

Trasplament

NÚMERO 25 DICIEMBRE 2003

Premio al mejor artículo sobre trasplante FCT 2002

Resumen del trabajo

Pág. 9

Adjudicación de Becas para la investigación y Premios de la FCT

Pág. 15

Proyecto INTERCATT 2003

Pág. 16

EDITORIAL

El Plan de Salud de Cataluña 2002-2005

La planificación es fundamental para garantizar la utilización adecuada de los recursos disponibles. Desde hace veinte años, el Departament de Sanitat i Seguretat Social viene realizando una política de planificación sanitaria que se plasma en el Plan de Salud, un marco de referencia para el desarrollo de las estrategias y acciones a seguir, con vistas a lograr los objetivos trazados. El pasado octubre se presentó el nuevo plan de Salud de Cataluña 2002-2005 en el que, por primera vez, se ha contemplado un capítulo dedicado a la donación y el trasplante. En este capítulo se hace un balance de la situación actual en Cataluña y se detectan los principales problemas que dificultan el aumento del número de trasplantes en esta comunidad para poder hacer frente a la actual demanda. Posteriormente se formulan los objetivos que contribuyen a mejorar la situación descrita. En este sentido, se establecen como principales obstáculos, por un lado, la oposición de una parte importante de los ciudadanos a la práctica de donar, y por otro, las contraindicaciones médicas de los donantes. Después de describir una serie de actuaciones que es preciso realizar en diversos ámbitos del proceso donación-trasplante, se establecen, a modo de conclusión, unas intervenciones prioritarias del Plan de Salud, que son básicamente tres: mejorar el conocimiento que la población tiene sobre la importancia de la donación y el trasplante de órganos y tejidos; potenciar la búsqueda orientada a superar las actuales limitaciones derivadas de las contraindicaciones médicas de los donantes, y finalmente, potenciar el estudio y el desarrollo de técnicas alternativas, como el trasplante de riñón y de hígado procedente de donante vivo, el trasplante de dos riñones de cadáver de edad avanzada a un receptor de características parecidas y el trasplante conocido como *split*. La importancia de la inclusión de este capítulo dedicado a la donación y el trasplante en el Plan de Salud 2002-2005 radica en que por primera vez se establecen y cuantifican unos objetivos concretos: se trata de conseguir, de aquí al año 2005, una tasa de donación superior o igual a 40 por millón de habitantes. Estos objetivos, como el resto del Plan de Salud, serán sometidos a seguimiento y evaluación para conocer su grado de cumplimiento.

SUMARIO

TEMA A REVISIÓN

Nutrición
en el trasplante renal..... 2

Las células troncales
y su uso terapéutico 6

PREMIO DE LA FCT 2002

El estrés oxidativo postisquemia
renal induce una respuesta
inflamatoria mediante el PAF
y los fosfolípidos oxidados.
Prevención con tratamiento
antioxidante 9

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Resumen del Curso
precongreso ESOT 14

ACTUALIDAD

Adjudicación de becas
y premios de la FCT15

Sesiones de la SCT:
programa preliminar15

OCATT

Proyecto INTERCATT16

Jornadas de Coordinadores
de Vic16

Actividad Donación
y Trasplante16

Nutrición en el trasplante renal

La nutrición ha constituido una especie de “asignatura pendiente” en la atención clínica y control de la evolución en los pacientes trasplantados de riñón. Sin embargo, hoy en día nadie duda de su importancia ni de la necesidad de que los propios nefrólogos participen en la elaboración de la dieta que requieren estos pacientes a partir del mismo momento en que se realiza el trasplante.

El seguimiento del paciente trasplantado renal por parte del nefrólogo ha ido experimentado en los últimos años ciertos cambios. Al principio, la preocupación principal consistió en evitar la aparición del rechazo agudo en la fase postrasplante inicial. Este aspecto se ha conseguido con éxito en la mayor parte de los pacientes gracias a los fármacos inmunosupresores actualmente disponibles. Posteriormente los esfuerzos se centraron en reducir o retrasar la aparición del rechazo crónico (actualmente nefropatía crónica del injerto), que constituye la principal causa de pérdida del injerto renal a largo plazo. En este sentido, se está realizando un gran esfuerzo en el ámbito mundial con el fin de elaborar unas pautas terapéuticas que permitan la tolerancia del injerto a largo plazo con una inmunosupresión mínima o incluso suspendida. Finalmente, en los últimos años está adquiriendo una gran relevancia el control de determinadas alteraciones asociadas, como es el caso de la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes o la obesidad, que generalmente evolucionan de forma asintomática pero pueden condicionar negativamente los resultados del trasplante renal. La nutrición del trasplantado renal tiene una gran importancia, no siempre reconocida, ya que puede modificar de forma positiva o negativa el manejo del paciente. Ello no obstante, hay que reconocer que el estudio detallado de la nutrición en el paciente trasplantado renal no ha sido nunca una prioridad clínica.

IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN

No es infrecuente que en la práctica clínica diaria el nefrólogo deba tratar pacientes trasplantados renales que presentan hipertensión arterial, diabetes, obesidad, elevación del colesterol o hiperuricemia. Igualmente, en la evolución a largo plazo también deberemos controlar pacientes con ciertos grados de insuficiencia renal. En todos estos casos se suele aplicar un tratamiento médico con los fármacos apropiados: hipotensores en los pacientes hipertensos, hipolipemiantes en aquellos que presentan elevación del colesterol o de los triglicéridos, insulina o antidiabéticos orales en los pacientes diabéticos e hipouricemiantes en los que se observa elevación del ácido úrico. Igualmente, en los pacientes con insuficiencia renal se intenta modificar la pauta del tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, no hay que olvidar que la eficacia de estos tratamientos depende también del tipo de alimentación que reciba el paciente. Así,

por ejemplo, en un paciente trasplantado con elevación del colesterol que realiza una ingesta inadecuada, excesivamente rica en grasas saturadas y colesterol, se verá reducido el efecto de los fármacos hipolipemiantes. Del mismo modo, el efecto de los fármacos hipotensores o antidiabéticos se verá limitado si el paciente realiza una ingesta con un elevado contenido en sal o en azúcares refinados, respectivamente. De igual modo, en los pacientes trasplantados y con insuficiencia

renal, la ingesta de un elevado contenido en proteínas, al facilitar un estado de hiperfiltración renal, contribuirá a un mayor deterioro del riñón.

El paciente que se encuentra en este tipo de situaciones clínicas siempre acaba preguntando: “¿Qué tengo que comer?”. Es en estas circunstancias cuando el conocimiento sobre la nutrición por parte del nefrólogo puede traducirse en la formulación de consejos dietéticos precisos y de suma utilidad. La asistencia clínica al paciente trasplantado renal es más completa cuando éste recibe unas indicaciones dietéticas concretas sobre el tipo de nutrición más adecuada según su situación clínica. Cuando el nefrólogo efectúa estas recomendaciones, el paciente puede disponer de unas pautas más detalladas en relación con el tipo de alimentos que en su caso resultan más apropiados y sobre aquellos que están desaconsejados. Todo ello favorecerá la eficacia del tratamiento prescrito, mejorará la calidad de vida del paciente, le permitirá a éste adoptar un papel activo en el cuidado de su enfermedad y, en definitiva, contribuirá a mejorar los resultados del trasplante renal.

CAMBIOS NUTRICIONALES Y METABÓLICOS

El paciente que sigue un programa de hemodiálisis debe recibir un tipo de alimentación que, por su rigurosidad (tabla 1), suele provocar desajustes tanto en su estilo de vida personal como en la relación con su entorno familiar y social. Además, el paciente sometido a diálisis periódicas no sólo tiene que conocer y vigilar el tipo de alimentos que puede tomar, sino también su modo de preparación.

Tras la realización del trasplante, el paciente podrá beneficiarse de un tipo de alimentación que ofrece notables ventajas en relación con las severas restricciones dietéticas que debía seguir cuando se encontraba sometido a diálisis.

La primera y principal repercusión positiva en la nutrición de un paciente que acaba de recibir un trasplante de riñón normofuncionante es la libertad en la ingesta de agua. Al inicio, el paciente suele vivenciar esta novedad con perplejidad, ya que en pocos días pasa de un estado de restricción severa de la ingesta de agua a un estado de total libertad para beber. No obstante, tal percepción se transforma enseguida en una clara sensación de liberación.

Tras el alta hospitalaria, el paciente con un trasplan-

Tabla 1

Restricciones dietéticas en el paciente en diálisis

- Restricción de líquidos
- Restricción de sodio
- Restricción de potasio
- Restricción de fósforo

te renal que evoluciona adecuadamente experimenta una notable mejoría de su estado general, con un marcado aumento del apetito que, a su vez, es potenciado por los esteroides y la desaparición del estado urémico. Esta fase es muy crítica, ya que si el paciente no recibe una orientación oportuna y específica sobre la dieta que debe seguir, es probable que acabe aumentando de peso y que llegue a un estado de sobrepeso corporal o incluso de obesidad.

