicación en la totalidad de la muestra.

El paciente trasplantado, después de una cirugía técnicamente compleja pasa a la UCI, donde se recibe sedado, entubado, y ventilado; con varias vías venosas, catéter arterial, y tres drenajes abdominales además del Kher; es en la UCI donde hará el postoperatorio inmediato y se cumplirán los siguientes objetivos:

- Estabilización hemodinámica
- Cuidados pulmonares
- Equilibrio hidro-electrolítico
- Monitorización de la función hepática
- Profilaxis anti-infecciosa
- Inmunosupresión adecuada
- Prevención del sangramiento digestivo
- Soporte nutricional

Los factores que van a determinar el curso postoperatorio van a ser:

- Estado preoperatorio del receptor (severidad de la hepatopatía, estado nutricional, cardiopatía, disfunción renal previa, hipertensión pulmonar, etc)
- Complicaciones intraoperatorias (hemorragia y requerimientos transfucionales)
- Función inicial del injerto hepático.

Programa de Trasplante Hepático en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas CIMEQ.

En el mes de julio de 1999, se inició el Programa de Trasplante hepático del CIMEQ. Hasta la fecha (diciembre 2001) se han realizado 29 Trasplantes hepáticos ortotópicos (THO), en 26 pacientes, uno de ellos trasplante combinado y simultáneo hepato-renal.

Se trasplantaron 15 hombres (58%), y 11 mujeres (42%), distribuidos en los siguientes grupos de edades: menor de 20 años: 2 pacientes, entre 20 y 30 años: 2 pacientes, 31 a 40 años: 3 pacientes, de 41 a 50 años: 14 pacientes, de 51 a 60 años: 4 pacientes, y mayores de 60 años: 1 paciente.

Las principales enfermedades que motivaron THO fueron: Cirrosis hepática por virus de Hepatitis C: 7 pacientes (24%), Cirrosis alcohólica: 5 pacientes (17%), Cirrosis Biliar Primaria: 4 pacientes (14%), Enfermedad de Wilson: 2 pacientes (7%), Cirrosis hepática criptogenética: 3 pacientes (10%), Fallo Hepático Agudo 1 paciente (3%), Cirrosis hepática por virus de Hepatitis B más Hepatocarcinoma: 1 paciente (3%), Retrasplante en 3 pacientes (10%) y otras causas: 3 pacientes (10%). Las causas de Retrasplante fueron 2 por Trombosis de arteria hepática, y un Fallo primario del injerto.

Unidad de Cuidados Intensivos

Todos los pacientes hicieron el postoperatorio en la UCI, donde permanecieron un promedio de 14.8 días (1 - 64). El protocolo de actuación fue el estándar para estos casos, la inmunosupresión utilizada fue la triple terapia (Ciclosporina neo-oral CyA, esteroides, y Azatioprina o Micofenolato Mofetil). La profilaxis anti-infecciosa se realizó con Cefazolina tres dosis de 1 gramo, y Nistatin en suspensión después de extubado. Se utiliza Ranitidina y Sucralfato para la profilaxis del sangrado de digestivo; y Dextran 40 o ASA para la profilaxis de la trombosis de Arteria hepática.

Complicaciones Respiratorias

Este tipo de complicación se presentó en 18 pacientes (62%). La más frecuente fue el Edema pulmonar intersticial, que se presentó en 11 de ellos (38%),y el diagnóstico se realizó por radiografía de tórax. En sólo 1 paciente esto determinó hipoxemia, con necesidad de utilizar Ventilación no invasiva, el resto no tuvo traducción Clínica.

Una complicación que en la literatura se describe como rara es el síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA), que en nuestra serie se presentó en 7 pacientes (24%), en 3 de ellos en el postoperatorio inmediato (< 48horas), y en 4 como parte de un síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO). neumonía hicieron 7 pacientes (24.1%), todos de etiología bacteriana. Derrame pleural se diagnosticó en 8 pacientes (28%), a predominio derecho, y sólo un caso requirió de pleurocentesis. En 2 casos se diagnosticó Atelectasia, resolviéndose con Broncoscopia uno, y el otro reposicionando el tubo endotraqueal.

Complicaciones Cardiovasculares.

La más frecuente fue la Hipertensión arterial (HTA), en el 34 % de la muestra; y se asoció a niveles elevados de CyA. Como medidas se ajustaron las dosis de CyA y de ser

necesario se utilizaron anticálcicos.

Arritmia cardiaca se diagnosticó en 3 pacientes, no requiriendo de tratamiento antiarrítmico por no ser del tipo de las peligrosas.

Complicaciones Neurológicas

Se diagnosticó al menos una complicación en 17 de los pacientes (59%). Las más frecuentes fueron: temblor distal en 8 (28%), cuadro de desorientación temporo espacial en 7 pacientes (24%), convulsiones 5 pacientes (17%), y agitación psicomotora en 3 pacientes (10%). Sólo 1 paciente hizo complicación a nivel del Sistema nervioso periférico: una paresia del miembro superior derecho post quirúrgica por mononeuropatía.

En un estudio realizado por nosotros las variables que se asociaron significativamente con la presencia de complicaciones neurológicas en el postoperatorio fueron: un estadío avanzado en la clasificación de Child-Pugh, así como la presencia de hipotensión intraoperatoria, y Disfunción primaria del injerto (DPI).

Función inicial del injerto

Definimos Disfunción Primaria de Injerto Hepático (DPI), como la presencia de transaminasas > 1000 U/l, tiempo de protombina >20 segundos en las primeras 24-48 horas post-trasplante, no atribuible a complicaciones vasculares, biliares, rechazo o sepsis.

Como solución de preservación utilizamos Wisconsin o Celsior. Al diagnosticar DPI, se comenzó tratamiento con Prostaglandina E1 por 5 días con buenos resultados.

Existieron elementos de DPI, de grado ligero o moderado en 11 pacientes (38%), en su mayoría determinada por lesión de preservación. El grado máximo de DPI, el Fallo Primario del Injerto se presentó en 1 paciente (3%).

Recientemente presentamos un trabajo en el XXIII Congreso de la SAMIUC, donde demostramos la relación directa entre DPI, y mortalidad en UCI, así como la relación significativa entre DPI, y variables relacionadas con la selección, mantenimiento del donante y transoperatorio del trasplante. Las principales fueron: relacionadas con el donante: sobrepeso, hipotensión, menores dosis de dopamina que el grupo control, y estadía prolongada en UCI; en cuanto a variables intraoperatorias: mayor uso de glóbulos, y presencia de hipotensión intraoperatoria.

Infecciones

A pesar de todos los adelantos en la trasplantología actual, la infección se mantiene como una causa principal de morbilidad y mortalidad. Los factores que la favorecen son relacionados con el receptor, con el trasplante, y con la inmunosupresión utilizada.

En nuestra serie 16 pacientes (55.2%) hicieron al menos un episodio infeccioso. Las infecciones más frecuentes fueron: Intrabdominales en 8 pacientes (27.6%), neumonía y Bacteriemia en 7 pacientes cada una (24.1%), seguidas de la Infección por catéter en el 10.3% Los gérmenes más frecuentes implicados fueron las bacterias gram negativas (Acinetobacter calcoacético, y Pseudomona aeureginosa).

Otras complicaciones médicas

Algún grado de disfunción renal se encontró en 16 pacientes (55%). Los elementos más frecuentes para el diagnóstico fueron la disminución del volumen de diuresis, y el aumento de las cifras de azoados en sangre. El manejo inicial consistió en la corrección de factores pre-renales, ajuste de drogas nefrotóxicas, y apoyo diurético. Sólo 4 casos requirieron de apoyo dialítico transitorio. Hemorragia digestiva alta se presentó en 6 casos (21%), siendo la causa directa de la muerte en uno de ellos.

Dos casos debutaron con Diabetes Mellitus, requiriendo de tratamiento con insulina.

Coagulación intravascular diseminada se diagnosticó en 5 casos, todos como parte de un SDMO.

Complicaciones quirúrgicas

Se realizaron 26 reintervenciones en 12 pacientes (41%). Las principales causas fueron: complicaciones biliares, infección intraabdominal, y sangramiento por drenajes, esto último en 5 pacientes (17%).

Las complicaciones de la vía biliar se presentaron en 9 pacientes (31%), las principales fueron: biloma (24%), fuga biliar (14%), obstrucción biliar (7%).

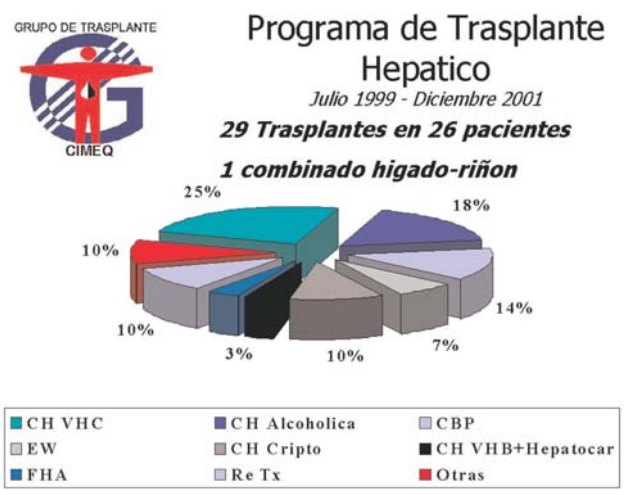
Se diagnosticó Trombosis de arteria hepática en 4 pacientes (14%), uno de ellos de una rama de la arteria y en 3 total, 2 requirieron de retrasplante, y el otro logro una resolución enzimática y de la arquitectura hepática que ha permitido una conducta expectante. El paciente con trombosis de la rama arterial hizo un absceso hepático, que requirió de hepatectomia parcial, y falleció posteriormente en un cuadro de disfunción multiorganica por sepsis.

En 1 paciente se diagnosticó radiologicamente una estenosis de las venas suprahepáticas, en la clínica predominaba una ascitis intratable. A este se le realizó dilatación con balón y colocación de stent, comprobándose disminución de presiones y posteriormente resolución del cuadro.

Resultados

Desde el comienzo de este programa en Julio de 1999 se han realizado 29 trasplantes en 26 pacientes; en este ultimo año 14 en 11 pacientes, con una sobrevida al año de 73 %.

En toda nuestra serie la principal causa de muerte fue el SDMO asociado a sepsis.



Resumen.

El Trasplantado Hepático es un paciente propenso a importantes y frecuentes complicaciones médico quirúrgicas. El conocimiento de su frecuencia propiciará el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento.

Hepatitis autoinmune-like "de novo" postrasplante hepático asociada a anticuerpos Anti GSTT1 y Gammapatía Monoclonal IgG. Kappa.

José Manuel Sousa Martín, I. Wichmann Schlip, I. Aguilera, Francisco Gavilán Carrasco, Teresa Pereda Salguero, Felipe Pareja Ciuró, Concepción Díaz Aunión, María Jesús Tamayo López, Inmaculada García González, Miguel Angel Gómez Bravo, Juan Serrano Díez-Canedo, Rafael Hinojosa Pérez, José B. Pérez Bernal, Manuel Sayago Mota, Antonio Núñez Roldán y Angel Bernardos Rodríguez.

Unidad de Trasplante Hepático. Servicio de Inmunología. Departamento de Anatomía Patológica.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una causa poco frecuente de Trasplante Hepático, en nuestro medio representa sólo el 1.8 % de las indicaciones (1). A pesar del tratamiento inmunosupresor, que incluye generalmente FK 506 o ciclosporina , está descrita la recidiva de hepatitis autoinmune después del trasplante hepático en aproximadamente un 33 % de pacientes (1); paradójicamente estos mismos fármacos inmunosupresores han sido usados con éxito en el tratamiento de las hepatitis autoinmunes corticorresistentes.

El diagnóstico de hepatitis autoinmune se realiza por score diagnóstico en el que se combinan datos de anamnesis, analítica, serología viral, HLA, autoanticuerpos e histología (2).

Los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos presentan con variable frecuencia gammapatías monoclonales, habitualmente del tipo Ig G Kappa (3). La presencia de este tipo de gammapatías , especialmente si son persistentes, pueden preceder a la aparición de síndrome linfoproliferativo. Las gammapatías asociadas a hepatitis autoinmune, en pacientes no trasplantados, son oligoclonales y con predominio de IgG.

En 1996 en el congreso de la Sociedad Americana para el estudio de enfermedades hepáticas se presentaron los primeros casos de hepatitis autoinmune "de novo" postrasplante hepático procedentes de un grupo de trasplante Infantil del King´s College (4). Desde entonces han ido apareciendo, de forma progresiva, más series en la literatura (6-13) (Tabla 1), pero con un sorprendente predominio de aparición en trasplante infantil.

Hasta la fecha hay recogidos en España en total 31 casos de hepatitis autoinmune "de

novo" (5), lo cual nos dá una idea de que más que una enfermedad emergente, se trata de un proceso que hasta la fecha había sido infradiagnosticado.

Tabla 1: Series de Hepatitis Autoinmune (HAI) publicadas.

Referencia	Adulto/ infantil	Nº Casos	Prevalencia	Gammapatía monoclonal	Anti-LKM like
Hdez-Albujar (6)	Adulto	15	11%	40 %	53 %
Sousa (7)	Adulto	4	1.4 %	100 %	100 %
Kerkar (8)	Infantil	7	3 %	-	57 %
Clemente (9)	Infantil	9	21 %	-	44 %
Gupta (10)	Infantil	6	5 %	-	0 %
Spada (11)	Infantil	5	4.3 %	-	0 %
Henegan (12)	Adulto	7	0.7 %	-	0 %
Hernandez (13)	Infantil	5	2.5 %	-	0 %

De todas las series publicadas, en cuatro de ellas (6-9)), se describe la presencia de un autoanticuerpo anti LKM "like" que hasta la fecha no había sido caracterizado. Este año ha sido publicado por el Servicio de Inmunología de nuestro Hospital la primera descripción de este autoanticuerpo, identificándose el antígeno como la enzima glutation S-transferasa T1 (GSTT1) (14).

Presentamos cuatro casos de esta nueva entidad, en pacientes sin antecedentes de procesos autoinmune previos, que cursaron con disfunción hepática severa en el injerto y mostraron buena respuesta al tratamiento esteroideo. Estos cuatro casos han presentado un anti LKM-like (anti GSTT1) y gammapatía monoclonal Ig G Kappa que pueden contribuir al diagnóstico de esta entidad.

Material y métodos

Entre Abril de 1990 y Diciembre de 2000 se han realizado en nuestra Unidad 302 trasplantes hepáticos en 283 pacientes , de los cuáles sólo tres correspondían a pacientes con hepatitis autoinmune.

En todos los pacientes se determinó antes del Trasplante serología de virus B (Abbot), serología VHC Elisa de 3 ª generación , PCR VHC (Amplicor), serología virus Epstein Barr, CMV, Herpes, varicela Zoster , VIH, HLA, autoanticuerpos (ANA, AMA, anti SMA y anti LKM en sustrato triple de rata y Hep 2), proteinograma y gammaglobulinas. En los

dos casos que presentaron fallo hepático fulminante se determinó además IgM VHA, ceruloplasmina, cupremia, cupruria en orina de 24 horas y alfa 1 antitripsina, en la búsqueda de la causa de la insuficiencia hepática, siendo todos normales o negativos.

