

Trasplantament

NÚMERO 22 DESEMBRE 2002

**Premi al millor article sobre
trasplantament FCT 2001**

Resum del treball

Pàg. 11

**Adjudicació de Beques per
a recerca i Premis de l'FCT**

Pàg. 15

**Projecte
INTERCATT 2002**

Pàg. 16

EDITORIAL

Nous procediments en trasplantaments

Els trasplantaments d'òrgans sòlids representen procediments terapèutics de provada eficàcia i gran dinamisme. Profunds i notables canvis produïts en aspectes tècnics, tecnològics i farmacològics durant els darrers vint anys han condicionat una notable milloria en els resultats obtinguts i la seva definitiva consolidació com opció terapèutica. Quan podria pensar-se que en aquest àmbit els canvis disminuirien, dos diferents procediments sorgeixen en el nostre medi amb sorprenent força: el trasplantament intestinal (TI) i la nefrectomia laparoscòpica del donant viu de ronyó (NLDV). El TI ha experimentat un desenvolupament molt més limitat que d'altres trasplantaments d'òrgans sòlids. Durant molts anys, la seva evolució ha estat condicionada per les característiques especials de l'intestí, la possibilitat de disposar d'un mètode artificial de nutrició de provada eficàcia i pel fet de ser un tipus de trasplantament que, en absència de bons resultats, tret de casos excepcionals, no té la característica de "trasplantament vital". Durant aquesta llarga "travessia del desert", de la qual l'autor d'aquest editorial ha estat un constant seguidor durant dotze anys en diferents Centres amb acreditada experiència en aquest àmbit, s'han produït importants i variades innovacions. Avenços en l'estratègia terapèutica immunosupressora i la profilaxi infecciosa, així com un millor coneixement de les alteracions anatomopatològiques de l'empelt, han permès que el TI s'hagi pogut consolidar en el darrer lustre de la dècada dels noranta. No deixa de ser paradoxal que molts d'aquests avenços s'hagin pogut aconseguir a expenses de procediments alternatius terapèutics d'una major complexitat tècnica, com ara el trasplantament multivisceral i el trasplantament hepatointestinal. D'altra banda, amb l'NLDV s'incorpora a l'àmbit del trasplantament una nova via d'abordatge, utilitzada amb assiduïtat per diferents procediments quirúrgics, l'objectiu de la qual és millorar els resultats per a l'obtenció d'una menor morbiditat i una major comoditat per al pacient. Cal destacar que només hom pot accedir a aquesta tècnica després de superar totalment la corba d'aprenentatge, precisa en qualsevol inici quirúrgic amb d'altres procediments laparoscòpics de menor complexitat. Per raons ètiques i professionals, la realització de la cirurgia en una "persona sana" obliga a extremar les mesures de prudència. Un altre aspecte important a destacar és la incorporació de criteris de medicina moderna a una activitat quirúrgica. És difícil d'entendre que procediments d'aquestes característiques no siguin duts a terme per equips multidisciplinaris mixtes, als quals s'incorporin cirurgians amb àmplia experiència en cirurgia laparoscòpica avançada i cirurgia de trasplantaments d'òrgans. La comunitat mèdica nacional ha de felicitar-se per aquestes dues brillants aportacions a l'activitat trasplantadora, que manifesten, un cop més, la gran vitalitat que segueix tenint aquest camp en el nostre sector sanitari.

Dr. Emilio Vicente, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

SUMARI

TEMA A REVISIÓ

Trasplantament intestinal a
pediatria 2

Nefrectomia laparoscòpica del
donant viu de ronyó 7

PREMI FCT 2001

Influència de la massa renal en el
desenvolupament d'insuficiència
renal crònica després d'isquèmia
calenta prolongada 11

ACTUALITAT

Adjudicació Beques de l'FCT per
a la Recerca - 2003 15

Adjudicació Premi
a la millor ponència sobre
trasplantament 15

Adjudicació Premi de l'FCT
al millor article publicat
sobre trasplantament 15

OCATT

Projecte INTERCATT 2002 16

Jornades de Coordinadors
de Vic 16

Activitat de donació
i trasplantament a Catalunya 16

Trasplantament intestinal a pediatria

El trasplantament intestinal és un procediment terapèutic prou nou i l'experiència acumulada en la seva pràctica encara és escassa, sent especialment utilitzat a l'edat pediàtrica. En aquest article es revisa l'estat actual del trasplantament intestinal pediàtric i es mostra l'experiència i els resultats amb el procediment a Espanya, on s'ofereix com alternativa terapèutica a la fallida intestinal des de 1999.

INTRODUCCIÓ

L'intestí és un òrgan d'una extraordinària complexitat i amb múltiples funcions –digestió, secreció, absorció i motilitat– que posseeix nombroses característiques específiques, com ara la presència d'una microflora intraluminal abundant, font potencial d'infeccions, així com una gran quantitat de cèl·lules immunocompetents que el converteixen en un autèntic òrgan limfoide. Aquestes raons, juntament amb els progressos obtinguts amb la nutrició parenteral (NP) a les dues darreres dècades, han motivat una pèrdua d'interès pel trasplantament intestinal (TI), el desenvolupament del qual no ha estat paral·lel a l'experimentat per d'altres trasplantaments d'òrgans sòlids.

Fins al 31 de maig de 2001 (darrera actualització del Registre Internacional de Trasplantament Intestinal, dades no publicades) només s'havien dut a terme arreu del món un total de 696 TI en 656 pacients, i han estat 55 els hospitals amb experiència en el procediment. Entre les raons de l'escassa divulgació del TI, s'ha de destacar la major morbiditat i mortalitat respecte a d'altres trasplantaments d'òrgans sòlids, així com els bons resultats que s'obtenen amb l'NP en el tractament de la fallida intestinal. Per això, actualment, la indicació de TI es limita a casos de fallida intestinal

en què l'NP ha assolit les seves limitacions, bé perquè sigui difícil d'administrar (pèrdua d'accessos venosos profunds) o perquè produeixi complicacions serioses que la contraindiquen. Aquestes circumstàncies es produeixen amb més freqüència a l'edat pediàtrica, per la qual cosa el TI, tot i no ser una tècnica exclusiva del nen, és a pediatria on més raó té de ser i on més es justifica; el caràcter de "tractament curatiu" que posseeix el TI el fa, d'altra banda, especialment indicat en el nen, atès la seva major esperança de vida. L'experiència actual amb TI en el nen és molt superior a la de l'adult (426/696 TI en nens, equivalent al 61% del total).

CAUSES DE FALLIDA INTESTINAL EN EL NEN

S'utilitza el terme de fallida intestinal (FI) per descriure l'estat d'incapacitat del tracte gastrointestinal per cobrir les necessitats corporals de líquids i nutrients en quantitat suficient que impedeixi la deshidratació, trastorns hidroelectrolítics i desnutrició progressiva.

La causa més freqüent d'FI en el nen és la síndrome d'intestí curt (SIC), definida com els signes, símptomes i complicacions associats a una superfície absorptiva i funcional intestinal inadequada. El SIC pot ser congènit o secundari a reseccions quirúrgiques. La capacitat d'adaptació de l'intestí residual en el nen (especialment en els recent nascuts i els prematurs) és superior a la de l'adult, i prop del 90% dels nens amb SIC poden aconseguir autonomia digestiva completa. Recent nascuts amb només 15 cm d'intestí prim residual poden completar l'adaptació intestinal si conserven la vàlvula ileocecal. Més enllà del període neonatal, es requereixen almenys 40 cm d'intestí prim per aconseguir-ho. Factors que influeixen són la capacitat funcional de l'intestí residual (minvada en casos de patiment de la mucosa com ara l'enterocolitis necrotitzant i la malaltia de Crohn) i el sobrecreixement bacterià.

Les causes funcionals d'FI en el nen inclouen trastorns motors i malalties de la mucosa intestinal. Entre les primeres, la malaltia de Hirschsprung extensa i la pseudoobstrucció idiopàtica crònica intestinal (CIPOS, *de chronic intestinal pseudoobstruction syndrome*) són les causes més freqüents. El nen amb malaltia de Hirschsprung extensa es comporta com un nen amb SIC el còlon del

Indicacions de trasplantament intestinal

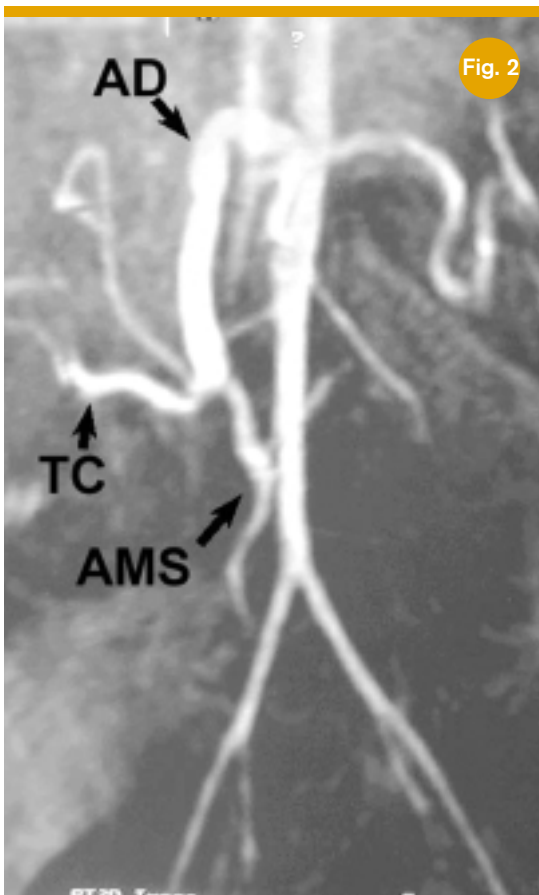
Taula 1

Intestí curt	62%
Gastròsquisi	21%
Vòlvul intestinal	18%
Enterocolitis necrotitzant	12%
Atrèsia intestinal	7%
Altres	4%
Diarrees	
Malaltia d'inclusió a microvellositats	6%
Malabsorció, altres causes	4%
Trastorns de motilitat	18%
Pseudoobstrucció idiopàtica	9%
Aganglionisme/Hirschsprung	7%
Altres trastorns motilitat	2%
Miscel·lània	10%
Retrasplantament	7%
Tumors	1%
Altres	2%

Font: Registre Internacional de Trasplantament Intestinal. Dades actualitzades a 31 de maig de 2001.