Además de la obesidad, tras el trasplante pueden presentarse determinadas complicaciones metabólicas que deben ser adecuadamente controladas. Las más frecuentes son hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, hiperuricemia, hipercalcemia e insuficiencia renal. Estas situaciones especiales están relacionadas, en mayor o menor medida, con la obesidad, con el tratamiento inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo del riñón y con la eficacia en la función del propio injerto renal. Pero la aparición de estas complicaciones también está relacionada, hasta cierto punto, con el hábito dietético del paciente trasplantado. La presencia de estas complicaciones en el periodo de postrasplante renal tiene una gran importancia por sus potenciales repercusiones en la salud del paciente y en el funcionamiento del propio injerto renal. Así, por ejemplo, está demostrado que la hipertensión, la dislipemia y la diabetes son factores de riesgo cardiovascular que pueden contribuir, a medio y largo plazo, en el desarrollo de complicaciones arterioscleróticas. También se ha constatado que las alteraciones postrasplante antes mencionadas pueden deteriorar por sí mismas la función del riñón trasplantado.

Igualmente, en diversos estudios se ha observado que una dieta excesivamente rica en proteínas puede ocasionar un estado de hiperfiltración que sobrecarga la función del injerto renal y contribuye a un deterioro más acelerado del mismo.

Todo ello confirma que el tratamiento del paciente trasplantado renal no sólo debe ser de tipo farmacológico, sino que también ha de incluir las correspondientes orientaciones dietéticas. Es muy importante no olvidar el hecho de que cuando el trasplante renal presenta un estado de rechazo crónico (nefropatía crónica del injerto) con insuficiencia renal, deben ponerse en marcha nuevas pautas nutricionales que incluyan, en grados más o menos intensos, una restricción en la ingesta de proteínas y de sodio y, en caso de insuficiencia renal severa, un control en la ingesta de potasio y fósforo. A tenor de lo que se ha expuesto, es evidente que el estado nutricional y metabólico del paciente trasplantado

Tabla 2

Ingesta proteico-calórica recomendada

- **Periodo postrasplante inicial (primeras cuatro semanas)**
 - Ingesta proteica: 1,3-1,5 g/kg/día
 - Ingesta calórica: 30-35 kcal/kg/día
- **Fase de mantenimiento (función renal normal)**
 - Ingesta proteica: 1-1,3 g/kg/día
 - Ingesta calórica según el peso ideal
 - Ejercicio regular para evitar pérdida de masa muscular
- **Fase de rechazo crónico (insuficiencia renal)**
 - Ingesta proteica: 0,6-0,8 g/kg/día
 - Ingesta calórica según el peso ideal, pero superior a 25 kcal/kg/día

renal debe de ser un aspecto a tener muy en cuenta desde el primer día postrasplante.

METABOLISMO PROTEICO-CALÓRICO

Las recomendaciones de la ingesta proteica y calórica dependen de parámetros básicos como edad, peso, talla, sexo, constitución corporal y grado de actividad física de cada individuo. Sin embargo, en el paciente trasplantado renal, la ingesta proteico-calórica también depende de la función del injerto renal (tabla 2).

En el periodo postrasplante renal inicial se observa un hipercatabolismo proteico facilitado por el tratamiento con dosis elevadas de esteroides y por el estrés quirúrgico. La aparición de un rechazo agudo inicial tratado con dosis altas de esteroides exacerba aun más este catabolismo proteico. Tal situación puede verse agravada por un estado de malnutrición proteica originado en la fase de diálisis. Conviene recordar que un estado de hipercatabolismo proteico de estas características, asociado a una malnutrición proteica, puede predisponer a problemas de cicatrización de las heridas y a un aumento en la susceptibilidad a sufrir infecciones.

Se ha demostrado que el incremento en la ingesta proteica en el periodo postrasplante inmediato puede prevenir este balance nitrogenado negativo. Por dicho motivo se ha recomendado que durante el primer mes postrasplante se incremente la ingesta proteica diaria a 1,3-1,5 g/kg/día. Este aumento en la ingesta proteica en las primeras semanas postrasplante se ha asociado también a un menor efecto cushingoide propio de los esteroides. Asimismo, se recomienda que la ingesta calórica en el primer mes postrasplante sea de 30-35 kcal/kg/día. Durante el periodo de mantenimiento, el requerimiento proteico aconsejado es menor (1g/kg/día), y conviene que el paciente lleve a cabo un programa de ejercicio físico, siempre adaptado a sus posibilidades particulares, con el objetivo de aumentar la masa muscular. Esta discreta restricción proteica está basada en estudios que han demostrado que una excesiva ingesta proteica condicional, como ya se ha mencionado, un estado de hiperfiltración renal que induce daño renal.

Dieta equilibrada en el trasplante renal

Tabla 3

- Ingesta calórica: adecuada al peso ideal (tabla 2)
- Ingesta proteica: 15-20% de las calorías totales (tabla 2)
- Ingesta de hidratos de carbono: 50-55% de las calorías totales
- Ingesta de grasas totales: 30-35% de las calorías totales
 - Grasas poliinsaturadas: 7%
 - Grasas monoinsaturadas: 15-20%
 - Grasas saturadas: 7-10%
- Colesterol: no superior a 300 mg/día
- Calcio: 800-1.000 mg/día
- Sodio:
 - Restricción de sal (hipertensión o insuficiencia renal): 2-4 g/día
 - No restricción de sal: 5-10 g/día
- Fibra: 25-30 g/día

Situaciones clínicas que requieren una orientación nutricional específica

Tabla 4

- Periodo postrasplante renal inicial (primeras 4 semanas)
- Tx renal con función renal normal
- Tx renal con hipertensión arterial
- Tx renal con dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia)
- Tx renal con diabetes mellitus
- Tx renal con obesidad o sobrepeso
- Tx renal con insuficiencia renal (rechazo crónico)
- Tx renal con enfermedad ósea
- Tx renal con alteraciones mixtas

Evaluación de la dieta

Tabla 5

- Historia dietética
- Exploración física: detectar presencia de sobrepeso u obesidad; cálculo del peso ideal del paciente (según talla, sexo y constitución)
- Identificar situación clínica del paciente: función renal normal, hipertensión, dislipemia, diabetes, insuficiencia renal, obesidad, hiperuricemia
- Identificar la situación clínica principal
- Determinar las calorías necesarias en función de edad, sexo, constitución, peso y actividad física
- Proporcionar la dieta individualizada
- Seguimiento y adaptación a cambios del estado del trasplante

Diagnóstico de la obesidad

Tabla 6

Índice de masa corporal (IMC)

$$IMC = \frac{\text{Peso en kg}}{(\text{Talla en m})^2}$$

| | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Normopeso | 18,5-24,9 kg/m ² |
| Sobrepeso | 25-29,9 kg/m ² |
| Obesidad tipo I | 30-34,9 kg/m ² |
| Obesidad tipo II | 35-39,9 kg/m ² |
| Obesidad tipo III (mórbida) | 40-49,9 kg/m ² |
| Obesidad tipo IV (extrema) | > 50 kg/m ² |

Durante la fase de rechazo cónico o nefropatía crónica del injerto es aconsejable instaurar una dieta hipoproteica. En algunos estudios se ha evaluado el efecto de una dieta baja en proteínas (0,6 g/kg/día) en pacientes trasplantados renales con rechazo crónico demostrado por biopsia. A pesar de que son estudios de corta duración y con un número limitado de pacientes, existe la evidencia de que los pacientes que siguen una dieta hipoproteica presentan una estabilización del deterioro de la función del injerto renal. Por supuesto, hay que evitar que una dieta de este tipo origine un estado de malnutrición proteica. Para evitar esta situación debe asegurarse que el paciente reciba una ingesta calórica suficiente y que la ingesta proteica se base en proteínas de alto valor biológico; asimismo, es necesario controlar al paciente desde el punto de vista clínico y analítico.

CONSEJO DIETÉTICO

El consejo nutricional individualizado del paciente trasplantado renal varía según su situación clínica y el grado de función del injerto renal.

Dieta equilibrada: Está destinada a proporcionar los nutrientes necesarios y mantener un peso adecuado a su superficie corporal y actividad física. Además, también tiene la finalidad de prevenir la aparición de situaciones que pueden perjudicar la función del injerto o la salud general del paciente (tabla 3).

Dieta en circunstancias especiales: Al igual que en la población general, estas dietas están dirigidas a pacientes que presentan determinadas alteraciones metabólicas. No es infrecuente que coexistan varias alteraciones en un mismo paciente. En ocasiones, por sí solas, estas dietas pueden ser suficientes para corregir este estado, aunque en la mayoría de los casos hacen las veces de complemento de un tratamiento farmacológico. El consejo dietético en estos casos es siempre imprescindible. Estas dietas se indican en las situaciones clínicas que aparecen en la tabla 4.