Una vez que apareció la disfunción del injerto, en el postrasplante hepático, se volvió a repetir la batería analítica y ecografía abdominal Doppler para descartar otra causa de disfunción del injerto. Se realizó TAC Toraco-abdominal en los cuatro pacientes para descartar síndrome linfoproliferativo. Todos los pacientes fueron biopsiados al diagnóstico. Ante la sospecha de hepatitis autoinmune se aplicó score diagnóstico del grupo internacional para hepatitis autoinmune (2). La presencia de gammapatía monoclonal en el proteinograma se confirmó por inmunosustracción.

Resultados

Han sido diagnosticados cuatro pacientes de hepatitis autoinmune "de novo" en 283 pacientes trasplantados por otra indicación, lo que representa una prevalencia del 1.4 %. En dos de estos casos el motivo del trasplante fueron fallo hepático fulminante, uno de ellos de etiología desconocida y otro atribuido a ebrotidina (nuevo anti H2 fabricado en España que recientemente ha sido retirado del mercado por hepatotoxicidad) . Los otros dos pacientes corresponden a cirrosis por virus C.

Tres pacientes eran mujeres y uno varón. La edad media al diagnóstico era 43.2 años (28-62). La inmunosupresión tras trasplante se hizo con ciclosporina, aunque un paciente sufrió posteriormente conversión a tacrolimus por rechazo corticorresistente. El intervalo entre trasplante y el diagnóstico fue 18.75 ± 13.88 meses (8-39). La analítica inicial fue GOT 943.7 ± 300.8 UI/l; GPT 630.5 ± 84.2 UI/l; Bilirrubina total 13.2 ± 14.0 mg/dl; Gammaglobulinas 4.5 ± 2.23 g/dl, todos los pacientes tenían gammapatía monoclonal IgG Kappa con valores de IgG 4772.4 ± 2039.2 mg/dl y por último la VSG era 63.0 ± 45.1 mm/h. Las biopsias mostraron alteraciones compatibles con hepatitis autoinmune sin datos histológicos de rechazo, estando tres de los pacientes en fase cirrótica antes de iniciar el tratamiento. No se apreciaron predominios de haplotipos B8, DR3,. DR4 (habitualmente asociados a hepatitis autoinmune) ni en los donantes ni en receptores. En la tabla 2 se describe el patrón de autoanticuerpos y el score de hepatitis autoinmune al diagnóstico y tras tratamiento. Dos pacientes tenían puntuación definitiva de HAI y otros dos probable. Tras instaurar tratamiento con 1 mgr/Kgr/día de prednisona se observó remisión en todos los pacientes, persistiendo la puntuación del score de HAI como definitiva en dos casos y probable en los otros dos. En todos los pacientes remitió la gammapatía monoclonal con normalización de cifras de inmunoglobulinas e IgG a los 4.5 ± 3.1 meses. Dos pacientes han normalizado las cifras de transaminasas y los otros dos las mantienen elevada menos de 5 veces sobre los valores normales. La VSG permanece normal en los cuatro casos. La biopsia se repitió en dos pacientes observándose importante remisión, con práctica ausencia de actividad inflamatoria. En los cuatro casos la remisión permanece tras seguimiento medio de 38.5 ± 11.4 meses, precisando dosis media de prednisona y adicionalmente azatioprina 50 mgrs en dos pacientes.

Discusión

Resulta paradójico que pacientes sin enfermedad autoinmune antes del trasplante, desarollen un cuadro compatible con HAI tras el mismo, cuando están siendo tratados con medicación que se ha empleado para las HAI corticorresistentes. Está claro pues que en todo el proceso del postrasplante debe haber mecanismos que desencadenen este proceso.

Los cuatro pacientes presentaban en sustrato triple de rata un patrón de tinción imunohistoquímica pericentrolubulillar en hígado y heterogéneo en túbulo contorneado próximal de riñón. Otros tres grupos han descrito un patrón de inmunofluorescencia similar en sus enfermos, pero no se había caracterizado el antígeno hasta este año (14). El hallazgo reciente de un autoanticuerpo dirigido contra GSTT1 abre muchos interrogantes sobre la etiopatogenia de este proceso. Los cuatro pacientes eran alelos nulos contra GSTT1 y los tres donantes conocidos eran positivos a la GSTT1 (14). Por tanto, este proceso podría estar provocado por una respuesta inmune a un nuevo antígeno presente en el hígado del donante; por lo que deberíamos hablar de reacción inmune más próxima conceptualmente al fenómeno de rechazo que al de autoinmunidad. Por otra parte, las manifestaciones clínicas y el tratamiento son totalmente superponibles a las hepatitis autoinmune clásicas, exceptuando la presencia de gammapatía monoclonal y anti-LKM like (GSTT1). La presencia de la enzima GSTT1 en el injerto podría explicar por qué no hay descrita hasta la fecha hepatitis autoinmune-like en relación con trasplante de otros órganos (hígado, riñón etc).

Queda por conocer si estos fenómenos descritos son un hallazgo constante en los casos de otros centros y si puede haber otros mecanismos relacionados con la aparición de esta patología (formación de neoantígenos por la medicación, infecciones virales como desencadenantes de estas hepatitis autoinmune-like etc).

Nuestros cuatro pacientes presentaban gammapatías monoclonales Ig G Kappa. Este tipo de gammapatías se ha visto que son más prevalentes en pacientes que han presentado infección por virus de Epstein Barr, CMV y han recibido tratamiento con OKT3. También es bien conocida la secuencia de gammapatía monoclonal permanente a síndrome linfoproliferativo. La presencia de gammapatía monoclonal de forma persistente en un paciente sometido a trasplante hepático debe obligar a descartar no sólo la presencia de un linfoma sino también la presencia de HAI-like cuando se acompaña de alteración de la bioquímica hepática.

Conclusiones

Nuestro trabajo confirma la existencia de hepatitis autoinmune-like "de novo" en postrasplante hepático asociada a anti-LKM atípico (anti GSTT1) y gammapatía monoclonal IgG kappa en pacientes sin enfermedad autoinmune previa. Esta entidad puede causar disfunción grave del injerto. Queda por definir la verdadera frecuencia de este proceso, los factores que contribuyen a su aparición y sí su etiopatogenia está más próxima al rechazo que a la autoinmunidad. Creemos que debe incorporarse la determinación de autoanticuerpos, proteinograma y recuento de inmunoglobulinas en el seguimiento de pacientes sometidos a Trasplante Hepático, ya que un diagnóstico precoz puede facilitar el control de un proceso que puede comprometer la vida del paciente.

Tabla 2: Características de nuestros pacientes con HAI.

Etiología	Score Pre-TOH	Score Pre-Tto	Score Post-Tto	Autoanticuerpos
FHF	8	19	21	ANA> 1/320 Anti GSST1 positivo
VHC	9	15	17	Anti SMA >1/160 Anti GSTT1 positivo
FHF	8	21	23	Anti GSTT1 positivo
VHC	6	14	16	ANA < 1/80 AntiGSTT1 positivo

FHF: Fallo hepático fulminante; VHC : Hepatitis C; Pre-TOH: Score de HAI pretrasplante; Pre-Tto: Score HAI postrasplante antes del tratamiento; Post-Tto: Score de HAI postrasplante tras tratamiento con esteroides.

Score antes del tratamiento: 10-15 puntos diagnóstico probable, >15 puntos diagnóstico definitivo.

Score tras tratamiento: 12-17 puntos diagnóstico probable, >17 puntos diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFIA:

1- Prados E, Cuervas-Mons V, de la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, Clemente G, Vicente E, Casanovas T, Fabrega E. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. Transplantation 1998 Dec 27;66(12):1645-1650.

2- Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-938.

3- Pageaux GP, Bonnardet A, Picot MC, Perrigault PF, Coste V, Navarro F, Fabre JM, Domergue J, Descomps B, Blanc P, Michel H, Larrey D. Prevalence of monoclonal inmunoglobulins after liver transplantation. Relationship with posttransplant lymphoproliferative disorders. Transplantation 1998; 65: 397-400.

4- Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. Graft dysfunction associated with autoimmunity in paediatric liver transplantation. Hepatology 1996; 24: 235 (abstr).

5- Salcedo M, Pons JA, Sousa JM, Rimola A, Suarez F, Bañares R, Clemente G. AIH Spanish Group. De Novo autoinmune hepatitis (AIH) after liver transplantation (LT).J Hepatol 2001, Sup (abstr).

6- Hernández Albujar A, Álvarez E, Salcedo M et al. Autoimmune mediated liver disease after liver transplantation. J. Hepatol 1997; 26 (suppl): 152 (abstr).

7- J.M. Sousa Martín, I . Wichmann*, C. Díaz, F. Pareja, M.A. Gómez, I. García, J. Serrano, E. Cañas, R.Hinojosa, J.B. Pérez Bernal , F. Gavilán, M. Sayago y A. Bernardos Rguez. Prevalencia de hepatitis autoinmune "de novo" postrasplante hepatico, curso clinico y evolucion de gammapatia monoclonal Ig G kappa asociada. Gastroenterol Hepatol 2000; 23 (supl 1): 136 (abstr).

8- Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. Lancet 1998 ;351: 409-413.

9- Clemente MG, Vajro P, Musu MP, Cicotto L, Ciccimarra E, Mandato C, De Virgiliis S. Autoimmune manifestations in children transplanted for non-autoimmune liver diseases. J Hepatol 2001, Sup (abstr).

10- Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: a rare cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation. Transplantation 2001 Mar 15;71(5):664-668.

11- Spada M, Bertani A, Sonzogni A, Petz W, Riva S, Torre G, Melzi ML, Alberti D, Colledan M, Segalin A, Lucianetti A, Gridelli B. A cause of late graft dysfunction after liver transplantation in children: de-novo autoimmune hepatitis. Transplant Proc 2001 ; 33: 1747-1748.

12- Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. Hepatology 2001 ; 34: 464-470.

13- Hernández HM, Kovarik P, Whitington PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 ; 32: 131-136.

14- Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, Bernardos A, Franco E, García-Lozano JR, Nunez-Roldan A. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. Clin Exp Immunol 2001; 126: 535-539.

Rechazo crónico en trasplante hepático: Hallazgos morfológicos, estadiaje y diagnósticos diferencial.

Teresa Pereda Salguero, Francisco Gavilán Carrasco, José Manuel Sousa Martín, Montserrat Giles Lima, Paulino José Travado Soria, Rocío Cabrera Pérez.

Departamento de Anatomía Patológica y Servicio de Digestivo.

El rechazo crónico (RC), a pesar de la disminución en su incidencia, debido a una inmunosupresión más efectiva con reconocimiento y tratamiento precoces de los episodios de rechazo agudo (RA), continúa representando una complicación importante tras el trasplante ortotópico hepático. Se trata, al contrario de lo que ocurre sobre otros injertos vascularizados, de una eventualidad relativamente infrecuente en este tipo de trasplantes, con una incidencia a los 5 años del implante, en la década de los 80 de 15%-20%, que ha descendido a 3%-5% en la actualidad. [1]

La patogenia del proceso consiste en daño del injerto mediado por mecanismos inmunes, usualmente irreversible, que ocurre generalmente después de los 60 días postrasplante. Los dos hallazgos morfológicos fundamentales son la afectación ductopénica biliar y vasculopatía obliterativa. Estos dos componentes usualmente coexisten, aunque ocasionalmente pueden ocurrir de forma independiente. Estas características han motivado una terminología amplia, por lo que el proceso se ha denominado como"rechazo ductopénico", "rechazo vascular", "rechazo tardío", "rechazo irreversible" o "vanishing síndrome", entre otros.

Aunque el término "crónico" implica un parámetro cronológico, y en la mayoría de los casos ocurre meses después del trasplante, con disfunción del injerto, se han descrito casos precoces, a veces con solapamiento con RA clínico, o con constatación histológica. Además el término crónico, se ha descrito en otros órganos implicando irreversibilidad, mientras que en el hígado, la pérdida de conductos biliares no es un hecho definitorio de proceso irreversible, siendo encontrado también en RA severos.

En la actualidad se plantean algunos retos diagnósticos. En primer lugar, la identificación de una fase precoz de RC, correspondientes a casos potencialmente reversibles con inmunosupresión adecuada, que permitan una viabilidad del órgano trasplantado. La segunda cuestión es el reconocimiento de signos histológicos definitivos de RC irreversible, indicativos de una pérdida por disfunción del injerto. Un tercer reto, muy común en nuestro medio, es si la infección recurrente por VHC, puede potenciar el desarrollo y gravedad de rechazo ductopénico, ya que los conductos biliares son órganos dianas tanto para el daño inmune como para la infección VHC. Alternativamente, el tratamiento con interferón puede estimular el sistema inmune, predisponiendo a un rechazo más

severo, y viceversa. [2,3]. El diagnóstico diferencial entre estos dos procesos puede ser difícil, especialmente en aquellas formas atípicas de RC, similares o idénticas a hepatitis crónicas que evolucionan a cirrosis, en contraste con la evolución usual del mismo.[1]

1. Anatomía patológica del RC

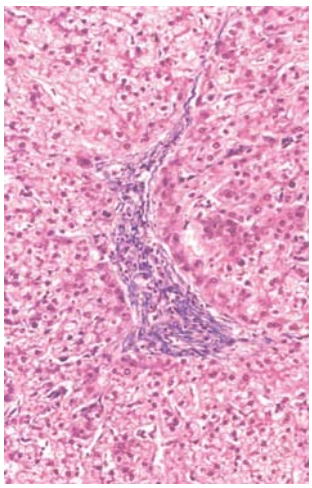
El espacio porta y las áreas perivenulares son las estructuras más severamente afectadas en el RC. En la triada portal, el RC se manifiesta como daño y posterior desaparición de dúctulos biliares, así como de arteriolas hepáticas. El daño a nivel biliar, es consecuencia tanto de un mecanismo inmunológico directo, como consecutivo a isquemia inducida por arteriopatía fibroobliterativa.[1]

1.1. Fase precoz de RC.

1.1.1 Conductos biliares.

En la fase inicial, se evidencia una infiltración inflamatoria ductular, indistinguible de las formas reversibles de RA. En los casos de respuesta Clínica incompleta a inmunosupresión adicional, puede haber una reducción global de la infiltración inflamatoria de la tríada portal. Sin embargo los conductos biliares muestran una infiltación linfocítica basal continua y alteraciones morfológicas del epitelio ductal. A nivel del núcleo se observa agrandamiento nuclear e hipercromasia y pérdida de la polaridad. Todo esto, junto con la atenuación e incluso disrupción del epitelio, transformación eosinofílica de los citoplasmas y formación de sincitios celulares, condiciona una apariencia displásica y/o atrófica de los conductos biliares (Fig 1). La progresión de la enfermedad, conduce a una desaparición de conductos biliares, que en estadíos precoces afecta a < del 50% de tríadas portales.