Esquema de trasplantament de bloc fetge-intestí: inclou duodè (D) i cap de pàncrees (P). El colèdoc del donant (fletxa) va inclòs amb l'empelt, per la qual cosa no precisa reconstrucció biliar.



Reconstrucció arterial en trasplantament hepatointestinal. Anastomosi de conducte aòrtic de donant en continuïtat amb tronc celíac i artèria mesentèrica superior del donant a aorta supracelíaca de receptor. AD: aorta donant; TC: tronc celíac de donant; AMS: artèria mesentèrica superior de donant.

qual està exclòs, per participar de la malaltia; l'intestí proximal sa sol presentar a més a més trastorns motors. Per això, quan la longitud de l'intestí prim normalment inervat és inferior a 60 cm, les possibilitats d'aconseguir autonomia digestiva completa són baixes. El CIPOS és un quadre heterogeni pel que fa a la seva forma de presentació clínica, troballes histopatològiques, gravetat del trastorn motor i pronòstic. Un 20-25% dels nens amb CIPOS es converteixen en dependents crònics d'NP. D'entre les malalties de la mucosa intestinal, causants de diarrea intractable, hi ha dos quadres que un cop diagnosticats permeten assegurar el desenvolupament d'un FI permanent: la malaltia d'inclusió a microvellositats i la displàsia epitelial. En ambdós casos es tracta de trastorns genètics de començament neonatal.

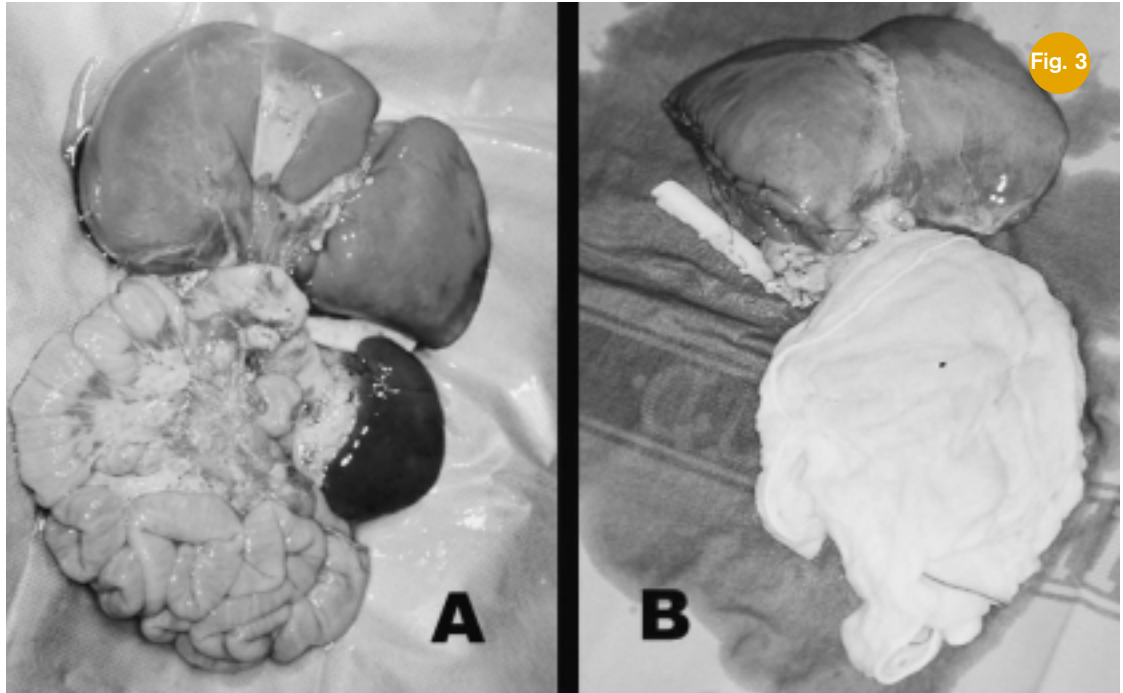
L'FI, per sí sol, no és indicació immediata de TI, malgrat que tots els nens amb FI, abans o després, conforme desenvolupin complicacions relacionades amb l'administració d'NP, seran candidats al procediment. La taula 1 mostra les causes d'FI en els nens sotmesos a TI segons la darrera actualització del Registre Internacional de Trasplantament Intestinal (dades no publicades).

TIPUS DE TRASPLANTAMENT INTESTINAL

El TI es practica en clínica mitjançant tres modalitats tècniques: trasplantament d'intestí aïllat (TIA), trasplantament hepatointestinal (THI) i trasplantament multivisceral (TMV), on s'inclouen tres o més òrgans intra-abdominals a l'empelt, habitualment estómac, duodè, pàncrees, intestí prim i fetge. Actualment, la modalitat de trasplantament hepatointestinal més habitual és la del bloc duodè-pàncrees (complet o cap de pàncrees), intestí i fetge, i, tot i que persisteix la denominació de THI, tècnicament es tracta d'un TMV (Fig. 1). Aquest refinament de la tècnica del THI té com a objectiu simplificar la cirurgia de l'implant (el pedícul hepàtic es trasplanta en bloc i no precisa d'anastomosi vascular ni biliar), però sobretot per evitar l'elevada taxa de complicacions biliars amb la tècnica tradicional, en què era precís restablir la continuïtat biliar mitjançant una hepaticojunostomia on era precís utilitzar intestí trasplantat.

Tant el THI com el TMV amb freqüència requereixen de muntatges vasculars complexos per arterialitzar l'empelt, amb abordatge aòrtic i empelts interposats (Fig. 2). A l'extrem proximal de l'intestí trasplantat, el restabliment de la continuïtat intestinal actualment és la pràctica habitual. Amb això s'evita l'estasi, es disminueix la translocació bacteriana, es permet reinstaurar precoçment la nutrició per via enteral i s'estimula l'intestí trasplantat en posar-lo en contacte amb les secrecions biliopancreàtiques i per l'aportació de nutrients. L'extrem distal sol exterioritzar-se, cosa que permet observar des de fora la viabilitat de l'empelt i proporciona una via d'accés fàcil per la presa de mostres per biòpsies. Actualment, el mètode més adient de monitorització de l'empelt intestinal correspon a les endoscòpies habituals i a demanda quan la situació clínica ho requereix, sempre amb presa de biòpsies.

El còlon ja no s'inclou a l'empelt com es va fer en els primers casos, doncs incrementa la taxa de complicacions



A: empelt de bloc fetge-intestí. B: s'han ressecat els segments laterals del lòbul hepàtic dret.

La causa més freqüent de fallida intestinal en el nen i principal indicació del trasplantament intestinal és la síndrome d'intestí curt (SIC).

sèptiques, ja de per sí prou habituals al TI. Quan és imprescindible (malaltia de Hirschsprung, pèrdua total del còlon), es pot trasplantar el cec i part del còlon ascendent.

ESCASSETAT DE DONANTS ADIENTS AL NEN DE MOLT BAIX PES

A l'àmbit pediàtric, un problema important és la dificultat per trobar donants adients al receptor de molt baix pes. El problema és especialment greu en els candidats a un THI (65% de tots els TI en el nen, d'acord amb la darrera actualització del Registre Internacional de TI), que habitualment són nens de molt baix pes, per la seva curta edat (el SIC, causa principal d'FI, esdevé habitualment en el període perinatal, i amb freqüència en prematurs d'un pes extremadament baix) i per desnutrició secundària a l'hepatopatia, vers a la qual aquests nens tenen una especial susceptibilitat. La cavitat abdominal està poc desenvolupada i té una capacitat reduïda com a conseqüència del SIC neonatal, cosa que obliga a utilitzar donants d'un pes menor al del receptor i limita encara més l'escassa disponibilitat de donants. Com a conseqüència de tot això, el temps d'espera dels candidats a THI supera els 10 mesos en llista i la mortalitat pretrasplantament en els menors de 2 anys s'acosta al 50%, mortalitat que habitualment es relaciona amb malaltia hepàtica terminal conseqüència del fracàs progressiu de la funció hepàtica mentre esperen el trasplantament.

Per evitar aquesta elevada mortalitat pretrasplantament s'han proposat diverses estratègies, que s'exposen tot seguit.