CÓMO REALIZAR EL CONSEJO DIETÉTICO

Actualmente se recomienda proporcionar una dieta individualizada al paciente trasplantado renal. Estas dietas deben ofrecer una información detallada sobre la

¿CUÁNDO DEBE INICIARSE EL CONSEJO DIETÉTICO?

El consejo dietético y nutricional al paciente trasplantado renal debe iniciarse durante la hospitalización inicial por el trasplante. Durante el ingreso hospitalario el paciente ya debe ser informado sobre los primeros cambios en su dieta según la indicación médica, los cuales básicamente se refieren a la ingesta hídrica y de potasio. Igualmente, el paciente debería recibir una dieta adaptada a su estado clínico en el momento del alta hospitalaria. Este consejo dietético podrá modificarse a lo largo de la evolución en función de su situación clínica, especialmente en caso de que aparezcan complicaciones metabólicas (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, etc.).

alimentación idónea, permitiendo que el paciente goce de cierta libertad en función de sus preferencias. Las dietas pueden contener diferentes niveles de información y adaptarse al nivel cultural del paciente:

- Distribución de alimentos y sus cantidades (esquema básico).
- Equivalencias de alimentos (las cantidades equivalentes de los diferentes alimentos dentro del mismo grupo permiten al paciente creativo elaborar sus propios menús).
- Ejemplos de menús (dietas más dirigidas).
- Recetas (referencias exactas de los componentes del menú para su elaboración).

Un punto importante a la hora de llevar a cabo el consejo dietético es tener especial cuidado en equilibrar el contenido en proteínas, hidratos de carbono, grasas, colesterol y sodio en los pacientes que presentan varias alteraciones simultáneamente, una situación que se observa con bastante frecuencia. Así, por ejemplo, deben contemplarse las calorías necesarias para cada tipo de dieta en función de las necesidades del paciente y de la eventual existencia de sobrepeso corporal u obesidad. Igualmente, el contenido de sal de cada dieta debe establecerse teniendo en cuenta si el paciente es hipertenso o no. En la tabla 5 se reproduce el esquema básico a seguir en la evaluación de las necesidades nutricionales en el trasplante renal. En cuanto a la obesidad, una complicación frecuente en el trasplante renal, conviene señalar que requiere un diagnóstico precoz y la reducción de la ingesta calórica, además de un incremento en el ejercicio físico (tabla 6).

¿QUIÉN REALIZA EL CONSEJO DIETÉTICO?

El papel del nefrólogo y del personal de enfermería que atiende al paciente trasplantado renal en el consejo nutricional debe ser activo. Obviamente, es muy importante el manejo adecuado de la terapia inmunosupresora. Sin embargo, la asistencia integral al paciente trasplantado por parte del nefrólogo debe incluir también el consejo nutricional adaptado a las circunstancias clínicas del paciente. El problema surge cuando analizamos quién es el responsable de realizar esta orientación nutricional.

La situación ideal consistiría en disponer de la colaboración estrecha de un dietista-nutricionista que participase en el seguimiento del paciente junto con el nefrólogo. Pero la realidad asistencial de nuestro país, con servicios de dietética saturados asistencialmente, hace que esto, en la práctica, no sea posible. Por este motivo, la aproximación más realista consiste en disponer de dietas realizadas previamente por expertos en nutrición en colaboración con el nefrólogo. El paciente trasplantado renal recibiría por parte del equipo nefrológico que lo atiende una dieta específica adaptada a su situación clínica. Las orientaciones generales sobre el modo de utilizar las dietas deberían ser facilitadas por el personal de enfermería o por el propio nefrólogo. El servicio de nutrición actuaría como soporte y su intervención directa se reservaría para casos especialmente complejos.

CONCLUSIONES

- La alimentación del paciente trasplantado renal debe ser un aspecto importante en el seguimiento clínico del paciente.
- La nutrición adecuada en el trasplante renal facilita la eficacia del tratamiento farmacológico en casos de hipertensión, diabetes y dislipemia.
- La dieta equilibrada, junto con un programa de ejercicio físico moderado, previene la obesidad postrasplante.
- La dieta hipocalórica es el pilar básico del tratamiento de la obesidad postrasplante.
- La restricción moderada de proteínas ejerce un efecto renoprotector sobre el injerto renal y es especialmente útil en situación de rechazo crónico.
- La nutrición cardiosaludable incrementa la calidad de vida del paciente y contribuye a mejorar los resultados del trasplante renal.

.....

Frederic Cofán

Unitat de Trasplantament Renal
Institut Clínic de Nefrologia i Urologia
Hospital Clínic, Barcelona

Las células troncales y su uso terapéutico

La investigación y el uso terapéutico de las células troncales integra varias posibilidades en cuanto a modelos y estrategias, y, aunque ha generado una polémica por sus connotaciones morales, ya ha comenzado a andar y su avance despierta cada vez mayores expectativas y esperanzas.

Corría el año 1768 cuando el ilustrado Voltaire escribió una carta a su amigo Spallanzani en la que decía: “El 27 de mayo corté la cabeza entera con sus cuatro antenas a veinte babosas... A los quince días, dos de mis babosas mostraban una cabeza naciente, ya comían y las antenas comenzaban a despuntar”. Hoy en día sabemos que la capacidad de algunas especies de regenerar tejidos y órganos depende de la existencia de unas células indiferenciadas llamadas células troncales (*stem cells*), que poseen dos capacidades: la de dividirse más o menos indefinidamente, pero sin diferenciarse, y la de dividirse y diferenciarse en células especializadas a la vez.

Los avances realizados en la biología del desarrollo han sido espectaculares en las últimas décadas, y no sólo en lo que se refiere a animales inferiores, sino también en los mamíferos. Algunos de estos hallazgos parecen destinados a cambiar el futuro de las terapias sustitutivas, y de entre ellos, tres son los más destacables: 1) Las células troncales embrionarias pueden cultivarse y diferenciarse *in vitro*; 2) El ADN nuclear puede reprogramarse, y 3) En los mamíferos adultos existen células troncales que se caracterizan por su amplia plasticidad.

LA ESPECIALIZACIÓN CELULAR

Las células troncales dan origen a las células especializadas. Se entiende como plasticidad la capacidad que tiene una célula troncal para generar una mayor diversidad de células especializadas. El óvulo fecundado es la célula de mayor plasticidad del organismo. Por el contrario, los progenitores hematopoyéticos CD34+ constituyen células troncales de plasticidad limitada.

La especialización celular viene determinada, entre otros factores, por la inactivación de determinados genes mediante un proceso de metilación del ADN. Los genes no inactivados constituyen los genes de los que la célula puede disponer en condiciones normales, es decir, la “programación” de la célula. Esta programación se copia en cada nueva división celular a la nueva

hemicadena de ADN, para que el “programa” sea transmitido correctamente a todas las células descendientes. La metilación de la nueva hemicadena es posible gracias a que la célula posee un mecanismo activo de metilación de genes que mantienen el “programa” celular.

Algunos tipos celulares cuentan, además, con mecanismos de desmetilación que permiten a la célula disponer de nuevo de los genes previamente reprimidos. El ADN del óvulo fecundado es sometido a

una desmetilación masiva, por lo que esta célula adquiere la más amplia plasticidad posible. Las células procedentes de la masa celular interna del blastocisto (de donde derivan la mayoría de las líneas embrionarias existentes) también constituyen células de muy amplia plasticidad, puesto que pueden dar lugar a todos los tejidos del individuo adulto (aunque no a un nuevo individuo completo, debido a su incapacidad para diferenciarse en tejido placentario o trofoectodermo).

HALLAZGOS OBSERVADOS EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

El hallazgo de células del receptor realizando funciones especializadas en el órgano trasplantado (corazón e hígado) ya había proporcionado indicios de que en el adulto podían existir células con amplia plasticidad. Así, en receptores XY trasplantados con hígados XX se describieron hepatocitos XY; o en receptores XY trasplantados con corazones XX se identificaron miocitos y endotelio XY. Además, ya se habían encontrado indicios de esta

plasticidad celular en estudios experimentales previos en ratones, en los que se observó que células procedentes de la médula ósea tenían capacidad de reconstruir funcionalmente zonas dañadas por un infarto de miocardio.