Figura 1.
Afectación ductular precoz e infiltrado inflamatorio portal (H-E 40x)

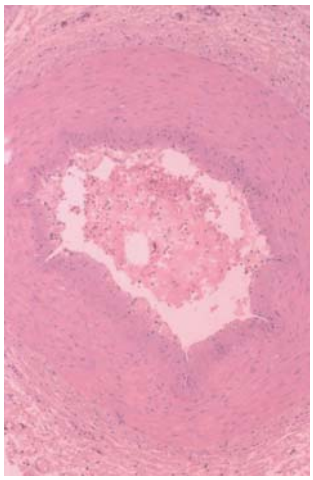


1.1.2. Lesión vascular.

Los cambios a nivel arterial son difíciles de demostrar en las biopsias por aguja, ya que éstas no suelen muestrear ramas de mediano y gran calibre, que son inicialmente las más afectadas por la lesión de vasculopatía fibroobliterativa. Estudios morfológicos realizados sobre hepatectomías por fallos del injerto en diferentes fases evolutivas tras el trasplante muestran como, en estadíos precoces, se produce una acumulación de macrófagos espumosos a nivel subintimal, medial y adventicial e infitración linfocítica, predominan-

temente T (Fig.2), relacionada con el RA.[1,2]

Figura 2.
Arteriopatía en fase precoz (H-E 10x)



La fase precoz del RC a nivel de vénulas hepáticas terminales y parénquima adyacente se caracteriza por inflamación mononuclear subendotelial y perivenular, acompañada con necrosis hepatocitaria perivenular en sacabocados, macrófagos cargados de pigmento y fibrosis perivenular leve.

1.1.3. Otros.

Se produce necrosis acidofílica focal de hepatocitos , la llamada "hepatitis transicional" o " fase hepatítica", durante la evolución del proceso a estadíos posteriores. [1,3]

1.2. Fase tardía de RC.

1.2.1 Conductos biliares.

La lesión tardía de conductos biliares se traduce en una ductopenia severa que afecta a más del 50% de tractos porta, típicamente asociada a disminución del infiltrado celular portal, que induce una apariencia quemada del mismo, con desaparición de las estructuras portales: "burn-out" (Fig 3). En las piezas de explante es posible demostrar la pérdida del epitelio en las grandes vías biliares (hiliares) y medianas (septales), incluso con obliteración luminal por tejido fibroso y células inflamatorias.

1.2.2.Lesión vascular.

La lesión vascular progresa con variables grados de fibrosis y proliferación de células musculares lisas y miofibroblastos. Raramente se produce, en casos de larga evolución, engrosamiento intimal fibromuscular avanzado (al contrario de los trasplantes Cardíaco y renal). Las células espumosas acumuladas en la pared arterial pueden llegar a ocluir la luz. (Fig. 4).

A nivel perivenular se producen tardíamente fibrosis pericentral severa, con formación de septos, que conforman puentes centro-centrales o porto-centrales, y obliteración ocasional de vénulas hepáticas terminales.

1.2.3. Otras alteraciones.

Otros hallazgos morfológicos propios de esta fase son balonización hepatocelular peri-

venular y necrosis en sacabocados, colostasis hepatocanalicular, hiperplasia regenerativa y agregados intrasinusoidales de células espumosas.[1]

Figura 3.
Fase tardía de afectación ductular.
Ductopenia severa (MSB 20 x).

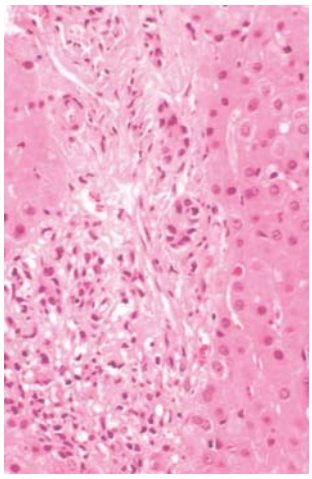
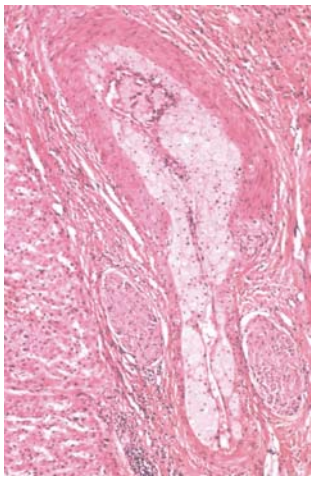


Figura 4.
Arteriopatía fibroproliferativa tardía con comprromiso luminal (H-E 10x)



2.Relación con el rechazo agudo (RA)

La subdivisión del rechazo del injerto hepático en agudo y crónico se fundamenta en base a tres principales parámetros diagnósticos: el tiempo de instauración, la respuesta al tratamiento y los hallazgos patológicos, sumarizados en la tabla 1. Mientras los episodios de RA ocurren en su mayoría en el primer mes tras el trasplante, el RC es de presentación más tardía. De todas formas, el RA puede ocurrir en cualquier momento, sobre todo si se ha disminuido la inmunosupresión y el RC se instaurarse en las primeras semanas. De otro lado, la mayoría de episodios de RA responden a la inmunosupresión adicional, con restauración de la función del injerto. Sin embargo el RC es generalmente más refractario al tratamiento inmunosupresor, siendo las lesiones potencialmente reversibles sólo en estadíos precoces del mismo.

Histológicamente, existe un amplio espectro de lesiones de transición entre el infiltrado

celular propio del RA y la pérdida de conductos biliares y arteriopatía fibroobliterativa del RC, con problemática en la nomenclatura de las lesiones específicas, lo que unido al hecho de que la mayoría de los casos de RC van precedidos de episodios de RA, inducen a pensar que ambos cuadros no son entidades distintas sino distintas fases del mismo proceso de daño del injerto.

3.Establecimiento del diagnóstico de RC.

Los criterios mínimos requeridos para el diagnóstico de RC en muestra correspondiente a biopsia son:

1.- presencia de picnosis y/o atrofia de conductos biliares que afecte a la mayoría de los conductos, con o sin ductopenia;

2.- arteriopatía fibroobliterativa por células espumosas;

3.- ductopenia que afecte a más del 50% de los tractos porta.

En las biopsias por aguja, es la ductopenia el factor más usado para predecir progresión a RC tardío (irreversible), ya que lesión vascular inequívoca se observa raramente en las mismas.[4] El contaje de conductos biliares se realiza en preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina, y otras técnicas complementarias que incluyen tricrómico, amilasa, hierro y reticulina. Técnicas inmunohistoquímicas para citoqueratinas son también útiles para identificar el epitelio biliar. La cuantificación de la ductopenia es problemática en este tipo de biopsias debido a las escasas posibilidades de muestreo que ofrece, ya que, según se deduce del estudio de explantes, la ductopenia no se distribuye uniformemente a lo largo del hígado. Se requiere, pues para realizar un diagnóstico más certero, el análisis al menos de 20 espacios porta, para que la ductopenia establecida sea estadísticamente significativa (según modelo matemático de Tadrous y Goldin), aunque la media de espacios porta que suelen contener las biopsias de injerto es de[9-11]. Biopsias con menos de 10 tractos portales deben ser interpretadas con cautela.

Tabla 1.

Principales criterios diagnósticos en RA y RC[2].

	AGUDO	CRÓNICO
TIEMPO DE INSTAURACIÓN	Precoz	Tardío
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Reversible	Irreversible
HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS	Infiltrado celular (tractos porta, conductos biliares portales y vénulas hepáticas)	Pérdida de conductos biliares Arteriopatía fibroobliterativa

3.1.Gradación y estadiaje

Por analogía con la terminología usada para la clasificación de la hepatitis crónica, el término estadío se utiliza para describir los rasgos histopatológicos que indican daño progresivo. En cambio, "grado" es más aplicable a la actividad necro-inflamatoria en el contexto de RA.

Se han propuesto diversos esquemas de gradación/estadiaje para el RC, con aceptación limitada. Un grupo internacional de trabajo ha puesto al día recientemente el anterior esquema propuesto en la 4ª Conferencia de Bannff, en 1997[5],para gradación del rechazo, incorporando los rasgos histológicos del RC, que se sumarizan en la Tabla 2.

3.2.Diagnóstico diferencial.

Existe gran número de procesos que cursan con ductopenia e inflamación portal asociada, que incluyen hepatitis viral recurrente, particularmente por VHC, cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP), y colangiopatía isquémica.

ESTRUCTURA	RC PRECOZ	RC TARDÍO
Pequeños conductos biliares (<60µm)	Cambios degenerativos en la mayoría de conductos: eosinofilia citoplasmática; aumento de la relación N/C; hipercromasia nuclear; distancia internuclear irregular; disrupción de la basal del epitelio biliar Pérdida de conductos biliares en <50% de tractos portales	Cambios degenerativos en conductos biliares residuales. Pérdida en≥ 50% de tractos porta
Vénulas hepáticas terminales y hepatocitos zona 3	Inflamación intimal/luminal Necrosis lítica zona 3 e inflamación Fibrosis leve perivenular	Obliteración focal Inflamación variable Fibrosis severa (puentes)
Arteriolas hepáticas portales	Ocasional pérdida < 25% de tractos porta	Pérdida afecta < 25% de tractos porta
Otros	"Hepatitis transicional" con necrosis focal	Acumulación de células espumosas sinusoidales Marcada colostasis
Ramas arteriales hepáticas grandes perihiliares	Inflamación intimal, depósito focal de células espumosas sin compromiso luminal	Estenosis luminal por células espumosas subintimales Proliferación fibrointimal
Conductos biliares grandes perihiliares	Inflamación y depósito focal de células espumosas	Fibrosis mural

Tabla 2.

La distinción entre RC y CBP se basa en la falta de lesiones granulomatosas ductales propias de CBP y en el caso de CEP en las lesiones esclerosantes propias de esta entidad. El rasgo histológico más útil en estos casos es la ausencia en RC, de la proliferación ductular y fibrosis periportal propias de otros procesos que cursan con ductopenia. Asimismo, una colostasis severa inexplicada que se instaure posteriormente al período postrasplante precoz que no se acompañe de inflamación portal, sugiere el diagnóstico de RC en fase precoz e induce a la búsqueda de lesiones biliares sutiles.

Se evidencia fibrosis perivenular en el 10-18% de las biopsias postrasplante y plantea mayores problemas de diagnóstico diferencial. Existen datos que la implican como factor importante sugestivo de RC precoz, aunque sólo tras descartar otras causas de fibrosis perivenular, que incluyen problemas vasculares, hepatitis viral, hepatitis autoinmune (recurrente o adquirida), y toxicidad por drogas. Entre las causas vasculares, la más importante es la lesión por isquemia-preservación. Lesiones de este tipo que persistan más allá del período postoperatorio precoz es probable que estén relacionadas con rechazo.

El verdadero reto del diagnóstico diferencial del RC es con la infección por VHC, problema frecuente en la práctica clínica ya que el 40% al 60% de los pacientes trasplantados, desarrollan hepatitis recurrente por VHC.[6] Se plantea histológicamente principalmente con el RA, tema tratado en la edición del año pasado y reiteradamente referido en la literatura, incidiendo en la dificultad del mismo, dado el solapamiento de hallazgos histológicos.[6,7] La distinción entre RC y hepatitis crónica (HC) es difícil. Contribuyen a la dificultad diagnóstica el hecho de que la lesión linfocítica biliar focal también se evidencia comúnmente en HC viral.

Otra cuestión recientemente publicada es la presentación de RC tardío, semejando hepatitis crónica viral o autoinmune, con evolución a cirrosis, sin evidencia conocida de infección viral hepatotropa o autoanticuerpos. Esta forma de instauración fue inicialmente observada por Kemnitz, que la denominó como RC de tipo parenquimatoso, y recientemente acuñada por Hübscher como hepatitis idiopática postrasplante (HIPT), en una investigación en curso.[1,8] Por definición no existen en este subgrupos de pacientes, signos morfológicos característicos y/o diagnósticos de RA o RC. Sin embargo, es interesante destacar que HIPT era más frecuente en aquellos pacientes con enfermedad de base de naturaleza autoinmune (hepatitis, CBP, CEP) o fallo hepático fulminante seronegativo.[1] Queda por investigar si esta entidad representa una forma de recurrencia de la enfermedad autoinmune, infección por virus desconocidos, reacción adversa a drogas o una forma no reconocida de RC.

Por último, se añaden a estos problemas diagnósticos el hecho de que RC y HC pueden coexistir.[8] Se precisan pues criterios diagnósticos estrictos: En RC la lesión biliar es extensa, y se acompaña de cambios atróficos del epitelio, mientras que en HC es ocasional y/o focal y raramente resulta en ductopenia. Por otro lado, la actividad de interfase (piece-meal necrosis) es menos común en RC. Por todo ello, para un diagnóstico más certero, es preciso correlacionar los hallazgos histopatológicos con los datos clínicos y revisión de las biopsias previas.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Demetris et al. An international panel. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection.An International Panel.Hepatology 2000;31:792-9.

2.- Hübscher S.G., Portmann B.C.Trasnsplantation Pathology.En: Pathology of the liver. McSween R.N.M, Burt A.D.,Ishak K.G.,Scheuer P.J., Anthony P.P.4 th edition.Churchill Livingstone. 2001. 885-941.

3.- Berenguer M., Prieto M., Córdoba J., Rayón J.M., Carrasco D., Olaso V., San-Juan F., Gobernado M., Mir J., Berenguer J., Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection.

4.- Quaglia A.F., Del Vecchio Blanco G., Greaves R., Burroughs A.K., Dhillon A.P. Development of ductopaenic liver allograft includes a "hepatitic" phase prior to duct loss.Journal of Hepatology 2000;33:773-780.

5. International Working Party.Terminology for Hepatic Allograft Rejection. Hepatology 1995; 22:648-654.

6. Younossi Z.M., Boparai N., Gramlich T., Goldblum J. George P., Mayes J. Agreement in Pathologic Interpretation of Liver Biopsy Specimens in Postrasplant Hepatitis C Infection.Archives of Pathology and Laboratory Medicine 1999;123:143-145.

7. Pereda T.,Gavilán F.,Gómez L., Sousa J.M.Hepatitis viral recurrente tras trasplante ortotópico hepático.En: Actualizaciones en Trasplantes 2001.Comisión de trasplantes 2001;104 110.

8.- Demetris et al. Chronic Liver Allograft Rejection. A National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Interinstitutional Study Analyzing the Reliability of Current Criteria and Proposal of an Expanded Definition. The American Journal of Surgical Pathology 1998;22:28-39

Inmunosupresión en trasplante hepático: Protocolos en el 2002.

Juan Serrano Diez-Canedo, Felipe Pareja Ciuró, Miguel Angel Gómez Bravo, Inmaculada García González, Mª Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Aunión, Jose Manuel Sousa Martín, Cristobalina Martín García, Mónica Reig Pérez, C. Bernal Bellido, Rafael Hinojosa Pérez, Elías Cañas García-Otero, José Pérez Bernal, Angel Bernardos Rodríguez.