Referència precoç de nens amb FI que no es tracten adientment amb NP, sense esperar a que el nen desenvolupi un deteriorament físic i nutricional important. Els criteris de referència a un Centre de TI són:

- Colèstasi mantinguda tot i les mesures terapèutiques adients.
- En nens petits, pèrdua de dos de les quatre vies centrals habituals (dues jugulars internes, dues subclàvies). En nens més grans, pèrdua de tres de les sis vies centrals habituals (les anteriors més les femorals). Trombosi de la vena cava superior a qualsevol edat.
- Nens per sota de 2 desviacions típiques de pes i talla a la corresponent per la seva edat (corregida a l'edat gestacional en prematurs).
- Nens amb episodis recorrents de sèpsia.
- Nens amb pèrdues per pòsits intractables.
- Nens que no poden entrar en programes d'NP domiciliària.
- Nens amb intestí ultracurt, en els quals les possibilitats d'adaptació són nul·les.
- Nens amb mala qualitat de vida tot i no haver desenvolupat complicacions greus relacionades amb l'administració d'NP.

Ús d'estratègies quirúrgiques adreçades a incrementar les possibilitats d'accés al trasplantament. Fins al moment, s'han utilitzat les següents:

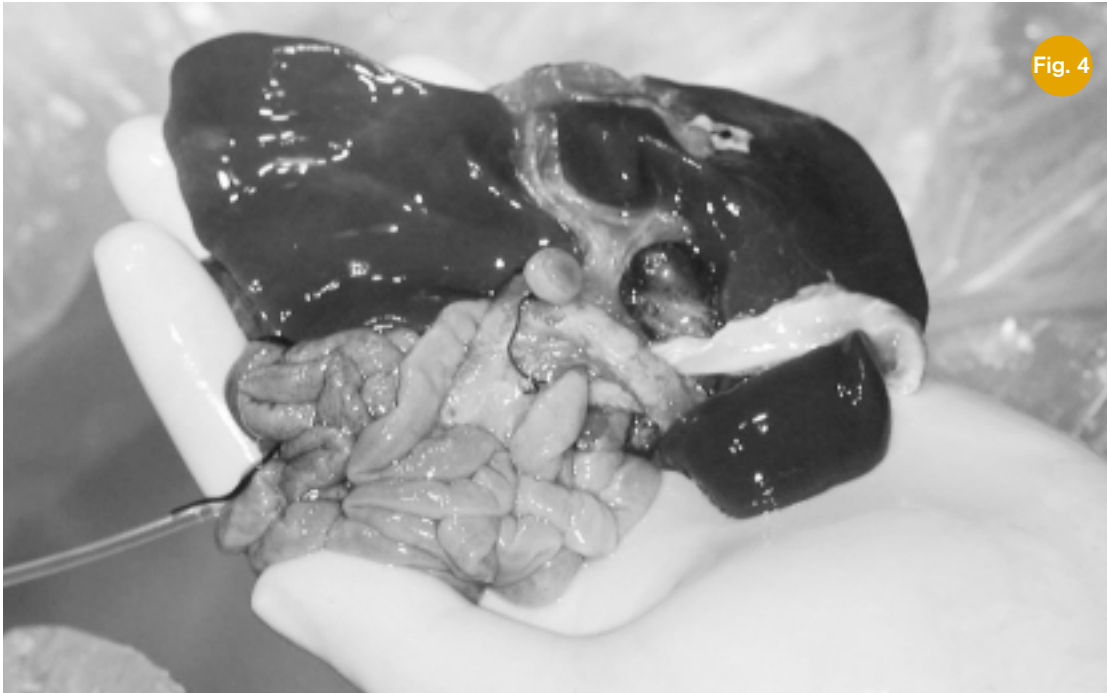


Fig. 4

Empelt procedent de donant neonatal per a trasplantament hepatointestinal (cas d'experiència personal).

- Reduccions hepàtiques *ex vivo*. S'ha emprat tant el lòbul dret com l'esquerre (Fig. 3) i permet utilitzar donants d'un pes fins a quatre vegades el del receptor. Eventualment, després de la revascularització, es pot a més a més ressecat una porció d'intestí mig si existís problema d'espai.
- Trasplantament seqüencial: utilitzant qualsevol de les tècniques alternatives de trasplantament hepàtic (reducció, bipartició o *split*, donant viu), es trasplanta primer el fetge (el temps d'espera en llista és molt menor). Amb això, la funció hepàtica es normalitzaria temporalment, milloraria l'estat nutricional del nen (que guanyaria, per tant, pes) i es podria realitzar un TIA uns mesos més tard, sense la urgència habitual en els candidats a THI determinada per la situació d'un fetge que falla.
- Trasplantament simultani d'ambdós òrgans per separat, tècnica que ha estat proposada per Tzakis i cols.
- Trasplantament hepàtic seguit de desdoblament i elongació intestinal. Aquesta tècnica, utilitzada per De Ville de Goyet i cols. en un cas, està indicada en nens amb FI per SIC que, per la longitud de l'intestí residual, podrien completar l'adaptació intestinal si disposessin de temps, i en els quals el principal factor limitant és el deteriorament de la funció hepàtica.

El TI es practica mitjançant tres modalitats tècniques: trasplantament d'intestí aïllat (TIA), trasplantament hepatointestinal (THI) i trasplantament multivisceral (TMV).

Trasplantament intestinal: causes de mort

Taula 2

Causas de mort

Causa	Nº casos	Causa	Nº casos
Sèpsia	166	Fallida hepàtica	7
Rebuig	33	Fallida multiorgànica	5
Limfoma	26	Trombosis/hemorràgia	5
Causas tècniques	26	Fallida renal	4
Respiratòries	22	Pancreatitis	3
Cerebrals	12	Hepatitis C	2
Cardíaques	9	Altres	19

Font: Registre Internacional de Trasplantament Intestinal. Dades actualitzades a 31 de maig de 2001 (inclou tots els TI, adults i nens).

EXPERIÈNCIA A ESPANYA

Des de juliol de 1997 s'han avaluat a l'Hospital Universitari La Paz (únic hospital que fins ara té experiència clínica a Espanya amb el procediment), 30 nens amb FI potencials candidats a TI. D'ells, 14 foren inclosos com a candidats: 8 a THI, 4 a TIA i 2 a TMV. Dos dels inclosos inicialment per a TIA esdevingueren posteriorment candidats a THI per progressió de la fibrosi hepàtica. Les causes d'FI foren SIC en 10 (4 per vòlvul, 3 per enterocolitis necrotitzant, 2 per atrèsia i 1 per isquèmia intestinal), trastorns de motilitat en 2 (1 Hirschsprung extens i 1 CIPOS) i diarrees en 2. Les mitjanes d'edat i pes foren de 0,9 anys i 6,6 kg, respectivament.

Cinc nens han estat trasplantats fins ara (3 THI, 2 TIA), amb un temps d'evolució que varia entre els 33 mesos i 1 mes. Els 5 nens estan actualment vius, 4 amb autonomia digestiva completa i lliures d'NP. En una nena sotmesa a TIA es va haver d'extirpar l'empelt per rebuig agut exfoliatiu per evitar la mort per sèpsia. Una nena desenvolupà als 6 mesos del trasplantament un trastorn limfoproliferatiu (limfoma de cèl·lules B) relacionat amb primoinfecció per virus d'Epstein-Barr. Fou tractada amb retirada d'immunosupressió i monoquimioteràpia de baixa dosi, i està en remissió després de 18 mesos d'evolució. En un dels THI es procedí a hepatectomia *ex vivo* del lòbul dret per desproporció entre pes de donant (12,5 kg) i pes del receptor (7 kg). En un nen de 4,5 kg sotmès a THI s'utilitzaren òrgans d'un donant neonatal (Fig. 4), i un nen candidat a THI ha rebut un segment lateral esquerre de fetge procedent de la seva mare (trasplantament de donant viu) i s'ha inclòs en llista per a TIA.

La mortalitat pretrasplantament esdevingué en 3 casos, tots en candidats a THI amb SIC i en nens de molt baix pes (4,5 kg, 5,2 kg i 5,7 kg). El temps d'espera fou de 315 dies de mitja. La mortalitat és superior si hom considera que altres 3 nens, referits d'altres centres, varen morir al poc temps d'ingressar, abans de que es poguessin solucionar els greus problemes aguts que presentaven, i abans de ser inclosos per tant com a candidats a TI.

TRASPLANTAMENT POSTOPERATORI

La immunosupressió es realitza amb quàdruple teràpia amb tacrolimus, esteroides, anticossos monoclonals antireceptors d'interleucina 2 i azatioprina o micofenolat mofetil. Recentment, s'està utilitzant la rapamicina com a inductor d'immunosupressió en substitució d'azatioprina. Els episodis de rebuig es tracten amb bols d'esteroides i, en cas de rebuig corticoreistent, les opcions són el micofenolat mofetil o els anticossos monoclonals anti-CD3 (OKT3). L'ús d'antibiòtics sistèmics, inclosos els antifúngics, és necessari atesa la colonització de l'intestí per gèrmens, l'increment de la translocació bacteriana secundària al dany de preservació, rebuig, estasi, etc., i al fet de que generalment aquests malalts són portadors de catèters centrals. L'ús d'antivírics (ganciclovir intravenós seguit d'aciclovir o ganciclovir oral) també és recomanable, així com la descontaminació selectiva intestinal durant els tres primers mesos posttrasplantament.