CÉLULAS TRONCALES DEL ADULTO

Se han identificado y descrito células de plasticidad limitada a la reconstitución del propio órgano en músculo, hígado, páncreas, sistema nervioso y, más recientemente, corazón. Las células de plasticidad más amplia parecen concentrarse en la médula ósea. Así, se ha observado que las células troncales de la médula ósea pueden diferenciarse en cardiomiocitos, células del sistema nervioso, hepatocitos, células endoteliales, células del epitelio gastrointestinal, células del epitelio bronquial, osteocitos, condrocitos y miocitos. Alguna de estas capacidades de diferenciación ha sido puesta en duda por algunos autores, quienes han atri-

Las células procedentes de la masa celular interna del blastocisto pueden originar células de todos los tejidos del individuo adulto.

buido estos hallazgos a artefactos experimentales tales como las fusiones celulares. A pesar de ello, la abundante información acumulada actualmente pone en evidencia que en el adulto existen células troncales con una amplia plasticidad y que pueden utilizarse en terapias sustitutivas. Ello no obstante, cabe señalar que la capacidad proliferativa y la plasticidad de las células troncales del adulto son inferiores a las de los embriones.

CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS

Hoy conocemos las condiciones de cultivo que permiten convertir las células de la masa celular interna del blastocisto en líneas embrionarias de proliferación prácticamente ilimitada; asimismo, es posible diferenciar estas líneas *in vitro* en algunas células especializadas. Así, se ha demostrado que miocitos obtenidos por diferenciación de células troncales embrionarias poseen la capacidad de integrarse en zonas infartadas de corazones de ratón, así como de mejorar a largo plazo el funcionalismo cardíaco en ratas con infarto. Asimismo, se ha descrito que, en el sistema nervioso, células troncales embrionarias diferenciadas *in vitro* en oligodendrocitos adquieren la capacidad de remielinizar axones neuronales desmielinizados en la rata. Es más: se ha comprobado que células troncales embrionarias inyectadas en el sistema nervioso se diferencian espontáneamente *in vivo* en células dopaminérgicas con capacidad de disminuir la sintomatología de la enfermedad de Parkinson en ratas.

También se ha conseguido la diferenciación de líneas troncales embrionarias en células productoras de insulina y, gracias a éstas, se ha logrado mejorar el control de la glicemia y reducir los síntomas de la diabetes en ratones. No obstante, cabe señalar que otros autores han encontrado dificultades para conseguir que células derivadas de líneas embrionarias y con marcadores de células β secreten insulina.

DUDAS QUE PERSISTEN

A pesar de las enormes expectativas generadas por los trabajos precedentes, es evidente que aún quedan muchas preguntas por responder antes de que estas terapias puedan utilizarse en humanos. Aún se desconocen muchos aspectos de las células troncales adultas: su grado de plasticidad real, sus marcadores, su capacidad de expansión *in vitro*, las condiciones y circunstancias en que ocurre la diferenciación, la mínima cantidad de células que se requiere para el uso terapéutico y la posibilidad de alcanzarlo.

En cuanto a las células troncales embrionarias, también queda mucho por conocer y aprender: cómo diferenciarlas sin riesgo de producir tumores, cómo seleccionar sólo las diferenciadas, su capacidad de autocontrol en el crecimiento, su sensibilidad a las señales de otras células y también su capacidad de asentamiento en zonas o tejidos no deseados.

CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS

Es evidente que la tecnología actual permite obtener células con funciones elementales, como por ejemplo detectar niveles de insulina, secretar una cantidad de insulina adecuada al estímulo recibido o contraerse conjuntamente con otras células. Sin embargo, la obtención *ex novo* de tejidos formados por varios tipos

celulares puede resultar mucho más compleja, y no digamos ya la obtención de órganos en que las células deberán “saber dónde tienen su derecha y su izquierda”. No obstante, lo que sí es seguro, a tenor de

los datos disponibles, es que la reparación de órganos con estructura conservada puede ser mucho más fácil que su sustitución, aunque, cuando la estructura de estos órganos es compleja y esencial para su función, su regeneración puede resultar bastante complicada.

PLASTICIDAD Y RELIGIÓN

Las células que hasta la fecha han mostrado una mayor plasticidad son las pertenecientes a las líneas troncales de origen embrionario.

En algunos sectores religiosos, su eventual uso terapéutico ha generado problemas de tipo moral derivados del hecho de que su producción requiere la destrucción de un blastocisto, de escasas horas de vida, al que consideran igualmente como persona.

Otras religiones, como por ejemplo la judía, no interponen este tipo de trabas, dado que sólo consideran al embrión como persona al cabo de 40 días de ocurrida la concepción.

Para algunos sectores católicos, el mencionado conflicto moral no existiría, siempre y cuando la destrucción del blastocisto se hubiese efectuado en el pasado (concretamente antes del 22 de junio de 2002) y por individuos ajenos al proyecto actual, ya que en estos casos la utilización de las células así obtenidas sería aceptable. Con esta matización se pretendería evitar la destrucción de nuevos blastocistos, un procedimiento mediante el cual se intenta obtener nuevas líneas celulares embrionarias sin dejar de aprovechar las ventajas de las ya existentes.

En el adulto existen células troncales con una amplia plasticidad y que pueden utilizarse en terapias sustitutivas.

Quedan muchas preguntas por responder antes de que estas terapias puedan utilizarse en humanos.

EL SUPPLICIO DE TÁNTALO

Dice la mitología griega que Tántalo fue condenado por los dioses a vivir sediento y hambriento en un jardín lleno de hermosos árboles cargados de abundante agua y dulces frutas sin que pudiera satisfacer su sed ni su hambre. Este mito refleja el tormento de alguien que ve lo que desea a su alcance, pero no lo puede conseguir.

Para muchas personas, el hecho de saber o comprobar que se puede tratar a los ratones de su diabetes, su infarto o su enfermedad de Parkinson, evoca el suplicio de Tántalo. Pues en efecto, los resultados preliminares obtenidos en animales son más que prometedores y las perspectivas terapéuticas con las células troncales son esperanzadoras. Sin embargo, los obstáculos a superar son numerosos, y de gran envergadura, de manera que superarlos requerirá esfuerzo e imaginación, además de una cuantiosa inversión económica.

Es esencial tomar en consideración los aspectos todavía no resueltos de los tratamientos con células troncales y no darse una excesiva prisa en saborear sus frutos, pues de lo contrario se podría frustrar el propio desarrollo de estas tecnologías.

Ser cautos, avanzando sobre conocimientos sólidos, es la mejor forma de llegar al final, aunque temporalmente tengamos que padecer el suplicio de Tántalo.

Es muy probable que con el paso del tiempo se consiga un mayor conocimiento sobre los mecanismos de desmetilación y entonces resulte posible someter a las células adultas a procesos de “desmetilación química” merced a los cuales éstas adquieran una amplia plasticidad. Ello supondría que el problema moral planteado por algunos sectores religiosos no sólo ha tenido fecha de inicio, sino que también tendría fecha de caducidad.

LOGÍSTICA Y SISTEMA INMUNITARIO

La utilización terapéutica más previsible de las células troncales a medio plazo consiste en aprovechar las líneas embrionarias existentes, conseguir su diferenciación en el subtipo celular deseado de forma estandarizada y centralizada y, por último, llevar a cabo su implantación en el receptor que las requiera, de una forma similar a cuando se implanta una prótesis.

Cabe señalar que las células implantadas poseerían, evidentemente, antígenos de histocompatibilidad distintos de los del receptor, de manera que la aplicación de este tipo de estrategia requeriría la administración de un tratamiento inmunosupresor. Con el fin de evitar este obstáculo, se ha contemplado la opción de eliminar previamente los antígenos HLA, pero esta táctica tampoco parece factible, pues convertiría a estas células en diana de las células NK (*natural killer*).

Actualmente ha cobrado más interés la estrategia de utilizar células adultas de plasticidad media (o de alta plasticidad inducida químicamente) procedentes del propio individuo receptor, pues en este caso se podría prescindir del tratamiento inmunosupresor. No obstante, debe tenerse en cuenta que, por el momento, esta opción tendría claras limitaciones en lo que se refiere al

número de tipos celulares y a la cantidad de células disponibles.

La logística de ambas estrategias es bien distinta. La producción y utilización de una sola línea embrionaria para todos los pacientes se adapta mejor a la logística de la industria farmacéutica e implica la necesidad de aplicar un tratamiento de inmunosupresión. Por el contrario, el modelo de rediferenciación de las propias células del individuo se asemejaría más a un tratamiento de logística intrahospitalaria e implicaría el uso de tejidos no inmunogénicos. Los costes finales reales de uno y otro modelo están aún por determinar. Es de esperar que esta cuestión se resuelva oportunamente.

La reparación de órganos con estructura conservada puede ser mucho más fácil que su sustitución.