Unidad de Trasplante Hepático.

La inmunosupresión en trasplantes de órgano sólido, y en especial de hígado, esta cambiando su punto de vista.

En los inicios del trasplante y hasta hace muy poco, el objetivo primordial era la prevención a ultranza de cualquier episodio de rechazo, en la actualidad los esfuerzos se centran en la aplicación de regímenes inmunosupresores de baja toxicidad que persiguen minimizar los efectos secundarios de este tipo de drogas, principalmente la nefrotoxicidad y neurotoxicidad; minimizar los factores de riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares (HTA,Hiperlipemia, Diabetes), infecciones, neoplasias, perdida de masa ósea ó cambios cosméticos, intentando conseguir el equilibrio entre la inmunosupresión efectiva y la baja toxicidad, consiguiendo en ultimo termino aumentar la supervivencia a largo plazo tanto del injerto como del receptor.

Se trata pues de buscar la mejor inmunosupresión para cada receptor en particular., solo

La investigación farmacéutica ha producido nuevos agentes que inhiben selectivamente la actividad de la Calcineurina, el metabolismo de las purinas, la función de los receptores de la Interleukina 2, la función del receptor de los linfocitos T CD3 ó la transcripción de las citoquinas (Tabla 1).

Tabla 1

Calcineurinicc	Síntesis DNA	Macrolidos	Anticuerpos	Otros
Neoral	ERL 080	Certican™	Simulect	FTY-720*
Sandimun	MFM	Rapamicina	Daclizumab	LEA-29Y*
Tacrolimus	Azatioprina		Timoglobulina	Anti-CD28*
			ATGAM	
			OKT3	

* *En desarrollo*

Estos agentes exhiben efectos aditivos ó sinérgicos y se emplean en combinación para conseguir una inhibición multifásica de la activación de los linfocitos, minimizando la toxicidad acumulada.

Es sorprendente que ninguno de estos agentes, solo ó en combinación, ha proporcionado una mejoría convincente y estadísticamente significativa en la función del injerto a largo plazo ó en la supervivencia del paciente y son relativamente inefectivos en prevenir ó tratar el rechazo crónico.

La búsqueda de una **inmunosupresión "individualizada"** se basa en los siguientes puntos:

1. No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar un rechazo agudo (1).
2. No existe evidencia del efecto negativo a largo plazo del rechazo agudo precoz.
3. Después del primer año postrasplante, sólo el 10% de las muertes se producen por rechazo crónico, mientras que el 80% están asociadas a los efectos adversos de la inmunosupresión (2).
4. La emergencia y el papel que juegan los nuevos fármacos, cada vez mas "sofisticados", esta haciendo que paulatinamente perdamos el miedo al rechazo agudo.

Esta **inmunosupresión "a la carta"** perseguiría fundamentalmente 3 objetivos

- Ahorro al máximo de esteroides, con tendencia, cada vez más acentuada, hacia su eliminación de los regímenes inmunosupresores. Esto se conseguiría, por ejemplo, mediante la asociación de un anti-CD25, anticalcineurinico y Micofenolato Mofetil
- Prevención de la toxicidad aguda debida a los anticalcineurinicos, fundamentalmente la insuficiencia renal y neurológica. Para ello podríamos asociar un anti-CD25 con Micofenolato y esteroides, introduciendo los anticalcineurinicos de forma tardía.
- Tratamiento de la toxicidad crónica debida a los anticalcineurinicos. Se plantearia bien la reducción ó supresión de dichos fármacos, el uso del Micofenolato con ó sin esteroides a dosis bajas ó bien el empleo de la Rapamicina.

Las nuevas estrategias inmunosupresoras intentan conseguir a nivel celular una incidencia de rechazo "aceptable" y fácilmente tratable; evitar al máximo las consecuencias de la inmunosupresión crónica y conseguir un estado de tolerancia inmunológica a largo plazo en el huésped (3).

Siguiendo estas directrices, nuestro grupo de trasplante hepático se propone en este nuevo año llevar a cabo una inmunosupresión lo mas individualizada posible, adaptándola a las características de cada receptor y teniendo en cuenta a demás las características del donante que puedan influir en la respuesta inmunológica una vez realizado el trasplante.

Propuestas de inmunosupresión.

Inmunosupresión Basal

1. Triple terapia utilizando como anticalcineurinico la Ciclosporina Neoral y el Tacrolimus, asociados al Micofenolato Mofetil y a la Prednisona con retirada de esta ultima al tercer mes postrasplante.
2. Secuencial utilizando una inducción con anti-CD25, Micofenolato y Prednisona y la introducción del anticalcineurinico de forma diferida.
3. Inducción con anti-CD25

Tratamiento del rechazo agudo

Si es posible, siempre se deberá comprobar mediante biopsia.

Las etapas de actuación serían:

1. Si es posible, elevar los niveles del anticalcineurinico
2. Si el inmunosupresor basal es la Ciclosporina, contemplar la conversión a Tacrolimus de forma precoz.
3. Administrar esteroides a bajas dosis en forma de bolo, esperando a ver su efecto antes de administrar un segundo.
4. Como último escalón y en caso de no respuesta a lo anterior se recurrirá al OKT3.

Distribución de pacientes

Serian candidatos a recibir Ciclosporina:

- Diabéticos
- Cirrosis autoinmune, Cirrosis Biliar primaria y Cirrosis por VHB.
- Donante subóptimo

Serian candidatos a recibir Tacrolimus:

- Menores de 45 años
- Hiperlipemia ó hipercolesterolemia
- Cirrosis VHC, Colangitis esclorasante primaria
- Fallo hepático fulminante
- Incompatibilidad de sexo donante/receptor

Serian candidatos a recibir un régimen secuencial:

- Insuficiencia renal pretrasplante
- Encefalopatia severa
- Antecedentes de neurotoxicidad
- Fallo hepático fulminante

Serian candidatos a recibir una inducción con anticuerpos monoclonales:

- Pacientes de alto riesgo inmunológico:
- Menores de 15 años
- Retrasplante
- Inmunizados
- Isquemia fría >12 horas
- Incompatibilidad ABO

BIBLIOGRAFÍA

1.- Wiesner, R. Hepatology 1998
2.- Abbasoglu, O. Transplantation 1997
3.- Cho, CS. Curr. Opin. Organ Transplant 2000.

Complicaciones biliares en el trasplante hepático

Miguel Ángel Gómez Bravo, Felipe Pareja Ciuró, Inmaculada García González, María Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Unión, Juan Serrano Díez-Canedo, José Manuel Sousa Martín, Cristobalina Martín García, Mónica Reig Pérez, Carmen Bernal Bellido, Rafael Hinojosa Pérez, Elías Cañas García-Otero, José Pérez Bernal, Angel Bernardos Rodríguez.

Unidad de Trasplante Hepático

Introducción

El trasplante ortotópico de hígado está considerado en la actualidad como la modalidad óptima de tratamiento para pacientes con enfermedades hepáticas en estadios avanzados y/o en las cuales los tratamientos médicos no han sido satisfactorios.

Calne[1] considera la vía biliar como el "Talón de Aquiles" del trasplante hepático. La presencia de complicaciones derivadas del trasplante hepático conlleva un significativo aumento de la morbilidad y mortalidad. Sin embargo si se consigue una detección precoz de estas complicaciones y un rápido manejo terapéutico de las mismas, estas, disminuyen de forma considerable[2].

La introducción de inmunosupresores probados (Ciclosporina, Tacrólimus, Micofenolato...) así como la estandarización de las técnicas quirúrgicas han dado como resultado un descenso de la morbi-mortalidad, pasando de ser el TOH una técnica experimental a una técnica que se aplica con éxito en numerosos centros de todo el mundo.

Exponemos a continuación una revisión retrospectiva de las complicaciones biliares surgidas a lo largo de los 300 primeros TOH realizados en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Virgen de Rocío (Sevilla), valorando su posible naturaleza, incidencia, procesos diagnósticos, tiempo de aparición, tratamiento y sus resultados.

Material y método

En el periodo comprendido entre marzo de 1.990 y diciembre de 2000, se han efectuado de forma consecutiva 300 Trasplantes Ortópicos de Hígado en 278 pacientes adultos y 4 niños; de ellos fueron 73% varones y 27% mujeres; la edad media de los pacientes trasplantados ha sido de 48,8 años y rango: 14-68 años (desviación estándar: 11,2 años). Se realizaron un total de 18 retrasplantes, en 17 pacientes (un trasplante triple).

Las indicaciones para trasplante hepático han sido variadas con predominio de las hepatopatías hepatocelulares (cirrosis etílicas, posthepatíticas), colangitis esclerosante, carcinoma hepatocelular, metástasis de tumor endocrino del páncreas, hepatitis fulminante, traumatismo hepático, cirrosis auto inmune y poliquistosis hepática (fig.1).

Fig: 1: Indicaciones de trasplante hepático

1- Cirrosis postnecróticas:	*246*		*82.1%*
- alcohólicas puras:	*108*	*(10 CHC)*	
- Cirrosis VHC:	*80*	*(9 CHC)*	
- Cirrosis VHB	*40*	*(9 CHC)*	
- Criptogenética:	*15*	*(2 CHC)*	
- Cirrosis autoinmunes:	*3*		
- alcohol + VHB + VHC:	*2*		
2- Cirrosis colestásicas:	*16*		*5.3%*
-Cirrosis biliar primaria:	*9*		
-Colangitis esclerosante:	*4*		
-Cirrosis biliar secundaria:	*3*		
3- Retrasplante	*18*		*5.9%*
4- Fallo hepático fulminante	*9*		*2.9%*
5- Enfermedades metabólicas			
- enfermedad de Wilson	*3*		
- Hemocromatosis	*2*		
- Enf. De Von Gierke	*1*		
6- Traumatismo	*2*		
7- Tumores neuroendocrinos	*2*		
8- Poliquistosis hepática	*1*		

La técnica empleada para la extracción del hígado donante ha sido la técnica clásica de T. Starzl siempre que las condiciones del cadáver lo permitieron, realizando una extracción rápida en bloque cuando por motivos de inestabilidad hemodinámica fue precisa. Se realizó enfriamiento del órgano con solución de la Universidad de Wisconsin. Durante la cirugía de banco interesa no manipular en exceso la vía biliar para no desvascularizarla, fuente de un gran número de complicaciones

La técnica quirúrgica empleada en el trasplante ha sido la descrita por T. Starzl[3], con pequeñas modificaciones introducidas por el grupo. El tipo de trasplante se refleja en la figura 2.

Fig 2: Tipo de trasplante realizado

- Tamaño completo	*297*	
- Combinado:	*1 Hígado - páncreas*	
	2 Hígado - riñón	

La sección de la vía biliar principal en el receptor se lleva a cabo lo más cerca posible de la bifurcación del cístico, con objeto de disponer de una longitud suficiente para la anastomosis; cuidando evitar tensión y acodaduras. La reconstrucción biliar se llevó a cabo en 274 pacientes mediante colédoco-coledocotomía término-terminal con sutura reab-

sorbible 5/0, usando como tutor y protector de la sutura un tubo de Kehr nº 8-10-12 Fr. En 2 casos no se utilizó tutor en la anastomosis colédoco-colédociana. En 24 casos la reconstrucción se realizó mediante colédocoyeyunostomía término-lateral en Y de Roux tutorizada; otras modalidades de anastomosis no fueron aplicadas en nuestra serie.

A todos los pacientes con tutor biliar, se realizó colangiografía transkehr a la semana del trasplante hepático TOH(+/- 2 días); cuando la prueba resultó ser normal, se procedió al pinzamiento del Kehr, manteniéndose así hasta el tercer mes postTOH en que este es retirado. Si en cualquier momento de estos 3 meses surgió alguna sospecha de complicación biliar se procedió a repetir la colangiografía. Si esta demuestra algún tipo de lesión se procedió a realizar ECO/Doppler y si fue necesario, se realizó arteriografía, para comprobar la vascularización arterial y delimitar la posible relación de esta alteración vascular y la lesión biliar.

Resultados

En conjunto se presentaron un total de 28 complicaciones biliares precoces (9.3 %) y 13 complicaciones biliares tardías (4.3%) sobre el total de 300 trasplantes realizados.

Figura 3: Tipos de complicaciones biliares:

1.PRECOCES:	*.28*	*.9,3 %*
FISTULA	*.21*	*.7,0 %*
OBSTRUCCIÓN	*.5*	*.1,6 %*
PERITONITIS BILIAR	*.2*	*.0,6 %*
2.TARDIAS :	*.13*	*.4,3 %*
ESTENOSIS	*.8*	*.2,6 %*
COLEDOCOLITIASIS	*.3*	*.1,0 %*
PERITONITIS BILIAR	*.2*	*.1,0 %* *(Tras retirada de kehr)*

Las diferentes complicaciones biliares surgidas han sido relacionadas con su patología de origen, y como es de esperar la mayor parte de las complicaciones se derivan de la patología más frecuentemente trasplantada, la cirrosis etílica (55%), seguida de la cirrosis posthepatítica (25%), como se demuestra en la figura 4.

Figura 4: Relación de la etiología y la complicación biliar:

Cirrosis alcohólica	*.55%*
Cirrosis Biliar 1ª	*.10%*
Colangitis esclerosante	*.5%*
Cirrosis Posthepatítica	*.25%*
Otros	*.5%*

El tiempo de isquemia medio no resultó ser una variable significativa para la aparición de complicaciones biliares.

La importancia en la existencia o no de anomalías vasculares detectadas en la cirugía del donante es fundamental, detectándose una gran incidencia de complicaciones biliares en este grupo de pacientes. El 25% de los pacientes que presentaron alguna de las complicaciones biliares tenían anomalías vasculares en algunas de sus diferentes formas de presentación, siendo las anomalías vasculares derivadas del árbol biliar derecho la más frecuente.

Intentando analizar la incidencia de estas complicaciones y el tipo de anastomosis biliar realizada es lógico pensar que el 80% de las mismas estén relacionadas con el tipo de anastomosis practicada con más frecuencia, como se expresa en la figura 5.

Figura 5: Complicaciones biliares y tipo de anastomosis:

ANASTOMOSIS	Nº DE TOH	Nº COMPLICACIONES	
COLEDOCO-COLEDOCIANA			
TUTORIZADA	274	34	12%
NO TUTORIZADA	2	1	50%
HEPÁTICO-YEYUNOSTOMÍA	24	6	25%

El análisis de la existencia de rechazos en los pacientes trasplantados y la posibilidad de complicaciones biliares si es llamativamente mayor en los pacientes que tuvieron algún tipo de rechazo, figura 6:

Figura 6: Coincidencia del rechazo y complicaciones biliares:

Sí . . . . . .65 %
No . . . . . .35 %

En nuestra serie presentaron complicaciones biliares en relación con problemas vasculares en el postrasplante (trombosis arterial, estenosis arterial) 8 pacientes. Figura 7.