RESULTATS

Tot i que els resultats del TI milloren progressivament, es tracta d'un procediment encara penalitzat amb una elevada morbiditat i mortalitat. Certes peculiaritats anatòmiques i fisiològiques del tracte gastrointestinal, entre les quals destaquen la gran càrrega antigènica que suposa l'al·loempelt intesti-

nal i el fet que sigui un òrgan que fins i tot en condicions normals està colonitzat per gèrmens, són les responsables d'aquests pitjors resultats, si es comparen amb els corresponents a d'altres trasplantaments d'òrgans sòlids, especialment el trasplantament hepàtic. Com a conseqüència, les complicacions immunològiques i infeccioses són molt més freqüents en el TI, sent a més habitual l'associació d'ambdós fenòmens, doncs els episodis de rebuig trenquen la integritat de la paret intestinal i faciliten el pas de microorganismes a través de l'intestí (translocació bacteriana). La taula 2 mostra les principals causes de mort en el TI, segons el Registre Internacional de TI, en què destaquen com a primera causa la sèpsia, generalment associada a episodi previ de rebuig.

Un 75% dels pacients que sobreviuen al procediment aconseguixen autonomia digestiva completa i queden lliures d'NP. La qualitat de vida, estudiada recentment per Sudan, és bona, tot i que poc se sap de l'evolució a llarg termini dels supervivents.

.....
Manuel López Santamaría
 Unitat de Trasplantaments Digestius
 Departament de Cirurgia Pediàtrica
 Hospital Universitari La Paz, Madrid

TRASPLANTAMENT RENAL AMB DONANT VIU

El trasplantament renal amb donant viu (TRDV) és la millor opció terapèutica de la insuficiència renal terminal (IRT), i malgrat que en el nostre país ha estat una opció poc utilitzada, avui es revela com la major font potencial d'òrgans, perquè la donació de cadàver, fins i tot des de les altes taxes de donació nacionals, és insuficient com a font única d'òrgans per continuar disminuint les llistes d'espera per a trasplantament renal.

El trasplantament renal amb donant viu ofereix molts avantatges respecte a la donació de cadàver (Taula 1). D'una banda, la supervivència de l'empelt a curt, mig i llarg termini és superior a la del trasplantament amb donant cadàver. D'altra, la supervivència del receptor també és superior. La realització programada del trasplantament, de forma simultània amb la nefrectomia, permet optimitzar les condicions de donant i receptor, així com disminuir al mínim el temps d'isquèmia, i, amb això, la lesió secundària als fenòmens d'isquèmia-reperfusió. Cal destacar que la funció inicial dels empelts de donant viu és millor, doncs s'obté un 90% de bona funció inicial sense necessitat de diàlisi enfront al 75%

Nefrectomia laparoscòpica del donant viu de ronyó

La nefrectomia laparoscòpica es considera avui en dia la tècnica d'elecció per a l'extracció del ronyó destinat a trasplantament procedent del donant viu, doncs comporta menys molèsties i té una menor morbiditat en el postoperatori que la nefrectomia oberta. En aquest article s'aborden les principals característiques i l'estat actual d'aquesta tècnica jove i encara en evolució.

de mitja en els trasplantaments de donant cadàver. La funció retardada de l'empelt després del trasplantament és un reconegut factor pronòstic negatiu per a la supervivència de l'empelt.

Un altre factor a tenir en compte és que la incidència de rebuig després del trasplantament renal de viu és menor, amb la qual cosa es redueixen les necessitats de fàrmacs per a la prevenció del rebuig. Per últim, el trasplantament renal amb donant viu elimina l'espera i pot realitzar-se de forma programada, fins i tot abans de l'entrada en diàlisi.

A més a més, també és beneficiós per a la societat, per als altres malalts renals: d'una banda, perquè contribueix a disminuir les llistes d'espera

El trasplantament renal amb donant viu ofereix els millors resultats al pacient amb insuficiència renal terminal i és avui una font d'òrgans creixent gràcies a les noves tècniques mínimament invasives de la nefrectomia del donant.

Avantatges del trasplantament renal amb donant viu:

Taula 1

- Superior supervivència de l'empelt a curt, mig i llarg termini respecte al trasplantament amb donant cadàver.
- Superior supervivència del receptor.
- La realització programada del trasplantament, de forma simultània amb la nefrectomia, permet optimitzar les condicions de donant i receptor, així com disminuir al mínim el temps d'isquèmia i, amb això, la lesió secundària als fenòmens d'isquèmia-reperfusió.
- La funció inicial dels empelts de donant viu és millor: 90% de bona funció inicial sense necessitat de diàlisi, enfront al 75% de mitja als trasplantaments de donant cadàver (la funció retardada de l'empelt després del trasplantament és un reconegut factor pronòstic negatiu per a la supervivència de l'empelt).
- Menor incidència de rebuig després del trasplantament renal de viu i, per això, menors necessitats de fàrmacs per a la prevenció del rebuig.
- Eliminació de l'espera, doncs pot realitzar-se de forma programa fins i tot abans de l'entrada en diàlisi.

MODALITATS DE LA NEFRECTOMIA DEL DONANT VIU

Enguany es compleix el 50 aniversari de la primera nefrectomia del donant viu, realitzada a París el dia de Nadal de 1952: una mare donava un ronyó al seu fill de 22 anys en situació d'insuficiència renal terminal amb l'esperança de salvar-lo de la mort. El trasplantament fou un èxit, la funció inicial de l'empelt va ser bona i la donant es recuperà bé, tot i que un episodi de rebuig precoç conduí a la pèrdua de l'empelt, i, sent llavors la insuficiència renal terminal una malaltia letal, a la mort del receptor. Els trasplantaments renals amb donant viu entre germans bessons idèntics, que eliminaven el problema del rebuig, demostraren als anys cinquanta que la pràctica era viable i donaren l'impuls inicial que permetria el desenvolupament posterior dels trasplantaments. Des de llavors, la tècnica estàndard per extraure el ronyó del donant viu fou la nefrectomia oberta. Als anys noranta, el desenvolupament de la cirurgia mínimament invasiva trobava el seu camp ideal d'aplicació en el donant viu, una persona sana que no obté un benefici terapèutic directe de l'operació. A l'exigència de seguretat s'afegia el desig de disminuir el dolor en el postoperatori i la morbiditat, així com d'escurçar el període de recuperació. La primera nefrectomia laparoscòpica del donant viu (NLDV) es realitzà a Baltimore (EUA) el 1955. Des de llavors, la difusió d'aquesta tècnica ha estat global i avui s'està convertint en el nou estàndard (97% dels grans centres de trasplantament dels EUA).

ra (el receptor surt de la llista sense necessitat d'un òrgan de cadàver i previsiblement tindrà un empelt funcionant durant un temps més prolongat); d'altra, perquè té un menor cost (tant pel procediment com pel consum de fàrmacs).

NEFRECTOMIA DEL DONANT VIU

Les seqüeles de la nefrectomia en el donant viu han estat àmpliament estudiades al llarg dels darrers 50 anys. És conèixer que la nefrectomia en una persona sana no produeix insuficiència renal amb el temps ni altera l'esperança de vida dels donants. No obstant, per a garantir aquestes premisses és precís realitzar una avaluació del donant potencial exhaustiva que serveixi per determinar l'estat de la salut del donant, de la seva funció renal global i de la de cadascun dels ronyons per separat (el donant mantindrà sempre el millor dels seus ronyons en cas de funció desigual o anomalies lleus, com quists), així com per establir els riscos de la cirurgia. Com mostra de la importància de l'avaluació prèvia del donant per garantir al màxim la seva seguretat, cal destacar que una tercera part dels donants potencials no poden efectivament ser donants per presentar anomalies en l'avaluació que contraindiquen la donació.

La nefrectomia del donant viu és una cirurgia major i té uns riscos associats, riscos que són petits perquè es realitza en una persona sana però que són inevitables, fonamentalment riscos de morbiditat quirúrgica (dolor, problemes de la ferida, infecció, complicacions anestèsiques, etc.). No obstant, l'aplicació de les noves tècniques quirúrgiques mínimament invasives ha disminuït

notablement la morbiditat de la nefrectomia del donant viu i ha escurçat el període de recuperació després de la cirurgia, eliminant moltes de les reticències dels donants contra l'operació i augmentant el nombre de persones disposades a ser donants.

En conclusió, el TRDV, que ofereix els millors resultats al pacient amb insuficiència renal terminal, és avui una font d'òrgans creixent gràcies a les noves tècniques mínimament invasives de la nefrectomia del donant que permeten disminuir la morbiditat de la cirurgia augmentant amb això el nombre de donants potencials.

La nefrectomia laparoscòpica del donant viu s'està convertint en el nou estàndard, i és emprada en el 97% dels grans Centres de trasplantament dels EUA.

NEFRECTOMIA LAPAROSCÒPICA DEL DONANT VIU

Existeixen dos abordatges principals per a l'NLDV: a l'abordatge transperitoneal,

el més difós, s'accedeix al ronyó a través de la cavitat abdominal després d'obrir el peritoneu en l'espai parietocòlic; a l'abordatge retroperitoneal, s'accedeix directament al espai perirenal sense obrir el peritoneu. L'operació es du a terme omplint amb gas l'abdomen (neumoperitoneu) o el retroperitoneu, per crear un espai de treball, i inserint a la paret abdominal uns trocars mitjançant els quals s'introdueixen una òptica i els instruments de treball; la cirurgia es du a terme sota visió endoscòpica. Quan el nen està completament alliberat, s'obre una incisió petita (5-6 cm), generalment sobre el pubis o la zona periumbilical, i s'introdueix una bossa desplegable per a l'extracció. Finalment, es divideix el pedícul vascular, s'embossa el ronyó, s'extrau ràpidament a través de la incisió i se'l perfundeix amb una solució de conservació.