.....
Jaume Martorell
 Servei de Immunologia
 Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona

La lesión de la isquemia y reperfusión es inherente al trasplante. Es este estudio hemos querido profundizar un poco más en el conocimiento de algunos de sus principales desencadenantes. Cuando nos propusimos analizar una lesión en cuyo desarrollo intervienen tantos factores, una cuestión que se planteó fue cuál de ellos estudiar. Podemos nombrar diferentes mediadores de la lesión de la isquemia y reperfusión, entre ellos los vectores endoteliales (PG, TX, LT, citocinas, NO y endotelina), las moléculas de adhesión que se unen a las integrinas, y por último, los que fueron centro de nuestro estudio: los mediadores lipídicos. El porqué los escogimos responde a un principio muy sencillo: ante un fenómeno como puede ser la inflamación, nos encontramos con dos tipos de respuesta, una rápida y otra diferida. Los mediadores inmediatos de la respuesta (LX, LT y PAF) son de estirpe lipídica, y por sus características intrínsecas –son moléculas pequeñas que alteran la permeabilidad vascular y que mayoritariamente están reguladas por enzimas–, forman parte de una respuesta precoz. Por otra parte, los mediadores de respuesta más tardía son moléculas que necesitan de una mayor elaboración para ser sintetizadas; entre ellas encontramos las proteínas como la P y E selectiva y la endotelina. Así pues, nos dispusimos a dirigir nuestra investigación hacia estos mecanismos que tienen una función más precoz en la inflamación, dado que la farmacología actúa principalmente para inhibir esta primera respuesta enzimática directa.

INTRODUCCIÓN E HIPÓTESIS ACTUALES

El estrés oxidativo es uno de los principales mecanismos diana en la lesión tisular de la isquemia y reperfusión. Durante los primeros momentos de la reperfusión, los órganos están expuestos a grandes cantidades de radicales libres de oxígeno nocivos. A los pocos minutos de la lesión, un amplio abanico de moléculas inflamatorias son expresadas en las células endoteliales activadas (figura 1). Conociendo que durante la isquemia y reperfusión se liberan radicales libres de oxígeno (RLO), y que éstos son en parte los responsables de la producción de PAF por una vía enzimática, nos planteamos que estos RLO también podrían generar lípidos *PAF-like* mediante una oxidación no regulada de los fosfolípidos de la superficie celular y de las LDL circulantes. A diferencia del PAF, que una vez sintetizado enzimáticamente se mantiene anclado en la célula endotelial y ejerce una acción yuxtacrina, con la posterior activación de los leucocitos, los lípidos *PAF-like*, una vez formados, serían liberados a la circulación y actuarían ejerciendo una acción paracrina, al propagar la activación

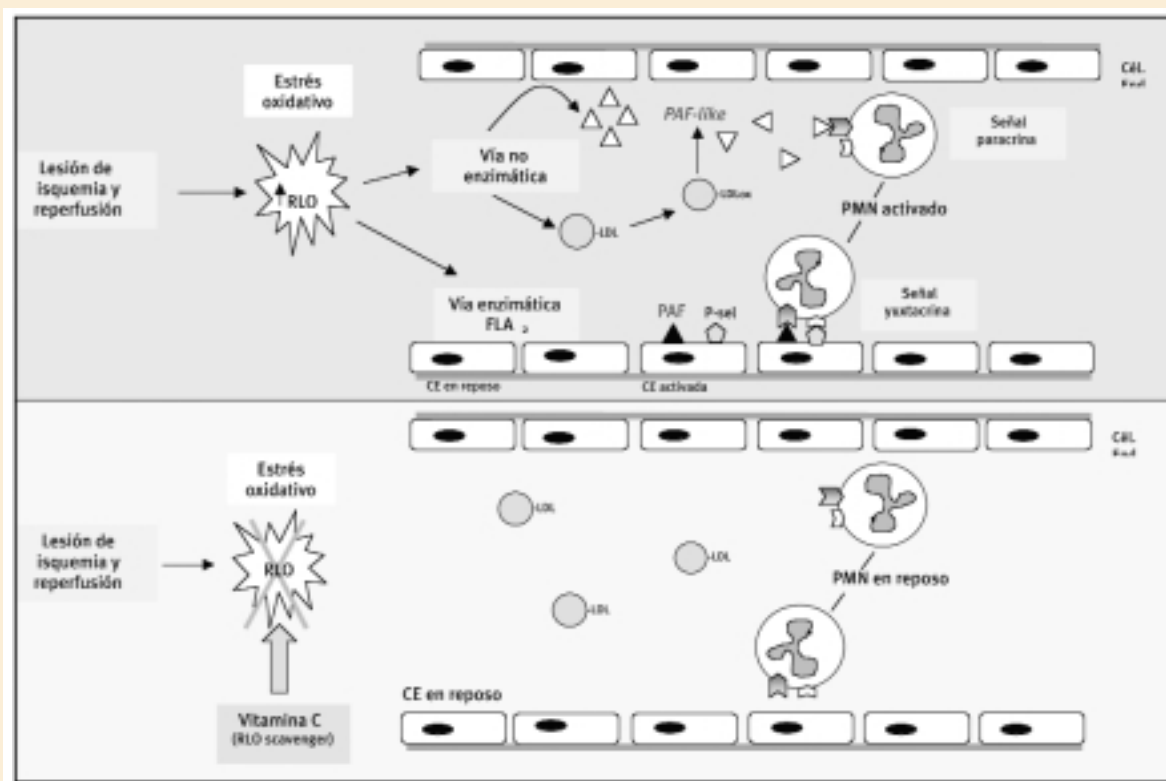
El estrés oxidativo postisquemia renal induce una respuesta inflamatoria mediante el PAF y los fosfolípidos oxidados. Prevención con tratamiento antioxidante

El premio 2002 al mejor artículo publicado sobre trasplante, convocado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fue otorgado a la Dra. Núria Lloberas por su trabajo (en colaboración con los doctores Joan Torras, Immaculada Herrero-Fresneda, Josep M. Cruzado, Marta Riera, Isabel Hurtado y Josep M. Grinyó), "*Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids. Prevention by antioxidant treatment*", publicado en *The FASEB Journal*, abril 2002, que a continuación resumimos.

intravascular de los leucocitos y de otras células diana, con la consecuente generación adicional de RLO. La producción de estas moléculas vía oxidación, mediante reacciones incontroladas y posiblemente exponenciales, hace de estos componentes unos atractivos candidatos a ser mediadores inflamatorios en un gran número de lesiones donde los oxidantes desempeñan un papel directo, como pueden ser los modelos de aterogénesis y en la lesión de la isquemia-reperfusión; de ahí nuestro interés en estudiarlos. Hasta ahora no se conocían estudios de estos lípidos *PAF-like* en modelos de inflamación humana, pero sí encontramos alguna observación sugestiva. Para numerosos síndromes, entre ellos la IR, el ictus, los ataques asmáticos agudos y la sepsis, algunos investigadores han descrito la bioactividad *PAF-like*, pero no tienen pruebas de su estructura pues no los han llegado a aislar. Son muchos los estudios en modelos de inflamación que mediante la administración exógena de PAF o su generación endógena en animales de experimentación demuestran que éste desempeña un papel *in vivo*. Otros grupos demuestran que la administración de un antagonista del receptor del PAF ejerce un efecto protector. Pero la mayoría de estos estudios no permiten discernir el papel patológico del PAF adherido a las células endoteliales o de los lípidos *PAF-like* liberados, pues ambos comparten el mismo receptor. Aunque el potencial de oxidación de estos productos se define en experimentos realizados *in vitro* cuando se tratan las células con radicales oxidantes, la cuestión es si esta supresión de las defensas antioxidantes endógenas puede obtenerse *in vivo*,

Figura 1

Expresión de moléculas inflamatorias en las células endoteliales activadas



permitiendo así la inapropiada y desmesurada formación de componentes inflamatorios *PAF-like*. Para responder a esta duda, la única demostración *in vivo* de la formación de productos de oxidación de los fosfolípidos se llevó a cabo en un modelo muy oxidativo de hámsters fumadores. Apostamos por estudiar si estos fosfolípidos modificados oxidativamente se liberaban de los afluentes venosos en nuestro modelo de isquemia y reperfusión, a pesar de conocer el riesgo de nuestras hipótesis, ya que nos encontrábamos ante un modelo de isquemia y reperfusión que no era virulento –en comparación con los estudios en modelos *in vitro* artificiales, que demuestran la participación de los lípidos *PAF-like*–, y que era un modelo, por otra parte, muy alejado del estudio con humo de cigarrillos por tratarse de un fenómeno oxidativo débil y localizado en un órgano.