Figura 7: complicaciones biliares y vasculares:

TROBOSIS ARTERIAL	BILOMA	2
	FÍSTULA	2
	SIN CLÍNICA	1
ESTENOSIS ARTERIAL	FÍSTULA	1
	COLANGITIS	1
TROMBOSIS PORTAL	FÍSTULA	1

No existió relación alguna entre la compatibilidad ABO y las complicaciones biliares en nuestra serie.

La infección por Citomegalovirus (CMV) ocurrió en 25 pacientes de la serie total (8,3%). La coincidencia de esta infección viral y alguna forma de complicación biliar ocurrió en 5 pacientes (12,1%), no siendo mayor que en la serie global.

Teniendo en cuenta las diferentes fases de evolución de un programa de trasplante, no se identificó un mayor porcentaje de complicaciones biliares en los primeros 50 tras-

plantes realizados sobre el resto de la serie.

Discusión

Desde las primeras descripciones de la técnica quirúrgica del trasplante hepático, las complicaciones derivadas de la reconstrucción biliar fueron consideradas como una importante fuente de morbimortalidad postoperatoria. En las experiencias iniciales, uno de cada tres pacientes presentaba en algún momento de su evolución postrasplante algún tipo de complicación biliar, que podría condicionar la vida del paciente. Aproximadamente el 15% de los pacientes que han requerido un TOH presentan complicaciones biliares, esta incidencia ya de por sí alta, alcanza en algunas series hasta el 40%[5].

Las complicaciones biliares ocurren más frecuentemente en determinadas condiciones: trombosis de la arteria hepática, tiempo de isquemia prolongada, incompatibilidad ABO, infección por Citomegalovirus, Crosmatch positivo, rechazo ductopénico crónico, pacientes con diagnóstico de base Colangitis esclerosante primaria[6] y cirrosis criptogentética[13]; en nuestra serie pudimos comprobar la existencia de mayor incidencia de complicaciones en aquellos pacientes que tuvieron algún tipo de complicación arterial durante el tiempo de evolución del trasplante.

Los procedimientos descritos para la reconstrucción de la vía biliar en el trasplante hepático han sido diversos[7], siendo dos los más usados: colédoco-coledocotomía (tutorizada o no con tubo en T de Kehr), considerada la más fisiológica y por lo tanto de mayor uso en la práctica y la hepático-yeyunostomía en Y de Roux (para pacientes con determinadas patologías).

Las manifestaciones clínicas de los pacientes afectados por algún tipo de complicación biliar de los referenciados en los artículos, son muy variadas, si bien en la mayoría de los casos pueden debutar con alguna alteración de la función del injerto, fiebre, dolor abdominal o ictericia[2].

Las complicaciones biliares en el trasplante son múltiples, pudiéndose clasificar en dos grandes grupos: las **fugas** y las **estenosis.**

Cuando se habla de **fuga biliar**, puede ser de varias localizaciones: hepatocolédoco (anastomosis y/o lugar de salida de la rama larga del tutor biliar[14]) o parenquimatosas (derivadas en su mayoría a problemas isquémicos), aquí se pueden incluir aquellas fugas biliares que no se hacen manifiestas al exterior y se comportan a modo de colecciones biliares (Bilomas) extra-intrahepáticas[2]. En nuestra serie fue la fuga biliar procedente de la anastomosis la que constituyó el mayor porcentaje de complicaciones (57%).

La retirada del tubo de kehr al tercer mes postrasplante puede condicionar una fuga de bilis a la cavidad peritoneal a través de la colédocotomía, de tal forma que hasta un 5-12 % de los pacientes de algunas series publicadas pueden requerir tratamiento quirúrgico[14], siendo otros tipos de tratamiento descritos por algunos autores como Ostroff et al, que han comunicado con éxito el tratamiento mediante colocación de catéter nasobiliar transpapilar[15] y abordajes laparoscópicos[14]. En nuestro medio consideramos baja la patología relacionada con la retirada del kehr al presentarse fugas biliares únicamente en 2 casos (0,7%) que requirieron tratamiento quirúrgico.

Si embargo, la **estenosis** u obstrucción al flujo de la bilis puede tener diversas localizaciones; anastomóticas y no anastomóticas; si bien puede tener un origen extraparietal: compresión extrínseca, adenopatías; intraluminal: litiasis, moldes de bilis, detritus biliares o incluso restos de tutor biliar. De igual forma la etiología puede ser diversa; relacionada con problemas técnicos quirúrgicos, cicatrización, isquemia, infección (citomegalovirus), lesiones de preservación del injerto; rechazo; recidiva tumoral; ...[2].y la forma de presentación clínica puede ser diferente, siendo la Colangitis la forma de presentación más frecuente (64%), seguida del dolor abdominal (79 %)[12]

Ante la sospecha de una complicación o lesión biliar en nuestro medio ponemos en marcha un protocolo de actuación perfectamente organizado con objeto de detectar la causa precozmente y evitar problemas mayores y de repercusión importante, siendo la colangiografía la prueba más directa para confirmar el diagnóstico, se podrá realizar por vía transkehr si está aún presente (en nuestra serie se mantiene hasta el 3º mes posTOH), colangioresonancia con Gadolinio , por punción transparietohepática (CTPH) o por vía retrógrada endoscópica (CPRE)[8].La importancia de la colangiografía trankehr viene dada por la sencillez de su realización en manos experimentadas, la rápida realización en casos precisos (la colangiografía transkehr la realiza el cirujano en la sala de radiodiagnóstico) y la exactitud en el diagnóstico. La reconstrucción biliar sin tubo en T preconizada por muchos grupos incrementa la dificultad del diagnóstico de los problemas biliares, atribuyendo gran relevancia en estos casos a la colangiopancreatografía endoscópica (CPRE)[11]. El papel terapéutico de la ERCP en el manejo de las complicaciones biliares es considerable en el caso de estenosis y cálculos de la vía biliar.

Una vez realizada la primera fase del arsenal diagnóstico y según la orientación etiológica será preciso la realización de otras pruebas: ECO, TAC, ERCP, Arteriografía con las que se puede confirmar el diagnóstico y detectar la posible causa.

Entre las **causas** más comúnmente aceptadas como causas de complicaciones biliares se describen la trombosis de la arteria hepática, las incompatibilidades de grupo y las lesiones de preservación[9].

En nuestra serie el porcentaje de trasplantes que presentaron alguna complicación biliar ha sido del 13,6%, lo que consideramos dentro de los márgenes descritos en la literatura[3] e incluso más bajo, que creemos debido a la experiencia acumulada tras la larga serie de trasplantes realizados, al mantenimiento del tutor biliar como protector de la sutura realizada en el tracto biliar y de igual forma atribuimos escasas complicaciones directamente relacionadas con el mismo y sí ventajas derivadas de su colocación: control de calidad y cantidad de bilis, colangiografía tanskehr, detección, a través de signos indirectos, de rechazo agudo y/o crónico.

El **tratamiento** está basado en métodos quirúrgicos y no quirúrgicos, los cuales incluyen revisión de la anastomosis biliar y extracción o no de los cálculos, siendo el retrasplante otra opción terapéutica presente. Los métodos radiológicos percútanlos incluyen catéteres percútanlos de drenaje biliar, extracción de cálculos o inyecciones de sustancias a través del catéter.

Las indicaciones quirúrgicas se realizan ante situaciones como: Estenosis de segmentos largos, imposibles de resolver con radiología intervencionista, pacientes con múltiples y difusas estenosis biliares (pudiendo estos ser considerados para retrasplante), peritonitis

biliar, fugas biliares de imposible o difícil manejo (por su débito o su repercusión en el paciente), litiasis de gran tamaño no manejables por técnicas radiológicas o endoscopias...

Diferentes autores han comunicado buenos resultados tratando la estenosis de la anastomosis mediante una o varias sesiones de dilataciones, asociado a colocación de endoprótesis, vía transparietohepática o retrógrada endoscópica, sin embargo en el seguimiento a largo plazo de este tratamiento se ha comprobado que más del 50%[16] de los casos acaban reestenosándose antes del primer año, lo que junto a las complicaciones descritas de la manipulación radiológica o endoscópica de la vía biliar, hace que la mayoría de los grupos prefieran el tratamiento quirúrgico de la estenosis.

En nuestro medio el porcentaje de pacientes que tras presentar alguna complicación biliar requirió tratamiento quirúrgico fue del 16%, pudiéndose resolver gran parte de las mismas con técnicas alternativas como las ya descritas y 2 pacientes requirieron retrasplante por problemas biliares.

Un enfoque agresivo en el diagnóstico y manejo de las posibles complicaciones biliares puede resultar beneficioso para la supervivencia del injerto y del paciente. Técnicas percutáneas y endoscópicas son válidas para evitar reoperaciones complejas y en muchos casos como soluciones temporales mientras el paciente espera una cirugía definitiva o un retrasplante. Es el caso de la litotripsia electrohidráulica percutánea[10],

BIBLIOGRAFÍA

[1] Calne RY. A New Technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing de gallblader as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts. Ann . Surg. 184:605-9, 1976.

[2] Jaureguizar JI, Cienfuegos J.A, Pardo F, Hernández JL, Benito A. Radiología Vascular e intrvencionista en el manejo de las complicaciones vasculares y biliares del trasplante hepático.Curso de Actualización en Trasplante Hepático. Ed. Drug. Farma S.L.(4):5-16, 1.997.

[3] Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation a 31 years perpective. Littleton:ed. Year Book Medical Publishers, 1.990.

[5] Zajko A, Bron KM, Orons PD. Vascular complications in liver trasplantation recipients: angiographic diagnosis and treatment. Semin Intervent Radiol. 1992;9:270-282.

[6] John O. Colonna. Technical Problems: Biliary. Trasplantation of the liver (Busuttil, Klintmalm); Saunders,62: 617-625, 1996.

[7] E. Vicente Lopez y cols. Complicaciones no inmunológicas del injerto. Gastrum nº 80.Jun.1.992

[8] Catalano MF; Van Dam J; Sivak MV. Endoscopic retrógrade cholangiopancretography in the ortotopic liver trasplant patient. Endoscopic 1995; 27:584-588.

[9] Stratta RJ. And cols. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver trasplantation. Surgery .1989;106:675-84.

[10] Richard I. Silver ;and cols. Percutaneous transhepatic Endoscopic Electrohydraulic lithotripsy of biliary tract calculi afther orthotopic liver transplantation. Journal of laparoendoscopic surgery. 1996; volum:6 nº 5 (357-365).

[11] Bruce Mc. Brian Davidson, James s. an cols. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1996.vol.8,nº10 (1003-1006).

[12] Rubin Sheng,MD; Carlo B. Ramirez; Albert Zajko; William C. Biliary Stones and Sludge in liver transplant patients: a 13 year experience. Radiology 1.996; 198:243-247.

[13] LEMMER; Sperarman; Krige; Millar; Bornman; Terbalanch; Kahn. The Management of Biliary Complications Following Ortothopic Liver Transplantation. SAJS, 1997 ; 35: 2 (77-81).

[14] Parrilla Paricio; Sanchez Bueno; Robles; Ramirez; Rodriguez Gonzalez; Luján; Acosta. Complicaciones quirúrgicas del trasplante hepático. Gastroenterología y Hepatología. 1996. Vol 19. 8: 39-44.

[15] Ostroff et al. The Management Of T Tubes Leaks in Orthotopic Liver Transplant Recipients with endoscopicalli Placed nasobiliary catheter. Transplantation .1990; 49; 5: 922-924.

[16] Kuo PC; Lewis WD, Stokes K et al. A Comparision Of Operation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography in biliary complications after hepatic transplantation. J. AM. Oll. Surg. 1994;179:177-181.

Problemas arteriales agudos en el trasplante hepático

Felipe Pareja Ciuró, María Jesús Tamayo López, Concepción Díaz Unión, Inmaculada García González, Miguel Ángel Gómez Bravo, Juan Serrano Díez-Canedo, José Manuel Sousa Martín, C. Martín García, Mónica Reig Pérez, Elías Cañas García-Otero, Rafael Hinojosa Pérez, José Pérez Bernal, Angel Bernardos Rodríguez

Unidad de Trasplante Hepático

Introducción

La anastomosis de la arteria hepática es, quizás, el aspecto más importante del implante del injerto en el trasplante hepático.
En general, las complicaciones vasculares son una importante causa de morbimortalidad.

La complicación vascular más frecuente es la trombosis de la arteria hepática, entre el 2.2 y 8% en adultos, pudiendo llegar hasta el 26% en pacientes pediátricos .

La forma de presentación de la trombosis de la arteria hepática puede manifestarse como un fallo hepático agudo grave, como complicaciones biliares en los primeros meses postrasplante o como cuadro de sepsis por bacteriemias recurrentes en relación a abcesos hepáticos. En un pequeño número de pacientes se presenta de modo asintomático.

Material y método

Hemos revisado 292 trasplantes hepáticos consecutivos sobre 274 pacientes, realizados entre Enero de 1992 y Diciembre de 2000.

La media de edad fue de 49.2 (+11.2) años, con un rango entre 14 y 68 años. En la distribución por sexos predominó el masculino (72.9%)

En 16 ocasiones fue preciso un 2º injerto, mientras que un paciente precisó 2 reinjertos. El motivo de los retrasplantes (n=18) fue: malfunción primaria (3 casos) , rechazo crónico (6 casos, dos de ellos asociados a recidiva de virus C), trombosis de arteria hepática (3 casos), complicaciones bilares tardías (dos años) secundarias a trombosis de arteria hepática (1 caso), cirrosis biliar secundaria a litiasis intrahepática (1 caso), doble estenosis de arteria hepática y vena porta (1 caso) y obstrucción biliar asociado a rechazo agudo grave (1 caso), tumor en riñón de donante (1 caso) y recidiva precoz de infección por VHC en forma de hepatitis colostásica fibrosante (1 caso)

En 289 ocasiones se efectuó trasplante ortotópico de hígado completo, mientras que los tres casos restantes fueron trasplantes combinados (hígado-páncreas un paciente e hígado-riñón en dos pacientes).

Fueron detectadas un total de 74 anomalías (25.3%), de las cuales, 36 precisaron cirugía correctora en banco (48.6%).

Las anomalías que afectaron sólo a la rama izquierda de la arteria hepatica fueron 35 (47.3%), de las cuales 33 procedían de la arteria coronaria estomáquica, constituyendo ésta la anomalía mas frecuentemente apreciada y no precisando correción en banco. En 1 caso, la arteria coronaria estomáquica procedía directamente de la aorta, siendo precisa en este caso cirugía correctora en banco mediante anastomosis a la arteria esplénica. El caso restante fue una arteria hepática izquierda procedente de una arteria pancreática que también precisó cirugía correctora de banco.