NEFRECTOMIA LAPAROSCÒPICA ASSISTIDA MANUALMENT

La nefrectomia laparoscòpica assistida manualment és una variant de l'NLDV en què, mitjançant un dispositiu, el cirurgià introdueix una mà dins de l'abdomen aprofitant la incisió d'extracció.

La utilització de la mà augmenta la seguretat del cirurgià, doncs conservar el tacte durant la intervenció compensa parcialment la manca de visió tridimensional i permet també la identificació de les estructures vasculars i el control en cas de sagnat agut. Els seus avantatges principals són la disminució del temps d'isquèmia calenta i l'escurçament de la corba d'aprenentatge.

Els desavantatges d'aquesta tècnica inclouen la necessitat d'una incisió una mica més gran, temps de recuperació del donant lleugerament superiors i l'elevat cost del dispositiu.

El temps mig de cirurgia de l'NLDV és significativament més llarg que el de la cirurgia oberta clàssica, unes 3 a 5 hores de mitja enfront a les 2-3 hores de la nefrectomia oberta. No obstant, el temps mig disminueix amb l'experiència, i s'estabilitza al voltant de les 3 hores. El sagnat durant la cirurgia és mínim, comparable al de la cirurgia oberta. El temps d'isquèmia calenta (temps des de l'oclusió de l'artèria renal fins a l'inici de la perfusió extracorpòria) oscil·la entre 3 i 10 minuts, estabilitzant-se en 2-4 minuts després de la corba d'aprenentatge, tot i que s'han comunicat temps més llargs en relació amb complicacions intraoperatòries o mala tècnica.

AVANTATGES DE LA NEFRECTOMIA LAPAROSCÒPICA DEL DONANT VIU

La nefrectomia laparoscòpica ofereix diversos avantatges respecte a la nefrectomia oberta, entre els que s'inclouen els següents.

Disminució del dolor i de la morbiditat postoperatoria. El consum d'analgèsics parenterals, el millor indicador del dolor postoperatori, disminueix a menys de la meitat amb l'NLDV. Les complicacions postoperatories són menys freqüents que amb la nefrectomia oberta i, en general, més lleus. La seva incidència varia entre el 4 i el 25% dels casos. Les més freqüents són la retenció aguda d'orina i les parestèsies de les zones de la cuixa i perineal.

Disminució de l'estada a l'hospital. L'estada mitja dels donants després de la laparoscòpia pot ser tan curta com 24 hores. En un estudi de les Universitats de Georgetown i Rochester (EUA), el 80% dels donants aconseguiren estades inferiors a 24 hores. En el nostre entorn el/la donant està en condicions d'alta entre el segon i el tercer dia.

Disminució del període de recuperació. L'NLDV té un període de recuperació després de la cirurgia signifi-

cativament més curt que el de la cirurgia oberta. El temps mig fins a la tornada al treball és de 2,5 a 3,5 setmanes més ràpid. En un dels estudis que compararen la recuperació entre ambdues tècniques s'observà que la

mitjana de temps necessària per recuperar al 100% l'estat previ a l'operació (temps necessari perquè el 50% dels donants ho aconseguiren) era de 33 dies per a l'NLDV, mentre que a les 6 setmanes el grup de cirurgia oberta encara no la havia assolit.

És interessant l'opinió dels donants sobre llur recuperació: després de la cirurgia oberta, el 84% dels donant

refereixen la presència d'efectes residuals (enduriment, molèsties, engrossiment de la ferida) enfront a un 18% després de la nefrectomia laparoscòpica. A més, el 100% dels donants del grup de nefrectomia laparoscòpica opinen que tornarien a realitzar la cirurgia enfront a només el 82% dels del grup de cirurgia oberta.

Per últim, cal esmentar que l'NLDV ofereix millors resultats cosmètics, doncs la incisió d'extracció queda amagada a la regió suprapúbica i les incisions dels trocars són petites.

INCONVENIENTS DE LA NEFRECTOMIA LAPAROSCÒPICA DEL DONANT VIU

Pel que fa als inconvenients de la nefrectomia laparoscòpia, el principal és la seva dificultat tècnica, juntament a una corba d'aprenentatge prolongada. Es calcula que per a superar la corba d'aprenentatge fan falta entre 30 i 50 casos començant des de zero, uns 20 si s'aprèn en un centre amb la tècnica establerta.

La corba d'aprenentatge pot associar-se amb complicacions intraoperatòries, fonamentalment lesió d'òrgans veïns (melsa, fetge i intestí), del propi ronyó i d'estructures vasculars durant la dissecció. La incidència d'aquestes complicacions arriba fins al 13% dels casos en algunes sèries.

Tot i que inicialment hom especulava sobre el possible efecte nociu del neumoperitoneu i del temps d'is-

Entre els avantatges de la nefrectomia laparoscòpica de donant viu s'inclouen la disminució del dolor i de la morbiditat postoperatoria, la disminució de l'estada a l'hospital i la disminució del període de recuperació.

LA NEFRECTOMIA LAPAROSCÒPICA DEL DONANT VIU A ESPANYA

Antecedents

Al nostre país, la primera NLDV fou realitzada el març del 2002 a l'Hospital Clínic de Barcelona per un equip multidisciplinari format per experts en cirurgia laparoscòpica i nefrectomia del donant viu. Des de llavors, és la tècnica d'elecció per a la nefrectomia del donant viu, i s'han dut a terme un total de 5 casos, tots amb èxit.

Situació actual

La situació general a Espanya, no obstant, és desfavorable per a la difusió de la tècnica. D'una banda, el trasplantament renal amb donant viu està poc desenvolupat al nostre país i l'experiència en nefrectomia del donant s'acumula en pocs Centres: dels 40 Centres amb unitat de trasplantament renal, només 14 han realitzat trasplantament amb donant viu als darrers 5 anys, tot sent la mitja d'activitat nacional de 1,34 TRDV per centre i any (entre 0,2-4,8). D'altra, la cirurgia laparoscòpica ha tingut un desenvolupament tardà en el món de la Urologia, especialment la nefrectomia laparoscòpica.

Expectatives

Tot el que s'ha exposat convida a la cautela a l'hora d'enfrontar-se a l'NLDV i dóna suport a la creació de centres d'excel·lència que permetin la realització de la tècnica sens menyscabament de les garanties de seguretat que el trasplantament viu requereix.

quèmia calenta en la funció renal de l'empelt, anàlisis més recents demostren que la laparoscòpia no té efectes nocius per al ronyó i que els resultats de supervivència de l'empelt són iguals als de les tècniques tradicionals. No obstant, el temps d'isquèmia ha de ser el mínim possible i aconseguir-ho depèn d'una perfecta coordinació entre tots els membres de l'equip, ja que els passos de divisió d'artèria i vena, embossat del ronyó i extracció han d'estar perfectament optimitzats. Temps d'isquèmia calenta superiors als 10 minuts s'associen a un augment de la funció retardada de l'empelt degut a necrosi tubular aguda.

INTRODUCCIÓ DE LA NEFRECTOMIA LAPAROSCÒPICA EN UN PROGRAMA DE TRASPLANTAMENT RENAL

Si hom considera que la nefrectomia laparoscòpica del donant viu és una de les cirurgies laparoscòpiques més difícils en Urologia, per estar associada a una corba d'aprenentatge llarga –no sempre exempta de complicacions–, i tractant-se d'una tècnica jove, encara en evolució, l'estratègia per a la seva introducció en un programa de trasplantaments té una importància cabdal.

Les garanties de seguretat per al donant i l'empelt constitueixen un requisit imprescindible, ja que una mala estratègia pot acompanyar-se d'un excés de complicacions durant la corba d'aprenentatge, i fins i tot d'algun fracàs, cosa que des del nostre punt de vista és inacceptable.

Les condicions bàsiques que ha de reunir l'equip quirúrgic són:

- Experiència en nefrectomia oberta del donant viu.
- Experiència en cirurgia laparoscòpica avançada.

Les complicacions són menys freqüents i en general més lleus amb l'NLDV que amb la nefrectomia oberta.

Poques persones a escala mundial reuneixen ambdues característiques, doncs en general els uròlegs amb experiència en nefrectomia oberta no tenen l'experiència en laparoscòpia avançada, i vice-

versa. L'estratègia d'introducció de la tècnica va, doncs, pel camí de la creació d'equips multidisciplinaris que reuneixin ambdós requisits o bé per la introducció progressiva de la tècnica sota la tutela d'un expert.

La formació específica o visita prolongada a un centre amb una alta activitat en NLDV i la recreació pas per pas de la tècnica en models animals i en casos clínics de nefrectomia per patologia es troben entre els passos previs a la iniciació en aquells centres que no disposen d'experiència. La laparoscòpia assistida manualment pot tenir un paper important en la fase inicial d'introducció de la tècnica en els centres amb menys experiència.