Sabemos que tanto la vitamina C (un antioxidante que tenemos a nuestro alcance) como los antagonistas del receptor del PAF son eficaces para suprimir el daño de la inflamación. Pero mientras que la vitamina C actúa al principio de la cascada oxidativa para prevenir la formación de mediadores lipídicos, los antagonistas del receptor del PAF bloquean la actividad biológica en la circulación, una vez que estos productos oxidativos están ya formados. Así pues, se pensó que si podíamos demostrar la participación de estos lípidos *PAF-like in vivo* en un modelo de isquemia y reperfusión, el tratamiento posterior con un antioxidante podría atenuar su efecto antes de que éstos pudieran ejercer su acción

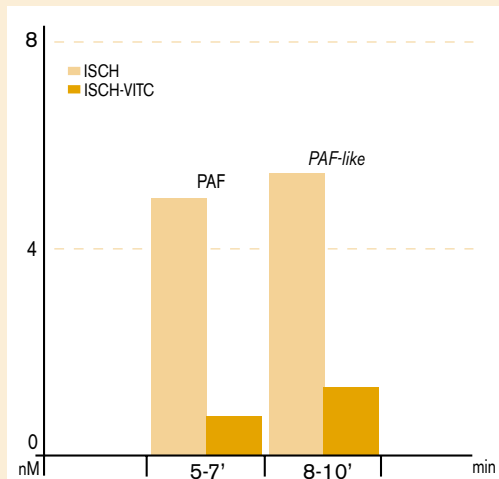
nociva. Se escogió la vitamina C por tratarse de un antioxidante con capacidad de atrapar los radicales que se encuentran en fase acuosa, de manera que puede minimizar así su generación y por tanto la subsiguiente producción de PAF y de lípidos *PAF-like*, previniendo la posterior activación de la célula endotelial y de los leucocitos polimorfonucleares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Teniendo en cuenta estos objetivos, se diseñó el estudio en tres modelos diferentes con los grupos experimentales siguientes.

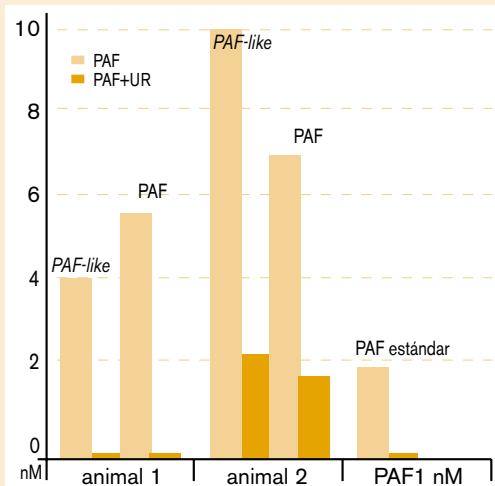
En primer lugar, para estudiar el tipo de liberación de PAF y componentes relacionados, la respuesta inflamatoria después de la isquemia-reperfusión y el efecto del tratamiento antioxidante en un modelo con conejos macho New-Zealand, se definieron tres grupos: a) Grupo control sin isquemia; b) Grupo isquémico (ISCH), donde los animales habían sido sometidos a una isquemia renal caliente, y c) Grupo isquémico más antioxidante (ISCH + Vit C), donde los animales fueron sometidos a isquemia caliente y recibieron tratamiento con vitamina C. La dosis de antioxidante administrada fue de 150 mg/kg a las 24 y 1 hora antes de la cirugía, y en infusión (0,83 mg/min) durante el experimento. Después de 60 minutos de isquemia, se recolectó la sangre de la vena renal a diferentes intervalos de tiempo establecidos (0, 1, 5, 10, 15, 30 y 60 min) para medir la actividad PAF. Al final del estudio los riñones se procesaron

Figura 2
Actividad PAF de los animales sometidos a isquemia con o sin tratamiento con vitamina C



Cromatograma (HPLC) de los lípidos bioactivos PAF y *PAF-like* (nmol/L) obtenidos en los diferentes intervalos.

Figura 3
Efecto del bloqueo del PAF y los lípidos *PAF-like* con un antagonista específico del receptor del PAF: UR-12670



para estudiar la actividad mieloperoxidasa (MPO) y la oxidación del ADN en el tejido.

Para comprobar si la liberación de PAF era uniforme en especies diferentes, en el segundo estudio se diseñó un experimento con diversos grupos de ratas macho Sprague-Dawle, con 7 animales por grupo (siendo cada rata estudiada en un tiempo determinado para poder, de esta manera, disponer de plasma y tejido en cada momento del estudio).

Por último, el tercer estudio se diseñó para poder estudiar el efecto funcional e histológico del tratamiento antioxidante en la lesión de la isquemia y reperusión; se definieron tres grupos de ratas Sprague-Dawle—control sin isquemia, y ratas sometidas a isquemia caliente con o sin tratamiento con vitamina C—, y se siguieron durante tres días. Antes de la cirugía y en los días 1, 2 y 3, se midió la creatinina en suero y el tercer día los riñones se procesaron para el estudio histológico.

Tanto en el segundo como en el tercer estudio, las ratas fueron sometidas a isquemia caliente, donde se disecaron y pinzaron las dos arterias renales durante 40 minutos. Datos preliminares de nuestro laboratorio indicaban que en 40 minutos se producía una lesión isquémica consistente. Después de soltar las pinzas, las ratas fueron asignadas a los diferentes grupos experimentales descritos en los estudios 2 y 3.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

1. Liberación del PAF después de la isquemia caliente en un modelo animal de conejo y de rata.

Después de la isquemia, todos los animales presentaron un pico aislado de PAF total, liberado durante los primeros 15 minutos de la reperusión; esta respuesta fue

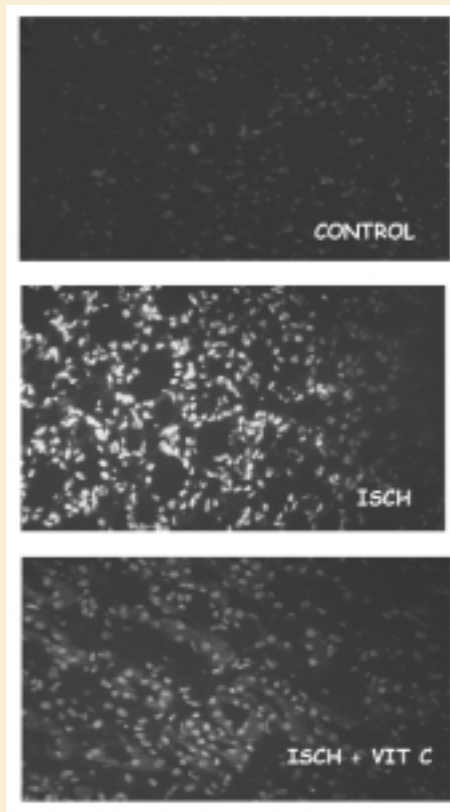
muy prematura y extremadamente pasajera, pues transcurridos estos primeros minutos ya no se detectaba actividad PAF. Tampoco se encontró actividad PAF en los animales control que habían sido sometidos a isquemia. Nuestros datos confirman, por lo tanto, la liberación de PAF total en nuestros modelos y sugieren un papel activo de estos fosfolípidos en la iniciación de la respuesta inflamatoria de la isquemia-reperusión renal.

2. El tratamiento antioxidante reduce la liberación de PAF después de la isquemia caliente renal.

Una vez obtenido el PAF total se procedió a la separación, identificación y cuantificación de los lípidos *PAF-like* tras su liberación en el modelo de isquemia caliente renal *in vivo*. Después del tratamiento con el antioxidante vitamina C, tanto el PAF nativo como los fosfolípidos oxidados, es decir, los lípidos *PAF-like*, presentaron una notable disminución en relación con los animales que no habían recibido tratamiento, demostrando así que estos fosfolípidos son mediadores de la oxidación en la lesión de la isquemia y reperusión (figura 2). La terapia antioxidante con vitamina C resultó eficaz para contrarrestar los radicales libres liberados en fase acuosa después de la isquemia y reperusión, con la posterior disminución de los fosfolípidos liberados en esta lesión oxidativa. Para obtener buenos resultados con la terapia antioxidante, la vitamina C se debía administrar 24 horas antes de la cirugía y durante el período de la isquemia y reperusión; si no se administraba la dosis de vitamina C el día anterior a la intervención, el tratamiento antioxidante no resultaba eficaz.

Resultados ADNox (fluorescencia)

Figura 4



El grupo isquémico (ISCH) presenta una fluorescencia intensa, el grupo control (CONTROL) no presenta fluorescencia y el grupo isquémico que ha recibido tratamiento con antioxidante (ISCH+VitC) presenta una ligera fluorescencia, mostrando así una oxidación del ADN más baja que el grupo isquémico que no ha recibido tratamiento.

3. Efecto del bloqueo del receptor del antagonista del PAF.

Las fracciones de *PAF-like* se redujeron notablemente después del pretratamiento con el antagonista del receptor de PAF (UR-12670) (figura 3), circunstancia que nos lleva a concluir, por una parte, que el PAF y los lípidos *PAF-like* tienen una actividad biológica en las plaquetas mediante el receptor del PAF y, por otra, que esta fracción fosfolipídica incrementa la señal del PAF después de la isquemia.