Las anomalías que afectaron sólo a la rama derecha de la arteria hepática fueron 28 (37.8%). En 24 casos la anomalía fue una arteria hepática derecha procedente de la arteria mesentérica superior, realizándose corrección en banco según técnica de Gordon. En dos ocasiones la anomalía consistió en una rama derecha de la arteria hepática procedente de la arteria gastroduodenal, conservando entonces dicha arteria hasta el nacimiento de la anomalía sin precisar correción y utilizando el patch aórtico del tronco celíaco para la anastomosis al receptor. Los 2 casos restantes fueron una rama izquierda de la arteria hepática que procedía directamente de la aorta y que precisó cirugía correctora en banco.

Un tercer grupo de anomalías fue las que afectaron solo a la arteria hepática propia (n=3), tratándose una de ellas de una arteria hepática propia procedente de la aorta y en los dos casos restantes una arteria hepática propia procedente de la mesentérica superior. Ninguna de ellas precisó correción.

Por último, existe un grupo de anomalías más complejas que afectan a mas de una rama de la arteria hepática: 1) rama derecha de AMS + rama izquierda de AEC + hepática propia de tronco celíaco (5 casos); 2) rama derecha de AMS + rama izquierda de ACE + ausencia de hepática propia de tronco celíaco (1 caso); 3) rama derecha de AMS + rama izquierda de ACE (que nace en aorta) + hepática propia de aorta. (1 caso). Todas estas anomalías tuvieron que ser corregidas mediante cirugía de banco.

Además, hubo 4 casos de sección de arteria hepática (3 derechas y una izquierda) durante la extracción que tuvieron que ser reconstruidas mediante anastomosis término-terminal empleando técnicas microquirúrgicas.

La intervención en el receptor se realizó según técnicas estándares. La hepatectomía se efectúa mediante la técnica de preservación de cava retrohepática siempre que sea posible (preservación de cava en 187 casos). En ningún caso se realizó by-pass veno-veno-so.

Para la anastomosis arterial se utilizó un patch de Carrel aórtico del tronco celíaco del donante siempre que fue posible y se anastomosó preferentemente en la bifurcación de la arteria gastroduodenal y hepática propia en 259, en 30 casos se empleo la bifurcación de ambas arterias hepáticas del receptor, en 2 casos la arteria hepática propia y el caso restante (trasplante combinado hígado-páncreas) se interpuso un injerto arterial del mismo donante para efectuar la reconstrucción a nivel del tronco celíaco del receptor. El material de sutura fue en todos los casos monofilamento no reabsorbible de 6/0.

A todos los pacientes se les adminstró en el postoperatorio aspirina a bajas dosis y anti-

trombina III según estudio de coagulación. En los casos en los que la anastomosis fue dificultosa o de pequeño calibre, se les administró dextrano 40 y heparinas de bajo peso molecular.

En caso de sospecha clínica de trombosis arterial, el diagnóstico se realizó mediante ecogarfía-Doppler y se confirmó con arteriografía.

Resultados

Se presentaron un total de 13 casos de complicaciones arteriales, lo que supone una incidencia de las mismas de 4.45%. La más frecuente de ellas fue la trombosis de la arteria hepática (T.A.H.:7 casos, con una incidencia de 2.39%), seguida de la estenosis de la arteria hepática (E.A.H.:4 casos, 1.37%). Otras complicaciones vasculares fueron fístula arterio-portal (F.A.V.:1 caso, 0.34%) y un aneurisma de la arteria hepática con fistulización a intestino (A.A.H.:1 caso, 0.34%).

Fueron detectadas un total de 74 anomalías arteriales en el donante(25.3%), de las cuales, 36 precisaron cirugía correctora en banco (48.6%).

De los 7 casos de T.A.H., cinco tuvieron anomalías de la vascularización hepática en el donante, precisando 3 de ellas correción en banco. Tres pacientes presentaron cuadro de necrosis hepática fulminante y sepsis, de los que dos se sometieron a retrasplante urgente (ambos viven 1 y 5 años respectivamente) y otro falleció en espera de retrasplante urgente. Dos pacientes presentaron clínica de fiebre recurrente y abcesos hepáticos, realizándose en uno de ellos una revascularizacón arterial con buen resultado (fallece a los 9 meses por hepatitis colestásica fibrosante por recidiva de infección por VHB) mientras que el otro paciente se trató conservadoramente con drenaje percutáneo de abceso hepático y siendo sometido a retrasplante electivo a los 5 meses del primer trasplante (sobrevive más de 2 años). Otro presentó cuadro de complicación biliar y fue sometido a revascularización con buen resultado inicial, si bien presentó estenosis de vía biliar que llevó a una cirrosis biliar secundaria y fue sometido a retrasplante electivo a los 25 meses, falleciendo tras el mismo por sepsis bacterina y fracaso multiorgánico. El paciente restante presentó peritonitis biliar por necrosis de la vía biliar, practicándosele un drenaje quirúrgico y posterior recontrucción, diferida a los 6 meses, mediante hepaticoyeyunostomía.

Cuatro pacientes presentaron estenosis de la arteria hepática (1.37%). En tres de ellos se realizó cirugía de revascularización, sobreviviendo dos pacientes y falleciendo uno que asoció un rechazo agudo severo. Uno de los pacientes que sobrevivió presentó una fístula biliar leve que se trató conservadoramente. El cuarto paciente asoció, una estenosis casi completa de la arteria hepática y una estenosis la vena porta que obligaron a retrasplantar al paciente, el cual, falleció tras el retrasplante. Solo uno de los injertos de estos cuatro pacientes presentó anomalía arterial (hepática derecha de arteria mesentérica que precisó corrección).

El paciente que presentó aneurisma de la arteria hepática había precisado cirugía de correción en banco por presentar una rama derecha de la arteria hepática procedente de la arteria mesentérica superior, y que además fue seccionada inadvertidamente en la extracción y precisó anastamosis termino-terminal. Este paciente presentó un aneurisma

a nivel de dicha anastomosis y porteriormente fistulizó al asa desfuncionalizada empleada para la reconstrucción biliar, precisando intervención urgente y falleciendo al mes postrasplante en situación de sepsis y fracaso multiorgánico

Por último el paciente que presentó una fístula arterio-portal también presentó anomalía arterial en el injerto (rama izquierda de coronaria estomáquica), pero no precisó corrección en banco. El tratamiento fue conservador y el paciente fallece al año por sepsis en el contexto de rechazo crónico.

Discusión

Las complicaciones relacionadas con la arteria hepática continúan siendo una causa importante de pérdida del injerto y de mortalidad después del trasplante hepático, tanto en adultos como, sobre todo, en niños.

La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente, siendo la que ensombrece el pronóstico del paciente de una forma más marcada.

Clínicamente puede presentarse como cuadro de necrosis hepática fulminante y sepsis; como fiebre recurrente y abcesos hepáticos; en forma de complicaciones biliares y en ocasiones es asintomática. El diagnóstico se realiza mediante ecografía doppler o arteriografía.

Las causas que determinan la incidencia de la trombosis no están bien establecidas, si bien se han barajado una serie de factores de riesgo para su desarrollo.

Las anomalías arteriales en el donante se han considerado clásicamente como uno de los factores de riesgo más importante.

En el grupo de pacientes con anomalías arteriales en el donante (n=74), se produjo trombosis de la arteria hepática en 6 casos (8.1%), mientras que en el grupo de pacientes sin anomalías en el injerto (n=218) solo se presentó 1 caso de trombosis arterial (0.46%). Dentro del grupo con anomalías, la incidencia de trombosis arterial fue mayor en el grupo que precisó corrección en banco (4 casos de 36, 11.1%), frente al grupo que no precisó reparación en banco (2 casos de 38, 5.2%).

Si bien hay autores que consideran que la anatomía arterial hepática anomala no incrementa el riesgo de fallo en desarrollo del injerto, en nuestra experiencia la presencia de anomalías de la vascularización hepática aumenta de forma significativa el riesgo de presentar trombosis de la arteria hepática, el cual, es mayor aún si la anomalía precisa corrección quirurgica en banco.

El nivel de la anastomosis arterial en el receptor lo consideramos también un aspecto técnico importante y la utilización, siempre que sea posible de un patch aórtico de Carrel del tronco celíaco del donante contribuye a facilitar la anastomosis. En los casos en que la longitud del tronco celíaco sea excesiva, intentamos conseguir una boca anastomótica lo más ancha posible, utilizando para ello las bifurcaciones arteriales más distales (arterias esplénica, coronaria o gastroduodenal), para fabricar un nuevo patch. Nuestra elección para realizar la anastomosis en el receptor es la unión de la arteria hepática y la arteria gastroduodenal. No obstante, si encontramos una bifurcación de las

ramas derecha e izquierda hepáticas lo suficientemente amplia, utilizamos este lugar empleando la técnica del "branch patch" para realizar la anastomosis. Hemos utilizado la bifurcación de la arteria gastroduodenal en el receptor en 259 casos, la bifurcación de ambas hepáticas en 30 casos y la hepática común en 2 casos. Los 6 casos de trombosis de arteria hepática se presentaron en pacientes en los que la anatomosis en el receptor se realizó a nivel de bifurcación de a. gastroduodenal (5 casos), bifurcación de ambas hepáticas (1 caso) y sobre hepática común (1 caso), no existiendo diferencias significativas en la incidencia de trombosis según el punto de anastomosis.

Los **factores reológicos** también han sido involucrados en la génesis de la trombosis arterial, considerando como factores de riesgo un valor del hematocrito por encima del 44% en el receptor. Cuando a esto se une el hecho de una anastomosis técnicamente dificultosa y un calibre arterial pequeño, el riesgo se duplica. En nuestra experiencia, esto no ha supuesto un factor añadido, ya que a los receptores con hematocrito mayor de 36% e índice inferior al 80% se tratan en el postoperatorio con antitrombina III y acido acetilsalicílico. Si además se añade alguno de los factores de riesgo citados, añadimos Dextrano 40 y heparinas de bajo peso molecular. La razón de esto es que el nuevo hígado sintetiza primero las proteínas coagulantes, mientras que las anticoagulantes (proteína C, proteína S y antitrombina III) tarda alrededor de 4 ó 5 días en sintetizarlas

La **necesidad de rehacer la anastomosis arterial** bien en el mismo acto quirúrgico o por aparecer complicaciones estenóticas o de otro tipo, se ha asociado a una mayor incidencia de trombosis debido a la manipulación de un tejido arterial ya deteriorado. Nosotros, hemos tenido que revisar en el postoperatorio unt otal de 5 anastomosis, de las cuales una se debió a la longitud excesiva de la arteria hepática del donante ("kinking") y los cuatro casos restantes se debieron a estenosis de la arteria (2 casos) y a trombosis de arteria (2 casos), lográndose en los 4 casos una revascularización adecuada del injerto, si bien, uno de ellos precisó retrasplante a los 2 años por complicaciones biliares tardías. No obstante, en nuestros casos este factor no ha influido especialmente, pues en los casos de trombosis fue precisamente ésta la que originó la necesidad de reanastomosis, y además en todos se logró una buena revascularización del injerto.

El **uso de injertos arteriales** tanto en el primer trasplante como en el segundo ha sido bien establecido por Todo et al . Nosotros hemos utilizado únicamente un injerto arterial de arteria ilíaca primitiva con la bifurcación en arteria ilíaca externa e interna, para rearterializar el injerto combinado hígado-páncreas, sin que se produjeran fenómenos trombóticos.

La **incompatibilidad ABO** entre donante y receptor ha sido evocado como posible factor de riesgo trobogénico a través de procesos inflamatorios de la íntima (endotelialitis) . No hemos tenido ningún caso que se ajuste a este factor, ya que todos los trasplante que hemos realizados han sido ABO-compatibles.

El **retrasplante** también se ha considerado como factor de riesgo de trombosis hepática, bien debido a la necesidad de reconstrucción en un terreno anómalo o bien a la necesidad de utilizar injertos arteriales. Hemos realizado 18 retrasplantes sin que en ninguno de ellos se presentara complicación arterial, si bien, por lo general, la nueva anastomosis resultó más dificultosa por la necesidad de disecar la arteria del receptor en un lugar proximal a la primera anatomosis.

El **tiempo de isquemia fria** actúa a través de la lesión microvascular que produce el frío durante la preservación, si bien éste factor se minimizó con la llegada de la solución de preservación de la Universidad de Wisconsisn. En todos nuestros casos se utilizó la solución de Wisconsin como liquido de preservación con unos tiempos, siendo los tiempos de isquemia venosa y arterial de 416 (+/- 157) y 464 (+/-161) minutos respectivamente, siendo de 402 minutos la isquemia venosa 448 minutos la arterial en el grupo con trombosis arterial, sin que la diferencia sea significativa. Este aspecto si parece tener influencia en la incidencia de trombosis arterial en niños menores de 5 años, sobre todo si se asocia a injerto completo y revascularización por arteria hepática de receptor.

Los **episodios de rechazo** también se han barajado debido al proceso inflamatorio que conlleva . La tasa de rechazos del total de la serie es del 46.9%, siendo la incidencia de trombosis de la arteria hepática del 2.9% en el grupo con rechazo (4 casos) y del 1.9% en el grupo sin rechazo (3 casos), por lo que nosotros no hemos observado diferencias en este aspecto.

La necesidad de **infusión de plasma** fresco congelado ha sido implicada como factor trombogénico, fundamentalmente en trasplante infantil y en pacientes con incompatibilidad ABO. En nuestra serie no existieron diferencias en el consumo de plasma entre ambos grupos, siendo de 15.5 unidades en el grupo sin trombosis y de 16.1 unidades en grupo con trombosis.

Los **anticuerpos anticardiolipina** han sido implicados recientemente la génesis de la trobosis arterial tras trasplante hepático. Pascual et al apreciaron que los pacientes con trombosis de la arteria tendían a tener títulos más elevados de anticuerpos (tanto IgG como IgM) anticardiolipina, si bien las diferencias no eran significativas.

El **citomegalovirus** pudiera ser también uno de los responsables de la trombosis arterial, pues se ha podido comprobar in vitro que pueden infectar las células endoteliales e inducir una rápida respuesta procoagulante. Los pacientes seronegativos para CMV con injerto seropositivos tendrína alo riego de trombosis vascular. En nuestra serie solo 24 pacientes fueron seronegativos pretrasplante con un injerto CMV-seropositivo, presentando solo uno de ellos una trombosis arterial, no siendo significativa la diferencia.

Finalmente, el uso de **injertos reducidos** de tamaño o **injertos divididos (split)** es otro factor influyente, ya que se utilizan principalmente en niños y los vasos arteriales donantes son extremadamente finos, siendo innegable la dificultad técnica. En este sentido, nuestra falta de experiencia nos impide juzgar este factor.

Como conclusión, y a la luz de nuestra experiencia, la trombosis de la arteria hepática solo se ha visto potenciada de forma significativa en presencia de anomalías arteriales en el donante, sobre todo si dicha anomalía requiere corrección en banco.

Recomendamos, como primera elección, efectuar la anastomosis a nivel de la bifurcación de la arteria gastroduodenal con la arteria hepática común, ya que proporciona la posibilidad de conseguir una buena boca anastomótica con un flujo adecuado.