.....
I. Castellón Vela¹, Rafael Gutiérrez¹, Antonio Lacy² i Juan Alcover¹

⁽¹⁾Servei d'Urologia i Unitat de Trasplantament Renal

⁽²⁾Servei de Cirurgia,

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

L'experiència dels equips de trasplantament i el progrés en el coneixement de la immunologia del trasplantament han millorat enormement els resultats dels trasplantaments a curt termini: menys fracàs primari de l'empelt, menys rebuig agut i menys causes de pèrdua d'empelt degut a rebuig agut. Aquest fet, en conjunció amb l'actual manca d'òrgans i el progressiu envelliment dels donants, ha conduït cap a una ampliació dels criteris d'acceptació dels donants. Però, encara que els resultats immediats hagin estat suficients, sens dubte el grau de funció i supervivència assolit pels ronyons de més de 60 anys és pitjor que els de menys de 60 anys. A més, la qualitat de vida dels pacients amb funció renal subòptima ve sovint agreujada per l'anèmia, la hipertensió i la retenció hidrosalina. Aquest concepte ja hi és escrit als llibres de text dels anys setanta: l'èxit del trasplantament està directament relacionat amb la qualitat del ronyó del donant.

Quines estratègies hem de plantejar per tal de millorar el nombre i qualitat dels ronyons que oferim als nostres pacients? La primera, cau pel seu pes, és la donació de viu emparentat, la qual és quasi anecdòtica a Catalunya, mentre que en altres països occidentals suposa un 15-20% de les donacions. Aquesta estratègia implica augmentar el nombre de donants i millorar la qualitat dels òrgans. La segona, és millorar la qualitat del trasplantament que s'ofereix. Però, com es pot fer? La resposta podria ser augmentant la quantitat.

INTRODUCCIÓ I HIPÒTESIS ACTUALS

En la pèrdua crònica dels empelts per rebuig crònic o, més genèricament, per nefropatia crònica del trasplantament, intervien indubtablement mecanismes immunes, humorals i cel·lulars, propis del reconeixement de l'empelt com a no propi. La intensitat d'aquesta agressió immune és molt variable. Deixant a banda l'al·loresposta immune, podem plantejar el problema en els mateixos termes que ho fem davant d'un pacient amb insuficiència renal crònica. Dit d'una altra manera, l'evolució cap a la pèrdua de l'empelt en un receptor d'un ronyó subòptim ve guiada pels mateixos mecanismes implicats en la progressió de dany en el ronyó natiu.

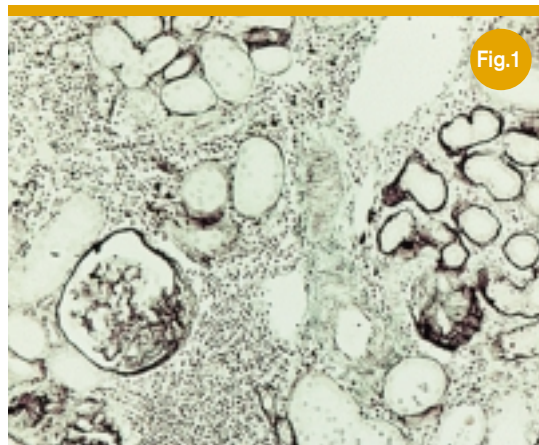
A tots els llibres de fisiologia renal es diu que el flux sanguini renal és un 20% de la despesa cardíaca, al voltant de 1,2 litres de sang per minut. En termes de flux per gram de teixit, és superior a qualsevol altre òrgan del cos, per exemple és qua-

Influència de la massa renal en el desenvolupament d'insuficiència renal crònica després d'isquèmia calenta prolongada

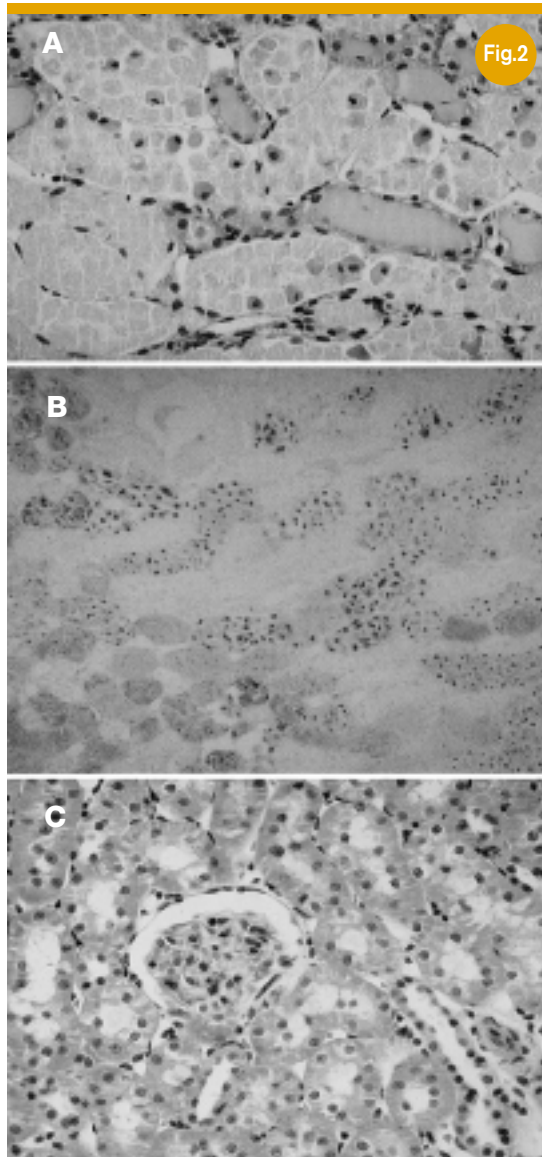
El premi 2001 al millor article publicat sobre trasplantament, convocat per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, fou atorgat al Dr. Josep M^a Cruzado pel seu treball –amb la col·laboració dels Drs. Joan Torras, Marta Riera, Inmaculada Herrero, Miguel Hueso, Luis Espinosa, Enric Condom, Nuria Lloberas, Jordi Bover, Jeroni Alsina i Josep M^a Grinyó– *Influence of nephron mass in the development of chronic renal failure after prolonged warm renal ischemia*, publicat a *Am J Physiol Renal Physiol*, agost 2000, que tot seguit hom resumeix.

tre vegades el del fetge o vuit vegades el coronari. La unitat bàsica de funcionament renal és la nefrona, i cada ronyó té entre 1 i 1,3 milions de nefrones, dependent de factors ambientals com la dieta de la mare durant l'embaràs; per exemple, hi ha una relació directa entre el contingut de proteïnes a la dieta de la mare i el nombre de glomèruls al néixer.

Les nefrones han de fer front a una exigent demanda, ja que han de filtrar aproximadament 180 litres al dia, dels quals només se'n eliminarà en forma d'orina una petita proporció. Què succeeix quan a un pacient se li practica una nefrectomia, i perd la meitat de la seva massa renal funcionant? Sortosament, la capacitat d'adaptació de les nefrones permet assumir la demanda sense grans repercussions clíniques, encara que amb els anys pot aparèixer una certa tendència a patir una lleugera hipertensió.



Lesions renals cròniques a les 52 setmanes després de 60 minuts d'isquèmia calenta i nefrectomia contralateral: esclerosi glomerular, atròfia tubular, fibrosi intersticial, infiltrat intersticial i hiperplàsia intimal.



Lesions renals a les 24 h després de 60 minuts d'isquèmia calenta. No hi ha diferències entre animals amb 1 (1WIK) o dos ronyons (2WIK) respecte al grau de necrosi (A) o apoptosi (B) de les cèl·lules tubulars renals. Al panel C es representa un ronyó normal sense isquèmia amb l'arquitectura renal conservada.

Si tenim en compte que en un ronyó adult no es poden formar noves nefrones, després de la reducció de massa renal, el filtrat glomerular per nefrona augmenta a la vegada que aquestes nefrones s'hipertrofen, com van demostrar per primera vegada Addis i Oliver en conills. A partir d'una reducció crítica de nefrones, per exemple en models de nefrectomia 5/6, la capacitat compensatòria es veu superada i, a la vegada que augmenta el filtrat glomerular per nefrona o hiperfiltració, apareix hipertensió glomerular, probablement per la pèrdua de la capacitat reguladora del flux per l'arteriòla aferent, i s'endeguen els mecanismes que produiran pèrdua progressiva de nefrones i dipòsit de matriu extracel·lular. Aquesta teoria, proposada per Barry Brenner als anys setanta, continua vigent com a concepte, tot i que matisada pels recents avenços en el coneixement de la progressió del dany renal.

Al Servei de Nefrologia de l'Hospital de Bellvitge ens preocupa des de fa anys la lesió d'isquèmia i reperfusió. Això no és un caprici, sinó que es deriva del fet que fins a un 30% dels malalts precisen diàlisi postrasplantament degut a necrosi tubular aguda i, el que és més important, segons els nostres resultats, la presència de necrosi tubular aguda implica una pitjor supervivència de l'empelt, especialment quan l'empelt és subòptim.