4. Reducción de la oxidación del ADN después del tratamiento con un antioxidante.

Los riñones de los animales sometidos a isquemia mostraron una oxidación intensa del ADN renal, mientras que los animales isquémicos tratados con vitamina C presentaron una clara disminución en los parámetros oxidativos (figura 4). Podemos afirmar, por lo tanto, que el PAF, y en particular los lípidos *PAF-like*, son fuente de

radicales libres responsables de la oxidación que se da en la lesión de la isquemia y reperusión, de manera que consiguiendo disminuir su liberación con el tratamiento con un antioxidante podemos mejorar los parámetros oxidativos.

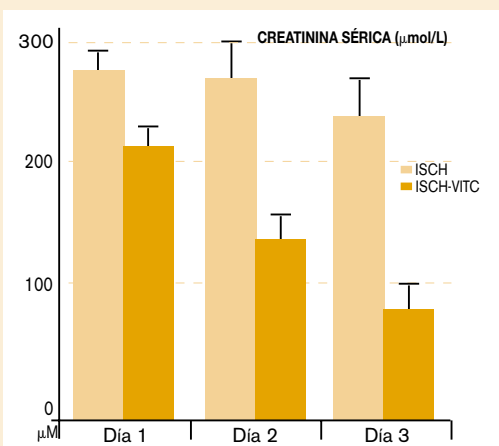
5. Reducción de la respuesta inflamatoria renal postisquemia después del tratamiento con un antioxidante.

El cúmulo de leucocitos polimorfonucleares en el tejido renal fue evaluado por la actividad MPO. Los animales que habían recibido el tratamiento con vitamina C mostraban un nivel de MPO renal significativamente más bajo que el grupo no tratado. De esta manera podemos concluir, una vez más, que la respuesta inflamatoria después de la isquemia en el riñón puede ser modificada con la administración de vitamina C como antioxidante.

6. El tratamiento antioxidante reduce el daño funcional después de la isquemia caliente en ratas.

Los animales del grupo isquémico no tratado presentaron un fallo renal grave, que se mantenía durante los tres días posteriores de seguimiento. Las ratas que habían recibido el tratamiento con vitamina C mejoraron la función renal ya desde el primer día, y ésta continuó mejorando durante el segundo y tercer día de seguimiento. El valor de la creatinina sérica en los animales tratados con vitamina C fue significativamente más bajo en el grupo de ratas isquémicas no tratadas a lo largo de todo el periodo de seguimiento (figura 5). La mejoría de la función renal en los animales que habían recibido el tratamiento con la vitamina C, ya desde el primer día y durante todo el seguimiento, demuestra el efecto que ejerce el antioxidante sobre el impacto funcional en la lesión de la isquemia-reperusión.

Figura 5
Perfil de la creatinina sérica ($\mu\text{mol/L}$) en los animales isquémicos con o sin tratamiento con antioxidante



CONSIDERACIONES

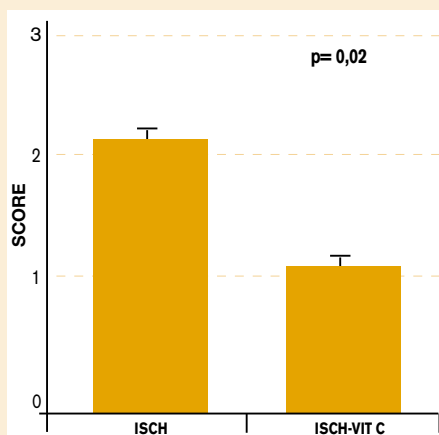
En el ámbito de la ciencia experimental, cabe recordar que para abarcar completamente el problema médico, la medicina experimental ha de comprender tres capítulos fundamentales: la fisiología, la patología y el tratamiento. El conocimiento de las causas de los fenómenos de la vida en el estado normal, es decir, la fisiología, nos enseñará a mantener las condiciones normales y conservar la salud. El conocimiento de las enfermedades y las causas que las determinan, es decir, la patología, nos conducirá, por una parte, a prevenir la presentación de las condiciones mórbidas, y por otra, a combatir sus efectos mediante los agentes farmacológicos, o sea, a curar las enfermedades.

Nuestro estudio nos acerca al conocimiento de la fisiopatología que rodea la respuesta inflamatoria resultante de la lesión de la isquemia y reperfusión, debida, en parte, a la liberación del PAF y de los fosfolípidos oxidados; y demuestra cómo el tratamiento con un antioxidante puede prevenir esta lesión. Es la primera vez que se demuestra en un modelo *in vivo*, poco oxidativo y localizado, la participación de los fosfolípidos oxidados. No obstante, cabe destacar que estamos estudiando un fenómeno concreto como puede ser la isquemia y reperfusión renal, pero que la caracterización de un fenómeno inflamatorio como éste se puede extrapolar a cualquier otro, pues lo único que cambian son las noxas. Así pues, en este estudio caracterizamos un fenómeno inflamatorio con la particularidad de que los mecanismos que lo provocan son comunes y limitados, un fenómeno que nos conduce hacia una expresión funcional que comportará consecuencias diferentes en función del órgano que estudiemos: es lo que conocemos como respuesta organoespecífica.

En nuestro trabajo, el cambio en el curso de la respuesta inflamatoria y del fallo renal agudo con esta intervención inicial indica que se deberían adoptar estrategias similares para aquellas situaciones clínicas como pueden ser la lesión de la isquemia y reperfusión en el trasplante, donde se genera gran cantidad de radicales libres de oxígeno responsables del estrés oxidativo.

Cambios histológicos

Figura 6



Las lesiones histológicas se han evaluado utilizando una escala semicuantitativa gradual de 0 a 4+, donde 0 denota ausencia de anomalía; 1+ cambios que afectan a menos del 25% de la muestra; 2+, a un 25-50%; 3+ a un 50-70%, y 4+ a más de un 75%. Los animales tratados con vitamina C presentaban un bajo grado de lesiones histológicas en comparación con los no tratados ($p=0,02$).

7. El tratamiento antioxidante reduce la lesión histológica después de la isquemia caliente en ratas.

La evaluación histológica al final del estudio revelaba una lesión tubulointersticial grave en los riñones del grupo isquémico no tratado, mientras que los grupos de animales tratados con vitamina C mostraron un grado más bajo, estadísticamente significativo, frente al grupo sin tratar, que se evidenciaba con una disminución de necrosis tubular, congestión medular y hemorragia, y en el desarrollo de cilindros de proteína (figura 6). La mejo-

ra y preservación de las lesiones histológicas después del tratamiento con vitamina C demuestra que la administración de un antioxidante en la lesión de la isquemia y reperfusión puede prevenir la infiltración celular inherente a todo proceso inflamatorio.

.....
Núria Lloberas Blanch

Laboratori de Nefrologia Experimental
 Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Asociación Europea de Trasplante Hepático

Resumen del Curso precongreso ESOT
(Venecia, septiembre 2003)

En un primer simposio sobre trasplante hepático en combinación con otros órganos, René Adam (París) informó sobre el Registro Europeo de Trasplante Hepático; Michael Olausson (Gotemburgo) abordó el trasplante hepatorenal; Bertrand Dousset (París), la combinación de los trasplantes hepático, cardíaco y pulmonar; Jean de Ville de Goyet (Bruselas), el trasplante pediátrico hepatointestinal; Antonio Pinna (Módona), el trasplante hepatointestinal en el paciente adulto, y finalmente, Jacques Pirenne (Lovaina), el trasplante hepatopancreático.

En un simposio sobre el drenaje venoso en trasplante hepático se expusieron todas las técnicas que se emplean hoy día: desde el trasplante ortotópico convencional (Peter Neuhaus, Berlín) y la plastia cavo-cava (Jacques Belghiti, París), hasta las variaciones técnicas propias de la bipartición hepática (*split*) en el trasplante hepático con donante vivo (Dieter Broering, Hamburgo).

En la conferencia magistral, Jean Bernard Otte (Bruselas) presentó una comunicación sobre trasplante hepático pediátrico sugerentemente titulada: "Desde una mortalidad del 90% a una supervivencia del 90%".

La primera sesión paralela dedicada al trasplante hepático trató sobre la recurrencia de la enfermedad primaria en el paciente trasplantado, donde destaca el carcinoma hepatocelular y la hepatitis C como importantes factores en el curso postrasplante. Con respecto al carcinoma hepatocelular, el grupo de Turín realizó estudios anatomopatológicos con tinción inmunohistoquímica para identificar microinvasión vascular, que se asociaba al mayor riesgo relativo de recurrencia del tumor, según el análisis multivariado. El grupo de la Clínica Gutenberg de Mainz trató a 30 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) y cirrosis, en lista de espera para trasplante, con quimioembolización secuencial (mitomicina C + lipiodol cada seis semanas) y usó un grupo control de 14 pacientes con hallazgo incidental de CHC en el explante. La supervivencia a uno y tres años fue significativamente superior en el grupo de la quimioembolización. En el caso de la hepatitis C, se habló tanto de la prevención de su recurrencia postrasplante, con la presentación de un estudio prospectivo multicéntrico italiano en el que se evidenciaba la dificultad para elegir el momento adecuado para el tratamiento con interferón y ribavirina, como de su evolución, con una presentación del grupo de Peter Neuhaus (Berlín), que realizó un seguimiento histológico

sistemático de estos pacientes para evaluar la progresión de la fibrosis y establecer una correlación entre fibrosis leve o inexistente, hallando una buena supervivencia al año del trasplante, frente a una fibrosis importante asociada a una supervivencia sig-

nificativamente reducida.