La introducción de técnicas de microcirugía vascular aplicadas a la anastomosis arterial obtienen mejores resultados y deberían estandarizarse, como se desprende de diversos informes de su aplicación en traplante hepático de donante vivo.

Disfunción primaria del injerto en trasplante pulmonar

Ángel Salvatierra Velázquez
Cirugía Torácica
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Introducción

El fallo primario del injerto (FPI) es una complicación devastadora tras el trasplante pulmonar. La incidencia real de esta complicación se desconoce debido a los distintos criterios definitorios empleados; no obstante, se estima que está presente en un intervalo que oscila entre el 12 y el 35% de los pacientes trasplantados[1-3]. El fallo primario del injerto es el responsable del 33% de las muertes postoperatorias[4]; contribuye, así mismo, al desarrollo de otras complicaciones tempranas y tardías, que prolongan la hospitalización y dificultan la recuperación de los pacientes[2]. La causa principal de FPI es el daño ocasionado por la isquemia y posterior reperfusión del órgano.

Definición

El FPI se define como un síndrome agudo y grave, que se desarrolla en las primeras horas o días tras el trasplante y que se manifiesta por un edema pulmonar lesional, no cardiogénico, con hipoxemia severa, disminución de la distensibilidad pulmonar y necesidad de ventilación mecánica más allá del quinto día de postoperatorio, una vez excluidas otras causas de disfunción del injerto[2]. Entre estas últimas hay que destacar la neumonía, el rechazo agudo o hiperagudo, la aspiración, la sobrecarga de volumen y los problemas en la anastomosis auricular. Mimetiza el cuadro clínico del síndrome de distrés respiratorio agudo. Con frecuencia conduce a un fallo multiorgánico y a la muerte del paciente en hasta el 60 % de los casos[5].

Desde el punto de vista radiológico el cuadro es similar al del síndrome de distrés respiratorio agudo, consistente en un infiltrado alveolo-intersticial progresivo, denso, que consolida el parénquima pulmonar.

Anatomopatológicamente, el FPI consiste en un daño alveolar difuso, con edema intersticial y alveolar, infiltración por leucocitos del intersticio y del alveolo y presencia de agregados leucocitarios en los lechos capilares.

Fisiopatología

Durante la preservación del órgano, el tejido pulmonar puede dañarse por la isquemia, la perfusión de la solución de preservación, la hipotermia y la reperfusión del órgano. La fisiopatología del denominado daño de isquemia-reperfusión que conduce al FPI no se

conoce con exactitud. Aunque el mecanismo de producción es extremadamente complejo, se sabe que la lesión del endotelio, junto con la activación de leucocitos y el incremento en la producción de los mediadores de la inflamación juegan un papel fundamental.

En resumen, la isquemia provoca una pérdida de energía que conduce la activación de la NADPH oxidasa endotelial iniciándose la producción de radicales de oxígeno que lesionan el endotelio y los neumocitos. Además, esa pérdida de energía provoca la disfunción de la bomba Na/K dependiente de ATP; la salida de potasio se compensa con una entrada de calcio en el citoplasma, activándose una proteasa que convierte la xantino-deshidrogenasa en xantino-oxidasa; la xantina, cuando el órgano se reperfunda, dará lugar a la formación de superóxido, altamente reactivo y que, junto a otros radicales, ocasionarán daño celular por peroxidación de la membrana lipídica; este daño celular conduce a un aumento de la permeabilidad y a edema tisular. La hipotermia, fundamental para disminuir la actividad metabólica celular durante la isquemia, contribuye también a alterar la bomba Na/K dependiente de ATP provocando vasoconstricción y edema. La interacción, al inicio de la reperfusión, entre los neutrófilos y el endotelio lesionado amplifican enormemente el daño, con la producción de mediadores humorales, sistema complemento, etc, que a su vez inducen la producción de la segunda generación de radicales libres de oxígeno y proteasas que llevan a una mayor disfunción del endotelio. El daño endotelial resultante provoca, entre otros efectos, un aumento de la permeabilidad capilar, una alteración del tono vascular, e hipoxia. La hipoxia provoca, así mismo, un disbalance de los mediadores vasoactivos endotelio-dependientes, en detrimento de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, induciendo vasoconstricción y agregación plaquetaria. La vasoconstricción y la agregación plaquetaria dificultan aún más la oxigenación de la célula endotelial, incrementándose el edema tisular por aumento de la permeabilidad capilar, así como la trombosis de la vasculatura pulmonar. Toda esta secuencia conduce al fracaso del injerto.

Factores de riesgo

El método actual de preservación pulmonar consiste en la perfusión del lecho vascular del órgano con una solución fría y estabilizadora, de composición variable, seguido por su almacenamiento hipotérmico en estado no atelectásico. Con este método, normalmente se obtiene una buena función del injerto tras su implante. El tiempo de isquemia máximo aconsejado es de 6 horas. Sin embargo, en ocasiones, el injerto no funciona tempranamente. Desconocemos qué factores pueden contribuir al desarrollo del FPI. Con respecto a los factores dependientes del donante, a pesar de que Sommers et al[6] describieron la influencia de la edad, tiempo de hospitalización y causa de la muerte en el desarrollo del FPI, otros autores no encuentran ninguna relación[2]. De nuestros 124 primeros trasplantes, 12 (9.7 %) desarrollaron un FPI; en un análisis multivariable, no encontramos relación entre los datos del donante y la aparición de FPI tras el trasplante. Al igual que otros autores, tampoco hemos podido demostrar relación entre las características del receptor -edad, sexo y enfermedad de base- y el desarrollo de esta complicación. Con respecto a los factores relacionados con la técnica del trasplante, a pesar de que en estudios experimentales y en alguna serie clínica existe correlación entre el tiempo de isquemia y el surgimiento de FPI[7], la mayoría de los autores no pueden

demostrarla[2,6].; en nuestro análisis tampoco la hemos encontrado. Ni el tipo de trasplante -uni o bipulmonar-, ni la utilización de circulación extracorpórea se correlacionan significativamente con el desarrollo de FPI en nuestra serie ni en la de otros autores[2], aunque hemos observado una mayor frecuencia de esta complicación con el uso de la circulación extracorpórea; probablemente este factor alcance la significación con una mayor potencia de la muestra.

Consecuencias

Además de la alta mortalidad que entraña esta complicación en el inmediato postoperatorio, los supervivientes tienen que hacer frente a un período de recuperación más largo y complicado. En nuestra serie, detectamos en los pacientes que han sufrido FPI una tendencia, que no alcanza la significación estadística, a requerir ventilación mecánica por un período de tiempo más prolongado, así como a un mayor número de episodios de neumonía en los tres primeros meses. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo sí es significativamente inferior en los pacientes afectados por FPI; así, mientras que la supervivencia a los 6 años de los pacientes que no sufrieron FPI es del 62 %, la de aquellos que si lo padecieron es solo del 50 % a 3 años.

Tratamiento

El Tratamiento de soporte del FPI es idéntico al utilizado en el síndrome de distrés respiratorio agudo. La meta a alcanzar es la oxigenación de la sangre arterial y de los tejidos periféricos a un nivel adecuado, dando tiempo a que se frene y repare el daño tisular y el injerto recupere su función o, en casos excepcionales, a que se efectúe un retrasplante[2]. Aunque el método de ventilación óptimo está muy debatido, parece ser que la ventilación con bajo volumen tidal, o con baja presión media en la vía aérea[8] y una PEEP moderada -al nivel mas bajo que permita obtener una PaO2 >55 a 60 mm Hg, con un gasto cardíaco aceptable- es la más adecuada. Otros métodos ventilatorios, como la ventilación con presión controlada e inversión del cociente inspiratorio/espiratorio, o la ventilación con el paciente en prono, también han dado buenos resultados. La utilización de óxido nítrico inhalado mejora la oxigenación y disminuye la presión arterial pulmonar[1], aunque los resultados con respecto a la supervivencia no están claros. La utilización de oxigenadores de membrana extracorpóreos también puede mejorar la supervivencia en casos seleccionados[9]. Como en todo paciente crítico, deberá prestarse una meticulosa atención al detalle y vigilar cuidadosamente la aparición de posibles complicaciones.

Desgraciadamente no existe un tratamiento específico para el FPI. Sin embargo, basados en un estudio realizado por nuestro grupo en un modelo canino de trasplante pulmonar[10], Struber et al consiguieron buenos resultados en dos pacientes con FPI mediante el uso del C1-inhibidor de la esterasa[11]. No obstante, precisamos la realización de estudios prospectivos que confirmen estos resultados preliminares.

Conclusión

Solo un mejor conocimiento del mecanismo íntimo del daño de isquemia-reperfusión

permitirá diseñar estrategias que mejoren la preservación del pulmón y eviten el desarrollo del fallo primario del injerto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Date H, Triantafillou A, Trulock E et al. Inhaled nitric oxide reduce human lung allograft dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:913-19.
2. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI et al. Primary graft failure following lung transplantation. Chest 1998;114:51-60.
3. Fiser SM, Kron IL, McLendon LS et al. Early intervention after severe oxygenation index elevation improves survival following lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2001;20:631-36.
4. Hopkinson DN, Bhabra MS, Hooper TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survey of current clinical practice. J Heart Lung Transplant 1998;17:525-31.
5. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. N Engl J Med 1999;340:1081-91.
6. Sleiman Ch, Mal H, Fournier M et al. Pulmonary reimplantation response in single-lung transplantation. Eur Respir J 1995;8:5-9.
7. Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL et al. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. Ann Thorac Surg 1996;62:784-90.
8. The Acute Respiratory Distress Network. Ventilation with lower volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1301-8.
9. Meyers BF, Sundt TM 3rd, Henry S et al. Selective use of extracorporeal membrane oxygenation is warranted after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:20-26.
10. Salvatierra A, Velasco F, Rodríguez M et al. C1-esterase inhibitor prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1147-54.
11. Struber M, Hagl C, Hirt SW et al. C1-esterase inhibitor in graft failure after lung transplantation. Intensive Care Med 1999;25:1315-18.

Trasplantes de huesos en la cirugía reconstructiva traumatológica.

Manuel Ruíz del Portal Bermudo, Emilio Sebastián Garrido, José Manuel Hernández Beneit y Fernando Baquero Garcés

Unidad de tumores del sistema músculo-esquelético.

El empleo de aloinjertos óseos hoy día forma parte de la práctica habitual en la cirugía reconstructiva dentro de nuestra especialidad. En cirugía ortopédica, como veremos a continuación, podríamos decir que se ha vuelto imprescindible y debemos tenerlo siempre presente en nuestro armamentario quirúrgico.

En los últimos 15-20 años se ha convertido en técnica diaria en nuestros hospitales. Evidentemente su aplicación va a depender de la necesidad (cuantía del defecto óseo a reconstruir) y su localización (región del aparato locomotor implicada) así como de la función que le queramos encomendar.

Según los casos, nosotros podemos reconstruir esas pérdidas de sustancia con hueso triturado, con pequeños segmentos o con injertos óseos masivos (intercalares u osteoarticulares). En los últimos años, para la reconstrucción de defectos en los que está implicada una articulación, hemos puesto a punto el empleo de prótesis combinada con aloinjerto, el cuál, para estos casos, extraemos del donante unido a la cápsula, tendones y ligamentos que serán necesarios para la reconstrucción. Este método constituye un tratamiento más biológico, con mejores resultados funcionales y que además facilita las revisiones quirúrgicas.

Revisando las intervenciones realizadas durante el año 2001, podemos ver la distribución de los 125 pacientes que se han beneficiado del trasplante óseo:

- Cirugía de cadera (rescates protésicos): 53 casos
- Cirugía de columna vertebral (artrodesis): 19 casos
- Cirugía de rodilla (plastias de reparación de Lig. cruzado): 13 casos
- Traumatología (fracturas de meseta y calcáneo): 11 casos
- Cirugía tumoral: 30 casos

Si realizamos un estudio de nuestra casuística en la Unidad de Tumores Oseos, vemos que esta técnica ha sido practicada durante el año 2001 en 30 pacientes, si bien, con anterioridad nuestra experiencia era de 296 pacientes intervenidos.

La distribución de los distintos tipos de injerto utilizados, en el último año, ha sido como sigue: (Tabla 1)

Los injertos de Banco de Huesos han sido empleados en el tratamiento de las siguientes entidades: (tabla 2)

Por otro lado, los huesos más frecuentemente trasplantados siguen siendo fémur, tibia y

húmero.

Como complicaciones en el uso de aloinjertos, encontramos fundamentalmente infección, fractura, falta de unión entre aloinjerto y hueso receptor, y rotura del material de osteosíntesis empleado para la fijación de los mismos. A largo plazo, aparece la reabsorción parcial del aloinjerto o el colapso de la superficie articular, en el caso de aloinjertos osteoarticulares.

Los resultados obtenidos en los pacientes intervenidos en el último año, aunque el tiempo transcurrido es pequeño, oscilan entre un 80 y 85% de buenos o excelentes resultados. No obstante, este tipo de cirugía de grandes resecciones en bloque y sus posteriores reconstrucciones, son técnicas que dan lugar a múltiples reintervenciones. Por otro lado, el resto de armas terapéuticas necesarias para el tratamiento de este tipo de pacientes como son la Quimioterapia y la Radioterapia, interfieren negativamente en el proceso de incorporación del aloinjerto por parte del receptor.

Como conclusión tenemos que decir que se trata de una técnica compleja, que requiere la coordinación y colaboración de distintos especialistas, así como la conexión entre el equipo extractor, la Unidad de Trasplantes y el Banco de Tejidos, pero que en definitiva consideramos actualmente imprescindible en una Unidad de Tumores Oseos para poder realizar salvamento de miembros.

Tabla 1

Hueso triturado o pequeños fragmentos	*11 pacientes*
Aloinjerto masivo intercalar	*9 pacientes*
Aloinjerto masivo osteoarticular	*4 pacientes*
Prótesis combinada con aloinjerto	*6 pacientes*

Tabla 2

Lesiones tumorales benignas	*9 pacientes*
Osteosarcoma	*9 pacientes*
Condrosarcoma	*4 pacientes*
Tumor de células gigantes	*3 pacientes*
Sarcoma de Ewing	*2 pacientes*
Fibrosarcoma	*1 paciente*
Mieloma	*1 paciente*
Adamantimoma	*1 paciente*

Figura 1: Aloinjerto osteoarticular de húmero proximal con manguito rotador y cápsula.

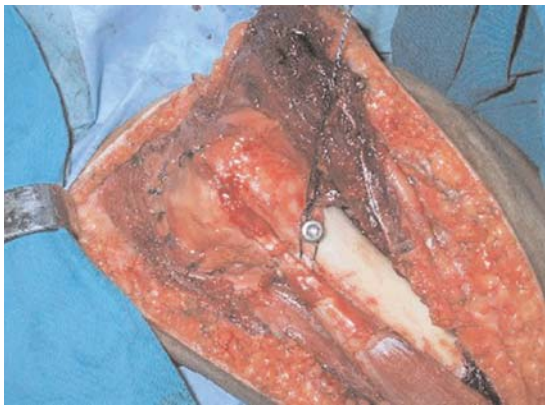


Figura 2: Reconstrucción con aloinjerto de húmero proximal.