La lesió d'isquèmia i reperfusió és inherent al trasplantament. El ronyó del donant cadàver pateix alteracions de la perfusió durant l'agonia i dany durant la preservació en fred. Durant la reperfusió es generen radicals lliures d'oxigen i es desencadena una lesió inflamatòria, els actors fonamentals de la qual són l'endoteli i els leucòcits. Habitualment trasplantem un sol ronyó, és a dir, la meitat de la massa renal, i aquest ronyó, a banda de les agressions immunes, pateix sempre una lesió inflamatòria d'isquèmia i reperfusió que comporta una pèrdua afegida de massa renal. Per tant, el futur del trasplantament deriva de la qualitat de l'òrgan però també de la gravetat de la lesió d'isquèmia i reperfusió.

En un treball previ realitzat en rates vam demostrar que en afegir 60 minuts d'isquèmia calenta a un animal nefrectomitzat s'indueixen unes lesions cròniques que s'assemblaven a les de la nefropatia crònica del trasplantament, i que aquestes lesions eren més greus i d'aparició més ràpida si l'animal era anyenc. Aquestes lesions consistien en glomerulosclerosi, hiperplàsia intimal, atròfia tubular i fibrosi intersticial (Fig. 1).

Tornant a la qüestió inicial, com es pot millorar el resultat del trasplantament en casos de donant subòptim? Una resposta és que l'oferta de massa renal es pot millorar trasplantant dos ronyons, el que s'anomena trasplantament renal doble. La hipòtesi del nostre treball era tan simple com aquesta: si un ronyó sotmès a una greu agressió d'isquèmia, tal com podria succeir amb els òrgans procedents d'un donant a cor aturat, desenvolupa lesió renal crònica, què passaria si en lloc d'haver un sol ronyó es mantinguessin els dos ronyons?

MATERIALS, MÈTODES I RESULTATS

Es van definir quatre grups experimentals utilitzant rates mascle Sprague-Dawley: animals amb dos ronyons (2NK), amb un ronyó (1NK), amb dos ronyons amb isquèmia calenta de 60 minuts bilateral (2WIK) i amb un únic ronyó sotmès a 60 minuts d'isquèmia calenta (1WIK).

El disseny del treball tenia dues parts diferenciades. La primera es centrava en l'estudi de les lesions agudes derivades de la lesió d'isquèmia i reperfusió, doncs podia succeir que la gravetat de les lesions agudes depengués de la presència d'un o dos ronyons i d'això se'n derivés una diferent evolució a llarg termini. Per a valorar

aquestes lesions agudes els animals es van seguir 24 hores i 7 dies. Vam comprovar com el grau d'insuficiència renal després de la isquèmia era similar entre el grup amb un o dos ronyons, tot i que la creatinina es normalitzava abans en el grup amb dos ronyons. Les lesions histològiques de necrosi i apoptosi a les cèl·lules epitelials renals, així com l'infiltrat leucocitari, eren similars als dos grups (Fig. 2). Pel que fa al grau de lesió aguda, sembla doncs que oferir més massa renal no atenua aquesta lesió i, per tant, la més ràpida recuperació de la funció renal al grup amb dos ronyons pot simplement reflectir la suma del filtrat glomerular dels dos ronyons. Aquests resultats estaven d'acord amb els publicats per altres autors com Fried. Fins i tot, en estudis duts a terme als anys vuitanta per Finn –realitzant isquèmia renal unilateral–, o bé per Coffman –trasplantant un ronyó–, en deixar els ronyons nadius funcionants s'observava que la presència de massa renal funcionant agreujava les lesions agudes d'isquèmia i reperfusió, o bé retardava la seva recuperació.

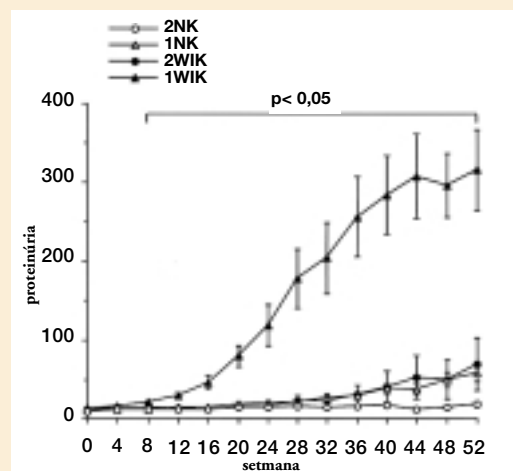
Tot i la igualtat de dany agut, l'evolució crònica de les lesions era completament diferent en funció de si hi havia un o dos ronyons. Aquests animals els vam seguir durant 52 setmanes, i a la fi del seguiment eren sotmesos a monitorització amb mesura continua de la pressió arterial, mitjançant catèter arterial, i a cateterització per separat dels urèters, per tal de recollir orina i poder calcular per a cada un dels ronyons l'aclariment d'inulina i paraminohipurat com a mesura del filtrat glomerular i flux plasmàtic renal, respectivament.

Després de recuperar-se del fracàs renal agut, l'aclariment de creatinina s'igualava en els dos grups i era idèntic al dels animals sense isquèmia, tant monorrens com amb dos ronyons. Això volia dir que el filtrat per nefrona era superior al grup monorré amb isquèmia que al grup amb dos ronyons amb isquèmia. Progressivament, els animals monorrens amb isquèmia (1WIK) desenvolupaven proteïnúria i el seu aclariment de creatinina anava minvant fins aparèixer insuficiència renal progressiva amb traducció histològica en forma de glomerulosclerosi, hiperplàsia intimal i dany tubulointerstitial. En canvi, als animals amb dos ronyons sotmesos a isquèmia (2WIK), després de recuperar-se del fracàs renal agut, encara els hi quedava suficient massa renal per tal d'evitar l'aparició de proteïnúria, insuficiència renal i lesions histològiques de dany renal crònic (Fig. 3).

Es va analitzar la funció de cada ronyó per separat a les 52 setmanes de seguiment. El grup monorré amb isquèmia (1WIK) presentava una clara reducció de flux plasmàtic renal i del filtrat glomerular respecte al control (2NK). En canvi, el grup amb dos ronyons amb isquèmia (2WIK) i

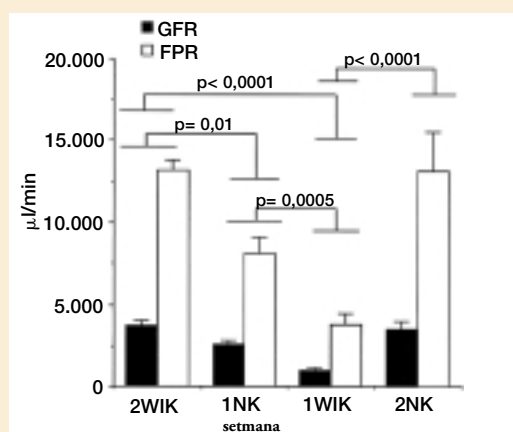
Proteïnúria durant el seguiment de 52 setmanes.

Fig.3



Estudis funcionals renals a les 52 setmanes. GFR i FPR es van determinar mitjançant aclariment d'inulina i PAH, respectivament.

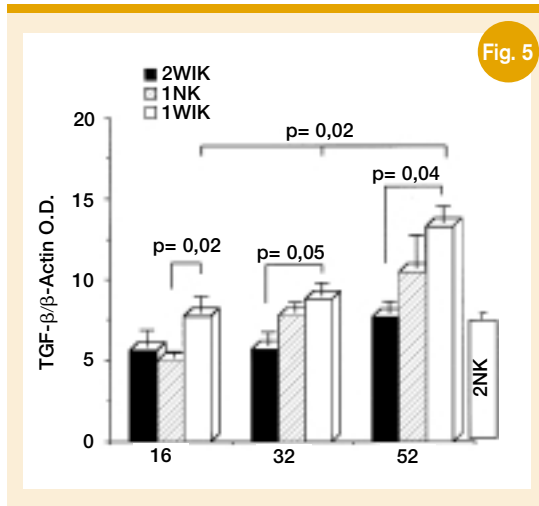
Fig. 4



el grup monorré (1NK) presentaven uns valors funcionals similars als del control amb dos ronyons sense isquèmia (2NK) (Fig. 4). Es va seguir un grup amb dos ronyons, un dels quals havia patit isquèmia i l'altre no. Es va poder comprovar com a les 52 setmanes el ronyó que havia patit isquèmia suportava el 40% de la funció i l'altre el 60%, sent la suma dels dos similar a la del control. Semblava doncs que després de la isquèmia el ronyó havia perdut com a mínim un 10% de la seva funció, i que aquesta funció perduda la compensava el ronyó contralateral.