Un estudio autocrítico del grupo del hospital Paul Brousse hizo una revisión sistemática de sus casos de cirrosis criptogénica (29 de 881 pacientes trasplantados), de los que sólo nueve retuvieron la etiqueta de criptogénica: la mayoría de los restantes (41%) presentaba una cirrosis de etiología autoinmune que había pasado inadvertida en el estudio inicial. Otro estudio del mismo centro presentó una serie de 70 pacientes trasplantados por polineuropatía amiloidótica familiar; en un 62% de ellos la progresión de la neuropatía se detuvo, planteándose la necesidad de futuros estudios que expliquen el motivo de la progresión de la enfermedad en el resto.

En un estudio combinado de dos instituciones asiáticas, una japonesa, de Kobe, y la otra de Seúl, Corea del Sur, se compararon donantes vivos del lóbulo derecho hepático según se incluyera o no la vena hepática media en el injerto, demostrándose un menor crecimiento del remanente hepático en los donantes que perdieron la vena hepática media (que se iba con el injerto) comparados con los que la retenían.

Otro estudio prospectivo aleatorizado de la facultad de medicina de San José de Río Prieto, de Sao Paulo (Brasil), demostró una mayor efectividad del régimen acelerado de vacunación contra la hepatitis B en pacientes cirróticos, consiguiéndose una mayor proporción de seropositivos con doble dosis de vacuna recombinante contra la hepatitis B administrada en los días 0, 7 y 21 (en vez de los 180 días convencionales).

En uno de los simposios paralelos de vanguardia se trataron las nuevas opciones terapéuticas en un trasplante hepático e intestinal. René Adam, (París), expuso los datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático sobre más de 400 casos de trasplante hepático con donante vivo en Europa. El Dr. Wendon (Londres), se refirió a las alternativas terapéuticas disponibles para realizar el trasplante en pacientes con insuficiencia hepática aguda; Jean de Ville de Goyet (Bruselas), al trasplante intestinal pediátrico, y por último, Antonio Pinna (Módona), al trasplante multivisceral.

.....
Ramón Charco y Gonzalo Rodríguez Laiz
Cirugía Hepática y Trasplante
Institut de Malalties Digestives
Hospital Clinic i Provincial, Barcelona

Adjudicación de las Becas para la Investigación de la Fundació Catalana de Trasplantament – 2004

- “Estudio de los progenitores de las células endoteliales en sangre periférica en pacientes trasplantados renales. Correlación de su concentración sanguínea con los factores de riesgo cardiovascular. Estudio de su capacidad de maduración y de los genes implicados”.
Ofelia María Martínez Estrada
- “Efecte de la modulació de l'angiogènesi en la vasculopatia crònica de l'empelt”.
Leire Barquín Fernández
- “Nuevas estrategias de modulación de la respuesta inflamatoria para la prevención de las lesiones renales de isquemia-reperfusion. Interferencia del ARN de CD40”.
Gabriela Alperovich
- “Mecanismos moleculares implicados en la nefrotoxicidad producida por ciclosporina A (CsA) y FR506 en el túbulo proximal renal”.
Guillermo Suñé Rodríguez

Adjudicación del Premio a la mejor ponencia sobre trasplante otorgado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina

- “*Detailed analysis of biliary complications after adult living donor liver transplantation*”.
Constantino Fontdevila. The Dumont-UCLA Transplant Center, Los Angeles, EEUU.

Adjudicación del Premio al mejor artículo publicado sobre trasplante otorgado por la Fundació Catalana de Trasplantament y la Reial Acadèmia de Medicina

- “*Preconditioning protects liver and lung damage in rat liver transplantation: role of xanthine/xantine oxidase*”. **Leticia Fernández**. Department of Experimental Pathology, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Publicación: *Hepatology*, septiembre 2002.

Sesiones de la Societat Catalana de Trasplantament Programa preliminar del curso 2004

Las sesiones, coordinadas por los Dres. S. Gil-Vernet y J. Martorell, tendrán lugar los días lunes señalados a las 20 horas en la sala A de la Acadèmia de Ciències Mèdiques.

- 23/2/04: Trasplantament renal en malalts hipersensibilitzats
- 22/3/04: Presentación de los trabajos de investigación de los becarios de la FCT
- 26/4/04: Memòria de donació i trasplantament a Catalunya 2003
- 24/5/04: Tumors sòlids *de novo* en malalts trasplantats

Proyecto INTERCATT 2003

La OCATT ha recibido a los miembros integrantes del Proyecto INTERCATT del año 2003, destinado a difundir el Modelo Catalán de Trasplante mediante la formación de profesionales procedentes de países con un escaso desarrollo en estas actividades. El perfil de los profesionales que este año han accedido al Programa corresponde a especialistas que trabajan en su país en el ámbito del trasplante, en este caso Egipto, Libia, India y Panamá, donde sólo se realizan trasplantes de riñón e hígado procedentes de donante vivo, relacionados y no relacionados, a excepción de Panamá, donde además, y desde hace poco tiempo, ha empezado a practicarse el trasplan-

te renal procedente de donante en estado de muerte cerebral. Asimismo, este país dispone de una ley para donación y trasplante, mientras que los demás carecen de regulación para la donación, aunque en todos ellos hay hospitales en los que ya se han empezado a establecer circuitos para la detección de las muertes cerebrales que se producen. La estancia de los participantes en los hospitales catalanes y su posterior participación en el Curso de Coordinación de Trasplante les permitirá conocer la sistemática empleada en nuestro país y detectar las estrategias que podrán aplicarse y adaptarse al proceso de trasplante de cada país.

Jornadas de Coordinadores de Vic

Los días 28 y 29 de octubre tuvieron lugar, en Vic, las III Jornadas de Coordinadores hospitalarios de trasplante de Cataluña, organizadas por la OCATT con la finalidad de reunir a los profesionales en la obtención de órganos y tejidos de todos los centros autorizados de Cataluña. El programa se centró en el debate de algunos de los aspectos que actualmente limitan la actividad del trasplante, como los criterios de aceptación de los donantes con neoplasias y la

situación actual respecto a las negativas a la donación en Cataluña y las actuaciones que se pueden llevar a cabo para intentar disminuirlas. Por otra parte, se abordaron los aspectos legales del registro de voluntades anticipadas de Cataluña y de las repercusiones que éste puede tener en la donación. Finalmente, se discutió sobre los costes de la obtención de órganos a partir de un documento elaborado por el Servei Català de la Salut.

Comparación de la actividad de donación y trasplante 2002-2003 Datos acumulados interanuales hasta octubre

| | Periodo | | Periodo | | Variación (%) |
|-------------------------|-----------------|------|-----------------|------|------------------|
| | Oct. 01-02 n | %(*) | Oct. 02-03 n | %(*) | |
| Negativas familiares | 79 | 22,3 | 74 | 20,3 | -2 |
| Negativas judiciales | 0 | 0,0 | 3 | 0,8 | 0,8 |
| Donantes válidos | 242 | | 230 | | -5,0 |
| Trasplantes | | | | | |
| Riñón | 381 | | 404 | | 6 |
| Hígado | 204 | | 226 | | 10,8 |
| Corazón | 56 | | 44 | | -21,4 |
| Pulmón | 38 | | 23 | | -39,5 |
| Páncreas | 20 | | 24 | | 20 |

(*) Porcentaje sobre los donantes potenciales del periodo

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

DIRECCIÓN: Carles Margarit y Jordi Vilardell

COMITÉ DE REDACCIÓN: Ramón Charco, María Jesús Félix, Carles Margarit y Jordi Vilardell

SECRETARIA DE REDACCIÓN: Marga Sanromà

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓN: Pablo Stajnsznajder

ASESORAMIENTO LINGÜÍSTICO: Mónica Noguerol

DISEÑO Y MAQUETACIÓN: DuoDisseny

PRODUCCIÓN: Letramédica scp.

E-MAIL: 19515psh@comb.es

REDACCIÓN, SUSCRIPCIONES Y CORRESPONDENCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament

Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a

08021 Barcelona

Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

web: www.fctransplant.org

Patrocinado por la **Fundació Catalana de Trasplantament** con el soporte económico de **Fujisawa**. Se autoriza la reproducción citando la procedencia. Butlletí de Trasplantament no comparte necesariamente las opiniones en él publicadas.

Fujisawa

New Medicines for New Times