Figura 3: Aloinjerto fijado con clavo endomedular.

Cirugía de los implantes de miembros en Sevilla.

Tomás Gómez Cía, Dimas Manzano Flores, Domingo Sicilia Castro, Juan Ribera Zabalbeascoa, José Ignacio Ortega Martínez, Javier Garcés Castillo.

Servicio de Cirugía Plástica y Quemados.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Unidad Regional de Reimplantes. Sevilla.

Introducción

Aunque es cierto que procedimientos quirúrgicos tan complejos como el reimplante de una extremidad amputada pueden ser realizados por un solo cirujano, un anestesiólogo y un equipo entrenado de quirófano, las Unidades de Reimplantes, como la creada a inicios del 2000 en nuestro hospital, aportan una asistencia de calidad 24 horas al día, 365 días al año. Nuestra unidad está constituida por 3 equipos formados cada uno de ellos por: dos cirujanos plásticos, uno de plantilla y un MIR, dos cirujanos ortopédicos y traumatólogos, uno de plantilla y un MIR, dos anestesiólogos, uno de plantilla y un MIR, y dos D.U.E. y una A.E., todos ellos con actividad asistencial y experiencia dilatada en áreas relacionadas con el reimplante. Esta unidad solo podría funcionar en el entorno de un hospital de tercer nivel, en nuestro caso los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (HUVR).

El éxito de un reimplante y la recuperación de la función de la parte amputada dependen del trabajo de un equipo numeroso de profesionales. El facultativo que atiende al paciente en primera instancia es responsable de estabilizarle, confirmar la ausencia de lesiones vitales, y activar todo el proceso al ponerse en contacto con la unidad de reimplantes y preparar al paciente y la parte amputada para su evacuación urgente en condiciones adecuadas (Tabla I). El 061 coordina esta fase, que finaliza con la llegada del paciente al servicio de urgencias de los HUVR. Un miembro de la unidad de reimplantes valora el caso, y de acuerdo con los protocolos de reimplante, indica o no el procedimiento en función del nivel de amputación, de la complejidad de la lesión y del tiempo de isquemia (es deseable un tiempo inferior a 6 horas de isquemia caliente y no superior a 12 horas de isquemia a 4º C). En caso de estar indicado el reimplante, el cirujano en alerta convoca al resto del equipo de reimplantes de guardia esa semana (Figura 1).

Son por tanto elementos imprescindibles para poder realizar un reimplante con efectividad:

1- Una asistencia inicial de calidad.
2- Un sistema eficiente de alerta y transporte medicalizado del paciente desde el lugar del accidente hasta la unidad de reimplantes: el 061.
3- Unos equipos quirúrgicos entrenados que puedan relevarse en caso de duración prolongada de la intervención, unidad de reimplantes propiamente dicha.
4- Un instrumental, microscopios quirúrgicos, etc. adecuados.
5- Un seguimiento postoperatorio cuidadoso.

6- Un tratamiento especializado tras el alta hospitalaria realizado por Fisioterapeutas y Rehabilitadores expertos, con la colaboración de Sicólogos y trabajadores sociales.

TABLA I

Recomendaciones de la Unidad de Reimplantes de los H.U.V.R. ante una amputación

Ante una alerta de reimplante son aspectos claves:

- *1 Conocer el tiempo desde el accidente.*
- *2 Recuperar la parte amputada.*
- *3 Determinar el agente causal de la amputación.*
- *4 Valorar si la amputación es completa o parcial.*
- *5 Conocer el nivel de la amputación.*
- *7 Que extremidad está afectada.*
- *8 Única o múltiples partes amputadas.*
- *9 Tiene el paciente otras lesiones, ¿cuáles?.*
- *10 Tiene el paciente otras enfermedades, ¿cuáles?.*

Las instrucciones que debemos enviar son referidas a:

EL PACIENTE

- *1. Verificar el estado general.*
- *2. Evitar el enfriamiento del paciente.*
- *3. Dieta absoluta.*
- *4. Prohibir el tabaco.*
- *5. Acostar y tranquilizar al paciente.*

EL MUÑON LESIONADO

- *1. Aplicar un apósito limpio.*
- *2. Aplicar presión mejor que torniquete si sangra.*
- *3. Si no cede, hemostasia por torniquete.*
- *4. Mantener elevado el muñón de la extremidad.*

LA PARTE AMPUTADA

- *1. Enviar TODAS LAS PARTES.*
- *2. No realizar limpieza del corte.*
- *3. Envolver en un apósito seco.*
- *4. Colocar en una bolsa de plástico en seco.*
- *5. Colocarla SOBRE hielo (no enterrada en hielo).*

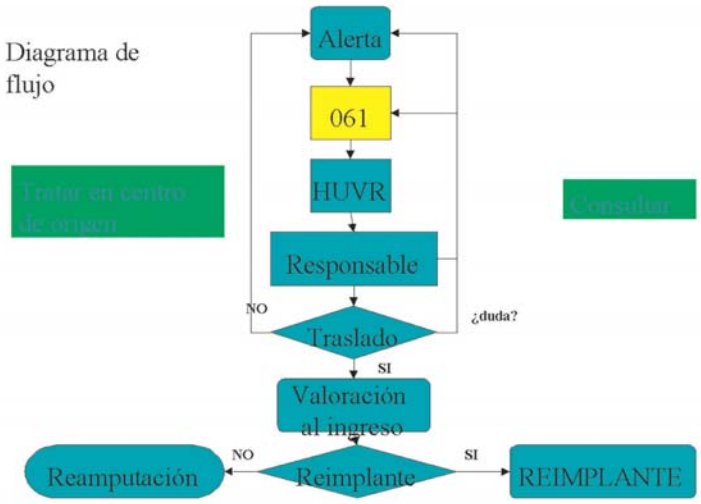
Son factores que favorecen las posibilidades de reimplante las heridas incisas, limpias, sobre todo a nivel del pulgar o de la mano, también las producidas a nivel del antebrazo, sobre todo en su tercio distal, cuando no existen lesiones por avulsión o arrancamiento ni destrucción de partes blandas.

No están indicados los reimplantes en pacientes que sufren otras lesiones que comprometen su vida, cuando las lesiones son producidas por arrancamiento o avulsión, cuan-

do las amputaciones presentan cortes o secciones con niveles múltiples, cuando las lesiones digitales son únicas proximales a la inserción del tendón flexor superficial, cuando la contaminación de la herida es extrema, cuando los pacientes padecen enfermedades concomitantes severas o son mentalmente inestables, y en aquellas amputaciones con tiempos prolongados de isquemia, sobre todo si el extremo amputado contiene importantes masas musculares.

Técnicamente un reimplante se define como un procedimiento quirúrgico en el que es necesario utilizar técnicas microquirúrgicas para las anastomosis arteriales y venosas del segmento amputado y de los nervios seccionados. Son procedimientos quirúrgicos de larga duración (promedio de 6 horas), urgentes y extremadamente complejos, que exigen una respuesta coordinada a múltiples niveles asistenciales con unos plazos de respuesta muy breves. Estos procedimientos han sido comparados a los trasplantes de órganos sólidos, pudiendo ser considerados en mi opinión como un "autotrasplante".

Figura 1: Respuesta de la Unidad de Reimplantes de los H.U.V.R. ante una alerta de reimplante.



Material y método

En este trabajo se resume la actividad asistencial de la Unidad de Reimplantes de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío desde su creación a inicios del 2000.

Se comparan las previsiones realizadas en el momento de su creación con la actividad asistencial realizada.

Resultados

La unidad de reimplantes de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío es de ámbito regional, abarcando su área de cobertura la Comunidad Autónoma Andaluza (Figura 2).

En la Figura 3 se representa la procedencia geográfica de las alertas recibidas y de los reimplantes realizados. Aunque la proximidad geográfica facilita un mayor número de derivaciones directas a la unidad para valoración, la tasa de reimplantes realizados ajus-

tada a la población por provincia es muy similar en toda la Comunidad Autónoma. Un paciente se reimplantó proveniente de la Comunidad Extremeña.

Figura 2: Ambito de cobertura de la Unidad de Reimplantes de los H.U.V.R.

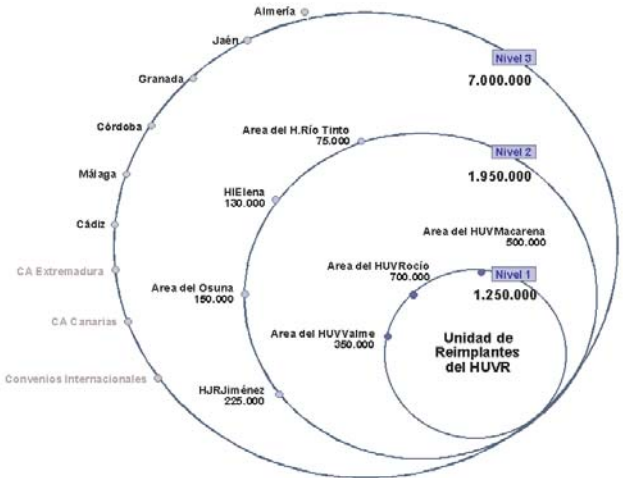


Figura 3: Procedencia de los pacientes de la Unidad de Reimplantes de los H.U.V.R.

En los 22 meses de funcionamiento de la Unidad se han recibido 77 alertas de reimplante, en 15 casos no estuvo indicado trasladar al paciente. En 62 pacientes se valoró el caso en la unidad, estando indicado el reimplante en 22 pacientes. La efectividad fue del 73 % (Tabla II). Estos resultados de actividad asistencial de la unidad son semejantes a los estimados en el momento de su creación. En la Figura 4 se analiza la eficacia de los reimplantes realizados en función del tipo de amputación.

La edad media de los pacientes atendidos fue de 24, 3 años, oscilando entre 4 y 56 años de edad; 3 de cada 4 casos son accidentes laborales y la relación de hombres a mujeres es de 4 a 1.

Discusión

Inaugurada a inicios del 2000, la experiencia acumulada desde la creación de la unidad de reimplantes de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío nos permite hacer un

primer balance. Las expectativas iniciales se han cumplido. Los indicadores analizados se ajustan a los previstos y son homologables con los de otras unidades similares de nuestro entorno (1-4, 6, 8).

Estos resultados permiten en nuestra opinión consolidar esta unidad de cada al futuro, al contar con un equipo altamente cualificado, muy incentivado, con una experiencia clínica acumulada importante y en un entorno favorable.

La difusión de estos resultados consideramos que mejorará la asistencia prestada a las personas de nuestra Comunidad que han sufrido una amputación traumática en nuestro ámbito de actuación.

Esta acción supone en nuestra opinión una respuesta integrada ante una urgencia inaplazable. El éxito de un reimplante depende de que un complejo equipo actúe de forma coordinada. En este punto consideramos esencial la actuación del 061 y la asistencia inmediata de calidad al paciente y la parte amputada en el lugar del accidente. En todo caso no podemos olvidar que el tratamiento no finaliza tras el alta hospitalaria del paciente reimplantado sino que se prolongará durante meses en los servicios de rehabilitación (5, 7, 9-10).

Destacamos como esta unidad cumple, además de sus objetivos asistenciales, objetivos docentes y de investigación clínica.

Como conclusión podemos afirmar que los resultados de la actividad asistencial de la Unidad de Reimplantes de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío del S.A.S. homologan su funcionamiento. Esta unidad facilita una respuesta integrada e inmediata a pacientes con una amputación traumática en nuestra Comunidad Autónoma.

BIBLIOGRAFÍA

1- Houze de l'Aulnoit S, Schoofs M, Leps P, Auvray G., Failure of upper limb macro-implantations: surgery and outcome. 11 cases. Ann Chir Plast Esthet 2001 Apr;46(2):89-94.
2- Dautel G., Fingertip replantation in children. Hand Clin 2000 Nov;16(4):541-6.
3- Braga-Silva J., Single digit replantations in ambulatory surgery. 85 cases. Ann Chir Plast Esthet 2001 Apr;46(2):74-83.
4- Pederson WC., Replantation. Plast Reconstr Surg 2001 Mar;107(3):823-41.
5- Hegazi MM., Hand and distal forearm replantation--immediate and long-term follow-up. Hand Surg 2000 Dec;5(2):119-24.
6- Hattori Y, Doi K, Ejiri S, Baliarsing AS., Replantation of very thumb distal amputations with pre-osteosynthesis interpositional vein graft. J Hand Surg [Br] 2001 Apr;26(2):105-7.
7- Machetanz J, Roricht S, Gress S, Schaff J, Bischoff C., Evaluation of clinical, electrophysiologic, and computed tomographic parameters in replanted hands. Arch Phys Med Rehabil 2001 Mar;82(3):353-9.
8- Kim KS, Eo SR, Kim DY, Lee SY, Cho BH., A new strategy of fingertip reattachment: sequential use of microsurgical technique and pocketing of composite graft. Plast Reconstr Surg 2001 Jan;107(1):73-9.
9- Chung KC, Kowalski CP, Walters MR., Finger replantation in the United States: rates and resource use from the 1996 Healthcare Cost and Utilization Project. J Hand Surg [Am] 2000 Nov;25(6):1038-42.
10- Raimondi PL, Petrolati M, Delaria G., Replantation of large segments in children. Hand Clin 2000 Nov;16(4):547-61.

Tabla II
Actividad asistencial de la Unidad de Reimplantes de los H.U.V.R. (años 2000-2001)

	PREVISTO	REALIZADO	
		Indicador	Total
	Casos/mes	Casos/mes	Casos
Alertas	3 –4	3,5	77
Valorados H.R.T.	2	2,8	62
Reimplantes	1	1	22
	%	%	Casos
Efectividad	50 – 70	73	16

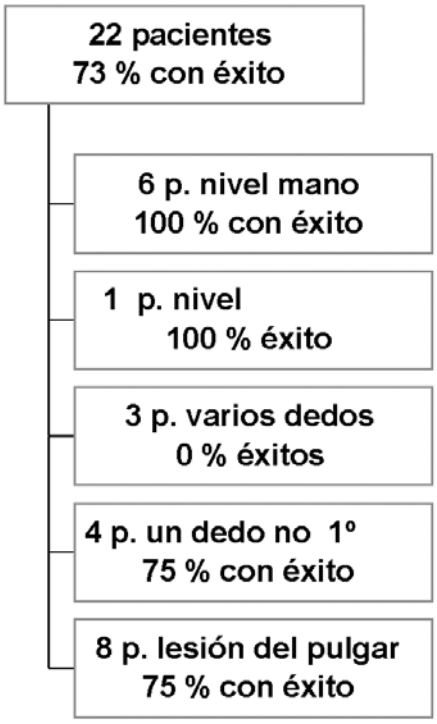



Figura 4
Eficacia de los reimplantes realizados por la Unidad de Reimplante de los H.U.V.R. en función del nivel de amputación