CONCLUSIONS

Segons els resultats del treball, es pot hipotetitzar que després de la nefrectomia i la isquèmia es perd com a mínim el 60% de nefrones, les nefrones que queden s'hipertrofen i filtren més proteïnes, la proteïnúria exerceix dany tubular que fa



mRNA de TGF-beta 1 a teixit renal, a les 16, 32 i 52 setmanes de seguiment.

perdre més nefrones, i el fenomen s'autoalimenta. Entre els mecanismes involucrats en aquestes lesions cròniques relacionades amb la reducció de massa renal, la inducció de *transforming-growth factor beta 1* hi pot jugar un paper central. Segons els nostres resultats, que demostren una evident inducció d'aquest factor de creixement a les cèl·lules tubulars i de la paret vascular en el grup monorré amb isquèmia, es pot establir la següent hipòtesi de treball. Després d'una agressió com la isquèmia es produeix l'alliberament de factors de creixement involucrats en la reparació tissular, entre ells el *transforming-growth factor beta 1*. Com hem comentat, una vegada reparades les lesions, hi ha una pèrdua de nefrones, de tal manera que les que queden hiperfiltren, i la pressió d'estirament sobre les cèl·lules mesangials induïx el *transforming-growth factor beta 1*. També la reducció de massa renal induïx la síntesi d'angiotensina 2 i aquesta afavoreix l'alliberament de *transforming-growth factor beta 1* de les cèl·lules tubulars renals. Fins i tot, la proteïnúria afavoreix l'expressió de molècules d'adhesió i per tant d'infiltrat leucocitari, que també és capaç d'alliberar *transforming-growth factor beta 1*. Aquest factor de creixement augmenta la síntesi i inhibeix la degradació de la matriu extracel·lular, a la vegada que promou la transformació de la cèl·lula tubular renal en miofibroblast, fenomen que acaba provocant l'esclerosi renal. En aquesta situació de dany renal crònic s'ha proposat que fàrmacs com els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina 2 o els antagonistes del receptor de l'angiotensina 2 podrien ser útils.

Segons el nostre treball, aquest cercle patogènic es pot trencar de soca-rel augmentant la massa renal: si després d'una greu agressió sobre els ronyons hi ha suficient massa renal, no hi ha hiperfiltració, no augmenta el *transforming-growth factor beta 1* i no es produeix l'esclerosi renal (Fig. 5). Per tant, aquest treball dona base teòrica per

tal de comprovar clínicament la utilitat del doble trasplantament a fi de millorar els resultats a llarg termini en casos de ronyons subòptims degut a un greu episodi d'isquèmia, per exemple més de 45 minuts d'isquèmia calenta o una isquèmia freda superior a 36 hores.

RECOMANACIONS

El nostre centre és pioner a Catalunya en la realització de doble trasplantament renal en cas de ronyons subòptims, fonamentalment aquells provinents de donants anyencs. L'estratègia del doble trasplantament no és exclouent amb d'altres, com escurçar el temps de preservació renal. Encara més, cal actuar amb prudència i evitar la reducció del nombre de trasplantaments, és a dir, realitzar un doble trasplantament quan en realitat el trasplantament simple podria ser igualment viable. Hem de tenir present que la finalitat del doble trasplantament és augmentar el *pool* de donants aprofitant òrgans que per les seves característiques no es podrien trasplantar per separat. Personalment crec que de l'anàlisi dels resultats a llarg termini es podran extreure conclusions de gran importància clínica.

Per acabar, voldria plantejar les següents reflexions. En primer lloc, l'evolució del trasplantament renal, encara que modulada per factors immunològics, ve regida pels factors de progressió de dany renal comuns a qualsevol nefropatia. En segon lloc, el coneixement científic progressa i es genera una quantitat d'informació enorme cada vegada més elemental. De tant en tant, cal tornar a conceptes més genèrics i clàssics, per exemple el de la teoria de la hiperfiltració, i revisar-los aplicant els coneixements actuals. Això facilita la comprensió dels problemes clínics i la generació d'alternatives terapèutiques.

.....
Josep M^a Cruzado

Servei de Nefrologia

Unitat de Trasplantament Renal

Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Barcelona

Adjudicació Beques de l'FCT per a la recerca – 2003

La Fundació Catalana de Trasplantament ha concedit tres beques destinades a fomentar la recerca científica en el trasplantament d'òrgans per a l'any 2003, dotades cadascuna amb 13.823,28 € i una d'elles finançada amb el suport econòmic directe de la companyia ROCHE FARMA S.A.

- “Estratègies d'obtenció i trasplantament de cèl·lules pancreàtiques diferenciades a partir de cèl·lules mare embrionàries: aproximació a una futura aplicació a la teràpia cel·lular.”

Judit Jané Valbuena

- “Nefrotoxicitat induïda per l'associació d'anticalcineurínics i sirolimus: paper de la glicoproteïna P.”

Álex Gutiérrez Dalmau

- “Estudi de la lesió d'isquèmia-reperfusió en el trasplantament hepàtic porcí. Valoració de l'administració de prostaglandina E1 per via portal durant la fase de revascularització de l'empelt hepàtic.”

Marcelo Cechinel Reis

Adjudicació Premi a la millor ponència sobre trasplantament

El premi a la millor ponència sobre trasplantament presentada a qualsevol congrés celebrat a Espanya o a l'estranger durant el període comprès entre l'1 d'octubre de 2001 i el 30 de setembre de 2002, atorgat per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, ha recaigut en el **Dr. F. Fernández Avilés**, de l'Hospital Clínic de Barcelona, per la seva ponència “*Home-based autologous stem cell transplantation: a single-center experience*”, presentada al *28th Meeting of The European Blood and Marrow Transplant*, celebrat a Montreux, Suïssa, del 24 al 27 de març de 2002.

Adjudicació Premi de l'FCT al millor article publicat sobre trasplantament

El premi al millor article sobre trasplantament publicat en una revista científica entre l'1 de maig de 2001 i el 30 d'abril de 2002, convocat conjuntament per la Fundació Catalana de Trasplantament i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, ha estat atorgat a la **Dra. Núria Lloberas**, del Laboratori de Nefrologia Experimental de l'Hospital de Bellvitge (Hospitalet de Llobregat), pel treball “*Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids. Prevention by antioxidant treatment*”, publicat a *THE FASEB Journal Express* a l'abril de 2002.

7è CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT



Barcelona, 2-5 de febrer de 2003

Seu

Hotel Rey Juan Carlos I
Av. Diagonal, 661-671
08028 Barcelona

Secretaria tècnica i científica

AOPC-7è Congrés de l'FCT
Edifici Colón
Avda. Drassanes, 6-8, 19º
08001 Barcelona
Tel.: (34) 933 027 541
E-mail: congress@aopc.es

Comitè Organitzador

President: C. Margarit
Vice-president: A. Rimola
Tresorer: R. Charco
Secretari: J. Martorell
Vocals: S. Gil-Vernet,
J.M. Puig, E. Roig, J. Vilardell

Projecte INTERCATT 2002

Aquest any, el Projecte INTERCATT ha acollit quatre professionals metges procedents d'Iran, Tunísia, Veneçuela i Colòmbia. En el seu país d'origen, tots els participants del projecte d'aquest any reparteixen el seu treball entre la Coordinació Regional i la Coordinació Hospitalària de Trasplantament. En aquests països, el nombre més important de trasplantaments són procedents de donant viu, degut en part a l'escàs desenvolupament de la xarxa d'organització i de coordinació que permet detectar i fer efectiva la donació de donant en mort cerebral.

Durant la seva estada a l'Organització Catalana de Trasplantament i als hospitals col·laboradors (H. de la Vall d'Hebron, H. de Bellvitge, H. Clínic i H. de Sant Pau), els membres del Projecte han tingut l'oportunitat de conèixer i participar en totes les activitats relacionades amb el procés de la donació. També han participat en les tasques de coordinació i suport logístic necessàries per a poder fer efectiu un trasplantament. Després de dos mesos d'estada a Catalunya, els integrants del Projecte INTERCATT d'aquest any han rebut un certificat acreditatiu emès per la Universitat de Barcelona.

Jornades de Coordinadors de Vic

Els dies 8 i 9 d'octubre van tenir lloc, a l'Hotel NH Ciutat de Vic, les Jornades de Coordinadors hospitalaris de trasplantament de Catalunya, organitzades per l'OCATT, amb la finalitat de reunir als professionals de l'obtenció d'òrgans i teixits de tots els Centres autoritzats a Catalunya en aquest àmbit.

En aquestes Jornades es van debatre temes relacionats amb el procés de l'obtenció i el trasplantament d'òrgans, com ara les negatives a la donació, el donant viu i els límits a la donació d'òrgans. D'altra banda, es van abordar també aspectes relatius al nostre sistema organitzatiu.

Les Jornades van comptar amb representants de gairebé tots els Centres generadors de Catalunya.

Activitat de donació i trasplantament a Catalunya gener-octubre 2002

		DONANTS				
		Potencials	No vàlids			Vàlids
			Negativa familiar	Negativa judicial	Causa mèdica	
Activitat gener - octubre	2001	295	65	4	22	204
	2002	301	68	1	36	196
	Desviació 2002/2001	+2%				-4%

		TRASPLANTAMENTS					
		Ronyó	Fetge	Cor	Pulmó	Pàncrees	TOTAL
Activitat gener - octubre	2001	322	161	42	22	20	567
	2002	313	164	45	31	17	570
	Desviació 2002/2001	-3%	+2%	+7%	+41%	-15%	+1%

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

DIRECCIÓ: Carles Margarit i Jordi Vilardell

COMITÈ DE REDACCIÓ: Ramón Charco, Maria Jesús Félix, Carles Margarit i Jordi Vilardell

SECRETÀRIA DE REDACCIÓ: Roser Vicente

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

EDITOR: Adolfo Cassan

COORDINACIÓ: Pablo Stajnsznajder

ASSESSORAMENT LINGÜÍSTIC: Mònica Noguero

DISSENY I MAQUETACIÓ: Julio Tena

PRODUCCIÓ: Letramédica scp.

E-MAIL: 19515psh@comb.es

REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:

Fundació Catalana de Trasplantament

Carrer Muntaner, 292, 3er, 2a

08021 Barcelona

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

web: www.fcctransplant.org



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